

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud MAMMERI, Tizi-Ouzou



Faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques
Département de biologie animal et végétale

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

Domaine: Sciences de la nature et de la vie

Spécialité: BIOLOGIE PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

THEME

**Statut thyroïdien et l'estradiolémie chez des femmes peri
ménopausées et post ménopausées**

Présenté par :

- Melle **BENNACER Siham**
- Melle **SLIMANI Karima**

Soutenu devant le jury composé de :

Mme ZERROUKI- DAOUDI N. Professeur UMMTOPrésidente

Mme AKDADER – OUDAHMANE S. Maître assistante UMMTOPromotrice

Mme AMROUN T. Maitre assistante UMMTOExaminatrice

2017- 2018

Remerciements

*Nous tenons d'abord à remercier Dieu pour la volonté et le courage
Qui nous a donné pour mener à terme ce travail.*

A madame AKDADER S.

Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Vous étiez toujours pédagogue et patiente avec nous. Nous avons tant appris à vos côtés.

A madame ZERROUKI- DAOUDIN.

Nous vous remercions pour avoir bien voulu accepter de présider notre jury. Nous vous sommes reconnaissants pour l'enseignement que vous nous avez prodigué, votre rigueur scientifique, et vos conseils avisés et constructeurs nous ont permis d'avancer dans notre formation.

A madame AMROUN T.

Nous vous remercions de prendre le temps de juger ce travail et de nous faire l'honneur de faire partie de notre jury. Nous vous témoignons toute notre gratitude.

Nous remercions tous le personnel du service à la polyclinique NAIT DJOUDI Tahar à Mekla et à L'ETABLISSEMENT PUBLIC DE SANTE DE PROXIMITE (EPSP) de Boghni pour nous avoir accompagnées et encouragées durant la réalisation de ce travail

Nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicace

Je dédie ce mémoire à :

A mes chers parents qui ont tout donné pour la réussite de mes études, je vous remercie pour tout le soutien et l'amour.

A mes chers sœurs LETICIA et YAMINA et mon frère MOUHEND SALAH, pour tout l'amour qu'ils m'apportent et leurs soutien.

A mon encadreur madame AKDADER.S, pour ses orientations et ses conseils.

A toutes mes amies.



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents,

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération,
pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Qui ont consacré tous leurs vies pour me grandir une vie pleine de bonheur tendresse et
amour, j'espère que j'ai réalisé votre rêve de me voir une fille aussi éduquer et réussite.*

Qu'Allah vous garde pour moi et vous accorde une meilleure santé

A mes très chers frères

*Vous avez fait preuve de beaucoup de patience, merci pour votre soutien, amour et
compréhension.*

A mes sœurs

A toute ma famille.

A mes meilleurs amis(es).

Karima

Liste des figures

Figure 1 : Régulation hormonal de la fonction de reproduction chez la

Figure 2 : Physiologie de la ménopause

Figure 3 : Impact nutritionnel sur les changements physiologiques

Figure 4: Schéma anatomique de la glande thyroïde

Figure 5 : Vue postérieure de la glande thyroïde

Figure 6: Les différents états d'activité de la glande thyroïde

Figure 7: synthèse, stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes

Figure 8: régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes

Figure 9: Courbes d'étalonnage des dosages radio-immunométrique de la TSH et radio-immunologique de la FT4.

Figure 10: Courbes d'étalonnage des dosages radio-immunométrique d'E2.

Figure 11: Variations des teneurs sériques moyennes d'E2 chez les femmes péri ménopausées et post ménopausées.

Figure 12 : Variations des teneurs plasmatiques moyennes de la FT4 chez les femmes péri ménopausées et poste ménopausées.

Figure 13: Variations des teneurs sériques moyennes de la TSH chez les femmes péri ménopausées et post ménopausées.

La liste des tableaux

Tableau 1 : Chronologie schématique de la transition ménopausique

Tableau 2 : Phases de la péri-ménopause

Tableau 3 : Facteurs impliqués dans la prise de poids : de la surcharge à l'obésité

Tableau 4: Fréquences des symptômes en rapport avec la ménopause sur un échantillon de 293 femmes âgées de 45 à 55 ans

Tableau 5: Protéines plasmatiques des hormones thyroïdiennes

Tableau 6 : Effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme

Tableau 7: Mode opératoire du dosage radio-immunométrique de la TSH

Tableau 8 : Mode opératoire du dosage radio-immunologique de FT4 et E2.

Tableau 9 : Variations des teneurs sériques moyennes de TSH et FT4.

Tableau 10: Variation des teneurs sériques moyenne de TSH et T4 : comparaison statistique des moyennes d'hormonémies.

Tableau 11: Variations des teneurs sériques moyennes de TSH et FT4.

Tableau12: Variation des teneurs sériques moyenne d'E2 comparaison statistique des moyennes d'oestradiolémie.

Abréviations

AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)

ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé)

DIT (diiodotyrosine)

EDTA (Acide éthylène diamine tétra acétique)

ESTHER (ESTrogen and THromboEmbolic Risk)

FSH (hormone folliculo-stimulante)

HDL (high density lipoprotein)

LDL (low density lipoprotein)

LH (hormone lutéinisante)

HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy)

GnRH (gonadotrophine releasing hormone)

MIT (monoiodotyrosine)

SAS (stéroïdes à action sélective)

SERM (modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes)

T4 (la tétraïodothyronine, ou thyroxine)

T3 (la triiodothyronine)

TBG (Thyroxine Binding Globuline)

TBPA (Thyroxine Binding Prealbumine)

TG (triglycéride)

THM (Traitement Hormonal de la Ménopause)

TSH (Thyroid Stimulating Hormone)

VLDL (very low density lipoprotein)

WHI (Women's Health Initiative)

Sommaire

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

Chapitre I : Rappels bibliographiques

I.	Rappels sur le cycle menstruel.....	3
	I-1. Le cycle menstruel.....	3
	I-2. Régulation du cycle menstruel	3
II.	les déférentes étapes de la ménopause.....	5
	II-1. La péri-ménopause.....	5
	II-2. La ménopause.....	7
	II-3. La poste ménopause	7
III.	Physiologie de la ménopause.....	7
IV.	Le traitement de la ménopause.....	15
	IV-1. Traitement Hormonal de la Ménopause(THM).....	15
	IV-2. Effets bénéfiques du traitement hormonal de la ménopause	16
	IV-3. Les risques lies au traitement hormonal de la ménopause	17
V.	Ménopause et la glande thyroïdien.....	18
	V.1 Glande thyroïde.....	18
	V.1.1 Anatomie.....	18
	V.1.2 Vascularisation et énervation.....	19
	V.1.3 Histologie.....	21
	V.1.4 Physiologie.....	22
	V.1.4.1 La régulation de la fonction thyroïdienne.....	22
	V.1.4.2 La synthèse des hormones thyroïdiennes.....	24
	V.1.4.3 la sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	25
	V.1.4.4 Mécanisme d'activité des hormones thyroïdiennes.....	26
	V.1.4.5 La régulation des fonctions thyroïdiennes.....	26
	V.5 Effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme.....	28
	V.6 Physiopathologie de la thyroïde.....	32
	V.6.1 Examen clinique de la thyroïde.....	32

V.6.2 Hyperthyroïdie.....	32
V.6.3 Hypothyroïdie.....	32
V.7 la ménopause et la fonction thyroïdienne	35

Chapitre II : Matériels et méthodes

I. Population étudiée.....	37
II. Matériels	37
III. Méthodes	38
III.1. Etude récapitulative	38
III.2. Prélèvement et préparation des échantillons.....	38
III.3. Dosages hormonaux	38
IV. Analyses statistiques.....	40

Chapitre III : Résultats

I. OEstradiolémie.....	42
II. Statut thyroïdien	43
I.1. Teneur plasmatique en FT4.....	43
I.1. Teneur plasmatique en TSH.....	44
III. Discussion.....	46
Conclusion.....	48

Référence bibliographiques.

Annexes

Les bouleversements hormonaux chez la femme comme (le cycle menstruel, la grossesse, l'accouchement, l'allaitement, la pré-ménopause et la ménopause) peuvent être à l'origine de plusieurs pathologies telles que l'ostéoporose et altération du métabolisme périphérique (Thierry et, 2005).

La ménopause est un vaste sujet qui touche autant la société que le monde médical. La prise en charge des femmes ménopausées a connu une évolution radicale au cours du siècle dernier, C'est un phénomène physiologique et universel caractérisé par une période de transition de la vie d'une femme. C'est-à-dire l'involution de la sécrétion d'œstrogène et de la progestérone, ces hormones sexuelles déclinent avec l'âge et ce déclin est considérable au moment de la pré-ménopause et de la ménopause. Entre 35 et 50 ans, la production de progestérone est réduite de 75%, alors que pendant cette même période, les œstrogènes ne déclinent que de 35% (Lee; 2016).

La ménopause provoque et favorise un ensemble de troubles ou d'affections touchant l'ensemble de l'organisme. L'influence anabolique des œstrogènes influant grandement sur la physiologie et la psychologie des femmes ; comme l'endométriose, menstruations irrégulières ou manquantes, augmentation de caillots menstruels, gain en masse adipeuse, fatigue, perte de mémoire, humeurs changeantes, dépression et anxiété, maux de tête, hypoglycémie, insomnie, ostéoporose, accélération du processus de vieillissement thyroïde (Northrup, 2012).

L'insuffisance thyroïdienne est une pathologie fréquemment rencontrée à la ménopause. L'hypothyroïdie est souvent méconnue à cette période car la symptomatologie peut rester frustrée et certains signes peuvent être attribués à la ménopause par la femme elle-même ou par son médecin (prise de poids, hypercholestérolémie).

Cette étude a été réalisée dans le but de mettre en relation l'impacte des variations des taux d'œstrogène chez des femmes en péri ménopause, ménopause et post ménopause sur le statut thyroïdien par le dosage de différents paramètres biochimiques.

Notre travail a été réalisé dans deux régions de Tizi-ouzou, dont la première au niveau de la polyclinique NAIT DJOUDI Tahar à Mekla et l'autre à L'ETABLISSEMENT PUBLIC DE SANTE DE PROXIMITE (EPSP) de Boghni et au sein du laboratoire d'endocrinologie de EPH de Bologhine, et a porté sur statut thyroïdien et l'oestradiolémie chez des femmes péri

ménopausée et post ménopausée, par le dosage de quelques paramètres hormones (œstrogène, TSH, FT4) chez les femmes péri ménopausées et post ménopausées de la wilaya de Tizi-ouzou. L'objectif de l'étude est de rechercher d'éventuelles interrelations entre l'installation de la ménopause et l'apparition d'affections thyroïdiennes.

1. Rappels sur le cycle menstruel

I-1. Le cycle menstruel

Le cycle menstruel correspond à l'ensemble des phénomènes physiologiques qui se produisent de façon cyclique de la puberté à la ménopause pour préparer le corps à une éventuelle gestation. Le cycle menstruel global se divise en trois grandes phases qui sont la phase folliculaire, l'ovulation puis la phase lutéale (**Sherwood, 2006**).

I-1.1 Phase folliculaire

Dure 13 à 14 jours. Pendant cette phase les follicules vont passer par plusieurs stades pour arriver au follicule de De Graaf (**Widmaier et al., 2013**).

I-1.2 L'ovulation

À ce stade-là, le follicule fait saillie à la surface de l'ovaire. Le follicule de De Graaf s'ouvre alors et libère l'ovocyte fécondable en périphérie de l'ovaire, en direction de la trompe de Fallope (**Widmaier et al., 2013**).

I-1.3. Phase lutéale

La Phase lutéale commence environ le 15^{ème} jour et se termine vers le 28^e jour. Cette phase dure deux semaines. Elle ne varie guère d'un mois à l'autre ou d'une femme à l'autre. Les changements suivants ont lieu lors de la phase lutéale (**Grace et al., 1998**).

I-2. Régulation du cycle menstruel

Les hormones hypothalamiques GnRH (gonadolibérine) est une hormone appelée hormone hypothalamique secrétée par l'hypothalamus. Elle contrôle une autre glande l'hypophyse antérieure à produire, stocker et libérer FSH (hormone folliculo-stimulante) et LH (hormone lutéinisante). FSH stimule le développement des follicules ovariens qui contiennent les ovules aussi bien les cellules folliculaires pour qu'elles sécrètent des œstrogènes. Alors que la libération de LH entraîne l'ovulation. Ensuite, LH influence le corps jaune pour qu'il sécrète des progestérones et un peu d'œstrogène ces dernières provoquent la dentellisation et l'augmentation de la vascularisation de l'endomètre. En fin de cycle, et dans

le cas où il n'y a pas d'implantation d'un embryon, la muqueuse gonflée se détache et est évacuée par la voie génitale, avec les saignements associés, sous forme de règles ou menstruations.

Phase folliculaire : J1 à J14 du cycle menstruel

Ovulation le 14e jours du cycle menstruel

Phase lutéale : de 14J à 28J du cycle menstruel

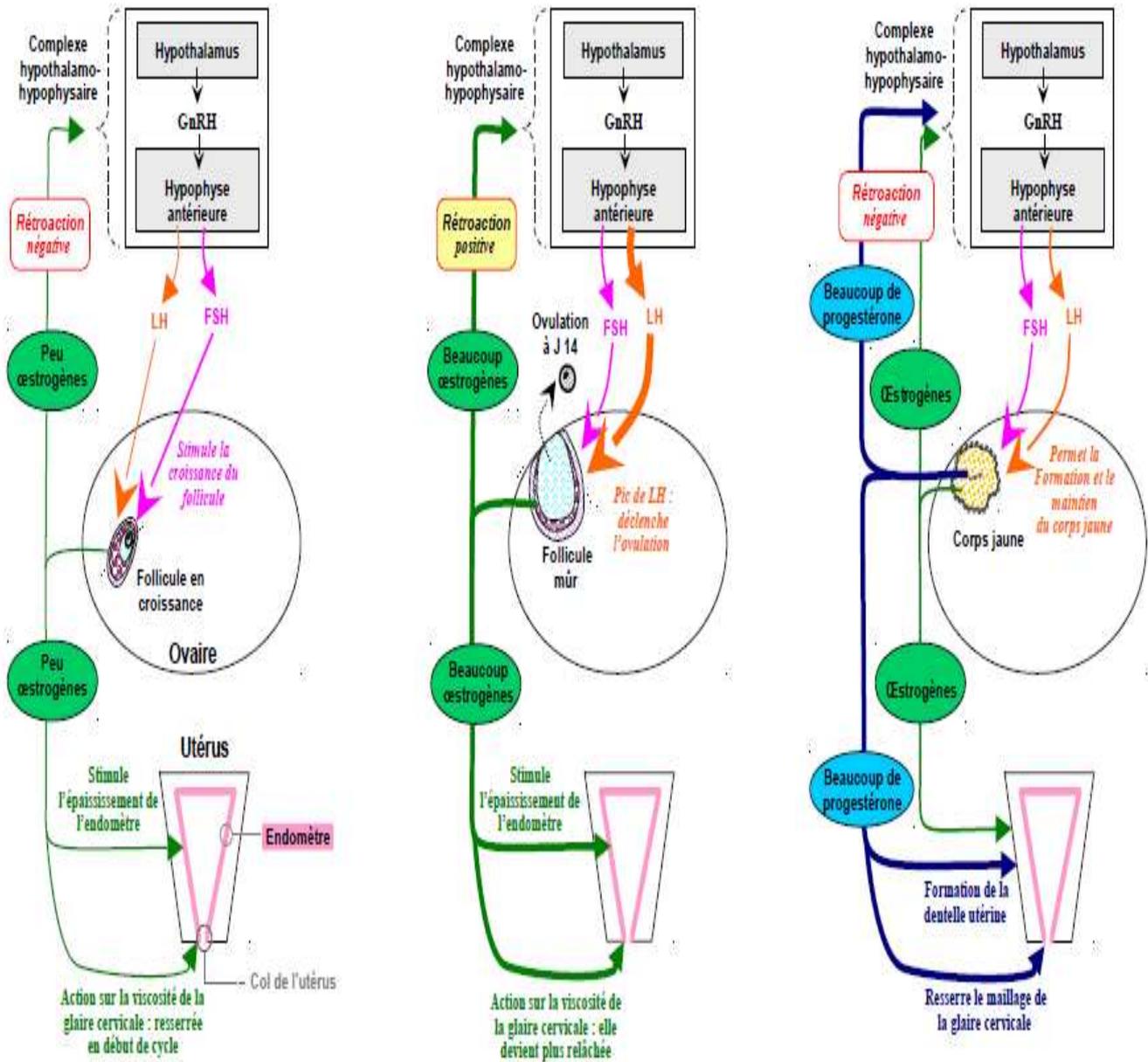


Figure 1 : Régulations hormonales de la fonction de reproduction chez la femme (deIRE, et al., 2004).

Le cycle de la femme est le fruit d'un dialogue hormonal permanent entre ses organes génitaux, notamment les ovaires, et l'hypophyse. Avec le temps, ce mécanisme va finir par s'enrayer. L'ovulation et les règles vont cesser progressivement pour aboutir à la stérilité naturelle de la femme : c'est la ménopause.

2- Les différentes étapes de la ménopause

La ménopause naturelle se divise en trois différentes étapes, la péri ménopause, la ménopause et la post ménopause (Montero I, Ruiz I & Hernandez I, 1993; Rioux, 1983).

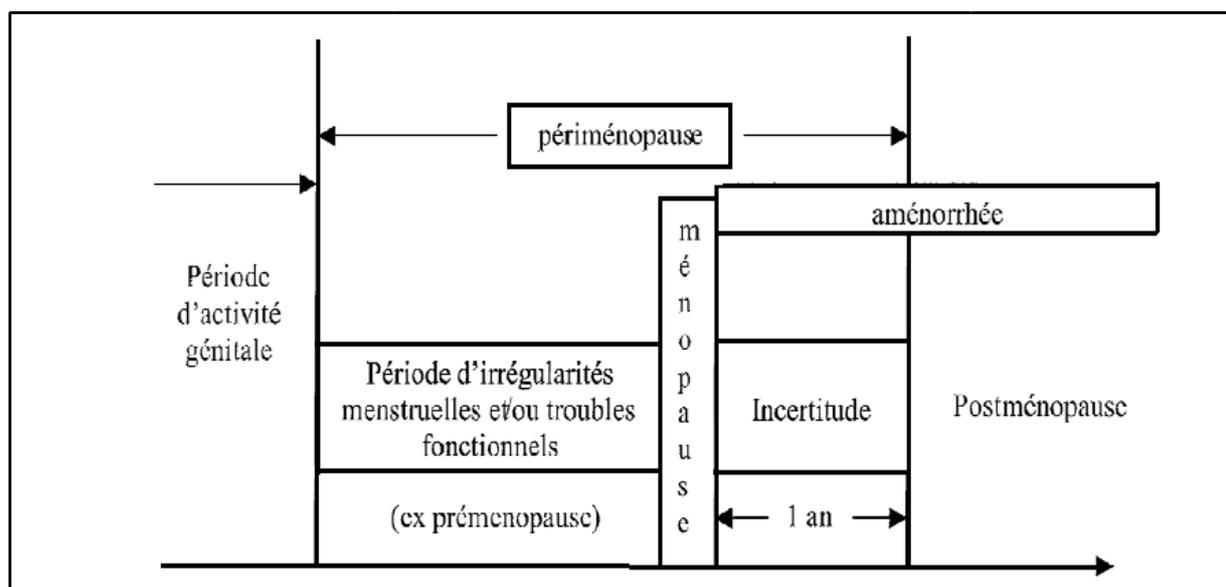


Tableau 1 : Chronologie schématique de la transition ménopausique (Drapier-Faure E., Jamin., 2003).

II-1. La péri-ménopause

La péri-ménopause se situe entre 35 et 60 ans, est d'une durée de 2 à 5 ans et apparaît souvent entre 48 et 52 ans (Tsao et al., 2004).

La péri ménopause est également la période de transition où les cycles menstruels perdent leur régularité et où les changements hormonaux amènent différents symptômes d'instabilité vasomotrice, des troubles de l'humeur et des dysfonctions sexuelles. La phase précoce est surtout marquée par des cycles anovulatoires et par un état d'hyperoestrogénie causant l'hyperménorrhée, et une prise de poids, suivi d'une phase d'hypoestrogénie accompagnée d'oligoménorrhée (Grimes, 2001). Il est classiquement décrit 3 phases (Tableau 2).

Tableau 2 : Phases de la péri-ménopause D'après (Hanesse et Paille., 2006)

Phases	Principales variations observées
<p>Premier temps :</p> <p>La phase folliculaire courte</p>	<p>-Élévation de la FSH en début de cycle.</p> <p>-Accélération de la maturation folliculaire et un pic ovulatoire d'oestradiol plus précoce.</p> <p>-Raccourcissement à une dizaine de jours de la phase folliculaire du cycle.</p>
<p>Deuxième temps :</p> <p>la phase du corps jaune inadéquat</p>	<p>-La FSH poursuit son élévation plasmatique.</p> <p>-Les follicules et les ovulations deviennent rares et de mauvaise qualité.</p> <p>-Un corps jaune inadéquat dont la sécrétion en progestérone tend à diminuer.</p> <p>-Un allongement de la phase folliculaire.</p> <p>-Un raccourcissement de la phase lutéale avec un état d'hyperoestrogénie plasmatique et clinique.</p>
<p>Troisième temps :</p> <p>épuisement du stock folliculaire</p>	<p>-L'épuisement du stock folliculaire entraîne des cycles anovulatoires de plus en plus fréquents avec installation d'une insuffisance lutéale absolue vraie.</p> <p>-La FSH continue son ascension plasmatique, le taux de la LH plasmatique augmente.</p> <p>-La progestérone diminue.</p> <p>-La Concentration de l'oestradiol plasmatique reste variable.</p> <p>-L'hypoestrogénie de fin de cycle s'accroît.</p>

II-2. La ménopause

En 1999, **LOPES et RINGA** définissent ce terme comme une période correspondant à « la cessation des menstruations », à « l'arrêt définitif des règles » ; mais également comme étant « la période de la vie de la femme qui, vers 50 ans, succède à une aménorrhée d'un an secondaire à une insuffisance ovarienne ».

Le mot ménopause vient du grec "mên" et "pausis" qui signifient mois et cessation. L'étymologie du mot ménopause réfère donc précisément à l'arrêt des menstruations. Toutefois, le terme ménopause est souvent utilisé tant par la population en général que par la communauté médicale dans une perspective beaucoup plus large. Les expressions climatère et ménopause sont ainsi souvent employées comme des 4 synonymes et réfèrent à toute la période physiologique associée à la baisse des fonctions ovariennes (**Brenner., 1982; LaRocco ., 1980, Posner ., 1979**).

II-3. Post ménopause

La post-ménopause débute lorsque la femme a atteint la ménopause et se réfère à toutes les années au-delà de la ménopause. Pendant cette période, le risque d'une femme augmente pour des maladies associées aux niveaux d'œstrogène diminués, y compris l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires (**Grube et al., 1999**).

L'âge moyen de la ménopause est actuellement en Europe environ de 50 ans. Dans un certain nombre de cas, rares (1 à 4% de la population), les règles s'arrêtent avant 40ans, on parle alors de ménopause précoce. Parfois, la ménopause ne s'installe qu'après 55 ans, il s'agit alors de ménopause tardive (**Courbière, Carcopino., 2011**).

III. Physiologie de la ménopause

L'origine du phénomène est fortement liée au vieillissement ovarien et à sa répercussion sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce phénomène se réalisant de façon progressive dès l'âge de 38 ans, on distingue donc deux phases successives : la péri ménopause (40–50 ans) et la ménopause installée.

Pendant le péri ménopause, une phase de transition de quelques années s'installe au cours de laquelle les cycles sont anovulatoires. Il existe une insuffisance lutéale causé par la diminution des sécrétions d'inhibine B qui déclenche une augmentation de la FSH à laquelle

participe le ralentissement de la fréquence des pulses de LH en phase lutéale qui provoque une hyperoestrogénie (**Drapier-Faure, 1999**). Donc une altération progressive et fluctuante des fonctions exocrine (ovulations inconstantes) et endocrine de l'ovaire (élévation du rapport FSH et 17β -estradiol).

A la ménopause, le stock de follicules ovariens est définitivement épuisé et la sécrétion d'œstrogènes s'arrête (**Drapier-Faure, 2003**).

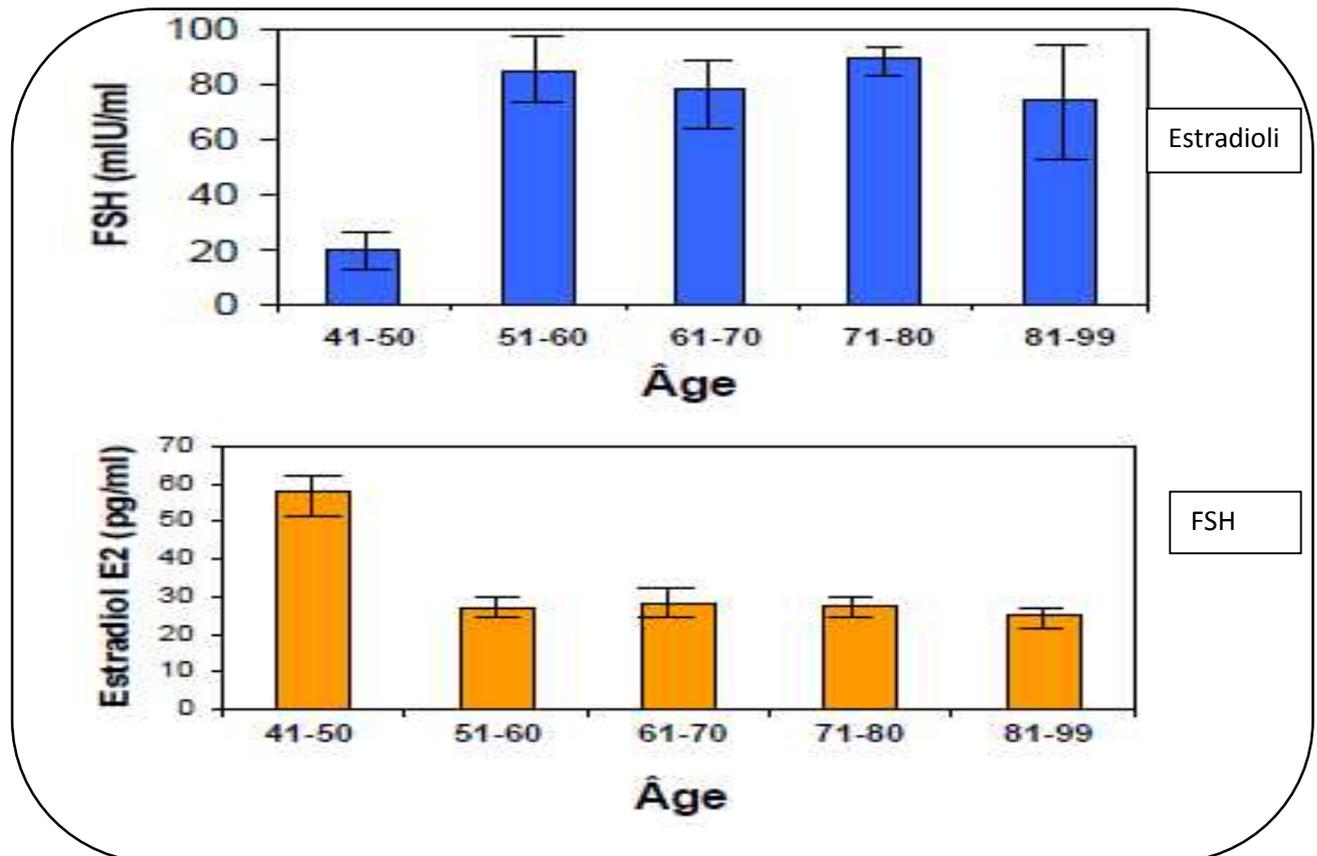


Figure 2 : Les fluctuations hormonales durant la ménopause (Rozenberg S et al., 1988).

1. Diagnostic de la ménopause

Le diagnostic de la ménopause est clinique : elle est affirmée, par convention, après un an d'aménorrhée chez une femme d'âge compatible (**Courbière, Carcopino., 2011**). Elle se manifeste cliniquement par un syndrome climatérique, du fait de la carence œstrogénique. La clinique est largement suffisante pour établir un diagnostic de ménopause (**Rozenbaum, 2007**).

1. Signes cliniques de la ménopause

À la ménopause, la chute des hormones sexuelles peut se faire de façon graduelle, au rythme du processus de vieillissement, la chute brusque du taux d'hormones produit des symptômes souvent plus sévères qui peuvent affecter les attitudes et l'expérience des femmes (Logothetis., 1991, Mccarter., 1982, Montero, Ruiz & Hernandez., 1993; Seaman & Seaman., 1982, Sherwin., 1993).

2.1. Signes à court terme de la carence oestrogénique

1. Les bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes sont des termes désignant l'instabilité vasomotrice. Définies comme des épisodes temporaires périodiques de rougeurs, de sudation et de sensations de chaleur, les bouffées vasomotrices s'accompagnent souvent de palpitations et de sentiments d'angoisse et elles peuvent être suivies de frissons. Ces symptômes apparaissent souvent avant la fin des menstruations ; leur fréquence et leur intensité augmentent à l'approche de la ménopause et elles se poursuivent pendant un certain temps par la suite (McKinlay et al., 1992 ; Dennerstein et al., 2000, Gold et al., 2000).

2. Troubles des organes génitaux

La vulve et le clitoris auront tendance à s'atrophier à la ménopause. La vitesse d'apparition et l'importance de cette atrophie sont variables. Les femmes en surpoids ou obèses auront une sécrétion oestrogénique résiduelle qui ralentira l'apparition des symptômes. Cette atrophie touche également les muqueuses vaginales, provoquant une sensation de sécheresse vaginale, un prurit et dyspareunie dans 20 à 40 % des cas (Rozenbaum, 2002).

3. Troubles urinaires

La ménopause est essentiellement responsable d'infections urinaires favorisées par l'atrophie de la muqueuse et par les modifications de la flore vaginale. La fréquence des infections croît avec l'âge des patientes; plus de 20 % entre 65 et 90 ans. La pathologie génito-urinaire qui réunit l'association d'un prolapsus et de troubles urinaires et / ou de troubles sexuels est un problème particulièrement important dans cette période de la vie. Par sa fréquence élevée, elle doit être recherchée car elle est rarement un motif de consultation (Mares et al., 2007).

4. **Troubles de la peau et des phanères**

Le vieillissement de la peau débute vers 30 ans. La peau perd de son élasticité, s'amincit et des rides apparaissent. La carence hormonale de la ménopause accélère le processus du vieillissement cutané : la peau s'amincit, devient plus rugueuse et donne l'impression d'être sèche. En réalité la teneur en eau de la peau ne se modifie pas mais celle-ci s'appauvrit en fibres élastiques et en collagène, devient plus terne et se ride plus facilement (**Rozenbaum, 2006**).

5. **Troubles du sommeil et la fatigue**

Les troubles du sommeil sont fréquents durant la péri ménopause et ils sont souvent liés aux symptômes vasomoteurs (**Shaver JP, 2000**).

L'insomnie peut entraîner une grande fatigue et une irritabilité pendant la journée ainsi que des difficultés d'apprentissage et de cognition. Etant donné que l'insomnie peut avoir de nombreuses causes autres que celles directement liées à la péri ménopause, il est justifié d'examiner cette situation, surtout si l'insomnie se produit chaque nuit et dure longtemps (**Shaver JP, 2000**).

6. **Modification du poids**

La prise de poids est souvent associée à la ménopause, et, de ce fait, particulièrement redoutée par les femmes en tant que manifestation du « vieillissement ». Or les études qui se sont intéressées à l'évolution du poids en fonction de l'âge mettent en évidence, dès 20 ans, une augmentation linéaire du poids avec les années, sans accentuation particulière à la cinquantaine (**Rozenbaum, 2007**). Les causes sont multiples : diminution des dépenses énergétiques, augmentation de l'apport calorique, redistribution de la masse corporelle avec une augmentation de la masse grasse abdominale et une diminution de la masse maigre.

Masse maigre	↓ Métabolisme de base ↑ Masse grasse
Activité physique	↓ Dépenses liées à l'activité physique
Apports alimentaires	↑ Prise alimentaire chez sujet restreint en cas de stress
Facteurs hormonaux	Répartition du tissu adipeux
Facteurs génétiques	Obésité plus précoce
Facteurs psychologiques	Compensations / Réconforter / Rassurer

Tableau 3 : Facteurs impliqués dans la prise de poids : de la surcharge à l'obésité (Lecerf, 2010).

7. **Modification de la sexualité à la ménopause**

A l'installation de la ménopause et dans les années qui suivent, une majorité de femmes rapportent des modifications de la sexualité à savoir la diminution du désir, de la fréquence et de la qualité des rapports sexuels. La qualité se traduit par la diminution des sécrétions vaginales, la diminution des orgasmes et l'augmentation des dyspareunies (**Lachowsky, 2007**).

8. **Effets psychologiques**

La dépression et l'anxiété sont plus souvent signalées durant la péri ménopause. Les femmes connaissent un stress psychologique plus intense durant la transition vers la ménopause qu'après la ménopause. Il y a un lien entre des humeurs déprimées passagères pendant la péri ménopause et une humeur déprimée avant la ménopause, une période plus longue de transition vers la ménopause et des symptômes ménopausiques plus graves (**Stewart, Boydell et al., 1992., Avis et al., 1994**).

Il y a de fortes chances que les femmes atteintes de dépression sérieuse au moment de la ménopause aient déjà connues antérieurement des incidents de dépression, des syndromes affectifs de post-partum ou des troubles dysphoriques prémenstruels (**Pearlstein, 1995**).

9. Autres troubles

De très nombreux autres troubles sont signalés par les femmes à la ménopause. Sans être spécifiques de la carence en œstrogènes, ils seront cependant souvent améliorés par le traitement hormonal.

Tableau 4 : Fréquences des symptômes en rapport avec la ménopause sur un échantillon de 293 femmes âgées de 45 à 55 ans (Obermeyer, 2004).

Symptômes	%
Bouffées de chaleur	57
Sudations nocturnes	35
Palpitations	19
Douleurs thoraciques	11
Essoufflements	24
Céphalées	58
Vertiges	24
Troubles de sommeil	60
fatigue	45
Engourdissement	45
Douleurs articulateurs	54
Augmentation de poids	22
Troubles digestifs	24
Incontinence urinaire	23
Sècheresse vaginale	27

Trouble de libido	29
Douleurs aux rapports sexuels	11
Problèmes émotionnels	35
Anxiété	38
Nervosité	32
Dépression	32
Modification de l'humeur	44
Impatience	49
Difficulté à se connecter	38
Pertes de mémoire	46
Autres	6

2.2 Signes à long terme de la carence oestrogénique

1. Ostéoporose post ménopausique

La carence ostrogénique induit des modifications du remodelage osseux, par une augmentation de l'activité ostéoclastique, et provoque une perte progressive osseuse dont l'importance varie d'une femme à l'autre. Cette perte commence en péri ménopause et peut aboutir à une ostéoporose.

La solidité osseuse est déterminée par la quantité et la qualité des os. Cette dernière est déterminée par un certain nombre de facteurs, dont le taux de remodelage, la minéralisation osseuse, le fonctionnement des cellules osseuses et la qualité des fibres de collagène (**Papaioannouet., 2010**).

Sur le plan clinique, l'ostéoporose est diagnostiquée, chez les femmes post ménopausées, en présence d'une fracture à la suite d'un traumatisme mineur. Chez les femmes péri ménopausées, l'ostéoporose n'est diagnostiquée qu'en présence de fractures de fragilisation (**Khan et Syed., 2006**).

Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant les indications de l'ostéodensitométrie chez la femme ménopausée datent de 2007 et sont (ANAES, 2007) :

- Antécédent de corticothérapie systémique de plus de 3 mois.
- Un indice de masse corporelle inférieur à 19.
- Ménopause avant 40 ans.
- Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent de premier degré.
- Antécédent documenté d'hypogonadisme prolongé, d'hyperthyroïdie non traitée, d'hyperparathyroïdie primitive et d'hypercorticisme.

2. Ménopause et facteurs métaboliques

À la ménopause la réduction de la masse maigre contribue à la réduction de l'utilisation du glucose, et donc à l'insulinorésistance, de même que la production accrue d'acides gras libres à partir du tissu adipeux périphérique et/ou viscéral. Les acides gras libres d'origine centrale parviennent au foie et stimulent la production de glucose hépatique, ainsi que la synthèse de triglycérides incorporés dans les VLDL (very low density lipoprotein) hépatiques. L'élévation des triglycérides entraîne une réduction du cholestérol HDL (high density lipoprotein) qui accroît les échanges de cholestérol et de triglycérides, en transférant les triglycérides vers les HDL et en transférant le cholestérol des HDL vers les LDL (low density lipoprotein) et les VLDL (Lecerf, 2010).

Ainsi apparaît un profil métabolique associant élévation de la glycémie, des triglycérides, une baisse du cholestérol HDL caractéristique du syndrome métabolique. Il peut également comporter une élévation de la pression artérielle, favorisée par l'accroissement du tissu adipeux producteur d'angiotensinogène. Tout cela rend compte de l'accroissement du risque cardiovasculaire à la ménopause (Lecerf, 2004).

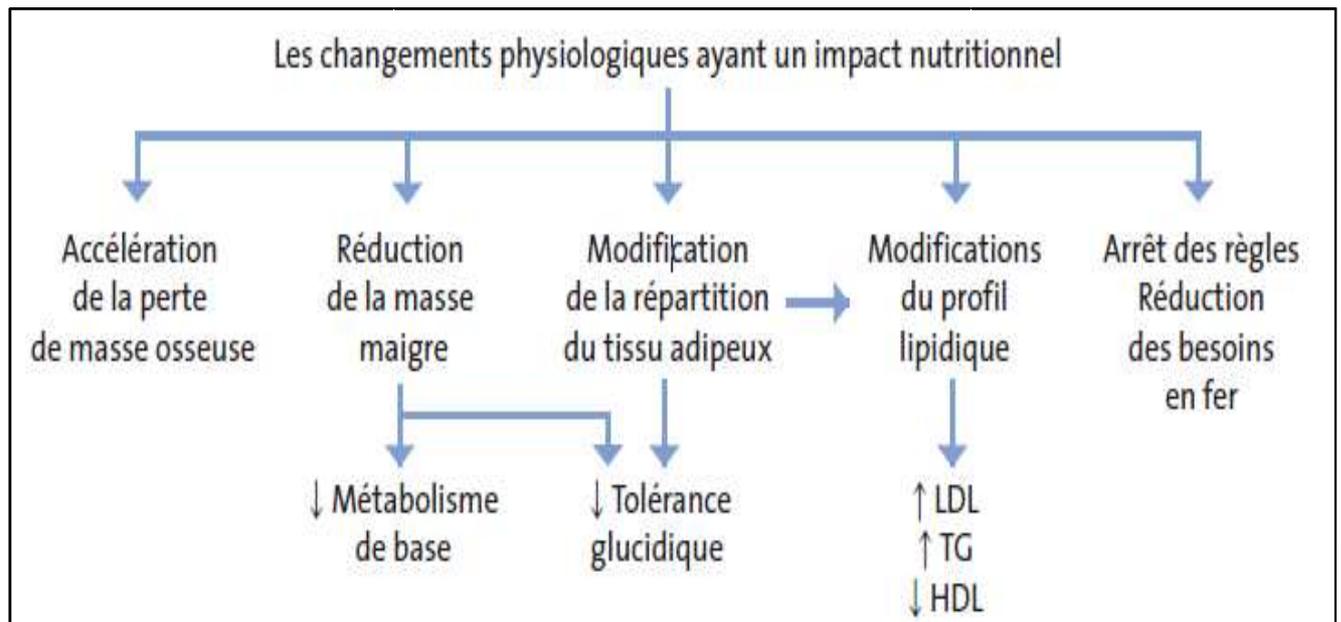


Figure 3 : Impact nutritionnel sur les changements physiologiques (Lecerf, 2004).

IV. Traitement de la ménopause

Le traitement de la ménopause vise à en réduire les symptômes gênants. Il existe des traitements hormonaux mais d'autres solutions peuvent également soulager, comme les nouvelles molécules et la phytothérapie :

IV-1. Traitement Hormonal de la Ménopause (THM)

Le principe de ce traitement est d'associer un œstrogène et un progestatif, ce dernier ayant pour fonction de s'opposer à l'effet proliférant des œstrogènes sur l'endomètre. En cas d'hystérectomie, il n'est donc pas nécessaire d'utiliser de progestatif. Il existe de nombreux produits et voies d'administration des hormones contenues dans le THM, utilisables en France en 2010 (Rozenbaum, 2003) :

- le 17β -œstradiol est l'œstrogène naturel de référence et peut être utilisé par voie orale, percutanée (gel) ou transcutanée (patch).
- si les effets des œstrogènes sur les organes cibles sont identiques pour les diverses voies d'administration, les modifications métaboliques sont différentes et influenceront leur prescription. Car il existe un effet de premier passage hépatique lors de l'utilisation de la voie orale, induisant la synthèse de protéines hépatiques avec un effet métabolique délétère tel que

la diminution de l'antithrombine III ou l'augmentation des triglycérides et des substrats de la rénine.

- **les progestatifs** utilisables sont répartis en plusieurs groupes : la progestérone naturelle et son isomère, la dydrogesterone ; les dérivés de la 17-OH-progestérone, enfin, les dérivés de la 19-norprogestérone.

IV-2. Effets bénéfiques du traitement hormonal de la ménopause

a. Amélioration des troubles du climatère

L'efficacité du traitement hormonal sur les troubles du climatère a été prouvée par de nombreuses études randomisées. Le traitement hormonal de la ménopause améliore les bouffées de chaleur, les sudations nocturnes et la sécheresse vaginale.

b. Prévention de l'ostéoporose

Le traitement hormonal de la ménopause a démontré un effet préventif de la perte osseuse post ménopausique mesurée par ostéodensitométrie. Avec le traitement hormonal de la ménopause, l'augmentation de densité minérale osseuse est particulièrement nette la première année, puis tend vers un plateau ; elle est dose dépendante et s'observe avec tous les schémas thérapeutiques. Après arrêt du traitement hormonal de la ménopause, la perte osseuse est accélérée. Le traitement hormonal a constitué pendant près de 50 ans la thérapeutique la plus largement utilisée dans tous les pays pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose (**Ribot, 2005**).

c. Amélioration de la sexualité

Sous traitement substitutif, plusieurs études américaines ont montré une augmentation de la lubrification vaginale et une amélioration de la sensibilité cutanée vulvaire. L'oestrogénothérapie améliore la libido, l'activité sexuelle, le plaisir, la capacité orgasmique et les fantasmes (**Lachowsky, 2007**).

d. Effet protecteur sur le cancer colorectal

Le traitement hormonal de la ménopause par oestroprogestatif a un rôle protecteur vis-à-vis du cancer colorectal, qui semble plus marqué pour le cancer du colon (**AFSSAPS/ANAES, 2004**).

e. Amélioration de la qualité de vie

Le THM est efficace sur le syndrome climatérique en moins de 1 mois, qu'il s'agisse des œstrogènes seuls ou en association à un progestatif, et ce quelle que soit la voie d'administration. Parallèlement, il améliore le sommeil, la fatigue, l'humeur et la sécheresse vaginale.

Les trois études d'intervention, **PEPI, HERS et WHI**, ont montré des effets bénéfiques sur la qualité de vie des femmes symptomatiques.

IV-3. Les risques liés au traitement hormonal de la ménopause

1. Cancer du sein (Gompel, 2010)

Le risque de cancer du sein est corrélé à l'imprégnation œstrogénique. Comme le résume la « mise au point du THM » de l'AFSSAPS de juin 2006, « le THS prolonge l'imprégnation œstrogénique naturelle et place la femme traitée à un niveau supérieur à celui d'une femme du même âge non traitée. ». En revanche, un sur-risque de cancer du sein est formellement démontré pour une durée d'utilisation supérieure à cinq ans (**AFSSAPS/ANAES, 2004**).

2. Risque de cancer de l'endomètre

Le traitement hormonal de la ménopause par œstrogènes seuls augmente le risque de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif en traitement continu (et non séquentiel) à un œstrogène annule le risque du cancer de l'endomètre (**AFSSAPS/ANAES, 2004**).

3. Effets cardio-vasculaires

L'ensemble des études montre que le traitement hormonal de la ménopause par œstroprogestatifs ou œstrogènes seuls n'exerce pas d'effet protecteur sur la maladie coronarienne. Il existe même une augmentation du risque coronarien sous traitement chez des femmes dont le risque cardio-vasculaire est bas (**AFSSAPS/ANAES, 2004**).

4. Risque thromboembolique veineux

Il existe une élévation du risque de maladie veineuse thromboembolique sous THM oestroprogestatif, surtout la première année du traitement. Ce risque augmente avec l'âge et pourrait dépendre de la voie d'administration des estrogènes et du type de progestatif : des études récentes confirment les résultats de l'étude **ESTHER** (**Canonico et al., 2007**) et apportent de nouvelles preuves en faveur de la sécurité d'emploi des estrogènes transdermiques et de la progestérone.

5. Incontinence urinaire

En février 2005, les données concernant la fréquence des incontinenances urinaires dans les essais **WHI** ont été publiées. Le traitement hormonal aggrave la fréquence des mictions chez les femmes incontinentes. Chez des femmes jusque-là continentales avant l'instauration du traitement hormonal, la fréquence des incontinenances d'efforts apparues sous traitement est nettement supérieure par rapport au groupe placebo. Les données de l'étude **HERS** convergent avec les résultats de l'étude **WHI**.

V- Ménopause et la glande thyroïdienne

V-1. Glande thyroïde

V-1.1 Anatomie (figure 4) :

Organe en forme de papillon, la glande thyroïde est située dans la partie antérieure du cou ; elle repose sur la trachée, juste au dessous du larynx. C'est deux lobes latéraux sont relié par une masse de tissu, l'isthme. La thyroïde est la plus grande des glandes purement endocrine et son irrigation (fournie par des artères thyroïdiennes supérieurs et inférieurs) est extrêmement abondante, ce qui complique énormément les interventions chirurgicales qui la touchent (**Marieb E, 2005**).

La glande thyroïde est une structure de petite taille mesurant environ 4 cm en largeur et 3 cm en hauteur, à peine palpable. Cette glande est en contact avec la trachée, l'œsophage est situé en arrière. D'autre part, sur sa face postérieure, sont placées quatre glandes parathyroïdes et deux nerfs récurrents : deux petits nerfs qui commandent la mobilité des cordes vocales. Elle comporte un mince corps pyramidal et deux lobes latéraux (**Van Camp, 2007**).

Chez l'homme adulte, la glande thyroïde pèse environ 25 à 30g. Son poids est plus important au moment de la puberté et la période post pubertaire. Par suite après 50 ans, son poids diminue progressivement. Chez la femme, le poids de la glande thyroïde augmente passagèrement a chaque étape de la vie génitale (puberté, grossesse et ménopause) (**Docourt J, 1988**).

L'isthme, qui est une mince couche de tissu thyroïdien, mesure en moyenne 0,5cm d'épaisseur ,2cm de largeur et 2cm de hauteur. Sa face postérieure réponde au 2ème et au 3ème anneau trachéal. Elle est fixée a la face antérieur de la trachée par le ligament antéro-médian (**Kamina P, 2002**).

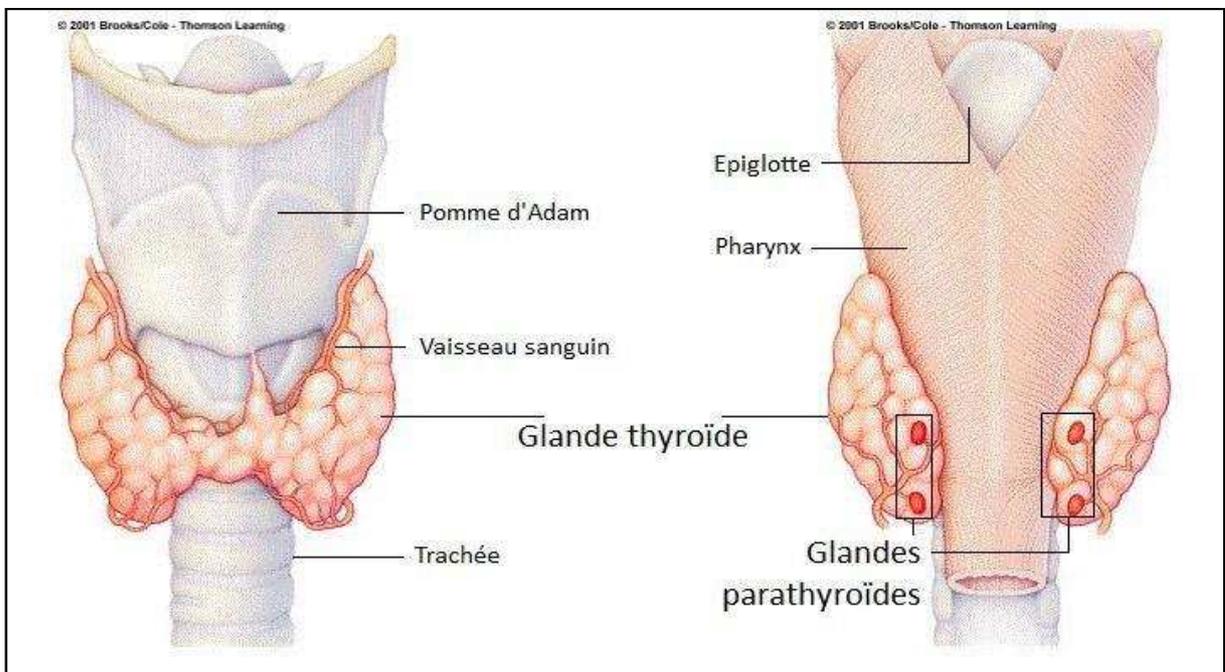


Figure 4 : Schéma anatomique de la glande thyroïde (Jean Tramalloni, Herve Monpeyssen., 2006).

V.1.2 Vascularisation et énervation (Figure 5) :

1. Vascularisation :

La glande thyroïde est richement vascularisé selon (**Chevrel JP et Fontaine C., 2012**), cette glande est vascularisée par :

-

- L'artère thyroïdienne supérieure, qui est une branche de l'artère carotide externe ; elle descend vers le pôle supérieur du lobe thyroïdien, puis se divise en trois rameaux qui tombent en pluie, juste avant de l'atteindre.

- L'artère thyroïdienne inférieure, qui est une branche du tronc thyro-cervical. Elle est longue et aborde la loge thyroïdienne, ou elle se divise, en regard de l'union du tiers moyen et du tiers inférieur du lobe en une série de rameaux, dont trois à destinées glandulaire

- L'artère thyroïde INA ou moyenne (artère de Neubauer), inconstante, c'est une branche collatérale, elle est née de la crosse de l'aorte, monte devant la trachée pour atteindre le bord inférieur de l'isthme, ou elle s'anastomose avec l'arcade infra-isthmique.

La glande thyroïde est ainsi richement vascularisée par plusieurs pédicules artériels qui sont anastomosés entre eux, à la fois à l'intérieur de la glande et à sa surface, au dessus ou au dessous de l'isthme. Les veines forment à la surface de la glande thyroïde un riche réseau anastomotique.

De ce réseau naissent des branches de calibre et de nombre variable. Elles peuvent être classées en plusieurs groupes :

1. La veine thyroïdienne supérieure qui se dégage du pôle supérieur du lobe, accompagne l'artère thyroïdienne supérieure et se draine dans la veine jugulaire interne.
2. Les veines thyroïdiennes moyennes qui se jettent directement dans la veine jugulaire interne.
3. Les veines thyroïdiennes inférieures qui se détachent du pôle inférieur du lobe et du bord inférieur de l'isthme, pour se drainer dans la partie inférieure de la veine jugulaire interne et la veine brachio-céphalique gauche.
4. Les veines dorsales enfin, vont rejoindre le drainage veineux du larynx

Ce très riche réseau artériel et veineux rend la dissection de la glande thyroïde délicate. Selon (**Kamina P, 2002**), la glande thyroïde est la plus irriguée de l'organisme, elle reçoit entre 80 et 120 ml de sang par minute.

5. Drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique de la glande thyroïde se fait vers des troncs collecteurs qui suivent le trajet des branches veineuses et rejoignent les nœuds lymphatique de la veine jugulaire interne (Chevrel JP et Fontaine C, 2012).

6. Enervation :

L'énervation de la thyroïde est assurée par le nerf thyroïdien qui est constitué de fibres parasympathiques post ganglionnaire, provenant du nerf laryngé crânien et de fibre sympathique post ganglionnaire émergeant du ganglion cervical crânien (Vigreux C, 2009)

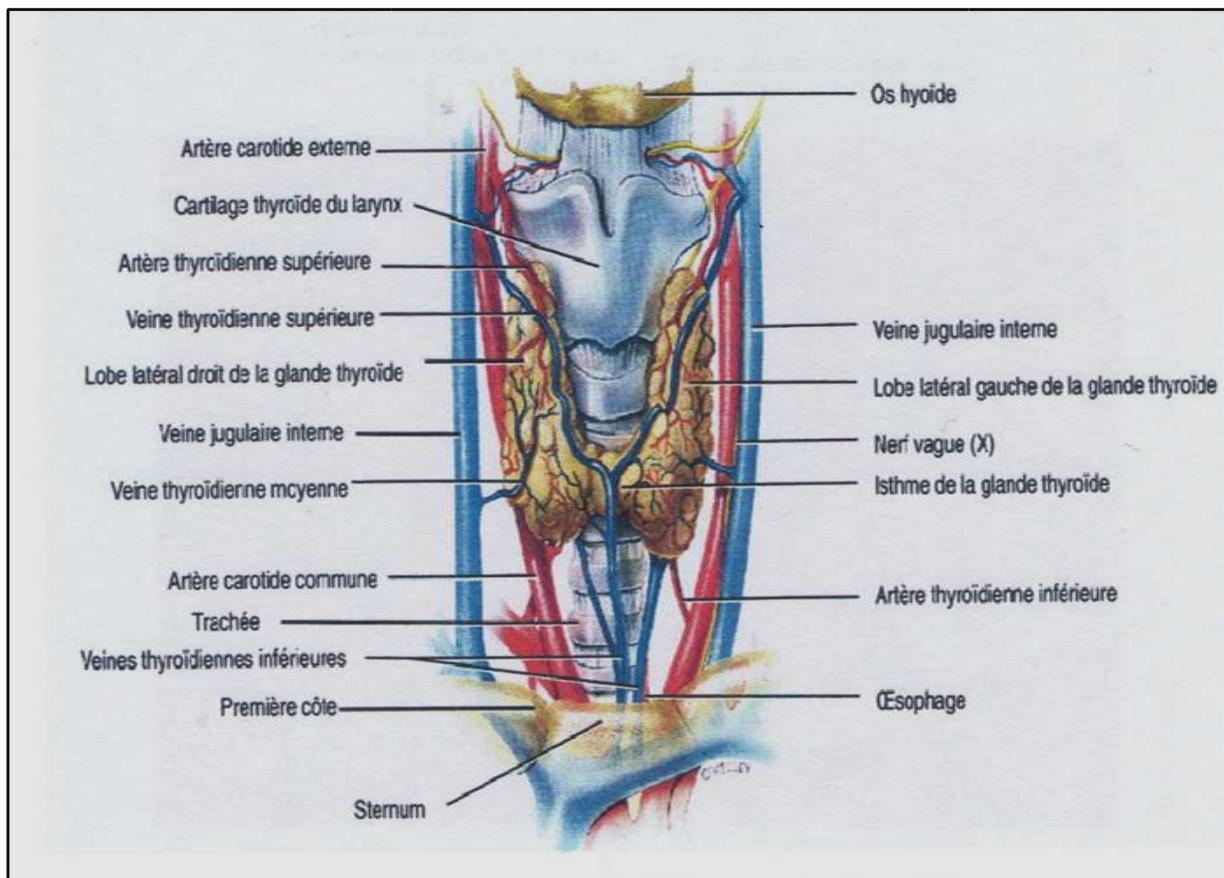


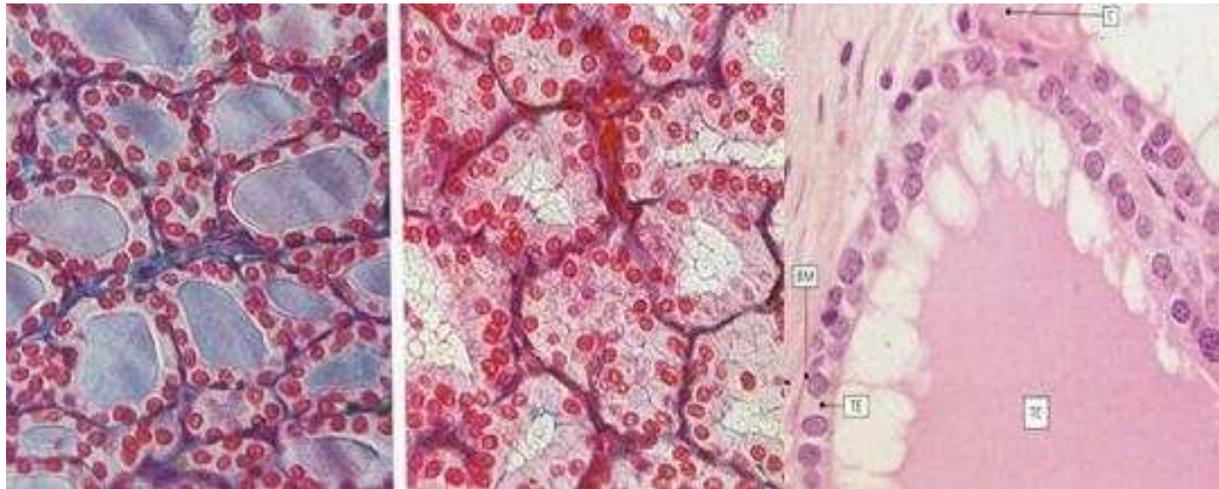
Figure 5 : Vue postérieure de la glande thyroïde (Leclere J et Al., 2001).

V.1.3 Histologie (Figure 6) :

Le parenchyme thyroïdien constitue de multiples unités fonctionnelles appelées follicules. Chaque follicule est tapissé par une couche de cellule épithéliale appelée

(thyrocytes). Le follicule qui ressemble à un sac contient le colloïde, une substance gélatineuse formée de thyroglobuline et d'autres protéines iodées.

L'aspect du follicule thyroïdien change de forme selon son activité. Quand il est au repos, les thyrocytes sont aplatis ménageant une grande cavité centrale et lorsque le follicule est activé, les cellules colloïdes se rétrécissent. (Jean-Pierre W, 2011)



Thyrocytes au repos

Thyrocytes en activité

Thyrocytes au repos

**Figure 6 : Les différents états d'activité de la glande thyroïde, objectif : *40, * 100.
(Kuhnel W, 1995).**

V.1.4 Physiologie de la glande thyroïde :

V.1.4.1 La régulation de la fonction thyroïdienne :

La glande thyroïde assure la synthèse et produit deux hormones thyroïdiennes qui sont la tétraïodothyronine, ou thyroxine (T4), et la triiodothyronine (T3) (D.Reinwein, G.Benker., 2000). La sécrétion d'hormone thyroïdienne est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et dépend de l'apport iodé (Mallet L et all , 2003).

Elle est très contrôlée et passe par un rétrocontrôle négatif. Une très faible concentration de la T4 fait augmenter la TSH. Cela montre que les variations de la concentration d'hormones thyroïdiennes libres provoquent des variations subcliniques de la TSH (Fischli F, 2012).

Les causes sont dues à :

1. L'absence de transport actif de l'iode
2. Une anomalie de synthèse de la thyroglobuline
3. L'absence des iodations des hormones thyroïdiennes
4. Des anomalies des synthèses enzymatiques (**D.J.P Willem, 2011**).

V1.4.1.1 Métabolisme de l'iode

L'iode est un élément fondamental de fonctionnement de la thyroïde. L'iode entre dans la composition des hormones secrétées par cette glande pour réguler de très nombreuses fonctions de l'organisme tant au niveau métabolique que tissulaire : développement de l'organisme, modification de l'activité d'un grand nombre d'enzyme, fonctionnement de système cardio-vasculaire, régulation de la température corporelle (**D.J.P Willem, 2011**).

Les besoins de l'iode varient selon l'âge, les apports recommandés par l'OMS en 2014 sont :

1. 150 µg /j chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans
2. 200 µg /j chez la femme enceinte ou durant l'allaitement.
3. 50 µg /j chez l'enfant de 0 à 12 mois, l'augmentation étant progressive avec l'âge.
4. 50 µg /j chez l'enfant de 0 à 12 mois, l'augmentation étant progressive avec l'âge.
5. 90 µg /j chez le prématuré qui a des pertes urinaires d'iode importantes.

Nos besoins physiologiques journaliers devraient être couverts par nos apports alimentaires (**A.Perez-Martin, 2007**). La physiologie de l'iode se confond avec celle des hormones thyroïdiennes. La présence de la tyrosine, un acide aminé est nécessaire pour fixer l'iode et donner naissance aux hormones thyroïdiennes (**D.J.P W, 2011**).

V.1.4.1.2 La synthèse des hormones thyroïdiennes (Figure 7) :**a) Oxydation de l'iode :**

La transformation de l'iode minéral apporté par l'alimentation qui est capté par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable pour l'hormone- synthèse, ces sous la dépendance d'une peroxydase thyroïdienne .Il s'agit d'une enzyme liée à la membrane qui reconnaît trois substrats : l'iode, la thyroglobuline et H₂O₂.

Les iodures sont oxydés (par élimination d'électron) et transformés en iode (**Elaine.N.Marieb Katja Hoehn, 2015**).

6. Iodation :

Pratiquement, en même temps que l'iode est oxydé se produit la liaison de l'iode à la tyrosine, cette liaison se produit alors que les tyrosines sont déjà incluses dans la thyroglobuline. La fixation d'un atome d'iode conduit à moniodotyrosine (MIT), tandis que la liaison de deux atomes d'iodes produit la diiodotyrosine (DIT). (**A.Perez -Martin, 2007**).

c) Couplage :

La peroxydase thyroïdienne catalyse le couplage des MIT et DIT pour produire les thyronines ou les hormones thyroïdiennes. Ceci indique que les iodotyrosines sont situées de telle façon sur la thyroglobuline qu'elle puisse interagir avec l'enzyme pour être coupée.

Sur le plan pratique, seules le tri et tétraïodothyronines résultant respectivement et qualitativement libéré les hormones thyroïdiennes. Le couplage des iodotyrosines est sous la dépendance d'une peroxydase stimulée par la TSH et inhibée par un excès d'iode ou les antithyroïdiens de synthèse. (**Etienne L, 2011**).

d) Stockage :

Les hormones sont stockées dans la thyroglobuline. La thyroglobuline porteuse d'hormones thyroïdiennes et alors stockée dans la cavité colloïde (réserve thyroïdiennes pour 2 à 3 mois (**W.Ganong, M.Jobin., 2005**).

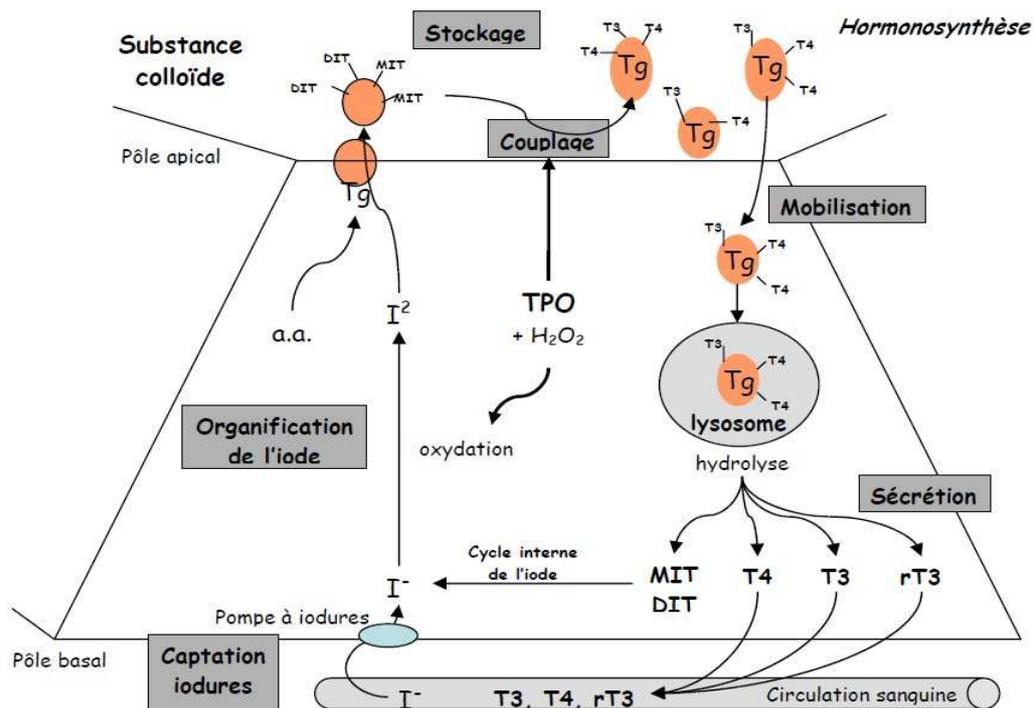


Figure 7 : Synthèse, stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes (Sherwood L, 2000).

V.1.4.1.3 la sécrétion des hormones thyroïdiennes :

a) Thyroglobuline :

La cellule thyroïdienne sollicitée par la TSH phagocyte la thyroglobuline par pinocytose au pôle apical de la cellule. IL y a migration des lysosomes qui contiennent des enzymes protéolytiques et dégradation de la thyroglobuline Par ces enzymes.

Les iodotyrosines (T_3 et T_4) sont désodées par une désalogénase et l'iode est récupéré par la cellule thyroïdienne et passe dans la circulation. Cette étape de la libération des hormones est contrôlée par la TSH.

Elle est bloquée par les antithyroïdiens de synthèse et par les sels de lithium. (DR .THIE, 2007).

b) les hormones thyroïdiennes circulantes (Tableau05) :

La TBP désigne les protéines plasmatiques transporteuses (Thyroxine Binding Protéine) est constituée de :

1. Thyroxine Binding Globuline (TBG) : elle transporte la T3 et T4.
2. Thyroxine Binding Prealbumine (TBPA) : elle transporte uniquement la T4.
3. Albumine : sérique non spécifique transporte uniquement la T4.

Une petite partie des hormones est libre dans la circulation (0.003 % de la T4 et 0.4 % de la T3) Malgré sa faible proportion, cette fraction d'hormones libres exerce différentes effets métaboliques et régule la sécrétion de TSH au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. (M.Chir, 2004).

Tableau 5 : Protéines plasmatiques des hormones thyroïdiennes (D.Reinwein, 2000).

Protéine porteuses	Poids			Totale des hormones
Thyroxine Binding Globuline(TBG)	50000	+	+	60
Thyroxine Binding Pré albumine(TBPA)	70000	+		30
Albumine	65000	+		10

V.1.4.1.4 Mécanisme d'activité des hormones thyroïdiennes :

La T3 et T4 traversent la membrane plasmatisque, T4 est désiodée à l'intérieur de la cellule en T3 active ou T3R inverse. La T3 active se fixe sur une protéine de transport et migre dans le cytosol vers le noyau cellulaire et se fixe sur un récepteur nucléaire. Elle agit de cette façon sur les synthèses protéiques (Dr.Thie P, 2007).

V.1.4.1.5 La régulation des fonctions thyroïdiennes (Figure 8) :

Cette régulation s'effectue à deux niveaux :

1) Régulation périphérique :

Elle concerne les ajustements de l'utilisation et l'efficacité des hormones thyroïdiennes au niveau des tissus périphériques dans certaines affections graves par exemple : les maladies chroniques (William G, 2005).

2) Régulation centrale de la sécrétion :

a) Contrôle hypothalamo-hypophysaire :

Par la TRH qui stimule la synthèse et la libération de TSH. La dopamine et les substances dopaminergiques inhibent la sécrétion basale de TSH .la somatostatine inhibe la réponse de la TSH à la TRH.

b) Contrôle par les hormones thyroïdiennes :

Rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la TSH et de la TRH par T3 et T4 (M.Chir, 2004).

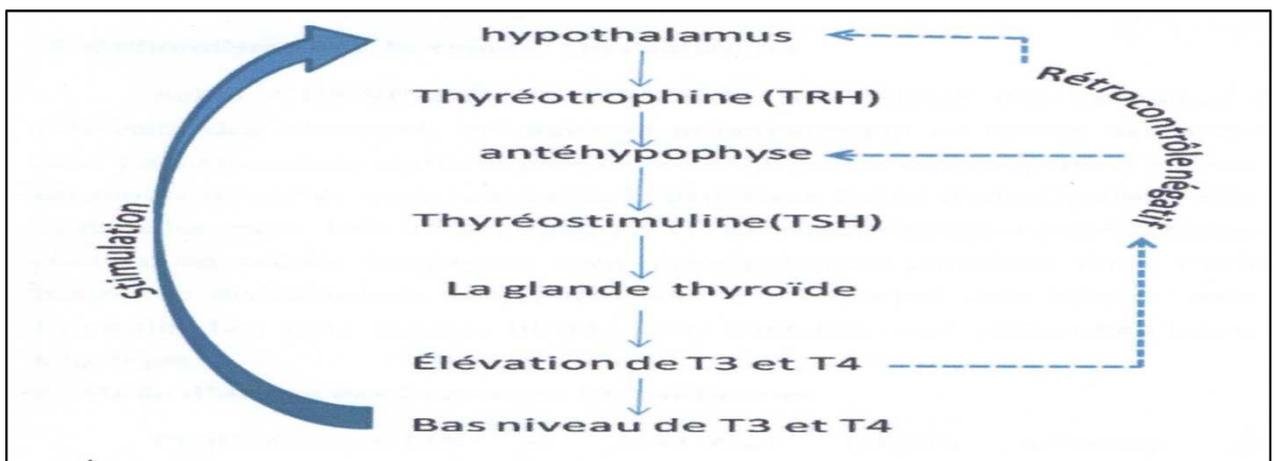


Figure 8 : régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Brooker C, 2006)

V.1.5 Les effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme (Merieb E, 2005).

Processus ou système touché	Effets physiologique normaux	Effets de l'hyposécrétion	Effet de l'hypersécrétion
Métabolisme basal / régulation de la température	Stimule la consommation de l'oxygène et accélère le métabolisme basal. Augmente la production de la chaleur. Facilite les effets du système nerveux sympathique.	Diminution du métabolisme basal et la température corporelle. Intolérance au froid. Perte d'appétit. Gain de poids.	Augmentation du métabolisme basal. Augmentation de la température corporelle. Augmentation de l'appétit. Perte pondérale.
Système tégumentaire	Favorise l'hydratation de la peau et stimule son activité sécrétrice	Peau pale , épaisse et sèche et œdèmes faciale. Cheveux rudes et épais	Peau rouge, mince et humide , cheveux fin et ongles minces
Système génital	Permet le fonctionnement normal des organes génitaux et stimule la lactation chez la femme.	Diminution de la fonction ovarienne. Stérilité et diminution de la lactation	Chez la femme diminution de la fonction ovarienne. Chez l'homme, impuissance
Système nerveux	Favorise le développement du système nerveux chez le fœtus et le nourrisson. Nécessaire au fonctionnement du système nerveux chez l'adulte	Chez l'enfant, ralentissement du développement cérébral, arriération mental et chez l'adulte, diminution de l'aptitude mental, dépression, paresthésie, troubles de ma mémoires, diminution des réflexes	Irritabilité Agitation Insomnie Exophtalmie Changement de la personnalité
Système cardiovasculaire	Favorise le fonctionnement normal du coeur	Diminution de l'efficacité de l'action de pompage du cœur. Diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.	Augmentation de la fréquence cardiaque et palpitation. Hypertension artérielle. si prolongée, cause l'insuffisance cardiaque

Système osseux	Favorise la croissance et la maturation du squelette	Chez l'enfant , retard de la croissance, arrêt de la croissance squelettique, proportion inadéquates du squelette et chez l'adulte, douleurs articulaires	Chez l'enfants, croissance squelettique excessive au début, suivie par la soudure précoce des cartilages épiphysaire et l'atteinte d'une faible taille et chez l'adulte, déminéralisation squelettique
Système digestif	Favorise la motilité du tonus gastro-intestinaux. Accroisse la sécrétion sucs gastriques	Diminution de la motilité, de l'activité sécrétrice et du tonus gastro-intestinaux et une constipation.	Motilité gastro-intestinale excessive. Diarrhée et augmentation de l'appétit.
Système musculaire	Favorise le développement et le fonctionnement des muscles.	Hypotonie, myalgie et crampes musculaire.	Atrophie et faiblesse musculaires.
Métabolisme des glucides, des lipides et des protéines	Favorise le catabolisme du glucose et de la production d'énergie pour la synthèse des protéines, mobilise les lipides et facilite la synthèse hépatique du cholestérol	Diminution du métabolisme du glucose. Augmentation des taux sanguins de cholestérol et des triglycérides Diminution de la synthèse des protéines. Œdèmes.	Augmentation du catabolisme du glucose, des lipides et protéines. Perte pondéral. Diminution de la masse musculaire.

Les deux hormones de la thyroïde, la thyroxine et la tri iodotyrosines (la seconde étant 10 fois plus active que la première) agissent sur les cellules de presque tous les tissus (à l'exception de certains organes adultes : l'encéphale, la rate, les testicules, l'utérus et la glande thyroïde elle-même).

On leur prête ainsi un nombre important d'actions :

- Elles activent tous les métabolismes (lipidique, protéinique et glucidique), ont un effet calorigène, favorisent le développement du système nerveux chez le fœtus et le nourrisson et sont essentielles au fonctionnement du système nerveux chez l'adulte.
- Elles favorisent également le fonctionnement normal du cœur, la croissance et la maturation du squelette ainsi que le développement et le fonctionnement des muscles.
- Elles permettent le fonctionnement normal des organes génitaux et stimulent la lactation chez la femme, elles favorisent la mobilité et le tonus gastro-intestinal et sont nécessaires à l'hydratation de la peau.

V.5.1 Effets sur les métabolismes :

1. Ces hormones augmentent la consommation d'oxygène et la thermogénèse : le métabolisme basal est plus élevé.
2. La lipogénèse et la lipolyse sont sous la dépendance du fonctionnement de la thyroïde. On constate qu'une augmentation de la T3 et T4 diminue les concentrations sanguines de LDL et de cholestérol. La synthèse hépatique du cholestérol est stimulée, mais la dégradation de celui-ci l'est plus encore.

L'hyperthyroïdie provoque une augmentation de la production de glucose et de son utilisation ayant pour conséquence une glycosurie et une hyperglycémie postprandiale excessive en cas de surplus d'hormones thyroïdiennes.

Sur le métabolisme des protéines, on observe qu'à doses physiologiques, les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes grâce à une action directe et indirecte, en stimulant d'autres substances anabolisantes comme les glucocorticoïdes. Cependant, à doses trop élevées, elles ont un effet catabolisant (**Hazard J., Perlemuter L., 2000**).

V.5.2 Effets spécifiques au niveau des différents tissus :

3. **Os et squelette** : Les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur la synthèse et la destruction osseuse, la destruction étant quand même un peu plus active que la synthèse. Par conséquent, une ostéoporose peut apparaître dans les hyperthyroïdies, réversible au retour à l'euthyroïdie.
4. **Muscles et cœur**: Ces hormones ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine. Au niveau cardiaque, la T3 et la T4 ont un effet chronotrope (augmentent la fréquence cardiaque), ionotrope (augmentent la force de contraction), et dromotrope (facilite la vitesse de conduction). Les muscles lisses sont également concernés, comme ceux impliqués dans la motilité intestinale : une augmentation du métabolisme thyroïdien les stimule, accélérant le transit jusqu'à provoquer une diarrhée.
5. **Le système nerveux**: Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux. Une carence à la naissance ou pendant les premières années de vie peut conduire à un retard mental plus ou moins important. Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, le sujet devient léthargique. Au contraire, un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est hyper-irritable et réagit excessivement à son environnement.
6. **Le système reproducteur**: La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité (**Leclère J. et al, 2001**)

V.6 Physiopathologie de la thyroïde :

V.6.1 Examen clinique de la thyroïde :

Habituellement, une thyroïde n'est pas visible, mais elle est facilement accessible et palpable le médecin vérifie la position des cartilages, la thyroïde, le cricoïde et les cartilages trachéaux lorsqu'ils sont accessibles.

L'examen ne se limite pas à l'inspection et à la palpation du cou et de la thyroïde, il se prolonge par l'analyse de divers ensembles fonctionnels (**D.J.P Willem, 2011**). En présence des symptômes cliniques thyroïdiens, le praticien doit demander une exploration échographique et scintigraphique, devant une affection thyroïdienne cliniquement diagnostiquée (**D.Achy Osseybertin, 1997**).

V.6.2 Hyperthyroïdie :

V.6.2.1 Définition :

L'hyperthyroïdie se définit comme l'ensemble des signes clinique et biologique provoqué par des taux élevés d'hormones thyroïdiennes libre, dont la régulation physiologique est abolie. Cette hyper thyroïdien est pathologique dans la mesure où elle n'est pas freinable spontanément (**Ingre K, 2008**).

Selon (**Chabre B ,2005**), l'hyperthyroïdie vraie est une hyper activités de toute, ou d'une partie de la thyroïde. L'augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes s'accompagne d'une augmentation de la captation iodée, qui peut être mise en évidence par scintigraphie à l'iode 123.

V.6.3 Hypothyroïdie :

V.6.3.1 Définition :

L'hypothyroïdie correspond à une diminution de l'activité de la glande thyroïde et à une insuffisance de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, principalement les hormones T3 et T4. Un taux faible de T4 associé à un taux élevé de TSH dénote une hypothyroïdie (**Benhaberou-Brun D, 2014**).

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 (**Babara M, 2010**).

V.6.3.2 Symptômes :

Les symptômes de l'hypothyroïdie sont liés au ralentissement du métabolisme. Ils dépendent de l'importance du déficit en hormones thyroïdiennes et apparaissent souvent de manière très progressive. Certaines personnes ne présentent aucun symptôme; seul le bilan sanguin permet alors d'établir un diagnostic.

1. Etat général : fatigue et difficulté à démarrer le matin ; sensibilité au froid, variation du poids, rétention d'eau, peu de transpiration, hypoglycémie.
1. Système nerveux et cerveau : dépression, nervosité, instabilité émotionnelle, mauvaise mémoire et concentration, insomnie, vertige.
2. Yeux / oreilles : vision floue et trouble de l'audition avec vertige.
3. Digestion : constipation, digestion difficile flatulences.
4. Système reproducteur : règle trop ou peu abondantes, fausses couches à répétition, stérilité.
5. Gorge / voix : élocution lente, voix rauque, langue épaisse.
6. Système cardiovasculaire : palpitation, battement de cœur lente.
7. Muscle / squelette : faiblesse, mouvement lents, crampes et douleurs musculaires, articulations douloureuses.
8. Phanères : perte de cheveux, cheveux secs, peau sèche, ongles cassants (**D.J.P Willem, 2011**).

V.6.3.3 Causes :

9. Les médicaments : pilules contraceptives, cytotoxiques, chimiothérapie.
10. Chirurgie thyroïdienne : ablation de la glande.
11. Traitement de l'hyperthyroïdie par iode radioactif.

12. Carence en iode : goitre endémique (**Sophie Gariépy Major D.O ,2007**).

V.6.3.4 Facteurs :

L'Hypothyroïdie peut affecter la personne à n'importe quel âge mais il y a quelques facteurs de risque qui augmentent la probabilité de se développer. Ces facteurs de risque sont décrits ci-dessous

I. Organiques :

1. Modification de la fonction ovarienne
2. La grossesse (activité hormonale et immunitaire très élevée)
3. Micro-organismes (bactéries, virus, champignons, toxines)
4. Atteinte de la glande thyroïde (**Jean Louis W, 2010**).

II. Génétiques :

5. Système immunitaire : maladie auto-immune (**Perlemuter L, 2003**).

V.6.3.5 Impact de l'hypothyroïdie chez les femmes :

6. Tout peut commencer dès la puberté qui peut être perturbée.
7. La grossesse : la glande thyroïde produit d'avantage d'hormones thyroïdiennes tandis que les ovaires sécrètent d'avantage d'œstrogènes et de progestérones.
8. Les règles abondantes : causent une fuite de fer et donc une anémie.
9. La période du post-partum : toutes les femmes qui vivent une dépression après un accouchement (**D.J.P Willem ,2011**).

V.6.3.6 Traitement officiel :

Les traitements de l'hypothyroïdie sont substantifs et sont associées à un régime alimentaire riche en iode, sélénium et zinc (**Solange L, 2011**).

On peut trouver en pharmacie ces deux hormones thyroïdiennes de synthèse. La T4 est commercialisée sous le nom de thyroxine ou levothyrox présenté sous forme de comprimés sécables ou en gouttes.

On dispose aussi de la thyroxine en ampoules injectables ou buvables disponibles en milieu hospitalier que l'on prescrit lorsque survient un coma ou des troubles de la déglutition **(D.J.P Willem ,2011)**.

Le traitement est par l'hormonothérapie : la dose de lévothyroxine dépend essentiellement du poids de la personne **(Vaidya et Pearce., 2008)**.

V.7 la ménopause et la fonction thyroïdienne :

Chez la femme, les troubles thyroïdiens ne sont pas toujours liés à la ménopause, mais on assimile souvent les deux car ils apparaissent souvent durant la même tranche d'âge, entre 40 et 60 ans. La ménopause et les troubles thyroïdiens ont des symptômes en commun : troubles de l'humeur, troubles du sommeil, dépression,...qui s'amplifient à la ménopause, en raison des fluctuations des hormones ovariennes (changement de l'équilibre hormonal)

La ménopause est responsable des modifications fonctionnelles thyroïdiennes en raison de la chute des œstrogènes. Les taux circulants de TGB ne s'abaissent guère au moment de la ménopause, probablement en raison d'une augmentation parallèle, spécifiquement lié au vieillissement. L'impact réel de la ménopause sur la fonction et /ou l'expression des dysfonctions thyroïdiennes est imparfaitement connu en raison de faible nombre d'études et de la multiplicité des facteurs confondants. **(Jean Louis W, 2010)**.

V.7.1 Effets des œstrogènes sur la fonction thyroïdienne :

Les œstrogènes en excès, non contrebalancées par un manque de progestérone, accroissent la synthèse de la thyroxin-binding globulin (TBG), la protéine-transporteuse, produite dans le foie, à laquelle sont liées les hormones thyroïdiennes, rendant ainsi ces hormones partiellement inactives. Seules les hormones libres – non liées – sont actives. Un excès en TBG, agissant comme réservoir d'hormones, augmente donc la proportion inactive des hormones au détriment de la portion libre dès lors moins disponible pour les tissus.

Les œstrogènes sont connus également pour réduire la conversion de T4 en T3, conduisant ainsi à une conversion préférentielle en reverse-T3 (une T3 inactive). L'excès de reverse-T3, en bloquant les récepteurs, comme une clé défectueuse dans une serrure, ralentit l'activité cellulaire de toutes les cellules, entraînant des symptômes d'une thyroïde hypo-active. **(Northrup; 2012).**

Matériels et méthodes

I. Population étudiée :

Nous avons mené la présente étude au polyclinique NAIT DJOUDI Tahar à Mekla et l'autre à L'ETABLISSEMENT PUBLIC DE SANTE DE PROXIMITE (EPSP) de Boghni et au sein du laboratoire d'endocrinologie d'EPH de Bologhine, dont l'objectif principal était de décrire le statut thyroïdien et l'oestradiolémie que présentent les femmes en péri et post ménopause. Les patientes étaient toutes des femmes en péri et post ménopause sans traitement, afin d'effectuer des prélèvements sanguins pour la réalisation de différents dosages hormonaux (TSH, FT4, E2).

Un questionnaire a été exploité après obtention des autorisations administratives et celle des patients et mené auprès de patientes sélectionnées.

Deux populations sont choisies et incluses dans ce travail :

- Des femmes péri ménopausées entre 39 et 49 ans avec un âge moyen égal à $43,94 \pm 0,78$ (n=17).
- Des femmes post ménopausées entre 50 et 60 ans avec un âge moyen égal à $53,70 \pm 0,66$ (n=17).

II. matériels :

II.1.Appareillage



Tubes héparines



Embouts



Micropipette



Centrifugeuse réfrigérée



Compteur λ LKB

II.2. Les réactifs utilisés : sont des kits Immunotech. (**Annexe D**)

III. Méthodes

III.1. Etude récapitulative

Le questionnaire a permis de relever les paramètres suivants (**Annexe A**):

- Coordonnées pour l'identification du sujet (Nom, Sexe, âge, situation familiale et professionnelle).
- La présence ou non d'antécédents familiaux.
- Les données de l'examen clinique.

III.2. Prélèvement et préparation des échantillons :

Chez ces patients, les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, sur la veine du pli du coude. Le sang est récupéré sur tubes héparinés pour le bilan hormonal. Le sang prélevé est recueilli dans des tubes préalablement étiquetés pour chaque patient, puis centrifugés à 4000 tours/min pendant 5 minutes à température ambiante. Le plasma est récupéré puis incubé au réfrigérateur (2-8°C) et conservé.

Les échantillons ont été stockés au congélateur, puis les transporter au laboratoire d'endocrinologie d'EPH de Bologhine au niveau d'Alger pour les dosages hormonaux (E2, TSH, FT4).

III.3. Les dosages hormonaux :

Les dosages hormonaux ont été réalisés par deux méthodes : radio-immunométrie (IRMA) pour le dosage de la TSH et radio-immunologique (RIA) pour le dosage de la FT4 et l'oestradiol.

Principes des dosages et modes opératoires

➤ Méthode radio-immunométrique:

Le dosage de la TSH est un dosage de type sandwich, l'échantillon est déposé dans un tube recouvert d'anticorps monoclonaux puis est mis à incuber en présence d'anticorps secondaire monoclonal marqué à l'iode 125. Après réaction, l'élimination par aspiration de l'anticorps non fixé, permet de mesurer la radioactivité liée grâce à un compteur gamma suivant le mode opératoire représenté sur le tableau 7.

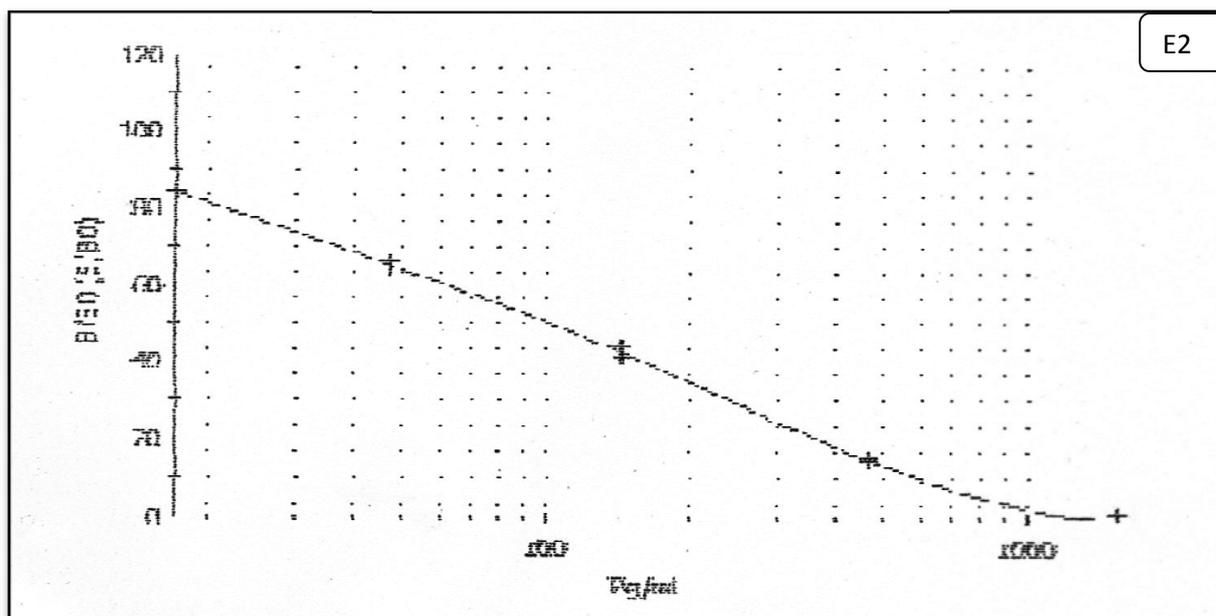


Figure 8: Courbe d'étalonnage de dosage radio-immunométrique de l'E2.

	Etape 1	Etape 2	Etape 3
TSH	-Distribution successive dans les tubes recouverts d'anticorps de 100 μ l de calibrateur ou d'échantillon biologique et 100 μ de traceur. - Agitation rapide des tubes.	-Incubation pendant 1h à 18-25°C sous Agitation (>280 rpm).	-Aspiration du contenu de chaque tube (sauf les 2 tubes «cpm totaux»). -Lavage 2 fois avec 2 ml de solution de lavage. -Comptage des cpm liés (B) et cpm totaux (T) pendant 1 min.

Tableau 7: Mode opératoire du dosage radio-immunométrique de la TSH

➤ **Méthode radio-immunologique :**

Le dosage radio-immunologique de la thyroxine libre (FT4) et de l'oestradiol est un dosage par compétition utilisant le principe de l'anticorps marqué.

Les échantillons à doser ou les calibrateurs sont incubés en présence d'un anticorps monoclonal spécifique de la T4 ou de l'E2 et d'un analogue biotinylé de la thyroxine ou ligand ou de l'hormone même marquée (E2). Une compétition s'établit entre l'hormone contenue dans l'échantillon et le ligand et l'hormone additionnés au milieu pour la liaison à

l'anticorps. La fraction d'anticorps anti-T4 marqué complexé au ligand biotinylé se fixe sur les tubes recouverts d'avidine. Après incubation, le contenu du tube est vidé par aspiration, puis la radioactivité liée (anticorps marqué-ligand biotinylé pour la FT4 et anticorps-E2 marqué pour l'oestradiol) est mesurée. Les valeurs d'hormonémies des échantillons sont déduites à partir des courbes d'étalonnage (Fig. 8).

	Etape 1	Etape 2	Etape 3
FT4	-Distribution successive dans les tubes revêtus d'Avidine de 25 µl de calibrateur ou d'échantillon, 400 µl de traceur et 100 µl de ligand. - Agitation rapide	Incubation 60 min. à 18-25°C sous agitation (>350rpm)	- Aspiration du contenu de chaque tube (sauf les 2 tubes « cpm totaux ») - Compter des cpm liés (B)
E2	-Distribution successive dans les tubes revêtus d'Avidine de 25 µl de calibrateur ou d'échantillon, 400 µl de traceur - Agitation rapide	Incubation 60 min. à 18-25°C sous agitation (>350rpm)	et cpm totaux (T) pendant 1 min.

Tableau 8 : Mode opératoire du dosage radio-immunologique de FT4 et E2.

Figure 10: Courbes d'étalonnage des dosages radio-immunométrique d'E2.

IV. Analyses statistiques :

IV.1. Expression des résultats :

Les résultats des dosages hormonaux sont présentés en moyenne \pm SEM. L'analyse statistique permet d'estimer les variations par comparaison des moyennes obtenues entre les populations témoin et patients par le test de Student-Fisher avec un seuil de 0,05. Les paramètres statistiques utilisés sont :

- Moyenne : Soit x_i une variable quantitative d'effectif n , la moyenne est égale au rapport de toutes les données x_i sur l'effectif.
- Ecart type : L'écart type S ou déviation standard est la racine carrée de la variance ou S^2 .
- Erreur standard à la moyenne (SEM):

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{S.E.M} = \frac{s}{\sqrt{n-1}}$$

VI.2. Comparaison de deux moyennes :

La comparaison entre deux moyennes m_1 et m_2 observées sur deux échantillons d'effectifs respectifs n_1 et n_2 , dont l'un au moins est petit, est basée sur la valeur de :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}}$$

Où S^2 désigne l'estimation de la variance, supposée commune, par la formule :

$$s^2 = \frac{1}{(n_1 + n_2 - 2)} \left[\sum_{i=0}^{n_1} (x_{1i} - \bar{x}_1)^2 + \sum_{j=0}^{n_2} (x_{2j} - \bar{x}_2)^2 \right]$$

La valeur de $|t|$ calculée est comparée avec des valeurs de t pour d.d.l = $n_1 + n_2 - 2$, avec un risque 5%.

➤ Si la valeur $|t|$ calculée est inférieure à la valeur attendue, la différence n'est pas significative et $p \geq 0,05$.

Dans le cas contraire, elle est significative et le risque pour la valeur de $|t|$ calculée fixe le degré de significativité, soit :

$p < 0,001$: la différence entre les deux moyennes est hautement significative (HS, ***)

$p < 0,01$: la différence entre les deux moyennes est très significative (TS, **)

$p < 0,02$: la différence entre les deux moyennes est significative (S, *)

$p < 0,05$: la différence entre les deux moyennes est peu significative (PS, *).

La comparaison des moyennes des différents paramètres biochimique E2, FT4, TSH des populations étudiées : femmes péri ménopausées, ménopausées et post ménopausées sont effectuée par le test « t » de Student présente une différence significatives entre elles.

I. Oestradiolémie

La présente étude a porté sur 34 femmes à différents stades de la ménopause avec un âge moyen de $48,82 \pm 0,99$ ans avec des extrêmes de 39 et 60 ans. Cette population a été subdivisée, en deux groupes: femmes péri ménopausées et femmes post ménopausées.

Afin de déterminer le stade de la ménopause nous avons dosé l'oestradiol chez cette population de femmes.

Les femmes péri ménopausées présentent des teneurs plasmatiques en E2 plus élevées que celles des femmes post ménopausées témoins. Les valeurs moyennes sont estimées respectivement à $143,86 \pm 21,29$ pg/ml, $32,94 \pm 1,76$ pg/ml. Nous notons une diminution des taux plasmatiques d'E2 chez les femmes post ménopausées. La différence entre les deux moyennes est hautement significative ($p < 0,001$), (Tableau 9,10, Fig. 11).

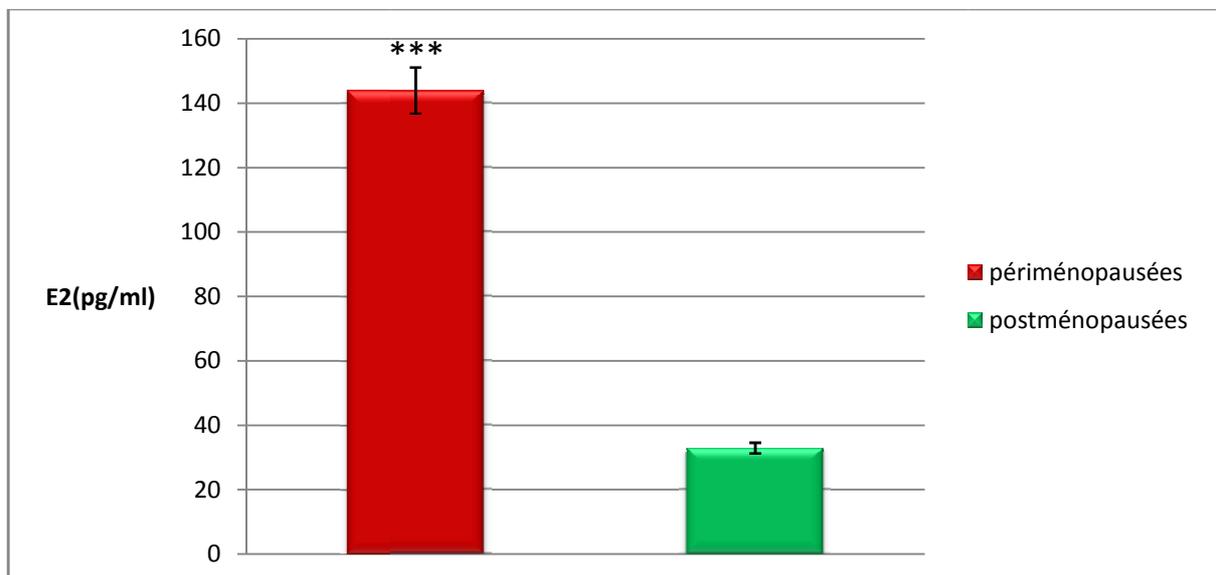


Figure 11 : Variations des teneurs sériques moyennes d'E2 chez les femmes péri ménopausées et post ménopausées.

(Après la ménopause, le taux est généralement compris entre 0,04 et 0,18 nmol/l).

	Patientes	
	Péri ménopausées n=17	Post ménopausées n=17
E2 (pg/ml)	143,86 ±21.29	32,94 ±1,7688

Tableau 9 : Variations des teneurs sériques moyennes d'E2.

Tableau 10 : Variation des teneurs sériques moyenne d'E2 comparaison statistique des moyennes d'oestradiolémie.

Groupes	Effectif	Comparaison statistique des moyennes	
		E2	
Péri ménopauses/post ménopauses	34	t	P
		0.01518	0.0001489***

II. Statut thyroïdien

II.1. Teneur plasmatique en FT4:

Les valeurs de FT4 chez les femmes post ménopausées varient entre 11.41 et 16,70 pM avec une moyenne $14,71 \pm 0,36$ pm. Le groupe de femme péri ménopausées présentent des valeurs comprises dans les normes de 8.98 à 17.38 pM avec une moyenne de $14,44 \pm 0,36$ pM.

La comparaison des moyennes entre les valeurs moyennes de FT4 des patientes post ménopausées et celles de péri ménopausées montre qu'il n'ya aucune différence significative ($p > 0,05$) (Tableau 11, 12. Fig. 12).

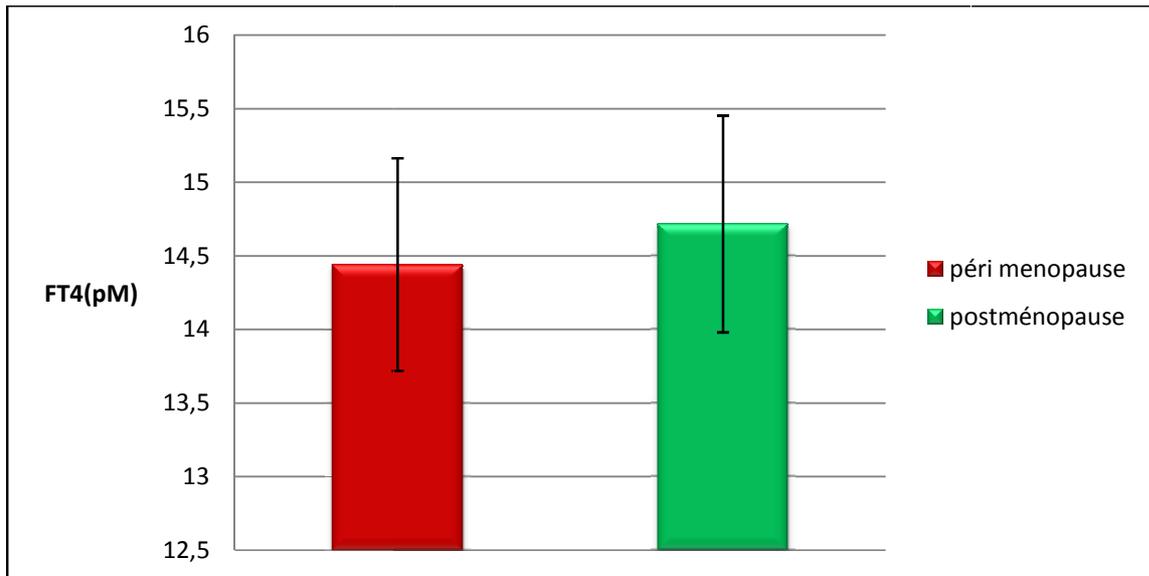


Figure 12 : Variations des teneurs plasmatiques moyennes de la FT4 chez les femmes péri ménopausées et poste ménopausées.

(La valeur normale du taux sanguin de FT4 comprise entre 11 ,5 et 23 pmol/l)

II.2. Teneur plasmatique en TSH :

Les valeurs de TSH du groupe de femmes péri ménopausées varient entre 1,82 et 6,99 mUI/l. Les femmes post ménopausées présentent des valeurs de TSH sériques qui varient de 0 ,59 à 3,89 mUI/l.

La comparaison des moyennes montre que la TSH moyenne est augmentée d'une façon significative chez les femmes péri ménopausées au groupe de femme post ménopausées, respectivement $3.38 \pm 0,46$ mUI/l contre $1,85 \pm 0.2$ mUI/l. La comparaison des moyennes montrent qu'il y'a une différence significative entre les moyennes des femmes péri et post ménopausées ($p < 0.01$) (tableau 11, 12. Fig 13).

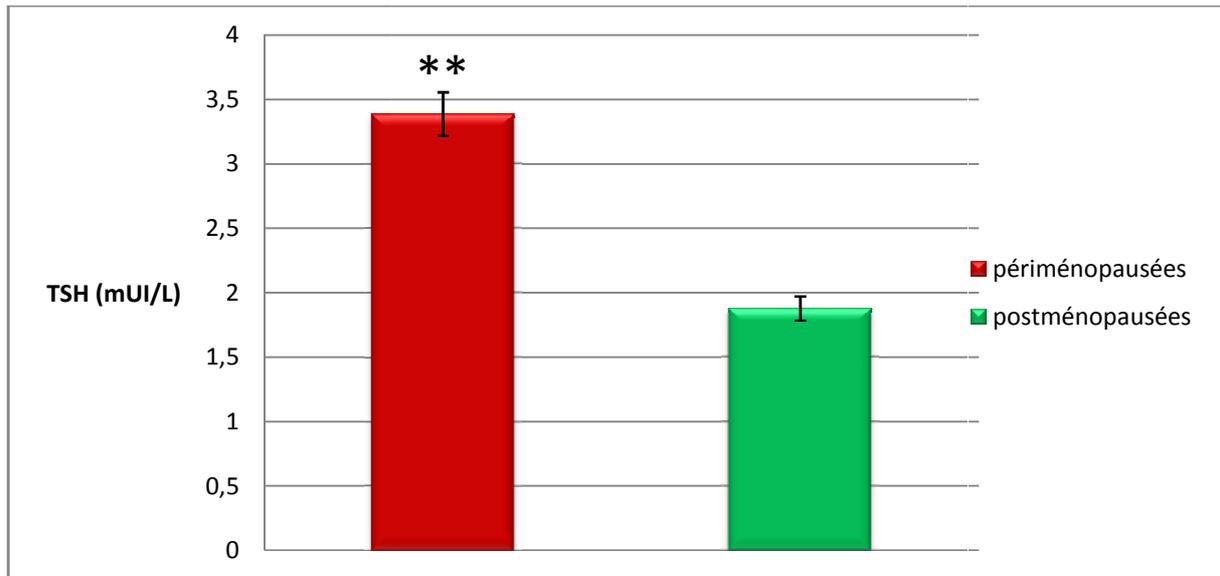


Figure 13 : Variations des teneurs sériques moyennes de la TSH chez les femmes péri ménopausées et post ménopausées.

(La valeur normale du taux sanguins de TSH compris entre 0,17 et 4,00 mui /L)

Tableau 11 : Variations des teneurs sériques moyennes de TSH et FT4.

	Patientes	
	Péri ménopause n= 17	Post ménopause n=17
FT4 (pM)	3.38 ± 0,46	1,85 ± 0.2
TSH (mUI/l)	14,44 ± 0,36	14,71 ± 0.36

Tableau 12 : Variation des teneurs sériques moyenne de TSH et T4 : comparaison statistique des moyennes d'hormonémies.

Groupes	Effectif	Comparaison statistique des moyennes			
		FT4		TSH	
		t	P	t	P
Femmes péri ménopauses / femmes post ménopauses	34	-0.31	0.7569	4.33	0.001354**

III. Discussion

Selon les travaux portant sur la ménopause, la variation des concentrations moyennes de l'oestradiol sont en décroissance pendant les trois phases de la ménopause mais avec des concentrations élevées pour les femmes en péri-ménopause (**Sitruk-ware et coll., 1982**).

L'œstrogène a pour effet d'améliorer l'efficacité de la TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) et lorsque la production de progestérone par les ovaires chute encore plus dramatiquement que celle de l'œstrogène, ce qui a pour résultat que l'œstrogène peut devenir dominant par rapport à la progestérone donc une hyper-œstrogénie (**Northrup; 2012**).

Dans notre étude la teneur plasmatique en E2 est significativement élevée chez les femmes péri ménopausées par rapport aux femmes post ménopausées. Étant donné que l'œstrogène et la progestérone fonctionnent en synergie, les œstrogènes en excès, non équilibrées par un manque de progestérone, accroissent la synthèse de la thyroxin-binding globulin (TBG), la protéine-transporteuse, produite dans le foie, à laquelle sont liées les hormones thyroïdiennes, rendant ainsi ces hormones partiellement inactives (**Northrup; 2012**). Seules les hormones libres (non liées) sont actives.

Lorsque la femme suit un traitement œstrogénique seul, le problème s'en trouve amplifié, puisque ce dernier va aggraver d'autant le déséquilibre hormonal préexistant.

À la post-ménopause les taux circulants de TGB s'abaissent en raison d'une augmentation parallèle, spécifiquement lié au vieillissement ovarienne et le stock de follicules ovariens est définitivement épuisé et la sécrétion d'œstrogènes s'arrête donc une carence hormonale.

La dominance en œstrogènes est à l'origine de nombreux cas d'hypothyroïdies vers la quarantaine. Selon **DR Lee en 2016**. En se basant sur son expérience clinique, suggère dans ses ouvrages que lorsque les œstrogènes ne sont pas contrebalancés par la progestérone, ils rendent les récepteurs cellulaires à l'hormone thyroïdienne moins réceptifs à cette dernière, de sorte que même si la glande thyroïde produit une quantité normale d'hormones, celles-ci sont rendues inefficaces et les symptômes d'hypothyroïdie apparaissent.

Les troubles de la thyroïde sont les deuxièmes troubles endocriniens les plus fréquents chez les femmes, après le diabète (**Acog, 2002**).

La fonction thyroïdienne est sous l'étroite dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui contrôle la stimulation de différents processus de synthèse et de sécrétion des hormones thyroïdiennes les principales hormones sont la T3 et la T4.

L'analyse montrera de plus hauts niveaux de TSH si le taux de T4 est bas. Cela indique que la glande hypophyse travaille plus fort pour produire suffisamment de TSH pour stimuler la production de T4 et de T3, aussi bien que pour convertir la T4 en T3.

Les œstrogènes sont connus également pour réduire la conversion de T4 en T3, par les TBG, conduisant ainsi à une conversion sélective en T3 inactive. L'excès T3 inactive, en bloquant les récepteurs, ralentit l'activité cellulaire de toutes les cellules et les hormones thyroïdiennes auront plus de difficultés à agir. Les symptômes d'hypothyroïdie peuvent survenir en raison d'une dominance en œstrogènes (**Lee; 2016**).

Le taux de T4 libre désigne la quantité de thyroxine non liée aux protéines. A la péri ménopause la plus grande partie de la T4 est fixée aux protéines du sérum (TBG) qui est causées par l'hyperoestrogénie.

La variation du taux de T3 et T4 est liée à la variation du taux des protéines plasmatiques transporteuses. La T3 est moins liée que la T4 aux protéines plasmatiques (TBG). T4 a une grande affinité pour les hormones Thyroïdiennes, ce qui explique que les taux plasmatiques soient plus élevés et que la demi-vie d'élimination plasmatique soit plus longue que pour T3 (**Schlienger; 1996**).

Un excès en TBG, agissant comme réservoir d'hormones, augmente donc la proportion inactive des hormones qui entraînant des symptômes d'une hypothyroïdie.

Contrairement à la post ménopause qui est marquée par une carence en estrogène donc une diminution des protéines transporteuses (TBG), les taux de T4 libre sont plus élevés qui entraînant des symptômes d'hyperthyroïdie.

Conclusion

Les dysthyroidies sont des pathologies touchant fréquemment les femmes, étant plus facilement atteintes à cause des différents évènements de leur vie, qui peuvent être à l'origine de bouleversements ces hormonaux comme : le cycle menstruel, la grossesse, l'accouchement, l'allaitement, la pré-ménopause et la ménopause.

Après l'âge de 50 ans, l'installation d'une hypothyroïdie semble être influencée par le statut ménopausique.

De nombreuses femmes confondent les symptômes d'hypothyroïdie avec ceux de la ménopause car plusieurs symptômes communs aux deux. La dominance en œstrogènes est à l'origine de nombreux cas d'hypothyroïdies vers la quarantaine.

Nos résultats ont révélé des perturbations du bilan thyroïdien chez les femmes en péri ménopause avec un taux élevé en œstrogènes par rapport aux femmes en post ménopause qui est caractérisé par une carence hormonale en œstrogènes, cela montre qu'il existerait une relation inverse entre le taux d'estrogène avec les taux T4.

Notre étude reste une analyse préliminaire faite sur un effectif réduit. Elle mérite d'être approfondie afin de mieux comprendre les mécanismes des interrelations hormonales en période de ménopause par la détermination par exemple de la FSH, ainsi que la TBG afin de mieux comprendre l'interrelation entre l'axe gonadotrope et thyroïdienne dans l'installation des dysthyroidies au cours des différentes phases de la ménopause.

Références

A

- ❖ **ACOG, 2000.** Practice Bulletin. Clinical management guide lines for obstetriciangynecologists. No37, août 2002. Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol2002;100(2):387-96.
- ❖ **AFSSAPS/ANAES** Traitements hormonaux de la ménopause Rapport d'orientation du 11 mai 2004 ; consulté le 18 février 2007 et disponible sur www.afssaps.santé.fr.
- ❖ **ANAES.** Comment prévenir les fractures dues à l'ostéoporose. Fiche de synthèse. Mai 2007.
- ❖ **Antonia Perez-Martin, 2007.** régulation hormonale et chronobiologie-physiologie des hormones –physiologie de la glande thyroïde
- ❖ **Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, et al. 1994.** A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: results from the Massachusetts Women's Health Study. Ann Epidemiol;4:214-21.

B

- ❖ **Babar Mallard, 2010.** Gériatrie. Principaux processus, Estem. P : 76.
- ❖ **Benhabrou-Brun D., 2001.** L'hypothyroïdie. Pratique clinique. Vol 11, n° 3.p25-27.
- ❖ **Brenner, P. 1982.** The menopause. Western Journal of Medicine, 136, 211-219.
- ❖ **Brooker C., 2006.**Le corps humain : étude, structure et fonction. Le rôle infirmier dans la pratique clinique.2^oédition. Edition Deboeck, Nouveaux-Horizons.562p.

C

- ❖ **Chabre O, 2005.** B. Hyperthyroïdie. Corpus médical – faculté de médecine de Grenoble. Alpesmed. 19p.
- ❖ **Chevrel Jp. Fontaine C., 2012.** Anatomie clinique tête et cou, thyroïde. Editions springer. Département de la thyroïde – hôpital prive de Parly 2 le Chesnay.
- ❖ **Christiane Northrup, M.D., 2012.** «The Wisdom of Menopause» Édition révisée de 2012.
- ❖ **Courbière B, Carcopino X.2011.** Gynécologie-Obstétrique. 2011er éd. Vernazobres-Grego (éditions).

D

- ❖ **Dennerstein L, Dudley EC, Hopper, L, Guthrie R, Burger HG.2000.** A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*;96.
- ❖ **deI Re E, Babitt JL, Pirani A, Schneyer AL, Lin HY, 2004.** In the Absence of Type III Receptor, the Transforming Growth Factor (TGF)- β Type II-B Receptor Requires the Type 1 Receptor to Bind TGF- β 2. *Journal of Biological Chemistry*.
- ❖ **D.J.P.Willem, 2011.** Les pathologies de la thyroïde. P : 12-15-24.
- ❖ **DOCOURT J., 1988.** Encyclopédie universalis (thyroïde), pp 1244-1247.
- ❖ **Dr. Achy Ossey Bertin, 1997.** Aptitude Diagnostique.
- ❖ **Dr.Thie –Pais, 2007.** la physiologie thyroïdienne. P : 1-8.
- ❖ **D.Reinwein Ankwart, Georg Benker, 2000.** Endocrinologie et métabolisme. P : 34-40.
- ❖ **Drapier-Faure E, 2003.** La ménopause ; *Precis de gynécologie-obstétrique Masson*.289 .

E

- ❖ **Elainen.Marieb Katja Hoehn, 2015.** Anatomie et physiologie humaines.9^{ème} édition. Pearson. P : 1-2.
- ❖ **Etienne L, 2001.** Encyclopédie Médicale. Pathologie thyroïdiennes. P: 1-2

G

- ❖ **Gold EB, Sternfeld B, Kelsy L, et al, 2000.** Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am Epidemiol* ; 152:463-73.
- ❖ **Grace Mtawali, Manuel Pina, Marcia Angle, Catherine Murphy, 1998** INTRAH ; Le cycle menstruel et sa relation avec les méthodes contraceptives : une référence pour les formateurs en santé de la reproduction, 5 ; 7 ; 10.
- ❖ **Grimes DA, 2001.** Contraception for women in the perimenopause. *The Contraception Report* mars 2001 ; 12p.
- ❖ **Grube B, Walper A, Wheatley D, 1999:** St. John's Wort extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin. *Adv Ther* 16:177-86.

H

- ❖ **Hanesse B, Paille F., 2006.***Epidémiologie de la population âgée en France*. Real GynecologyObstetrics, 114 :8–14.
- ❖ **Hazard J., Perlemuter L.2000**, Endocrinologie, 4^{ème} édition, Editions Masson, 484pages, p.125 à 222.



- ❖ **INGRE K., 2008.** Les goitres nodulaires hyperthyroïdiens dans le service de chirurgie b du CHU du point g : 274cas. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie. Université de Bamako. République du Mali. 74p.

J

- ❖ **D.J.P.Willem, (2011).** Les pathologies de la thyroïde. P : 12-15-24.
- ❖ **Jean-Louis Wemeau, 2010.** Les maladies de la thyroïde.
- ❖ **Jean-Tramalloni, Herve Monpeyssen., 2006.** Echographie de la thyroïde.

K

- ❖ **Kamina P., 2002.** Précis d'anatomie. Tome II. Edition Maloine. Paris. 403p.
- ❖ **Khan A, Syed Z, 2006.** Bone mineral density assessment in premenopausal women. Womens Health (Lond Engl) ; 2.
- ❖ **Kuhnel W, 1995.** 9^{ème} Edition française, Atlas de poche d'histologie ; médecine science Flammarion.

L

- ❖ **Lachowsky Michèle, 2007 :** La ménopause. Sexualité Menopaurama AFEM (association française pour l'étude de la ménopause) Consulté le 27 mai 2007, disponible sur <http://www.menopausafem.com/médical/index.html>.
- ❖ **Lecerf JM, 2010.** réalités en gynécologie-obstétrique 142; 2 ; 4 ; 6
- ❖ **Lecerf JM, 2004.** L'obésité et le syndrome métabolique. *Sc Aliments* ; 24 : 91.
- ❖ **Lecler J., Orgiazzi J., Rousset B., Schlienger J.L Et Wemeau J.L., 2001.** La thyroïde. 2ème édition. Elsevier.618p.
- ❖ **Logothetis, M. L. (1991).** Women's decisions about estrogen replacement therapy. Western Journal of Nursing Research, .1: J(4) ,458-469.



- ❖ **Mallet L, Adem A, 2003** : fonction thyroïdienne. Dans Adem et coll. La biologie clinique de la pharmacothérapie. Canada : Edisem Maloin ; 425-46.
- ❖ **MARIEB E., 2005**. Anatomie et physiologie humaine 6ème édition. Edition Pearson. France. 1288p.
- ❖ **Makhlouf Obermeyer, Ménopause 2004** ; 11 : 456-65
- ❖ **Mares P., Panel L., De Tayrac R, 2007**. THS et troubles uro-génitaux à la ménopause Table ronde : controverse et ménopause Retransmissions des XXVIème journées de l'AFEM ; novembre 2005 ; consulté le 05 juin 2007 et disponible sur <http://www.menopauseafem.com/médical/index.html> .
- ❖ **M.Chir, (2004)**. Endocrinologie. P : 3-18.
- ❖ **McCarter, S. S. (1982)**. Physical changes related to aging. In S.L. Tyler & G.M. Woogall (Éds), Female health and gynecology: Across the lifespan (pp. 149-170). Maryland, U.S.A.: Robert J. Brady.
- ❖ **McKinlay SM, Brambilla D, Posner, G., 1992**. The normal menopause transition. Maturitas; 14: 103-15.
- ❖ **Marieb E., 2005**. Anatomie et physiologie humaine 6ème édition. Edition Pearson. France. 1288p.
- ❖ **Montero, L. Ruiz, L. & Hernandez, L. (1993)**. Social functioning as a significant factor in women's help-seeking behaviour during the climacteric period. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 28,178-183.



- ❖ **Papaoiouannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al., 2010**. for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ 2010;182:1864–73. Epub 2010 Oct 12.
- ❖ **Pearlstein TB, 1995**. Hormones and depression: Obstet Gynecol; 173:646-53.
- ❖ **Perlemuter L, (2003)**. Livre endocrinologie. 5^{ème} édition, 2003.

- ❖ **Posner, J. (1979).** It's ail in your head: feminist and medical models of menopause. Sex Roles: A Journal of Research, ~ (2), 179-190.

R

- ❖ **RIBOT Claude, 2007.** THS et prévention de l'ostéoporose : l'avis de l'endocrinologue
Table ronde : controverse et ménopause Retransmissions des XXVIème journées de
l'AFEM disponible sur <http://www.menopauseafem.com/médical/index.html>
- ❖ **Rozenbaum Henri, 2007 :** La ménopause. Epidémiologie Menopaurama AFEM (association française pour l'étude de la ménopause) Consulté le 27 mai 2007, disponible sur <http://www.menopausafem.com/médical/index.html>.
- ❖ **Rozenbaum Henri, 2002.** Pourquoi la ménopause est-elle devenue un problème de santé publique ? Thérapie, volume 53 ; p 49-59 ; ISSN 0040-5957.
- ❖ **Rozenbaum Henri, 2006.** Ménopause. La vérité sur les hormones. Editions Josette Lyon.
- ❖ **Rozenbaum H.** Traitement hormonal substitutif. Menopaurama. AFEM ; 2003. Disponible sur <http://menopauseafem.com>.
- ❖ **Rosenberg Iw, 2007.** Rethinking brain food. Am J Clin Nutr ; 86 : 1 259-60.

S

- ❖ **Schlienger JJ, 1996.** Fonction thyroïdienne d'une population âgée ambulatoire. Rev Gériatrie 1996 : 21 : 79- 84
- ❖ **Seaman, B., & Seaman, G. (1982).** Dossiers Hormones. Paris: L'impatient.
- ❖ **Sherwood L, 2006.** Physiologie humaine - 2è édition. Bruxelles : De Boeck & Larcier s.a. 674p.
- ❖ **Sitruck-Ware R. (1982).** Péri-ménopause. In : Médecine de la reproduction gynécologie endocrinienne. 1ère édition, Eds Flammarion, Paris : 409-426.
- ❖ **Sophie-Gariepy.Major, (2007).** Troubles thyroïdiens.
- ❖ **Stefan Ficheli, 2012 :** clinical parctice guidlines for hypothyroidism in adults : cosponsored by American association of clinical endocrinologiests and the American thyroïde association .22 :1200 -35.

- ❖ **Stewart DE, Boydell K, Derzko C, Marshall Y, 1992.** Psychologic distress during the menopausal years in women attending a menopause clinic. Int J Psychiatry Med 1992;22:213-20.



- ❖ **Thierry et Al, 2005 :** Endocrinologie ; trouble de la thyroïde.
- ❖ **Tsao L-I, Huang K-E., (2004),** Effectiveness of a perimenopausal health education intervention for mid-life women in northern taiwan (MS03-21-LW). Patient education and counselling, 54, pp 321-328.



- ❖ **Van Camp G., 2007.** Etude de quelques fonctions endocriniennes : la glande thyroïde, France. 51p.
- ❖ **Vigreux Cpd., 2009.** Dysendocrinies thyroïdienne et pancréatique auto-immunes du chien et du chat : intérêts en pathologie comparée – mise au point bibliographique. Thèse de diplôme d'état de docteur vétérinaire. Université Paul-Sabatier de Toulouse. France. 228p.



- ❖ **Widmaier EP, Raff H, Strang KT, 2013.** Physiologie de la reproduction féminine. Physiol Hum Mécanisme Fonct Org. 6ème éd. Maloine. p. 603-631.
- ❖ **William .G (2005),** Educational psychology interactive.
- ❖ **W.Ganong, Michel, Jobin, (2005).** Physiologie médicale. 2^{ème} édition. P 200.
(<http://www.fibrokur.com/thyroide-menopause-relations-oestrogenes-dominance>)

Annexe A

Questionnaire :

Identification du sujet :

Numéro du dossier :

Date du prélèvement :

Nom :

Nom d'épouse :

prénom :

Sexe : féminin

Masculin

Date de naissance :

Adresse et origine géographique :

Région montagneuse : oui/non

Numéro de téléphone :

E-mail :

Situation familiale : célibataire Marié (é) Nombre d'enfant :

Situation professionnelle :

ATCD : - familiaux :

- Dysthyroïdies (hypo ou hyperthyroïdie)
- Goitre
- autres

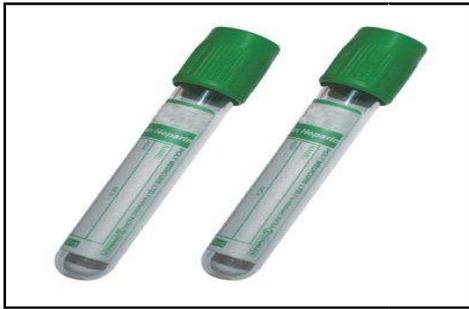
ATCD personnels :

- Dysthyroïdies (hypo ou hyperthyroïdie)
Si oui : depuis quand :
Traitements :
- Goitre :
Si oui : depuis quand :
- Autres :

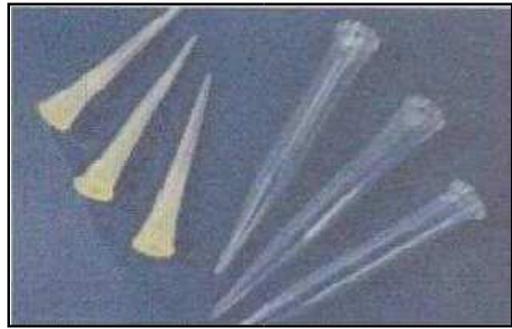
Éliminer les situations d'apports iode ou goitrigène

1. Produits de contraste iode (TDM, angiographie)
Si oui la date :
2. Médicaments : si oui, la durée du traitement

Annexe B



Tubes héparinées



Embouts



Micropipette



Centrifugeuse réfrigérée Jouan



Compteur □ LKB

Annexe C

Concentrations plasmatiques et sériques des paramètres hormonaux chez la population étudiée.

	âge	FT4	TSH	E2
p1	44	10,05	5,2	279
p2	44	15,1	2,2	122
p3	39	14	2,31	85
p4	39	17,38	1,4	79
p5	45	10,1	5,9	2,8
p6	47	15	3,1	90
p7	40	17,9	2,38	120
p8	45	18,2	2,4	124
p9	46	19	3,08	150
p10	40	16,3	2,51	1,9
p11	41	9,93	7,3	235
p12	45	10,5	4,3	222
p13	45	8,98	6,99	300
p14	49	17,38	1,82	120
p15	48	16,3	2,2	141
p16	47	15,2	2,5	151
p17	43	14,2	1,99	223

	Age	FT4	TSH	E2
M1	55	15,99	1,81	23
M2	53	12,94	0,59	26
M3	52	14,51	1,62	30
M4	51	15,53	0,63	30
M5	50	14,76	1,96	39
M6	53	13,12	3,89	44
M7	53	14,98	0,94	29
M8	57	11,41	1,46	35
M9	52	15,39	2,97	45
M10	55	15,94	1,92	34
M11	55	14,95	2,16	21
M12	55	15,2	2,02	30
M13	53	15,39	1,74	30
M14	52	16,58	1,8	29
M15	60	16,7	1,34	35
M16	57	13,99	2,2	44
M17	50	12,82	2,89	36

Annexe E

Réactifs fournis

- **Dosages hormonaux**

- **Trousse TSH IRMA 100 tubes (IM3712)**

1. Tubes revêtus d'anticorps anti-TSH : 2 x 50 tubes (prêts à l'emploi)

2. Anticorps monoclonal marqué à l'iode 125 : 1 flacon de 11 ml (prêt à l'emploi). Le flacon contient 515 kBq, en début de lot, d'immunoglobulines marquées à l'iode 125 sous forme liquide avec du sérum albumine bovine, de l'azide de sodium (<0,1%) et un colorant.

3. Calibrateurs : 7 flacons de 1 mL (prêts à l'emploi). Les flacons de calibrateurs contiennent entre 0 à environ 50 mUI/L de TSH dans du sérum de boeuf en présence d'azide de sodium (<0,1%).

4. Sérum de contrôle : 2 flacons contenant de la TSH lyophilisée dans du sérum de boeuf.

5. Solution de lavage (20x) : 1 flacon de 50 mL de solution concentrée, à diluer avant usage.

- **Trousse de dosage de la T4 libre, 100 tubes (IM.#1363)**

1. Tubes permettant la fixation du ligand : 2 x 50 tubes (prêts à l'emploi)

2. Anticorps monoclonal marqué à l'iode 125 : 1 flacon de 45 mL (prêt à l'emploi). Le flacon contient 310 kBq, en début de lot, d'immunoglobulines marquées à l'iode 125 sous forme liquide contenant de l'albumine sérique bovine, de l'azide de sodium, et un colorant.

3. Calibrateurs: 5 flacons de 0.5 mL (prêts à l'emploi). Les flacons de calibrateurs contiennent entre 0 à 75 pmol/L de la T4 en sérum humain et de l'azide de sodium.

4. Ligand: 1 flacon de 12 mL (prêt à l'emploi)

5. Sérum de contrôle : 1 flacon (lyophilisé) contenant de la T4 en sérum humain.

- **Trousse de dosage de l'oestradiol, 100 tubes**

1. Tubes revêtus d'anticorps anti-estradiol : 2 x 50 tubes (prêts à l'emploi)

2. Traceur oestradiol marqué à l'iode 125 (55X) : 1 flacon de 1 mL (prêt à l'emploi)

La solution concentrée doit avant utilisation être diluée avec le tampon traceur. Le flacon contient 142 kBq en début de lot, d'estradiol marqué à l'iode 125 dans un tampon ethanol.

3. Tampon traceur: 1 flacon de 54 mL contenant de l'azide de sodium.

4. Calibrateurs : 7 flacons de 1 mL (prêts à l'emploi). Les flacons de calibrateurs contiennent de 0 à 5000 pg/mL d'estradiol dans du sérum humain et de l'azide de sodium.

5. Sérum de contrôle : 1 flacon de 1 mL (prêt à l'emploi)

Le flacon contient de l'estradiol dans du sérum humain en présence d'azide de sodium.

Résumé :

Diverses maladies du système endocrinien connaissent une augmentation de leur incidence chez la femme ménopausée, au premier rang desquelles les dysfonctionnements de la glande thyroïde en raison des effets qu'exercent les hormones femelles sur la fonction thyroïdienne. L'objectif de notre travail consiste à mettre en évidence l'interrelation entre la thyroïde et la ménopause par l'analyse de quelques paramètres hormonaux (TSH, FT4, E2).

Nos résultats montrent que les effets de l'oestradiol sur l'activité de l'axe hypophyso-thyroïdien des femmes en péri ménopause montrent une augmentation des taux de TSH sans variation du taux d'hormones thyroïdiennes, ce qui suggère une relation inverse entre le taux d'oestrogène avec les taux T4.

En conclusion, notre étude met en exergue les interrelations hormonales entre l'activité génitale et la fonction thyroïdienne. Une analyse plus approfondie pourra probablement aboutir à des résultats significatifs.