

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة الجيلالي بو نعامة بالخميس-مليانة
Université Djilali Bounâama de Khemis Miliana

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre
Département des Sciences Biologiques



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

**Contribution à la recherche d'un indicateur biométrique
dans le diagnostic des perturbations de la TSH chez une
population féminine de la région de Ain-Defla**

Soutenu publiquement le : .../.../2020

Par :

- M. NOURINE Abdallah
- Mme. DJEZZAR Nassima
- Melle. GHRICI Rachida

Devant le Jury :

M. BOUSSOUBEL A.Président..... (UDBKM)
M. BOURAS H.Examineur.....(UDBKM)
M. DJEZZAR M..... Promoteur(UDBKM)
Mlle. CHOUAKRI A.Co-Promotrice...(Laboratoire d'Analyses biomédicales El Attaf)

Année universitaire 2019– 2020

Dédicace

Ce travail est dédié à mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. À mon promoteur, pour son temps, patience et générosité sans oublié mes binômes.

Nourine Abdallah

Dédicace

Je tiens à remercier mon promoteur Dr. DJEZZAR Miliani pour tous les efforts consentis dans ce projet de fin d'études. Mes remerciements s'adressent à Mme ROUHYEM Imane, qui mérite toutes les réussites dans sa vie professionnelle. Ses compétences, sa rigueur et sa modestie sont un modèle d'expression dans le domaine médical et scientifique. Je remercie vivement Dr. CHOUAKRI Amel, qui, sans elle, ce travail n'aurait pu être concrétisé. Que son laboratoire illuminera le monde médicale et académique.

Ce travail est dédié à mes parents qui ont œuvrés pour ma réussite et à mes enfants pour qui je souhaite toute la réussite.

Djezzar Nassima

Dédicace

A Allah tout puissant, qui m'a inspiré qui, m'a guidé dans le bon chemin. Je vous dois ce que je suis devenue, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

*Je tiens à remercier mon promoteur **Dr. DJEZZAR Miliani** pour ses critiques constructives et sa patience ainsi que **Dr. SAHRAOUI HAMID**.*

Que tous les efforts consentis pour la réalisation de ce travail, Soient Dédié :

À ma mère qui a œuvrée pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie dans les moments difficiles reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude qu'Allah la garde et la protège.

Mon père, j'espère qu'il soit fier de découvrir ici le résultat des longues années, des sacrifices et des privations pour m'aider à avancer dans ma vie ; Merci pour les valeurs nobles, transmis par ton éducation.

Mes chers frères : FAICEL, IBRAHIM, ISHAK,

A tous mes amis cousins, cousines.

Ghrici Rachida

Remerciements

Nous tenons à remercier Docteur DJEZZAR Miliani, maître de conférences à l'Université de Khemis-Miliana, qui nous a encadré tout au long de ce projet de fin d'études. Nous remercions Docteur CHOUAKRI Amel, médecin biologiste et directrice du laboratoire d'analyse médicale sis El Attaf (An-Defla) de nous avoir encadré et permis d'exploiter les équipements et les données en rapport avec notre PFE. Nous remercions vivement Mme ROUHYEM Imene, biologiste au niveau du laboratoire d'analyse médicale d'El Attaf, pour sa contribution inégalée et ses compétences en matière de techniques analytiques qui ont fait que ce travail ait abouti. Nous adressons nos remerciements à Monsieur BOUSSOUBEL A, ainsi qu'à Monsieur BOURAS H, Enseignants chercheurs à l'UDBKM, de l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'être respectivement Président du jury et examinateur dans l'évaluation de ce PFE. Un grand merci aussi à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce travail

Sommaire

Résumés

Remerciements

Introduction	2
Chapitre I. - Généralités sur la glande hypophyse.....	3
1.1 – La glande Hypophyse.....	4
1.2. – Hormones hypophysaires	4
1.2.1. - Hormones de l'adénohypophyse.....	4
1.2.2. - Hormones fabriquées par la neurohypophyse.....	5
1.3. – Diagnose fonctionnelle de l'hypophyse	6
1.3.1. – Dynamique de la glande hypophyse.....	6
1.3.2. – Diagnose d'une hormone hypophysaire : la Thyréostimuline (TSH)	7
1.3.3. – Dysfonctionnement de l'hypophyse.....	9
1.3.4. – l'Hypopituitarisme	9
1.3.5. – Carcinome	9
1.3.6. – l'Acromégalie.....	10
1.3.7. – l'Hypophysite	10
1.3.8. – Dysthyroïdies	10
1.3.8.1. - Hyperthyroïdie	10
1.3.8.2. - Hypothyroïdie	11
1.3.8.3. – Impacts de facteurs divers	11
a) Alimentation.....	11
b) l'Age	12
d) Maladies et médication	13
Chapitre II. - Matériels et méthodes.....	15
2.1. -Présentation du lieu et durée de l'étude	15
2.2.- Protocole d'étude	15
2.3. - Population	15
2.4. - Outils.....	15
2.4.1. - le Questionnaire	16
2.4.2. – Dosage de la TSH.....	16
2.5. - Interaction Biométrie-TSH	17

2.6. - Traitement de données	18
Chapitre III. - Résultats	19
3.1. - Structure biométrique de la population étudiée	19
3.1.1. – Age	19
3.1.1.1. – Variation de l'âge	19
3.1.1.2. – Modélisation des classes d'âges	20
3.1.2. – Poids	21
3.1.3. - Taille	22
3.2. – Diagnose de la TSH.....	23
3.2.1. – Profil et variabilité de la TSH par classe d'âge	23
3.2.2. – Structure de la population par niveau de TSH	24
3.2.3. - Recherche d'interaction entre facteurs biométriques et profils de la TSH	26
3.2.3.1. – Enfants (Classe d'âge : C1)	26
3.2.3.2. – Adolescents (Classe d'âge : C2).....	26
3.2.3.3. – Adultes (Classe d'âge : C3).....	27
3.2.3.4. – Agés (Classe d'âge : C4)	28
Chapitre IV. - Discussion	29
Conclusion.....	31
Références bibliographique.....	32

Introduction

La thyroïdostimuline (TSH) est une glycoprotéine de l'hypophyse dont le rôle est de stimuler la sécrétion des hormones thyroïdiennes en agissant sur les cellules de la glande thyroïde. La production de cette hormone est soumise à une régulation qui fait intervenir différents facteurs dont une autre hormone, la TRH (Thyrotropin Releasing Factor) ainsi que les hormones thyroïdiennes elles-mêmes (T3 et T4). Le dosage de la TSH se fait en général dans le cadre d'une exploration biologique à la recherche d'altérations de la fonction thyroïdienne (hypothyroïdie, hyperthyroïdie ou autres dysthyroïdies comme les goitres ou les cancers de la thyroïde), ou encore pour surveiller la réponse au traitement d'une de ces maladies (Bougnères and Chanson 2001; Surks *et al.* 2004). Quel que soit la nature des répercussions liées aux perturbations de la TSH, les symptômes et signes cliniques restent mal définis et sont souvent attribués à tort à l'âge ou aux maladies associées et leur début est fréquemment insidieux. Si nous prenons le cas de l'hypothyroïdie, les symptômes et signes cliniques décrits classiquement dans les livres de référence résultent d'anciennes observations datant de l'époque où le diagnostic de cette maladie reposait sur des arguments cliniques et anamnestiques, sans l'aide de la TSH. Avec les années, les manifestations cliniques initiales se sont modifiées du fait que l'on rencontre moins souvent d'hypothyroïdie sévère. En effet, de nos jours, avec les dosages hautement sensibles de TSH, on diagnostique plus fréquemment une hypothyroïdie subclinique et la difficulté sera alors d'attribuer à cette discrète hypothyroïdie des symptômes peu spécifiques qui sont également fréquents dans une population normale euthyroïdienne (Petite and Meier 2004; Tunbridge *et al.* 1977). Parmi les symptômes liés aux perturbations de la TSH, le statut pondéral du patient en consultation est souvent mis en avant-garde et laisse supposer des suspicions liées au fonctionnement de la glande thyroïde. C'est dans ce contexte que s'inscrit cette étude qui vise à identifier des indicateurs biométriques corporels, en l'occurrence l'âge, le poids et la taille, pour identifier et diagnostiquer ce type de pathologie. A cet effet sur la base d'un dépistage qui est réalisé au niveau d'un laboratoire d'analyse médicale sise dans la région de Ain-Defla, des mesures de la TSH et des relevés biométriques sont effectués aléatoirement sur une population féminine sous prescription médicale et en accord avec le statut du projet.

Introduction

Ce présent travail est constitué de quatre chapitres. Le premier est consacré à un aperçu général sur l'hypophyse et son fonctionnement. Le second chapitre porte sur le matériel et les méthodes que nous avons utilisés. Le troisième et quatrième chapitre sont respectivement consacrés aux résultats et à la discussion. Une conclusion permettra de finaliser ce travail tout en proposant des suggestions.

Chapitre I. - Généralités sur la glande hypophyse

Une description de la glande hypophyse, de son fonctionnement et des hormones qui lui sont associées est abordée dans ce chapitre.

1.1 – La glande Hypophyse

L'hypophyse est une glande de la taille d'un pois située derrière le nez à la base du cerveau dans une cavité osseuse appelée la selle turcique. L'hypophyse se trouve juste en dessous des nerfs des yeux (chiasma optique) (Fig. 1.1). Elle comprend deux principales parties : l'hypophyse antérieure, appelé adénohypophyse (grand lobe à l'avant), et l'hypophyse postérieure, appelé neurohypophyse (petit lobe à l'arrière). L'hypophyse est entourée d'un os, soit l'os sphénoïde, et elle repose dans une poche appelée selle turcique. Chaque section joue différents rôles et produit différents types d'hormones (Pantalone 2014; Pritchard and Alloway 2002).

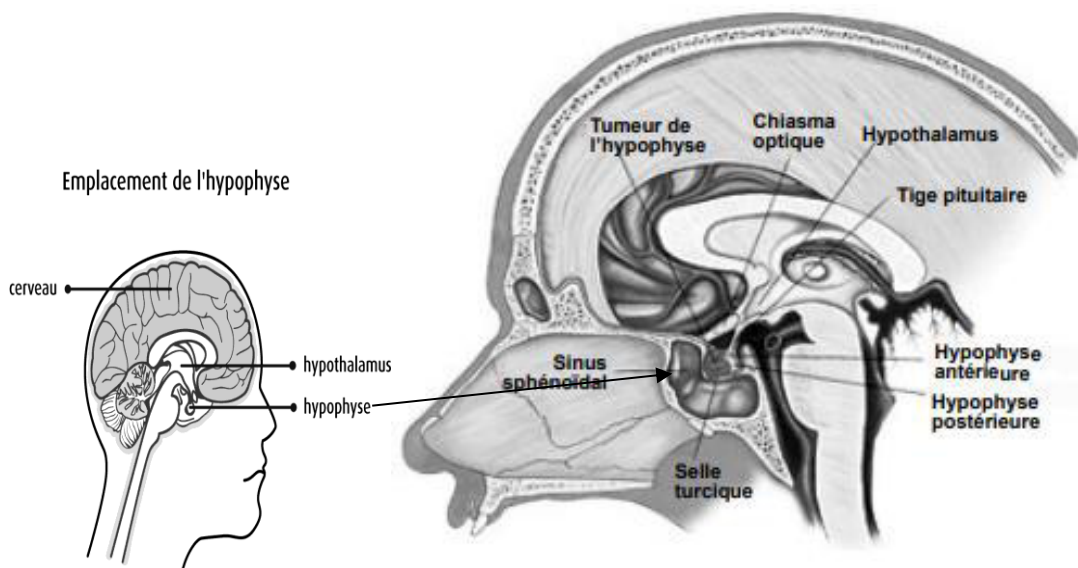


Figure 1.1. – Description et localisation de la glande hypophyse

1.2. – Hormones hypophysaires

L'hypophyse fabrique par le biais de ces deux lobes, adénohypophyse et neurohypophyse, plusieurs hormones.

1.2.1. - Hormones de l'adénohypophyse

L'Adénohypophyse, est impliquée entre autres dans plusieurs fonctions par le biais de 6 principales hormones qu'elle produit (Dubois 1972; Fontaine 1980; Li 1982; Scherbaum and Rossmanith n.d.) :

- La **corticotrophine (ACTH)**, également appelée hormone corticotrope, indique aux glandes surrénales de fabriquer du cortisol et d'autres hormones stéroïdes. Le cortisol accomplit plusieurs tâches différentes, comme contrôler le taux de sucre sanguin et aider le corps à réagir au stress.
- L'**hormone de croissance (GH)**, appelée somatotrophine, favorise la croissance de tous les tissus du corps, dont les os et les muscles. Elle est nécessaire à une croissance normale chez l'enfant. Elle aide à conserver les tissus corporels chez l'adulte.
- La **thyroïdostimuline (TSH)**, appelée thyrotropine, incite la glande thyroïde à fabriquer et à libérer des hormones qui contrôlent la croissance, la température corporelle et la fréquence cardiaque et qui transforment la nourriture en énergie.
- L'**hormone folliculostimulante (FSH)** et l'**hormone lutéinisante (LH)** sont des gonadotrophines. Elles contrôlent les organes sexuels. Chez la femme, la FSH et la LH indiquent aux ovaires de fabriquer les hormones sexuelles femelles appelées œstrogène et progestérone et de contrôler la libération des ovules, soit l'ovulation. Chez l'homme, la FSH et la LH indiquent aux testicules de produire des spermatozoïdes et l'hormone sexuelle mâle appelée testostérone.
- La **prolactine**, appelée lactotrophine, stimule le développement des seins et la production de lait après l'accouchement.
- L'**hormone mélanotrope (MSH)** incite certaines cellules de la peau (mélanocytes) à fabriquer de la mélanine, c'est-à-dire une substance qui donne sa couleur à la peau et qui aide à protéger le corps d'effets nocifs du soleil.

1.2.2. - Hormones fabriquées par la neurohypophyse

La neurohypophyse produit les hormones suivantes :

- L'**hormone antidiurétique (ADH)** conserve l'eau dans le corps afin de limiter sa perte. Elle réduit la quantité d'urine produite par les reins et aide à contrôler la pression artérielle. L'ADH est aussi appelée vasopressine.

- L'**ocytocine** induit à l'utérus de se contracter pendant le travail et l'accouchement et aux seins d'évacuer du lait après l'accouchement. Chez l'homme, l'ocytocine fait contracter la prostate.

1.3. – Diagnose fonctionnelle de l'hypophyse

Dans cette diagnose fonctionnelle de l'hypophyse, il est question d'une part de comprendre les aspects relatifs à la dynamique hormonale de cette glande et d'autre part, se focaliser sur la thyroïdostimuline (TSH) comme d'étude de cas afin de cerner les limites qui définissent l'intérêt de l'analyse de cette hormone vis-à-vis du diagnostic médical.

1.3.1. – Dynamique de la glande hypophyse

L'hypophyse est appelée glande maîtresse parce qu'elle aide à contrôler la sécrétion d'hormones d'autres glandes. L'antéhypophyse ou l'adénohypophyse synthétise et sécrète principalement l'hormone de croissance, la thyroïdostimuline, la prolactine, la corticotrophine et les gonadotrophines. La posthypophyse ou la neurohypophyse sécrète la vasopressine et l'ocytocine. Ces hormones hypophysaires agissent sur plusieurs sites cibles par stimulation ou inhibition afin de leur permettre d'assurer une ou plusieurs fonctions (Fig. 1.2) (Dubois 1972; Lamberts *et al.* 1997; Pantalone 2014).

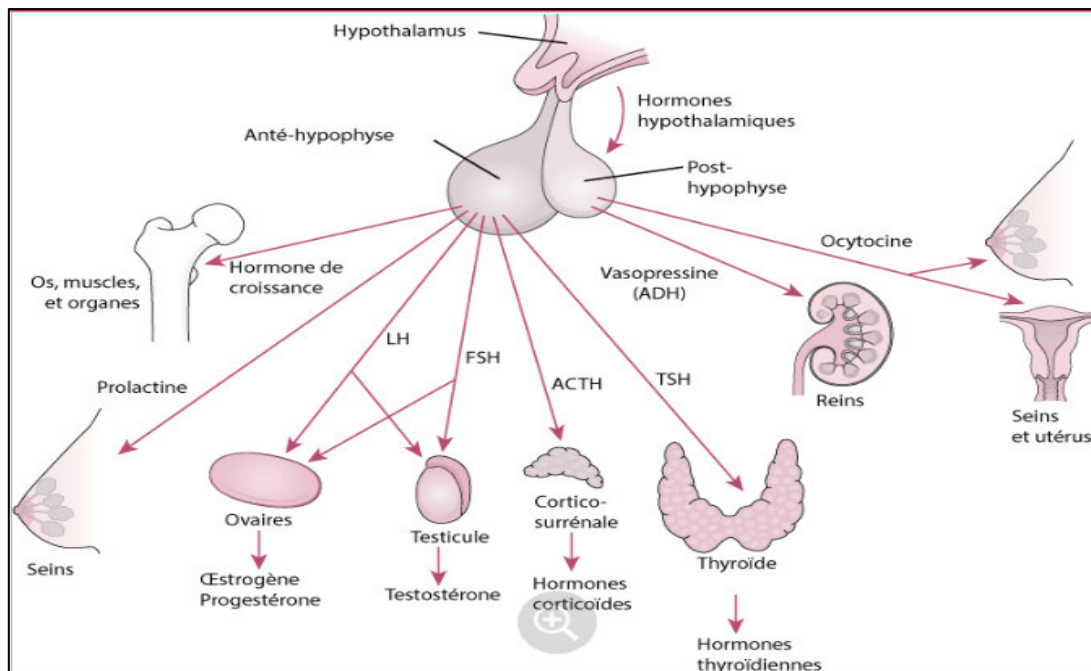


Figure 1.2. – Hormones hypophysaires et organes cibles

Le développement et la différenciation de l'hypophyse sont ordonnés par différents facteurs qui interviennent en cascade de façon temporelle et spatiale, faisant intervenir de nombreux gènes de signalisation provenant de structures adjacentes, ainsi que des facteurs de transcription spécifiques encore peu connus. La régulation et le mode d'action des différentes hormones commencent à être bien identifiés. Le fonctionnement des cellules de l'antéhypophyse est régulé par des hormones activatrices et inhibitrices synthétisées dans l'hypothalamus. Elles agissent par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires spécifiques (Fontaine 1980; Pantalone 2014; Raingeard and Bessis 2012). L'hypothalamus contrôle le lobe antérieur en sécrétant des hormones dans les vaisseaux sanguins et contrôle le lobe postérieur par des influx nerveux. La sécrétion hormonale hypophysaire n'est pas continue. Pour la plupart des hormones, des pics de sécrétion se produisent toutes les 1 à 3 heures, avec une alternance de périodes d'activité et d'inactivité. Certaines hormones, telles que l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'hormone de croissance (TSH) et la prolactine, présentent un rythme circadien : Leurs taux augmentent et diminuent de façon prévisible pendant la journée, avec souvent un taux maximal juste avant le réveil et minimal juste avant le coucher. Les taux des autres hormones varient en fonction d'autres facteurs. Par exemple, chez les femmes, l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculostimulante qui contrôlent les fonctions reproductrices varient pendant le cycle menstruel (Dubois 1972; Fontaine 1980; Lamberts *et al.* 1997; Li 1982; Pantalone 2014; Raingeard and Bessis 2012; Scherbaum and Rossmann n.d.).

1.3.2. – Diagnose d'une hormone hypophysaire : la Thyréostimuline (TSH)

La TSH est une glycoprotéine (28 k Da) constituée de 2 sous-unités (α et β).et existe sous de multiples isoformes qui diffèrent par leur activité biologique. Elle représente le principal régulateur de la glande thyroïde, qui lui permette de sécréter deux hormones, la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4), indispensables à de nombreuses fonctions de l'organisme. La concentration des hormones thyroïdiennes est maintenue dans une fourchette étroite grâce à la capacité qu'ont celles-ci de limiter leur propre production (par rétrocontrôle via la synthèse de TSH par les cellules thyrotropes). La synthèse de TSH et sa bioactivité sont aussi réglées par la TRH d'origine hypothalamique (Fig. 1.3). Les hormones thyroïdiennes médient la régulation négative des gènes de la TSH et de la TRH, en se liant à des récepteurs inter-agissant avec des éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE) situés sur les zones promotrices de ces gènes. Plusieurs isoformes des récepteurs des hormones thyroïdiennes sont exprimées dans les cellules thyrotropes et dans les neurones à TRH de l'hypothalamus. La forme TR-beta2 est la plus importante dans les cellules thyrotropes et probablement dans

les neurones à TRH de l'hypothalamus, ce qui suggère que ce récepteur est un médiateur important du rétrocontrôle négatif. La sécrétion de TRH est influencée par l'activité corticale, donc par les facteurs psychiques et de nombreux médiateurs. La TSH stimule toutes les étapes de l'hormonosynthèse thyroïdienne et à concentration élevée, provoque une hyperplasie de la glande. La fixation de TSH sur son récepteur active un système enzymatique adénylatecyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique (Bougnères and Chanson 2001; Pantalone 2014; Pritchard and Alloway 2002).

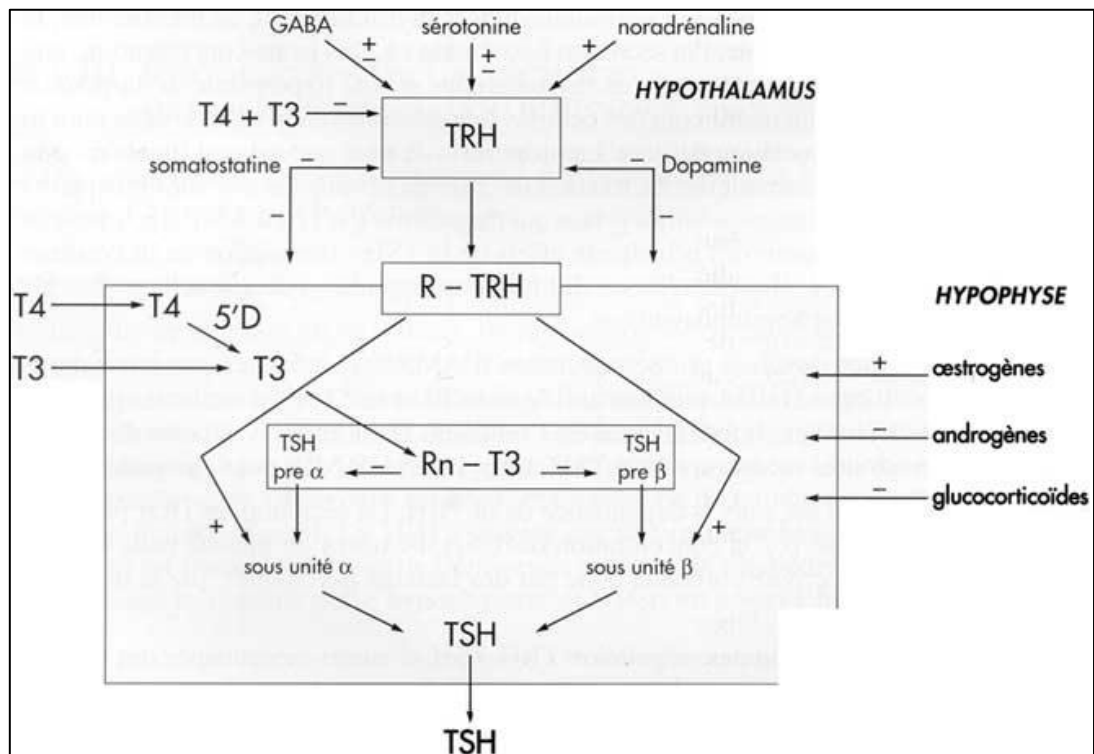


Figure 1.3. - Eléments de la régulation hypothalamo-hypophysaire thyroïdienne

Les valeurs normales de TSH sont comprises entre environ 0,15 et 5 mUI/l, mais elles peuvent varier selon la technique utilisée par le laboratoire d'analyses médicales. Il existe des modifications physiologiques du taux sanguin de TSH : par exemple, elle est plus élevée chez le nouveau-né et s'abaisse au cours des 3 premiers mois de grossesse.

Un taux élevé de TSH est un signe que la thyroïde ne fonctionne pas assez et ne produit pas assez d'hormones thyroïdiennes puisqu'il existe un rétro-contrôle de la thyroïde sur l'hypophyse.

Un taux élevé de TSH représente le signe précoce d'une hypothyroïdie. Un taux bas de TSH signifie que la thyroïde fabrique trop d'hormones thyroïdiennes. Une diminution du taux sanguin de la TSH témoigne le plus fréquemment d'une hyperthyroïdie.

1.3.3. – Dysfonctionnement de l'hypophyse

Les atteintes pathologiques de l'appareil hypothalamo-hypophysaire peuvent porter sur une ou plusieurs fonctions. L'insuffisance hypophysaire correspond à un déficit de production de l'une ou plusieurs hormones sécrétées par l'hypophyse. Lorsque l'antéhypophyse (partie antérieure de l'hypophyse) est détruite par une tumeur ou une nécrose par exemple, suite à une neurochirurgie ou à une radiothérapie, elle ne fonctionne plus. L'insuffisance antéhypophysaire hormonale qui en résulte est massive. Les hormones les plus fragiles sont par ordre décroissant les gonadostimulines FSH-LH, l'ACTH, la GH (hormone de croissance) et la TSH. La prolactine est également produite par l'antéhypophyse. La destruction du lobe antérieur de l'hypophyse entraîne à sa suite une hypoplasie secondaire des glandes génitales, de la thyroïde et du cortex surrénalien comparable à celle que l'on observe chez l'animal hypophysectomisé, Divers Aspects de L'Atrophie Hypophysaire (Burlacu *et al.* 2007; Herlant 1946)

1.3.4. – l'Hypopituitarisme

La prévalence de l'hypopituitarisme est largement sous-estimée et son étiologie est souvent méconnue. Le traumatisme crânien et l'hémorragie sous-arachnoïdienne constituent actuellement des causes importantes d'hypopituitarisme acquis de l'adulte. Dans l'hypopituitarisme secondaire aux traumatismes crâniens, 14 séries rétrospectives et prospectives identifient chez 1,077 patients un déficit en GH ou somatotrope (14% des patients), un déficit en ACTH ou corticotrope (14%), un déficit en LH/FSH ou gonadotrope (18%), un déficit en TSH ou thyrotrope (7%) et un déficit en ADH ou diabète insipide (4%) (Essais *et al.* 2003; Valdes Socin *et al.* 2009).

1.3.5. – Carcinome

Les carcinomes hypophysaires sont des adénomes hypophysaires et sont rares avec une prévalence estimée à 0,2 % des tumeurs hypophysaires. Ils sont définis par la présence de métastases intra ou extra-crâniennes, mais peuvent se comporter initialement comme des

adénomes hypophysaires agressifs La plupart des carcinomes sont des tumeurs sécrétantes à prolactine ou à ACTH (Maïza and Caron 2009).

1.3.6. – l'Acromégalie

L'acromégalie (« hypertrophie singulière des os et des extrémités », maladie de Pierre Marie) est une affection rare (prévalence estimée 50-70/1million) et grave, due à une sécrétion anormale d'hormone de croissance (GH) (Chanson 2009).

1.3.7. – l'Hypophysite

L'hypophysite est une pathologie rare. L'hypophysite primaire reste la forme la plus fréquente. Il a été rapporté pour la première fois des hypophysites chez des patients présentant une vascularite à ANCA. Par ailleurs, il a été décrit des hypophysites par infiltration lymphoplasmocytaire à IgG4 et des critères diagnostiques ont été clairement identifiés. Enfin, des formes d'hypophysites secondaires à des traitements immunosuppresseurs, tels que les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 utilisés dans le traitement de certains cancers ont été décrites. La pathogenèse de cette maladie reste encore inconnue bien que plusieurs cas d'auto-antigènes aient été identifiés ces dernières années (Allix and Rohmer 2014).

1.3.8. – Dysthyroïdies

C'est un dysfonctionnement thyroïdien qui est relatif à l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie (Lambert and Doucet 2016).

1.3.8.1. - Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie désigne un fonctionnement thyroïdien excessif qui est responsable d'une hyperproduction d'hormones thyroïdiennes circulantes ayant pour conséquence la thyrotoxicose. Cette affection prédomine chez la femme. Les premiers symptômes d'une hyperthyroïdie sont une perte de poids parfois rapide et importante, une nervosité importante, des bouffées de chaleur ainsi que des palpitations cardiaques. En l'absence de traitement, l'hyperthyroïdie peut provoquer de graves troubles cardiaques. La principale étiologie est la maladie de Basedow, thyroïdie auto-immune liée à la présence d'anticorps antirecepteurs de la TSH stimulant l'hormonosynthèse thyroïdiennes (Jacques 2009; Raingeard and Bessis 2012).

1.3.8.2. - Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une maladie qui touche la population adulte. Sur la base de certaines études (Vincent and Presbyterian 1999), l'hypothyroïdie peut être classée en trois catégories : Subclinique, douce et sévère.

L'hypothyroïdie peut être primaire si le niveau de TSH dans le sérum est plus élevé que la normale (0,4 - 4 mU/L) (Caquet 2015; Chum 2017), ou lié à une pathologie thyroïdienne intrinsèque. Elle peut être secondaire, si le TSH est plus faible que la normale (0,4 - 4 mU/L) ou lié à une pathologie hypothalamique ou hypophysaire (Vincent and Presbyterian 1999).

1.3.8.3. – Impacts de facteurs divers

a) Alimentation

Le principal système de régulation est représenté par l'axe thyroïdien. 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 (Pérez-Martin n.d.).

La carence en iode est liée à une vaste gamme d'anomalies, groupées sous l'appellation de « Troubles dus à la carence en iode » (TDCI), qui traduisent un dysfonctionnement de la thyroïde qui est à l'origine de 96 % des cas de goitre endémique chez l'homme. Lorsque l'apport d'iode est anormalement faible, l'organisme peut encore produire des hormones thyroïdiennes en quantité suffisante grâce à une sécrétion accrue de thyroïdostimuline (TSH). Cependant, une stimulation prolongée de la thyroïde par la TSH finira par provoquer un goitre ; cette affection traduit une hyperplasie de la thyroïde, du fait de son incapacité à synthétiser une quantité suffisante d'hormones, dans le cas d'une absence d'amélioration de l'apport alimentaire en iode. L'hypophyse sécrète plus de TSH et la thyroïde augmenterait le nombre des récepteurs pour cette hormone. - Un excès d'apport en iode peut entraîner une hyperthyroïdie (Delange *et al.* 1999; Delange 2000; Hetzel 1983; Stanbury 1994; VanEtten 1969). - Des déficiences en zinc sont associées à une diminution d'environ 30 % des concentrations de T3 et de thyroxine libre sériques comparées à des témoins avec un statut en zinc normal (Nishiyama *et al.* 1994). -une déficience en sélénium de longue durée conduit à la mort de cellules thyroïdiennes. Elle a également une incidence sur la génération de radicaux libres, la conversion de la T4 en T3 et le processus auto-immune. Des déficiences en sélénium pourraient donc perturber le fonctionnement de la thyroïde et favoriser l'hypothyroïdie (Wu *et al.* 1995).

- Une étude a examiné l'effet du magnésium sur les hormones thyroïdiennes de sujets sédentaires et de sujets pratiquant le taekwondo dans un programme d'entraînement de quatre semaines. Deux groupes (l'un de sujets sédentaires, l'autre de sujets pratiquant 90 à 120 minutes de taekwondo cinq jours par semaine) ont reçu 10 mg/jour et par kilogramme de poids corporel de magnésium. Un troisième groupe a pratiqué l'activité sportive sans prendre de suppléments de magnésium. Les résultats ont montré que la pratique d'une activité sportive jusqu'à l'épuisement provoque chez les sédentaires comme chez les sportifs entraînés une diminution de l'activité de la thyroïde et qu'une supplémentation en magnésium prévient cette réduction d'activité (Cinar 2007).

b) l'Age

Les altérations concernant le vieillissement hypophysaire touchent de manière égale l'adénohypophyse (antérieure) et la neurohypophyse (postérieure). Globalement, celles-ci s'expriment par un dysfonctionnement du contrôle hypophysaire sur les surrénales, les gonades, la thyroïde, l'hormone de croissance et la prolactine d'un côté, et sur la vasopressine et ses actions rénales de l'autre côté. Une augmentation vraisemblablement compensatoire de l'activité de la neurohypophyse après à l'âge de 60 ans a été montrée. Avec l'âge, les perturbations de la fonction thyroïdienne (TSH, T3, T4) sont fréquentes (Fade *et al.* 1991; Lamberts *et al.* 1997).

Au cours du vieillissement, l'expression du gène du prero-GHRH, son contenu hypothalamique et sa sécrétion diminue chez le rat. Une diminution est aussi observée dans la sensibilité de l'hypophyse à répondre au GHRH (Ceda *et al.* 1986; Ezzat *et al.* 1991; Szabo and Cuttler 1986).

c) Obésité

L'obésité diminue la sécrétion de GH et provoque une diminution de l'expression de l'ARNm du pré-pro-GHRH. Plusieurs articles traitent d'une augmentation des valeurs de FT3 (et/ou T3) ainsi que de la TSH chez les enfants et adolescents obèses (Maccario *et al.* 2000; Marras *et al.* 2010; Rudman *et al.* 1981). Ces derniers auteurs montrent également une corrélation entre l'indice de masse corporelle et la TSH. La prévalence de valeurs anormales d'hormones thyroïdiennes est comprise entre 10 et 20 % de la population obèse.

d) Maladies et médication

Les conséquences fonctionnelles du traumatisme ou de l'ischémie sont le déficit de gonadotrophines (LH et FSH), d'adrénocorticotrophine (ACTH), de thyrotrophine (TSH), d'hormone de croissance (GH), et, occasionnellement, de prolactine (PRL) et d'hormone antidiurétique (ADH). Les déficiences hypophysaires peuvent alors s'exprimer de façon isolée ou combinées (Frankart *et al.* 1995; Valdes Socin *et al.* 2003).

Certains états physiopathologiques tels que le diabète de type, l'hyperglycémie provoquent une augmentation de la sécrétion de GH. Chez le rat, l'hyperglycémie a un effet inhibiteur sur la sécrétion de GH qui pourrait résulter entre autre de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie (Berelowitz *et al.* 1982; Frohman and Jansson 1986; Masuda *et al.* 1985).

De nombreux médicaments interfèrent et perturbent les dosages hormonaux thyroïdiens par différents mécanismes. L'inhibition de la TSH par les hormones thyroïdiennes administrées dans le traitement du cancer de la thyroïde est l'effet recherché. Mais cette inhibition peut aussi être le reflet d'un surdosage dans le cas du traitement substitutif des hypothyroïdies. La TSH est également inhibée par la dopamine et ses agonistes (L Dopa, bromocryptine, piribédil, lysergoline) par les antisérotoninergiques (cyproheptadine, méthysergide et méthergoline), la somatostatine, les corticoïdes et la phénytoïne. A l'inverse, tous les médicaments interférant avec la synthèse thyroïdienne (iode et produits iodés, lithium, amiodarone cf. infra) auront, par le biais du rétro contrôle, un effet de stimulation sur la TSH. C'est aussi le cas des antidopaminergiques (neuroleptiques, métoclopramide, sulpiride, tiapride, dompéridone) et des œstrogènes (Chassagne 1967; Peyrony *et al.* 2019; Weizani 1998).

Les troubles neuroendocriniens après irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ATH) dans le contexte d'un traitement à visée curative de tumeurs de la région cérébral. Leur fréquence ne peut donc pas être définie précisément après radiothérapie à haute dose. Les dysfonctionnements neuroendocriniens radio-induits sont dose-dépendants. Le déficit de l'hormone de croissance et la puberté précoce peuvent être induits par une dose de 18 Gy, lorsque le fractionnement est classique. Chez les patients dont l'ATH a été irradié à une dose de plus de 40 Gy, des déficits en gonadotropines, en hormone thyroïdienne et en hormone adrénocorticotrope peuvent se manifester pendant leur suivi. À des doses de radiothérapie supérieures à 50 Gy, l'hyperprolactinémie n'est pas rare. Les indications des inhibiteurs de checkpoint (ICP) immunitaire sont maintenant très étendues et ont fait émerger des complications endocriniennes spécifiques avec lesquelles les oncologues ont dû se familiariser. L'hypophysite en est un exemple typique, devenue une complication non rare des ICPs,

touchant jusqu'à 10 % des patients traités par anti-CTLA4. Elle survient classiquement deux à trois mois après l'initiation du traitement. Le tableau associe typiquement céphalées et altération de l'état général, associées à une hyponatrémie. Les atteintes hormonales les plus fréquentes touchent les secteurs thyroïdiens, gonadotrope et corticotrope. L'atteinte corticotrope fait la gravité de cette pathologie (Abeillon-du Payrat *et al.* 2014; Bieri *et al.* 1997).

Il a été démontré que le taux sanguin moyen de la T4 comme de la T3 est plus élevé chez les femmes enceintes que chez les témoins quel que soit l'âge de la grossesse. L'évolution des taux montre une élévation au premier trimestre de la grossesse avec une baisse au deuxième et troisième trimestres. Le taux de la TSH hypophysaire a une cinétique contraire avec un effondrement au premier trimestre et une remontée aux deuxième et troisième trimestre (Dong a Zok *et al.* 2009).

Chapitre II. - Matériels et méthodes

Dans ce chapitre, la présentation du lieu d'étude ainsi qu'une description du protocole de l'enquête, des analyses de laboratoire et de données sont exposés.

2.1. -Présentation du lieu et durée de l'étude

La collecte de donnée nécessaire à cette étude s'est faite sur une durée de 3 mois, à compter du 15/11/2019 au 15/02/2020. Elle a été réalisée dans le laboratoire de biologie médicale du Dr. Chouakri A. à El Attaf (Ain-Defla). Il est à noter que la durée de stage a été interrompue par les mesures administratives liées aux mesures de sécurités nationales imposées par le gouvernement pour lutter contre la pandémie au Covid19.

L'espace de travail est répartie sur 4 zones techniques : Microbiologie/parasitologie, biochimie, hématologie, et hormonologie/sérologie. L'accueil des patients se fait au niveau de la réception qui se trouve mitoyenne à une salle spécialisée où les prélèvements sont effectués.

2.2.- Protocole d'étude

Le protocole d'étude s'appuie d'une part sur le dosage spécifique de la TSH des patientes qui sont sous prescription médicale et d'autres part sur la collecte de données biométriques qui correspondent à ces dernières (Age, taille et poids). L'exploitation des mesures de la TSH et des relevés biométriques, s'est appuyée sur les données collectées cette année dans le cadre de ce PFE et sur celles obtenues en 2017 dans le cadre d'un autre PFE (spécialité ABB) de la faculté SNV-ST de l'UDBKM conduit par Rouhyem I. et Landjerit T., sous la direction du Dr. Djezzar M. (Enseignant-Chercheur à l'UDBKM), mais triées en rapport avec les besoins de la thématique actuelle.

2.3. - Population

La population étudiée est constituée de 471 femmes dont 100 appartiennent à cette année et 371 à l'an 2017. Hormis leurs approbations, aucun autre critère n'a été soumis et imposé à ces patientes qui constitue la population étudiée.

2.4. - Outils

Deux outils sont utilisés dans cette étude. Le premier s'articule autour d'un questionnaire (Annexe B) alors que le deuxième se base uniquement sur le dosage de la TSH.

2.4.1. - le Questionnaire

Il est établi en considérant 3 facteurs biométriques mesurés sur place et concerne l'âge, le poids et la taille. Les patients et les parents de patients nourrissants, enfants et adolescents étaient informés de l'objectif de l'étude. Pour garder l'anonymat, un code est conféré à ceux qui ont répondu au questionnaire.

L'âge des patientes est exprimé en « An ». L'équivalent en An (12mois) est donné aux nourrissants ayant un âge inférieur à 12 mois.

Les patientes sont pesées à l'aide d'une balance électronique (type SECA 815 et 804 ; $\Delta = \pm 0,1\text{kg}$). La taille est déterminée à l'aide d'une toise (type SECA 213 ; $\Delta = \pm 0,5\text{cm}$).

2.4.2. – Dosage de la TSH

Cet examen nécessite un prélèvement sanguin qui est soumis aux recommandations du NCCLS (Comité Nationale pour les Standards des Laboratoires Cliniques).

- **Prélèvement sanguin :** - l'échantillon est prélevé en observant les précautions de routine concernant la ponction veineuse. - Les prélèvements ont été effectués sur des tubes secs. - Laisser les échantillons sériques coaguler complètement avant la centrifugation. - Les tubes sont maintenus bouchés. - Dans les deux heures après la centrifugation, transférer au moins 500 μl de sérum dépourvu de cellules dans un tube de conservation bien bouché. - Ne pas conserver les échantillons à température ambiante (15-30°C) pendant plus de huit heures. - Si le test n'est pas terminé dans les huit heures, réfrigérer l'échantillon à 2-8°C. - Si le test n'est pas terminé dans les 48heures, ou pour l'expédition des échantillons, congeler à -20°C.

- **Dosages hormonaux :** seul le dosage de la TSH est pris en considération dans cette étude. Les T3 et T4 ont été réalisées sans qu'il ne soient exploités dans cette étude.

Les dosages hormonaux sont réalisés par le biais d'automates type **BECKMAN ACCESS® immunoassay system** et **MINI vidas** (Fig.-2.1 ; Fig.-2.2). Il s'agit de dosages immunologiques chimio-luminescente à particules magnétiques de type sandwich en deux étapes pour la TSH.

Les résultats des tests des patients sont déterminés automatiquement par le logiciel du système qui utilise un modèle mathématique de courbe logique à quatre paramètres. La concentration

d'analyse de l'échantillon est déterminée à partir de la mesure de production lumière avec l'aide de la courbe d'étalonnage mise en mémoire.

Les techniques immuno-enzymatiques utilisent le principe d'une réaction immunologique, suivie d'une réaction enzymatique de dégradation d'un substrat. Au cours de cette réaction, un anticorps (immunoglobuline Ig) reconnaît spécifiquement un antigène (Ag) et s'y fixe. Les immunoglobulines sont purifiées à partir du sérum d'un animal préalablement immunisé contre cet antigène ou à partir d'une culture cellulaire. Des anticorps recombinants du type Fab (*Fragment antibody*) ou SCFV (*Single Chain Fragment Variable*) peuvent être utilisés.

Les méthodes de référence concernées font appel à des constructions diverses basées sur la réaction "anticorps - antigène" dont la plus fréquente est la DAS-ELISA (*Double Antibody Sandwich – EnzymeLinked Immunosorbent Assay*). Cette réaction est basée sur la reconnaissance spécifique de l'antigène par des anticorps adsorbés sur un support solide. L'antigène ainsi retenu est ensuite reconnu par un anticorps couplé à un marqueur enzymatique. Après addition d'un substrat spécifique de l'enzyme, la production d'un hydrolysate chromogène est révélatrice de la présence de l'antigène recherché. L'absorbance du milieu réactionnel, mesurée par spectrophotométrie, est d'autant plus élevée que la concentration en hydrolysate est importante (Pérez De San Román *et al.* 1988). IL existe d'autre type d'ELISA par compétition qui s'effectue par compétition de liaison. Plus la concentration initiale de l'antigène est haute, moins il restera d'enzyme pour émettre le signal et plus le signal sera faible (Pérez De San Román *et al.* 1988; Togola 2010).

- Valeurs de référence de la TSH

L'intervalle normalisé de référence relative au dosage de la TSH se situe entre 0,4 et 4 mU/l. Cette intervalle a été fixé selon les standards utilisés avec lesquels les automates ont été étalonnés. Des valeurs inférieures à 0,4 mU/l ou supérieures à 4 mU/l indiquent une pathogénie qui implique une dysthyroïdie.

2.5. - Interaction Biométrie-TSH

La mise en évidence d'une interaction entre les 3 facteurs biométriques (âge, poids et taille) et les taux de TSH qui sont en dehors de l'intervalle normalisé de référence qui indique une pathogénie liée à cette hormone est faite par des tests d'hypothèses entre la population normale et affectée ainsi que par des représentations discriminatoires en biplot et en ggplot qui permettent de visualiser les zones de chevauchement.

2.6. - Traitement de données

Pour rendre expressif les résultats obtenus, des calculs analytiques suivi de statistiques descriptives sont utilisés. En fonction de la loi normale, des tests d'hypothèses paramétriques et non paramétriques sont également appliqués. Si les données répondent à la loi de Gauss alors c'est les lois paramétriques qui sont utilisés. S'ils ne répondent pas à la loi de Gauss c'est les lois non paramétriques. Des tests post-hoc (à posteriori) sont appliqués dans le cas de différences significatives entre les variables testées.

Des analyses multivariées sont également utilisées afin de nous permettre de visualiser l'existence de corrélations entre les paramètres biométriques et pathogéniques. Les calculs sont faits à l'aide de deux logiciels : Excel et R (4.0.2).



Figure 2.1. - Automate *BECKMAN ACCESS immunoassay system*



Figure 2.2. - *MINI 2400*

Chapitre III. - Résultats

La caractérisation des niveaux de thyroestimuline chez la population féminine étudiée de la région de Ain-Defla, est définie par différentes corrélations entre profils biométriques, pathologies spécifiques et statut social.

3.1. - Structure biométrique de la population étudiée

L'échantillon de la population féminine étudiée est constituée de 471 individus. L'étude de la structure de cette population est définie par 3 facteurs biométriques, à savoir : l'âge, le poids et la taille.

3.1.1. – Age

Il s'agit d'analyser la variation de l'âge de la population étudiée et de procéder à une modélisation ou à un regroupement par classes d'âges.

3.1.1.1. – Variation de l'âge

L'âge de la population étudiée varie de 0,1 an à 84 ans (Tab. 3.1 ; fig. 3.1). Il est important de noter que l'écart de l'âge chez cette population est d'une amplitude de 83,90 ans.

Tableau 3.1. - Données relatives au facteur âge (an) de la population étudiée

Statistique	N	Min	Max	Amp	M	Et	CV
Age (An)	471	0,10	84,00	83,90	40,94	16,09	0,39

Si nous nous référons à la figure (3.1) nous constatons que cette variabilité est homogène malgré la présence discrète d'outliers inférieurs qui regroupent les âges de 0,1 (36 j) à 2 ans (E ; fig.3.1).

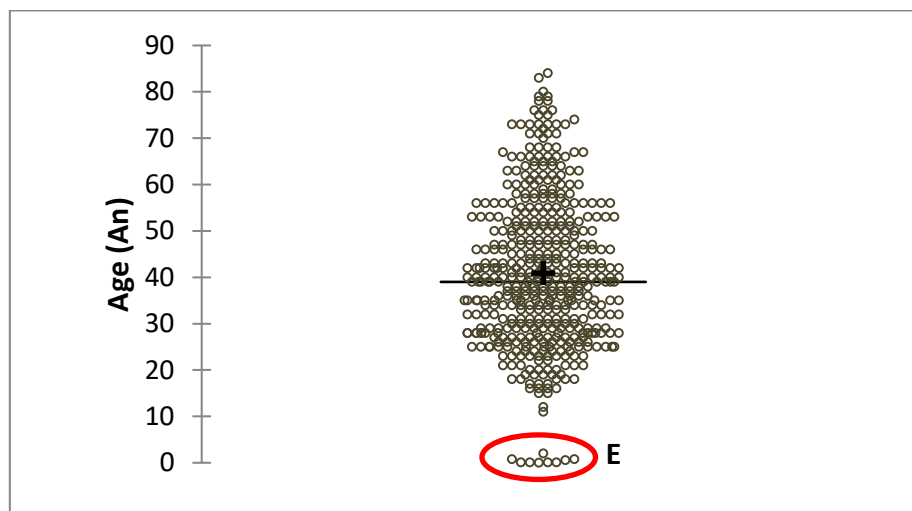


Figure 3.1.- Variabilités du facteur âge de la population étudiée

3.1.1.2. – Modélisation des classes d'âges

Selon le modèle proposé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2009) la population féminine que nous avons étudiée est constituée par 4 classes d'âges (C1, C2, C3 et C4 ; Tab. 3.2 et Fig. 3.2).

- Les enfants (C1) représentent uniquement 2,33 % (N = 11) de la population étudiée et se caractérisent par un âge qui varie de 0,1 (36 j) à 12 ans avec une moyenne de $2,72 \pm 4,17$ ans et une amplitude de 11,90 ans.
- Les adolescentes (C2) représentent 10,19 % (N = 48) de la population étudiée et se caractérisent par un âge qui varie de 15 à 24 ans avec une moyenne de $20,38 \pm 2,80$ ans et une amplitude de 9 ans.
- Les adultes (C3) sont majoritaires avec 78,34 % (N = 369) et une variation d'âge qui va de 25 à 64 ans avec une moyenne de $41,18 \pm 10,83$ ans et une amplitude de 39ans.
- Les âgées (C4) représentent 9,12 % (N = 43) de la population étudiée et se caractérisent par un âge qui varie de 65 à 84 ans avec une moyenne de $71,63 \pm 5,09$ ans et une amplitude de 19 ans.

Tableau 3.2. – Données relatives aux classes d'âges (An) de la population féminine étudiée

Statistique	N	N%	Min	Max	Amp	Moyenne	Et	CV
C1	11,00	02,33	00,10	12,00	11,90	02,72	04,17	1,53
C2	48,00	10,19	15,00	24,00	09,00	20,38	02,80	0,14
C3	369,00	78,34	25,00	64,00	39,00	41,18	10,83	0,26
C4	43,00	09,12	65,00	84,00	19,00	71,63	05,09	0,07

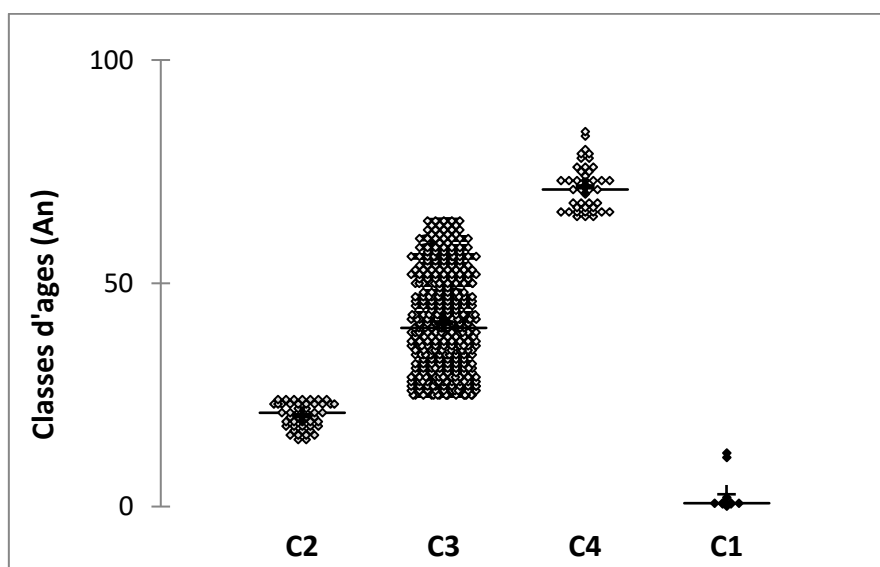


Figure 3.2.- Classes d'âges de la population étudiée et variabilité de leur âge

3.1.2. – Poids

Les classes d'âges de la population étudiée se caractérisent par des poids qui varient de 2 à 30 kg pour C1 (enfants) avec une moyenne de $9,87 \pm 9,75$ kg, de 39 à 112 kg pour C2 (adolescents) avec une moyenne de $59,84 \pm 14,59$ kg, de 39,3 à 160kg pour C3 (adultes) avec une moyenne de $72,10 \pm 15,38$ kg et de 40 à 96 kg pour les C4 (Agées) avec une moyenne de $71,70 \pm 13,08$ kg (Tab. 3.3 ; Fig. 3.3).

Tableau 3.3. – Données relatives aux poids des classes d'âges de la population étudiée

Statistique/Poids (kg)	Classes d'âges			
	C1	C2	C3	C4
N	11,00	48,00	369,00	43,00
Minimum	2,00	39,00	39,30	40,00
Maximum	30,00	112,00	160,00	96,00
Amplitude	28,00	73,00	120,70	56,00
Moyenne	9,87	59,84	72,10	71,70
Ecart-type	9,75	14,59	15,38	13,08

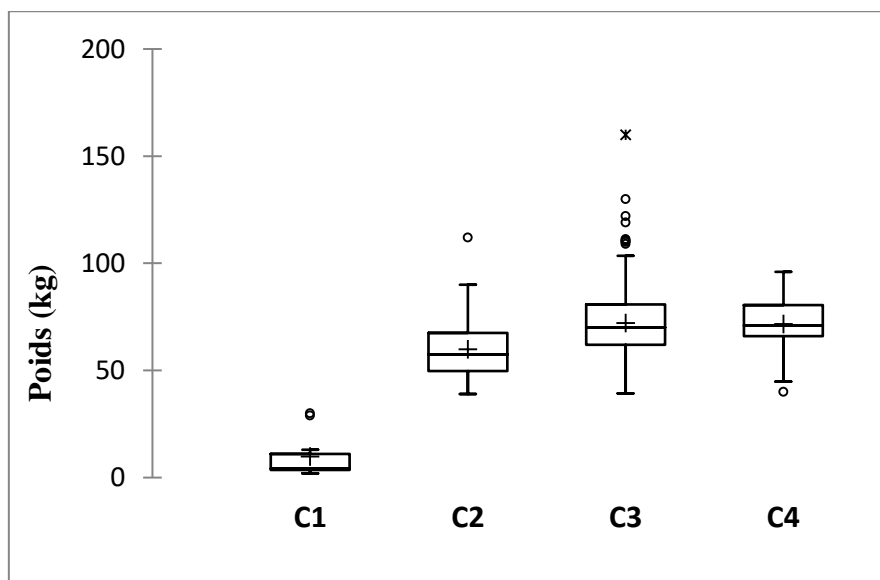


Figure 3.3. – Variabilités de l'âge par classe chez la population étudiée

Une différence hautement significative est observée entre les 4 classes d'âges (test de Kruskal, $p < 0,0001$). De là, 3 groupes homogènes sont mis en évidence par le test post-hoc (Tab. 3.4). Le groupe A représente la classe C1 (enfants), le groupe B la classe C2 (adolescents) et le groupe C représente les classes C3 (adultes) et C4 (âgés). Delà, il s'avère qu'il n'existe aucune différence significative entre le poids des personnes adultes et âgées.

Tableau 3.4. - Comparaisons multiples par paires suivant la procédure de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner

Classes	Effectif	Somme des rangs	Moyenne des rangs	Groupes	
C1	11	66,000	6,000	A	
C2	48	6855,500	142,823		B
C3	369	93111,000	252,333		C
C4	43	11123,500	258,686		C

3.1.3. - Taille

Les individus qui composent les 4 classes d'âges de la population qui a servie dans cette étude varient de 40 à 135 cm pour la classe C1 avec une moyenne de $69,82 \pm 38,33$ cm et une amplitude de 95cm, de 140 à 177 cm pour la classe C2 avec une moyenne de 161,58 cm et une amplitude de 37 cm, de 138 à 178 cm pour la classe C3 avec une moyenne de $162,241 \pm 5,91$ cm et une amplitude de 40 cm et de 148 à 175 cm pour la classe C4 avec une moyenne de $161,14 \pm 7,17$ cm et une amplitude de 27 cm (Tab.-3.5 ; Fig.-3.6).

Tableau 3.5. - Données relatives aux tailles (cm) de chaque classe de la population étudiée

Statistique/ Taille (cm)	Classes d'âges			
	C1	C2	C3	C4
N	11	48	369	43
Minimum	40,00	140,00	138,00	148,00
Maximum	135,00	177,00	178,00	175,00
Amplitude	95,00	37,00	40,00	27,00
Moyenne	69,82	161,58	162,24	161,14
Ecart-type	38,33	7,09	5,91	7,17

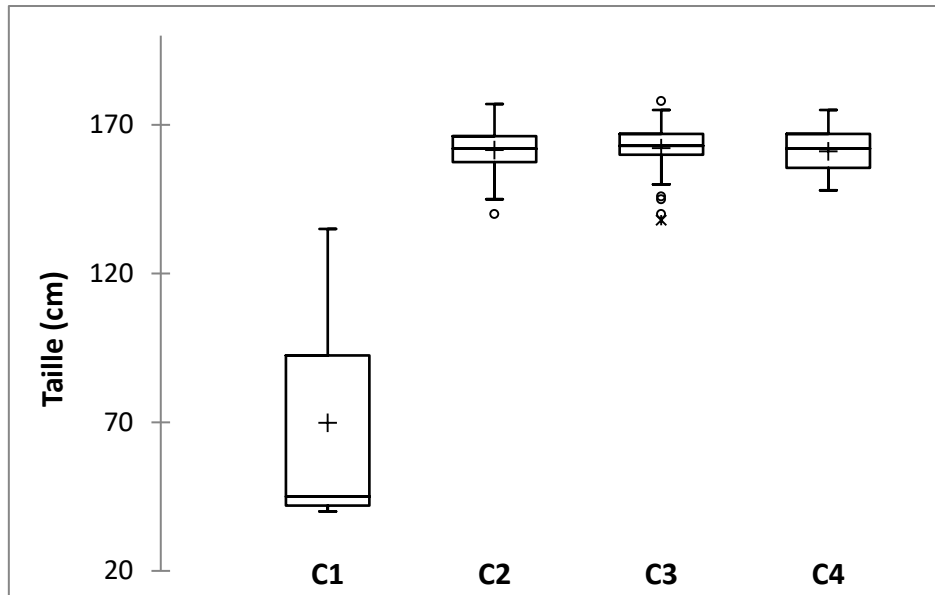


Figure 3.6. – Variabilités des tailles de chaque classe de la population étudiée

La comparaison des tailles des 4 classes a montré une différence hautement significative (test de Kruskal, $P < 0,0001$). Le test poste hoc a révélé quant à lui 2 groupes homogènes (Tab.3.6) : le groupe A représente la classe C1 alors que le groupe B regroupe les classes C4, C2 et C3.

Tableau 3.6. - Comparaisons multiples par paires des tailles (cm) suivant la procédure de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner

Classes	Effectif	Somme des rangs	Moyenne des rangs	Groupes
C1	11	66,000	6,000	A
C4	43	9885,500	229,895	B
C2	48	11066,500	230,552	B
C3	369	90138,000	244,276	B

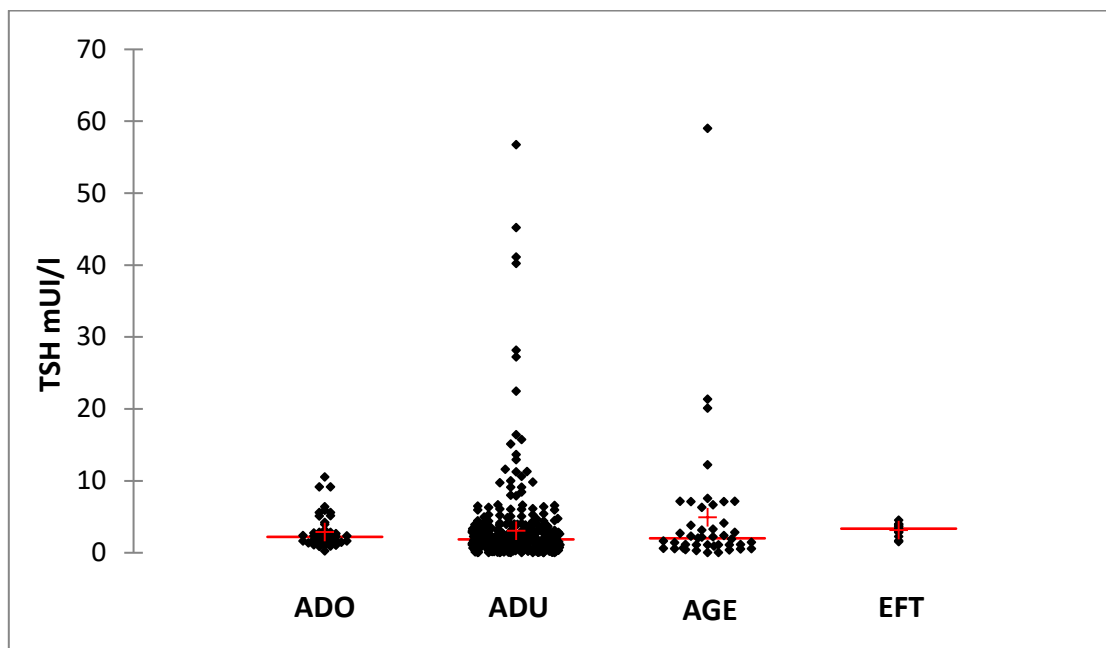
3.2. – Diagnose de la TSH

3.2.1. – Profil et variabilité de la TSH par classe d'âge

Les relevés de la TSH chez la population étudiée indiquent une différence significative entre les classes d'âges (Tab. 3.7 ; Fig. 3.7 ; test de KW= 0,033). En rapport avec les normes définies, cette variabilité de la TSH indique que certaines patientes sont concernées par une pathologie que seul le médecin est en mesure de définir mais qui probablement peut avoir un lien avec la glande thyroïde ou l'hypophyse.

Tableau 3.7. - Données relatives au dosage de la TSH par classe d'âge de la population étudiée

Statistique	TSH (mU/l)			
	ADO	ADU	AGE	EFT
N (observations)	48	369	43	11
Minimum	0,240	0,010	0,010	1,530
Maximum	10,540	56,720	59,000	4,490
Amplitude	10,300	56,710	58,990	2,960
Moyenne	2,851	3,063	4,893	3,120
Ecart-type	2,264	5,581	9,543	0,928

**Figure 3.7.** – Variabilité de la TSH par classe d'âge de la population étudiée

3.2.2. – Structure de la population par niveau de TSH

Sur la base de l'intervalle normalisé de la TSH et des relevés de cette dernière chez la population étudiée qui sont sur le tableau 3.8, il se trouve que 58,81% de l'effectif total de la population étudiée présente des taux normaux de cette hormone, 25,05% ont des taux inférieurs à la normale (Hyperthyroïdie... !) et 16,14% supérieurs à la normale (Hypothyroïdie... !).

Tableau 3.8. – Effectif de la population étudiée en rapport avec les taux de TSH

Effectif	Total	Limites de la TSH]0,4-4[mU/L		
		Normale	(H) : <]TSH	(h): TSH [>
Nombre	471	277	118	76
%	100,00	58,81	25,05	16,14

De ces effectifs structurés selon les classes d'âges et qui sont portés sur la figure 3.8, nous constatons que 90,91% de l'effectif global des enfants ont une TSH normale et seuls 9,09% sont concernés par l'hypothyroïdie. Par rapport à l'effectif des adolescents, 70,83% ont une TSH normal, 8,33% sont concernés par l'hyperthyroïdie et 20,83% par l'hypothyroïdie. Par rapport aux adultes qui dominant dans la population étudiée, 57,72% de l'effectif présente des taux de TSH normaux alors que 27,91% présentent une hyperthyroïdie et 14,36% une hypothyroïdie. Dans la population âgée, 46,51% présentent des taux de TSH normaux alors que 25,58% sont en hyperthyroïdie et 27,91% en hypothyroïdie.

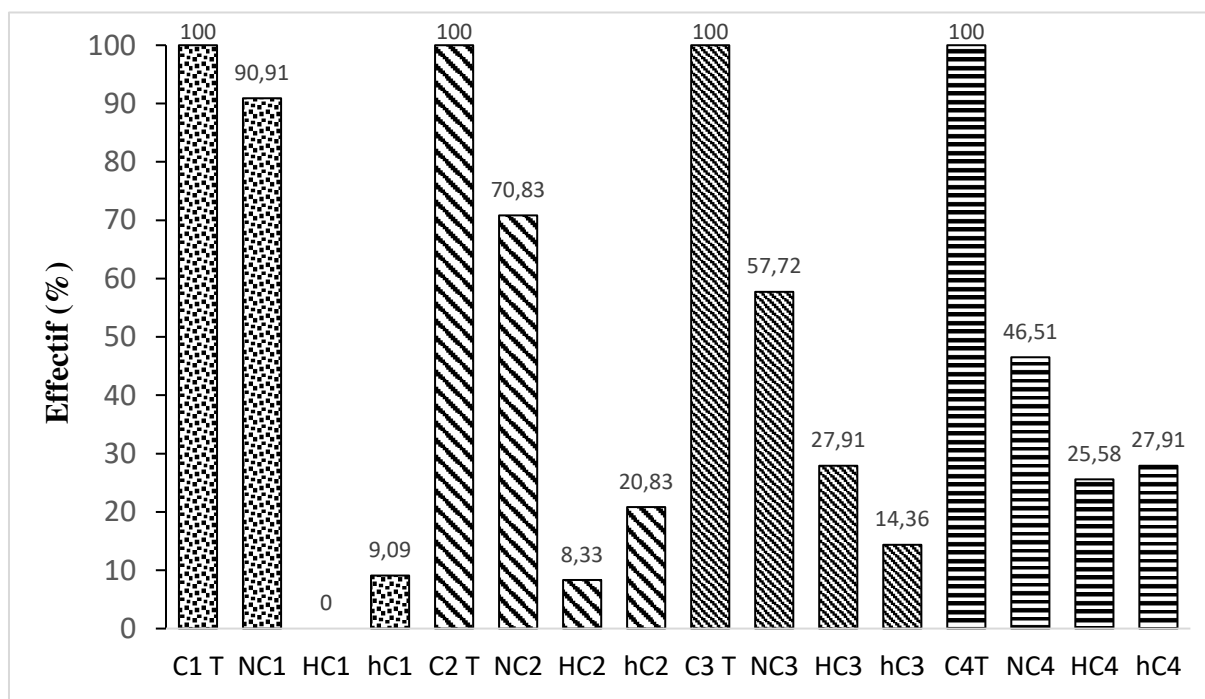


Figure 3.8. - Effectif (%) de la population étudiée par classe d'âge et en rapport avec les taux de TSH. N : Population normale ; h : Population en hypothyroïdie ; H : Population en Hyperthyroïdie ; C1 : Enfants ; C2 : Adolescents ; C3 : Adultes ; C4 : Agés

3.2.3. - Recherche d'interaction entre facteurs biométriques et profils de la TSH

Pour chaque classe d'âge les interactions entre poids, taille et profils de la TSH sont recherchés.

3.2.3.1. –Enfants (Classe d'âge : C1)

Les résultats d'analyse de la TSH chez la population infantile étudiée sont dans l'intervalle normalisé (voir Ch. 3.2.1.) à l'exception d'un seul sujet qui se trouve dans une situation d'hypothyroïdie. La mise en évidence d'une interaction entre facteurs biométrique et TSH n'est pas possible en raison de l'insuffisance de l'effectif qui se trouve en situation d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie (Fig. 3.9).

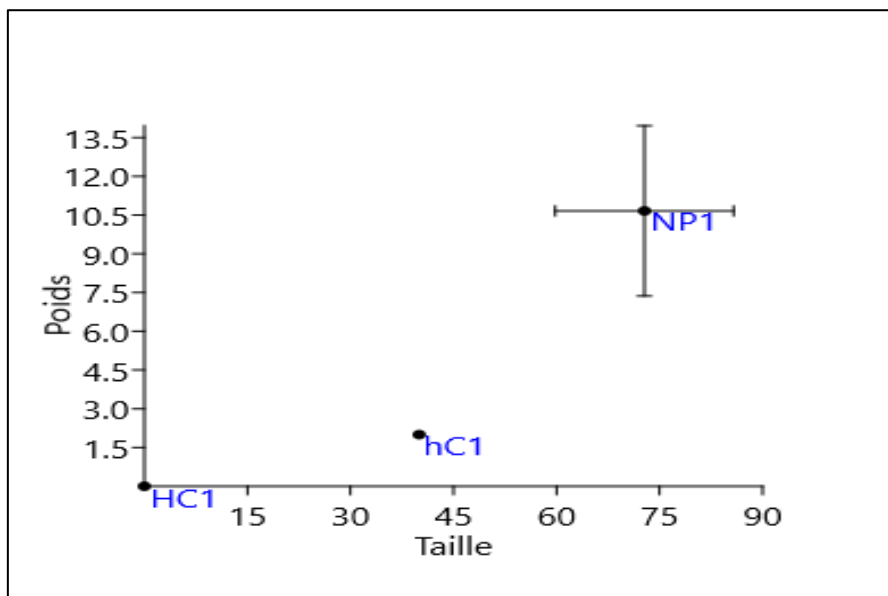


Figure 3.9. – Discrimination par biplot (poids et taille) entre les patientes de la classe d'âge C1 (enfant) ayant une TSH normale (NP1), une TSH < 0,4 mU/l (HC1) et une TSH > 4 mU/L (hC1)

3.2.3.2. – Adolescents (Classe d'âge : C2)

La comparaison entre le poids, d'une part, des populations ayant une TSH normale, < 0,4 mU/l et > 4 mU/L et les taille, d'autre part, n'indique aucune différence significative ($p \geq 0,05$). De là, aucune discrimination entre n'est visible à travers les biplots des rapports Poids/Taille représentés sur la figure 3.10.

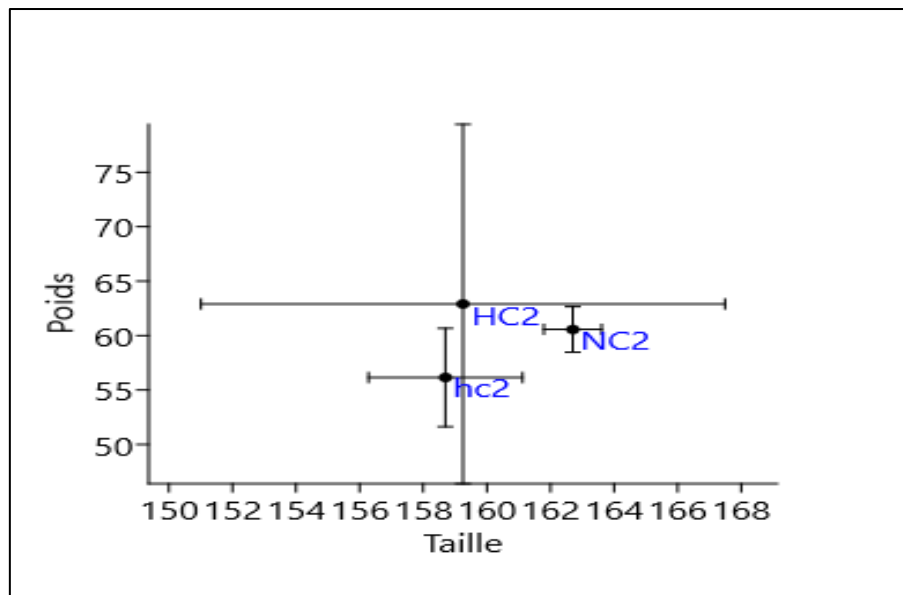


Figure 3.10. – Discrimination par biplot (poids et taille) entre les patientes de la classe d'âge C2 (Adolescents) ayant une TSH normale (NC2), une TSH < 0,4 mU/l (HC2) et une TSH > 4 mU/L (hc2)

3.2.3.3. – Adultes (Classe d'âge : C3)

La comparaison entre les poids des patientes adultes ayant une TSH normale (NP3) et celles qui ont une TSH > 0,4 mU/L (hP3) et une TSH < 0,4 mU/L (HP3), indique qu'il existe une différence significative (test de Kruskal, $p=0,024$). Contrairement au poids, le facteur taille des populations des différentes classes ne présente aucune différence significative (test de Kruskal, $p=0,16$).

Le test post hoc de Dunn (Tab. 3.9), indique clairement que le facteur poids des hP3 et HP4 sont significativement différent par rapport à celui de NC3.

Tableau 3.9. - Comparaisons multiples par paires du facteur poids (kg) suivant la procédure de Dunn. Cellules en gris= différence significative ; N : Patient avec TSH Normale ; h : Patient avec TSH > 0,4 mU/L ; H : Patient avec TSH < 0,4 mU/L

Poids	NP3	hP3	HP3
NP3		0,03795	0,02585
hP3	0,03795		0,7623
HP3	0,02585	0,7623	

L'effet discriminatoire observé à travers la représentation en biplot (Fig. 3.11) indique que les populations qui ont une TSH en dehors de l'intervalle définie (HP3 et hP3) sont en perte de poids par rapport à NC3.

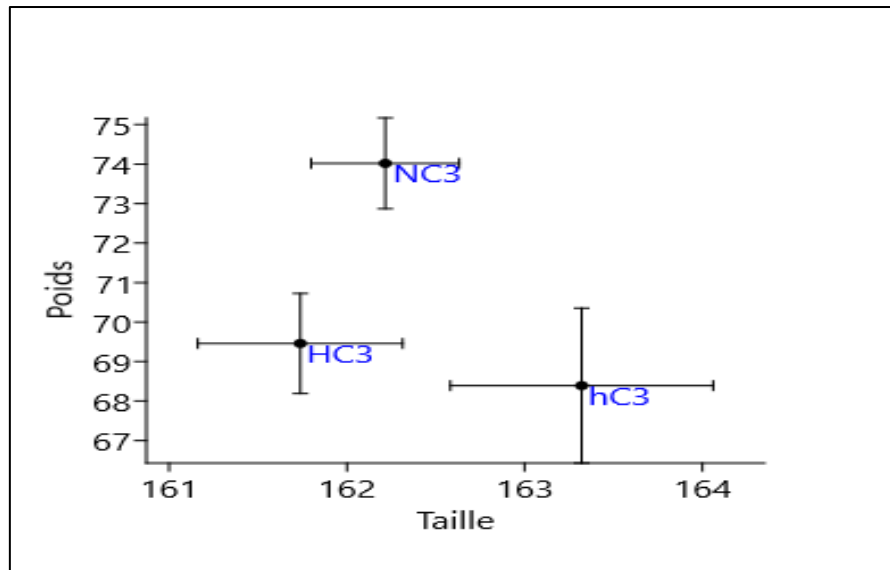


Figure 3.11. – Discrimination par biplot (poids et taille) entre les patientes de la classe d'âge C3 (Adulte) ayant une TSH normale (NC3), une TSH<0,4 mU/l (HC3) et une TSH> 4 mU/L (hC3)

3.2.3.4. – Agés (Classe d'âge : C4)

La comparaison entre les poids et tailles des populations CN4, HN4 et hN4 indique qu'il n'existe aucune différence significative (Anova, $p \geq 0,05$). Ceci est confirmé par les chevauchements des rapports Poids/taille que nous constatons à travers figure 3.12.

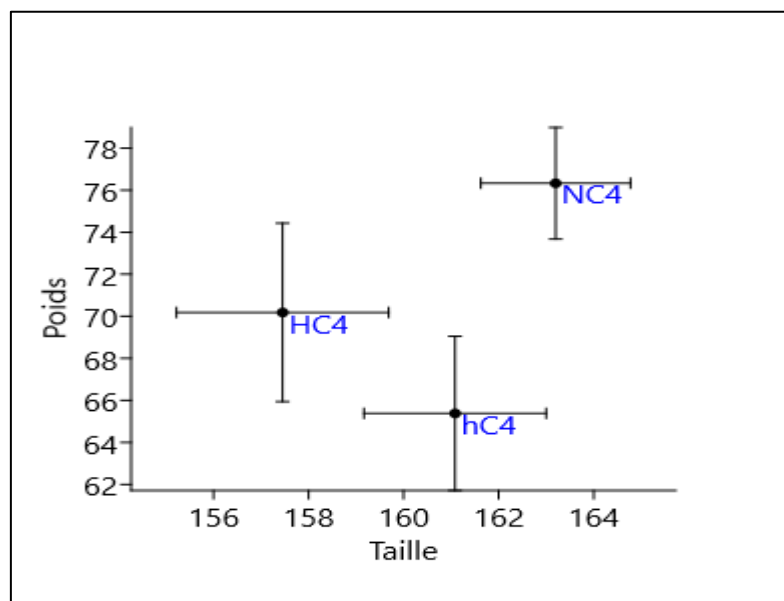


Figure 3.12. – Discrimination par biplot (poids et taille) entre les patientes de la classe d'âge C4 (Adulte) ayant une TSH normale (NC4), une TSH<0,4 mU/l (HC4) et une TSH> 4 mU/L (hC4)

Chapitre IV. - Discussion

La population féminine étudiée se caractérise par une hétérogénéité des profils biométriques et de la TSH.

- Cette hétérogénéité biométrique par classe d'âge concerne plus le poids que la taille (ch 3.1.2 et 3.1.3) n'est influencée par aucun control de la population étudiée. Elle est surtout liée à la prescription médicale et à la décision des patients quant au choix du laboratoire d'analyse. Dans cette hétérogénéité biométrique, il s'avère que la population adulte est la plus dominante avec 369 patientes ce qui représente 78,34% de l'effectif globale, suivi par les populations adolescentes et âgées avec respectivement 48 patientes qui représente 10,19%, et 43 patientes l'équivalent de 9,12%. La population infantile n'est constituée que de 11 enfants l'équivalent de 2,33%. Cette dominance de la population adulte n'est pas forcément synonyme de pathologie indiquée mais elle est surtout liée à la prescription médicale et à sa pertinence, qui souvent n'est pas justifiée. Ce problème de pertinence est souvent posé dans beaucoup de pays qui ont imposés des procédures afin de rendre le diagnostic médical plus rigoureux et orienté et réduire les couts de prise en charge de certaines pathologies (Boughrassa and Framarin 2013; Fillée *et al.* 2018). Dans le continuum de cette réflexion, cette problématique doit être débattue surtout que, par rapport à l'effectif globale de chaque classe d'âge de la population étudiée, les justificatifs sont perceptibles à travers les effectifs des populations ayants des taux de TSH normaux : 90,91% (enfants), 70,83% (adolescents), 57,72% (Adultes) et 46,51% (âgés).

- Dans cette hétérogénéité biométrique, le facteur poids se caractérise par sa variabilité au sein de la population étudiée. Un surpoids et un sous poids caractérise le statut pondéral de cette dernière. Souvent l'hypothyroïdie est tenue pour responsable de l'obésité. Cependant, leur lien de cause à effet est controversé. Effectivement, l'hypothyroïdie est associée à une prise de poids modeste, mais il y a un manque de clarté concernant l'hypothyroïdie subclinique. Une nouvelle opinion indique que les modifications de l'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH) pourraient bien être secondaires à l'obésité. La prévalence croissante de l'obésité rend encore plus confuse la définition de la gamme normale de TSH dans les études de population. Le statut des auto anticorps thyroïdiens peut aider à établir le diagnostic d'hypothyroïdie subclinique dans l'obésité. Des taux élevés de leptine peuvent jouer un rôle dans l'hyperthyrotropinémie de l'obésité et augmenter la susceptibilité à l'auto-immunité thyroïdienne et à l'hypothyroïdie qui en découle. L'effet du traitement par la L-T4 dans l'hypothyroïdie manifeste sur la perte de poids est tout au plus modeste ; le bénéfice dans

l'hypothyroïdie subclinique n'est pas établi (Portmann and Giusti 2007; Sanyal and Raychaudhuri 2016).

- Par rapport au profil de TSH, La classe des enfants n'a pas été considérée en raison de son effectif faible. Dans les autres classes d'âges, l'hypothyroïdie concerne 20,83% des adolescentes, 14,36% des adultes et 27,91% des âgés. Quant à l'hyperthyroïdie, elle concerne 8,33% des adolescents, 27,91% des adultes et 25,58% des âgés. Dans ces populations qui sont touchées par l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, seule les adultes montrent un effet discriminatoire vis-à-vis du statut pondéral. Historiquement, l'obésité a transitoirement été l'un des critères utilisés dans le diagnostic d'une hypothyroïdie, alors que cette association est rarement rencontrée et que le critère métabolique actuel est surtout la prise pondérale parallèlement aux autres signes ou symptômes. Effectivement, la relation entre la fonction thyroïdienne, le contrôle du poids et de l'obésité sont mal établis. les différences marquées de la thermogénèse entre les patients hypothyroïdiens et hyperthyroïdiens illustrent notamment les relations complexes entre la dépense énergétique et les hormones thyroïdiennes, objets de nombreuses études. Le traitement d'une hypothyroïdie préclinique modifie peu le poids, alors que dans une forme sévère l'effet attendu pourra être plus important tout en représentant moins de 10% du poids corporel. Ainsi, une obésité sévère ne peut pratiquement jamais être attribuée à une hypothyroïdie. Toutefois, les patients obèses sont plus susceptibles de développer une hypothyroïdie. De même une insuffisance thyroïdienne légère peut contribuer à l'augmentation progressive du poids corporel, ce qui entraîne une obésité manifeste (Giusti 2007; Ritz *et al.* 2002).

Conclusion

Au terme de cette étude, les profils biométriques et de la TSH ont été mis en évidence chez une population féminine de la région de Ain6defla

Le statut pondéral n'est pas un critère différentiel ou d'orientation dans les perturbations de la TSH chez les enfants, les adolescentes et les femmes âgées. Contrairement à ça, chez les femmes adultes, le facteur poids mérite une attention particulière et peut être considéré comme un indicateur d'avant-garde des perturbations de la TSH qui sont exprimés par une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie. Toute fois pour une étude plus approfondie, nous suggérons, à ce qu'une collaboration des autorités sanitaires régionale et nationale afin d'élargir le champ d'action de cette étude et mieux cerner les pathologies liées au dysfonctionnement endocrinien.

Références bibliographique

- Abeillon-du Payrat, J., Chikh, K., Bossard, N., Bretones, P., Gaucherand, P., Claris, O., Charrie, A., Raverot, V., Orgiazzi, J. and Borson-Chazot, F. 2014. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*, 171, 4, 451–60.
- Allix, I. and Rohmer, V. 2014. Quoi de neuf dans les hypophysites? *La Revue de Médecine Interne*, 35, 12, 815–22.
- Berelowitz, M., Dudlak, D. and Frohman, L. A. 1982. Release of somatostatin-like immunoreactivity from incubated rat hypothalamus and cerebral cortex: effects of glucose and glucoregulatory hormones. *The Journal of Clinical Investigation*, 69, 6, 1293–1301.
- Bieri, S., Sklar, C., Constine, L. and Bernier, J. 1997. Effets tardifs de la radiothérapie sur la sphère neuroendocrine. *Cancer/Radiothérapie*, 1, 6, 706–16.
- Boughrassa, F. and Framarin, A. 2013. *Portrait des stratégies mises en place pour optimiser la pertinence de la prescription des analyses de laboratoire: expériences canadiennes et étrangères.*
- Bougnères, P. and Chanson, P. 2001. Régulation de la TSH et de la TRH: quel est le récepteur aux hormones thyroïdiennes impliqué? *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*, 3, 4.
- Burlacu, C., Hansen, I., Daly, A., Tikomirova, M., Tamagno, G., Vroonen, L. and Beckers, A. 2007. Pathologies infiltratives et inflammatoires de l'hypophyse. *Traité d'Endocrinologie*, 929–34.
- Caquet, R. 2015. *250 examens de laboratoire*. 12e édition.
- Ceda, G. P., Valentini, G., Butturini, U. G. O. and Hoffman, A. R. 1986. Diminished pituitary responsiveness to growth hormone-releasing factor in aging male rats. *Endocrinology*, 118, 5, 2109–14.
- Chanson, P. 2009. Acromégalie. *La Presse Médicale*, 38, 1, 92–102.
- Chassagne, P. 1967. Le Risque cancérigène des Médicaments Réflexions d'un Clinicien. In *Potential Carcinogenic Hazards from Drugs*. Springer, 232–40.
- CHUM 2017. Valeurs de référence. *Journal L'Avant-Garde*, 0–11.
- Cinar, V. 2007. The effects of magnesium supplementation on thyroid hormones of sedentary and Tae-Kwon-Do sportsperson at resting and exhaustion. *Neuroendocrinology Letters*, 28, 5, 708–12.
- Delange, F. 2000. The role of iodine in brain development. *Proceedings of the nutrition society*, 59, 1, 75–79.
- Delange, F., De Benoist, B. and Alswick, D. 1999. Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid*, 9, 6, 545–56.
- Dong a Zok, F., Mbodj, M. and Mayer, E. 2009. The evolution of thyroid hormones in

- pregnancy. An analysis of 125 cases in the Yaounde general hospital. *Medecine Nucleaire. Imagerie Fonctionnelle et Metabolique*, 33, 10, 589–91.
- Dubois, M. P. 1972. Nouvelles données sur la localisation au niveau de l'adénohypophyse des hormones polypeptidiques: ACTH, MSH, LPH. *Lille med*, 17, 1391–1394, 1418–20.
- Essais, O., Ouertani, H., Bouzid, C. and Zidi, B. 2003. Hypopituitarisme et syndrome des antiphospholipides. In *Annales d'endocrinologie*. Masson, 305–8.
- Ezzat, S., Laks, D. A. N., Oster, J. and Melmed, S. 1991. Growth hormone regulation in primary fetal and neonatal rat pituitary cell cultures: the role of thyroid hormone. *Endocrinology*, 128, 2, 937–43.
- Fade, J. V., Franklyn, J. A., Cross, K. W., Jones, S. C. and Sheppard, M. C. 1991. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clinical Endocrinology*, 34, 1, 77–84.
- Fillée, C., Beguin, C., Habimana, L., Hubert, C. and Philippe, M. 2018. How to optimize the prescription of laboratory tests? Success and failures in an academic hospital. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 78, 3, 197–203.
- Fontaine, Y. A. 1980. Les hormones gonadotropes de l'hypophyse: biochimie et biologie comparées; spécificité et évolution. *Reproduction Nutrition Développement*, 20, 2, 381–418.
- Frankart, L., De Hertogh, R., Donckier, J., Gilliard, C. and Buysschaert, M. 1995. Apoplexie Hypophysaire D'un Gonadotrophinome Et Test Au TRH/GnRH. *Revue De La Litterature. Acta Clinica Belgica*, 50, 3, 163–70.
- Frohman, L. A. and Jansson, J.-O. 1986. Growth hormone-releasing hormone. *Endocrine reviews*, 7, 3, 223–53.
- Giusti, L. P. V 2007. Obésité et hypothyroïdie: mythe ou réalité? *Rev Med Suisse*, 3, 32166.
- Herlant, M. 1946. Divers Aspects de L'Atrophie Hypophysaire. *Acta Clinica Belgica*, 1, 3, 197–217.
- Hetzel, B. 1983. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *The Lancet*, 322, 8359, 1126–29.
- Jacques, P. 2009. La maladie de Basedow en 2009. *Revue Médicale Suisse*, 5, 1–8.
- Lambert, T. and Doucet, L. 2016. Immunothérapie et dysfonctions thyroïdiennes : mise au point sur les connaissances actuelles. *Oncologie*, 18, 9–10, 509–15.
- Lamberts, S. W. J., Van den Beld, A. W. and Van Der Lely, A.-J. 1997. The endocrinology of aging. *Science*, 278, 5337, 419–24.
- Li, C. H. 1982. HORMONES OF THE ANTERIOR PITUITARY GLAND. In N. O. KAPLAN and A. B. T.-F. C. to C. ROBINSON (eds), Academic Press, 519–28.
- Maccario, M., Grottoli, S., Procopio, M., Oleandri, S. E., Rossetto, R., Gauna, C., Arvat, E. and Ghigo, E. 2000. The GH/IGF-I axis in obesity: influence of neuroendocrine and metabolic

- factors. *International Journal of Obesity*, 24, 2, S96–99.
- Maïza, J. C. and Caron, P. 2009. Pituitary carcinomas and aggressive adenomas: an overview and new therapeutic options. In *Annales d'endocrinologie*. S12.
- Marras, V., Casini, M. R., Pilia, S., Carta, D., Civolani, P., Porcu, M., Uccheddu, A. P. and Loche, S. 2010. Thyroid function in obese children and adolescents. *Hormone research in paediatrics*, 73, 3, 193–97.
- Masuda, A., Shibasaki, T., Nakahara, M., Imaki, T., Kiyosawa, Y., Jibiki, K., Demura, H., Shizume, K. and Ling, N. 1985. The effect of glucose on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60, 3, 523–26.
- Nishiyama, H., Itoh, Y., Matsumoto, H., Park, S.-B. and Itoh, K. 1994. New chiral ruthenium bis (oxazolonyl) pyridine catalyst. Efficient asymmetric cyclopropanation of olefins with diazoacetates. *Journal of the American Chemical Society*, 116, 5, 2223–24.
- Pantalone, M. 2014. Maladie de l'hypophyse Guide d'accompagnement du patient.
- Pérez-Martin, A. MCU-PH Année 2006-2007 Département de Physiologie-Faculté de Médecine Montpellier PCEM2–MI6. *Physiologie de la glande thyroïde*.
- Pérez De San Román, C., Legorburu, F. J., Pascualena, J. and Gil, A. 1988. Simultaneous detection of potato viruses Y, leafroll, X and S by DAS-ELISA technique with artificial polyvalent antibodies (APAs). *Potato Research*, 31, 1, 151–58.
- Petite, C. and Meier, C. A. 2004. Prise en charge de l'hypothyroïdie: Thérapeutique: best of. *Médecine et hygiène*, 62, 2480, 926–32.
- Peyrony, O., Tieghem, Y. and Fontaine, J.-P. 2019. Hypophysite et hépatite secondaires à une immunothérapie par inhibiteur des points de contrôle. *Annales françaises de médecine d'urgence*, 9, 5, 334–37.
- Portmann, L. and Giusti, V. 2007. Obesity and hypothyroidism: myth or reality? *Revue médicale suisse*, 3, 105, 859–62.
- Pritchard, T. C. and Alloway, K. D. 2002. *Neurosciences médicales: les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques*. De Boeck Supérieur.
- Raingard, I. and Bessis, D. 2012. Thyroïde, surrénales, hypophyse et parathyroïdes. In *Manifestations dermatologiques des maladies d'organes*. Springer Paris, Paris, 1–18.
- Ritz, P., Dumas, J. F., Salle, A., Simard, G. and Malthiery, Y. 2002. Hormones thyroïdiennes et obésité. In *Annales d'endocrinologie*. 135–39.
- Rudman, D., Kutner, M. H., Rogers, C. M., Lubin, M. F., Fleming, G. A. and Bain, R. P. 1981. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *The Journal of clinical investigation*, 67, 5, 1361–69.
- Sanyal, D. and Raychaudhuri, M. 2016. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20, 4, 554.

- Scherbaum, W. A. and Rossmanith, W. *The Endocrinology of Aging*. De Gruyter, Berlin, Boston.
- Stanbury, J. B. 1994. *The damaged brain of iodine deficiency: cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspects*. Cognizant Communication Corporation.
- Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H., Franklyn, J. A., Hershman, J. M., Burman, K. D. and Denke, M. A. 2004. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama*, 291, 2, 228–38.
- Szabo, M. and Cuttler, L. 1986. Differential responsiveness of the somatotroph to growth hormone-releasing factor during early neonatal development in the rat. *Endocrinology*, 118, 1, 69–73.
- Togola, A. 2010. Applicabilité des kits ELISA dans le cadre de la surveillance des eaux souterraines et eaux superficielles.
- Tunbridge, W. M. G., Evered, D. C., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., Clark, F., Evans, J. G., Young, E., Bird, T. and Smith, P. A. 1977. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clinical endocrinology*, 7, 6, 481–93.
- Valdes Socin, H. G., Chanson, P., Delemer, B., Tabarin, A., Rohmer, V., Mockel, J., Stevenaert, A. and Beckers, A. 2003. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *European journal of endocrinology*, 148, 4, 433–42.
- Valdes Socin, H. G., Vroonen, L., Robe, P., Martin, D. and Beckers, A. 2009. Hypopituitarisme consécutif aux atteintes cérébrales: le traumatisme crânien et l'hémorragie sous-arachnoïdienne mis en cause. *Revue Médicale de Liège*, 64, 9, 457–63.
- VanEtten, C. H. 1969. Goitrogens. In *Toxic constituents of plant foodstuffs*. Elsevier, 103–42.
- Vincent, S. and Presbyterian, C. 1999. Acute respiratory alkalosis associated with low minute ventilation in a patient with severe hypothyroidism. 185–89.
- Weizani, H. 1998. Perturbations des dosages hormonaux thyroïdiens d'origine médicamenteuse. *L'Eurobiologiste (Paris)*, 32, 235, 177–80.
- Wu, H.-Y., Xia, Y.-M. and Chen, X.-S. 1995. Selenium deficiency and thyroid hormone metabolism and function. *Sheng li ke xue jin zhan [Progress in physiology]*, 26, 1, 12–16.