

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة امحمد بوقرة بومرداس

UNIVERSITÉ M'HAMED BOUGUARA BOUMERDES



FACULTÉ DES SCIENCES

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de projet de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème :

**Impact du dysfonctionnement thyroïdien sur les marqueurs
du Syndrome Métabolique chez les patients
atteints d'Hypothyroïdie Infraclinique**

Présenté par :

Melle **DJETTEN Yassamine Charifa**

Mme **OUNIS Kamélia Chiraz**

Soutenu devant le jury composé de :

Mme **AROUNE. D**

MCB (UMBB)

Présidente de jury

Mme **AHMED ALI. L**

MCB (CHULD)

Promotrice

Mme **FAZOUANE. F**

Professeur (UMBB)

Co-promotrice

Mme **BRENKIA. O**

MCB (UMBB)

Examinatrice

Année universitaire : 2018-2019

Remerciements

Nous tenons, avant tout à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, de nous avoir donné la volonté et le courage d'accomplir ce travail.

Nous voudrions exprimer toute notre reconnaissance à notre promotrice Mme AHMED ALI Leila pour sa disponibilité et ses précieux conseils, qui ont contribué à réaliser notre mémoire.

Un grand merci à notre Co promotrice, Mme FAZOUANE Fethia pour sa confiance ses conseils et son soutien qui ont constitué un apport considérable ainsi que sa présence à chaque fois que nous avons sollicité son aide.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury :

A Mme AROUNE Djamila de l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire.

A Mme BRENKIA Ounassa pour l'intérêt qu'elle a porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par ses propositions .

Nous remercions également Mme AISSAT Faiza de nous avoir accordé des entretiens et avoir répondu à nos questions sur la partie statistique de ce travail.

Nous tenons à témoigner toute notre reconnaissance à Mme KASDI, pour son aide si précieuse au sein du laboratoire central.

Nous remercions nos très chers parents pour leur soutien constant et leurs encouragements ainsi que toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mon très cher père Abdel Madjid

Je me rappelle du premier jour où tu m'avais pris à l'école pour la première fois, tu m'avais dit : « ne t'inquiète pas ma fille, tu seras la première de ta classe... » tes paroles se réalisent aujourd'hui je suis la première de ma promotion grâce à toi. Merci d'avoir été toujours là pour moi, de m'enrichir de ton expérience qui m'a permis de mieux comprendre la vie, tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour ta persévérance et ton perfectionnisme.

A ma très chère mère Rosa

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi, tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils m'ont toujours guidé vers la réussite. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et de ne jamais te décevoir.

A mon cher mari Mohamed

Depuis le jour où je t'ai connu, ma vie est comblée de bonheur, de joie et d'amour. Tu as supporté mes caprices et mes crises de colères, tu as toujours su trouver les mots qui conviennent pour me remonter le moral. Merci pour tes encouragements, ta patience, ta gentillesse dont tu m'as entouré. Que dieu nous accorde un meilleur avenir.

A mes frères et sœurs Axel, Mélissa, Katia et Adem

Pour toute l'ambiance dont vous m'avez entouré, pour toute l'affection, l'amour et les joies d'enfances que nous avons partagées, je vous dis merci d'avoir cru en moi chacun à sa manière.

A mon binôme Yassamine

Malgré toutes les difficultés nous étions complices. Je te remercie pour ta bonne humeur et tes efforts.

A ma meilleure copine Khadidja

Je te remercie pour ton soutien moral, pour les moments inoubliables et les fous rires que nous avons vécus ensemble.

Kamélia

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A ma douce et tendre maman, mon exemple éternel et ma source de joie et de bonheur. Celle qui s'est toujours sacrifiée pour me voir réussir.

Quoique je puisse dire et écrire je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance.

Puisse Dieu tout puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon grand frère Nassim.

A mes cousines Soussou et Mina, merci pour votre présence chaleureuse et bienveillante durant tout mon cursus.

A ma meilleure amie Izhar, pour toi et ces fabuleux moments qu'on a passé depuis notre enfance jusqu'à aujourd'hui, et pour tout le soutien que tu m'as apporté depuis tant d'années.

A mon binôme Kamelia qui a toujours su trouver les mots pour me reconforter et m'encourager durant l'élaboration de ce mémoire.

Yassamine

Table des matières

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	
I. Rappel anatomique de la thyroïde.....	2
1. Physiologie	2
3-1. Structure moléculaire des hormones thyroïdiennes et de la thyroïdostimuline (TSH).....	2
3-1-1. Structure des hormones thyroïdiennes.....	2
3-1-2. Structure de la thyroïdostimuline (TSH).....	3
3-2. Biosynthèse de la thyroïdostimuline (TSH) et des hormones thyroïdiennes.....	4
2. Histologie	6
3. Les rôles des hormones thyroïdiennes.....	7
4. Les perturbateurs de la thyroïde : Environnement et nutrition.....	8
5. Hypothyroïdie	8
6. Hypothyroïdie infraclinique.....	9
7-1. Diagnostic clinique	9
7-2. Le diagnostic biologique	9
7-3. Etiologie	10
II. Syndrome métabolique dans l'hypothyroïdie infraclinique	10
1. Syndrome métabolique	10
2. Relation entre les hormones thyroïdiennes et le métabolisme glucidique	11
2-1. La glycémie dans l'hypothyroïdie infraclinique.....	11
2-2. Action de l'insuline.....	12
2-3. Effet des hormones thyroïdiennes sur l'insuline dans l'hypothyroïdie infraclinique.....	12
3. Relation entre les hormones thyroïdiennes et le métabolisme lipidique.....	12
3-1. La biosynthèse du cholestérol.....	13
3-2. La biosynthèse des triglycérides.....	14
3-3. Métabolisme des lipoprotéines.....	16
3-4. Les anomalies lipidiques liées à l'hypothyroïdie infraclinique	17
III. Relation entre l'hypothyroïdie infraclinique et les marqueurs du syndrome métabolique.....	17
1. Hypothyroïdie infraclinique et obésité.....	17
1-1. Lien moléculaire entre obésité viscérale et syndrome métabolique.....	18
2. Hypothyroïdie infraclinique, insulinoresistance et diabète de type 2.....	18
2-1. Les conséquences de l'insulinorésistance au niveau du métabolisme lipidique et glucidique.....	19
3. L'hypothyroïdie infraclinique et son influence sur les LDL ;HDL ;Triglycérides et cholestérol en vue biochimique.....	19
4. Hypothyroïdie infraclinique et risques cardiovasculaires.....	20

MATERIELS ET METHODES

I.	Identification des patients	21
II.	Matériel.....	22
	1. Matériel biologique.....	22
	2. Matériel non biologique	22
III.	Méthodes.....	23
	1. Principe de la technique chimiluminescence CLIA.....	23
	2. Dosage de la thyroïdostimuline (TSH) et de la thyroxine libre (FT4).....	23
	2-1.Mode opératoire.....	24
	3. Dosages biochimiques.....	24
	3-1.Dosage du cholestérol total.....	25
	3-1-1.Principe : méthode colorimétrique enzymatique	25
	3-2. Dosage des triglycérides.....	25
	3-2-1.Principe	25
	3-3. Dosage des HDL Cholestérol (HDL-c)	25
	3-3-1.Principe	25
	3-4. Dosage des LDL cholestérol (LDL-c).....	26
	3-5. Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale HGPO.....	26
	3-5-1.Principe de la mesure de la glycémie.....	26
IV.	Etudes statistique.....	27

RESULTATS ET DISCUSSION

I.	Résultats.....	28
	1. Analyse des caractéristiques de la population générale.....	28
	1-1. Répartition de la population étudiée selon le sexe	28
	1-2. Répartition de la population étudiée selon l'âge.....	28
	2. Analyse des paramètres hormonaux et biochimiques	29
	2-1.Analyse des paramètres hormonaux	29
	2-1-1. Répartition de la population selon le taux de la thyroïdostimuline (TSH)..	29
	2-2.Analyse des paramètres biochimiques.....	30
	2-2-1. Evaluation du bilan lipidique dans la population étudiée	30
	a. Répartition de la population selon le taux de LDL.....	30
	b. Répartition de la population selon le taux de HDL.....	31
	c. Répartition de la population selon le taux de cholestérol total.....	31
	d. Répartition de la population selon le taux de triglycéride.....	32
	2-2-2. Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)	33
	3. Etude des corrélations.....	33
	3-1. Correlation entre le taux de TSH et LDL.....	33
	3-2.Correlation entre le taux de TSH et HDL.....	34
	3-3.Correlation entre le taux de TSH et le cholestérol total.....	35

3-4. Correlation entre le taux de TSH et la triglycéride	36
3-5. Correlation entre le taux de TSH et glycémie à t=0.....	37
3-6. Correlation entre le taux de TSH et glycémie à t=2h.....	38
II. Discussion.....	40
CONCLUSION ET PERSPECTIVE.....	44
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	45

Liste des abréviations

AA: Acide aminé

AC: Anti-corps

AG: Anti-gène

AMPPD: 3-4methoxyspiro1,2-dioxetane-3,2-tricyclo-4-yl-phenyl phosphate

APO: Apolipoprotéine

ATP: Adénosine-Triphosphate

C: cholestérol

C.E: Cholestérol esterifié

CETP: Cholesteryl ester transfer protein

CHER/CE: Cholestérol-esterase

CHOD: Cholestérol oxydase

CLIA: Chimiluminescence

CM : Chylomicrons

DIT: Diiodotyrosine

ECG : Electrocardiographie

EMSE: N-ethyl-N-(3-méthylphényl)-N'-succinylethylènediamine

FSH: Hormone folliculo-stimulante

FT4: Free thyroxine

G6-PDH : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

GK: Glycerol kinase

GLUT: Glucose transporter

GPO: Glycérol phosphate oxydase

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

HDL: High Density Lipoproteins

HGPO: Hyperglycémie provoquée par voie oral

HI : Hypothyroïdie infraclinique

HK : Hexokinase

HMG-CoA : Hydroxy-méthyl-glutaryl-Coenzyme A

HOMA: Homeostasis Model Accessment of insulin resistance

HT: Hormones thyroïdiennes

IL6: Interleukine 6

IR: Insulino-resistance

IRMA: Immunoradiometricassay

IRS: Insulin receptor substrate

LDL: low density lipoprotein

LH: Hormone lutéinisante

LPL: Lipoprotéine lipase

LRP1: Low density lipoprotein receptor-related protein 1

MIT: Monoiodotyrosine

PCA: Phosphatidyl choline cholesterol acyl transferase

PCSK9 : Protéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9

PI3-kinase: Phosphoinositide 3-kinase

PMT : Photomultiplicateur

POD : Peroxydase

PT : Perturbateurs de la thyroïde

RIA: Radioimmunoassay

SM: Syndrome métabolique

SREBP-2: Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2

T3: Tri-iodothyronine

T4: Tétrai-iodothyronine ou thyroxine

TG: Thyroglobuline

TG: Triglyceride

TNF α : Tumor necrosis factor

TPO: Thyroperoxydase

TRH : Thyreotropin Releasing Hormone

TSH: Thyroïde Stimulating Hormone

VLDL: Very Low Density Lipoproteins

β HCG: Human chorionic gonadotropin

Liste des figures

Figure 01 : Anatomie de la thyroïde.....	2
Figure 02 : Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs.....	3
Figure 03 : Structure moléculaire de la TSH.....	3
Figure 04 : Régulation de la sécrétion de la TSH.....	4
Figure 05 : Régulation de la sécrétion des HT.....	5
Figure 06 : Les étapes de la synthèse hormonale thyroïdienne.....	6
Figure 07 : Histologie de la glande thyroïdienne.....	7
Figure 08 : Le syndrome métabolique	11
Figure 09 : Formule des acides gras	13
Figure 10 : Biosynthèse du cholestérol.....	14
Figure 11 : Composition en lipides des lipoprotéines.....	16
Figure 12 : Métabolisme des lipoprotéines.....	17
Figure 13 : Distribution de la population étudiée selon le sexe.....	28
Figure 14 : Représentation graphique de la population étudiée selon la tranche d'âge.....	29
Figure 15 : Répartition des patients selon le taux de cholestérol-LDL.....	30
Figure 16 : Répartition des patients selon le taux de cholestérol-HDL.....	31
Figure 17 : Répartition des patients selon le taux de cholestérol total.....	32
Figure 18 : Répartition des patients selon le taux de triglycéride.....	32
Figure 19 : Correlation entre le taux de TSH et le LDL.....	34
Figure 20 : Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles de LDL	34
Figure 21 : Correlation entre le taux de TSH et le HDL.....	35
Figure 22 : Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles de HDL.....	35
Figure 23 : Correlation entre le taux de TSH et le cholesterol total.....	36

Figure 24: Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles du cholestérol-total.....	36
Figure 25 : Correlation entre le taux de TSH et la TG.....	37
Figure 26: Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles de la TG.....	37
Figure 27 : Correlation entre le taux de TSH et la glycémie à t_0	38
Figure 28: Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles de la glycémie à t_0	38
Figure 29 : Correlation entre le taux de TSH et la glycémie à t_2	39
Figure 30: Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles de la glycémie à t_2	39

Liste des Tableaux

Tableau n° 1 : Critères des 40 patients recrutés.....	22
Tableau n° 2 : Différence entre les deux dosages (TSH/FT4).....	24
Tableau n° 3 : Valeurs de référence concernant les différents paramètres de dosages réalisés.....	27
Tableau n° 4 : Répartition des patients selon le sexe.....	28
Tableau n° 5 : Répartition des patients selon l'âge.....	29
Tableau n° 6 : Répartition de la population selon le taux de la TSH.....	30
Tableau n° 7 : Répartition de la population selon le taux de LDL.....	30
Tableau n° 8 : Répartition de la population selon le taux de HDL.....	31
Tableau n° 9 : Répartition de la population selon le taux de cholestérol total.....	31
Tableau n° 10 : Répartition de la population selon le taux de triglycéride.....	32
Tableau n° 11 : Evaluation de la glycémie avant et après prise de glucose.....	33

Liste des annexes

Annexe n° 01 : Test de ZULEWZKI

Annexe n° 02 : Questionnaire d'HI

Annexe n° 03 : Automate IMMULITE 1000

Annexe n° 04 : Automate COBAS c501

PARTIE 1: INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les troubles thyroïdiens posent un problème de santé majeur dans le monde, la thyroïde intervient sur l'ensemble du fonctionnement de l'organisme par la synthèse de deux hormones qui maintiennent le métabolisme et les fonctions vitales du corps. Il existe de nombreuses pathologies perturbant cette synthèse hormonale dont l'hypothyroïdie infraclinique (HI) en fait partie, sa prévalence est de 3 à 8% dans la population générale (**Brouet, 2011**).

L'hypothyroïdie infraclinique est définie par une biologie peu perturbée avec une thyroïdostimuline (TSH) légèrement augmentée et une thyroxine libre (FT4) normale ainsi qu'une symptomatologie absente, il est donc fort possible que cette maladie reste non diagnostiquée pendant de nombreuses années c'est pourquoi les marqueurs du syndrome métabolique peuvent apparaître tels que les maladies cardiovasculaires, l'obésité et le diabète de type 2 (**Ebrahimpour et al., 2018**).

Les dysfonctionnements thyroïdiens et le syndrome métabolique sont les deux troubles endocriniens les plus courants avec un important chevauchement. Les deux sont associés à d'importants chiffres de morbidité et de mortalité donc ont un impact substantiel sur les soins de santé dans le monde entier (**Iwen et al., 2013**).

C'est dans ce contexte que nous effectuons ce travail dont l'objectif portera sur l'évaluation des analyses hormonales et biochimiques liées au syndrome métabolique des patients atteints d'hypothyroïdie infraclinique (HI) au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Lamine Debaghine de Bab el Oued, Alger, Service d'endocrinologie et maladies métaboliques en collaboration avec le laboratoire central de l'hôpital, et de définir un lien entre ces deux analyses.

Nous cherchons également si l'hypothyroïdie infraclinique (HI) a une influence sur certains marqueurs du syndrome métabolique (SM) soit : triglycéride, cholestérol et LDL-C élevés, diminution du HDL-C ainsi qu'une élévation de la glycémie veineuse. Et pour cela nous avons réalisé des corrélations entre le taux de TSH et ces différents marqueurs. La significativité des résultats des corrélations a été confirmée après réalisation du test de Kolmogorov-Smirnov (*p*-value).

Ceci dans le but de vérifier les hypothèses suivantes :

- L'hypothyroïdie infraclinique aurait un effet sur le profil lipidique,
- Elle aurait un effet sur la glycémie veineuse,
- L'hypothyroïdie infraclinique aurait une corrélation avec le syndrome métabolique.

I. Rappel anatomique de la thyroïde

La glande thyroïdienne est située dans le cou, devant le larynx et la trachée, à la hauteur des vertèbres cervicales. Elle a la forme d'un papillon avec deux lobes réunis par un isthme. Elle est très vascularisée par les artères thyroïdiennes supérieure et inférieure (figure 01) (Muller, 2007).

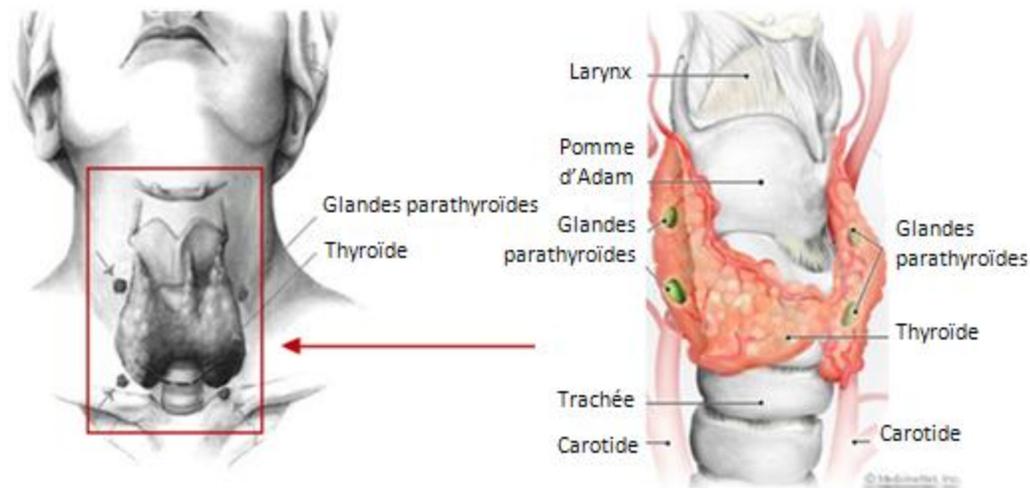


Figure 1: Anatomie de la thyroïde (Muller, 2007)

Elle présente trois faces pour chaque lobe : médiane, latérale et postérieure. Elle est de couleur rose tirant sur le rouge clair. Sa consistance est molle, dépressible et friable avec une surface lisse (Oumbiche & Zemmouri , 2018).

Une glande thyroïde normale a un poids moyen de 30 grammes, mesurant 06 centimètres de largeur, avec une hauteur lobaire de 06 centimètres (Chebab & Boussif, 2017).

2. Physiologie

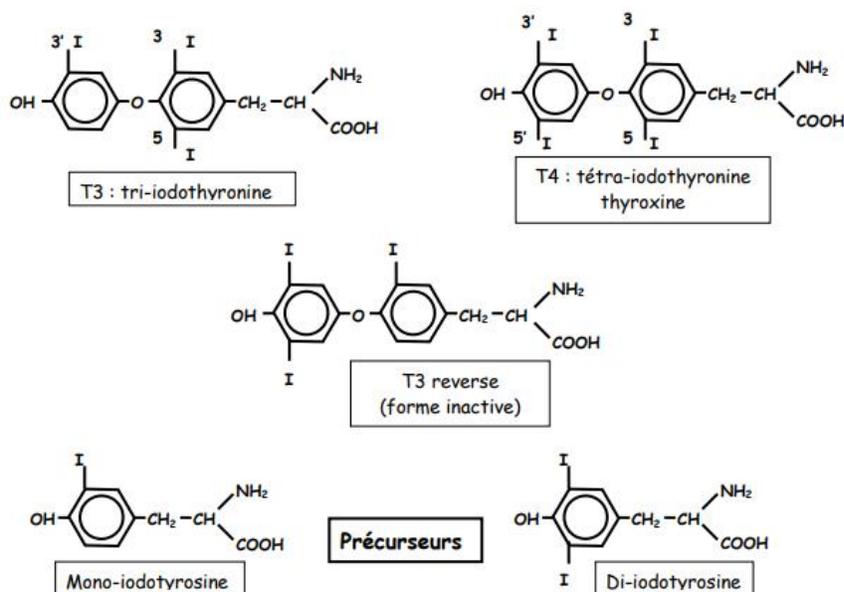
2-1. Structure moléculaire des hormones thyroïdiennes et de la TSH.

2-1-1. Structure des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes Thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) possèdent un même squelette organique : la thyronine, sur laquelle se fixe l'iode, est formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Les hormones se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent (figure 02) (Perez- martin, 2007).

PARTIE1 : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

Figure 2: Structure des hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs (Perez-martin, 2007)



2-1-2. Structure de la thyroïdostimuline (TSH)

La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle d'une glycoprotéine appelée, l'hormone thyroïdostimuline (TSH). Elle est constituée de deux sous-unités, alpha et bêta : La sous-unité alpha comporte 92 acides aminés ; elle est commune aux hormones LH, FSH et β HCG.

La sous-unité beta comporte 118 acides aminés ; elle confère à la TSH une spécificité biologique (Brouet, 2011).

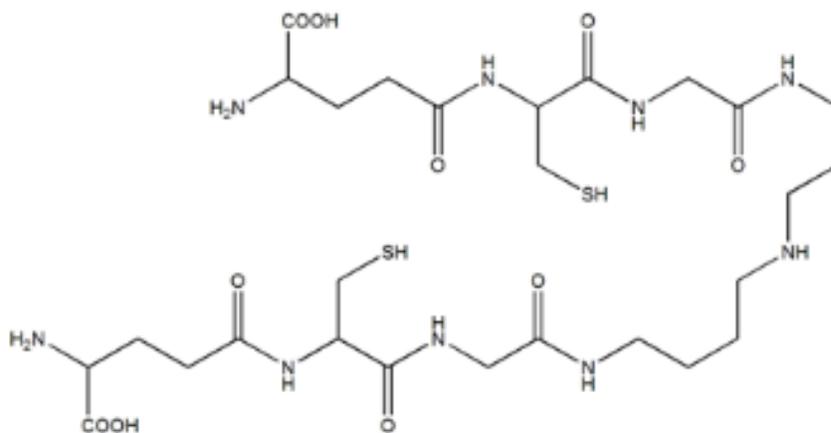


Figure 3: Structure moléculaire de la TSH (Brouet, 2011)

2-2. Biosynthèse de la TSH et des hormones thyroïdiennes.

La sécrétion de la TSH est régulée par des mécanismes complexes, où dominant l'action de l'hormone thyroïdienne (TRH) qui est produite par les cellules de l'hypothalamus et agit sur l'hypophyse antérieure pour stimuler la sécrétion de la TSH. Celle-ci stimule à son tour la sécrétion des hormones thyroïdiennes qui par rétrocontrôle freinent la sécrétion de la TRH et de la TSH (figure 04) (Raisonnier & Weight, 2003).

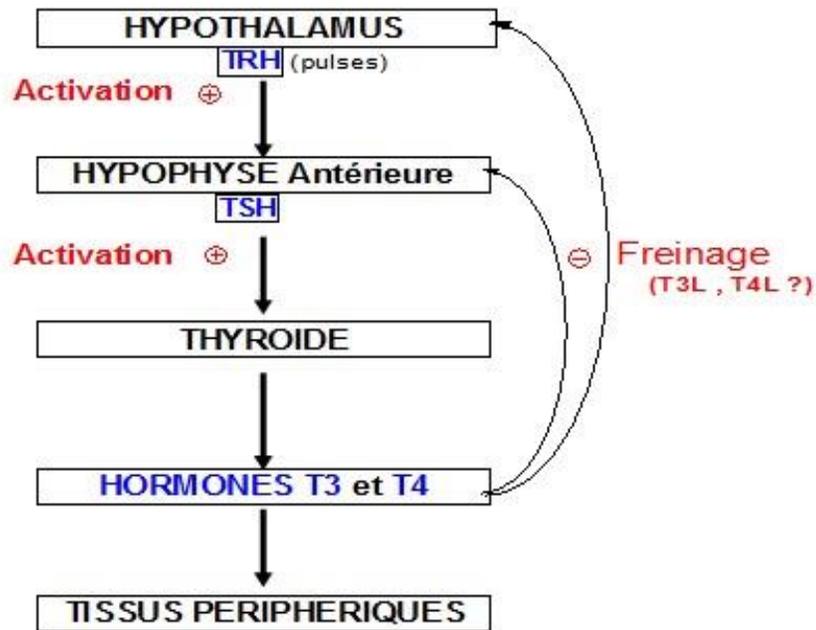


Figure 4: Régulation de la sécrétion de la TSH (Raisonnier & Wright, 2003)

PARTIE1 : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

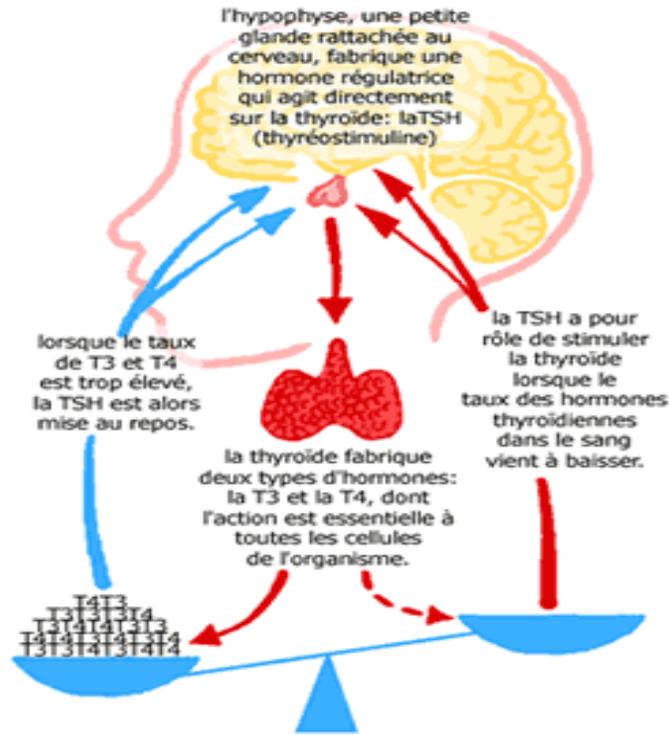


Figure 5: Régulation de la sécrétion des HT (Breme, 2017)

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes fait intervenir successivement plusieurs étapes dont la première est la capture d'iode circulant par la thyroïde à l'aide d'une pompe spécifique selon un mécanisme actif, la deuxième étape est : l'oxydation de l'iode nécessitant la présence de la TPO et du H₂O₂. Une fois l'iode oxydé, il peut alors se lier aux résidus tyrosyl de la TG donnant naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes MIT et des DIT. Enfin la digestion de la TG par hydrolyse lysosomiale qui aboutit à la sécrétion hormonale dans la circulation sanguine (figure 06) (Racadot, 1991).

PARTIE1 : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

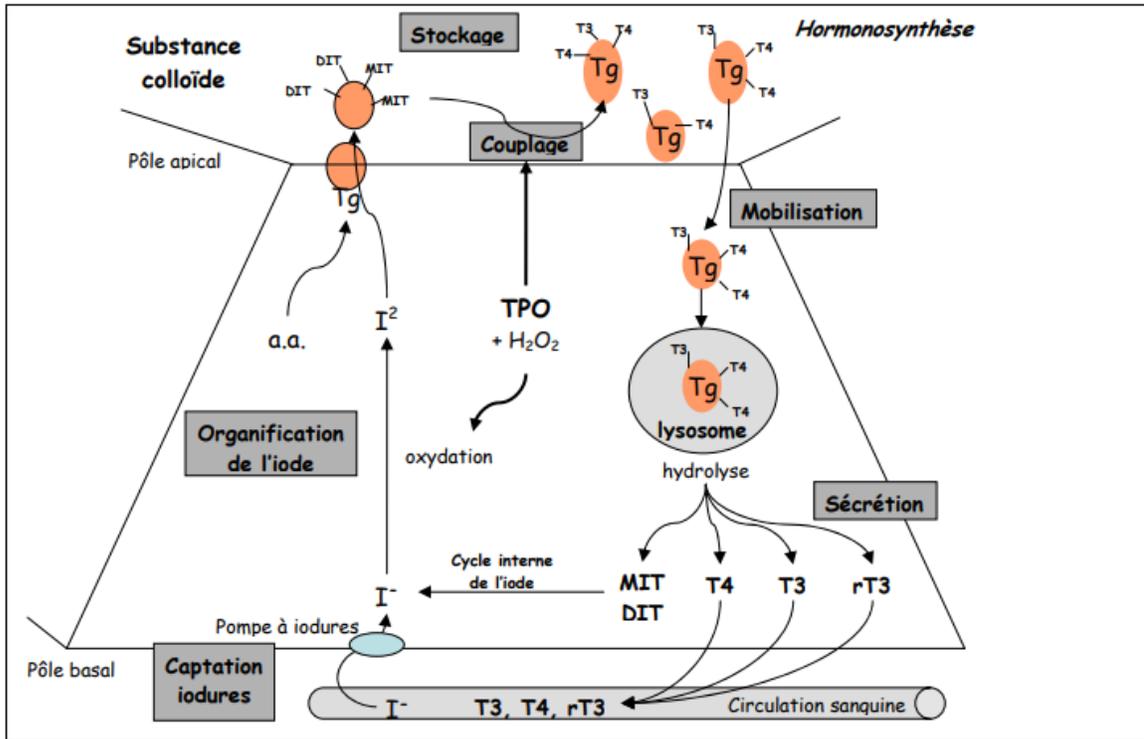


Figure 6 : Les étapes de la synthèse hormonale thyroïdienne (Perez_martin, 2007)

3. Histologie

La thyroïde est une glande endocrine lobulée, faite de follicules thyroïdiens situés dans un stroma conjonctivo-vasculaire riche en capillaires sanguins fenêtrés.

Les follicules thyroïdiens sont des formations sphériques comprenant une paroi constituée par un épithélium simple reposant sur une lame basale et comportant deux types de cellules:

- **Les cellules folliculaires** (ou thyrocytes) sécrètent les hormones thyroïdiennes T3 (tri-iodothyronine) et T4 (tétra-iodothyronine ou thyroxine). Leur pôle basal repose sur la lame basale du follicule, leur pôle apical présente des microvillosités se projetant dans la colloïde, et leurs faces latérales sont réunies à celles des cellules folliculaires adjacentes par des complexes de jonction. Elles possèdent un noyau basal ou central, des mitochondries, un réticulum endoplasmique granulaire et des ribosomes, un appareil de Golgi supranucléaire et de nombreux lysosomes, phagosomes « gouttelettes de colloïde » et phagolysosomes, surtout à leur pôle apical (kuhnel, 1997).
- **Les cellules parafolliculaires ou cellules C** produisent la calcitonine et représentent moins de 0,1% du parenchyme thyroïdien. Elles sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules parafolliculaires. Elles sont

reconnaissables en microscope électronique à leurs grains de sécrétion contenant la calcitonine libérée par exocytose (figure07) (Oumbiche & Zemmouri, 2018).

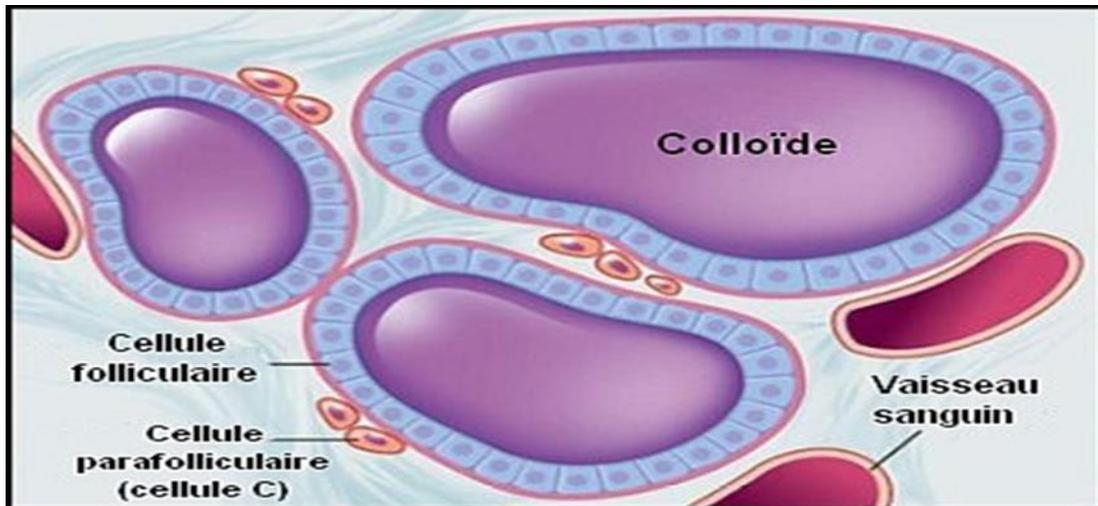


Figure 7 : Histologie de la glande thyroïdienne (Oumbiche & Zemmouri, 2018).

4. Les rôles des hormones thyroïdiennes

Les HT ont un rôle général d'accélérateur des métabolismes de l'organisme, mais aussi des effets spécifiques au niveau de différents tissus.

- **Effets sur les métabolismes**

Ces hormones augmentent la consommation d'oxygène et la thermogénèse : le métabolisme basal est plus élevé.

- La lipogénèse et la lipolyse sont sous la dépendance du fonctionnement de la thyroïde. Nous constatons qu'une augmentation de la T3 et T4 diminue les concentrations sanguines de LDL et de cholestérol. La synthèse hépatique du cholestérol est stimulée, mais la dégradation de celui-ci l'est plus encore.
- L'hyperthyroïdie provoque une augmentation de la production de glucose et de son utilisation ayant pour conséquence une glycosurie et une hyperglycémie postprandiale excessive en cas de surplus d'hormones thyroïdiennes.
- Sur le métabolisme des protéines, nous observons qu'à doses physiologiques, les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes grâce à une action directe et indirecte, en stimulant d'autres substances anabolisantes comme les glucocorticoïdes. Cependant, à doses trop élevées, elles ont un effet catabolisant (Brouet, 2011).

PARTIE1 : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

- **Effets spécifiques au niveau des différents tissus**
- 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.
- 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).
- Le 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.
- Le système reproducteur : La thyroïde intervient dans le déclenchement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité (**Brouet, 2011**).

5. Les perturbateurs de la thyroïde : Environnement et nutrition

Selon **Brucker-Davis et al. (2011)**, les perturbateurs thyroïdiens (PT) peuvent être classés en fonction de leur origine naturelle, synthétique ou environnementale :

- Les perturbateurs thyroïdiens d'origine naturelle : ils sont généralement alimentaires, il s'agit de produits goitrigènes comme les thiocyanates et isothiocyanates présents dans les crucifères (choux, brocoli, navet, radis) ainsi que dans le tabac ; Les glucosides cyanogéniques présents dans certaines racines ou tubercules (manioc, patate douce) ; Les disulfides (oignon, ail) ou encore les flavonoïdes (haricot, soja). Agissant comme inhibiteurs du captage d'iode et comme inhibiteurs de l'enzyme La Thyroperoxydase (TPO).
- Les perturbateurs thyroïdiens d'origine synthétique : ils sont fabriqués par l'industrie pharmaceutique, il s'agit de certains médicaments comme l'amidodarone agissant comme inhibiteurs de récepteur à la TSH.
- Les perturbateurs thyroïdiens d'origine environnementale : Ils sont des produits de l'industrie phyto-agroalimentaire qui touche tous les domaines comme l'industrie alimentaire, cosmétique, plastique, solvant, métaux lourds et les pesticides. Agissant sur le métabolisme thyroïdien.

6. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est l'une des anomalies les plus fréquentes du système endocrinien, cette pathologie survient lorsque la thyroïde est incapable de produire suffisamment d'hormones

thyroïdiennes pour répondre aux besoins de l'organisme. Le déclenchement peut survenir à tout âge et est plus fréquent chez les femmes, avec une prévalence d'environ 2 % dans certains groupes d'âge (contre 0,1 % chez les hommes) (**Thomas & Brown, 2011**).

7. Hypothyroïdie infraclinique

L'hypothyroïdie infraclinique est un trouble auto-immune (**Garcia et al., 2019**) fréquent dont la symptomatologie est frustrée ou absente et où la biologie est peu perturbée (**De Talence et al., 2011**) : elle est caractérisée au laboratoire de chimie par un taux de TSH augmenté (entre 4,5 et 20,0 mU/l) avec un taux de thyroxine (T4 libre) dans les normes. C'est une situation rencontrée dans la population générale, en particulier chez les personnes âgées de plus de 65 ans dont les femmes sont les sujets les plus atteints. L'HI est associée à des risques à long terme, comme les maladies cardiovasculaires, troubles cognitifs et le syndrome métabolique. La meilleure façon de prendre en charge cette affection est encore controversée. Par conséquent, les recommandations disponibles relatives au dépistage et au traitement de l'hypothyroïdie infraclinique sont contradictoires, et diffèrent selon les pays (**Manuel et al., 2013**).

7-1. Diagnostic clinique

Bien que beaucoup de patients, atteints d'hypothyroïdie infraclinique soient asymptomatiques, ils tendent à se plaindre de symptômes qui se manifestent plus souvent d'une façon moindre que ceux qui présentent une hypothyroïdie. La sévérité des symptômes dépend de l'augmentation du taux de la TSH (**Peeters, 2017**).

Le score de ZULEWZKI permet de définir cliniquement le degré d'hypothyroïdie des patients. Ce score est basé sur la présence ou absence des signes cliniques suivants : diminution de la transpiration, enrouement de la voix, paresthésie, sécheresse, froideur et rugosité de peau, constipation, diminution de l'audition, prise de poids, mouvements longs, ralentissement du réflexe achilléen et gonflement périorbitaire. Le patient est considéré comme hypothyroïdien si le score est supérieur à 5, euthyroïdien si celui-ci est inférieur à 3, intermédiaire entre 3 et 5 (annexe 01) (**Gaucher et al., 2016**).

Le diagnostic clinique est ensuite confirmé par un dosage de la TSH.

7-2. Diagnostic biologique

Le diagnostic de l'hypothyroïdie infraclinique est réalisé au laboratoire en se basant sur des analyses biochimiques habituellement simples, il s'agit d'un bilan hormonal qui évalue la fonction thyroïdienne par deux types de dosage :

- 1- Dosage de la TSH par la méthode *Immunoradiometric-Assay* (IRMA) ou chimiluminescence (CLIA).
- 2- Dosage de la FT4 par la méthode *Radio-Immuno-Assay* (RIA) ou chimiluminescence (CLIA).

7-3.Etiologie

Les causes sont diverses, classées par ordre de fréquence :

- La thyroïdite atrophique, dont le mécanisme exact est inconnu.
- La thyroïdite de Hashimoto : maladie auto-immune (présence d'anticorps dirigés contre la thyroïde), avec destruction progressive de la glande par inflammation chronique.
- Les causes post-thérapeutiques : iode radioactif, proposé dans l'hyperthyroïdie.
- Les causes médicamenteuses provoquant une surcharge en iode : amiodarone principalement (Cordarone), lithium.
- La thyroïdite subaiguë et la thyroïdite après la grossesse pouvant donner une hypothyroïdie transitoire.
- Insuffisance alimentaire : carence en iode.
- Les anomalies congénitales de la thyroïde, troubles congénitaux de la fabrication des hormones, carence en iode (crétinisme) (**Rossant-Lumbroso & Rossant, 2019**).

II. Le syndrome métabolique dans l'hypothyroïdie infraclinique

1. Syndrome métabolique.

Le syndrome métabolique ne se définit pas comme étant une maladie, il se traduit par la présence de plusieurs troubles physiologiques et biochimiques, c'est pourquoi il est devenu l'un des principaux défis de la santé publique dans le monde (**Alberti et al., 2006**).

Le terme «syndrome métabolique» désigne l'association d'anomalies cliniques et biologiques (**Ducluzeau, 2006**), dont la coexistence chez un même individu peut correspondre d'une part à un mécanisme physiopathologique commun et d'autre part expose le sujet à un risque accru de survenue ultérieure de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires, obésité viscérale, élévation tensionnelle, et perturbation du métabolisme lipidique (HDL, LDL, cholestérol et triglycéride) (**Lameira et al., 2008**).

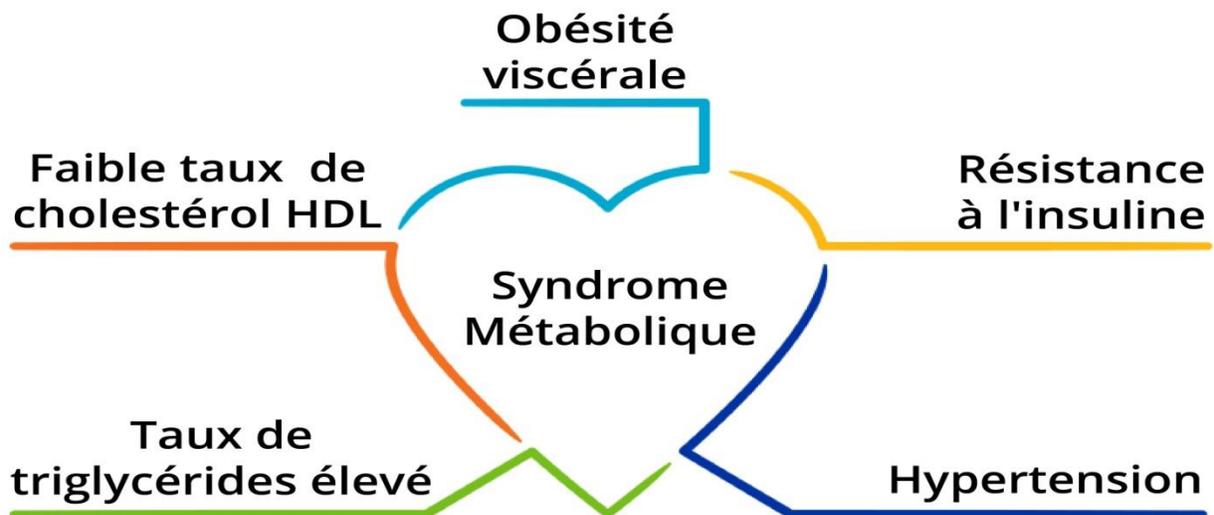


Figure 8 : Le syndrome métabolique (Jeejeebhoy & Flood, 2011)

Le syndrome métabolique «SM» est un trouble de santé qui, non traité, peut augmenter grandement le risque de plusieurs maladies chroniques. Il est diagnostiqué quand le patient présente deux des conditions suivantes : (Alberti *et al.*, 2006)

- Taux élevé de triglycérides : le taux de triglycérides est égal ou supérieur à 1,7 mmol/L, l'équivalent de 150 mg/dL.
- Faible taux de cholestérol HDL (= le « bon » cholestérol) : le taux de cholestérol HDL est inférieur à 1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez un homme et à 1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez une femme.
- Hypertension artérielle : la tension artérielle, également appelée « pression » artérielle, est supérieure ou égale à 130 mmHg pour la pression artérielle systolique et à 85 mmHg pour la pression artérielle diastolique.
- Taux élevé de glycémie veineuse : - la glycémie veineuse à jeun : est égale ou supérieure à 5,6 mmol/L (100 mg/L). - la glycémie veineuse après 2h de prise de glucose : est égales ou supérieure à 7.8 mmol/L (140mg/dl).

2. Relation entre les hormones thyroïdiennes et le métabolisme glucidique

2-1. La glycémie dans l'hypothyroïdie infraclinique

Une mauvaise fonction thyroïdienne a des effets négatifs sur la glycémie puisqu'elle provoque une diminution de l'absorption du glucose par les cellules et l'intestin ainsi qu'une diminution de la sensibilité à l'insuline, produisant ainsi divers symptômes.

Si la thyroïde ne fonctionne pas correctement et que l'HI se manifeste, les cellules seront moins sensibles au glucose et auront une difficulté à l'absorber. Même avec une glycémie normale (Groulx, 2018).

2-2.Action de l'insuline

Le glucose joue un rôle capital dans l'organisme : c'est un substrat catabolique servant au fonctionnement de l'ensemble des cellules de l'organisme dont les muscles, le cerveau et les hématies (**Boutai-Naji, 2008**) .

Le contrôle de l'homéostasie énergétique fait appel à des corrélations hormonales et nerveuses complexes dans lesquelles l'insuline occupe une place prépondérante et unique en étant le seul facteur hypoglycémiant (**Magan & Ktorza, 2005**).

L'insuline contrôle le métabolisme glucidique et lipidique. Elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène et le stockage des lipides et inhibe la mobilisation des réserves énergétiques. Elle agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire qui est une tyrosine kinase. La tyrosine kinase activée par la liaison de l'insuline va ensuite recruter des substrats intracellulaires, les protéines IRS et les phosphoryler. Les IRS phosphorylés serviront d'ancrage pour des protéines qui transmettent le signal insuline à des cibles par l'activation de nombreux systèmes (eg : PI3-kinase). (**Ferre, 2007**).

2-3.Effet des hormones thyroïdiennes sur l'insuline dans l'hypothyroïdie infraclinique

Lors d'une hypothyroïdie, en raison d'un ralentissement du métabolisme en général, une légère diminution de la sécrétion d'insuline est constatée mais cette diminution survient chronologiquement plus tard après l'installation de l'hypothyroïdie (**Aliette Honorat, 1985**).

Des études ont montrées que les patients atteints d'HI développent une insulino-resistance similaire à celle des patients atteints d'hypothyroïdie .Les résultats de ces recherches justifient l'augmentation du risque de troubles associés à IR tels que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et l'obésité (**Maratou et al., 2009**).

Dans les situations pathologiques de IR, le tissu adipeux joue un rôle important en raison de l'action des adipocytokines et des acides gras libres qu'il sécrète, qui vont bloquer la transmission du signal en différents points, notamment au niveau des protéines IRS jouant un rôle central dans l'activation, mais aussi dans l'inhibition des signaux hormonaux (**Capeau, 2013**). (voir page 18)

3. Relation entre les hormones thyroïdiennes et le métabolisme lipidique.

Les lipides sont définis comme étant les acides gras, leurs dérivés et les substances qui leur sont apparentées des points de vue de leur biosynthèse ou de leur fonctionnalité, ils sont caractérisés par la présence d'au moins une chaîne hydrocarbonée. Ce sont des molécules organique en général insolubles ou partiellement solubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques apolaire (figure 09) (**Genot & Michalski, 2010**).

PARTIE1 : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

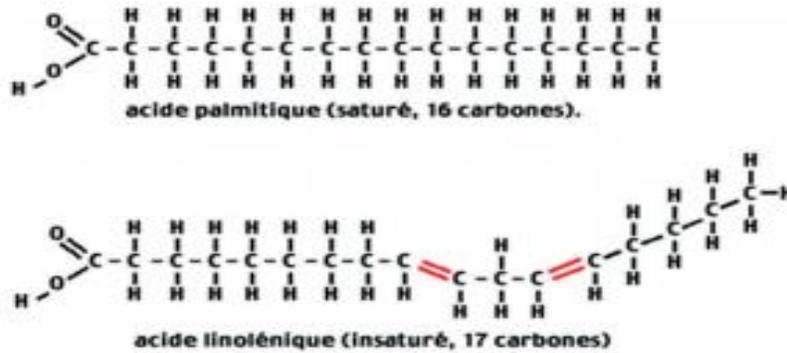


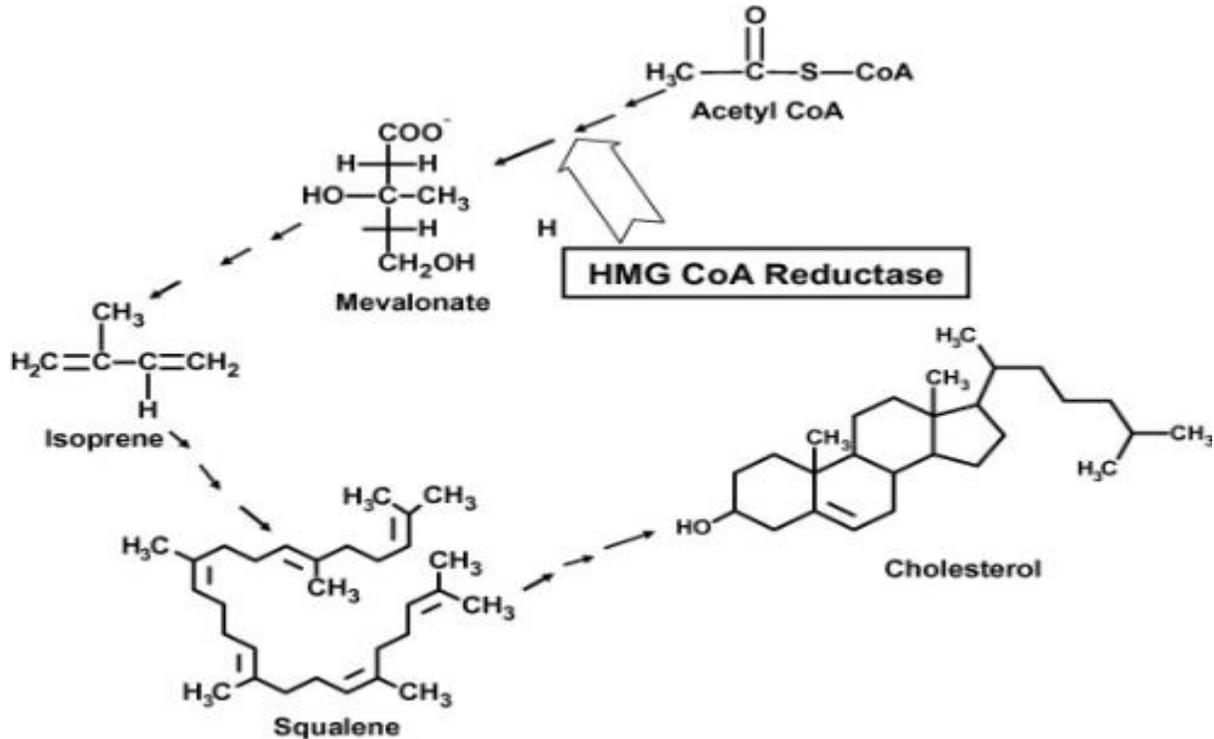
Figure 9 : Formule des acides gras: chaîne carbonnée terminée par un groupe méthyl à partir du quel se fait la numérotation des carbonnes, sans (en haut) ou avec double liaison (**Wemeau, 2014**)

3-1. La biosynthèse du cholestérol

Le cholestérol appartient à la famille des stérols. Il est présent sous une forme estérifiée dans la plupart des tissus et, notamment, dans le cerveau. C'est également un composant des membranes dont il assure la rigidité (**Wemeau, 2014**).

Les cellules des différents tissus de l'organisme sont capables de produire leur propre cholestérol. La biosynthèse du cholestérol se fait dans le cytoplasme des cellules du foie et de l'intestin principalement, elle débute par la condensation de trois molécules d'acétate en hydroxy-méthyl-glutarate. Cette synthèse est effectuée par l'activité de HMG-CoA. L'hydroxy-méthyl-glutarate est ensuite réduit en mévalonate. Ce dernier est decarboxylé en isoprénoides (l'isopentényl pyrophosphate et le diméthylallyl pyrophosphate). La condensation de 06 molécules d'isoprénoides aboutit au squalène. Enfin, le squalène subit l'action de la squalénecyclase qui crée les cycles du cholestérol partir des insaturations présentes dans le squalène (figure 10) (**Chen et al., 2011**).

Figure 10: Biosynthèse du cholestérol (Chen *et al.*, 2011)



3-2. La biosynthèse des triglycérides

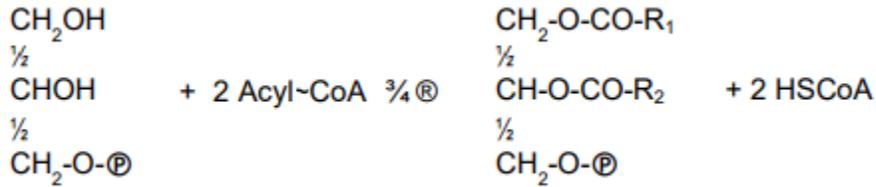
La synthèse des triglycérides a lieu dans le réticulum endoplasmique. Les triglycérides sont intensément fabriqués dans le foie et dans les cellules adipeuses (adipocytes) et intestinales, les lipides ont deux précurseurs ; le L-glycérol et l'acétyl-CoA. Elle survient lorsqu'il y a un excès d'ATP en cas d'hyperglycémie, dans ce cas l'oxydation du glucose est interrompue cela implique que l'acétyl-CoA et le glyceraldéhyde ne rejoignent pas le cycle de Krebs afin de générer de nouvelles molécules d'ATP. C'est-à-dire la glycémie élevée favorise la lipogenèse du tissu adipeux sous l'action de l'insuline (Blavy, 2010).

La synthèse comporte trois étapes : formation de l'acide phosphatidique, déphosphorylation de ce dernier en diglycéride et estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.

- **Formation de l'acide phosphatidique**

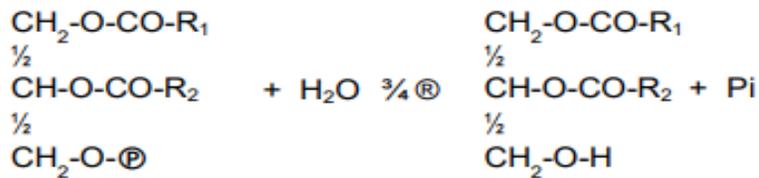
Deux acyl-CoA réagissent sur le glycérol 3-P pour donner l'acide phosphatidique. Les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol-P sont estérifiées grâce à l'action de l'acyl transférase.

PARTIE1 : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE



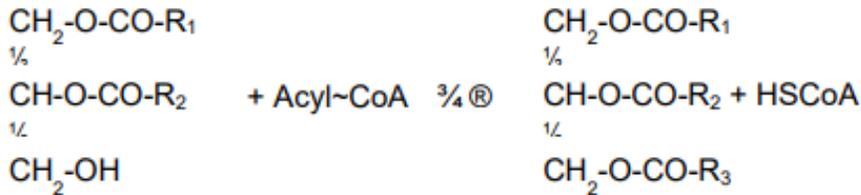
- **Formation du diacylglycérol ou diglycéride**

C'est le résultat du départ du groupement phosphate de l'acide phosphatidique. La réaction est catalysée par une hydrolase appelée phosphatidate phosphatase.



- **Formation du triacylglycérol ou triglycéride**

Le diacylglycérol réagit avec un acyl-CoA pour donner le triglycéride. Tous les acides gras peuvent être différents. Une acyl-CoA transférase intervient.



Les triacylglycérols sont libérés dans le cytosol sous forme de gouttelettes lipidiques ou dans la lumière du réticulum endoplasmique. Dans les adipocytes, ces gouttelettes fusionnent et migrent vers les grands globules lipidiques centraux. Dans les cellules hépatiques et intestinales, les triacylglycérols sont enveloppés d'une couche de protéines donnant des lipoprotéines (Chylomicrons et lipoprotéines de très basse densité VLDL) (Zinsou, 2018).

3-3. Métabolisme des lipoprotéines

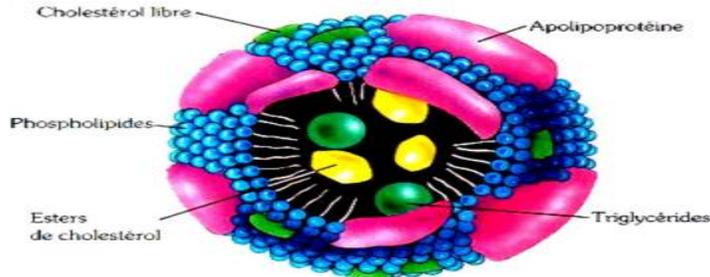


Figure 11: Composition en lipides des lipoprotéines (Dallongville, 2006)

Les lipoprotéines sont des macromolécules de taille et de composition variable. Elles sont constituées d'un corps lipidique hydrophobe fait de triglycérides et d'esters de cholestérol enrobés d'une monocouche polaire de phospholipides et de cholestérol libre. Des protéines spécifiques, nommées apolipoprotéines (APO) assurent, à leur surface, la cohésion du complexe lipidique et contrôlent son devenir métabolique (figure 12) (Dallongville, 2006).

Elles forment 3 classes principales correspondant à des voies métaboliques distinctes.

- La voie des lipides exogènes assure la distribution des graisses alimentaires de l'intestin vers le tissu adipeux et le foie, le cholestérol exogène est absorbé dans les Chylomicrons qui sont transformés en ramenant riches en cholestérol estérifié sous l'action de la Lipoprotéine Lipase (LPL), ces Chylomicrons sont captés par le foie ou ils libèrent le cholestérol estérifié (C.E) grâce au couple APOB48 et APOE.
- La voie endogène contrôle le transport des lipides hépatiques vers le tissu adipeux et les muscles. Cette dernière est assurée par les LDL issues des VLDL, les LDL se lient aux vésicules grâce au récepteur APOB 100 provoquant des invaginations qui vont former un endosome qui à son tour se fusionne au lysosome contenant des enzymes responsables de la dégradation du contenu des LDL en Acides Gras, Acide Aminés, Cholestérol, Cholestérol Estérifié et le récepteur sera recyclé.
- Enfin, la voie du transport inverse a pour fonction l'épuration du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Les HDL se lient aux tissus périphériques grâce aux récepteurs APOCII, APOE et APOA et récupèrent le Cholestérol en excès déposé à leur surface, le Cholestérol prélevé par les HDL est immédiatement estérifié par la phosphatidylcholine cholestérol acyl-transférase (PCA). Ce dernier ainsi retourné au foie est éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaires (Valdiguié, 2000).

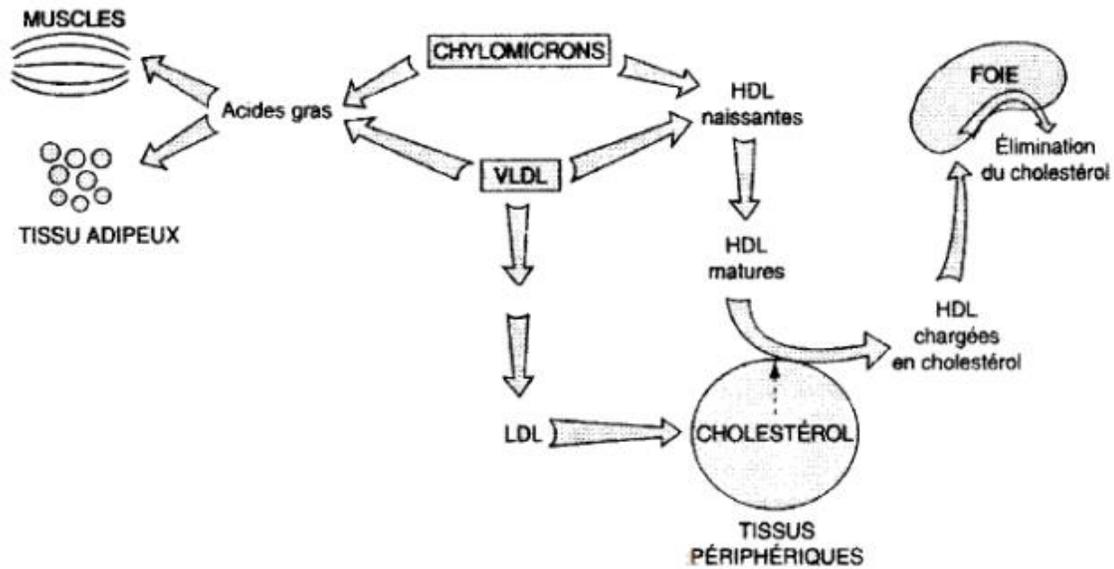


Figure 12 : Métabolisme des lipoprotéines (Rodriguez, 2017)

3-4. Les anomalies lipidiques liées à l'hypothyroïdie infraclinique.

Les constantes lipidiques fournissent une bonne opportunité de quantifier les conséquences éventuelles d'une hypothyroïdie infraclinique (HI).

Dans certaines études portant sur plusieurs milliers de sujets le bilan lipidique n'est pas perturbé. Il n'existe pas de différence pour les concentrations de LDL et de HDL cholestérol entre les sujets euthyroïdiens et les sujets ayant une hypothyroïdie infraclinique (HI). Dans d'autres études portant sur un nombre souvent limité de sujets, est observée une élévation significative des concentrations de cholestérol total et de LDL cholestérol alors que les concentrations de HDL-cholestérol ou de triglycérides sont, à quelques exceptions près inchangées, la prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique (HI) est corrélée avec celle des anomalies lipidiques. Celle-ci s'accroît avec le niveau de la cholestérolémie. Une relation positive entre les concentrations de TSH et de cholestérol-LDL a par ailleurs été décrite chez des femmes âgées de plus de 65 ans (Schlienger et al., 2006).

III. Relation entre l'hypothyroïdie infraclinique et les marqueurs du syndrome métabolique

1. Hypothyroïdie infraclinique et obésité

L'obésité est un enjeu majeur de santé publique, en raison de ses complications métaboliques notables, de son retentissement sur la morbi-mortalité et de sa prévalence en constante augmentation. Plus largement, elle peut s'intégrer dans un ensemble de symptômes, connu sous le nom de syndrome métabolique. Au cœur de ce syndrome, un phénomène est

systématiquement décrit : l'insulinorésistance. Celle-ci est directement liée à l'accumulation des acides gras libres dans le tissu adipeux viscéral. Une complication bien connue de ce phénomène est l'apparition d'un diabète de type 2, une des pathologies endocriniennes les plus fréquemment rencontrées en médecine ambulatoire (**Moulinie, 2005**).

Historiquement, l'obésité a transitoirement été l'un des critères utilisés dans le diagnostic d'une hypothyroïdie, alors que cette association est rarement rencontrée et que le critère métabolique actuel est surtout la prise pondérale parallèlement aux autres signes ou symptômes.

En présence d'une hypothyroïdie infraclinique (HI) ou modérée, la variation attendue du poids est minime alors qu'en cas d'hypothyroïdie plus sévère, elle sera de plusieurs kilos (**Portman & Giusti, 2007**).

1-1.Lien moléculaire entre obésité viscérale et syndrome métabolique

Le tissu adipeux, au-delà de son rôle de stockage de lipides neutres et de source d'acides gras, est un organe endocrine et paracrine sécrétant un nombre de protéines qui jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie énergétique et l'inflammation vasculaire.

La fonction primaire du tissu adipeux est de stocker des acides gras sous forme de gouttelettes lipidiques riches en triglycérides. Lors de besoins énergétiques importants ou en cas de jeûne, les adipocytes mobilisent ces triglycérides qui sont utilisés comme substrat énergétique par d'autres organes tels que le foie ou le muscle. En parallèle, les adipocytes libèrent des adipocytokines (adiponectine et leptine), qui ont un rôle majeur dans le métabolisme lipidique, la régulation du métabolisme glucidique et l'angiogenèse.

L'obésité dérègle cette homéostasie du fait d'un stockage trop important de triglycérides dans le tissu adipeux. L'accumulation excessive de lipides dans les adipocytes induit leur hypertrophie ainsi qu'une hyperplasie induisant un changement de leur profil sécrétoire, avec diminution de l'adiponectine et augmentation des cytokines ou autres molécules chémoattractantes. Toutes ces modifications participent à l'inflammation du tissu adipeux et secondairement à une inflammation systémique par relargage des molécules inflammatoires (IL6, TNF α ...) (**Traore, 2008**).

2. Hypothyroïdie infraclinique ,insulinorésistance et diabète de type2

L'insulinorésistance (IR) a deux causes essentielles à savoir les caractères génétiques et l'obésité. L'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance entraînent l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, un diabète de type 2, des dyslipidémies et des maladies cardiaques (**virgini et al., 2012**).

Une étude a révélé une corrélation positive entre l'hypothyroïdie infraclinique et le taux élevé de la glycémie à jeun, d'autres études similaires ont confirmé celle-ci en montrant une augmentation de la glycémie ainsi qu'une réponse insulinaire après avoir effectué un test de tolérance au

glucose par voie orale (HGPO) chez les patients atteints d'hypothyroïdie infraclinique (**Alexander et al., 2013**).

Normalement l'insuline se lie à son récepteur à la surface de la cellule entraînant une autophosphorylation de la tyrosine-kinase avec comme conséquence la translocation du transporteur du glucose à la surface de la cellule (GLUT) ; ce qui permet au glucose d'entrer dans la cellule. Dans l'IR, l'activité du récepteur est altérée car chez l'obèse l'activité des protéines kinases est déficiente (**Traore, 2008**).

l'InsulinoResistance entraîne une insulino-pénurie relative, alors un trouble de la tolérance au glucose s'installe avec d'abord une hyperglycémie à jeun puis un vrai diabète de type 2 (**virgini et al., 2012**).

2-1. Les conséquences de l'insulinorésistance au niveau du métabolisme lipidique et glucidique

En effet, une chute progressive de l'insulinosécrétion pancréatique s'installe par apoptose des cellules β pancréatiques (favorisée par une prédisposition génétique), ne pouvant plus compenser l'IR des tissus.

Trois complications essentielles suivent ce phénomène :

- L'apparition d'un diabète par réduction de l'utilisation musculaire du glucose et l'absence de freinage de la production hépatique de glucose.
- une perturbation du métabolisme des lipoprotéines avec au premier plan l'augmentation des triglycérides plasmatiques et des acides gras libres et la baisse du HDL cholestérol et une augmentation modérée des VLDL et du LDL cholestérol.
- une inflammation chronique des tissus, notamment au niveau adipeux (**Moulinie, 2015**).

3. l'Hypothyroïdie infraclinique et son influence sur les LDL, HDL, TG et cholestérol en vue biochimique

- Les Hormones Thyroïdiennes (HT) interviennent dans l'expression du gène du récepteur du LDL qui code pour la protéine SREBP-2. Celle-ci régule l'action de la PCSK9, qui se lie au domaine extracellulaire du récepteur LDL et empêche le recyclage de ce dernier. Il en résulte une augmentation du taux du cholestérol LDL plasmatique.
- En cas d'hypothyroïdie, les hormones thyroïdiennes stimulent la α -oxydation des acides gras hépatiques et favorisent l'accumulation des triglycérides responsables d'une production importante des VLDL. De plus, la clairance de ces derniers est réduite à cause de l'altération de l'activité des lipoprotéines lipase par la protéine LRP1.
- Les hormones thyroïdiennes régulent la sécrétion du HMG.CoA réductase qui est le régulateur clé de la synthèse du cholestérol. Les taux élevés de TSH peuvent avoir un effet direct sur l'expression de cette enzyme. **Van Tienhoven-Wind & Dullaart, 2015**

- Les dysfonctionnements thyroïdiens sont également impliqués dans le métabolisme des HDL en modifiant la régulation de la Protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), qui stimule le transfert dans les deux sens de l'Ester de Cholestérol entre le VLDL et le HDL dans le plasma. Dans l'hypothyroïdie, la fonction du CETP est altérée ce qui résulte une baisse du HDL-Cholestérol ainsi qu'un pouvoir anti oxydant et anti inflammatoire réduit (**Kabamba et al., 2014**).

4. Hypothyroïdie infraclinique et risques cardiovasculaires

Les risques cardiovasculaires associés à l'Hypothyroïdie Infraclinique (HI) se manifestent par différents mécanismes : une majoration de la résistance vasculaire périphérique, la rigidité artérielle, des altérations de la fonction endothéliale et de la coagulation, ainsi qu'une accélération du processus d'athérosclérose. En accord avec ces mécanismes, l'HI est associée à des maladies cardiaques ischémiques, des dysfonctions systoliques et diastoliques et un risque augmenté d'insuffisance cardiaque (**virgini et al., 2012**).

PARTIE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre travail a été réalisé au Centre Hospitalo-Universitaire CHU Lamine Debaghine de Bab el Oued, Alger, Service d'endocrinologie et maladies métaboliques en collaboration avec le laboratoire central de l'hôpital.

Au cours de notre stage pratique, nous avons effectué une étude rétrospective sur une période de 04 mois, allant de : 06/02/2019 au 02/06/2019 dont l'objectif était d'évaluer une éventuelle relation entre les différentes anomalies métaboliques (Syndrome Métabolique) associées à l'hypothyroïdie infraclinique.

I. Identification des patients

L'étude a porté sur 40 patients, ils présentent tous une hypothyroïdie infraclinique. L'âge moyen est de 42.55ans .Ces patients ont répondu à un questionnaire qui comporte trois parties (Voir annexes 01et 02):

-La première partie : Renseignements du patient.

-La deuxième partie : Signes cliniques et alimentation.

-La troisième partie : Test de ZULEWZKI afin d'évaluer les signes d'hypothyroïdie.

PARTIE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

Tableau 1 : Critères des 40 patients recrutés

Patients	AGE	SEXE	TSH	T4	CHOL T	TG	HDL	LDL	GLYCEMIE	HGPO
1	48	FEMME	6,95	11,96	1,4	0,89	0,35	0,87	0,81	1,03
2	54	HOMME	11,93	9,23	1,94	1,2	0,43	1,2	1,07	1,6
3	29	HOMME	6,9	14,93	2,13	2,67	0,34	1,26	0,81	1
4	45	FEMME	6,99	12,49	1,76	1,14	0,49	1,04	0,94	1,79
5	16	FEMME	6,47	17,58	1,6	0,85	0,23	1,11	0,91	1,1
6	18	FEMME	9,37	13,5	1,61	1,76	0,42	0,84	0,98	1,03
7	32	FEMME	8,5	12,09	1,91	1,28	0,53	1,12	0,98	1,29
8	30	FEMME	5,09	15,2	2,12	1	0,44	1,47	1,14	1,16
9	15	FEMME	5,52	11,4	1,67	0,93	0,58	0,9	0,94	0,98
10	60	FEMME	10,95	10,45	2,53	1,27	0,34	1,93	0,96	1,18
11	37	FEMME	5,96	11,86	1,92	2,03	0,49	1,02	0,96	1,05
12	62	FEMME	8,98	11,97	2,15	1,15	0,49	1,43	1,03	1,442
13	33	FEMME	9,25	12,12	2,179	0,974	0,525	1,654	1,04	1,26
14	47	FEMME	5,66	11,23	1,99	0,95	0,53	1,27	0,89	0,95
15	49	HOMME	8,6	10,88	1,817	1,273	0,323	1,24	1,06	0,99
16	46	FEMME	6,77	14,33	1,93	0,85	0,47	1,29	0,76	1,7
17	55	HOMME	6,82	10,52	1,7	1,36	0,32	1,12	0,91	1,3
18	12	FEMME	6,1	11,49	1,44	0,78	0,44	1	0,96	1,04
19	63	FEMME	8,12	9,66	3,39	3,04	0,42	2,36	1,18	1,8
20	47	FEMME	11,33	7,46	2,3	0,92	0,6	1,52	1,03	1,25
21	77	FEMME	6,91	9,72	2,072	0,946	0,443	1,435	1,16	2,26
22	50	FEMME	6	12,69	1,89	0,65	0,36	1,46	0,97	1,05
23	39	FEMME	5,06	15,57	1,35	0,36	0,49	0,79	0,99	1,1
24	43	FEMME	9,31	12,29	1,94	1,13	0,54	1,17	0,8	0,97
25	48	FEMME	9,5	11,1	2,37	0,77	0,5	1,72	1	1,35
26	60	FEMME	7,99	11,37	1,88	0,68	0,62	1,12	1,02	1,08
27	42	FEMME	6,37	8,88	2,23	1,6	0,41	1,5	0,98	0,65
28	39	FEMME	7,61	12,56	1,83	0,93	0,36	1,28	0,98	1,48
29	21	FEMME	5,1	7,23	1,47	0,57	0,68	0,65	0,91	1,04
30	44	FEMME	5,15	11,94	1,72	0,86	0,42	1,27	0,89	0,9
31	59	FEMME	13,35	8,36	2,33	3,28	0,5	1,18	1,1	1,07
32	44	FEMME	5,13	16,47	1,98	0,52	0,63	1,28	1,01	1,21
33	40	FEMME	5,61	10,82	2	0,98	0,42	1,38	1,01	1,39
34	32	FEMME	5,39	16,93	1,655	0,805	0,306	1,19	0,92	0,82
35	46	FEMME	5,48	11,64	1,48	0,93	0,5	0,79	1	1,2
36	41	FEMME	14,8	10,59	1,58	1,22	0,44	0,94	1,15	1,29
37	27	FEMME	8,2	12,77	1,69	0,59	0,46	1,11	0,8	0,9
38	46	HOMME	6,8	19,63	1,653	3,42	0,268	0,7	1,31	2,55
39	69	FEMME	7,55	10,4	2,16	1,53	0,45	1,4	1,07	1,35
40	37	FEMME	9,71	12,5	1,83	0,93	0,36	1,28	0,98	1,45

II. Matériel

1. Matériel biologique

La prise de sang au cours d'un bilan thyroïdien ne nécessite pas d'être à jeun or le bilan biochimique exige que le patient soit à jeun.

Les prélèvements ont été faits au niveau du pli du coude avec garrot non serré.

Le sérum humain est recueilli sur des tubes secs or que le Plasma est recueilli dans des tubes contenant un anticoagulant qui est l'héparine de lithium préalablement étiquetés pour chaque patient. Puis, soumis à une centrifugation.

2. Matériel non biologique

Notre étude est basée essentiellement sur des dosages hormonaux et des dosages biochimiques. En effet nous avons réalisé nos dosages à l'aide de deux automates : IMMULITE 1000 (annexe 03) et COBAS C501 (annexe 04).

PARTIE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

- Les dosages hormonaux ont été effectués par l'appareil IMMULITE 1000 de marque commerciale Américaine -*Siemens Healthcare Diagnostics*- année 2010, au laboratoire du service d'endocrinologie, basé sur la méthode de chimiluminescence (CLIA).
- Les dosages biochimiques ont été effectués par l'appareil COBAS c 501 de marque commerciale française - Roche Diagnostics France - année 2016, au laboratoire centrale du CHU basé sur la méthode colorimétrique enzymatique.

III. Méthodes

1. Principe de la technique chimiluminescence (CLIA)

Le dosage par chimiluminescence (CLIA) est une technique de dosage immunologique dans laquelle le marqueur, c'est-à-dire le véritable «indicateur» de la réaction analytique, est une molécule luminescente. En général, la luminescence est l'émission de radiations visibles ou quasi-visibles ($\lambda = 300\text{--}800\text{ nm}$) générées lors de la transition d'un électron d'un état excité à l'état fondamental. L'énergie potentielle résultante dans l'atome est libérée sous forme de lumière.

La méthode CLIA est utilisée pour mesurer les concentrations sériques de plusieurs substances telles que : les hormones, les médicaments, les vitamines, les marqueurs tumoraux, marqueurs infectieux ainsi que les marqueurs de dommage myocardiques. Elle peut être directe utilisant des marqueurs luminophore comme les esters d'acridinium ou indirecte en utilisant des marqueurs enzymatiques comme la phosphate alcaline avec l'adamantyle , le AMPPD et la peroxydase avec le luminol ou ses dérivés comme substrat (**Cinquanta et al., 2017**).

2. Dosage de la TSH et de la FT4

Le dosage de la TSH ainsi que celui de la FT4 sont les premiers paramètres qui permettent le diagnostic de l'hypothyroïdie infraclinique ; les patients atteints de cette pathologie sont asymptomatiques avec un taux de TSH élevé et un taux de FT4 normal.

Le dosage chimiluminescent immunométrique, en phase solide par l'automate IMMULITE 1000 de la TSH et de la FT4 suit le même protocole, la différence se manifeste au niveau des anticorps et des réactifs utilisés ainsi que la durée d'incubation.

PARTIE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

Tableau 2 : Différence entre les deux dosages (TSH / FT4)

	TSH	FT4
Réactifs	RTH	FT4
Anticorps	Anti-RTH	Anti-FT4
Durée d'incubation	1 x 30 min	2 x 30 min

2-1. Mode opératoire de fonctionnement de l'automate

1. Charger les échantillons dans des portoirs pour godets d'échantillons identifiés par des codes-barres et placer ceux-ci sur une plate-forme de chargement derrière les flèches vertes.
2. Charger ensuite jusqu'à cinq unités de test identifiées par des codes-barres derrière chaque échantillon, dans un ordre quelconque, pour les tests souhaité sur cet échantillon.
3. Appuyer sur GO et les unités du test sont transportées dans le système pour l'identification des code-barres puis amenées sur le carrousel d'incubation principal.
4. Le pipeteur distribue l'échantillon et le réactif marqué à la phosphatase alcaline.
5. Les unités de test sont incubées sur le carrousel principal à 37 ° pendant 30min pour la TSH et 60 min pour la FT4.
6. Après incubation les unités de test sont transportées vers la station de lavage/centrifugation, où les AC ou AG non liés sont éliminés.
7. Le substrat est ajouté et les unités de test sont transférées vers la chaîne du luminomètre.
8. Une incubation de 10min à 37 ° débute pour permettre au signal d'atteindre sa valeur maximale.
9. La quantité de photons est mesurée au moyen d'un tube photomultiplicateur (PMT). Pour le comptage des photons.
10. L'écran principal-Home fournit une vue d'ensemble du statut du système et décrit les éléments affichés, lorsque le traitement des échantillons est terminé, tous les résultats s'impriment.

3. Dosages biochimiques

Le bilan lipidique, la glycémie ainsi que le test HGPO ont été réalisés par l'automate Cobas c501 au sein du laboratoire d'analyses central du CHU de Bab El Oued.

PARTIE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

3-1. Dosage du cholestérol total

3-1-1. Principe : méthode colorimétrique enzymatique

Après introduction de 15ul du sérum ou plasma et régulation des paramètres par l'ordinateur couplé à l'automate (Cobas c 501). Ce dernier procède aux réactions enzymatiques suivantes :

Sous l'action de la cholesterol-esterase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acide gras dans une réaction ultérieure, catalysé par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé en présence d'oxygene en cholesterol-4ene-3one avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase l'eau oxygénée formée réagit avec le phénol et l' amino-4phenazone pour former un dérivé coloré rouge (quinone-imine).



L'intensité du dérivé coloré formé est directement proportionnelle au taux de cholestérol. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance.

3-2. Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases. L'indicateur est une quinone-imine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de 4-aminophénazone et de 4-chlorophénol, la réaction étant catalysée par la peroxydase.

3-2-1. Principe



3-3. Dosage des HDL Cholesterol (HDL-C)

3-3-1. Principe:

Les lipoprotéines non-HDL (LDL , VLDL et chylomicrons) sont mis en présence de polyanions et un détergeant pour former un complexe hydrosoluble. Dans ce complexe, la réaction enzymatique de CHER et CHOD envers les lipoprotéines non-HDL est bloquée.

Seules les particules HDL peuvent réagir avec CHER et CHOD. La concentration de cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de CHER et CHOD. Les esters du cholestérol sont scindés quantitativement en cholestérol libre et en acides gras sous l'action de CHER.

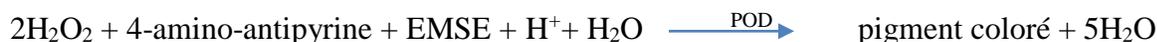


PARTIE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

Dans une réaction catalysée par le cholestérol oxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène en Δ^4 – cholestenone avec formation d'eau oxygénée.

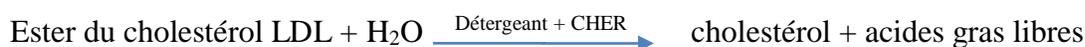


En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec la 4-amino-antipyrine et l'EMSE pour former un dérivé coloré. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol et mesurée par photométrie.



3-4. Dosage des LDL cholestérol (LDL-C)

Les esters du cholestérol et le cholestérol libre contenus dans les LDL sont déterminés par méthode enzymatique utilisant de la cholestérol-estérase et de la cholestérol –oxydase en présence de surfactant qui induit une solubilisation sélective des LDL. Les réactions enzymatiques sur les lipoprotéines autres que les LDL sont inhibées pas des tensioactifs et un dérivé glucidique. Le cholestérol des HDL, des VLDL et des chylomicrons n'est pas détecté.



Le calcul de la concentration du cholestérol LDL à l'aide de la formule de **Freidewald** se base sur deux déterminations de cholestérol (cholestérol total et cholestérol HDL) et une détermination des triglycérides. Ce calcul n'est applicable que quand la concentration en triglycéride d'un échantillon est inférieure à 4.0mmol/L.

$$\text{LDL-c} = \text{cholestérol Total} - (\text{Triglycérides}/5)\text{-HDL-c (g/l)}$$

3-5. Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

L'hyperglycémie provoquée par voie orale est un test qui consiste à faire absorber par voie orale une quantité standardisée de glucose afin de pouvoir observer la réaction physiologique de l'organisme une hyperglycémie provoquée. Il permet également de dépister toutes formes de diabète.

- A t_0 la glycémie est mesurée à jeun afin d'avoir un premier taux de référence
- A t_2 la glycémie est mesurée 2h après l'absorption orale de 75g de glucose afin d'obtenir une mesure en condition d'hyperglycémie.

3-5-1. Principe de mesure de la glycémie

Test UV : méthode de référence enzymatique à l'hexokinase.

PARTIE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le glucose est phosphorylé en glucose-6-Phosphate par l'action de l'ATP et de l'hexokinase .



Le glucose-6-phosphate est oxydé en gluconate -6-phosphate par la glucose-6-phosphane déshydrogénase en présence de NADP. Les autres hydrates de carbone ne sont pas oxydés.

La vitesse de l'augmentation du NADPH est directement proportionnelle à la concentration en glucose et mesurée par photomètre.



IV. Etude statistique

Le calcul des moyennes et les coefficients de corrélation (r) ont été réalisés par l'Excel 2013 et les différents tests statistiques non paramétriques par le logiciel (STATISTICA) qui sont :

Test de Khi2 pour la variable qualitative afin d'évaluer la significativité de la répartition des patients selon le sexe.

Tests de Kolmogorov – Smirnov pour les variables quantitatives afin de déterminer la présence ou l'absence d'une différence significative entre la TSH et les différents paramètres biochimiques liés au SM.

Tableau 3 : Valeurs des références concernant les différents paramètres de dosages réalisés

Paramètres de dosage	Valeurs de référence
TSH	0,38-4,5 µUI/L
T4	9-23 pmol/L
LDL	0,4-0,6 g/L
HDL	0-1.3 g/L
Cholestérol-total	1,4-2 g/L
Triglycéride	0,5-1,5 g/L
Glycémie normale	> 0,98 g/L
HGPO	> 1,53 g/L

PARTIE 3 : RÉSULTATS

Dans le cadre d'une étude biologique, une série de 40 patients a été étudiée. Les résultats obtenus après les dosages des paramètres hormonaux et biochimiques sont analysés ci-dessous.

1. Analyse des caractéristiques de la population générale

1-1. Répartition de la population étudiée selon le sexe

Sur 40 patients atteints d'HI, nous avons trouvé 35 femmes, soit 87.5% des cas et 05 hommes, soit 12.5% des cas. Le p -value calculé par le test Khi2 est égal à 0,00002 $< \alpha$ (0.05) il y'a donc une différence significative entre les deux moyennes.

Les résultats sont résumés dans le tableau et la figure ci-dessous

Tableau 4 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectifs	Pourcentages
♀	35	87.5%
♂	05	12.5%

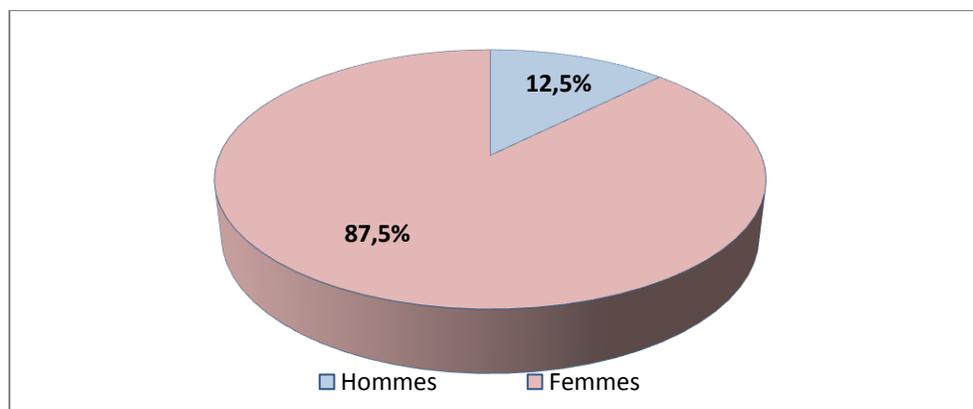


Figure 13 : Distribution de la population étudiée selon le sexe

1-2. Répartition de la population étudiée selon l'âge

Nous avons réparti les patients selon six tranches d'âge dont la plus représentative est située entre 45-56 ans et compte 12 cas soit 30%. L'âge moyen de la population étudiée est 42.55ans avec des extrêmes allant de 12 à 77 ans. Le tableau et l'histogramme (figure15) ci-dessous représentent la répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.

PARTIE 3 : RÉSULTATS

Tableau 5 : Répartition des patients selon l'âge

Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentages
]12-23[5	12,5%
]23-34[6	15%
]34-45[10	25%
]45-56[12	30%
]56-67[5	12,5%
]67-78[2	5%

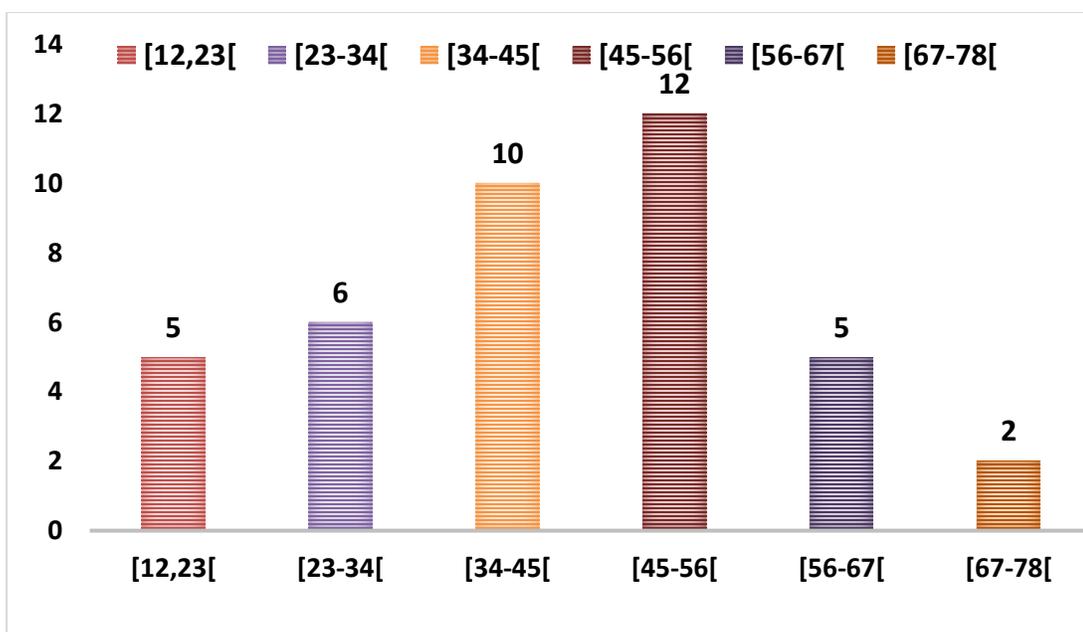


Figure 14 : Représentation graphique de la population étudiée selon la tranche d'âge

2. Analyse des paramètres hormonaux et biochimiques

2-1. Analyse des paramètres hormonaux

2-1-1. Répartition de la population selon le taux de la TSH

Les dosages de la TSH ont été effectués chez 40 patients tous atteints d'HI. Cela signifie que ces derniers présentaient un taux de TSH supérieur à la norme (0,38-4,5 μ UI/L). Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

PARTIE 3 : RÉSULTATS

Tableau 6 : Répartition de la population selon le taux de la TSH

Taux de TSH	Effectifs	Pourcentages
TSH normal	00	00
TSH supérieur	40	100%
TSH inférieur	00	00

2-2. Analyse des paramètres biochimiques

Les dosages biochimiques qui englobent le bilan lipidique ainsi que la glycémie veineuse ont été effectués chez tous les patients.

2-2-1. Evaluation du bilan lipidique dans la population étudiée

a. Répartition de la population selon le taux de LDL

70% des patients présentaient un taux normal de LDL et 30% un taux de LDL supérieur à la norme (0,4-0,6 g/L). Les résultats sont résumés dans le tableau et la figure ci-dessous.

Tableau 7 : Répartition de la population selon le taux de LDL

Taux de LDL	Effectifs	Pourcentages
LDL normal	28	70%
LDL supérieur	12	30%

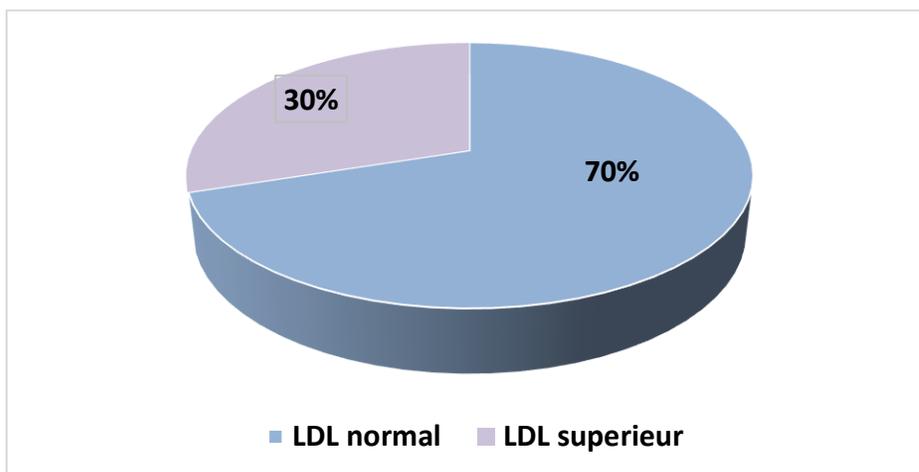


Figure 15 : Répartition des patients selon le taux de cholestérol-LDL

PARTIE 3 : RÉSULTATS

b. Répartition de la population selon le taux de HDL

Concernant le cholestérol-HDL, 72.5% des patients avaient un taux normal de HDL et 27.5% un taux de HDL inférieur à la norme (0-1.3 g/L). Les résultats sont présentés comme suit :

Tableau 8 : Répartition de la population selon le taux de HDL

Taux de HDL	Effectifs	Pourcentages
HDL normal	29	72.5%
HDL inférieur	11	27.5%

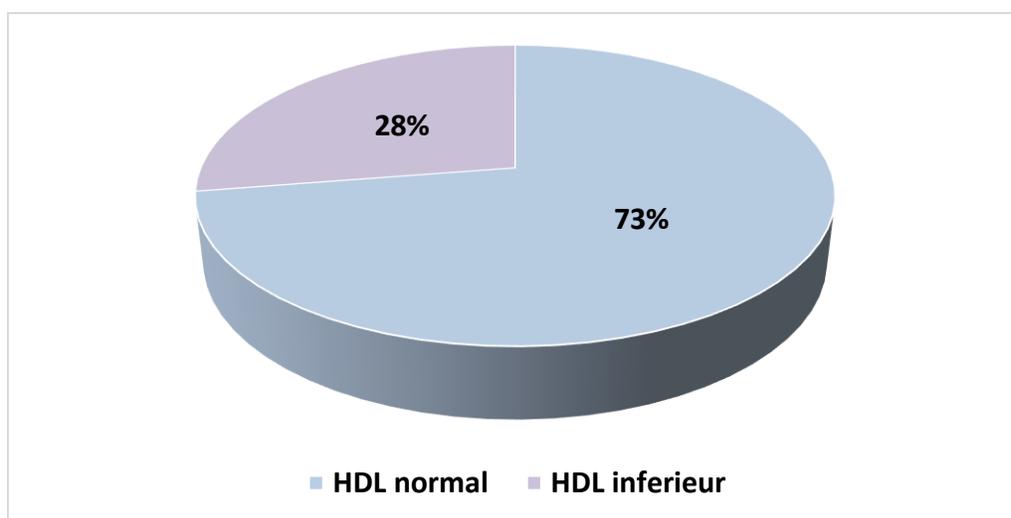


Figure 16 : Répartition des patients selon le taux de cholestérol-HDL

c. Répartition de la population selon le taux de cholestérol total

Dans cette série nous avons remarqué que 65% des patients présentaient un taux normal de cholestérol total suivis par 32.5% des patients avec un taux supérieur et le taux de cholestérol total inférieur ne représentait que 2,5% (1,4-2 g/L). Les résultats sont présentés dans le tableau et la figure ci-dessous.

Tableau 9 : Répartition de la population selon le taux de cholestérol total

Taux de cholestérol total	Effectifs	Pourcentages
Cholestérol normal	26	65%
Cholestérol supérieur	13	32.5%
Cholestérol inférieur	1	2.5%

PARTIE 3 : RÉSULTATS

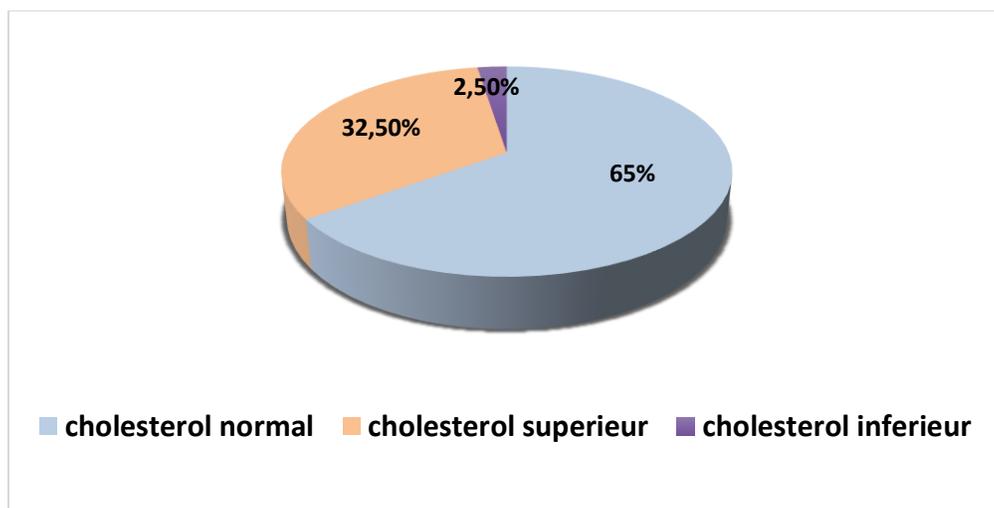


Figure 17 : Répartition des patients selon le taux de cholestérol total

d. Répartition de la population selon le taux de triglycéride

Les résultats obtenus montraient que 82.5% des patients présentaient un taux normal de TG et 17.5% un taux supérieur à la norme (0,5-1,5 g/L).

Tableau 10: Répartition de la population selon le taux de triglycérides

Taux de TG	Effectifs	Pourcentages
TG normal	32	82.5%
TG inférieur	08	17.5%

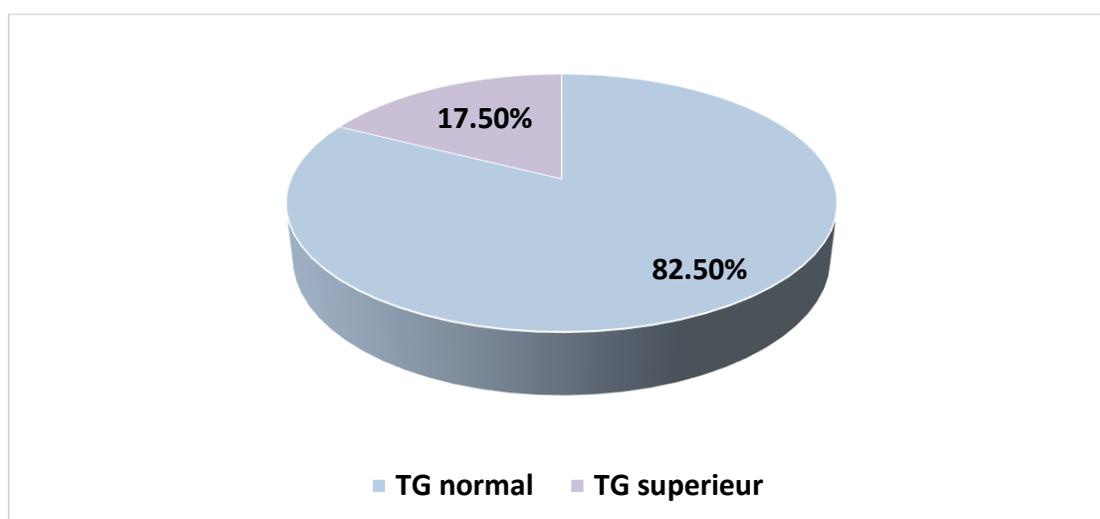


Figure 18 : Répartition des patients selon le taux de triglycéride

PARTIE 3 : RÉSULTATS

2-2-2. Test d'hyperglycémie provoqué par voie orale (HGPO)

La glycémie a été mesurée à jeun (t_0) puis 2 heures après une charge orale de 75g de glucose (t_2).

À (t_0) : 87.5% des patients présentaient un taux normal de glucose et 12.5% un taux supérieur à la norme ($>1.10\text{g/L}$).

À (t_2) : 85% des patients présentaient une glycémie normale et 15% une valeur supérieure à la norme ($>1.55\text{g/L}$).

Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 11: Evaluation de la glycémie avant et après prise de glucose

Taux de glucose	0.70-1.10 g/L	$>1.10\text{g/L}$
À (t_0)	87.5% (35patients)	12.5% (5patients)



Taux de glucose	$<1.55\text{ g/L}$	$>1.55\text{g/L}$
À (t_2)	85% (34patients)	15% (6patients)

3. Étude des corrélations

L'objectif de cette étude est d'évaluer un lien entre les valeurs de la TSH avec les différentes valeurs des marqueurs du syndrome métabolique (Cholestérol, TG, HDL, LDL ainsi que le test HGPO).

La courbe de corrélation linéaire est tracée avec en abscisse le taux de TSH et en ordonnée : Cholestérol, TG, HDL, LDL et glycémie.

La significativité des résultats des corrélations a été confirmée après réalisation du test de Kolmogorov-Smirnov (p -value).

3-1. Corrélation entre le taux de TSH et LDL

Le nuage de point obtenu (figure 21) entre la TSH et le LDL dont l'équation de la droite est de : $y=0.0249x + 1.0066$ avec un $r = 0.21$ indique qu'il n'y a pas de corrélation entre la TSH et le LDL.

PARTIE 3 : RÉSULTATS

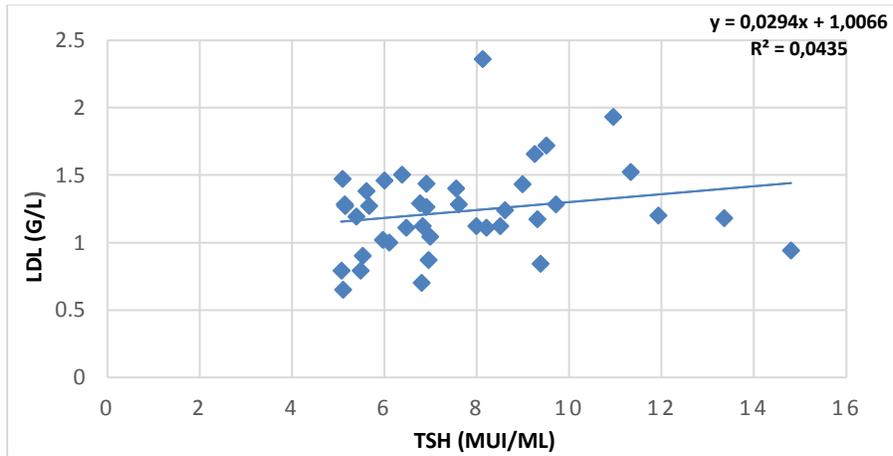


Figure 19 : Corrélation entre le taux de TSH et le LDL

Le diagramme (*Box-plot*) représente les résultats obtenus de la comparaison des valeurs de la TSH avec celles du LDL avec un $p < \alpha$ (0.05), il y a donc une différence significative entre la TSH et le LDL.

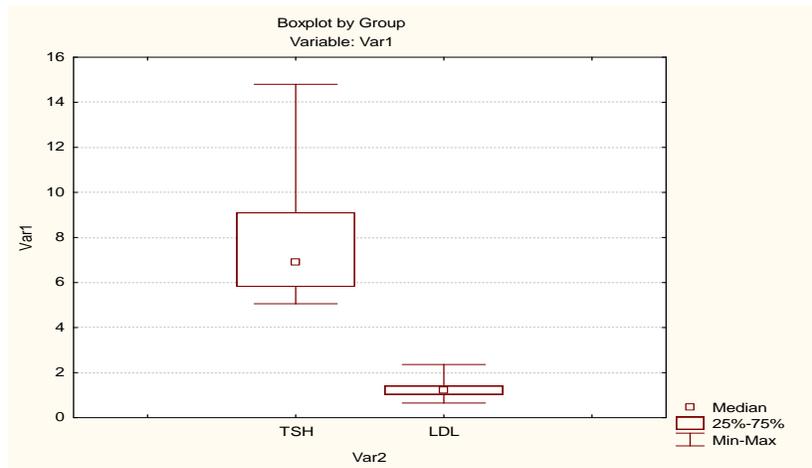


Figure 20 : Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles de LDL

3-2. Corrélation entre le taux de TSH et HDL

La figure 23 représente un nuage de point entre la TSH et le HDL dont l'équation de la droite est de : $y=0.0004x + 0.445$ avec un $r = 0.000008$, il n'y a donc pas de corrélation entre la TSH et le HDL.

PARTIE 3 : RÉSULTATS

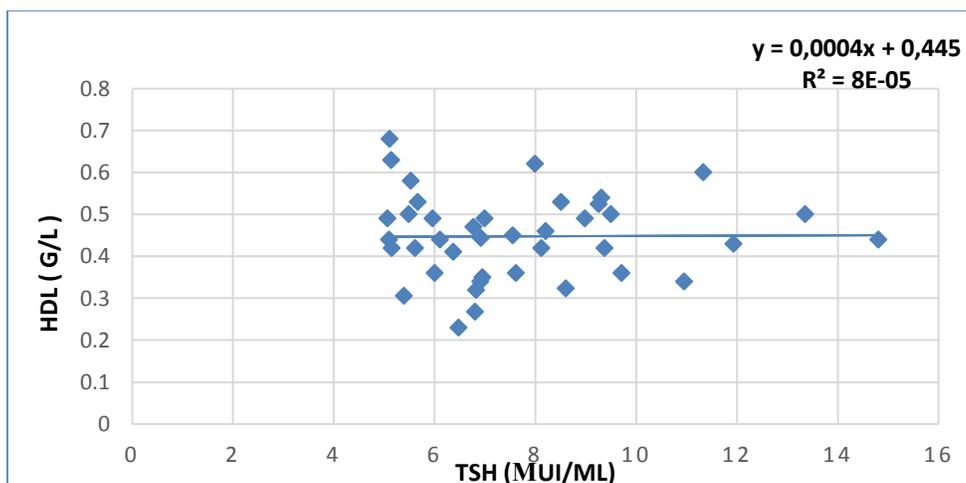


Figure 21 : Corrélation entre le taux de TSH et le HDL

Le diagramme (*Box-plot*) représente les résultats obtenus de la comparaison des valeurs de la TSH avec celles du HDL avec un $p < \alpha$ (0.05), il y a donc une différence significative entre la TSH et le HDL.

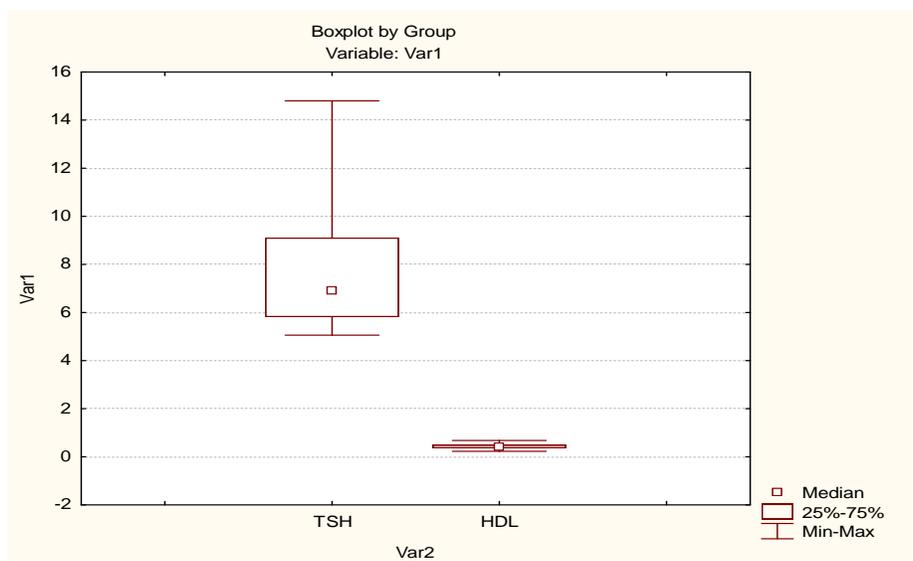


Figure 22 : Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles de HDL

3-3. Corrélation entre le taux de TSH et le cholestérol total

Le nuage de point obtenu (figure 25) ne représente pas une corrélation linéaire entre la TSH et le cholestérol total dont l'équation de la droite est de : $y=0.0477x + 1.5485$ car le r est égal à 0.30.

PARTIE 3 : RÉSULTATS

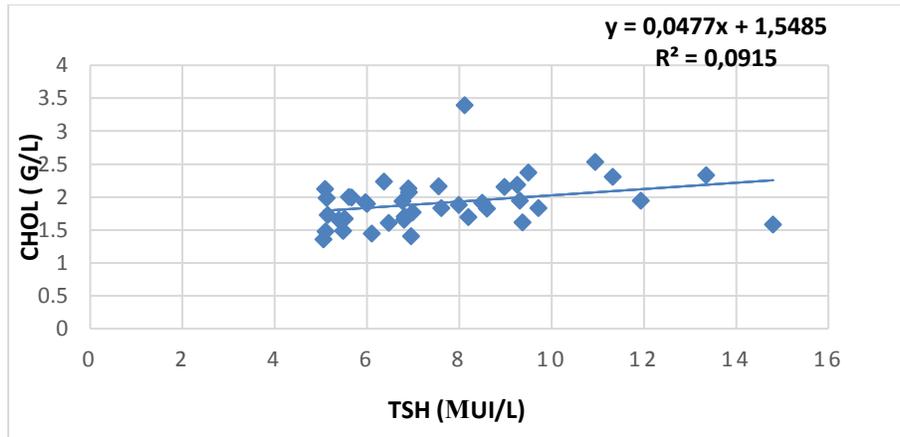


Figure 23 : Corrélation entre le taux de TSH et le cholestérol total

La représentation graphique (*Box-plot*) avec un $p < \alpha$ (0.05) indiquent qu'il y a une différence significative entre les valeurs de la TSH et celles du cholestérol-total.

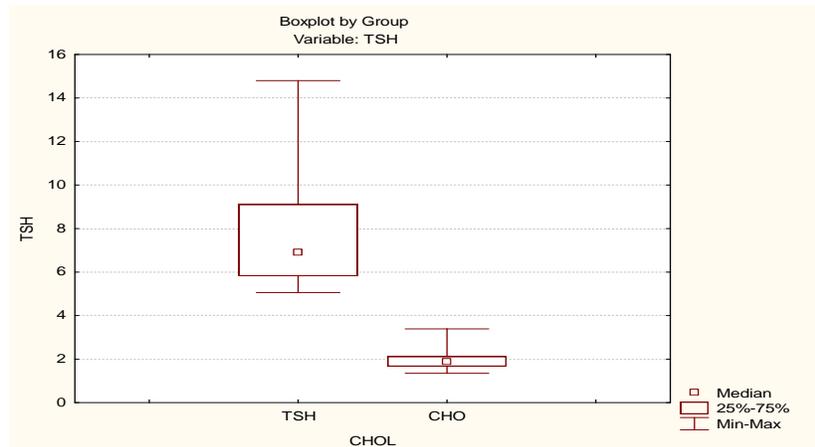


Figure 24 : Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles du cholestérol total

3-4. Corrélation entre le taux de TSH et TG

Le nuage de point obtenu (figure 27) entre la TSH et la TG dont l'équation de la droite est de : $y=0.0843x + 0.5777$ avec un $r = 0.27$ indiquent qu'il n'y a donc pas de corrélation entre la TSH et la TG.

PARTIE 3 : RÉSULTATS

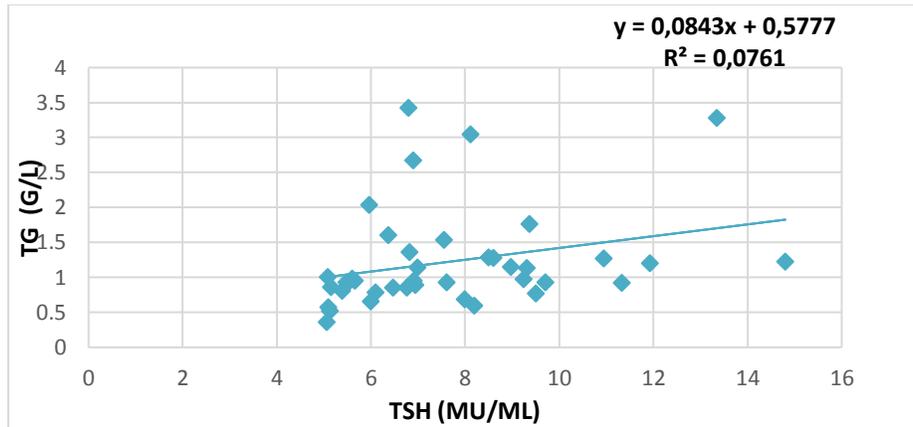


Figure 25 : Corrélation entre le taux de la TSH et la TG

Nous avons comparé les taux de TSH avec ceux des TG, les résultats obtenus sont représentés dans le diagramme (*Box-plot*) ci dessous avec un $p < \alpha$ (0.05), il y a donc une différence significative entre la TSH et la TG.

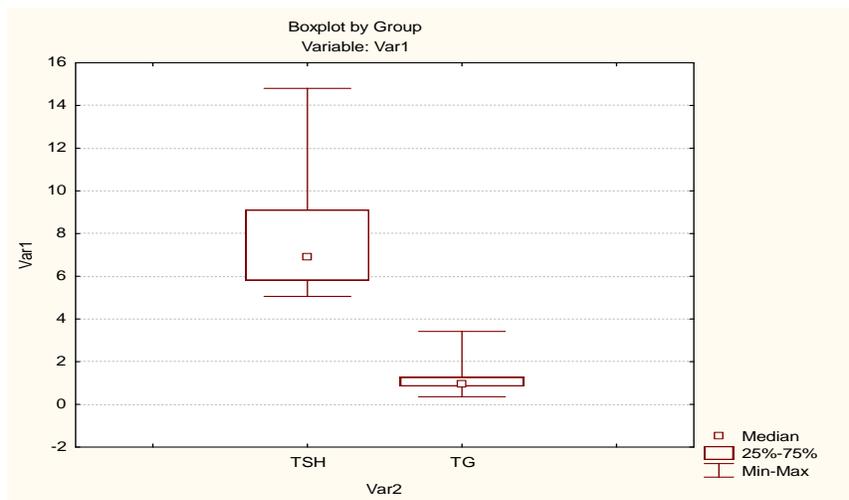


Figure 26 : Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles de la TG

3-5. Corrélation entre le taux de TSH et glycémie à t=0

La figure 29 indique que le nuage de point entre la TSH et la glycémie à t=0 obtenu dont l'équation de la droite est de : $y = 0,0131x + 0,8846$ avec un $r = 0,38$, qu'il n'y a pas de corrélation entre les deux paramètres.

PARTIE 3 : RÉSULTATS

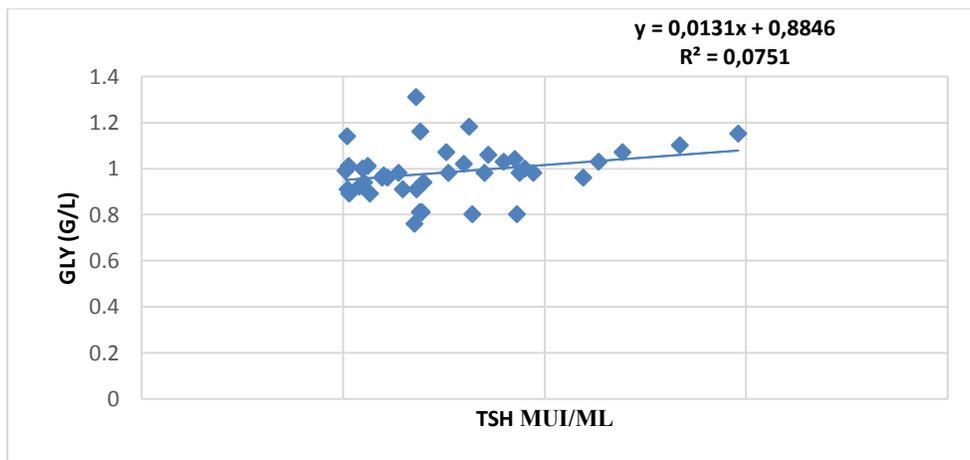


Figure 27 : Corrélacion entre le taux de TSH et la glycémie à t_0

Le diagramme (*Box-plot*) représente les résultats obtenus de la comparaison des valeurs de la TSH avec celles de la glycémie à jeun avec un $p < \alpha$ (0.05), il ya donc une différence significative entre la TSH et la glycémie à t_0 .

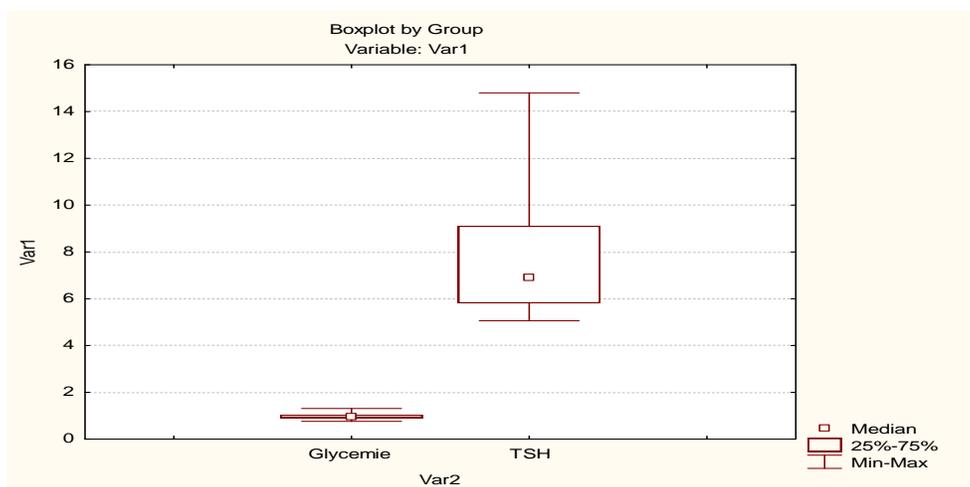


Figure 28 : Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles de la glycémie à t_0

3-6. Corrélacion entre le taux de TSH et glycémie à $t=2h$

A $t=2h$ la corrélation linéaire n'est pas également observée dans le nuage de point ci-dessous entre la TSH et la glycémie t_2 dont l'équation de la droite est de : $y=0.0188x + 1,1073$ égal à 0.12.

PARTIE 3 : RÉSULTATS

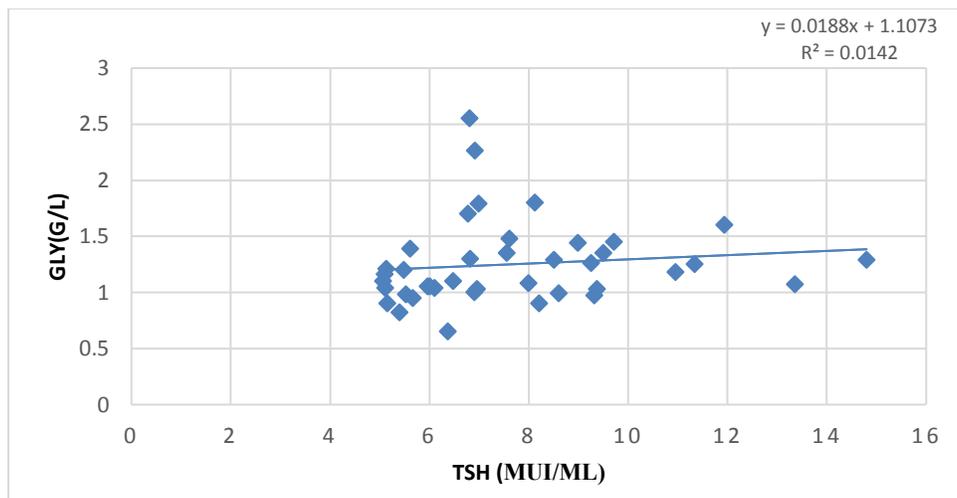


Figure 29 : Corrélation entre le taux de TSH et la glycémie à t_2

Le diagramme (*Box-plot*) représente les résultats obtenus de la comparaison des valeurs de la TSH avec celles de la glycémie après 2h avec un $p < \alpha$ (0.05), il ya donc une différence significative entre la TSH et la glycémie à t_2 .

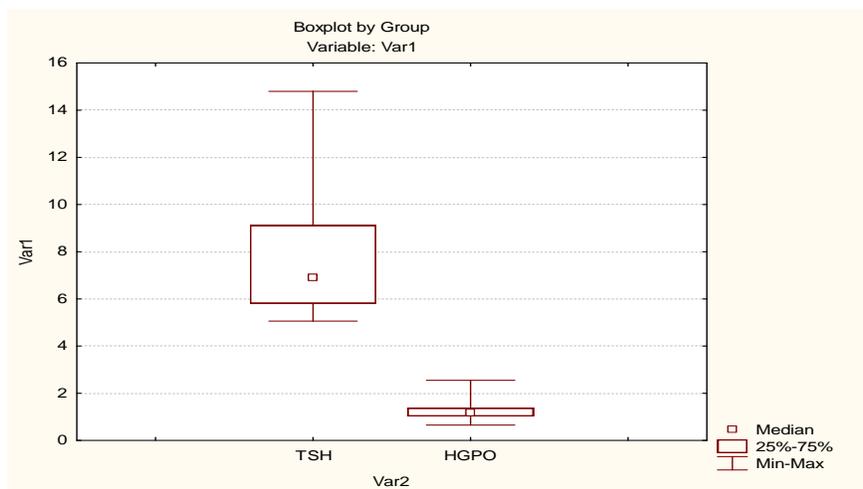


Figure 30: Comparaison entre les valeurs de la TSH et celles de la glycémie à t_2

PARTIE 4 : DISCUSSION

La relation entre un léger dysfonctionnement de la thyroïde et le syndrome métabolique qui est un groupe d'anomalies métaboliques caractérisées par un triglycéride élevée, taux faible de HDL, glycémie élevée à jeun, obésité et hypertension artérielle (HA), est devenue récemment un sujet de discussion brûlant. Ils sont les deux troubles endocriniens les plus courants avec un chevauchement important.

En Algérie, les facteurs socio économiques, nutritionnels, et épidémiologiques, contribuent à l'augmentation de cas de maladies chroniques et d'éventuelles anomalies constituant le syndrome métabolique, dont l'hypothyroïdie infraclinique peut en faire partie (**Hamlaoui et al., 2017**).

L'impact du dysfonctionnement thyroïdien dans l'HI sur le SM n'est pas bien connu, le but de notre présente étude est d'évaluer l'association du taux élevé de la TSH avec quatre des marqueurs du SM.

Dans notre étude, la totalité des patients présentent un taux élevé de la TSH et une valeur normale de FT4.

Selon **Schlienger et al. (2007)**, la TSH plasmatique est un marqueur fondamental de la fonction thyroïdienne, sa détermination permet la détection d'anomalies thyroïdiennes subtiles telles que l'HI caractérisée par un taux de TSH augmenté et un taux de FT4 normal. L'étude a été faite sur 17000 patients.

Nos résultats montrent nettement une prédominance féminine avec un pourcentage de 87.5% contre 12.5% d'hommes. Ainsi qu'une significativité (*p-value*) obtenue par le test de Khi2 qui confirme que l'HI touche plus les femmes que les hommes.

D'après **Dunn et Turner (2015)**, l'hypothyroïdie est un trouble endocrinien qui affecte d'une manière disproportionnée les femmes. Cette étude est confirmée par **Hadj kacem et al. (2018)** qui ont souligné que la prévalence de l'hypothyroïdie est plus importante chez les femmes.

En effet une étude française a démontré que la prévalence de l'HI est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Ainsi qu'une étude anglaise, où la prévalence de HI est 2.7 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme. De plus, une étude italienne menée sur 1001 personnes est venue confirmer les deux précédentes en précisant que l'HI est retrouvée chez 6.2% de la population féminine et 3.4% de la population masculine (**Arrivie et al., 2004**).

De nombreuses études ont prouvé que cette prédominance féminine peut être liée essentiellement à deux facteurs : la grossesse et la ménopause. Effectivement les chercheurs **Schleinger et al. (2007)** ont démontré à partir d'une étude de plus de 17000 femmes qu'au cours de la grossesse, avant la 20ème semaine, la prévalence de l'HI était de 2.3% et augmentait avec l'âge.

PARTIE 4 : DISCUSSION

De même l'association américaine de la thyroïde confirme que le risque de développer une hypothyroïdie augmente pendant la grossesse, la période post-partum et la ménopause (**Dunn & Turner, 2015**).

Dans notre échantillon de 40 patients, nous constatons une moyenne d'âge de 42.55 ans ; la tranche d'âge la plus touchée est située entre 45-56 ans et compte 12 cas soit 30%. Cela confirme les données de la littérature.

Au pays bas (Amsterdam), une étude représentant un échantillon de 1178 néerlandais âgés de 65 à 88ans a rapporté que les sujet avec une TSH supérieure à la norme avait une prévalence plus élevée de SM par rapport aux sujets avec une TSH normale ou inférieure à la valeur normale. Dans cette étude seuls les sujets qui présentent un dysfonctionnement thyroïdien infraclinique ont été étudiés.

Par ailleurs, une étude Iranienne faite sur 5786 individus de plus de 20ans a conclu que l'HI touche les personnes âgées dont la moyenne d'âge est de 40.3 ± 14.4 ans, en particulier les personnes à risques cardiovasculaires et qui ont des maladies métaboliques (**Mehran et al., 2017**).

De nombreux auteurs se sont intéressés au risque de dyslipidémie au cours de l'HI, dans la plupart des études, le risque n'est pas supérieur à celui de la population témoin ou s'il existe, il est faible.

Sur le plan biochimique, d'après les résultats de notre étude, nous avons constaté que seuls 30%, 32,5% et 17,5% des patients présentaient des taux élevés de LDL, Cho et TG respectivement. Nous ne notons par contre pas de corrélation significative ($p < 0.05$) entre le taux de la TSH avec ces derniers. Concernant le HDL, les résultats obtenus indiquaient que 27,5% des patients avaient un niveau de HDL négativement associé au TSH, cependant l'absence de corrélation entre les deux paramètres avait été mise en évidence par la suite.

Nos résultats confirment donc certaines études citées ci-dessous qui sont : la première étude de **Schlinger et al.** Six sur neuf des études de **Van Tienhoven-Wind et Dullaart (2015)** ainsi que celle de **Chubb et al.** Or, il y'a une contradiction concernant les études restantes.

L'étude de **Canaris et al. (2000)** portant sur près de 26.000 participants, à montré que le taux moyen de cholestérol total était de 2,33 g/L lorsque la TSH était comprise entre 5,1 et 10mU/L versus 2,16 g/L lorsque la TSH était normale, le caractère significatif de la différence étant lié à l'importance de la population étudiée. Le rôle de cette discrète différence dans la survenue de maladies cardiovasculaires n'a pas été établi.

Dans une étude faite sur une population nord-américaine, le bilan lipidique n'est pas perturbé car l'augmentation de cholestérolémie totale constatée chez les sujets dont la TSH est comprise entre

PARTIE 4 : DISCUSSION

6,7 et 14,9 $\mu\text{UI/L}$ n'est pas significative. La différence des concentrations de HDL et de LDL entre les sujets euthyroïdiens et les sujets ayant une HI, est inexistante (**Schlinger et al., 2006**). En revanche, dans sa méta-analyse de 140 études, **Schlinger et al. (2007)** a constaté que les effets de la TSH sur les paramètres lipidiques sont inconstants ou d'intervention indique que la cholestérolémie totale et LDL sont légèrement plus élevés dans l'HI.

D'après **Van Tienhoven-Wind et Dullaart (2015)**, 09 études établies au Pays-Bas comprenant 90041 individus ont évalué l'effet de la fonction thyroïdienne sur le bilan lipidique, 03 d'entre elles ont révélé une relation positive entre le cholestérol total, le LDL et les TG avec la TSH. En revanche, 04 de ces études n'ont pas trouvé une relation entre le cholestérol total et le LDL avec cette hormone. De plus, la relation de la TSH avec les TG n'était pas significative dans les 02 études restantes.

Plusieurs publications dont celles de **Bauer et al.** menées sur une population féminine atteintes d'HI, ont rapporté une augmentation significative du taux de LDL et une baisse du taux de HDL par rapport aux sujets euthyroïdiens. Cependant, ces résultats ont été contredits, notamment dans l'étude de **Chubb et al.** réalisée chez des femmes diabétique de type 2 (DT2). Le lien entre HI et les taux de cholestérol total, de LDL et de TG n'y était pas retrouvé. (**Gourine et al., 2016**).

En 2017, plusieurs travaux ont été réalisés dans le but d'évaluer l'influence de la TSH sur le profil lipidique : en effet, une étude à Taiwan a montré que même de légères augmentations de TSH comme dans l'HI peut constituer un facteur de risque de SM dont les profils lipidiques étaient les plus touchés (**Mehran et al., 2017**). De même, 16 méta-analyses ainsi que 57 études observationnelles de **Redford et Vaidya (2017)** incluant 41931 adultes avec 4526 atteints de HI) ont trouvé une augmentation significative des taux du cholestérol-t, des LDL et TG chez les patients avec une HI comparés aux euthyroïdiens. Par contre, les taux de HDL étaient similaires dans les deux groupes.

Selon l'étude la plus récente faite par **Yi-cheng Chang et al.** parue dans un article publié le 07-Juin-2019, la différence d'association de la TSH avec les mesures de dyslipidémie et de l'obésité n'est pas connue à l'heure actuelle.

Concernant la glycémie veineuse, les résultats de plusieurs études ont été contradictoires.

Les résultats obtenus des tests HGPO ont indiqué que seuls 12,5% et 15% des patients avaient une glycémie associée à l'augmentation de la TSH à jeun et après prise de 75g de glucose respectivement. Quant aux autres patients, les valeurs de la glycémie veineuse (à jeun et après 2heures) étaient normales. Notre étude n'a pas montré d'influence du statut thyroïdien sur la glycémie veineuse.

PARTIE 4 : DISCUSSION

Une étude a révélé une corrélation positive entre l'HI et manifeste avec des taux de glycémie à jeun élevés, des études plus modestes l'ont confirmé en montrant une augmentation de la glycémie mais également une réponse insulinaire à un test de glucose par voie orale (**Iwann et al., 2013**).

D'après l'étude de **Khan et al. (2015)** portée sur 202 participants, dont 176 étaient euthyroïdiens (TSH= 0,5-3,5 μ UI/L) et 26 atteints d'HI (TSH= 3,51-15 μ UI/L), la différence des médianes pour la glycémie à jeun était de 1g/L chez les euthyroïdiens et de 1,47g/L chez les hypothyroïdiens infracliniques ; cela signifie que la glycémie à jeun présentait une relation positive avec la TSH.

Une étude faite sur 5786 individus à Tahrân a montré une tolérance au glucose et une réponse insulinaire affaiblie après prise de glucose par voie orale chez les hypothyroïdiens ainsi que chez les hypothyroïdiens infracliniques. Cette étude a conclu, qu'il n'y avait aucune preuve forte qui indique un effet des HT sur l'IR et le taux de glucose sérique (**Mahran et al., 2017**).

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Le syndrome métabolique est défini comme un groupe d'anomalies métaboliques interdépendantes, caractérisé par une obésité, l'hypertension artérielle, triglycéride, cholestérol et LDL élevés, diminution du HDL ainsi qu'une élévation de la glycémie.

L'impact du dysfonctionnement thyroïdien dans les gammes infracliniques sur le syndrome métabolique n'est pas bien connu. Le but de notre travail consistait à évaluer l'association des taux de TSH avec certains composants du Syndrome métabolique chez 40 patients atteints d'hypothyroïdie infraclinique.

En se basant sur les analyses hormonales (TSH) et biochimiques (LDL, HDL, cholestérol-t, TG, test HGPO), nous avons réalisé plusieurs tests statistiques afin de répondre aux hypothèses émises qui sont :

- L'hypothyroïdie infraclinique aurait un effet sur le profil lipidique,
- Elle aurait un effet sur la glycémie veineuse,
- Elle aurait une corrélation avec le syndrome métabolique.

Les hypothèses citées ci-dessus ne sont pas vérifiées car les résultats des tests faits lors de notre étude révèlent que l'HI n'influence pas toujours le profil lipidique ni la glycémie veineuse.

Par contre, nous avons retrouvé quelques patients dont les profils lipidiques et la glycémie veineuse étaient perturbés.

Cela est peut être dû aux variations, en fonction de la localisation géographique, de l'âge, du sexe, du régime alimentaire, de la génétique et des facteurs environnementaux.

Nous pouvons conclure donc que les marqueurs du syndrome métabolique étudiés ne sont pas forcément liés à l'hypothyroïdie infraclinique.

En perspective, une évaluation de l'insulinémie par Index-HOMA serait souhaitable afin de mettre en évidence la présence ou l'absence de l'insulinorésistance, un marqueur fondamental du syndrome métabolique chez les patients atteints d'hypothyroïdie infraclinique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Alberti K G M, Zimmet P, Shaw J., 2005. *The metabolic syndrome—a new worldwidedefinition.The lancet.* 366 :1059–1062.

Alexander K, Schröder E, Brabant G .,2013.*Thyroid Hormones and the Metabolic Syndrome.EurThyroid.*2:83–92.

Aliette Honorat M., 1985. Influence du statut thyroïdien sur le taux des catécholamines circulantes et le métabolisme glucidique. Thèse de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine.

Arrivie J, Sbragia P. Denizot A, Paganelli F, Oliver C., 2004. Manifestations et risques cardiovasculaires des dysthyroïdies infracliniques. *La revue de médecine interne.* 25 : 207–216.

Blavy p., 2010. Identification des éléments clefs du métabolisme des lipides et de leurs régulateurs. These/agrocampus ouest. Pour obtenir le diplôme de : docteur de l'institut supérieur des sciences agronomiques, agro-alimentaires, horticoles et du paysage.

Boutai-Naji, Al., 2008. Régulation de la glycémie. Academic.

Anonyme., 2011. Brochure Cisbio Bioassays. Parc Marcel Boiteux, France .Modèle 13.

BROUET C., 2011. Les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients. Thèse de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en pharmacie, Nancy France.

Brucker-Davis F, Hieronimus S, Fenichel P ., 2015. Thyroïde et environnement, *Médecine et environnement.*2929:1-9.

Capeau J., 2003. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Médecine/sciences.*19:834–839.

Chang, Y c, Hua S C, Chang C H, Kao W Y, Lee H L., Chuang L M, Huang y t, Lai M S., 2019. *High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. Journal of Clinical Medicine.*8: 817.

Chebab H, Boucif H., 2017 . Morbidité de la chirurgie thyroïdienne. Thèse de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en médecine, Telemcen.

Chen Z, Ying M, Liang Y et al., 2011. *Role and classification of cholesterol-lowering functional foods. Jurnal functional foods.*3 :61-69.

Cinquanta L , Desré E F, Bizzaro N., 2017. Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection? *Auto Immun Highlights*.8:9.

Dallongville J., 2006. LE MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES. *Cah.Nutr. Diét.*1 :41.

De Talancé N, Steinmetz J, Spyckrelle Y, Giordanella Y, Boulangé M., 2001. Prévalence des hypothyroïdies infracliniques. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*.16 :34–39.

Ducluzeau P H.,2006. Le syndrome métabolique en 2006. SAS et syndrome métabolique.

Dunn D, Turner C., 2016. *Hypothyroidism in Women*. *Well Woman*.20:93-98.

Ebrahimpour A, Vaghari-Tabari M, Qujeq D, Moein S, Moazezi Z., 2018. *Direct correlation between serum homocystein level and insulin resistance index in patients with subclinical hypothyroidism : does subclinical hypothyroidism increase the risk of diabetes and cardiovascular disease together?*. *Diabetes & metabolic syndrome: clinical research & reviews*.990:1-5.

Ferré P ., 2007. Signalisation insulinaire et résistance à l'insuline. *Société de pharmacologie et de thérapeutique*.62 :277-284.

Garcia B F, da Veiga G L, Alves B C, Gehrke F S, & Fonseca F L A .,2019. *Metabolic effects caused by sodium levothyroxine in subclinical hypothyroidism patients with low HDL*. *Obesity Medicine*.13 :26–28.

Gauche A S, Chikh K., Kuczewski E, Charrie A ., 2016. Nécessité d'un nouveau test TSH pour le diagnostic précoce de l'hypothyroïdie. *Médecine Nucléaire*. 40: 393–398.

Genot, Michaliks., 2010 . *Innovations Agronomiques*.10:43-67.

Gourine M, Bentadj K, Mostefa-Kara S, Cherrak A. Halimi M., Belhadj S., 2016. Hypothyroïdie infra-clinique et risque d'évènements cardiovasculaires chez la femme diabétique de type 2. *Épidémiologie, coûts et organisation des soins*.10:2666-270.

Groulx J-P (2018)Saviez-vous que...l'hypothyroïdie et la glycémie.kinésyne.

Hadj Kacem F, Gargouri L, Ghorb L, Mahfoudh A, Mnif M, Abid M., 2018. Demarche diagnostic et therapeutique d'une hypothyroidie primaire *Diagnostic and therapeutic approach of primary hypothyroidism*.18: 09-17.

Hamlaoui ML ,Ayachi A, Dekakenb A, Gouri A., 2017. *Relationship of metabolic syndrome and its components with thyroid dysfunction in Algerian patients*. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.846:4.

- Iwen K A, Schroder E, Brabant G., 2013. *Thyroid hormones and the metabolic syndrome. Translational thyriodology /review.2:83-92*
- Jeejeebhoy k, Flood k., 2011. Le syndromeme métabolique est un signe avant-coureur d'un problème de santé plus grave. A propos du syndrome métabolique Canada.
- Kamamba TA, Bakari SA, Longanga AO, Lukumwena ZK .,2014.Baisse du HDL-cholesterol indicateur du stress oxydatif dans le diabete de type 2.*The Pan African Medical Journal.19 :140.*
- Khan S H, Fazal N, Ijaz A, Manzoor S M, Asif N, Rafi T, Yasir M, Niazi NK., 2017. *Insulin Resistance and Glucose Levels in Subjects with Subclinical Hypothyroidism.J Coll Physicians Surg Pak.27:329-333.*
- Kuhnel W., 1997. Atlas de Poche d'Histologie. 2ème édition française. Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- Lameira D, Lejeune S, Morad J-J (2008).Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques. *Annales de dermatologie.135 :249-253.*
- Magnan C, Ktorza A., 2005. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC – Endocrinologie .2: 241–264.*
- Manuel R B, Tinh-Hai C, Danielle K, Christoph S, Emanuel C, Vanessa V, Gerasimos S, Peter F, Stephan R, Olivier B, Vincent M, Peter J, Martin F, Drahomir A, Nelly P, Nicolas R .,2013. Hypothyroïdie infraclinique Risques, recommandations actuelles et étude randomisée en Suisse. *Forum Med Suisse .39:772–775.*
- Maratou E, Hadjidakis D J, KolliasA ,Tsegka K, Peppa M, AlevizakiM,Dimitriadis G., 2009. *Studies of insulinresistance in patients withclinical and subclinical-hypothyroidism. European Journal of Endocrinology .160:785–790.*
- Mehran L, AmouzegarA, Rahimabad PK,Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F.,2017. *Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Population-Based Thyroid Study.Endocrine care. 49:192–200.*
- Moulinie L., 2015.Recherche d'un lien entre les diabétiques de type 2 présentant un syndrome métabolique et les hypothyroïdies frustes ou avérées en Aquitaine. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine.
- Muller A., 2017.Anatomie et physiologie en fiches pour les étudiants en IFSI . Ed Elsevier Masson Paris, 568 p.

Oumbiche L., Zemmouri L., 2018. Les hyperthyroïdie en médecine interne . Thèse de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en médecine, Bejaia.

Peeters R P., 2017. *Subclinical-Hypothyroidism. New England Journal of Medicine.* 376 : 2556–2565.

Perez-martin A., 2007. Régulation hormonale et Chronobiologie-Physiologie des hormones-Physiologie de la glande thyroïde. Faculté de Médecine. Montpellier-Nîmes, Cours, 9.

Portmann L V, Giusti., 2007. Obésité et hypothyroïdie : mythe ou réalité ? *Revue Med Suisse.* 2 : 32-166.

Racadot A., 1991. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Aspects biochimiques. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée.* 6:27–32.

Raisonnier A, Wright F., 2003. Molécules informationnelles - Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 - Biochimie métabolique et Régulations.

Redford C, Vaidya B., 2017. *Subclinical hypothyroidism: Should we treat?. Post Reproductive Health.* 23: 55–62.

Rodriguez C., 2017. Métabolisme lipidique. Tutorat Santé Lyon Sud. Cours.

Rossant-Lumbroso J, Rossant L., 2019. Hypothyroïdie : symptômes, causes, diagnostic et traitement. Société Française d'Endocrinologie.

Schlienger J-L, Vinzio S, Grunenberger F, Luca F, Goichot B., 2006. L'hypothyroïdie fruste est-elle un facteur de risque cardiovasculaire ? *La Revue de médecine interne.* 27 : 927–931.

Schlienger JL, Sapin R, Vinzio S, Lucaa F, Goichota B., 2007. Qu'est ce qu'un taux de TSH élevé ? *What is an elevated TSH level?*. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 22 : 160-166.

Thomas M J, Brown S A., 2011. Hypothyroïdie. *Médecine interne de Netter.* 41 : 334-339.

Traore A., 2008. Etude sur le syndrome métabolique en médecine interne du chu du point G. Thèse Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat).

Valdiguié P., 2000. Biochimie clinique. Editions médicales internationales.

Van Tienhoven-Wind L J N., Dullaart R. P. F., 2015. *Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. European Journal of Clinical Investigation,* 45: 494–503.

Virgini V, Aujesky D, Rodondi N, Christ E, Collet TH., 2012. *Rev Med Suisse.* 8: 501-506.

Wemeau J L., 2014. Endocrinologie, diabète.Métabolisme et nutrition.Chapitre 49.

Zinsou C., 2018. Biosynthèse des lipides (lipogenèse).La Faculté de Médecine de l'Université des Antilles et de la Guyane. Chapitre 12.

Annexe 1 : Test de ZULEWZKI

Le score de ZULEWZKI est utilisé pour évaluer les signes d'hypothyroïdie.

Signes cliniques recherchés	Présent	Absent
Diminution de la transpiration Enrouement de la voix Paresthésie Peau sèche Peau grossière Peau froide Constipation Diminution de l'audition Augmentation de poids Mouvements lents Gonflement périorbitaire Retard dans le reflexe achilléen		
Somme des signes	/12	

Le patient est considéré comme hypothyroïdien si le score est supérieur à 5, euthyroïdien si celui-ci est inférieur à 3, intermédiaire entre 3 et 5.

L'absence de signe compte pour « 0 », 1 point est mis lors de la présence d'un signe.

Annexe 2: Questionnaire d'HI.

Nom
Prénom
Age
Sexe

Fatigue :

- Constante - S'améliore durant la journée du fait de l'activité
- Aucun

Ralentissement idéo-moteur :

- Vertige - Réactions lentes - Stress quotidien
- Difficultés d'apprentissage (mémoire et concentration)
- Diagnostique de dépression - Aucun

Infection Oto-rhino-laryngologiques fréquente (ORL) :

- Oui - Non - Enrouement de la voix

Prise de poids :

- Oui - Non
- Gonflement (visage, paupière) - Difficulté à perdre du poids

Intolérance au froid (Mains et pieds) :

- Oui - Non

Sécheresse de la peau :

- Ongles fragiles - Cheveux secs et fins ainsi qu'une poussée lente

Cou sensible présentant une anomalie visible :

- Oui - Non

Digestion :

- Lente - Constipation
- Nausées - Aucun

Crampes et douleurs musculaires :

- Oui - Non

Baisse de la fertilité et Libido :

- Oui - Non

Perturbation du cycle menstruel (femmes) :

- Oui - Non

Fonctions cardiovasculaires :

- Souffle cardiaque - Tension artérielle pincée

- Pouls lent

Antécédents médicaux personnels et familiaux :

Personnels

- Prise médicamenteuse à visée thyroïdienne, gonadique ou hypertension artérielle

Familiaux

- Décès par maladies coronariennes (infarctus)

- Mort subite avant l'âge de 55 ans

Alimentation

Consommation de :

- Caféine - nicotine - alcool

Consommation de légumes crus :

- Oui - Non

Consommation excessive de sucreries et du gras :

- Oui - Non

Consommation des aliments riches en iode :

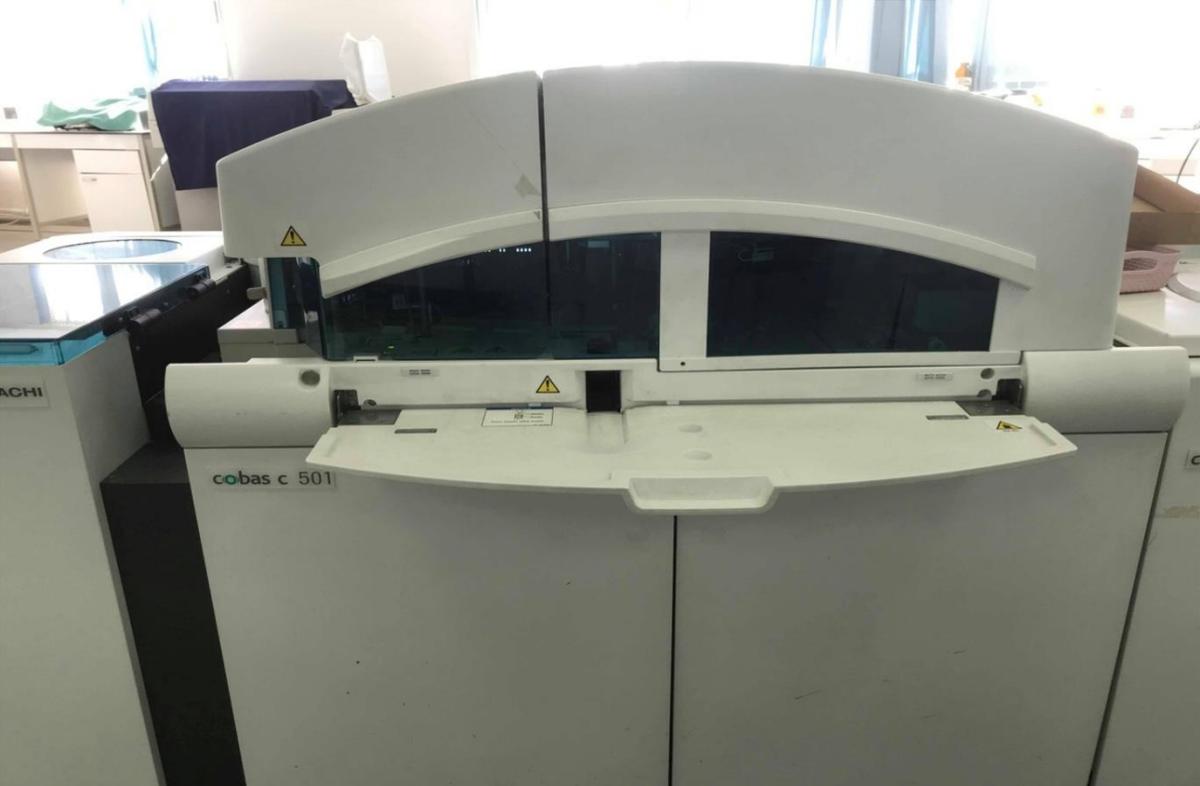
- Poissons et fruits de mer

- Produits laitiers - Œufs

Annexe 3: Automate IMMULITE 1000.



Annexe 4: Automate COBAS C501.



Résumé :

Les dysfonctionnements thyroïdiens et le syndrome métabolique sont les deux troubles endocriniens les plus courants avec un important chevauchement. L'hypothyroïdie infraclinique définie par une TSH légèrement augmentée et une FT4 normale, aurait un impact sur les marqueurs du syndrome métabolique. Dans cette expérimentation, cet impact est étudié à partir de l'analyse des bilans hormonaux et biochimiques de 40 patients recrutés au niveau du CHU de Bab EL-Oued. Nous avons évalué l'influence du taux de la TSH sur certains marqueurs du syndrome métabolique soit : LDL-C, cholestérol total, triglycéride, glycémie veineuse élevés, et un faible taux de HDL-C en effectuant des corrélations confirmées par des tests statistiques dont le *p value* était inférieur à α (0.05) dans tout les résultats qui a révélé une différence significative. Selon notre étude, l'hypothyroïdie infraclinique n'influence pas toujours le profil lipidique ni la glycémie veineuse.

Mots clés : syndrome métabolique, hypothyroïdie infraclinique , TSH , LDL-C, HDL-C, cholestérol total, triglycéride, glycémie.

Summary :

Thyroid dysfunction and metabolic syndrome are the two most common endocrine disorders with a significant overlap. The subclinical hypothyroidism defined by a slightly increased TSH and a normal FT4, would have an impact on the markers of the metabolic syndrome. In this experiment, this impact is studied through the hormonal-biochemical analysis of 40 patients recruited at Bab EL-oued CHU. We have evaluated the influence of the TSH level on certain markers of the metabolic syndrome: LDL-C, total cholesterol, triglyceride, vein glycemia elevated and a low level of HDL-C by performing correlations confirmed by statistical tests whose *p value* was less than α (0.05) in all the results, which revealed a significant difference. According to our study, subclinical hypothyroidism does not always influence the lipid profile neither the blood glucose.

Key words: metabolic syndrome, subclinical hypothyroidism, TSH, LDL-C, HDL-C, total cholesterol, triglyceride, blood glucose.

ملخص:

ضعف الغدة الدرقية وأعراض الأيض هما الاضطرابات الغددية الأكثر شيوعا نظرا لتداخلهما الكبير، لقصور الغدة الدرقية تحت الانكلينيكي المحدد بارتفاع هرمون التيريوستيمولين بشكل طفيف تزامنا مع نسبة عادية لهرمون تيروكسين 4 تأثير على أعراض الأيض. في هذه التجربة، تمت دراسة هذا التأثير من خلال مقارنة التحاليل الهرمونية و البيوكيميائية ل 40 مريض تم اختيارهم من قبل المستشفى الجامعي لباب الواد. قمنا بتقييم نسبة تأثير معدل هرمون التيريوستيمولين على بعض علامات اضطرابات الأيض المتمثلة في : البروتين الشحمي منخفض الكثافة، الكوليستيرول الكلي، الدهون الثلاثية، سكر الدم بنسب مرتفعة و البروتين الشحمي مرتفع الكثافة بنسبة منخفضة و ذلك بإجراء مختلف الارتباطات حيث أن قيمة $P (\alpha < 0,05)$ في جميع النتائج مظهرة وجود فرق كبير بين المعايير المستخدمة التي أكدتها الاختبارات الإحصائية وفقا لدراستنا، قصور الغدة الدرقية تحت الانكلينيكي لا يؤثر دوما على نسبة الدهون و الجلوكوز في الدم.

الكلمات المفتاحية: قصور الغدة الدرقية تحت الانكلينيكي، هرمون التيريوستيمولين، أعراض الأيض، الجلوكوز في الدم، البروتين الشحمي منخفض الكثافة، الكوليستيرول الكلي، الدهون الثلاثية، البروتين الشحمي مرتفع الكثافة