



République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAÏD – TLEMCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département de biologie

Laboratoire de Physiologie Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

(PpaBioNut)

MEMOIRE

Présenté par

BENDAOU FAIZA

OUDJEDI DAMERDJI SIHEM

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master en Ecologie

Option –Toxicologie Industrielle et Environnementale

Thème

***Etude des diabétiques de type 2 sous
Metformine avec ou sans dysfonctionnement
thyroïdien de la wilaya de TLEMCEN***

Soutenu le 29Juin2020

devant le jury composé de :

Président : Dr RAHMOUN N.

M.C.A Université de Tlemcen

Examinatrice : Dr MEDJDOUB A.

M.C.B Université de Tlemcen

Encadrant : Dr SAKER M.

M.C.A Université de Tlemcen

Année universitaire :2019 /2020

Le Résumé

Le diabète de type 2 et l'impact de la metformine sur le fonctionnement thyroïdien

Résumé:

Le diabète de type 2 est un sérieux problème de santé répandue dans le monde entier, dont la prévalence est importante et en augmentation. Son traitement se fait principalement à base d'une molécule qui est la metformine. En outre, les patients traités par la metformine ont un volume thyroïdien plus petit et un risque plus faible de goitre incident, de nodule thyroïdien et de cancer. Le but de notre mémoire est de savoir comment cette metformine agit sur la glande thyroïdienne chez le sujet diabétique, en menant une enquête sur 50 patients. Nous avons conclu que cette molécule provoque une hypothyroïdie chez la majorité des patients diabétiques avec une prédominance féminine et que les patients avec des troubles thyroïdiens avaient un diabète associé à une hypertension artérielle dans 80% et Les triglycérides et le cholestérol sont significativement élevés chez les diabétiques avec des troubles thyroïdiens comparés à leurs témoins. et aussi le taux de TSH est très augmenté contrairement à celui de la T4 chez les diabétiques avec des troubles thyroïdiens comparés à leurs témoins.

Mots clés : diabète de type 2, thyroïde, metformine, Hashimoto, système endocrinien, dysfonctionnement thyroïdien

ملخص

مرض السكر من الصنف 2 وتأثير الميتفورمين على عمل الغدة الدرقية

مرض السكر من الصنف 2 هو مشكلة صحية خطيرة عالمية، وانتشاره مرتفع ومتزايد. يعتمد علاجه أساساً على الميتفورمين، إضافة إلى أن المرضى الذين يعالجون بالميتفورمين لديهم حجم الغدة الدرقية صغير جداً ونسبة ضعيفة للإصابة بتضخم الغدة الدرقية والعقدة الدرقية والسرطان. والهدف من عملنا هو معرفة تأثيرها على الغدة الدرقية عند الأشخاص المصابين بداء السكري، من خلال استجواب 50 مريضاً. استخلصنا أن هذا الدواء يسبب قصوراً للغدة الدرقية في غالبية الأحيان عند هذه الأشخاص خاصة عند النساء وأن المرضى الذين يعانون من اضطرابات الغدة الدرقية يعانون من مرض السكري كذلك المرتبط بارتفاع ضغط الدم في 80% وأن الدهون الثلاثية والكوليسترول مرتفعة بشكل كبير في مرضى السكر الذين

يعانون من اضطرابات الغدة الدرقية مقارنة مع ضوابطهم. كما أن مستوى الهرمون المُنتَبَط للغُدَّة

الدرقية مرتفع على عكس هرمون الثيروكسين عند مرضى السكر الذين يعانون من اضطرابات الغدة

الدرقية مقارنة مع ضوابطهم.

الكلمات الرئيسية: الغدة الدرقية, الميتفورمين, هاشيموتو, نظام الغدد الصماء, اختلال الغدد الدرقية, مرض السكر من الصنف

2

Abstract

Type 2 diabetes and metformin impact on thyroid function

Type 2 diabetes is a serious health problem spread all over the world whose prevalence is increasing. Its treatment is mainly metformin. In addition, patients treated with metformin have a smaller thyroid volume and a lower risk of goitre, nodule and thyroid cancer. The aim of our project is to know how this molecule affects the thyroid gland. We investigated 50 patients and we concluded that the majority develop hypothyroidism with a feminin predominance and that patients with thyroid disorders had diabetes associated to high blood pressure in 80%. Triglycerides and cholesterol are significantly elevated in diabetics with thyroid disorders compared to their witnesses, also the TSH level is very increased unlike that of T4 in diabetics with thyroid disorders compared to their witness

Key words: Type 2 diabetes, thyroid, metformin, hashimoto, thyroid malfunction, endocrine system

3

Remerciements

On remercie tout d'abord ALLAH le tout puissant et le tout miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience pour accomplir ce modeste travail.

On adresse nos plus sincères remerciements à notre encadreur, «Mme Saker», qui nous a guidé judicieusement ce travail de recherche et nous a aidé tout le long de cette étude par ses orientations et ses précieux conseils,

On remercie aussi « Mr Rahmoun » de nous avoir beaucoup aidé, et de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail en acceptant de présider le jury,

On tient à remercier «Mme Medjdoub », qui nous a fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail

Enfin, On adresse nos vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

On dédie ce modeste travail : A nos parents, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de nous combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A nos frères, et nos chères sœurs et belles-sœurs. En témoignage de notre amour éternel que dieu vous garde, vous protège et vous offre une vie pleine de joie et de réussite. A tous nos oncles et tantes. A nos chères amies et voisins merci pour tous les moments inoubliables qu'on a passé ensemble,

Je tiens aussi à remercier LA FAMILLE REBIAHI.

Introduction Générale.....	12
Chapitre I : Diabète, Metformine, Et Thyroïde	15
Introduction.....	16
Section I: diabète.....	16
1- Historique du diabète.....	17
2-Généralitéssur le diabète.....	18
3- Facteurs de risque de diabète.....	20
4-Physiopathologie du diabète de type 2.....	22
5- Traitement utilisé pourlediabètedetype2.....	23
Section II : Metformine	
Introduction.....	24
1-Historique de la Metformine	24
1.1-Définitions.....	25
2 -Propriétés Physico-chimiques Du Chlorhydrate De la Metformine.....	26
3-Propriétés Pharmacocinétiques.....	26
4-Propriétés Pharmacodynamiques.....	27
5-Mécanisme D'action.....	28
6-Contre-Indications.....	29
7-Toxicité De La Metformine.....	30
Section III : La Thyroïde	

Introduction.....	33
1-Présentation De La Glande Thyroïde Et Son Fonctionnement Normal.....	33
1-1anatomie De La Glande Endocrine.....	33
1-2biosynthèse Des Hormones Thyroïdiennes.....	37
1-3facteurs De Régulation Des Hormones Thyroïdiennes.....	41
1-4effets Des Hormones Thyroïdiennes Sur L'organisme.....	45
2-Les Troubles Thyroïdiens.....	47
2-1. Goitres Simples Et Nodulaires :.....	47
2-2 Nodule Thyroïdien :.....	49
2-3. L'hyperthyroïdie :.....	50
2-4. L'hypothyroïdie :.....	51
3-La Relation Entre Le Diabète De Type 2 Et La Thyroïde.....	52
3-1effets Sur L'homéostasie Du Glucose.....	54
Chapitre II : Partie Pratique.....	55
Section I : Matériel Et Méthodes.....	56
Section II : Résultats Et Discussion.....	62
Section III :Conclusion Et Perspectives	72
Références	
Bibliographiques.....	73
Annexes.....	78

Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification de l'obésité adulte selon l'OMS.....	21
Tableau 02 : Quelques propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine.....	26
Tableau 03 : Classification de goitre selon l'OMS.....	48
Tableau 04 :Caractéristiques de la population étudiée.....	62
Tableau 05 :Les facteurs familiaux associés au diabète et aux troubles thyroïdiens chez les patients diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens.....	64
Tableau06 : L'ancienneté du diabète et troubles thyroïdiens chez les patients avec et sans troubles thyroïdiens	65
Tableau 07 :Le taux de T4 pour les diabétiques avec troubles thyroïdiens	68

Liste des figures

Figure 01 :Propriétés pharmacocinétiques de la metformine.....	27
Figure02 : Mécanismes d'inhibition de la production du glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie	29
Figure 03 : Vue antérieure de la thyroïde	33
Figure 04 : Situation de la glande thyroïde.....	34
Figure 05 : Vascularisation de la thyroïde	34
Figure06 : Schéma représente la thyroïde en vue antérieure a gauche et en coupe sagittale a droite	35
Figure 07 : Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens	36
Figure 08 : Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule.....	37
Figure 09 : Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline	38
Figure 10 : Iodothyrosines obtenues par l'iodation de la thyroglobuline.....	39
Figure 11 : Iodothyroninesformées après couplage par la TPO.....	39
Figure 12 : Synthèse simplifiée des iodothyronines	40
Figure 13 : Les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes.....	41
Figure 14 : Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes	42
Figure 15 : Régulation de la production des hormones thyroïdiennes	43
Figure 16 : Transformation de T4 en T3.....	44
Figure17 :Axe hypothalamo-hypophysaire et rôle multiples des hormones thyroïdiennes.....	47
Figure 18 : Répartition des populations en fonction du sexe	63
Figure 19 : Répartition des patients en fonction de l'hypertension artérielle.....	64
Figure20 :Le taux de cholestérol et de triglycérides pour les diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens.....	65
Figure21 : Le taux de l'hémoglobine glyquée chez les personnes diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens.....	66
Figure22 : Le taux de TSH pour les diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens	67

Liste des abréviations

OMS	: Organisation mondiale de la santé
DT2	: Diabète de type 2
DI	: Diabète insipide
NPH	: Neutralprotamine Hagedorn
AVP	: Vasopressinaseplacentaire
IMC	: Indice de masse corporelle
MET	: Metformine
UKPD	: UK prospective diabetes study
GLP1	: Glucagon like peptide-1
AMPK	: Activated protein kinas
PEPCK	:Phosphoénolpyruvate carboxykinase
OCT1	: Organic cation transporter-1
OCT2	: Organic cation transporter-2
PTH	: Parathyroid hormon (parathormone)
TSH	: Thyroid stimulatinghormon
NIS	:Symport Sodium/Iode
MIT	:Mono-iodo tyrosine
DIT	:Di-iodo tyrosine
RT3	: Tri-iodothyronines reverse
T3	: Tri-iodothyronines
T4	: Tétra-iodothyronine
TBG	: Thyroxin binding protein
TBPA	:Thyroxin binding pre-albumin
TG	: Thyroglobuline
TPO	:Thyropoxydase
TRH	: Thyrolibérine
HT	: Hormones thyroïdiennes
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HTA	: Hypertension artérielle
FID	: fédération des diabétiques

INTRODUCTION

I Introduction Générale :

Le diabète est un sérieux problème de santé répandue dans le monde entier, dont la prévalence est importante et en augmentation (**Belhadj et al.,2005**).La recrudescence du diabète s'explique par plusieurs facteurs : d'une part, par l'amélioration du dépistage et de l'accès aux soins, la modification des critères diagnostiques et le vieillissement de la population, mais surtout par la hausse des facteurs de risque du diabète tels le surpoids et l'obésité. On parle désormais de « diabésité » pour caractériser la coexistence du diabète de type 2 et de l'obésité (**Kalra, 2013**)

Le diabète de type 2 inquiète à l'échelle planétaire. C'est une maladie chronique, insidieuse, plurifactorielle touchant toutes les classes sociales, dont la prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire. Lorsque la glycémie n'est pas bien régulée (**FID, 2011**), la maladie aboutit à d'autres maladies chroniques encore plus difficiles à supporter. Il se vit quotidiennement, touche tous les milieux et n'épargne aucun domaine de l'univers des patients, son impact est de telle ampleur, qu'il atteint aussi bien le patient sur le plan physique que sur les plans psychique et émotionnel, sa prévalence est en nette augmentation, selon l'estimation de l'OMS, la population atteinte était de 30 millions en 1985, 189 millions en 2003 et sera 324 millions en 2025(**OMS,2017**)

Plusieurs études démontrent que ces maladies chroniques, que ce soit diabète, thyroïde ou autres sont des pathologies lourdes qui nécessitent des prises en charge étroites, lentes et multidisciplinaires et dont l'impact est très marqué et sur le patient et sur son environnement. En effet, nous considérons que la metformine est l'un des médicaments hypoglycémisants oraux les plus populaires, largement considéré comme le traitement initial optimal pour les patients atteints de diabète sucré de type 2. Il est intéressant de noter qu'il subsiste une controverse concernant le mécanisme d'action précis du médicament, qui impliquerait une réduction de la production hépatique de glucose. Ce médicament est proscrit chez les personnes qui souffrent d'une insuffisance rénale sévère (**Sanchez et al ; 2017**)

Quant à La thyroïde qui est une glande endocrine, située à la base du cou. C'est un organe méconnu mais vital ; siège des émotions, du bon fonctionnement du corps, en effet, comme toutes les glandes, la thyroïde synthétise des hormones : la T4 et la T3, dont l'action est de réguler le métabolisme de base ainsi que la croissance et la maturation des tissus. Pour que ces hormones thyroïdiennes, soient sécrétées en fonction des besoins de l'organisme, l'hypophyse, sécrète une hormone régulatrice, qui agit directement sur la thyroïde que l'on appelle : la Thyroïde Stimuline Hormone (TSH). Parfois, notre glande thyroïde s'emballe ou au contraire devient trop paresseuse. Ce dysfonctionnement thyroïdien est généralement associé à une atteinte auto-immune (comme le diabète).

Le Diabète de type2, les maladies neurodégénératives, l'athérosclérose et les cancers, sont des maladies incurables pour lesquelles il n'existe pas de traitements efficaces, le point commun à ces pathologies : c'est le stress oxydatif, et que l'un est la cause ou la conséquence de l'autre.

Le peu d'intérêt accordé aux recherches ainsi que les insuffisances constatées dans le traitement de ce sujet nous ont poussés à nous pencher sur cette thématique de recherche qui reste peu abordée. Dans ce contexte, notre réflexion est fondée sur la question la suivante :

Quel est l'impact de la metformine sur la glande thyroïdienne chez le sujet diabétique de type 2 ?

D'une manière générale, nous essayons d'abord, de savoir comment la metformine agit sur la thyroïde chez le sujet diabétique, et de savoir si elle a des conséquences sur cette dernière.

Notre problématique est guidée par l'hypothèse suivante :

- 1- Une hypothyroïdie
- 2- Une hyperthyroïdie
- 3- Une euthyroidie

Nous avons choisi de tester notre hypothèse en prenant appui sur des patients et en menant des questionnaires

Il est important de rappeler que la contribution essentielle de notre approche empirique s'appuie sur une enquête que nous avons menée à travers des questionnaires directs avec ces patients dont la tranche d'âge varie de 30à 77ans.

Nous sommes conscients que les conclusions ne pourront pas être extrapolées, du fait qu'il ne s'agit pas d'un échantillon représentatif des diabétiques de type 2. Mais nous pourrions les considérer comme des hypothèses d'une éventuelle étude à mener sur un échantillon représentatif.

Pour répondre à notre problématique de recherche, Nous avons organisé notre mémoire en deux parties, la première de portée théorique et la deuxième empirique.

La première partie aborde les origines du diabète ainsi que la thyroïde que nous considérons le point de départ de notre recherche.

La deuxième partie consacrée à une étude de cas, ou nous avons choisi ...

Afin d'arriver à une analyse de qualité, nous avons utilisé quelques outils importants dans la recherche scientifique. Ces outils sont :

- La recherche bibliographique : comprend la consultation des ouvrages, les articles et les documents officiels ainsi que tous ceux qui ont une relation directe ou indirecte avec notre travail afin de mieux comprendre notre sujet et bénéficier des études Précédentes.

- Le questionnaire : nous avons fait une série d'entretiens à travers des questionnaires destinés aux patients.

Objectif : Notre étude a pour objectif principal pour vérifier la présence d'hypo ou hyperthyroïdie dans un échantillon de patients diabétiques de type 2 et pour voir si les médicaments anti glycémiqes ont un effet sur les niveaux moyens de TSH et HbA1c

Chapitre I : Diabète, metformine et thyroïde

Section I : Diabète

I Introduction

Le diabète sucré est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Cela se traduit par une hyperglycémie.

L'hyperglycémie se définit par un taux de glucose à jeun supérieur ou égal à 1,26g/l (mesuré à deux reprises) ou une glycémie supérieure à 2g/l à n'importe quel moment de la journée.(**Ait, 2011**)

1-Prévalence du diabète

A) - A l'échelle Mondiale

Le diabète désormais est devenu comme une pandémie mondiale : il touche plus de 300 millions de personnes dans le monde et autant de pré diabétiques, les pronostics ne sont guère rassurants, ce chiffre devrait augmenter à 500 millions en moins de 20 ans si aucune mesure n'est prise pour endiguer les causes de la maladie (**OMS, 2017**)

Selon L'OMS, en 2030, il sera la septième cause de décès dans le monde (**OMS, 2017**)

b)- A l'échelle nationale

L'Algérie est en pleine transition épidémiologique et le diabète pose un sérieux problème de santé publique par le biais des complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie (**Belhadj et al., 2005**)

Le nombre de personnes atteintes de diabète est en progression, il est passé de 0,3% chez les sujets âgés moins de 35 ans à 41% chez les patients entre 35 et 59 ans et à 12,5% chez les plus de 60 ans selon le magazine mensuel de santé (**OMS, 2011**)

La région du centre du pays vient en tête concernant le nombre de diabétiques avec 2,3% suivie de la région ouest ; (2,1%) pour ce qui est des complications entraînées par cette maladie le ministère a révélé en 2010 ('OMS" décembre 2011), ce dernier a constaté que :

- 14% des dialysés sont des diabétiques ;
- 21,8% des rétinopathies sont d'origine diabétique
- 33% des neuropathies sont diabétiques ;
- 25% des artériopathies oblitérantes des membres inférieures ;

-50% des amputés diabétiques meurent dans les 5 ans qui suivent l'amputation.
(Fehaima, 2017)

1 Historique du diabète :

Le diabète a été décrit pour la première fois dans des textes de l'Égypte ancienne, il y a plus de 3 500 ans, comme l'existence d'« urines très abondantes ». Un document turc vieux d'environ 2 000 ans rapporte la soif extrême et le volume urinaire très important des personnes ayant un diabète. Alors que le goût sucré des urines était mentionné depuis longtemps, il a fallu attendre 200 ans avant notre époque pour que l'Anglais Chevreul mette au point un test pour mesurer la concentration de sucre dans l'urine, et montrer l'existence d'une glycosurie.

Plus tard au XIXe siècle, le Français Bouchardat a publié un travail sur « le traitement hygiénique du diabète sucré », associant cet état à l'hyperphagie. Le bien-fondé du traitement proposé par Bouchardat fut confirmé lors du siège de Paris de 1870, durant lequel la privation de nourriture améliorait nettement l'état de santé des Parisiens ayant un diabète (probablement de type 2). Toutefois, après plusieurs milliers d'années d'observation, la cause et le mécanisme du diabète sont restés inconnus jusqu'au XXe siècle

En 1869, Paul Langerhans a démontré que le pancréas contient des cellules autres que celles qui sécrètent le suc pancréatique, de fonction inconnue et auxquelles il a donné son nom. À l'université de Strasbourg, Minkowski a montré que les îlots de Langerhans contribuent à la pathogenèse du diabète sucré, en déclenchant la maladie chez le chien par l'ablation du pancréas. En 1900, le Russe Stobolev et l'Américain Opie ont confirmé que le diabète sucré est provoqué par la destruction des îlots de Langerhans

Quelques années plus tard, à Toronto, les chercheurs Banting, Best, Macleod et Collip sont parvenus à soigner des chiens diabétiques avec des extraits pancréatiques. Le premier homme traité avec un extrait pancréatique fut Leonard Thompson, en 1922. L'amélioration spectaculaire de son état de santé a valu à Banting et Macleod le Prix Nobel en 1923, prix qu'ils ont partagé avec leurs collègues chercheurs.

À l'université de Toronto, Best avait refusé d'accorder les droits exclusifs de fabrication de l'insuline à un seul laboratoire. Les laboratoires Ely Lilly aux États-Unis, Novo Nordisk au Danemark, Hoechst en Allemagne et Endopancrine en France ont lancé la

production dès 1930. L'insuline NPH (neutral protamine Hagedorn) a été mise au point en 1946 par Hans Christian Hagedorn, des laboratoires Nordisk.

Au cours des décennies suivantes, les chercheurs ont développé une insuline permettant de mieux contrôler le taux de sucre sanguin (glycémie), adaptée à un traitement quotidien, et ayant peu d'effets secondaires (**Benharrat et al., 2017**)

2 Généralités sur le diabète

Le diabète est une maladie chronique grave qui se déclare quand le pancréas ne fonctionne pas correctement (ne produit pas suffisamment d'insuline qui est une hormone régulatrice de la glycémie), ou lorsque l'organisme est incapable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit (**OMS, 2016**). On peut définir aussi le diabète sucré comme un désordre métabolique d'étiologies diverses accompagné d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant de nombreux facteurs, qu'ils soient environnementaux ou génétiques, qui agissent le plus souvent ensemble. Plus de 400 millions de personnes vivent avec le diabète (**Klein, 2017**). L'hyperglycémie, conséquence courante d'un diabète non maîtrisé, peut provoquer de graves lésions cardiaques, vasculaires, oculaires, rénales et nerveuses (**Goldenberg et al., 2013**)

Il existe plusieurs types de diabète :

- **Le diabète de type 1** (précédemment appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) se caractérise par une production insuffisante d'insuline dans l'organisme, une administration quotidienne d'insuline est obligatoire aux personnes qui présentent un diabète de type 1 afin de réguler leur glycémie. Faute de pouvoir accéder à de l'insuline, leur survie est compromise. La cause du diabète de type 1 n'est pas connue et il n'est actuellement pas possible de le prévenir.

Les symptômes sont: émission d'urine et soif excessives, faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue. (**WHO, 2013**)

- **Le diabète de type 2** (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte) résulte de l'utilisation inefficace de l'insuline par l'organisme. Il touche la majorité des personnes vivant avec le diabète dans le monde

Les symptômes peuvent être similaires à ceux du diabète de type 1, mais ils sont souvent moins marqués ou absents. Malheureusement, la maladie peut rester non diagnostiquée pendant plusieurs années, jusqu'à ce que des complications existantes soient constatées. Pendant de nombreuses années, le diabète de type 2 n'était observé que chez l'adulte mais dernièrement il a commencé à toucher même les enfants (**WHO, 2013**)

- **Le diabète gestationnel** est une affection provisoire qui survient pendant la grossesse et il est associé à un risque à long terme de diabète de type 2 (Bellamy et al., 2009). L'affection est présente quand la glycémie est supérieure à la normale mais néanmoins inférieure aux seuils fixés pour le diagnostic du diabète. Les femmes présentant un diabète gestationnel sont plus exposées au risque de complications pendant la grossesse, comme c'est aussi le cas de leur nourrisson. Le dépistage du diabète gestationnel s'effectue lors des examens prénatals, et non par la déclaration de symptômes (WHO, 2013)

- **Le diabète insipide** Une maladie caractérisée par une soif excessive et l'excrétion de grandes quantités d'urine très diluée, qui ne peuvent être réduites par une réduction de l'apport de liquide. La réduction d'apport hydrique n'augmente pas la concentration des urines.

Le diabète insipide est dû à une déficience en hormone antidiurétique ou quand le rein devient insensible à cette hormone. Il peut être d'origine iatrogénique. Il est nommé insipide car il n'y a pas de sucre dans les urines (les médecins goûtaient les urines avant le développement des techniques de biologie médicale). L'incidence du diabète insipide dans la population générale est de 3 sur 100 000

Le diabète insipide (DI), caractérisé par une polyurie hypotonique, est lié à un défaut de synthèse (DI central), une résistance à (DI néphrogénique) ou une destruction par la vasopressinase placentaire de l'AVP (DI gestationnel)

- **Les diabètes dits « intermédiaires »** : Regroupent plusieurs entités comme les diabètes secondaires (pancréatite, traitement corticoïde...), les diabètes mono géniques, les diabètes mitochondriaux et les diabètes auto-immuns de l'âge adulte

- **Le diabète expérimental** : Le diabète expérimental consiste à produire, chez l'animal, un état comparable au diabète sucré, pour mieux comprendre le diabète sucré de l'homme ou afin de trouver de nouvelles thérapies

Il a été induit chez les animaux de laboratoire par plusieurs méthodes : chimique, chirurgicale ou génétique (immunologique). La majorité des expériences sur le diabète sont effectuées chez les rongeurs, bien que certaines études soient encore effectuées sur les plus grands mammifères (les lapins, les singes, les chats...) (Wright et al., 1980)

3Facteurs De Risque De Diabète

• **De type 1** : Les causes exactes du diabète de type 1 sont inconnues. Il est généralement convenu que le diabète de type 1 résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux, bien qu'aucun facteur de risque environnemental particulier n'ait été reconnu responsable d'un grand nombre de cas. Les enfants et les adolescents constituent la majorité des cas de diabète de type 1

• **De type 2** : Le risque de diabète de type 2 est déterminé par l'interaction de facteurs génétiques et de facteurs métaboliques ; La nutrition du jeune enfant influe sur le risque ultérieur de diabète de type 2.

Les facteurs qui semblent accroître le risque sont notamment un développement sub-optimal du fœtus, un faible poids de naissance (notamment s'il s'ensuit un rattrapage accéléré de la croissance après la naissance) et un poids de naissance élevé

Le tabagisme actif augmente le risque de diabète de type 2, le risque le plus élevé concernant les gros fumeurs. Le risque reste élevé environ dix ans après le sevrage tabagique, régressant plus rapidement chez les petits fumeurs

Il y a aussi d'autres facteurs tels que :

- Le sexe : les hommes sont plus vulnérables que les femmes.
- L'âge : le risque augmente à mesure que l'on vieillit
- L'obésité
- Les habitudes alimentaires et le niveau d'activité physique
- L'hypertension artérielle.
- Des glycémies anormalement élevées dans le passé.
- L'hérédité
- L'origine ethnique : autochtone, africaine, asiatique, latino-américaine (**Ekoe et al., 2018**)

On sait que plus le surpoids est important plus la quantité de graisse dans l'organisme est importante. En parallèle de cela, on observe une augmentation de la glycémie. En effet, la graisse va fournir de l'énergie au muscle au détriment du glucose, conduisant à une hausse de la glycémie. Le pancréas va sécréter de l'insuline de manière excessive pour essayer de réduire la glycémie se trouvant en quantité trop importante, entraînant un essoufflement de ce dernier, n'arrivant plus à produire assez d'insuline. Ainsi la glycémie n'est plus régulée par

l'insuline. L'hyperglycémie s'installe et le développement du diabète aussi. Chez les personnes obèses, le diabète est donc bien la conséquence d'un excès de poids.

Définition de l'IMC : (indice de masse corporelle) : L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure du poids par rapport à la taille utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez les populations. L'IMC correspond au poids divisé par le carré de la taille, et est exprimé en kg/m^2 .

Classification : Tableau. 1 : Classification de l'obésité d'adultes d'après l'OMS (DAOUDI, 2016).

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m^2)	Risque de développer des problèmes de santé
Poids insuffisant	$\leq 18,5$	Accru
Poids normal	18,5-24,9	Moindre
Surpoids	25-29,9	Accru
Obésité classe 1	30-34,9	Elevé
Obésité classe 2	35-39,9	Très élevé
Obésité classe 3	≥ 40	Extrêmement élevé

• **Diabète gestationnel** : Les facteurs de risque et les marqueurs de risque de diabète gestationnel sont surtout l'âge (plus une femme est âgée, plus le risque de diabète gestationnel est élevé); le surpoids et l'obésité ; une prise de poids excessive pendant la grossesse; des antécédents familiaux de diabète; un diabète gestationnel au cours d'une grossesse antérieure ; des antécédents de mortin naissance ou de naissance d'un nouveau-né présentant des anomalies congénitales et présence anormale de glucose dans les urines pendant la grossesse . Le diabète gestationnel augmente le risque d'obésité future et de diabète de type 2 chez les enfants.

4 -Physiopathologie du diabète de type 2 :

Le diabète est une maladie chronique d'évolution lente, sa physiopathologie débute plusieurs années avant qu'il ne soit diagnostiqué. Il existe trois phénomènes distincts qui expliquent l'apparition d'un diabète de type 2, ils sont présents à des degrés variables (**Benberkane et al., 2013**)

Le développement du diabète de type 2 se fait en trois étapes :

1. L'insulino-résistance : L'insulino-résistance est un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle, le tissu adipeux et le foie) (**Lahreche et al., 2016**). En effet, un excès de graisses au niveau du tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres dans la circulation sanguine. Ceux-ci sont responsables d'une synthèse hépatique accrue de triglycérides et donc favorisant la néoglucogenèse hépatique (**Herbourg, 2013**).

Au niveau musculaire, une compétition entre ces acides gras libres et le glucose se met en place. Les acides gras libres sont rapidement oxydés et sont donc dégradés en priorité. La glycémie reste stable et de plus cette oxydation préférentielle entraîne une production d'acétyl COA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse (**Herbourg, 2013**).

2. L'hyperinsulinisme : La quantité d'insuline produite par le pancréas augmente dans de fortes proportions afin de permettre aux cellules de recevoir le glucose dont elles ont besoin. Cet hyperinsulinisme secondaire à une insulino-résistance des tissus périphérique peut se prolonger de 10 à 20 ans et va permettre de maintenir une glycémie pratiquement normale (**Lahreche et al., 2016**).

3. Insuline-déficience : L'augmentation initiale de la production d'insuline en réponse à l'insulino-résistance va conduire chez les diabétiques de type 2 un épuisement progressif du pancréas, ce dernier ne parvient plus à sécréter suffisamment l'insuline nécessaire pour la régulation de la glycémie. La production excessive d'acides gras par le tissu adipeux chez les sujets qui ont un surpoids et l'élévation de la glycémie à laquelle conduit inévitablement l'insulino-résistance contribuent d'ailleurs à la faillite de sécrétion d'insuline par le pancréas (**Lahreche et al., 2016**)

5 Traitements utilisés pour le diabète de type 2

Les diabétiques peuvent espérer mener une vie active, autonome et dynamique sans aucune limitation. Pour cela il faut respecter certains principes de base, en particulier en ce qui concerne :

1. Un régime alimentaire approprié.
2. L'adoption d'un mode de vie actif.
3. La surveillance des glycémies capillaires.

Aucun traitement ne permet de guérir définitivement le diabète. C'est une maladie chronique et un traitement à vie est obligatoire. L'adoption d'une meilleure alimentation et la pratique régulière d'une activité physique constituent toutefois un véritable mode de traitement, et peuvent aider à éviter le recours aux médicaments. Si ces mesures ne suffisent pas, les médecins peuvent prescrire un ou plusieurs des médicaments antidiabétiques, qui ont tous pour effet de diminuer la glycémie ou d'aider à la contrôler, nous prenons l'exemple de la metformine et des thiazolidinediones.

En ce qui concerne la metformine :

- Elle permet de diminuer la résistance à l'insuline, ce qui va permettre à l'organisme d'utiliser plus efficacement le glucose, sans risque d'hypoglycémie. Elle favorise aussi la perte de poids
- Ce sont des médicaments qui augmentent la sécrétion d'insuline
- Ils stimulent directement la production d'insuline par le pancréas par différents mécanismes. Ils sont très efficaces pour contrôler la glycémie, mais avec le risque potentiel de causer des hypoglycémies

Quant aux thiazolidinediones :

- C'est une classe de médicaments qui améliore la glycémie en diminuant la résistance de l'insuline (**Abdelkebir, 2011**)

Section II : Metformine

I. Introduction

La metformine est un biguanide déjà utilisé à ce jour dans le traitement du diabète de type 2 et des femmes porteuses du syndrome des ovaires poly kystiques, elle agit au niveau du foie en réduisant la production hépatique de glucose en favorisant l'utilisation de ce dernier par les tissus et donc ne stimule pas la sécrétion de l'insuline, et donc la glycémie basale sera abaissée et plus stable

1- Historique :

La metformine (diméthylbiguanide) est devenue l'agent hypoglycémiant oral de première intention préféré pour gérer le diabète de type 2.

Son histoire est liée à Galega officinalis (également connue sous le nom de rue de chèvre), une médecine traditionnelle à base de plantes en Europe, trouvée riche en guanidine, qui, en 1918, a montré qu'elle abaissait la glycémie.

Les dérivés de la guanidine, y compris la metformine, ont été synthétisés et certains (pas la metformine) ont été utilisés pour traiter le diabète dans les années 1920 et 1930, mais ont été interrompus en raison de la toxicité et de la disponibilité accrue d'insuline.

La metformine a été retrouvée dans la recherche d'agents antipaludiques dans les années 40 et, au cours des tests cliniques, s'est révélée utile pour traiter la grippe lorsqu'elle abaissait parfois la glycémie.

Cette propriété a été poursuivie par le médecin français Jean Sterne, qui a signalé pour la première fois l'utilisation de la metformine pour traiter le diabète en 1957. Cependant, la metformine a reçu une attention limitée car elle était moins puissante que les autres biguanides hypoglycémiantes (phénformine et buformine), qui ont généralement été interrompus à la fin des années 1970 en raison du risque élevé d'acidose lactique. L'avenir de la metformine était précaire, sa réputation ternie par l'association avec d'autres biguanides malgré des différences évidentes. La capacité de la metformine à lutter contre la résistance à l'insuline et à lutter contre l'hyperglycémie d'apparition adulte sans prise de poids ou risque accru d'hypoglycémie a progressivement gagné en crédibilité en Europe, et après un examen approfondi, la metformine a été introduite aux États-Unis en 1995. Les avantages

cardiovasculaires à long terme de la metformine ont été identifiés par la UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) en 1998, fournissant une nouvelle justification pour adopter la metformine comme traitement initial pour gérer l'hyperglycémie dans le diabète de type 2.

Soixante ans après son introduction dans le traitement du diabète, la metformine est devenue le médicament hypoglycémiant le plus prescrit au monde avec un potentiel pour d'autres applications thérapeutiques. **(Bailey, 2017)**

Metformine: Les études United Kingdom Prospective Diabètes study **(UKPDS, 1998)**, ont approuvé la place de la metformine dans le traitement du diabète de type 2

1-1 Définitions :

Il existe plusieurs définitions, nous retenons les plus importantes :

La metformine est l'un des médicaments hypoglycémiant oraux les plus populaireslargement considéré comme le traitement initial optimal pour les patients atteints de diabète sucré de type 2**(Rangel et al., 2017)**

De tous les biguanides commercialisés à partir des années 1950 pour le traitement du diabète, seule la metformine (MET) est toujours en vente **(Kissoum et al.,2011 ,Kyzas et al., 2015)**. Son efficacité a été démontrée de façon concluante pour prévenir les complications cardiovasculaires du diabète **(Foretz et al.,2014)**

Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Elle abaisse la glycémie sans provoquer d'hypoglycémie, raison pour laquelle la metformine est considéréecomme une substance anti hyperglycémiante **(Foretz et al.,2014)**.

La metformine existe sous trois formes : le Chlorhydrate de metformine, le Parachlorophényacétate de metformine et l'Embonate de metformine **(Foretz et al., 2014)**

Ce médicament antidiabétiquepeut être utilisé à tous les stades de la progression du DT2, soit en monothérapie, soit en association avec des sulfonylurées et d'autres sécrétagogues, des thiazolidinediones et de l'insuline. Le 1,1 diméthyle biguanide chlorhydrate est le seul dérivé de biguanide sur le marché, administré par voie orale, d'une dose initiale de 500 ou 850mg, 2 à 3 fois par jour et selon l'OMS, la dose usuelle est de 2000 mg par jour **(Boucoucha et al., 2013 , Faure, 2011)**

2 Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine

Tableau 01 : Quelques propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine

Dénomination commune	Chlorhydrate de metformine.
Nom chimique	Chlorhydrate de 1, 1-diméthyle-biguanide.
Structure chimique (formule brute)	C ₄ H ₁₂ N ₅
Aspect	Cristaux blancs ou sensiblement blancs.
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau à 95%, soluble dans l'alcool, Pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène
Masse moléculaire	165,6 g/mol
Point de fusion	222-226 °C.

(Sanofi-Aventis, 2018)

3 Propriétés pharmacocinétiques

1) Absorption

Principalement absorbée dans la partie haute de l'intestin grêle, six heures après son ingestion, la metformine a une demi-vie de cinq heures

Il s'agit d'une base faible très polaire et extrêmement soluble dans l'eau.

Elle est absorbée au niveau de l'intestin grêle provoquant un pic de concentration une à deux heures après une prise per os.

Sa biodisponibilité est de 50 à 60 %.(VIDAL,2012)

2) Distribution

Le chlorhydrate de metformine n'est pas lié aux protéines

Les globules rouges sont les plus susceptibles de représenter un compartiment secondaire de distribution (VIDAL,2012)

Métabolisme

Le chlorhydrate de metformine est peu métabolisé(VIDAL,2012)

3) Elimination

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/mn, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine (Sanofi Aventis, 2018)

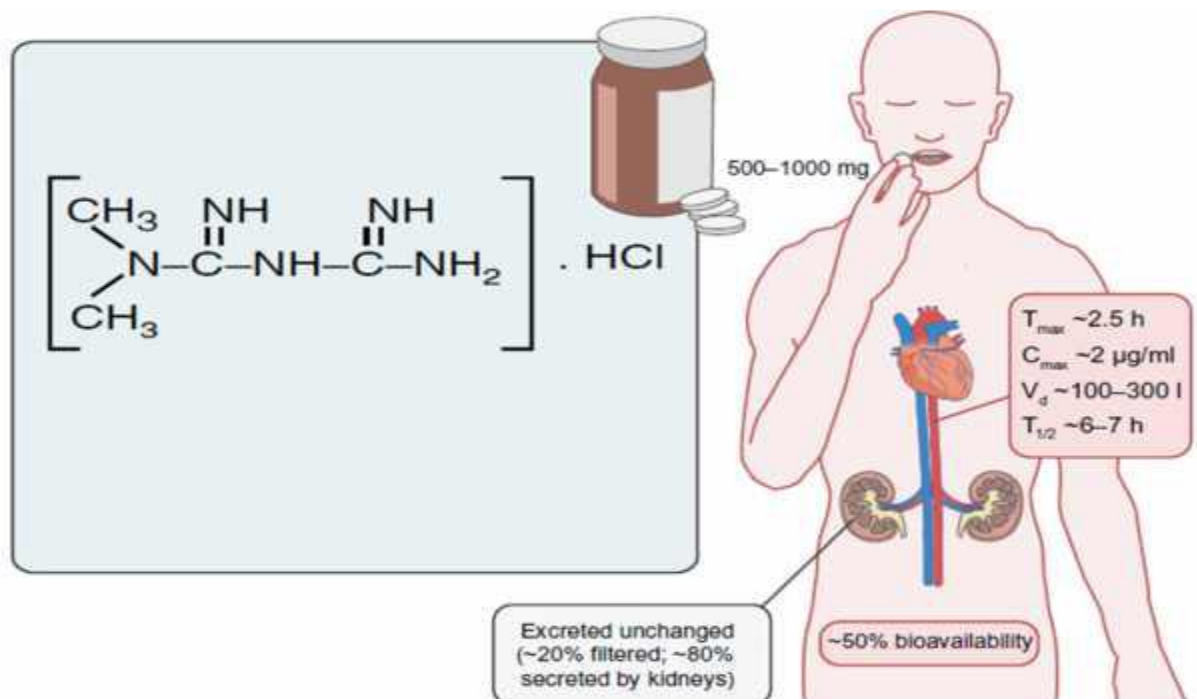


Figure 01: Propriétés pharmacocinétiques (Bailey, Diabetologia, 2017)

4 Propriétés pharmacodynamiques (Effet anti hyperglycémiant)

En outre, la metformine potentialise l'effet de l'insuline sur la captation musculaire et adipocytaire du glucose. Dans le muscle, elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène, mais n'augmente pas son oxydation. Il n'est toutefois pas certain que cet effet périphérique observé *in vivo* soit direct. Il apparaît plus probable qu'il résulte de l'amélioration de la glucotoxicité (Kirpichnikov et al., 2002). Au niveau intestinal, la

metformine réduit l'absorption du glucose, mais cela ne participe probablement que de façon marginale à son effet thérapeutique.

La metformine module également le système des incrétines, en potentialisant la sécrétion du GLP1 ou en augmentant sa sensibilité (**Bailey et al., 2008 , Kieffer, 2011 Migoya et al., 2010**)

La metformine est classée parmi les insulino sensibilisateurs car elle réduit l'hyperglycémie des patients diabétiques de type 2 sans augmenter leur insulïnémie; mais une sécrétion résiduelle d'insuline est nécessaire à son action. L'effet anti hyperglycémiant de la metformine résulte essentiellement de la réduction de la production hépatique de glucose, principalement par inhibition de la néoglucogénèse et, à un moindre degré, par inhibition de la glycolyse (**Sambol et al., 1996**).

5-Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de la metformine n'est pas entièrement élucidé. L'activation de l'AMPK (protéine kinase activée par l'AMP) semble être le mécanisme principal de son action anti-hyperglycémique, sa phosphorylation augmente la captation du glucose dans le muscle et l'hépatocyte. Il a été suggéré qu'*in vivo* l'inhibition de la gluconéogenèse par la metformine implique une inhibition de l'expression des gènes PEPCK et G6Pase, deux enzymes clés de la gluconéogenèse. La molécule agit au niveau des mitochondries où elle induit une inhibition incomplète du complexe 1 de la chaîne respiratoire et diminue ainsi la consommation d'oxygène de l'hépatocyte. Elle présente également des effets sur le métabolisme lipidique en augmentant la phosphorylation oxydative et de la bêta-oxydation des acides gras. Par ailleurs, la metformine modifie l'ouverture du pore de transition mitochondrial, et cette action prévient l'apoptose cellulaire induite par l'hyperglycémie. La captation cellulaire de la metformine est assurée dans la cellule hépatique par un transporteur cationique, l'organic transporter 1 (OCT1) et dans les cellules rénales par l'OCT2 (**Faure, 2011 , Fauretz et al., 2008 , Fourier et Seidowsky, 2010**)

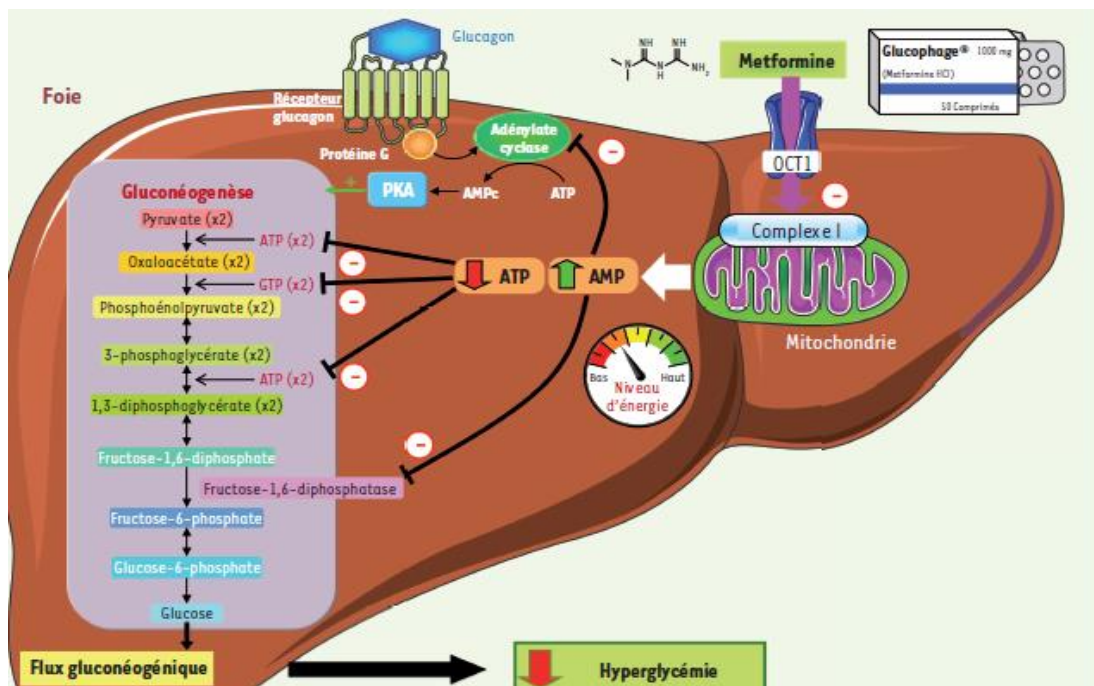


Figure 02 : Mécanismes d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie. (Foretz et al.,2014)

6Contre-indications

La metformine est contre-indiquée en cas :

- D'affection associée à une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent...)
 - D'insuffisance rénale chronique, de pathologie susceptible d'altérer la fonction rénale, de déshydratation (diarrhées sévères, nausées, vomissements, hypo volémie, fièvre) ;
 - D'insuffisance hépatocellulaire, d'intoxication alcoolique aiguë, d'alcoolisme (en raison d'un risque accru d'acidose lactique) ;
 - De diabète avec acidocétose, de pré coma diabétique ;
 - D'infections sévères (septicémie, infection urinaire...) ou d'état de choc
- (Faure, 2017 et Barau, 2016)

Effets indésirables de la metformine

- Troubles digestifs (5 à 20 % des patients) : douleurs et crampes abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, ballonnements, anorexie, Diminution de l'absorption de la vitamine B12

- Réactions cutanées (très rares) : érythème, prurit, urticaire.
- Acidose lactique (exceptionnelle, mais mortelle dans 50 % des cas). L'acidose lactique est une complication métabolique se traduisant par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'augmentation du rapport lactate/pyruvate (Faure, 2011 et Couic, 2017).

7-La toxicité de metformine :

Posologie et administration

Considérations posologiques

Il faut individualiser la posologie pour chaque patient diabétique et déterminer la dose minimale qui réduira la glycémie adéquatement dans chacun des cas, en visant des cibles glycémiques se rapprochant le plus possible de la normale. Il est recommandé d'instaurer le traitement à faibles doses que l'on augmentera graduellement par la suite pour réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux.

Au fil du temps, il est possible que les patients répondent de moins en moins bien au traitement par les hypoglycémisants oraux en raison de l'aggravation de leur diabète. Il est donc essentiel de procéder régulièrement à des évaluations cliniques et à des épreuves de laboratoire comportant un dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée (HbA1C), afin de déterminer la posologie minimale efficace et de déceler tout échec primaire ou secondaire. Lorsque la dose maximale ne suffit pas à abaisser adéquatement la glycémie, une autre option thérapeutique doit être envisagée.

La metformine est habituellement administrée à raison de 500 mg, 3 ou 4 fois par jour, ou de 850 mg, 2 ou 3 fois par jour ou 1000 mg, 2 ou 3 fois par jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 2,55 g. Dans la mesure du possible, on prendra le GLUCOPHAGE avec des aliments pour réduire au minimum les troubles gastriques tels que les nausées et les vomissements.

Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

Aucune période de transition n'est généralement nécessaire lors du passage d'hypoglycémisants oraux standard à GLUCOPHAGE, sauf dans le cas du chlorpropamide, qui impose une surveillance au cours des 2 premières semaines. En effet, la longue période de

rétenction du chlorpropamide dans l'organisme entraîne un chevauchement des effets médicamenteux et comporte un risque d'hypoglycémie.

Dose oubliée

Le patient qui oublie de prendre ses comprimés de GLUCOPHAGE doit attendre l'heure habituelle de la dose subséquente. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

Surdosage

Il existe très peu de données sur le traitement du surdosage massif par metformine. On pourrait dans un tel cas s'attendre à des réactions indésirables de plus forte intensité qu'à la normale, notamment les troubles suivants :

- Épigastriques, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaises et céphalées. Si ces symptômes persistent, il faut prendre les mesures afin d'éliminer l'hypothèse d'une acidose lactique. Le surdosage commande l'arrêt du traitement et l'instauration des mesures de soutien appropriées. Des cas de surdosage de chlorhydrate de metformine ont été dénombrés. Une hypoglycémie a été signalée dans quelque 10 % des cas sans qu'un lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine soit établi. La metformine se prête à la dialyse, sa vitesse d'élimination pouvant atteindre 170 ml/min dans des circonstances hémodynamiques favorables. La metformine ayant un faible poids moléculaire et une faible liaison protéique est un toxique facilement dialysable. L'hémodialyse peut par conséquent être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé (**Scheen,1996**)

Toxicité chez l'humain : Aucun effet indésirable sur la fonction hépatique ou rénale, sur le système hématopoïétique ou sur les vaisseaux sanguins n'a été rapporté chez l'humain à la suite de l'administration de metformine. La fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 patients en année, et environ 0,015 décès par 1000 patients en année) chez les personnes qui reçoivent de la metformine. L'administration successive de phenformine et de metformine a permis de mettre au jour une différence fondamentale entre ces 2 biguanides quant à leur effet sur la lactacidémie. Dans certains cas, une hyperlactacidémie est survenue après l'administration de phenformine chez des patients dont la lactacidémie était demeurée normale au cours d'un traitement par la metformine. Dans d'autres cas, l'hyperlactacidémie observée pendant un traitement par la phenformine a régressé lorsqu'on a remplacé ce médicament par la metformine. La prise de metformine peut

elle aussi provoquer une hausse de la lactacidémie, mais cette hausse sera moins significative sur le plan clinique que celle entraînée par l'emploi de phenformine (**sanofi,2018**)

SECTION III : la thyroïde

1. Présentation de la glande thyroïde et son fonctionnement normal

1.1. L'anatomie de la glande endocrinienne

1.1.1. Morphologie

La thyroïde est une glande endocrine, située dans la région cervicale médiane basse, constituée de deux lobes reliés par un isthme(Lauralee, 2015).Duquel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de l'alouette, vestige de l'embryogénèse (figure 3), ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon(Blanchard, 2009).Elle est organisée en follicules d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètres. Ces derniers sont formés par un épithélium simple de cellules folliculaires (thyrocytes) délimitant une cavité (l'espace folliculaire) contenant la substance colloïde (Lauralee, 2015). C'est une glande de petite taille, de 5 à 6 cm de hauteur et d'environ 2 cm de largeur et d'épaisseur. Son poids moyen est de 30g (Blanchard, 2009).

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

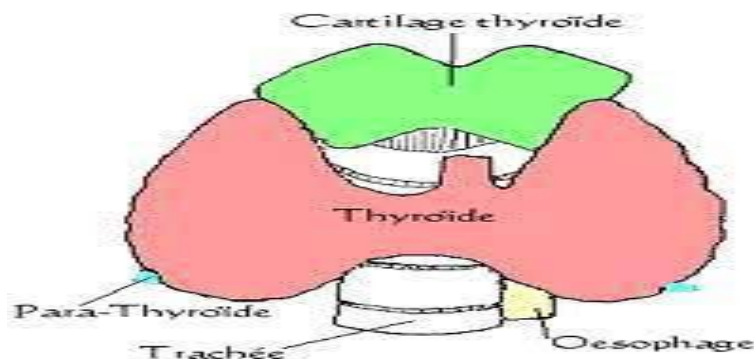


Figure 03: Vue antérieure de la thyroïde (Tortora et al., 2007)

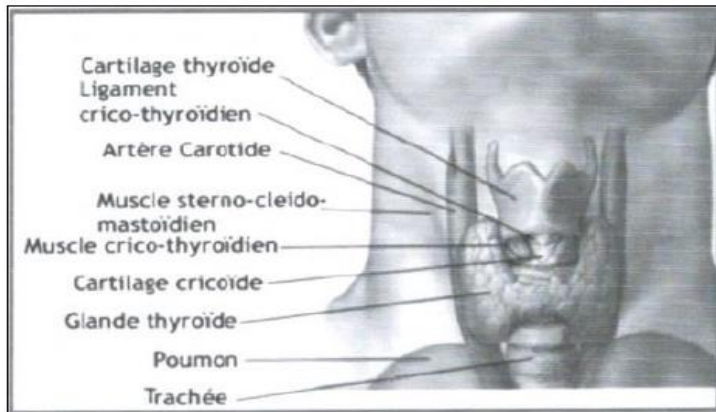


Figure 04 : Situation de la glande thyroïde (Gössötet al .,2010)

1.1.2. Vascularisation :

La thyroïde est richement vascularisée (figure 5), on retrouve deux artères supérieures provenant de la carotide externe et deux artères inférieures issues du tronc artériel thyro-bicervico scapulaire. Dans 8 à 10% des cas, on retrouve une artère moyenne. Les veines sont regroupées en 3 groupes :

- Les veines thyroïdiennes supérieures;
- Les veines thyroïdiennes moyennes ;
- et les veines thyroïdiennes inférieures (Blanchard, 2009)

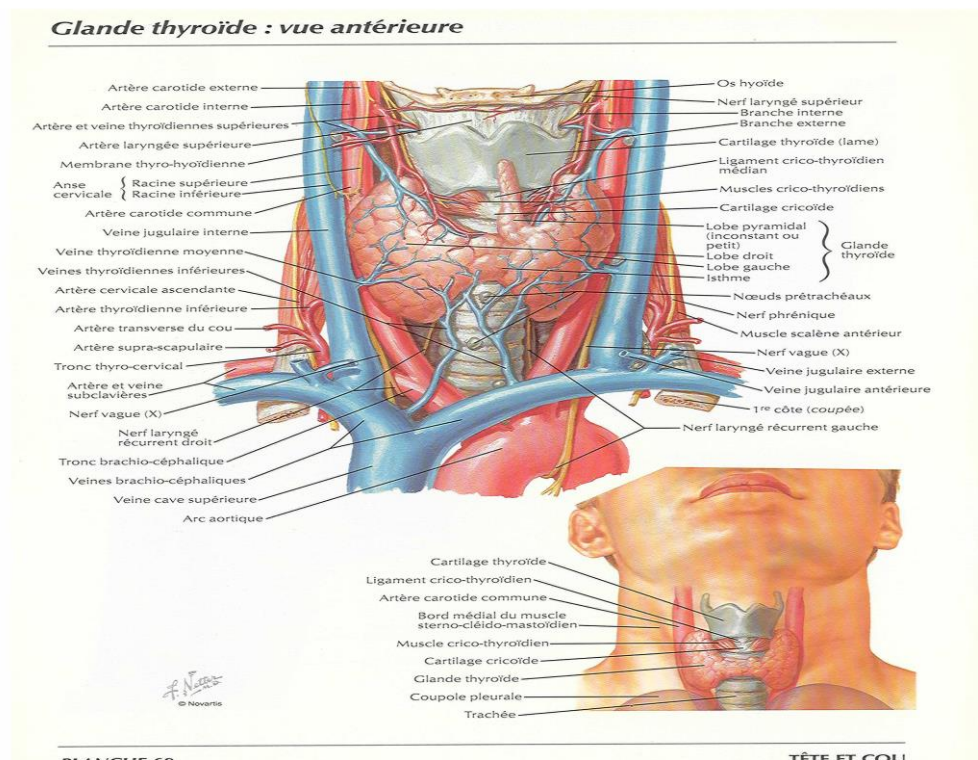


Figure 05: Vascularisation de la thyroïde (atlas d'anatomie version 2011)

1.1.3. Les lymphatiques

Le réseau lymphatique intra parenchymateux se draine vers un réseau sous scapulaire largement anastomotique. Les troncs des collecteurs ont une triple destination :

- Les nœuds lymphatiques jugulo-carotidiens (noeud de KUTTNER, de POIRIER...);
- Les nœuds lymphatiques pré laryngés à la hauteur de la membranecrico-thyroïdienne;
- Les nœuds lymphatiques récurrentiels et pré-trachéal.

Le drainage lymphatique de la glande thyroïde est bilatéral et croisé, ce qui implique que tout geste chirurgical ganglionnaire doit être bilatéral (Tortora et al., 2007).

1.1.4. L'innervation

L'innervation de la glande thyroïde est double:

- Sympathique par les rameaux vasculaires des ganglions cervicaux.
- Parasympathique par des filets du nerf laryngé supérieur et inférieur (Tortora et al., 2007).

1.1.5. Les parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes sont des petites glandes exocrines situées à la face postérieure de la glande thyroïde (figure 6), elles sont généralement au nombre de quatre. De 3 à 5 centimètres de diamètre, elles sécrètent la parathormone (PTH) qui régule les taux de Calcium et de Phosphore dans le sang (Tortora et al., 2007)

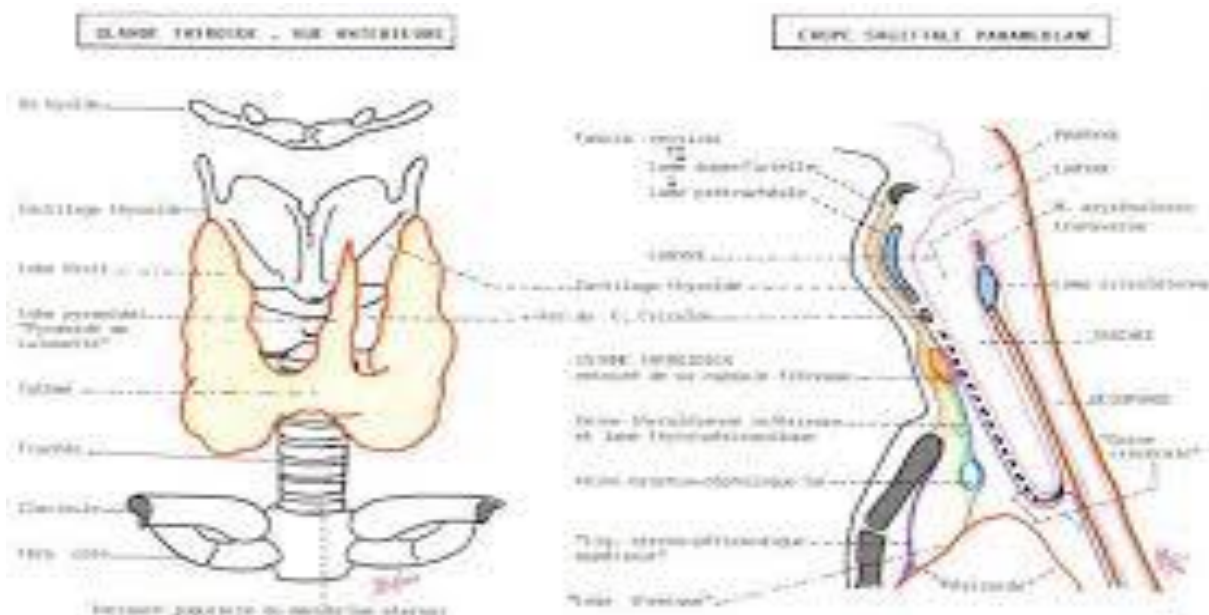


Figure 06: Schéma représente la thyroïde en vus antérieure à gauche et en coupe sagittale à droite (Tortora et al., 2007).

1.1.6 Les cellules folliculaires

Les cellules folliculaires sont maintenues entre elles par des jonctions serrées, délimitant un compartiment étanche appelé lumière folliculaire. Ces jonctions ne sont retrouvées que du côté apical. Ce sont des cellules qui synthétisent les hormones thyroïdiennes. Leur taille et leur morphologie varient selon l'activité de la glande : une cellule plate est relativement inactive, et une cellule cubique active (**Blanchard, 2009**).

1.1.7 Les cellules C ou parafolliculaires

Ces cellules sont beaucoup moins nombreuses que les thyrocytes (moins de 0,1% de parenchyme thyroïdien). Non concernées par l'activité thyroïdienne. Elles sécrètent une hormone appelée calcitonine, qui a une action hypocalcémiante. Ce taux de calcitonine est utilisé comme un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde (figure 7) (**Blanchard, 2009**).

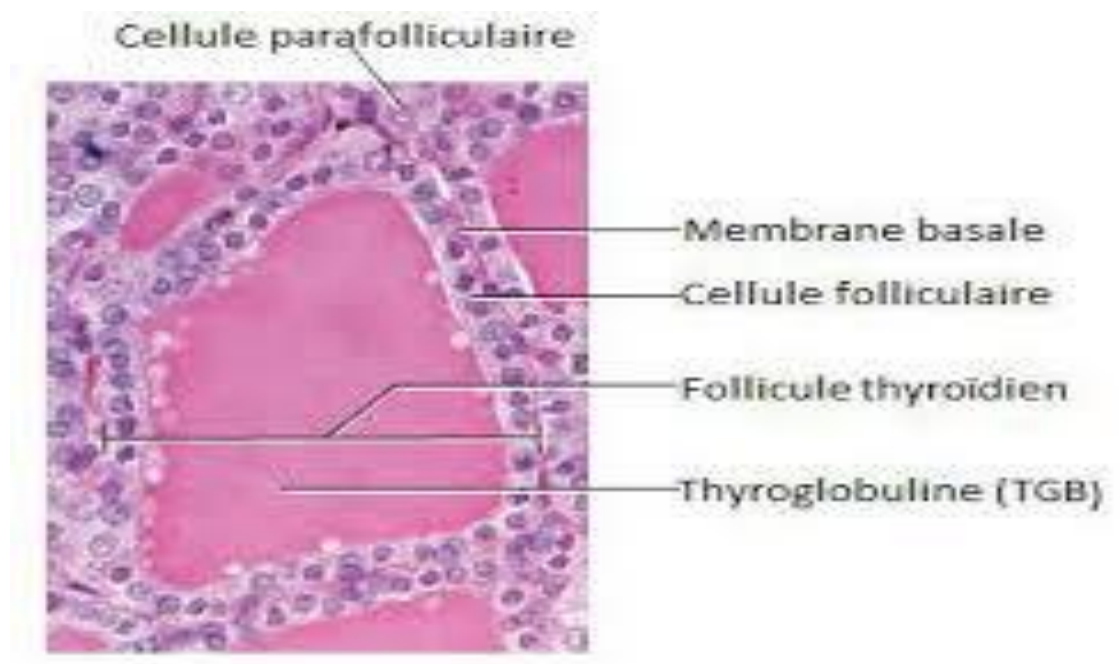


Figure 07: Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens (Tortora et al., 2007).

1.1.8 Le colloïde

Le colloïde est une masse pâteuse jaune plus ou moins abondante selon l'activité de la glande, contenue dans la lumière folliculaire. Elle constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes (**Blanchard, 2009**).

1.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

1.2.1. Captation des iodures par les thyrocytes :

La première étape est, donc, celle de la capture d'iodures circulants, grâce au transporteur sodium/iodure également appelé symporteur, une captation active de l'iode circulant nécessite une pompe Na^+/K^+ ATP-ase en expulsant des ions sodium et en entrant les ions de potassium. L'iodure contenu dans le thyrocyte migre vers le pôle apical où il est expulsé dans la lumière folliculaire grâce à un transporteur appelé pendrine (figure 8). (Elainen et Katjahoehn, 2015).

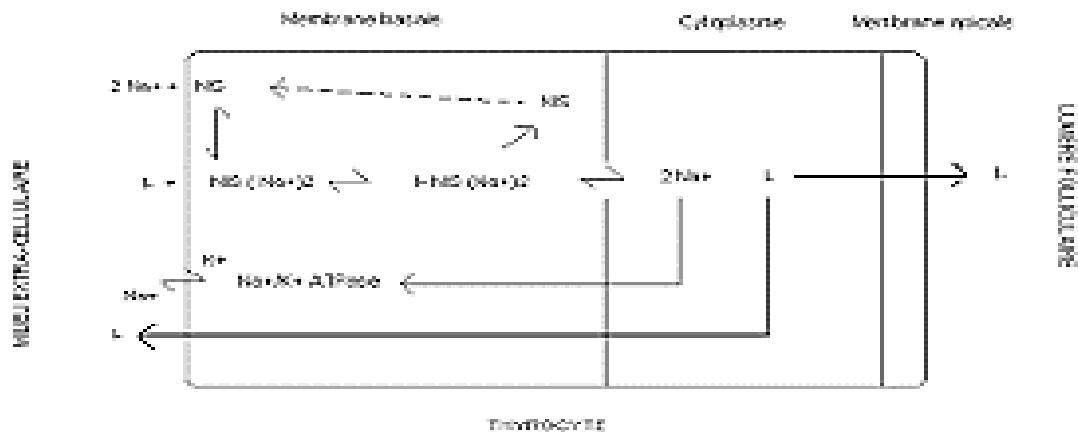


Figure 08: Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule (Blanchard, 2009).

Cette captation est située du côté basal, en contact avec les capillaires sanguins. Mais, pour fonctionner, le NIS doit être stimulé, stimulation qui se fait par une hormone anté-hypophysaire, thyroid-stimulating hormone ou TSH.

En revanche, le transfert à travers la membrane apicale n'est pas encore élucidé. Comme les ions iodure sont utilisés dans la lumière folliculaire au niveau de la membrane apicale, leur passage pourrait se faire grâce à un gradient de concentration. Un transporteur particulier, la pendrine, a quand même été identifié, mais on n'en connaît encore pas son rôle exact. Arrivé dans la lumière folliculaire, l'iodure est incorporé à une protéine, la thyroglobuline (Blanchard, 2009)

1.2.2. La thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique de la thyroïde stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue jusqu'à 95% du colloïde. Elle est synthétisée par les thyrocytes et excrétée dans la lumière folliculaire. On peut la considérer comme une pro hormone thyroïdienne car c'est l'iodation de ses résidus tyrosyls terminaux qui est à l'origine de la formation des hormones thyroïdiennes proprement dites (Blanchard, 2009).

1.2.3. Oxydation des ions iodures :

La transformation de l'iode minéral apporté par l'alimentation qui est capté par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable pour l'hormonesynthèse, se fait sous la dépendance d'une peroxydase thyroïdienne. Il s'agit d'une enzyme liée à la membrane qui reconnaît trois substrats : l'iode, la thyroglobuline et H_2O_2 . Les iodures sont oxydés (par élimination d'électron) et transformés en iode (Elainen et Katjahoehn, 2015). (figure9)

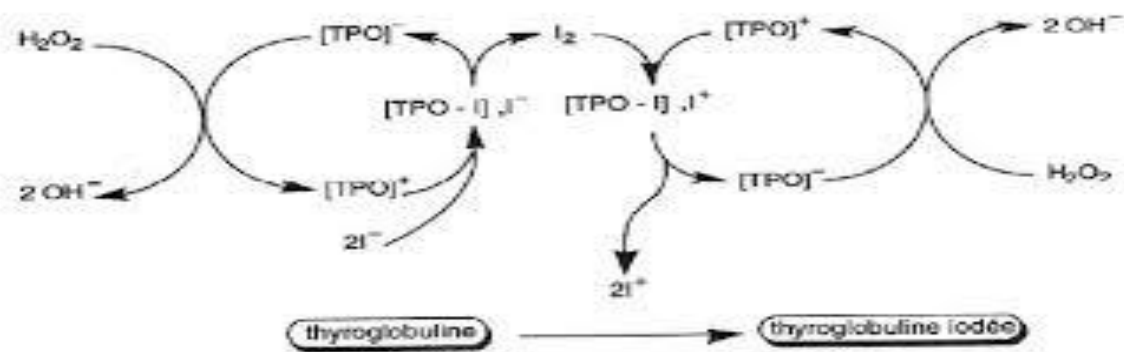


Figure 09: Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline (Blanchard, 2009).

Ensuite, l'iodation des résidus tyrosine aboutit à la formation de mono-ou di-Iodotyrosines (MIT ou DIT) selon le nombre d'atomes d'iode fixés sur le résidu (voir figure 10)

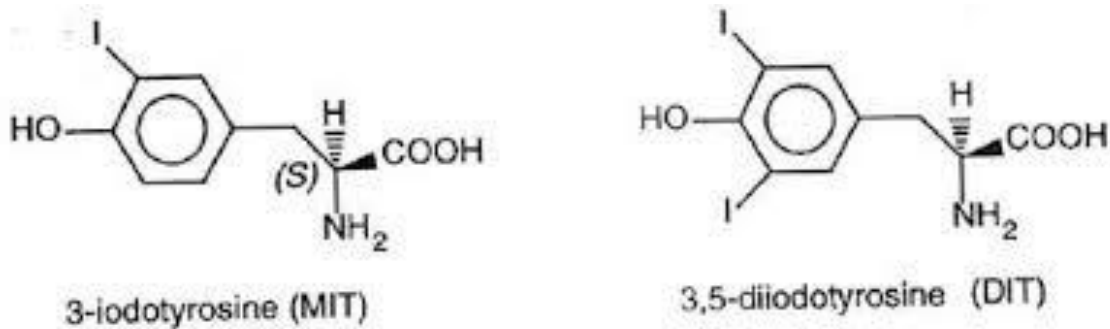


Figure10 : Iodotyrosines obtenues par l'iodation de la thyroglobuline (Blanchard, 2009)

La thyroperoxydase catalyse également le couplage des Iodotyrosines entre elles pour former des iodothyronines: ce sont la tri-iodothyronines (T3) ou tétraïodothyronine (T4 ou thyroxine) ou encore la T3-reverse ou r-T3, hormone inactive (figure 11)

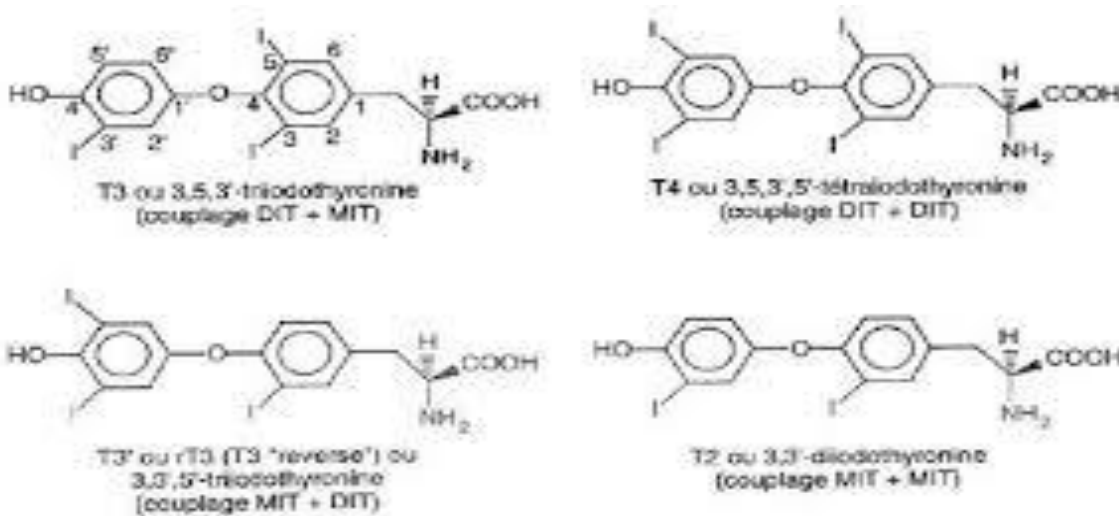


Figure 11: Iodothyronines formées après couplage par la TPO (Blanchard, 2009).

Dans le colloïde, MIT, DIT, T3 et T4 font toujours partie d'une molécule de thyroglobuline. (Voir figure 12) qui résume les différentes étapes que nous venons de voir (Blanchard, 2009).

À la lumière de ces données, deux éléments constituent les hormones thyroïdiennes : une protéine (la thyroglobuline) et l'iode. La différence entre T4 et T3 c'est le nombre et la place variable de molécules d'iode reliées à la thyroglobuline; la T4 possède 4 molécules d'iodes contre 3 molécules pour la T3 (Tortora et al., 2007).

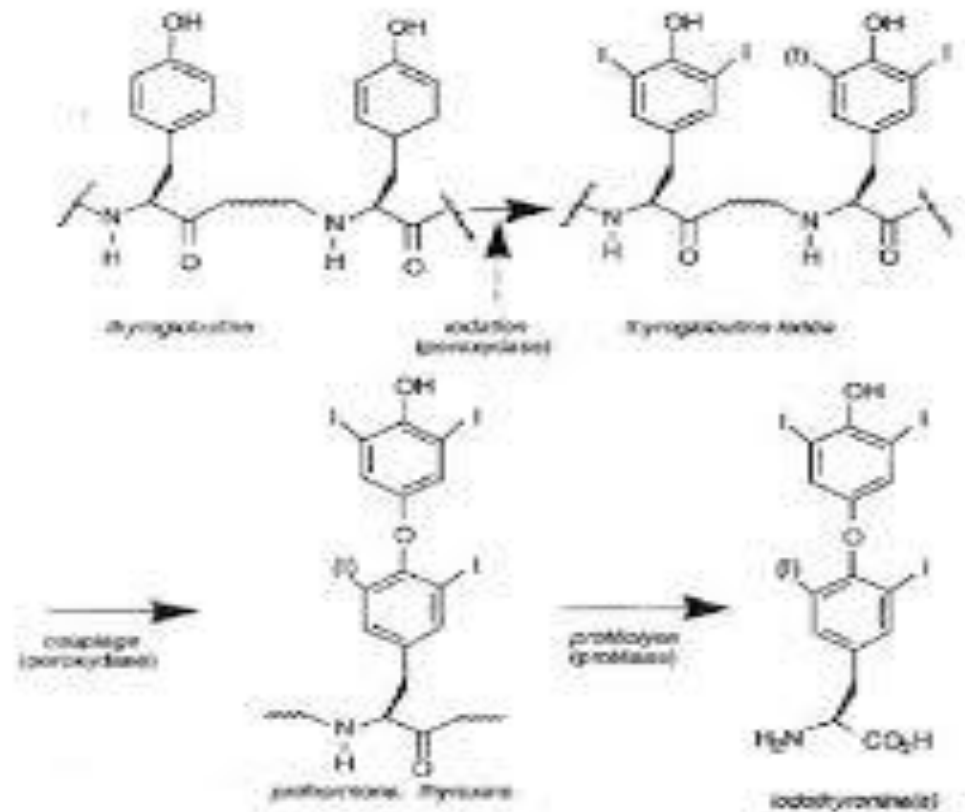


Figure 12: Synthèse simplifiée des iodothyronines (Blanchard, 2009).

1.3.4. Libération des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline iodée contenant les hormones T3 et T4 est capturée par endocytose par le thyrocyte et forme des compartiments intracellulaires dans lesquels elle est en contact avec des enzymes lysosomales. Les hormones T3 et T4 sont libérées dans le cytoplasme par protéolyse. Les MIT et les DIT sont rapidement désiodés par une iodotyrosinedésiodase. Les hormones passeraient du cytoplasme aux capillaires sanguins par diffusion passive ou grâce à des protéines transporteuses encore non identifiées.

Dans le plasma, les hormones sont liées à des protéines de liaison : principalement à la Thyroxine Binding Protein ou TBG, mais aussi à l'albumine et à la pré-albumine.

La T4 est en réalité un précurseur de la T3, avec une demi-vie beaucoup plus longue (environ 7 jours contre 36h). Au niveau des organes, 20% de la T3 utilisée est d'origine thyroïdienne, le reste provenant de la désiodation de la T4 (figure 13)(Blanchard, 2009).

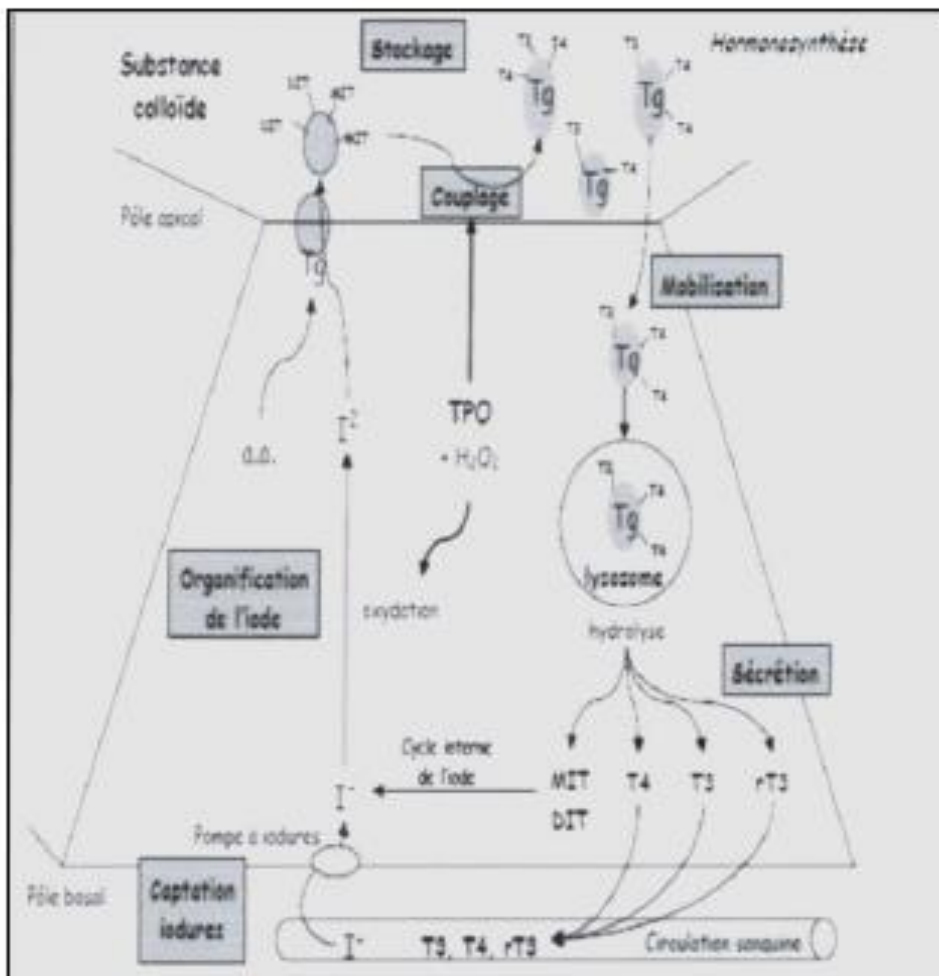


Figure 13: les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Pérez, 2007).
 (Tg: thyroglobuline; Tpo: thyroperoxydase ; I⁻: l'iodure I²: l'iode moléculaire ; Dit: di-3,5-iodotyrosine
 Mit: mono-3-iodotyrosine; rT3: triiodotyronine reverse)

1.3. Facteurs de régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

Cette régulation dépend d'un facteur hypothalamique, le TRH, et d'une hormone trophique hypophysaire, la TSH (Tramalloni et Monopeysen, 2005).

1.3.1. TRH (thyrolibérine)

La thyrolibérine ou TRH (tyrotropinrealizing hormone) est un tripeptides. au niveau de la cellule thyroïdienne. La TRH à deux actions : la libération immédiate de la TSH et l'induction de synthèse de la TSH. La TRH serait donc responsable du contrôle positif au niveau de l'hypophyse (Tortora et al., 2007).

1.3.2. Thyrothropine (thyroid-stimulating-hormone ou TSH)

Le TSH est l'une des hormones hypophysaires. Elle agit sur la thyroïde à trois niveaux :

- en stimulant la prolifération des thyrocytes ;
- en activant la biosynthèse des hormones thyroïdiennes ;

- en favorisant leur libération (Tramalloni et Monopeyssen, 2005). (figure 14).

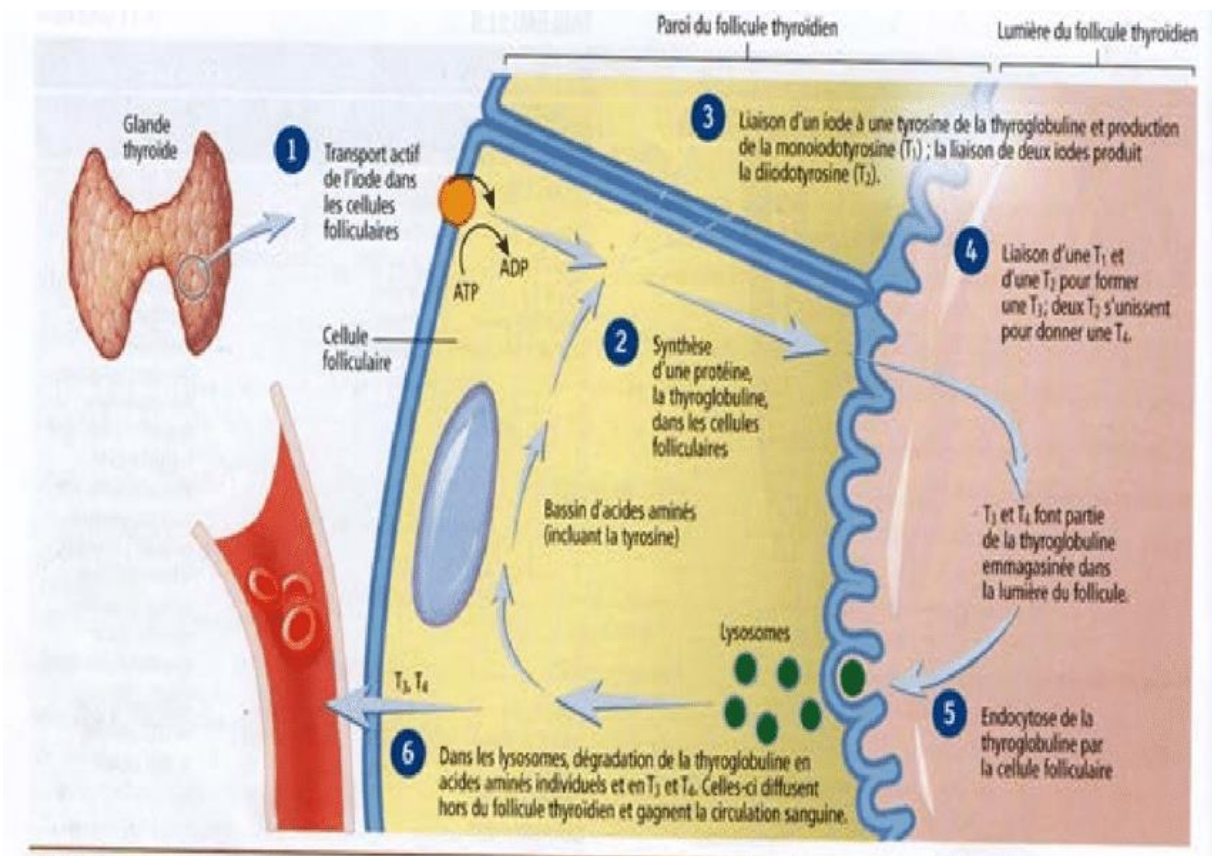


Figure 14: Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes (Marieb, 1999).

L'activité de la cellule hypophysaire qui sécrète la TSH est sous contrôle :

- négatif des hormones thyroïdiennes. La T₃ et la T₄ exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif, leur augmentation entraîne une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse ;(Gallois, 2008). (figure 15)
- positif de la TRH (thyrotropin-releasing hormone) d'origine hypothalamique ; cette dernière obéit également au rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes et à plusieurs neurotransmetteurs (Tramalloni et Monopeyssen, 2005).

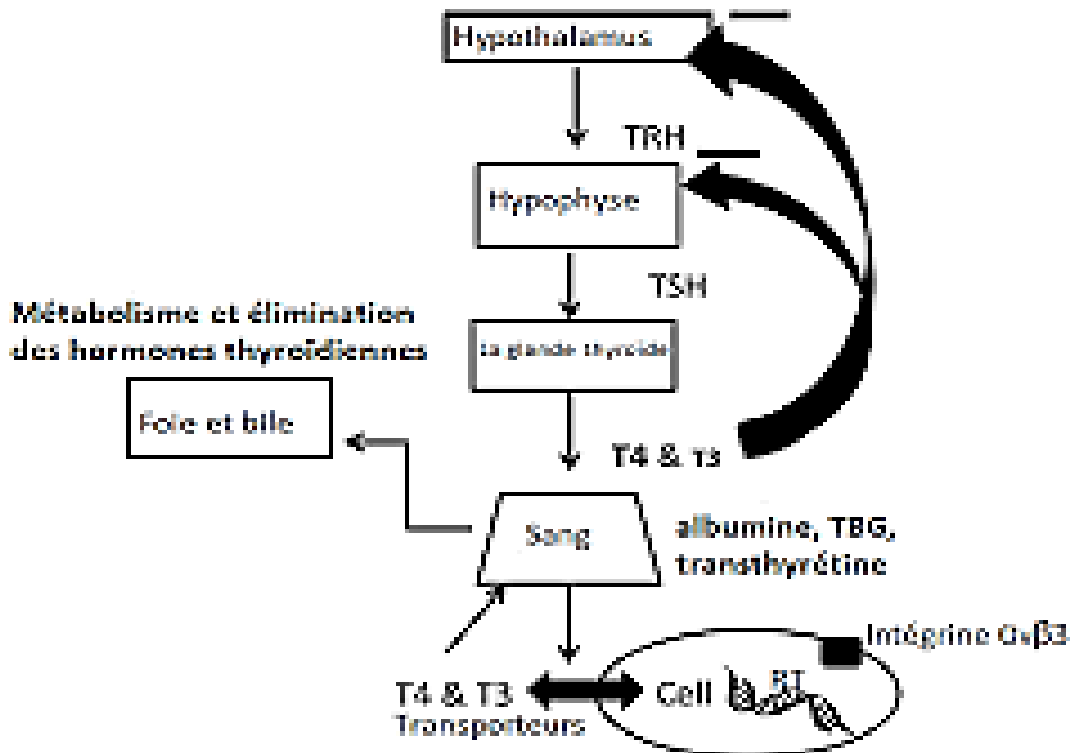


Figure 15: Régulation de la production de l'hormone thyroïdienne (Schlenker, 2012).

1.3.3. Iodure

Son action sur le thyrocyte est très importante. La carence en iode comme son inflation est la cause de multiple thyropathies (Tramalloni et Monopeyssen, 2005).

1.3.4. Autres facteurs de régulation

La fonction thyroïdienne peut en outre être modulée par:

- divers neurotransmetteurs (adrénaline...);
- des facteurs de croissance (insuline...);
- des cytokines (interféron, interleukines...) (Tramalloni et Monopeyssen, 2005).

1.3.5. Distribution et métabolisme des hormones thyroïdiennes

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

- non spécifique : albumine (pour une petite partie);
- spécifiques : TBG-Thyroxin Binding Globulin (pour environ 60 à 75 %) et TBPA–Thyroxin Binding PreAlbumin.
- Il est important de rappeler que seule la fraction libre, même très minoritaire (0,01 à 0,03 % de la T4 et 0,1 à 0,4 % de la T3) est active.

La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 (figure 16).

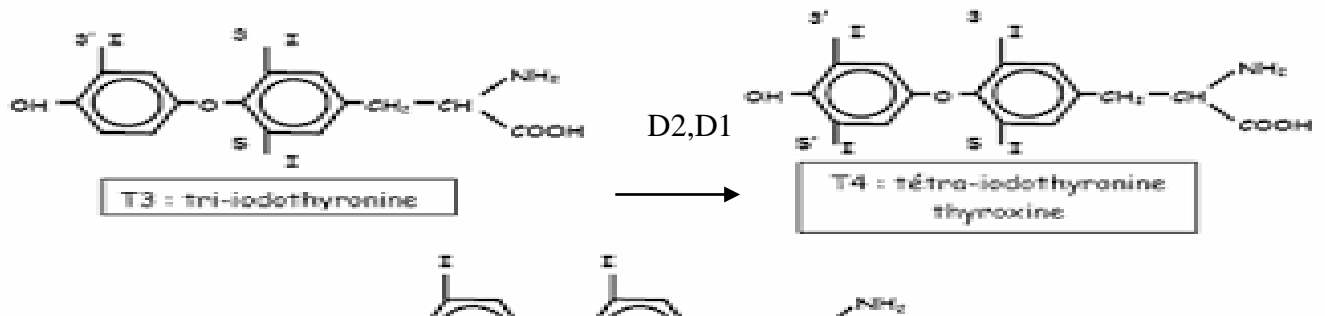


Figure 16: Transformation de T4 en T3 (Wondisford et al., 2014).

La désiodation périphérique est le fait d'enzymes:

- la 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3;
- la 5 désiodase transforme la T4 en T3 reverse, inactive.

La dégradation des HT se fait au niveau du foie et du rein par diverses voies : conjugaison (puis excrétion biliaire), désamination et décarboxylation de la chaîne latérale alanine, désiodation périphérique (Pérez, 2007).

1.3.6. Régulation de la fonction thyroïdienne

Le principal système de régulation est représenté par l'axe thyroïdienne. Il est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne. Par ailleurs, le statut nutritionnel influence également la fonction thyroïdienne et en particulier le catabolisme des hormones. La TSH agit à différents niveaux :

- elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormone-synthèse: capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale;
- Est un facteur de croissance pour la thyroïde ;
- La synthèse et la sécrétion de TSH sont sous le contrôle de plusieurs facteurs, les plus importants étant le rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes et l'action stimulante de la TRH (Pérez, 2007).

1.3.7. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont un mécanisme d'action intranucléaire en se liant à des récepteurs spécifiques selon les cellules cibles. La T3, dont l'affinité pour ces récepteurs est bien plus importante que celle de la T4, est, pour cette raison, la forme métaboliquement

active. Cette transformation de T4 en T3 va se faire essentiellement au niveau des cellules cibles et, selon le type de cellule dans lequel on se trouve, la quantité d'enzymes capables d'effectuer cette désiodation sera plus ou moins importante en fonction de la capacité de réponse attendue (Silva, 2003).

1.4 Effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme

1.4.1. Effets physiologiques

Les hormones thyroïdiennes agissent sur de nombreux organes (figure 17), leur sécrétion est indispensable au développement et au maintien de l'homéostasie (Tramalloni et Monoeyssen, 2005).

1.4.2. Au cours de la vie embryonnaire et fœtale

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

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

1.4.3. Effets métaboliques

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

- thermogéniques (base de l'ancien test diagnostique étudiant le métabolisme de base);
- hyperglycémiantes ;
- hypolipidémiantes ;
- protéolytiques ;
- ostéolytiques (Tramallon et Monoeyssen, 2005).

1.4.4. Effet sur le système nerveux central

Les HT favorisent la myélinisation des fibres nerveuses et stimulent le développement et la croissance des axones, des corps cellulaires et des dendrites (Pérez, 2007).

1.4.5. Effet sur les muscles squelettiques

La carence en HT entraîne une augmentation du volume et de la consistance des muscles squelettiques donc la contraction est ralentie alors que dans l'hyperthyroïdie cette contraction

se fait à une vitesse presque normale mais est relativement inefficace. L'administration à un hypothyroïdien de faible dose d'HT augmente l'efficacité du travail musculaire, alors que de fortes doses la diminue (**Pérez, 2007**).

1.4.6. Effet cardio-vasculaire

Les HT augmentent le débit vasculaire et surtout le rythme cardiaque. Elles imitent un état hyperadrénergique en stimulant les récepteurs β -adrénergiques du myocarde. L'effet cardiaque est couplé à une vasodilatation périphérique due à l'augmentation du métabolisme de tous les tissus et à la calorigénèse(**Pérez, 2007**).

1.4.7. Effet sur le système digestif

Les HT augmentent la motricité intestinale, le débit sanguin intestinal, la consommation d'oxygène et l'absorption intestinale (**Pérez, 2007**).

1.4.8. Effet sur la fonction rénale

Les HT augmentent le taux de filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. Cependant, en excès, elles diminuent la capacité de concentration hydrique du rein. Elles maintiennent donc une diurèse hydrique (**Pérez, 2007**).

1.4.9. Effet sur le comportement

Enfin, les hormones thyroïdiennes agissent sur le comportement psychique d'une personne. En cas d'excès en hormones thyroïdiennes, on remarque souvent un état d'agitation anxieuse accompagnée d'irritabilités et d'insomnies ; l'humeur est souvent triste; un épisode aigu peut amener à une psychose maniaco-dépressive.

Au contraire, en cas de manque d'hormones thyroïdiennes, les troubles psychiques sont caractérisés par un ralentissement intellectuel, une indifférence affective et une tristesse (**Pérez, 2007**)

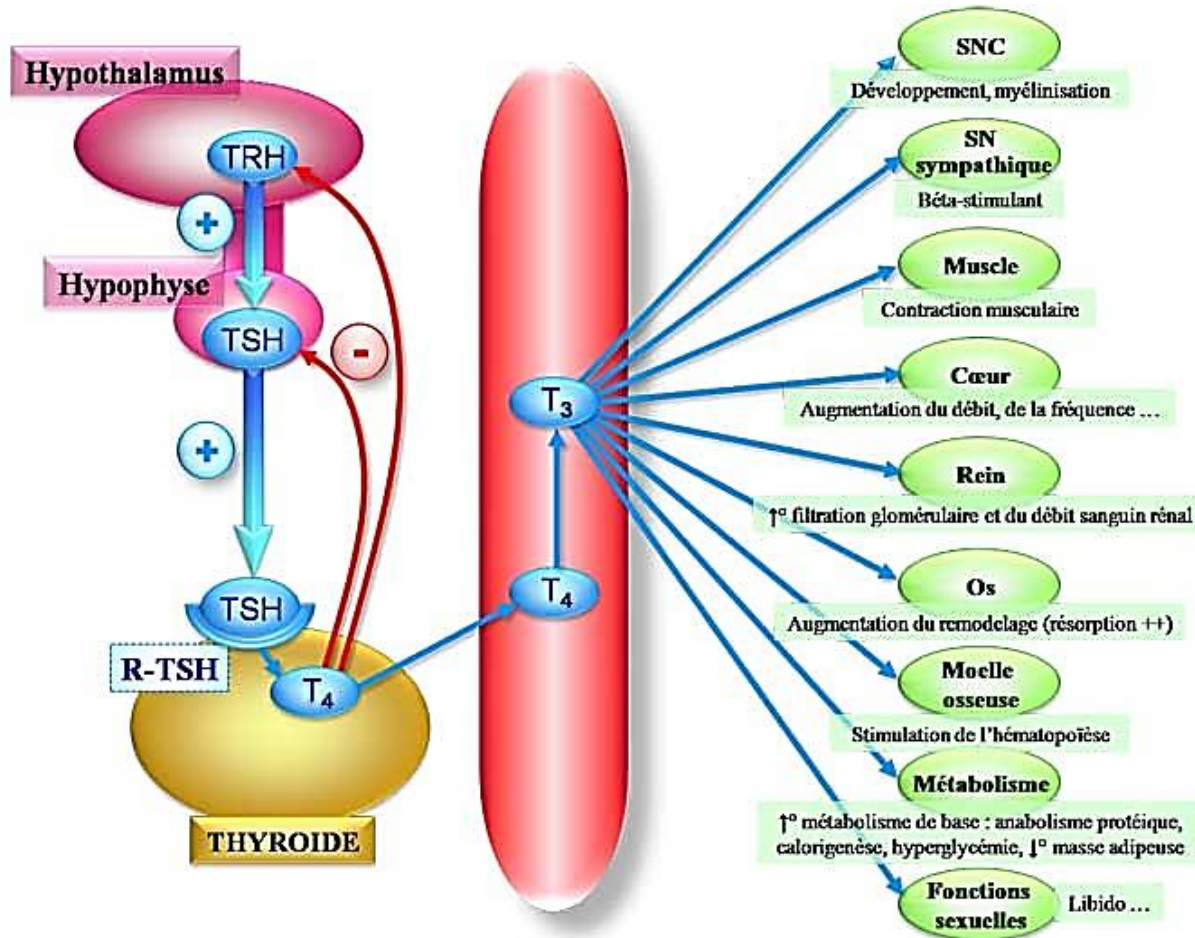


Figure 17: Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes (Pérez, 2007).

2. Les Troubles thyroïdiens :

1) . Goitres simples et nodulaires :

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

l'hyperthyroïdie. Les troubles auto-immuns de la thyroïde comme le goitre exophtalmique et la thyroïdite chronique d'Hashimoto peuvent être en cause (Wemeau, 2010)

Un facteur important de variation de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes est l'âge. De nombreuses études ont été réalisées sur l'influence du vieillissement sur la TSH circulante, justifiées par l'importance du dosage de cette hormone en première intention dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne (Wemeau, 2010 ; Willem, 2010). On dit qu'il y a goitre lorsque la surface de chacun des lobes est plus importante que celle de la dernière phalange du pouce du patient.

Il existe une classification des goitres, établie par l'OMS (tableau 1)

Tableau 03: Classification des goitres selon l'OMS. [Wemeau , 2010]

<i>Stade</i>	<i>Critères</i>
0	A : pas de goitre (surface des lobes inférieure à celle de la dernière phalange du pouce)
	B : goitre palpable mais non visible
1	Goitre visible, avec un cou en légère hyperextension
2	Goitre visible a distance

1.1 Traitement.

Le goitre en lui-même n'est pas une maladie, c'est un symptôme, il faut déjà identifier les raisons de son apparition et traiter ses éventuelles complications. (Willem, 2010)

1.1.1. Surveillance.

On surveille un goitre sans signes cliniques par la palpation de la loge thyroïdienne et la mesure du périmètre cervical, voire par échographie. Lorsqu'un goitre a atteint le stade multinodulaire, la mesure de la concentration en TSH permet de vérifier que les nodules ne deviennent pas toxiques. Le choix de la prise en charge dépend de l'âge et du stade de la maladie

1.1.2. Hormonothérapie frénatrice.

L'objectif est de réduire les taux de TSH, pour ralentir l'hyperplasie thyroïdienne et la prolifération des thyrocytes. En revanche, l'hormonothérapie diminue le symporteur de l'iode, et donc l'entrée d'iode dans la thyroïde, ce qui accentue encore la carence iodée. On l'utilise surtout dans les cas d'hypertrophie homogène chez le sujet jeune, en surveillant les effets cardiaques et osseux. On limite son utilisation chez le sujet de plus de 50 ans ou le risque d'hyperthyroïdie est trop important. Elle est peu efficace contre des goitres

multinodulaires cliniquement asymptomatiques, mais permet éventuellement de limiter le volume.

1.1.3 Chirurgie.

Elle est particulièrement recommandée lorsque le volume du goitre devient trop important, avec une gêne fonctionnelle. On conseille la thyroïdectomie totale pour empêcher tout risque de récurrence suivie d'hormonothérapie substitutive.

1.1.3. Traitement radio-isotopique ou iode thérapeutique.

Il s'agit d'un traitement à base d'iode radioactif (iode 131), particulièrement indiqué chez les personnes âgées, avec problèmes cardiaques. L'effet thérapeutique est obtenu rapidement, avec une diminution des symptômes compressifs.

2) Nodule thyroïdien :

Un nodule thyroïdien est une hypertrophie localisée forme une masse généralement bénigne (95% des cas). Le développement des nodules peut perturber le fonctionnement de la glande thyroïde. Aucun facteur de risque n'a été identifié, et les personnes ainsi atteintes ignorent généralement que leur thyroïde est affectée. On distingue les nodules froids et les nodules chauds : Les nodules qui ne captent pas l'iode radioactif lors de diagnostic par le médecin sont appelés « froids » et ceux qui captent presque tout l'iode radioactif sont appelés « chauds » et sont parfois hyperactifs et entraînent l'hyperthyroïdie. Seuls les nodules froids peuvent être cancéreux (**Brouet, 2011**).

2.1 Traitement.

Les prises en charge des nodules ne sont pas standardisées, celle qui sera appliquée va dépendre évidemment de la clinique et des évaluations, mais également des habitudes thérapeutiques, de la psychologie du patient et du médecin.

2.1.1. Chirurgie.

La chirurgie est indiquée pour tous les nodules suspects d'un point de vue clinique, échographique ou cytologique, si le taux de calcitonine est anormalement élevé. Ses indications peuvent être plus larges, en tenant compte des éléments suivants :

- patient de sexe masculin ou de moins de 16 ans,
- l'association à la maladie de Basedow qui incite à la thyroïdectomie totale,
- la multinodulaire, qui n'est pas en faveur de la bénignité

La thyroïdectomie totale est en fait appliquée dès que le nodule apparait suspect, avec une dystrophie controlatérale (située du côté inverse). (Quevauvilliers, 2007) Sans caractère suspect du nodule, la chirurgie peut être retardée, tout en continuant à surveiller une éventuelle évolution.

2.1.2. Surveillance.

La surveillance se fait sur plusieurs plans : clinique, échographie. L'idéal étant de pratiquer une évaluation cytologique tous les 6 à 12 mois.

2.1.3. Hormonothérapie frénatrice.

Ce traitement est encore discuté, et n'est pas immédiatement indispensable. Il peut être utilisé pour réduire la taille du nodule ou pour prévenir la croissance de nodules existants. Il est inutile de le prolonger s'il s'avère sans effet

3) L'hyperthyroïdie :

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

Les effets pathologiques d'un surplus d'hormones thyroïdiennes sont regroupés sous le nom de thyrotoxicose.

La clinique correspond à un hyper-fonctionnement de tous les organes :

- des troubles du caractère, avec une agitation, de la nervosité, voire de l'agressivité ;
- un essoufflement et une faiblesse musculaire liés à un catabolisme musculaire exacerbé ;
- des diarrhées ;
- une augmentation de la température corporelle avec thermophobie et hypersudation ;
- une accélération du rythme cardiaque ;

- une perte de poids malgré une augmentation de l'appétit ;
- un fin tremblement des extrémités ;
- une fatigue générale.

Ces signes peuvent être isolés ou associés de différentes façons. Le diagnostic est particulièrement délicat chez les personnes âgées qui développent des formes un peu atypiques comme par exemple un amaigrissement isolé ou des troubles cardiaques

4) L'hypothyroïdie :

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

Le déficit en hormones thyroïdiennes peut être lié soit :

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

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

4.1 Traitement :

Le traitement de l'hypothyroïdie repose essentiellement sur l'administration d'hormones thyroïdiennes de synthèse

● LT4 : lévothyroxine (Lévothyrox®, L-thyroxine®, Thyrofix®) - CI : hyperthyroïdie, myocardite, infarctus du myocarde récent - ES : aggravation de trouble cardiaque, allergie, surdosage (tachycardie, tremblements, insomnies, excitabilité, fièvre, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée) ● LT3 : liothyronine (Cynomel®, Euthyral®), utilisé le plus souvent en situation d'urgence - CI : hyperthyroïdie - ES : aggravation de troubles cardiaques, allergie, surdosage (tachycardie, tremblements, insomnies, excitabilité, fièvre, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée) (**eurekasante, 2018**)

4.2. Cancer de la thyroïde :

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

3.La relation diabète-thyroïde :

3.1.Effets des hormones thyroïdiennes sur le diabète :

3.1. 1.Effets sur l'homéostasie du glucose :

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

L'hyperthyroïdie non traitée était associée à l'augmentation de l'absorption intestinale du glucose induite par l'excès d'hormones thyroïdiennes. La production endogène de glucose est également améliorée dans l'hyperthyroïdie via plusieurs mécanismes. Les hormones thyroïdiennes entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de GLUT-2 dans la membrane des hépatocytes, principal transporteur du glucose dans le foie. Par conséquent, les taux élevés de GLUT-2 contribuent à l'augmentation du débit de glucose hépatique et à un métabolisme anormal du glucose. De plus, une augmentation de la lipolyse dans l'hyperthyroïdie, entraîne une augmentation des acides gras libres qui stimulent la gluconéogenèse hépatique (**Brenta, 2010**).

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

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

3.1.2. Leptine, adiponectine, ghréline et hormones thyroïdiennes :

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

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

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

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

L'hyperthyroïdie, étant un état de bilan énergétique négatif, devrait entraîner une augmentation du taux de ghréline. Fait intéressant, les niveaux de ghréline dans les états

de dysfonctionnement thyroïdien semblent être en corrélation avec la résistance à l'insuline plutôt qu'avec l'apport alimentaire et le bilan énergétique. L'hyperthyroïdie est associée à une résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme supprime les taux de ghréline. Des taux élevés de ghréline ont été observés chez des patients hypothyroïdiens et ces taux se sont normalisés avec le traitement à la Thyroxine. Par conséquent, le nombre limité d'études évaluant le lien entre le dysfonctionnement de la thyroïde, d'une part, et la ghréline et les adipokines, d'autre part, a donné des résultats contradictoires (**Hageet al.,2011**)

3.1.3 Effets du diabète sucré sur les hormones thyroïdiennes et les maladies Thyroïdiennes :

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

Chapitre II : Partie Pratique

Section I : Matériel et méthodes

1. Type d'enquête et recueil des données :

Pour réaliser ce travail, nous avons conduit une étude descriptive cas-témoin. L'étude a porté sur une population de diabétiques de la wilaya de Tlemcen (Algérie) et s'est étalée sur une période d'un mois dans la polyclinique de sidi Chaker.

Il s'agit d'une étude observationnelle à visée descriptive non expérimentale. L'étude a concerné les patients diabétiques de type 2. Elle a été réalisée à l'aide d'un questionnaire établi par nous-mêmes et remis aux médecins traitants dans l'objectif de recruter les sujets de l'enquête au moment de leurs visites aux cabinets médicaux (médecins internistes) de la région de Tlemcen. Tous les patients ayant participé à cette enquête avaient été informés du but de l'étude et leur consentement avait été demandé préalablement.

Le questionnaire nous a permis d'avoir les informations générales anthropométriques (sexe, âge, IMC, âge du diabète, type de diabète). Et les examens sanguins complémentaires nous ont renseignés sur le bilan biochimique (hémoglobine glyquée, cholestérol total, triglycérides, urée, créatinine) et bilan thyroïdien

1. Population étudiée

La population d'étude de notre enquête contenait 50 patients diabétiques de type 2 dont 25 patients avec des troubles thyroïdiens. Le recrutement a concerné l'ensemble des patients diagnostiqués comme diabétiques de type 2. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été fixés comme suit :

1.1. Les critères d'inclusion

Dans notre étude nous avons inclus les patients :

- Agés de 20 ans et plus,
- Diabétiques de type 2 des deux sexes
- Sous traitement à la metformine
- Qui ont donné leur consentement pour participer

1.2. Les critères d'exclusion

Il a été exclu de cette étude

- Les patients atteints du diabète de type 1
- Diabète secondaire et diabète gestationnel.

- Les patients n'ayant pas répondu aux appels
 - Les patients ayant un questionnaire incomplet

Les témoins diabétiques de type 2 ont été recrutés au moment de la consultation

Voici le questionnaire établi

Questionnaire

- **Nom** :

- **Prénom** :

- **Age** :

- **Sexe** : Homme : Femme :

- **Poids (kg)** :

- **Taille** :

- **A quel âge environ un médecin vous a-t-il dit pour la première fois que vous aviez un diabète ? (Ancienneté)**

Type de diabète : -Type 1 - Type2

Traitement par la metformine : -oui - Non

Dose administrée :

- **vous avez hypertension artérielle** : -oui - Non

- **Trouble thyroïdien** :

- **Hyperthyroïdie**

- **Hypothyroïdie**

Goitre

Nodule

- **Hérédité des troubles thyroïdiens** : oui **non**

- **Traitement des troubles thyroïdiens**

Valeurs du dernier bilan :

Glycémie	
Urée	
Créatinine	
Triglycérides	
TSH	
HbA1c	
Cholestérol	
T4	

2. Les dosages

2.1 Prélèvements sanguins et préparation des échantillons :

Les prélèvements ont été réalisés le matin à jeun au niveau de la veine du pli du coude. Le sang a été recueilli dans un tube avec anticoagulant soit héparine ou EDTA. Le sang est centrifugé à 40×100 tours pendant 3min-15min. Le sérum est ensuite récupéré pour les différents dosages paramètres biochimiques.

2.1.1 Dosages des paramètres biochimiques :

Les paramètres biochimiques visés dans cette étude sont la glycémie, l'hémoglobine glyquée, le cholestérol total, les triglycérides, l'urée et la créatinine. Les dosages ont été effectués à l'aide des automates

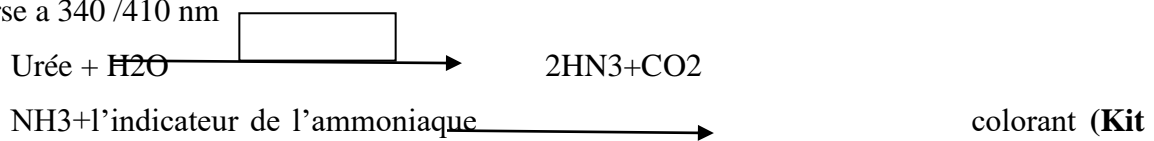
a) Principe du dosage du glucose :

Le glucose est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique, le glucose oxydase catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène, ce dernier est détecté par un chromogène accepteur d'oxygène "Aminophénazone" en présence de phénol pour former ainsi des composés quinones et des molécules d'eau en présence

d'enzyme peroxydase, l'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration en glucose dans l'échantillon et est mesuré à une longueur d'onde égale à 505 nm (**Kit SPINREACT**).

b) Dosage de l'urée

En présence d'eau et d'uréase l'urée est hydrolysée pour former de l'ammoniac et du dioxyde de carbone. L'ammoniac réagit avec le 2-oxoglutarate en présence du glutamate déshydrogénase et du NADH. L'oxydation du NADH en NAD est mesurée en cinétique inverse à 340 /410 nm



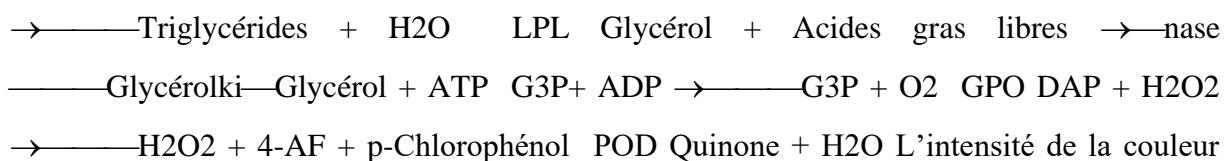
SPINREACT).

c) Principe de dosage de la créatinine

Le test de la créatinine repose sur la réaction de la créatinine en contact avec le picrate de sodium, tel que décrit par Jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe rougeâtre. L'intervalle de temps choisi pour les lectures permet d'éliminer la plupart des interférences connues de la méthode. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé (**Kit SPINREACT**).

d) Dosage des triglycérides :

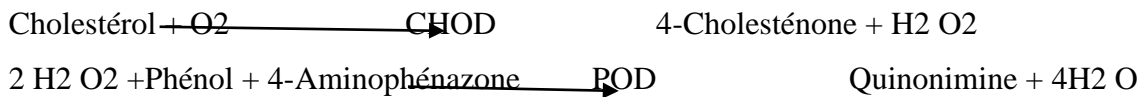
Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge:



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé (**Kit SPINREACT**).

e) Principe de dosage du cholestérol

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante:



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé (**Kit SPINREACT**).

f) Principe de dosage hémoglobine glyquée

Grâce aux études menées par le groupe de « Diabetes Control and Complication Trial(DCCT) », « United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) » et « International Fédération of clinicalChemistry (IFCC) », le dosage de l'HbA1c a bénéficié actuellement de plusieurs techniques différentes disponibles sur le marché telle que ; les techniques chromatographiques, immunologiques et spectrophotométriques qui sont basées soit sur les propriétés physicochimiques soit sur la reconnaissance par un des anticorps spécifiques .

Malgré cette diversité, les résultats produits sont assez proches d'une méthode à une autre. La détermination par les techniques de chromatographie liquide haute performance (CLHP) restela méthode de référence (**Larger et al., 2012 ; Leiter et al.,2004**).

L'hémoglobine glyquée est formée par une réaction entre le glucose plasmatique avec les acides aminés des chaînes bêta de l'hémoglobine A. Il se forme de cette réaction, l'hémoglobine glyquée HbA1. L'HbA1c représente un élément majeur du suivi de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques. Son dosage peut être réalisé selon différentes méthodes, dont la chromatographie liquide haute performance (**Lavalard et al., 2009**) réalisée sur un analyseur automate de chromatographie liquide à haute performance Bio-Rad D-10. L'échantillon de sang doit être prélevé sur tubes EDTA.

Le système d'analyse D-10 permet un dosage automatisé de l'hémoglobine bénéficiant d'une standardisation des résultats selon les critères établis par la National glycohemoglobinstandardization program (NGSP). Il comprend :

- ✓ Un système de prélèvement, de dilution des échantillons et de lavages ;

✓ Un module de chromatographie contenant une pompe double piston, une vanne et une boucle d'injection, une enceinte thermostatée contenant la colonne d'échangeuse d'ions et un détecteur ;

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'hémoglobine glyquée par rapport à l'hémoglobine totale. L'HbA1c doit être inférieur à 7% (4 – 6% chez un sujet normal) pour un diabète bien équilibré (**Caquet et Bru, 2008**)

g) Dosage de la TSH :

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

-Ajouter 100 µl de conjugué à chaque puits.

-Couvrir la plaque et incuber pendant 60 minutes (22 ÷ 28 C°).

-Enlever le contenu de chaque puits, laver les puits 6 fois avec 300 µl de solution de lavage diluée. Lors de chaque étape de lavage, agiter doucement la plaque pendant 5 secondes et enlever l'excès solution en tapant la plaque inversée sur un papier absorbant.

-Ajouter 100µl de substrat TMB à chaque puits.

- Couvrir la plaque et incuber pendant 20 minutes à température ambiante (22 ÷ 28 C°) dans l'obscurité.

-Arrêter la réaction en ajoutant 100 µl d'une solution d'arrêt à chaque puits, agiter la plaque doucement pour mélanger.

-Lire l'absorbance (A) à 450 nm contre une longueur d'onde de référence de 620 à 630 nm

-Vide dans les 5 minutes.

h) Dosage de FT4 :

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

3.Analyse des paramètres et méthode d'analyse

Les données ont été saisies dans un tableau Excel, 2010. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux logiciels IBM SPSS STATISTICS version**1.0.0-2482** et Excel, 2010.

Section II : Résultats et discussion

1. Caractéristique de la population étudiée :

Cette étude a porté sur 50 patients diabétiques de type 2 répartis en deux populations : population 1 avec troubles thyroïdiens et la population 2 sans troubles thyroïdiens ces dernières sont représentées dans le tableau (4). Parmi les patients interrogés, 50% (soit 25 diabétiques) avaient les troubles thyroïdiens et 50% (soit 25 diabétiques) ne souffrent pas des troubles thyroïdiens.

Les résultats obtenus, montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'ancienneté du diabète et l'indice de masse corporelle et que les 50 patients sont des obèses. (tableau 04)

Tableau 4: Caractéristiques de la population étudiée.

	Diabétique sans troubles	Diabétique avec troubles
Nombre	25	25
Age(ans)	53,76±9,73	47,8±9,33**
IMC(kg/m²)	28,29±1,10	27,61±1,43
Ancienneté du diabète(ans)	6,68±4,73	6,4±3,65
Troubles thyroïdiens	_____	88% (22) hypothyroïdie 12% (3) hyperthyroïdie
Ancienneté des troubles(ans)	_____	4,16±1,69

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **IMC** : indice de masse corporelle, Poids/Taille², kg/m².

La comparaison des moyennes entre les patients diabétiques avec troubles thyroïdiens et témoins est effectuée par test « t » de Student après analyse de variance :

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

2. Répartition en fonction du sexe (figure(18) tableau (1) en annexe)

La figure, montre la répartition des deux populations selon le sexe. Le sexe féminin prédomine dans les deux populations. Les patients diabétiques avec troubles thyroïdiens sont composés de 28 % d'hommes et 72% de femmes, soit un sexe/ratio (H/F) de 0,38. Alors que les patients diabétiques sans troubles thyroïdiens sont répartis en 40% d'hommes et 60% de femme soit un sexe/ratio de 0.66. Nous pouvons dire que la plupart des patients sont du sexe féminin.

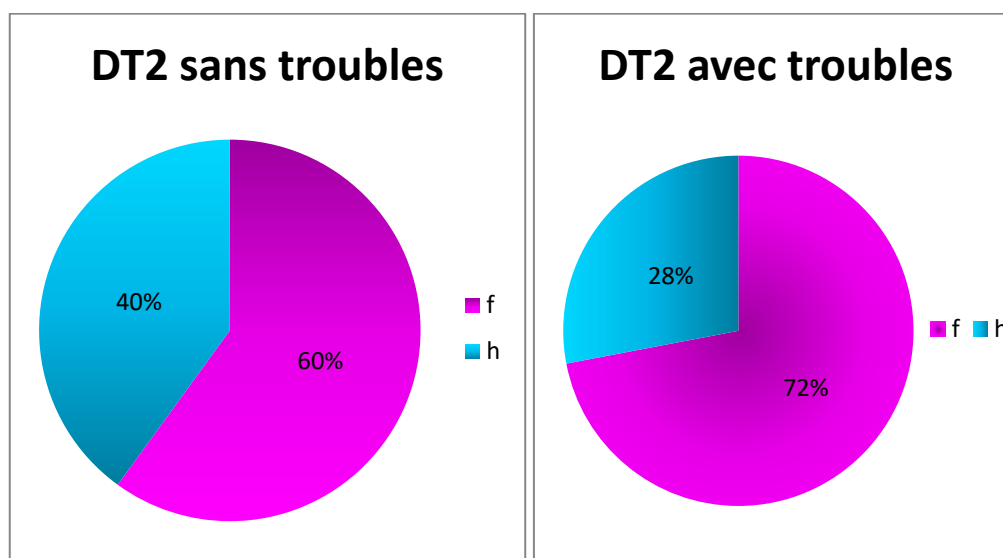


Figure 18 : Répartition des populations en fonction du sexe

3. Répartition en fonction de l'hypertension artérielle (figure (19) tableau (2) en annexe)

La figure montre la répartition des patients en fonction de l'hypertension artérielle. Nous constatons que les patients qui ont des troubles thyroïdiens avaient un diabète associé à une hypertension artérielle dans 80% des cas alors que pour les patients diabétiques sans troubles, le taux d'HTA était de 100%. C'est l'unique complication retrouvée chez les patients des deux populations : l'hypertension artérielle

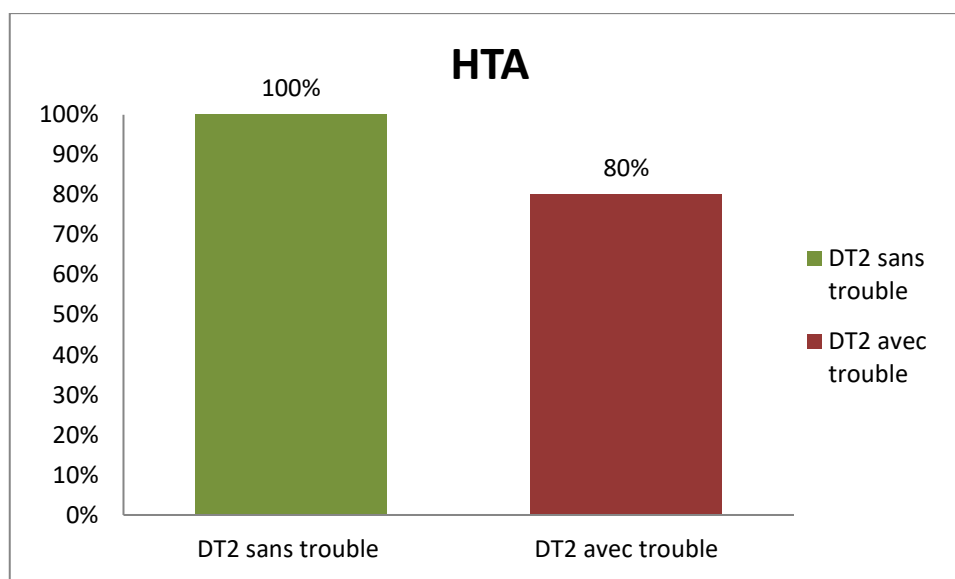


Figure 19 : Répartition des patients en fonction de l’hypertension artérielle

4. Les facteurs familiaux associés aux diabète et troubles thyroïdiens

Le tableau montre les facteurs familiaux associés au diabète et aux troubles thyroïdiens chez les patients diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens. Les résultats montrent que 15 patients ont des antécédents pour le diabète et 4 patients pour les troubles thyroïdiens.

Tableau 5 : les facteurs familiaux associés au diabète et aux troubles thyroïdiens chez les patients diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens

La présence ou pas	Diabète	Troubles thyroïdiens
Oui	15	4
Non	35	46

5. L’ancienneté de diabète et troubles thyroïdiens chez les patients avec et sans troubles thyroïdiens :

Le tableau regroupe l’ancienneté de diabète et troubles thyroïdiens chez les patients avec et sans troubles thyroïdiens. Nous remarquons qu’il n’y a pas une grande différence entre l’ancienneté de diabète pour les cas et les témoins.

Tableau 6 : l'ancienneté de diabète et troubles thyroïdiens chez les patients avec et sans troubles thyroïdiens

	Diabète	Troubles thyroïdiens
Patients diabétiques avec troubles thyroïdiens	6.4±3.65(ans)	4.16±1.69(ans)
Patients diabétiques sans troubles thyroïdiens	6,68±4,73 (ans)	_____

6. Les paramètres biochimiques :

✓ **Valeurs du cholestérol et des triglycérides chez les diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens (figure (20) tableau (3) en annexe):**

La figure illustre le taux de cholestérol et les triglycérides pour les diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens. Les triglycérides et le cholestérol sont significativement élevés chez les diabétiques avec troubles thyroïdiens comparés à leurs témoins.

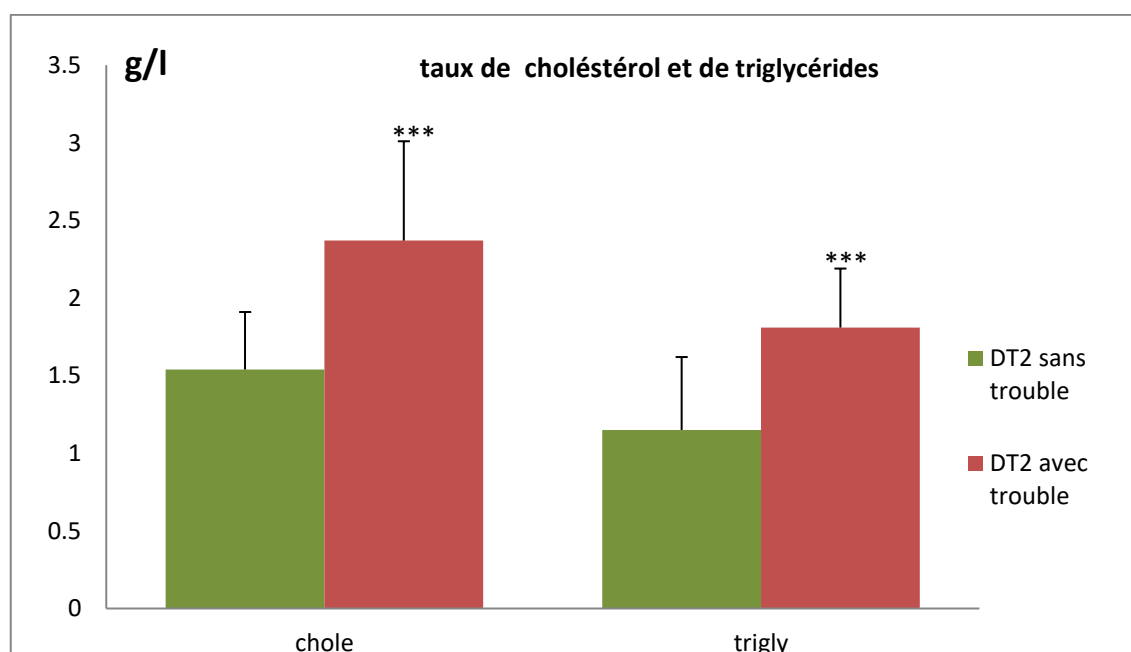


Figure 20:Le taux de cholestérol et les triglycérides pour les diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type.

La comparaison des moyennes entre les patients diabétiques avec troubles thyroïdiens et témoins est effectuée par test « t » de Student après analyse de variance :

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$

✓ **Taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens (figure (21) tableau (4) en annexe)**

La figure représente le taux de l'hémoglobine glyquée chez les personnes diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens. Nous n'avons pas obtenu de différence significative entre le taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens.

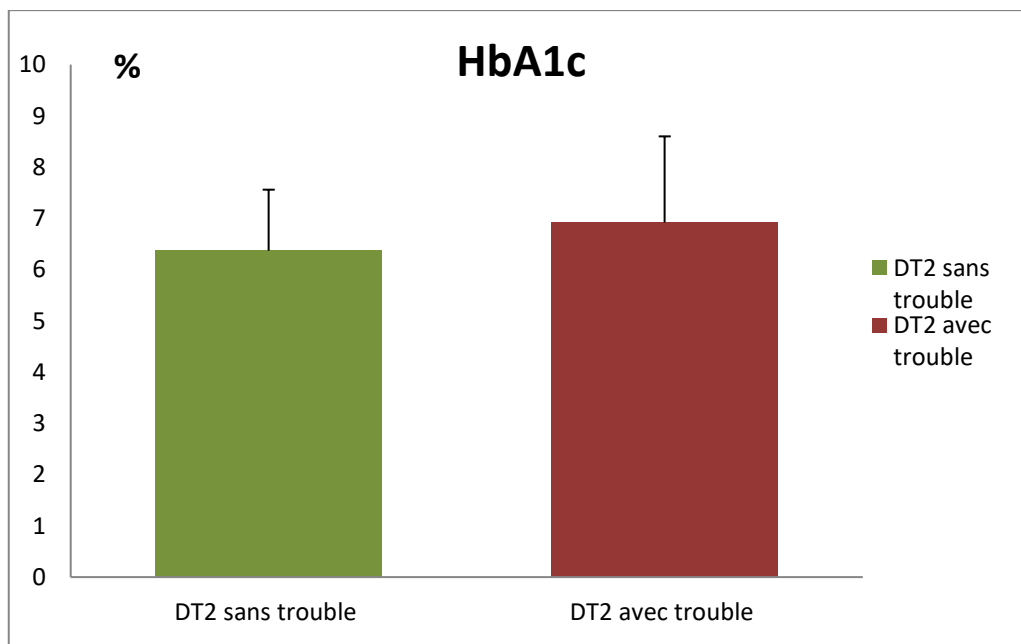


Figure 21 : Le taux de l'hémoglobine glyquée chez les personnes diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type.

La comparaison des moyennes entre les patients diabétiques avec troubles thyroïdiens et témoins est effectuée par test « t » de Student après analyse de variance :

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$

7. Les paramètres thyroïdiens

- **Le taux de TSH pour les diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens (figure n(22) tableau (6) en annexe) :**

Le taux de TSH pour les diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens est représenté dans la figure. Nous remarquons que le taux de TSH est significativement augmenté chez les diabétiques avec troubles thyroïdiens comparés à leurs témoins

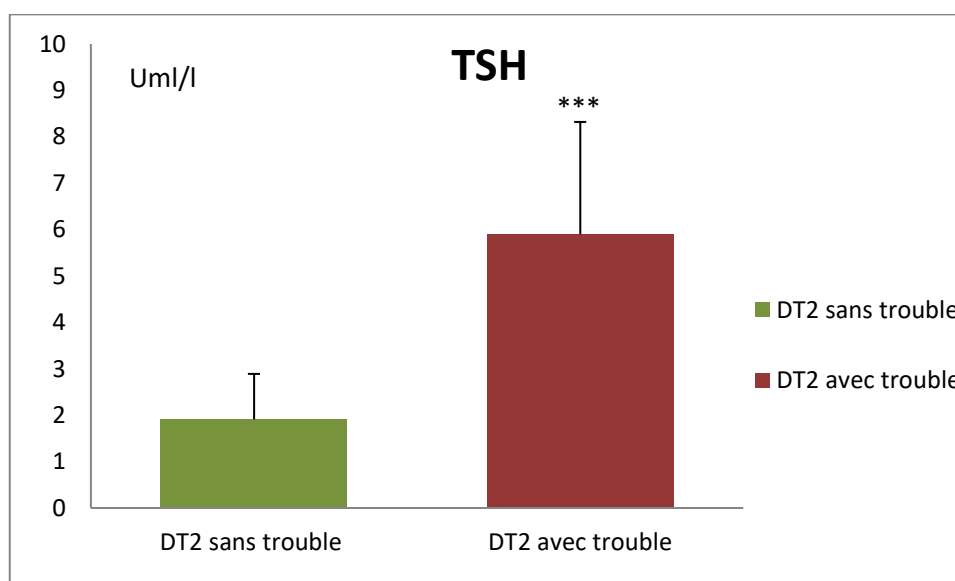


Figure 22: Le taux de TSH pour les diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type ; TSH : **thyroid-stimulating hormone**

La comparaison des moyennes entre les patients diabétiques avec troubles thyroïdiens et témoins est effectuée par test « t » de Student après analyse de variance :

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

8. **Le taux de T4 pour les diabétiques avec troubles thyroïdiens**

Le tableau montre que le taux T4 est inférieur aux normes

Tableau07 : Taux de T4 pour population diabétique avec troubles thyroïdiens

<i>T4</i> ($\mu\text{g/l}$)	Valeur pour patients avec troubles thyroïdiens	Les normes
	29,25 \pm 22,34	20-65 (ans)=62-110 +65(ans)=54-100

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type ; T4 :thyroxine

Discussion :

La dysfonction thyroïdienne est un trouble de la glande thyroïde qui se manifeste soit par hyper - ou l'hypothyroïdie et se reflète dans les niveaux d'hormones stimulant la thyroïde (TSH). Le diabète sucré de Type 2 est le trouble endocrinien le plus courant et la principale cause de morbidité dans le monde. Il a été démontré que ces deux troubles endocriniens les plus courants rencontrés dans la pratique clinique s'influençaient mutuellement, et l'association entre les deux conditions a longtemps été signalée. La présente étude a été menée pour connaître la prévalence des troubles thyroïdiens chez les patients diabétiques de type 2

Pour vérifier la présence d'hypo ou hyperthyroïdie dans un échantillon de patients diabétiques de type 2 et pour voir si les médicaments anti glycémiques ont un effet sur les niveaux moyens de TSH et HbA1c notre étude a porté sur un échantillon de 50 patients diabétiques avec et sans troubles thyroïdiens dans la wilaya de TLEMCEM.

La première partie de notre travail aborde des facteurs socioéconomiques, les résultats indiquent que l'âge de la population étudiée est en moyenne 50.78 ans, et ceux qui sont obèses ont un IMC avec une moyenne de 27.95kg/m². La majorité des diabétiques ont une ancienneté de la maladie supérieure à 5 ans ce qui est en accord avec les travaux (**Krunal et ses collaborateurs, 2019**) qui montrent que :

L'incidence de la dysfonction thyroïdienne dans le diabète de type 2 a été observée davantage dans le groupe d'âge 51-60 ans. Les patients diabétiques de type 2 les plus fréquemment atteints étaient en surpoids. Le diabète de type 2 et la dysfonction thyroïdienne sont plus fréquentes chez les patients en surpoids. Dans la présente étude, la majorité des cas, soit 70,4% avaient une durée de diabète allant jusqu'à 5 ans, 18,5% des patients avaient une durée comprise entre 6 et 10 ans, et 11,1% des patients avaient une durée de maladie de plus de 10 ans.

En ce qui concerne le sexe des patients, nos résultats montrent que le diabète touche les deux sexes avec des pourcentages très variés. Il est plus rencontré chez les femmes que chez les hommes.

Nos résultats concordent avec les travaux d'**(Ouhdouchetal.,2009)** et **(Cicolellaet al.,2012)** qui ont montré que la fréquence du diabète n'est pas similaire dans les deux sexes avec une prédominance féminine. Ces chiffres varient selon les pays et les régions du monde. En Tunisie, **Hammami et ses collaborateurs** ont retrouvé une fréquence de diabète plus élevée chez les hommes que chez les femmes (29,2% versus 26,5%, respectivement). Cette différence était non significative **(Hammami, 2012)**. La majorité des études nationales et internationales confirment ce résultat

. En Algérie une étude a montré une prédominance féminine de 12,54%. De même le service de diabétologie du CHU d'Oran a confirmé que les femmes sont plus exposées au diabète de type 2 que les hommes. Les principales causes sont liées à l'obésité qui influe sur 70% des cas, et les exposent aux différentes complications telles que le diabète. Ensuite viennent les autres facteurs comme les troubles psychiques **(Boussaidetal.,2014)**.

Cette prédominance féminine peut s'expliquer par la tendance rigoureuse des femmes à laconsultation pour se faire suivre. Ceci peut être dû aussi aux bouleversements hormonaux caractéristiques de la ménopause qui agissent de manière très défavorable, tout comme la prise de poids en période de post-ménopause. Les femmes ont donc tout intérêt à agir sur ce qu'elles peuvent maîtriser afin de réduire ce risque **(Rahmoun, 2019)**. Et un autre travail indique que sur les 16 patients avec un profil thyroïdien anormal, 10 étaient des femmes et 6 étaient des hommes. La dysfonction thyroïdienne a été davantage observée chez les femmes **(Krunal et al; 2019)**, Cette observation était similaire aux travaux qui ont signalé que la prévalence du diabète chez les femmes était plus élevée que chez les hommes, et qui ont rapporté que le diabète était plus répandu chez les hommes que les femmes **(Sreelathaet al., 2017)**

D'autre part, la seule complication retrouvée chez tous les patients c'est l'hypertension artérielle : 80% chez les cas 100% chez leurs témoins ce qui est en accord avec les travaux de **Diyaanet ses collaborateurs** qui indiquent que l'HTA et le DT2 représentent deux grands problèmes de santé publique à l'échelle mondiale, de par leur fréquence, la nécessité d'un suivi et d'un traitement médicamenteux à vie, et de par leurs complications vasculaires. Ces deux pathologies sont associées dans 80% des cas **(Diyaanet al., 2013)**. Et d'autres études en désaccord avec nos résultats sont celles de **Sreelathaet ses collaborateurs** qui, dans leur étude, ont constaté qu'il n'y avait pas d'association indépendante d'un profil thyroïdien altéré avec des antécédents d'hypertension **(Sreelathaet al., 2017)**

Concernant le facteur familial dans nos résultats, il y'a quelques patients qui ont des antécédents familiaux concernant le diabète (15 patients) ou les troubles thyroïdiens (4 patients) une étude de **Sreelatha et ses collaborateurs** en désaccord avec nos résultats indique que les 14 patients présentant une anomalie thyroïdienne avaient des antécédents familiaux de diabète de type 2 (**Sreelatha et al., 2017**)

En ce qui concerne le cholestérol et les triglycérides, ils sont augmentés de manière hautement significative chez les cas comparés avec leurs témoins ($p < 0.001$) ce qui est validé par une étude qui a révélé que 40% des patients atteints de diabète ont eu une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. (**Sreelatha et al., 2017**)

Concernant le taux de l'hémoglobine glyquée, il n'y a aucune différence entre les cas et les témoins et le taux est élevé, ce qui est validé par une étude qui démontre que la dysfonction thyroïdienne dans le diabète de type 2 est plus fréquente avec des niveaux plus élevés de HbA1c (**Krunal et al., 2019**).

Les résultats du dosage hormonal montrent un déséquilibre remarquable du taux de la TSH et également de la T4 chez les diabétiques avec des troubles thyroïdiens, dont la TSH est hautement significativement augmentée chez les patients avec dysthyroïdie.

En effet l'hypothyroïdie, la pathologie thyroïdienne la plus fréquente dans cette étude, est caractérisée par une augmentation de la TSH et par une sécrétion trop faible d'hormones T4. Il est admis depuis longtemps que la diminution du taux d'hormones thyroïdiennes et de leurs fonctions est associée au diabète et aux syndromes correspondants (**Demitroset al., 2012**).

Section III : Conclusion et perspective

Conclusion

La relation entre la dysfonction de la thyroïde et le diabète de type 2 est caractérisée par une interaction interdépendante complexe. L'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie altèrent le contrôle glycémique chez les sujets diabétiques, ce qui va compliquer la régulation du diabète.

De plus, les hormones thyroïdiennes peuvent également modifier le métabolisme des glucides via son interaction avec la leptine, l'adiponectine et les hormones intestinales notamment la ghréline.

Notre étude a montré que chez les patients diabétiques de type 2, sous metformine, ont un taux augmenté en TSH et très réduit en T4 avec une prédominance féminine. Aussi une différence significative a été constatée, concernant le taux de triglycérides et de cholestérol entre les patients diabétiques avec dysthyroïdie et sans celle-ci. Cette différence pourrait s'expliquer par la présence d'une dysthyroïdie chez les diabétiques de type 2. Par contre, pas de différence significative concernant l'hypertension artérielle et l'hémoglobine glyquée entre les deux groupes de patients étudiés.

Les limites de notre étude ont été le nombre de patients étudiés ainsi que la durée de nos observations. La pandémie du coronavirus nous a empêché d'avoir plus de candidats

Notre étude étant limité à un seul centre de l'EPSP Tlemcen, nous envisageons de généraliser cette étude pour l'ensemble de la wilaya de Tlemcen et de rajouter un suivi biologique du paramètre T3 afin de consolider ces résultats.

Aucun traitement ne permet de guérir définitivement le diabète. C'est une maladie chronique et un traitement à vie est obligatoire. L'adoption d'une meilleure alimentation et la pratique régulière d'une activité physique constituent toutefois un véritable mode de traitement, et peuvent aider à éviter le recours aux médicaments.

On peut recommander en plus de ce qu'il se fait habituellement de faire systématiquement un suivi biologique de la TSH et de la T4 chez ces patients

1 Bibliographie

- Abdelkebir, Khadidja. «Les Marqueurs Biologiques des Complications du Diabète Sucré.» 2014.
- Ait, Ali O. «Le diabète : une maladie insidieuse à grave conséquences.» Midi Libre. 22 : 12. (2011).
- Bailey CJ et Wilcock C et Scarpello JH. «Metformin And The Intestine Diabetologia.» 2008.
- Barau., C et Pons et GhalehB. «chapitre 22-Médicaments Antidiabetique Pharmacologie cardiovasculaire Et Respiratoire .» 2016. ;Elsevier Marson:180-186
- Belhadj M, Aribis S,Arrada M,Ayad F,Bachaoui M,Guermaz R. «Guide de diabétologie. Livre. Comité Médical National de Diabétologie.» éd.7 p., 2005.
- Benberkane Iman et Sahnoune Zahia. «Contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 sous traitement de metformine.» *Mémoire de Master.* Université de Béjaia, juin 2013.
- Benharrat Bisma et Habi Faten. «Profil épidémiologique du diabète type 1 chez l'enfant.» *Mémoire de fin de cycle En vue d'obtention du diplôme de Docteur en Médecine.* Université de Bejaïa, juin 2017.
- Blanchard, H.N. «prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France .» 2009.
- Bouchoucha, M et Uzzan, B et Cohen, R. « Metformin and digestive disorders Diabetes & Metabolism.» 2011. 90-96.
- Boussaid I., Bouzenir D., Boulaiche S. «Diabète de type 2 et phytothérapie :plantes hypoglycémiantes les plus utilisées par les sujets diabétiques.» *Mémoire de Master.* Université de Constantine,, 2014.
- Cicoella A., Nalbene G. et Cabon S.L. «Evaluation du lien entre curcumine pour prévenir le diabète de type 2.» 2012.
- Clifford J et Biale. «Metformin historical overview.» 2017. .Diabetologia:1566- 1576.
- Clifford J Bailey . *Metformine: aperçu historique.* 2017.
- Couic-Marinier, Françoise. «Un Traitement Par Liraglutide Chez Un Patient Diabétique de Type 2 A Haut Risque Cardiovasculaire.» 2017. ,Actualités Pharmaceutiques ;N° 563,14-17.
- DAOUDI, H. «L'obésité de l'adolescent Constantinois.» étude épidémiologique, prédisposition génétique, hormonale, et conséquences métaboliques ((2016)).
- Demitrost L, Ranabir S. «Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study.» *Indian J Endocrinol Metabolism;*, 2012.

- Den Hollander G., Wulkan R., Mantel M., Berghout A. «“Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function,”.» 2005.
- Dj. Kissoum, H. Dahdah. «Encapsulation de chlorhydrate de metformine par double émulsion et étude de sa cinétique de libération »,» *Memoire d'ingénieur*. Université de bejaia, 2011.
- Ekoe J, Goldenberg R, Katz P. «Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Screening for Diabetes in Adult.» 2018.
- Elaine et Katjahoehn E. *Anatomie et physiologie humaines*. 9eme édition . Pearson., 2015.
- Elizabeth Sanchez-Rangel et Silvio E Inzucchi. *PubMed*. Septembre 2017. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770321/>>.
- Elizabeth Sanchez-Rangel et Silvio E Inzucchi . «Metformine: utilisation clinique dans le diabète de type 2.» septembre 2017.
- «Eurekasante.Vidad.» 2018. <<http://www.entraide-esi-ide.com/pdf/cours/2.7/maladiethyroide.pdf>>.
- Faure, S. «Biguanides. Actualités Pharmaceutiques,» 2011. 51-54.
- Faure, S. «Sulfamides hypoglycémians. Actualités Pharmaceutiques,» 2011. 53-56.
- Faure, Sébastien. «Les Antidiabétiques.Actualites Pharmacoutique.» France, 2017.
- Fehaima, Sarra. «Qualité de vie et diabète.» Université de Tlemcen, 2017.
- FID. «Charte internationale des droits et desresponsabilités des personnes atteintes.» Belgique, 2011.
- Foretz, M et Hébrard, S et Leclerc, J.et Viollet, B., «Mécanisme d'ihibition de la production hépatique de Glucose parla Metformine .Diabetes et Metabolism.» 2008.
- Fourier, F et Seidowsky, A. «. Intoxication par la metformine: mécanismes de toxicité et prise en charge.» 2010. Réanimation, 539-544.
- G.Z. Kyzas et S.G. Nanaki et A. Koltsakidou et M. Papageorgiou et M. Kechagia et D.N. Bikiaris et D.A.Lambropoulou. «« Effectively designed molecularly imprinted polymers for selective isolation of the antidiabetic drug metformin and its transformation product guanylurea from aqueous media".» *Analytica Chimica Acta* 866, 2015. 27-40.
- Gallois , M. «hypothyroïdie (quand la thyroïde se dérègle?).» 2008.
- Goldenberg, Ronald et Zubin. Punthakee. « Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique.» *Canadian Journal of Diabetes*, (2013): p.S369-S372.
- Gossot., Debrosse., Magdeleinat. «Institut Mutualiste Montsouris:Département thoracique.» 2010.
- Group Lancet Lond Engl. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes.UK Prospective Diabetes Study*. 1998.
- Hage M, Zantout M, Azar S. «Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus.» *Journal of Thyroid Research*,. 2011.
- Hammami S, Mehri S, Hajem S, Koubaa N, Souid H, Hammami M. «Prevalence ofdiabetes mellitus among non institutionalized elderly in Monastir City.» *BMC Endocrine Disorders*,. 2012.

- HERBOURG C. «Elaboration D'un Programme D'éducation Thérapeutique Du Diabète De Type 2 Adapte Au Milieu Carcéral.» *Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie*. université de Lorraine, 2013.
- Jérôme C et Hervé M. «.Hyperthyroïdie. La revue du praticien ;.» 2011.
- kalra, S. «Diabetes.» 63(4):532-4., avr 2013.
- Kieffer TJ et Cho YM. «New Aspects Of An Old Drug: Metformin As A Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Enhancer And Sensitiser ;diabetologia.» 2011.
- Kirpichnikov D et Mcfarlane SI et Sowers JR. «.Metformin: An Update. Med.» 2002. 25-33.
- Klein, M. «Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose.» Thèse d'état en vitrine (2009).
- KrunalTalsaniya, ChitralekhaVora, BhavikkumarPrajapati. «A study of thyroid dysfunction in known cases of diabetes mellitus type 2 and their clinical profile.» 2019. Vol. 6 103-08.
- Lauralee S. *Physiologie humaine Anatomie /Physiologie*. 2015.
- Mallard B. «Gériatrie.» *Principaux processus*,. 2010.
- Marc Foretz et Benoit Viollet. «Les nouvelles promesses de la metformine Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action.» 2014. 82-92.
- Martin S. «Le Cancer De La Thyroïde.» Éditions Nucléon., 2010.
- METIDJI Hakima et ZEKOUM Imane. «Etude rétrospective descriptive des cas du diabète de type 2 hospitalisés au niveau de l'EPH de Bouira.» *MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER*. , université de Bouira, juin 2016.
- Migoya EM , Bergeron R , Miller JL , Snyder RN , Tanen M , Hilliard D , Weiss B , Larson P , Gutierrez M , Jiang G , Liu F , Pryor KA , Yao J , Zhu L , Holst JJ, Deacon C, Herman G, Thornberry et N, Amatruda J, Williams-Herman D et al. «.Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Administered In Combination With Metformin Result In An Additive Increase In The Plasma Concentration Of Active GLP-1.Clin Pharmacol Ther.» 2010.
- Morieb, E.N. «le systeme endocrinien.» *anatomie et physiologie humaine* . 1999. 605-607.
- OMS. «contre des medias .» 2017.
- Ouhdouch F, Lena D , Bonciu M.,Grimaud D,et Ichai C. «.Complications métaboliques aiguës du diabète.» *Urgence*, 2007.
- Pérez M. «Physiologie De La Glande Thyroïde.» *Faculté De Médecine Montpellier-Nimes*., 2007.
- Pérez -Martin, A. «régulation hormonale et chronobiologie- physiologie des hormones - physiologie de la glande thyroïde.» 2007.
- Quevauvilliers J. «, Dictionnaire médical, 5ème édition, Elsevier Masson.» Paris, 2007.
- Rahmoun M. N., Ghembaza C.E., Ghembaza M.A. «Lipid profile in type 2 patients with diabetes from Tlemcen: A Western Algerian population. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews,» 2019. 1347-1351.
- Rev Med Suisse, volume 9. «Toxicité de la metformine : pour ou contre une restriction de ses contre-indications ?» 2013. 1473-1477.

- Saad M., Bernaba B et al (2002). «“Insulin regulates plasma ghrelin concentration,”.» *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,. 2002.
- Sambol NC., Chiang J., O’Conner M., Liu CY., Lin ET., Goodman AM., Et Al.,. «.Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Metformin In Healthy Subjects And Patients With Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Clin Pharmacol*.» 1996.
- Sanchez-Rangel Elizabeth , Silvio E Inzucchi. «google.» 2017.
pubmed.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770321/?from_term=diabete+metformine&from_pos=1>.
- sanofi-aventis Canada Inc . 2905 Place Louis-R.-Renaud Laval (Québec), 2 Mars 2018.
- Scheen AJ. «Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharm*.» 1996.
- schlenker , E.H. «effects of hypothyroidism on the respiratory system and control of breathing .» *human studies and animal models , respiratory physiology and neurobiology*. 2012. 123-131.
- Silva, E-J. «the thermogenic effect of thyroid hormones and its clinical implications.» *annals of internal medicine*. 2003. 205-213.
- Sirtori CR et Franceschini G et Galli-Kienle M et Cighetti et Galli G et al. «Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol ther*.» 1978.
- Sreelatha, Madavaram, et al. «“Study of thyroid profile in patients with type 2 diabetes mellitus.”.» *International Journal of Scientific Study*,. 2017.
- Tortora, G. J., Derrickson, B., Forest, M. & Martin, L. «Principes d'anatomie et de physiologie.» 2007. De Boeck Bruxelles.
- Tramalloni, J. Monopeyssen, H. “ *Échographie de la thyroïde*”.*Collection D’imagerie médicale-formation*. 2005.
- VIDAL. *Le Dictionnaire* . 88e édition, 2012.
- Wémeau J . *Les maladies de la thyroïde*,. Elsevier Masson Paris, 2010.
- WHO: world health organisation ;rapport mondial sur le diabète ,2013
- Willem J, P. «Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter.» , Editions du Dauphin, 2010. 172.

- Wondisford M, Fredric E. «lessons learned from TR-Beta mutant mine insyndromes of hormone resistance on the hypothalamic.» 2004. 109-118.
- Wright S., Keele CA., Neil E. « Physiologie appliquée à la médecine. 2ème Edition.» Flammarion-Sciences. 1980.

- Young J. «Hypothyroïdie, Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques.» *Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins*,. France, 2011.

Annexes

Tableau A 1: Répartition selon le sexe :

	Diabétiques sans troubles thyroïdiens	Diabétiques avec troubles thyroïdiens
Femme	15(60%)	18(72%)
homme	10(40%)	7(28%)

Tableau A 2: Répartition en fonction de l'hypertension artérielle

	Diabétiques sans troubles thyroïdiens	Diabétiques avec troubles thyroïdiens
Hypertension artérielle	20(80%)	25(100%)

Tableau A 3 : Valeurs de cholestérol et les triglycérides pour les diabétiques avec troubles thyroïdiens et diabétiques sans troubles thyroïdiens

Paramètres	Diabétiques sans troubles thyroïdiens	Diabétiques avec troubles thyroïdiens
Cholestérol(g/l)	1,54±0.37	2,37±0.64***
Triglycérides(g/l)	1,15±0.47	1,81±0.38***

Tableau A 4 : Taux de l'hémoglobine glyquée pour les diabétiques avec et sans trouble thyroïdiens

Paramètres	Diabétiques sans troubles thyroïdiens	Diabétiques avec troubles thyroïdiens
Hémoglobine(%)	6,37±1.19	6,92±1.68

Tableau A5 : Valeurs Des Paramètres Biochimiques Chez Les Diabétiques Avec Et Sans Troubles Thyroïdiens

Paramètres	DT2 sans tr	DT2 avec tr

Glycémie(g /l)	0,91±0,16	1,04±0,29 *
Urée(g/l)	0,43±0,11	0,48±0,15
Créatinine(g/l)	0,015±0,0 1	0,017±0,012

Tableau A6 : Le taux de TSH pour les diabétiques avec troubles thyroïdiens

Paramètre	Diabétiques sans troubles thyroïdiens	Diabétiques avec troubles thyroïdiens
TSH(mUI/l)	1,91±0.98	5,9±2.42***