



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche

Scientifique

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

*En vue l'obtention du Diplôme d'études Supérieures
Spécialité Biologie et Physiologie de la Reproduction*

Thème

**Hypothyroïdie et risques cardiovasculaires au cours de la
ménopause : Dosage de quelques indicateurs biologiques**

Réalisé par :

M^{elle} Halil Lamia

M^{elle} Si-Ali Kahina

M^r Arab Amine

Soutenu le 10/07/2018 devant le jury :

Présidente : M^{me} AMROUN T.

« M.A.C.A UMMTO »

Promotrice : M^{me} AKDADER-OUDAHMANE S.

« M.A.C.A UMMTO »

Examinatrice : Mme LAKABI AHMANACHE L.

« M.C.B UMMTO »

2017/2018



Remerciements

Tout d'abord nous remercions ALLAH d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner, d'exploiter et d'expliquer les vérités de l'univers

A madame Akdader S,


Merci de nous avoir fait l'honneur d'encadrer ce mémoire de fin d'étude et on vous remercie également pour votre aide précieuse et pour le temps que vous avez bien voulu nous consacrer ainsi que le savoir que vous nous avez transmis dans la bonne humeur durant les deux années masters. On a eu de la chance de vous avoir comme enseignante.

A madame Amroune T,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre mémoire. Permettez nous Madame de vous témoigner ici notre profonde gratitude et notre respect. Veuillez accepter nos vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.

A madame Lakabi T,

Merci d'avoir accepté d'examiner notre travail, c'est pour nous un immense honneur. Un grand merci également pour vos qualités d'enseignante qui ont rendu toutes ces heures de cours si intéressantes et si importantes.





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mes parents :

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

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Ma petite sœur à qui je souhaite de tout cœur l'obtention de son baccalauréat, je t'estime trop petite sœur, et ensemble on va lever très haut la tête de nos parents.

Mes très chers grands parents du côté paternel que Dieu les accueille dans son vaste paradis, ainsi que grand père Amar et grand-mère Yamina et toutes mes tantes, oncles, cousins et cousines.

Mes amis intimes : Yanis, Djaffar, Ninis, Anis, Yacine, Dj Anis, Dj mouloud, Aghiles, Said, Nafa, Reda Samy, Poupouna, Hilal Oualid, Salem, Boussad, Salim (tizi music), Aziz Tarik, Ali, (chambre A7) et ainsi qu'à tous mes collègues de la section Biologie et Physiologie Animale.

Mes deux binômes, à toi Kahina ma douce sœur qui a eu la patience de me supporter durant ce mémoire, et qui m'a soutenu et encouragé pendant tous les moments difficiles vécus, merci beaucoup kâki.

À toi ma chère Lamia, je tiens à te remercier pour tous ce que t'as fait pour moi, de m'avoir soutenu, épauler et d'être avec moi dans le pire et le meilleur. Deux blonds qui tracent leurs chemins ensemble, le meilleur est à venir nchallah.

Amine





Dédicaces

A mes parents,

Maman et Papa Noureddine, Grâce à vous je vous dois ce que je suis maintenant. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Que Dieu, le tout puissant, vous préserve et vous accorde santé, longue vie et bonheur. Et surtout merci de me supporter au quotidien, chose pas toujours facile ! J'espère qu'aujourd'hui vous êtes fiers de votre fille. Tellement fière de vous avoir comme parents, vous êtes tellement géniaux. Je vous aime fort.

A mamie, et papi,

Merci pour vos perpétuels encouragements et votre affection. Merci de m'avoir supportée pendant toutes les années où vous m'avez hébergé. Je vous aime fort.

A mes oncles, tantes, cousins, cousine,

J'ai, avec chacun, des souvenirs ineffaçables...

A ma cousine Inès,

La douce Inès, tu es ma sœur chérie, la généreuse, la discrète, la rebelle, ta présence me comble et égaye ma vie. Merci ma sœur pour ton soutien.

A mes chères copines,

Merci à vous, Chouchou, Imène, Litchou, Selma, Tina, et Safia, d'être présentes depuis toutes ces années. Quelle chance de vous avoir à mes côtés. Vous êtes des amies en OR, Sans oublier Hanane, Amel : On ne se connaît pas depuis très longtemps mais c'est tout comme. Je suis tellement heureuse d'avoir fait votre connaissance, merci pour les bons moments passés ensemble et j'espère que ce n'est que le début d'une belle et longue amitié.

A toute la promo Biologie et physiologie de la reproduction, vous êtes des personnes formidables, Miro, Djouza, Daby et Djidji je vous adore.

A mes deux binômes qui ont partagé avec moi cette expérience. Kaki, tu as su toujours m'écouter et placer les bonnes choses dans les bons endroits, je t'adore. Amine, Que te dire à part que t'avoir rencontré est ce qui pouvait m'arriver de mieux. Merci de m'accompagner tous les jours et de me soutenir dans les bons comme dans les mauvais moments. Tu sais combien tu es important pour moi, et j'espère t'épauler encore longtemps. Sans vous rien ne serai ainsi.

Lamia





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A ma chère mère

Pour m'avoir donnée la vie et la joie de vivre, la tendresse et le courage pour réussir, tes précieux conseils, ton amour, pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour pour toi meilleure maman, merci pour tout. Qu'Allah te garde pour moi et t'accorde une meilleure santé.

A mon cher père

En signe de reconnaissance de l'immense bien que tu as fait pour moi concernant mon éducation qui aboutit aujourd'hui à la réalisation de cette étude, pour les longues années de sacrifices et privation, pour les valeurs nobles et le soutien permanent.

Puisse Dieu, te protéger et t'accorder santé, bonheur et longue vie.

*A mes chères sœurs **Dalila** et **Hamida**. Mes frères **Djamel**, **Boualem** et **Amrane** chacun avec sa femme*

Pour tout l'amour que vous m'apportez et votre soutien.

A toute ma famille.

*A mes deux binômes, ma chère **Lamia** et mon frère **Amine**, vous avez fait preuve de beaucoup de patience, merci pour votre soutien et compréhension. Je vous souhaite une vie pleine de joie, bonheur et réussite.*

*A ma promotrice madame **Akdader.S**, pour votre patience, votre encouragement tout au long du parcours d'études, merci pour vos précieux conseils, vos orientations ainsi que l'amour que vous apportez à vos binômes.*

A toute la promotion de Biologie et Physiologie de la Reproduction.

A toute personne chère à moi

Tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin, me portent dans leur cœur et souhaitent mon bonheur.

Kahina



Abréviations

A: Androséténedione.

ACETYL-COA: Acetyl-coenzyme A.

ANP: Facteur natriurétique atrial

CREB: Camp-responsive element-binding protein.

CRP: c-reactive protein

D2: Désiodase 2.

DIT: Diiodotyrosine.

E: Œstrogène.

E1: Œstrone.

E2/B: Œstradiol.

FSH: Folliculing stimulating hormone.

FT4 : Thyroxine libre.

GH: Growth hormon (Hormone de croissance).

H2O2: Peroxyde d'hydrogène

HDL: High density lipoprotein.

HT: Hormones thyroïdiennes.

I° ou I- : Iode.

IDL: Intermediate density lipoprotein.

LDL: Low-density lipoprotein.

LH: Luteinising hormone (hormone lutéinisante).

MDA: Malondialdéhyde

MIT: Monoiodotyrosine.

NA+ : Sodium.

NIS : symporteur pour le sodium et l'iode .

NO: Monoxyde d'azote.

O2: Oxygène.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

P: Progestérone.

PH: Potentiel hydrogène.

PIT1: inorganic phosphate transporter 1

ROS: Reactive oxygen speacies .

SHBG: Sex hormone-binding globulin.

SNC : Système nerveux centrale.

T: Testostérone.

T3 : Tri-iodothyronine.

T4 : Thyroxine.

TBG: Thyroxin-binding globulin.

TETRAC: L'acide tétra-iodothyraçétique.

THM: Traitement hormonal de la ménopause.

THS: Traitement hormonale substitutif

TPO: Thyroperoxydase.

TRB: Thyroid hormone receptor B.

TRH: Thyrotropin-releasing hormone.

TSH: Thyroid stimulating hormone

TRHR: Thyroidstimulating hormone receptor.

TRIAAC: L'acide tri-iodothyroacétique.

TSI: Immunoglobuline stimulant la thyroïde.

TTR: Transthyrétine.

UDP-GT: Uridine diphosphate glucose-Glucuronosyltransférases.

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

VIP: Vaso-intestinal peptide.

VLDL: Very low-density lipoprotein.

Liste des figures

Figure 1 : Follicule thyroïdien. Coloration : trichrome de Masson modifié Goldner, grossissement x 1000	04
Figure 2 : Vascularisation de la thyroïde.	06
Figure 3 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	08
Figure 4 : Les organes génitaux de la femme en coupe sagittale médiane	18
Figure 5 : Structure histologique de l’ovaire.....	20
Figure 6 : Vu postérieur des organes génitaux de la femme	22
Figure 7 : correspondance entre la concentration des hormones et les modifications cycliques de l’ovaire et de l’utérus.....	28
Figure 8 : Relation entre modifications ovariennes, utérines et hormonales spécifiques	33
Figure 9 : Régulation de l’activité ovarienne par l’axe hypothalamo-hypophysaire	34
Figure 10 : Chronologie schématique de la transition ménopausique	36
Figure 11 : Evolution de l’histologie ovarienne en fonction de l’âge montrant l’appauvrissement progressif du contenu ovarien en follicule	39
Figure 12 : Installation de la ménopause et évolution des niveaux circulants d’inhibine B (InhB), d’œstradiol 17 β (E2) et de FSH durant cette période	41
Figure 13 : représentation schématique des constituants d’une plaque athéromateuse	44
Figure 14 : Variation des teneurs sériques moyennes de la TSH et de la FT4 chez les femmes ménopausées témoins, femmes ménopausées atteintes d’hypothyroïdie avec et sans traitement.....	60
Figure 15 : Variation des teneurs sériques moyennes de l’œstradiol chez les femmes ménopausées atteintes d’hypothyroïdie avec et sans traitement et témoins en âge de reproduction	62
Figure 16 : Teneurs plasmatiques moyennes en cholestérol et en triglycéride des femmes ménopausées témoins, femmes ménopausées atteintes d’hypothyroïdie avec et sans traitement.....	66
Figure 17 : Variation des poids corporels chez les femmes ménopausées témoins, femmes ménopausées atteintes d’hypothyroïdie avec et sans traitement	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Mode opératoire du dosage radio-immunométrique.....	51
Tableau 2 : Mode opératoire du dosage radio-immunologique.....	52
Tableau 3 : Mode opératoire du dosage colorimétrique des paramètres lipidiques.....	54
Tableau 4 : Variations des teneurs sériques moyennes de TSH et FT4.....	60
Tableau 5 : Variations des teneurs sériques moyennes de TSH et FT4 : Comparaison statistique des moyennes d'hormonémie.....	61
Tableau 6 : Variations des teneurs sériques moyennes d'E2.....	63
Tableau 7 : Variations des teneurs sériques moyennes de l'E2 (Comparaison statistique des moyennes d'homonémie).....	64
Tableau 8 : Variations des taux plasmatiques moyens de cholestérol et de triglycéride.....	66
Tableau 9 : Variations des taux plasmatiques de Cholestérol et de triglycéride (Comparaison statistique des moyennes).....	67
Tableau 10 : Variations des poids corporels moyens	69
Tableau 11 : Variations des poids corporels (comparaison statistique des moyennes).....	69

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 01 et 02

Chapitre I : Rappels bibliographiques

Partie 1 : La glande thyroïde

1-Embryologie, histologie et physiologie de la glande thyroïde	03
1-1-Sur le plan anatomique	03
1-2-Sur le plan histologique	03
2-Vascularisation et innervation de la glande thyroïde	04
2-1-Vascularisation	04
2-1-1-Les artères thyroïdiennes	04
2-1-2- Les veines thyroïdiennes	05
2-2-Innervation.....	05
3-Biosynthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes	06
3-1-Captation de l'iodure	07
3-2-Oxydation de l'iodure	07
3-3-Organification de l'iode.....	07
3-4-Synthèse des hormones thyroïdiennes	07
4-Structure des hormones thyroïdiennes	08
5-Transport des hormones thyroïdiennes	09
6-Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes	10
6-1-Au niveau nucléaire	10
6-2-Au niveau extra-nucléaire.....	10
7-Métabolisme des hormones thyroïdiennes	10
7-1-Désiodation.....	10

7-2-Conjugaison	10
7-3-Désamination oxydative	11
8-Régulation de la fonction thyroïdienne	11
8-1-Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire	11
8-2-Rôle de l'iode.....	11
8-3-Autres facteurs	12
9-Effets multiples des hormones thyroïdiennes	12
9-1-Effets sur le métabolisme	12
9-1-1-Accélération du métabolisme basal	12
9-1-2-Métabolisme lipidique	12
9-1-3-Métabolisme glucidique	12
9-1-4-Métabolisme protéique	12
9-1-5-Vitamine	13
9-2-Effets sur la croissance et le développement du squelette	13
9-3-Effets sur le système nerveux	13
9-4-Effets tissulaires.....	13
10-Pathologies de la glande thyroïde	13
10-1-L'hypothyroïdie	14
10-1-1-Principales causes de l' hypothyroïdie	14
10-1-2-Facteurs de risque d'hypothyroïdie	15
10-1-3-Signes majeurs associés à l'hypothyroïdie	15
10-2-L'hyperthyroïdie	16
10-2-1-Principaux symptômes de l'hyperthyroïdie.....	16
10-2-2-Principales cause de l'hyperthyroïdie.....	16

Partie 2 : Rappel anatomo-histologique et physiologique de l'appareil génital de la femme.

1-Anatomie et histologie de l'appareil génital de la femme	18
1-1-Organes génitaux féminin internes	18
1-1-1- Les ovaires.....	19
1-1-1-1-Histologie de l'ovaire.....	19
1-1-2-les trompes utérines	19
1-1-3-L'utérus	20
1-1-4-Le vagin	21
1-2-Organe génitaux externes.....	22
1-2-1-Le mont pubis.....	22

1-2-2-Les grandes lèvres	23
1-2-3-Les petites lèvres	23
1-2-4-Clitoris	23
1-2-5-Le vestibule du vagin	23
2-Physiologie du système génitale de la femme	23
2-1-L'ovogenèse	23
2-2- Les cycles de reproduction chez la femme	24
2-2-1-Le cycle ovarien	24
2-2-2-La phase folliculaire	25
2-2-3-Ovulation.....	25
2-2-4-La phase lutéale.....	26
2-3-Cycle menstruel	26
2-3-1-La phase menstruelle	26
2-3-2-Phase proliférative.....	27
2-3-3-Phase sécrétoire	27
2-4-Les stéroïdes ovariens.....	28
2-4-1-Effets physiologique des steroïdes ovariens.....	29
2-4-1-1-Effets des oestrogènes	29
2-4-1-2-Effets de la progestérone.....	30
3-Régulation de la fonction de l'appareil génitale femelle	30
3-1- Régulation hormonale.....	30
3-1-1-Au niveau hypothalamique.....	31
3-1-2-Au niveau hypophysaire.....	31
3-1-2-1-Hormone folliculo-stimulante (FSH)	31
3-1-2-2-Hormone lutéinisante (LH)	31
3-1-2-3-Prolactine	32
3-2-Au niveau des ovaires	32
3-2-1-Œstrogènes	32
3-2-2-Progestérone	32
3-2-3-Androgène	32
3-2-4-Inhibine.....	33
3-2-5-Prostaglandine	33
3-3-Rétrocontrôle	34
4- Innervation et vascularisation de l'appareil génital femelle	35
4-1-Innervation.....	35
4-2-Vascularisation	35

Partie 3 : Physiologie de la ménopause

1-Physiologie de la ménopause	36
1-1-Les différentes étapes de la ménopause	36
1-1-1-La péri-ménopause	37
1-1-2-La ménopause	37
1-1-3-La post ménopause	37
1-2-Les modifications ovariennes au cours de la ménopause	38
1-3-Les modifications hormonales au cours de la ménopause	39
1-3-1-Gonadotrophine et inhibine	39
1-3-2-Les œstrogènes et la progestérone	40
2-Diagnostic de la ménopause	41
2-1-Péri ménopause	41
2-2-Ménopause confirmée	41
3-Les troubles de la ménopause	42
3-1-A court terme	42
3-2-A long terme	42
3-2-1-Ostéoporose post ménopausique	42
3-2-2-Les risques cardiovasculaires	43
4-Traitement de la ménopause	45
4-1-Traitement hormonal de la ménopause	45
5-Interrelation entre la ménopause et la fonction thyroïdienne	46

Chapitre II : Matériel et méthode

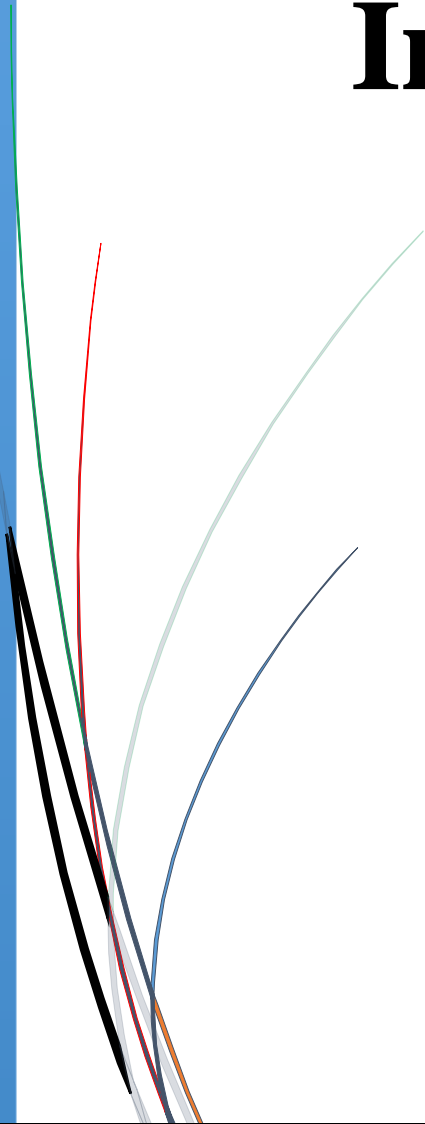
1-Matériel	48
1-1-Patientes	48
1-2-Appareillage et réactifs	49
2-Méthode	51
2-1- Prélèvement et préparation des échantillons	51
2-1-1- Dosage hormonaux	51
2-1-1-1-Principes des dosages	51
2-1-1-1-1-Méthode radio- immunométrique	51
2-1-1-1-2-Méthode radio-immunologique	52
2-1-2- dosage biochimique	53
2-1-2-1- Principes des dosages des paramètres lipidiques plasmatiques	53

2-1-2-1-1-Cholestérol total.....	53
2-1-2-1-2-Triglycéride	54
2-1-3- Analyse statistique de résultats	55
2-1-3-1- Expression des résultats	55

Chapitre III : Résultat et discussion

1-Résultat	57
1-1- Le Statut thyroïdien de la population étudiée	57
1-1-1-Variations des teneurs sériques de TSH chez les sous populations étudiées	57
1-1-1-1-Comparaison statistique :.....	57
1-1-2-Variations des teneurs sériques en hormones thyroïdiennes libres (FT4) chez les sous populations étudiées	58
1-1-2-1- Comparaison statistique.....	58
1-2-L'Œstradiol :.....	60
1-2-1-Variations des teneurs plasmatiques de l'œstradiol chez les sous populations étudiées	60
1-2-2-Comparaison statistique	61
1-3-Le bilan lipidique	63
1-3-1-Variations des taux plasmatiques de cholestérol chez la sous population étudiée	63
1-3-1-1-Comparaison statistique	63
1-3-2-Variations des teneurs plasmatiques en triglycéride chez les sous populations étudiées	63
1-3-2-1-Comparaison statistique	64
1-4-Poids corporel	66
1-4-1-Variations du poids chez les sous populations étudiées	66
1-4-2-Comparaison statistique	66
2-Discussion	79
2-1-Variations du statut thyroïdien chez la population de femmes ménopausées étudiées	79
2-2-Variations des concentrations en œstrogène	79
2-3-Variation du bilan lipidique chez la population de femme ménopausée étudiée	70
Conclusion	72
Bibliographie	73
Annexes	

Introduction



Introduction

Afin de garder l'équilibre de l'homéostasie interne, l'organisme vivant obéit aux molécules informatives telle que les hormones qui sont sécrétées par des glandes endocrines déversées la circulation sanguine ou lymphatique dont le but est de réguler de nombreux processus biologiques, tels que la survenue d'évènements essentiels au fonctionnement et aux développements des organes, Elles ont une action sur l'activité sécrétrice d'autres glandes, sur le métabolisme d'autres cellules, ou sur la contraction des cellules musculaires lisses. Les glandes endocrines spécialisées, classiquement intégrées au concept de système endocrinien, sont l'hypothalamus, l'hypophyse, les gonades, la thyroïde, les glandes parathyroïde, les glandes surrénales, et le pancréas. En complément de cette activité endocrine spécialisée, certains autres organes secrètent des hormones de façon secondaire mais néanmoins essentielle, tels que le cœur, le tissu adipeux, le foie, les reins, les intestins, et les muscles (**Wilson, 2009**).

Parmi les glandes endocriniennes ; la glande thyroïdienne considérée comme un régulateur très précis de notre homéostasie ; elle est responsable de la sécrétion des hormones thyroïdiennes qui jouent un rôle important au bon fonctionnement de toutes les grandes fonctions de l'organisme. Elles ont une action sur tous les tissus de l'organisme : activation du métabolisme de base, la calorigénèse, différenciation, développement et maturation du système nerveux central (SNC), des os et du système reproducteur. Des variations très subtiles de son activité peuvent avoir des conséquences majeures sur l'ensemble de l'organisme.

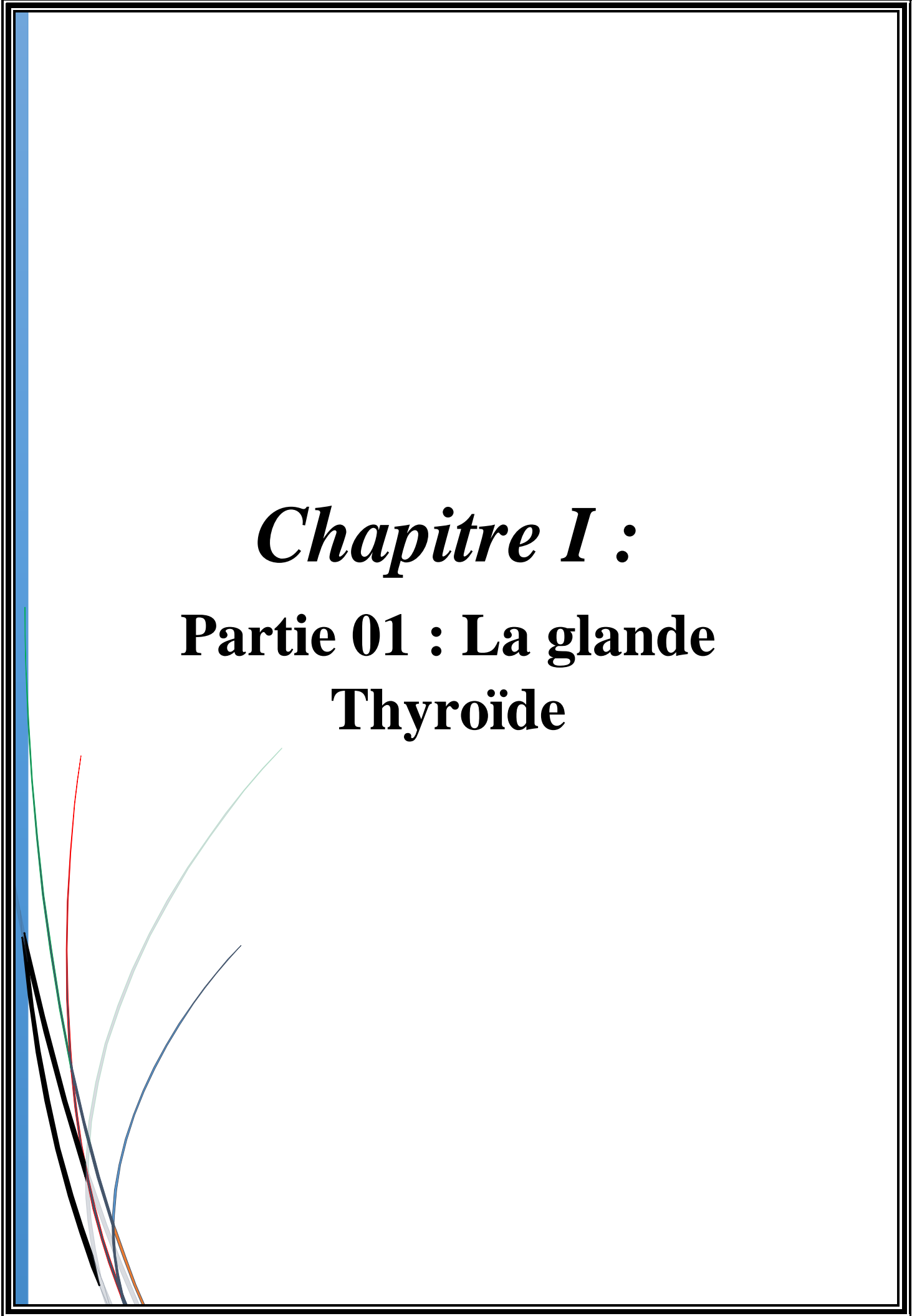
L'hypercholestérolémie est une caractéristique biologique bien établie de l'hypothyroïdie dont elle peut même être le premier signe d'appel (**Vierhapper et al, 2000**). En effet ; l'hypothyroïdie provoque un ralentissement au niveau du métabolisme de base, ce qui peut être à l'origine des perturbations des paramètres métaboliques. La survenue des dysthyroïdies chez les femmes sont plus élevée notamment durant l'installation de la ménopause dues aux variations et aux interactions hormonales qu'elles connaissent à différentes périodes de leur vie, pendant la ménopause (**Micheline, 2012**).

La ménopause est un phénomène physiologique naturel, et non pathologique, correspondant à la fin de la période reproductive des femmes. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de Santé, 1996) la ménopause, est l'arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité ovarienne, est la conséquence directe d'une augmentation de la FSH et d'une diminution de la production des hormones ovariennes (œstrogènes et progestérone).

Introduction

On parle alors de carence ostrogénique (**Wendum, 1997 ; Lopès et trémollières, 2004**). Les œstrogènes, surtout nécessaires pour assurer le fonctionnement de l'appareil de reproduction féminin ; le développement de l'utérus et des seins en particulier, et dont l'importance est attestée par de nombreux troubles associés à cette carence tels que : des troubles vasomoteurs souvent importants, des troubles cardio-circulatoires d'origine vasculaire directe (athérosclérose) et peut être dus en partie à des modifications des lipides (cholestérol élevé). D'autres troubles également peuvent être observés tels que l'insuffisance thyroïdienne et l'ostéoporose (**Baulieu et Kelly, 1990; Baulieu et al, 2000**).

Notre travail est réalisé au sein du laboratoire d'endocrinologie de l'hôpital IBN ZIRI Bologhine et a porté sur : l'hypothyroïdie et risques cardio-vasculaires au cours de la ménopause par le dosage de quelques indicateurs biologiques (Cholestérol, Triglycérides, TSH, FT4, ostéogène) chez les femmes ménopausées. L'objectif de notre travail est de rechercher d'éventuelles interrelations entre l'installation de la ménopause, l'apparition l'hypothyroïdie associées ou non aux maladies cardio-vasculaires.



Chapitre I :
**Partie 01 : La glande
Thyroïde**

1- Embryologie, histologie et physiologie de la glande thyroïde

La formation embryologique de la thyroïde débute au premier trimestre de la grossesse mais la maturation fonctionnelle est beaucoup plus longue. La thyroïde dérive embryologiquement de la migration et de l'invagination d'une portion de l'endoderme du plancher buccal sur la ligne médiane et de l'extension caudale et bilatérale de la quatrième poche pharyngo-branchiale. A sept semaines de développement, la thyroïde migre dans sa localisation définitive à la face antérieure du cou (**Wémeau, 2010**). La synthèse de thyroglobuline débute dès 12 semaines et la maturité structurale de la glande est complète à 18 semaines. La production d'hormones thyroïdiennes devient significative à partir de 20-22 semaines, avec une captation d'iode des cellules folliculaires thyroïdiennes qui augmente et la concentration sérique fœtale de T4 qui commence à s'accroître (**Polak et al, 2001**). Une carence en iode peut causer une hypothyroïdie chez le nouveau né (**Luton et al, 2007**).

1-1- Sur le plan anatomique, la glande thyroïde a la forme d'un papillon, mesure 6 cm de haut sur 6 à 8 cm de large. D'un poids de 30 g environ, elle peut prendre jusqu'à 100 g de plus en cas de goitre thyroïdien. Elle est composée de deux lobes plus ou moins verticaux, réunis par un segment horizontal l'isthme thyroïdien large et mince donnant à l'ensemble un aspect en H avec un lobe droit plus volumineux que le gauche. La pyramide de Lalouette qui naît le plus souvent soit de l'isthme, soit du lobe gauche est inconstante. La coloration de la thyroïde est rose, de consistance molle, avec une surface légèrement mamelonnée. (**Ellis, 2007**)

1-2- Sur le plan histologique, Le parenchyme thyroïdien est constitué de multiples unités fonctionnelles appelées follicules. Chaque follicule est entouré d'une lame basale et d'un tissu conjonctif assez fin dans lequel se trouvent de très nombreux capillaires à endothélium fenêtré. En périphérie on retrouve l'épithélium et au centre du se trouve une cavité : la cavité folliculaire remplie d'une substance plus ou moins épaisse et plus ou moins abondante, la colloïde qui constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes. En périphérie du follicule, l'épithélium est formé de 2 types cellulaires :

- Cellules folliculaires (thyrocytes) : Elles composent la majorité de l'épithélium thyroïdien, sont assez volumineuse avec un grand noyau, un réticulum endoplasmique granuleux très abondant et un appareil de Golgi volumineux. Elle repose sur une membrane basale. Elles assurent la synthèse glycoprotéique, synthèse d'hormones thyroïdiennes : T3, T4. et assure aussi les fonctions de dégradation : très nombreux lysosomes à l'intérieur de ces

La glande thyroïde

cellules au niveau du pôle apical (au contact de la colloïde) et très nombreuses microvillosités ayant des fonctions d'absorption de la colloïde. (Caujard *et al*, 1980).

- Cellules parafolliculaires ou cellules C : Elles sont moins nombreuses dans l'épithélium folliculaire et beaucoup plus petites. Non concernées par l'activité thyroïdienne, elles ne sont pas en contact avec la colloïde, mais touchent les capillaires. Elles synthétisent un polypeptide appelé la calcitonine ayant un rôle hypocalcémiant dont le stockage est intra cellulaire, et la libération se fait par simple exocytose dans les capillaires voisins (Voir Figure 1). (Hazard *et al*, 2000 ; Leclère *et al*, 2001).



Figure 01 : Follicule thyroïdien. Coloration : trichrome de Masson modifié Goldner, grossissement x 1000.

2- Vascularisation et innervation de la glande thyroïde :

2-1- Vascularisation : La vascularisation de la thyroïde est assurée par :

2-1-1- Les artères thyroïdiennes :

- L'artère thyroïdienne supérieure, la plus volumineuse, se bifurquant en trois branches : interne, postérieure et externe, elle donne parfois naissance à l'artère laryngée ;
- L'artère thyroïdienne moyenne accessoire, grêle et inconstante ;
- L'artère thyroïdienne inférieure, se divise à la face postérieure du pôle inférieur du lobe latéral en trois branches : inférieure, postérieure et interne. (Chevallier, 2003).

2-1-2- Les veines thyroïdiennes :

- Veine thyroïdienne supérieure : Parallèle et postérieure à l'artère. Elle se jette dans la veine jugulaire interne ;
- Veines thyroïdiennes inférieures : Destinées à la partie basse de la veine jugulaire interne ;
- Veine thyroïdienne moyenne : Inconstante, se jette dans la veine jugulaire interne (Voir Figure 2). (Peter et al, 2003).

2-2- Innervation :

La thyroïde présente un réseau lymphatique dense, qui lie les 2 lobes et se draine dans des troncs collecteurs médians, qui isolent des zones de drainages droite, gauche et médiane (Leclère et al, 2001). Ce réseau est très riche et les relais très variables, ceci explique les métastases parfois à distance dans les cancers. L'innervation de la glande thyroïde est de nature neurovégétative. Les nerfs proviennent des plexus sympathiques .elle est assurée par :

- Le nerf laryngé inférieur ou récurrent : Se détache du nerf vague, en avant de l'artère à gauche et en avant de l'artère sous-clavière à droite, se caractérise par la verticalité superficielle du récurrent gauche.
- Le nerf laryngé externe : Il naît de la division du nerf laryngé supérieur au dessus de la grande corne de l'os hyoïde, son trajet décrit une courbe à la face latérale du muscle cricothyroïdien (Voir figure 2). (Chevallier, 2003).

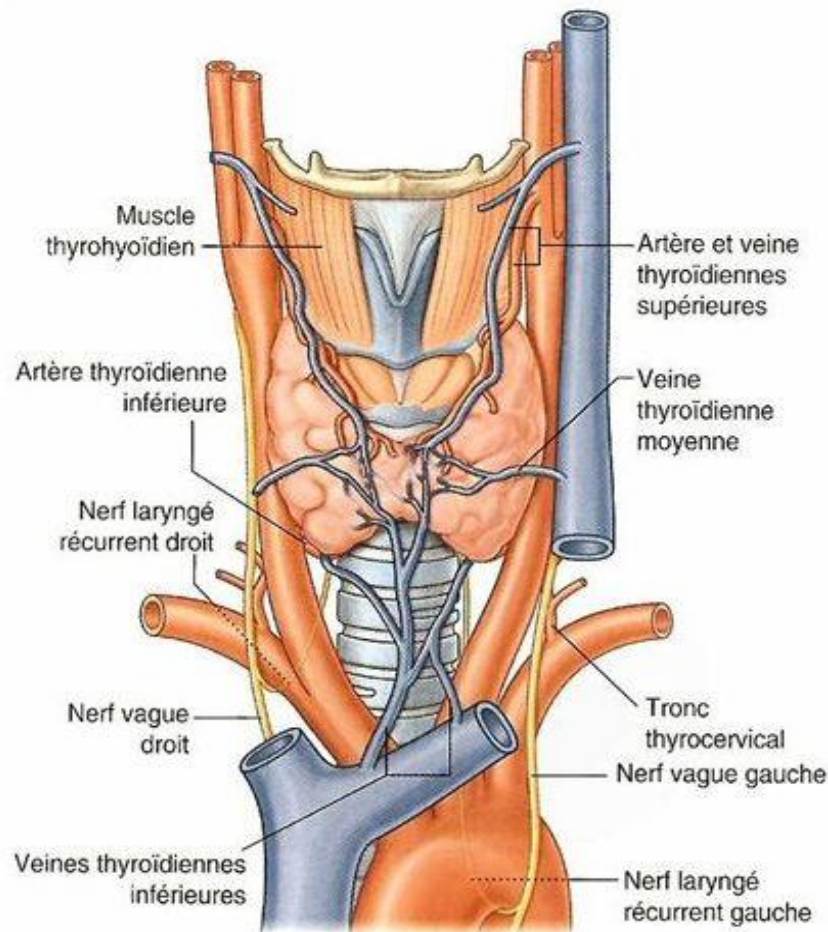


Figure 02 : Vascularisation de la thyroïde (Chapuis, 1997)

3- Biosynthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes :

L'iode est le constituant essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une thyroïde normale en contient environ 10g, principalement sous forme organique puisque moins de 1% se trouve sous forme de iodure I⁻. L'apport iode principal est l'alimentation (crustacés et poissons surtout, ou ajoute au sel de table). La quantité recommandée d'iode absorbe par jour dépend de l'âge ou de situations particulières comme la grossesse. Chez l'adulte, l'apport journalier optimal devrait être de 150 µg ; lors d'une grossesse, les besoins augmentent à 200 µg/j. L'enfant, lui, devrait absorber entre 70 et 150 µg d'iode par jour. Il existe également une production endogène d'iode, par désiodation périphérique et intra thyroïdienne des hormones thyroïdiennes. L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure, et est majoritairement élimine par voie urinaire (60%). Le reste est capté au niveau du pole basal des thyéocytes ou

par d'autres tissus a un moindre degré (glandes salivaires, muqueuse gastrique, placenta, glandes mammaires, etc.) (Leclère *et al*, 2001 ; Gallois *et al*, 2008)

La biosynthèse des hormones thyroïdienne passe par plusieurs étapes :

3-1 - Captation de l'iode :

La captation de l'iode par les thyrocytes s'effectue de façon active grâce à un symporteur pour le sodium et l'iode appelé NIS (Na⁺/I⁻) (Dohan *et al*, 2003). Le NIS est une glycoprotéine membranaire de 643 acides aminés, comporte 13 domaines transmembranaires, avec une partie N-terminale extracellulaire et un domaine C-terminale intracellulaire. Elle possède une grande affinité pour l'iode, mais peut également capter d'autres anions comme le perchlorate (utilisé pour le diagnostic des hypothyroïdies) (Dohane *et al*, 2007 ; Tran *et al*, 2008).

3-2- Oxydation de l'iode :

L'iode, une fois arrivé dans la colloïde, il est converti et oxydé en I₂ par la peroxydase thyroïdienne ou thyroperoxydase, enzyme à sélénium, puis se fixe sur les noyaux de tyrosine de la thyroglobuline pour former des résidus de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT) (Parez-Martin, 2007).

3-3- Organification de l'iode :

L'organification de l'iode est la transformation de l'iode minéral alimentaire qui est capté par la thyroïde, l'iode organique immédiatement utilisable pour l'hormonosynthèse. Il se produit en quelques secondes au niveau du pôle apical sous la dépendance d'une peroxydase thyroïdienne, c'est l'enzyme liée à la membrane qui reconnaît 03 substrats : l'iode, la thyroglobuline et H₂O₂ (Elainem, 2015).

3-4- Synthèse des hormones thyroïdiennes :

L'iode une fois organifié sur résidus tyrosyls couplés au sein de la thyroglobuline génère la formation de mono-iodotyrosine (MIT) et de di-iodotyrosine (DIT). La thyroglobuline iodée est alors exportée par endocytose dans le thyrocyte ou elle subit, par action des enzymes lysosomiales, une protéolyse aboutissant à la libération des hormones thyroïdiennes (T₃ et T₄), de la T₃ reverse et des iodotyrosines dans la cellule. L'action des désiodases permet la

La glande thyroïde

libération d'iodure endogène intégrera un nouveau cycle hormonal au sien du thyrocyte ou sera éliminé par voie urinaire. Enfin, la T3 et la T4 diffusent à travers la membrane basale pour rejoindre la circulation sanguine générale et atteindre les tissus cibles périphériques (Voir figure. 03). (Massart et corbineau, 2006).

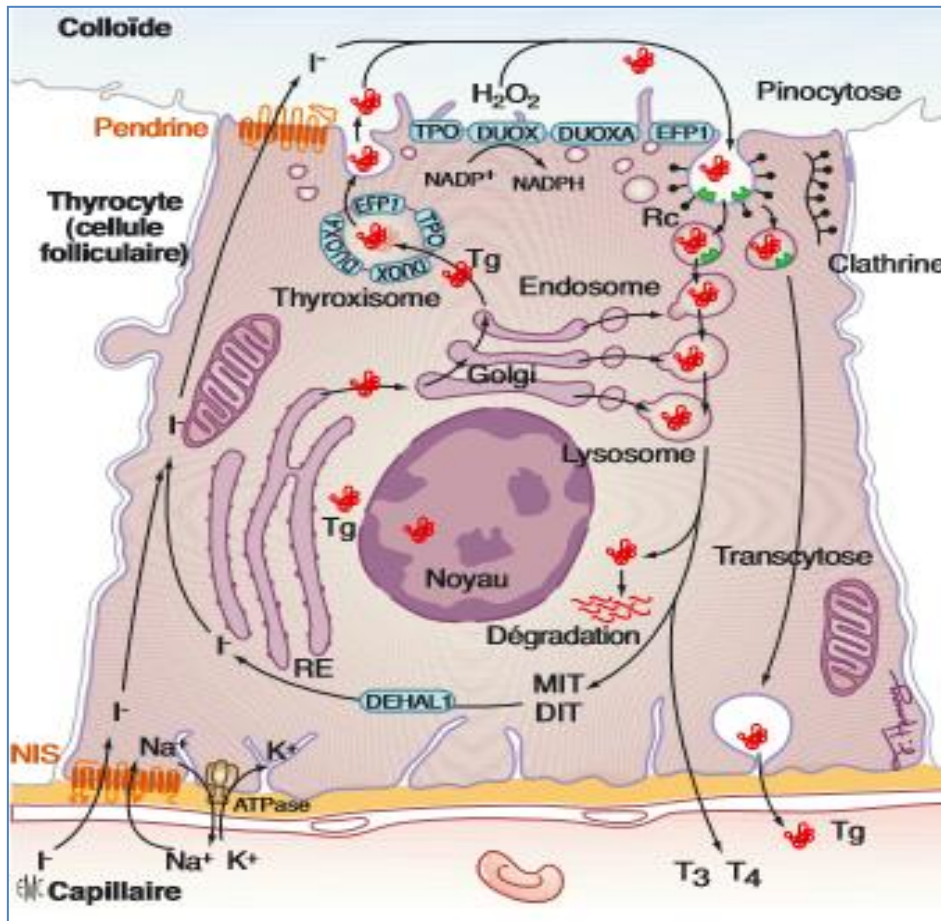


Figure 03 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Guillem, 2011)

4- Structure des Hormones thyroïdiennes :

Les hormones produites par la glande thyroïde sont dérivées de la forme lévogyre (L) d'un acide aminé, la tyrosine, et sont donc caractérisées par la présence des groupements acide (COOH) et amine primaire (NH₂). Elles contiennent également deux noyaux phénols, appelés anneaux interne et externe. Les six atomes de carbone qui constituent ces noyaux sont numérotés de 1 à 6 dans le sens antihoraire. Sur les anneaux sont branchés trois ou quatre atomes d'iode. Seuls 20 % de la T3 proviennent de la thyroïde. Le reste est issu de la désiodation de l'anneau externe de la T4 par les tissus périphériques (foie, rein, muscle, cerveau). (Guillem, 2011)

5- Le transport des hormones thyroïdiennes :

Une fois les hormones thyroïdiennes synthétisées par la glande thyroïde et sécrétées dans le sang, celles-ci vont devoir se lier à des protéines de transport afin de se rendre jusqu'aux sites d'action. Sans protéine de transport, les HT ne pourraient être distribuées de façon efficace dans l'organisme : elles sont trop lipophiles (**Mendel, 1987**).

Ainsi, les tissus situés près de la glande thyroïde se retrouveraient hautement perfusés par les HT, alors que les tissus en périphérie ne le seraient pratiquement pas. Il existe donc quatre fractions contenant les HT : la fraction libre, et celles liées par la thyroxin-binding globulin (TBG), la transthyrétine (TTR) et l'albumine, les principales protéines de transport des hormones thyroïdiennes.

La fraction libre est la plus petite de toutes : seulement 0,02% du T4 total et 0,3% du T3 total n'est pas lié à une ou l'autre des protéines de transport (Tableau 1.4.1). On considère cette fraction en équilibre constant avec les quantités d'hormones liées, suivant la loi d'action de masse. La TBG (54 kDa) est la principale protéine de transport des hormones thyroïdiennes : elle lie près de 75% de la T4 dans le sang, même si c'est la protéine de transport la moins concentrée dans le plasma (0,3 $\mu\text{mol/L}$). C'est donc la protéine avec la plus grande affinité à la fois pour T4 et pour T3 (**Janssen et al, 2002**).

La deuxième protéine avec une forte affinité pour la T4 est la TTR, un homotétramère de 55 kDa synthétisé par le foie et les plexus choroïdes. Celle-ci est normalement en mesure de transporter de 10 à 20% de la T4 totale sanguine, bien que sa concentration soit 15 fois plus élevée que la TBG.

Pour terminer, la troisième protéine de transport des hormones thyroïdiennes est l'albumine (67 kDa; HSA, Humanserumalbumin). Celle-ci est la plus concentrée des protéines dans le sang : elle représente plus de 50% du contenu protéique, entre 0,5 et 0,8 mmol/L. L'albumine ne transporte pas plus de 10 à 20% du T4 total, même si elle est 150 fois plus abondante que la TTR et 2000 fois plus abondante que la TBG. Cette protéine est donc celle avec la plus faible affinité pour les HT (**Schuster, 2000**).

6- Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes :

Les HT agissent à deux niveaux :

6-1-Au niveau nucléaires : La T3 (triiodotyronine) se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope ; le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique (Yen, 2001).

6-2-Au niveau extra nucléaires : La T3 (triiodotyronine) exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés). Elle peut avoir également une action stimulatrice sur système nerveux sympathique en potentialisant l'action des catécholamines (Dillmann, 2002).

7- Métabolisme des hormones thyroïdiennes :

Il existe plusieurs voies de dégradation des hormones mais la désiodation est la voie physiologique principale.

7-1-La désiodation :

Les désiodases humaines ont une importance particulière pour la disponibilité des hormones thyroïdiennes. Ces enzymes se distribuent sélectivement selon les tissus. La T4, au cours de cette étape et en fonction de la localisation de l'atome d'iode perdu donnera naissance soit à la T3 qui est l'hormone active, soit à la T3 réserve qui est dépourvu de toute activité biologique. La T3 alors ne provient que de 20% de la thyroïde et qu'elle est produite à 80% au niveau des cellules cibles par la désiodation de la T4 (Oecd, 2006).

7-2-La conjugaison :

La conjugaison a lieu au niveau du foie. D'une part la sulfoconjugaison hépatique qui porte surtout sur la T3 et d'autre part la glucuronoconjugaison extra hépatique qui a lieu sur la T4 et ceci par les UDP-Glucuronosyltransférases (UDP-GT Certains toxiques ont été décrits comme modulant l'activité sulfotransférase hépatique Ces dérivés conjugués sont excrétés par la voie biliaire puis éliminés par la voie fécale (Zhou et al, 2011).

7-2- Désamination oxydative :

La désamination et la décarboxylation de la T3 et de la T4 conduit à l'acide tétra-iodothyraïcétique ou TETRAC et à l'acide tri-iodothyraïcétique ou TRIAC. Ces deux

métabolites peuvent subir une désiodation permettant à l'organisme de recycler l'iode (Zoeller et al, 2005).

8- La régulation de la fonction thyroïdienne :

8-1- Rôle de l'axe hypothalamo- hypophysaire :

L'hypothalamus sécrète une hormone appelée TRH (thyrotropin-releasing hormone) qui module la sécrétion antéhypophysaire de TSH (thyroidstimulating hormone) via le récepteur plasmatique couplé à la protéine Gq TRHR (TRH Receptor). La fixation de la TRH au TRHR induit la phosphorylation de ce dernier, puis une activation de la phospholipase C, pour aboutir après la mise en œuvre déphosphorylations en chaîne à l'induction de la synthèse et de la libération de TSH. Les facteurs de transcriptions activés pour induire la synthèse de la sous-unité β de la TSH (TSH β) sont essentiellement CREB (cAMP-responsive element-bindingprotein) et Pit-1 (Hashimoto et al, 2000). La TRH influe également sur la glycosylation post-transcriptionnelle de la TSH, nécessaire à sa dimérisation, sa sécrétion et son activité (Furuhashi et Suganuma, 2003).

Les HT sont en mesure de diminuer la synthèse de TRH par l'hypothalamus et d'empêcher sa sécrétion vers l'hypophyse par le biais de la désiodase 2 (D2) et des récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TRB ;Thyroid hormone receptor B). Ainsi, une augmentation des niveaux de T4 ou de T3 sanguins se traduit rapidement en une diminution de TSH sanguin ; une relation claire de type logarithme linéaire inverse est observée entre le T4 sérique libre et la TSH. Ce faisant, ces deux paramètres se révèlent un excellent indicateur de la fonction thyroïdienne. (Van et al, 2011).

8-2- Rôle de l'iode :

La deuxième grande forme de régulation de l'hormonogénèse thyroïdienne est l'effet de l'iode lui-même sur la glande thyroïde. Il s'agit de l'effet de Wolff-Chaikoff : des fortes doses d'iode inhibent l'organification en T3 ou T4 et le couplage des radicaux iodotyrisine. Ce mécanisme a pour objectif de protéger la glande contre des excès soudains d'iode (Edouard, 2011).

8-3- Autres facteurs:

La glande thyroïde

Il s'agit de multiples neurotransmetteurs Tels que les signaux activateurs ; les prostaglandines de type E, la noradrénaline, le vasointestinal peptide (VIP), le facteur natriurétique atrial (ou ANP), ou encore l'acétylcholine. Et les signaux extracellulaires comme les facteurs de croissance et des cytokines. Le vascular endothelial growth factor (VEGF), est un régulateur important de la croissance épithéliale thyrocytaire, de par son intervention dans l'angiogenèse thyroïdienne aussi bien bénigne que maligne (Klein et al, 2007).

9- Effet multiples des hormones thyroïdiennes :

La glande thyroïde joue un rôle crucial dans le fonctionnement cellulaire, elle fournit à l'organisme l'énergie lui permettant de fonctionner au mieux, et régule le fonctionnement des organes pour qu'ils « tournent » à la vitesse adaptée. Pour cela, elle synthétise ses hormones.

Sous leur forme libre, les hormones thyroïdiennes pénètrent dans le noyau des cellules agissant sur :

9-1- Effets sur le métabolisme :

9-1-1. Accélération du métabolisme basal : Les hormones thyroïdiennes stimulent la calorigénèse en augmentant la consommation d'oxygène par les cellules grâce à leur action stimulatrice de la croissance et du développement mitochondrial (Piketty, 2011).

9-1-2. Métabolisme lipidique : Les HT stimulent la lipolyse en augmentant la sensibilité des tissus adipeux à la lipolyse, avec une augmentation de l'expression des récepteurs pour LDL cholestérol, et l'oxydation des acides gras libres. Donc elles ont un effet hypocholestérolémiant (Braun, 2002).

9-1-3. Métabolisme glucidiques : Les HT sont hyperglycémiantes (elles majorent l'absorption intestinale des glucides et favorisent la production hépatique de glucose).

9-1-4. Métabolisme protéique : Les HT augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supraphysiologiques (Pérez-Martin, 2007).

9-1-5. Vitamine : Augmentent le besoin en vitamines hydrosolubles et liposolubles et favorisent la transformation du β -carotène (pigment naturel de couleur orange retrouvé dans les fruits et légumes) en vitamine A (Bounaud et al, 2000).

9-2- Effets sur la croissance et le développement du squelette :

Pendant la période fœtale, les HT sont nécessaires à la différenciation et à la maturation osseuse, alors que durant la période postnatale, elles deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuse en agissant en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogenèse et la croissance des cartilages, tandis que les HT permettent la maturation et une ossification du cartilage (Weryha et al, 2011)

9-3- Effets sur le système nerveux :

Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans le développement et la maturation du cerveau, notamment dans les processus de migration et de survie des cellules granulaires du cervelet, de développement des neurones et dans l'arborisation dendritique des cellules de Purkinje (Koibuchi, 2003 ; Leonard, 2008).

9-3- Effets tissulaires :

- Au niveau cardiaque, les HT augmentent le débit cardiaque (Klein et Ojamaa, 2001)
- Au niveau musculaire, elles contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine
- Au niveau digestif, elles favorisent le transit intestinal, elles participent également à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer (Pérez- Martin, 2007)

10- Pathologies de la glande thyroïdienne :

La thyroïde régule l'intensité de certaines fonctions telles que le cerveau, le cœur, la croissance, etc., est fragile. Elle est ainsi particulièrement vulnérable au stress, à la ménopause, à la vieillesse, mais aussi à des éléments extérieurs tels que les perturbateurs endocriniens ou l'alimentation. Les hormones thyroïdiennes permettent en quelque sorte au moteur des cellules et organes de fonctionner de manière équilibrée. Ce moteur fonctionne au ralenti, au cas d'hypothyroïdie (Perlemuter et Thomas, 2003).

10-1- L'Hypothyroïdie :

Désigne l'ensemble des syndromes résultant d'une sécrétion insuffisante des hormones thyroïdiennes, c'est une affection qui touche surtout les femmes du fait de l'interaction de la thyroïde et des hormones sexuelles féminines lors de la grossesse, dans la période du post-partum et notamment lors de la ménopause, Il existe deux formes :

La glande thyroïde

- L'hypothyroïdie primaire ou périphérique : est due à un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde elle-même.
- L'hypothyroïdie secondaire ou centrale : résultant d'une anomalie hypothalamo-hypophysaires (**Willem, 2010**).

10-1-1- Les principales causes de l'hypothyroïdie :

➤ Une étude montre que 90% des cas d'hypothyroïdie sont de nature auto-immune thyroïdite d'Hashimoto. Le corps produit un taux élevé d'anticorps anti-thyroperoxydase (anticorps anti-TPO) visant les tissus thyroïdiens. Ceci provoque une attaque et une destruction lente de la thyroïde, causant donc un déclin de la production des hormones thyroïdiennes (Nobuyuki Amino, Autoimmunity and hypothyroidisme). Une étude montre qu'une hypothyroïdie est associée chez certaines personnes à un niveau d'iode urinaire trop bas, mais chez certaines personnes à un niveau d'iode urinaire trop haut, certains spécialistes pensent que l'iode peut être déclencheur de la maladie d'Hashimoto (**Duart et al, 2009**) ;

➤ Thyroïdite subaigüe de Quervain ; une affection banale d'origine virale, atteignant Généralement toute la glande mais pouvant aussi être localisée, et qui : se traduit par un état inflammatoire initial dans un contexte grippal, avec goitre dur et douloureux

- Thyroïdite de Riedel (goitre multinodulaire) ;
- Anomalies de l'hormonogénèse ;
- Maladie sous-jacente : Sclérodémie, hémochromatose ;
- Ectopie thyroïdienne à révélation tardive. (**Willem, 2010**).

10-1-2- Facteurs de risque :

Les facteurs de risques pour une hypothyroïdie sont :

- le sexe féminin (en particulier après 50 ans) ;
- la carence alimentaire en iode ;

La glande thyroïde

- la grossesse (car les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent durant cette période) ;
- les antécédents personnels ou familiaux de maladies de la thyroïde ou de maladies auto-immunes (diabète de type 1, insuffisance des glandes surrénales) ;
- des médicaments tels que le lithium, l'amiodarone, les antithyroïdiens utilisés pour traiter l'hyperthyroïdie ;
- les tumeurs de l'hypophyse ;
- d'autres traitements tels que l'iode radioactif, la chirurgie de la thyroïde, la radiothérapie au niveau du cou ou du cerveau (**Perlemuter et al, 2011**).

10-1-3- Signes majeures classiques associés à l'hypothyroïdie sont les suivants :

- L'infiltration cutanéomuqueuse, touchant essentiellement la face mais aussi l'ensemble du corps, responsable en partie de l'augmentation du poids. Le ralentissement psychomoteur, aboutissant à cette lenteur à la fois physique, mentale et psychologique propre à l'hypothyroïdien ;
- L'hypothermie, liée au ralentissement du métabolisme général de l'organisme, pouvant s'accroître dans certains cas graves ;
- Les troubles cardiaques, liés à la fois à une atteinte du muscle cardiaque et à l'atteinte coronarienne en rapport avec l'augmentation du cholestérol circulant ;
- Les troubles digestifs, consistant surtout en cette constipation opiniâtre, aggravée par l'insuffisance de sécrétion des glandes digestives ;
- Les troubles musculaires, aboutissant à cette espèce de viscosité musculaire qui ralentit l'action, touchant aussi bien les muscles viscéraux que le muscle cardiaque ;
- S'y ajoutent parfois certains signes en rapport avec les maladies associées, relevant volontiers de mécanismes auto-immuns qui se développent ultérieurement. (**Devaux, 2006**).

10-2- L'hyperthyroïdie :

Désigne une production anormalement élevée d'hormones par la glande thyroïde, elle se déclare habituellement chez des adultes âgés de 20 ans à 40 ans. Cela dit, elle peut survenir à n'importe quel âge, et on la voit aussi chez les enfants et les personnes âgées. Elle est moins

fréquente que l'hypothyroïdie. La maladie de Basedow constitue l'étiologie la plus fréquente (40 à 60 % des cas).

10-2-1- Les principaux symptômes de l'hyperthyroïdie :

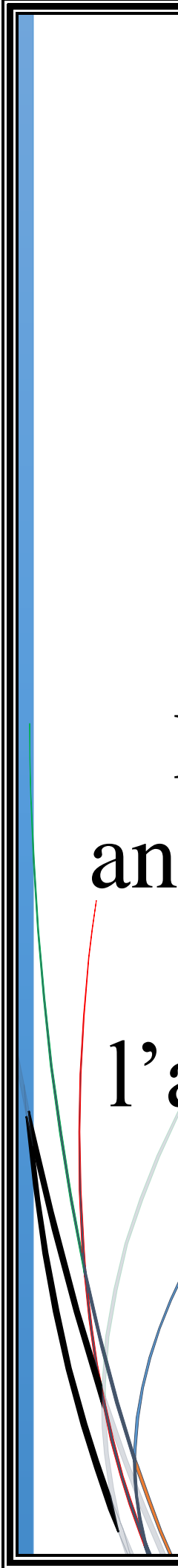
- Prise de poids et aménorrhée chez la femme jeune, ou une anorexie chez le sujet âgé
- Manifestations digestives s'expriment sous forme de diarrhée motrice. Certains patients (environ 20%) présentent une atteinte hépatique d'expression principalement biologique : Cholestase plutôt que cytolysse ;
- Certains patients dans les hyperthyroïdies évoluées, présentent des manifestations neurologiques : Syndrome pyramidal, neuropathie périphérique (prédominant aux membres inférieurs). Des présentations neuropsychiatriques sont également possibles : modification du comportement et difficultés scolaires chez l'enfant, états antidépressifs, délirants ou confusionnels ;
- Cardiothyroïose est définie comme la présentation cardiaque de l'hyperthyroïdie. Plus fréquente chez les patients âgés qui se manifestent par des tachycardies ;
- Anomalies métaboliques peuvent également révéler : hypocholestérolémie, hypercalcémie modérée avec hyperphosphorémie, hyperoestrogénie relative par élévation de SHBG et du rapport oestradiolémie sur testostérone favorisant gynécomastie, trouble de la libido et de l'érection. Chez la femme jeune, l'anovulation, l'aménorrhée sont possibles (**Wémeau, 2010**).

10-2-2- Les principales causes de l'hyperthyroïdie :

- La maladie de Graves-Basedow, une affection auto-immune au cours de laquelle il y a production erronée d'une immunoglobuline stimulant la thyroïde TSI qui est un auto anticorps dirigé contre les récepteurs de la TSH des cellules folliculaires .La TSI n'est pas soumise à la rétroaction exercée par l'hormone thyroïde de sorte que la sécrétion et la croissance de la glande se poursuivent sans frein. Plus rarement, l'hyperthyroïdie est la conséquence d'un excès de TRH ou de TSH ou d'une tumeur hypersécrétante de la glande thyroïde (**Sherwood, 2015**) ;
- Goitre multinodulaire : Avec le temps ces goitres peuvent développer des nodules autonomes. On parle alors de goitre multinodulaire toxique, survient en général après 50 ans ;
- Nodule autonome solitaire ;
- Excès d'iode ;

La glande thyroïde

- Hyperthyroïdie secondaire ; La TSH est légèrement augmenté plutôt que diminuée, adénome hypophysaire ou syndrome de résistance de l'hormone thyroïdienne rare (**Burman, 2007**) ;
- Cancer de la thyroïde : se distingue en carcinomes médullaire, carcinomes anaplasiques et carcinome bien différencié. Ce dernier type regroupe le cancer papillaire et le cancer folliculaire, dit aussi vésiculaire (**Marcotte et al, 2012**) ;
 - Cancers bien différenciés : Les plus répandus sont les cancers papillaires (environ 80 % des cancers thyroïdiens), ces structures sont caractérisées par des altérations nucléaires et brodées par une monocouche de cellules, les noyaux ont un grand volume par rapport aux cellules normales, un contour irrégulier et des invaginations cytoplasmiques.
 - Cancers moyennement ou peu différenciés : Les cancers moyennement ou peu différenciés sont retrouvés chez la majorité des patients à mauvais pronostic, il existe quatre sous-types histologiques : les cancers peu différenciés trabéculaires, insulaires, solides et micro folliculaires.
 - Cancers indifférenciés ou anaplasique : Ils surviennent de façon brutale chez un patient âgé de plus de 45 ans, souvent à partir d'une tumeur bien différenciée papillaire ou folliculaire. (**Kleihues et al, 2004**).



Chapitre I :
Partie 02 : Rappels
anatomomo- histologiques
et physiologie de
l'appareil génital de la
femme

1- Anatomie et histologie de l'appareil génital de la femme :

L'appareil génital féminin correspond à l'ensemble des organes chargés de la reproduction, il est constitué de deux ovaires à activité cyclique qui produisent les gamètes femelles et les hormones sexuelles ; de trompes de Fallope qui captent et transportent les ovules vers l'utérus ; de l'utérus où se produit le développement embryonnaire et fœtale ; de vagin et d'organe génitaux externes qui forment la vulve. Les glandes mammaires sont également considérées comme faisant partie du système reproducteur de la femme (**Rame et Thérond, 2009**).

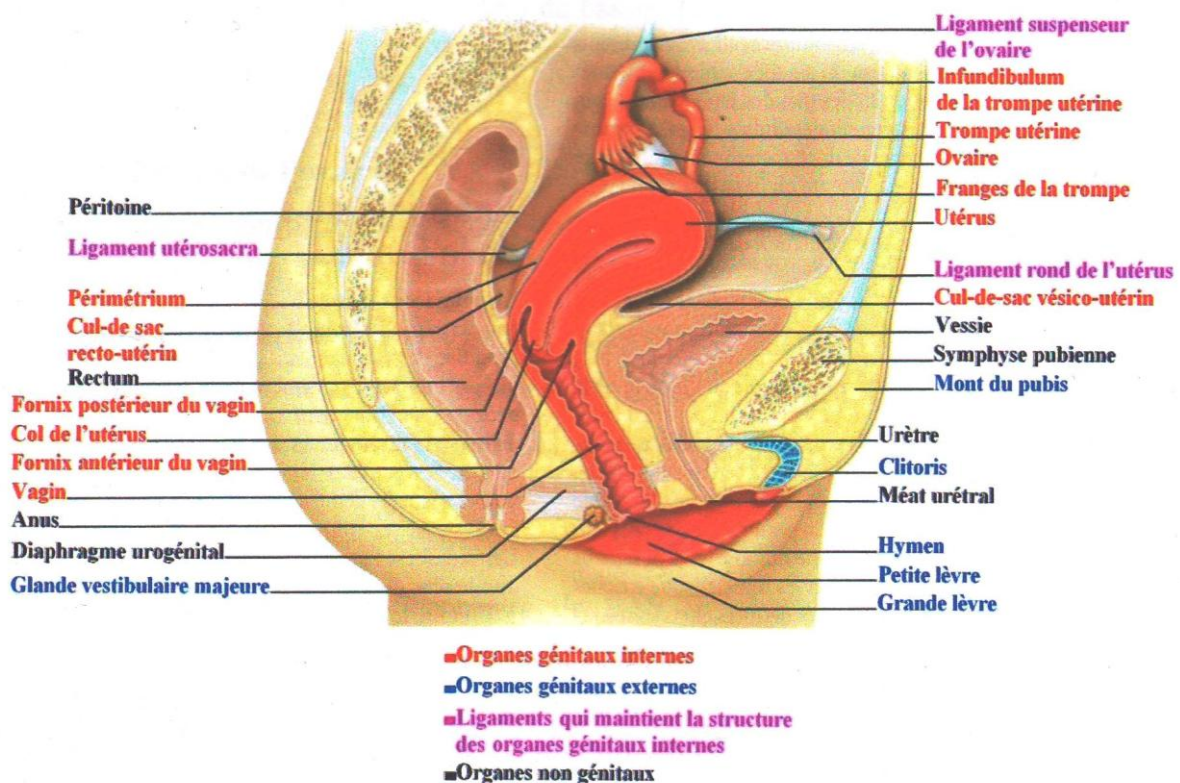


Figure 4 : Les organes génitaux de la femme (interne et externe) en coupe sagittale médiane (**Marieb et Hoehn, 2010**)

1-1- Organes génitaux féminin internes

Selon **Marieb et Hoehn (2010)** les organes génitaux féminins internes comprennent les ovaires (gonades de la femme), les trompes utérines, utérus, le vagin (Voir figure 4).

1-1-1- Les ovaires :

Les ovaires sont deux glandes paires et symétriques, de forme ovoïde ; elles mesurent environ 3,5 cm de hauteur ,2cm de largeur et 1cm d'épaisseur. Leurs consistances est ferme avec une couleur blanche rosée (**Rame et Therond, 2006**). Les ovaires produisent :

- A- Les gamètes, ovocyte de deuxièmes ordres, qui se transforment en ovules après la fécondation
- B- Les hormones telles que la progestérone et les œstrogènes (hormones sexuelle femelles) Inhibine et relaxine (**Tortora et Derrickson, 2007**).

1-1-1-1- Histologie de l'ovaire :

Chaque ovaire est constitué par :

- **Épithélium superficiel de l'ovaire :** Cet épithélium habituellement cubique, ou cylindrique bas qui s'aplatie en générale, avec l'âge et la croissance ovarienne. C'est un épithélium qui recouvre l'ovaire et le met en continuité, avec le péritoine (**Stevens et Lowe, 2006**).
- **Tunique albuginé :** C'est une capsule blanchâtre de tissu conjonctif dense et irrégulier, situé immédiatement en dessous de l'épithélium superficiel de l'ovaire (**Stevens et Lowe, 2006**)
- **Stroma :** C'est une région de tissu conjonctif situé sous la tunique albuginée et composée d'une couche externe dense ,le cortex , contenant les follicules ovariens et d'une couche interne lâche ,la médullaire ,faite de tissu fibreux ,de vaisseaux sanguins et de nerfs (**Pocock et Christopher ,2004**). (Voir figure 5)

1-1-2- les trompes utérines :

La femme possède deux organes, appelées aussi trompes de Fallope situé de part et d'autre de l'utérus. Une trompe utérine capte l'ovocyte après l'ovulation et c'est dans ce conduit, que se fait généralement la fécondation (**Mariebet Hoehn, 2010**), Sur le plan histologique les trompes utérines comprennent trois couches : la muqueuse interne, le musculuse et la séreuse. La musculuse interne pleine de replis, est composée d'un épithélium simple prismatique, dont certaines cellules sont ciliées.

Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil génital de la femme

L'ovocyte peut avancer vers l'utérus grâce aux péristaltismes battement rythmique des cils, et les cellules non cillées possèdent beaucoup de microvillosité et produisent une sécrétion, qui humidifie et nourrit l'ovocyte. (Marieb et Hoehn, 2010).

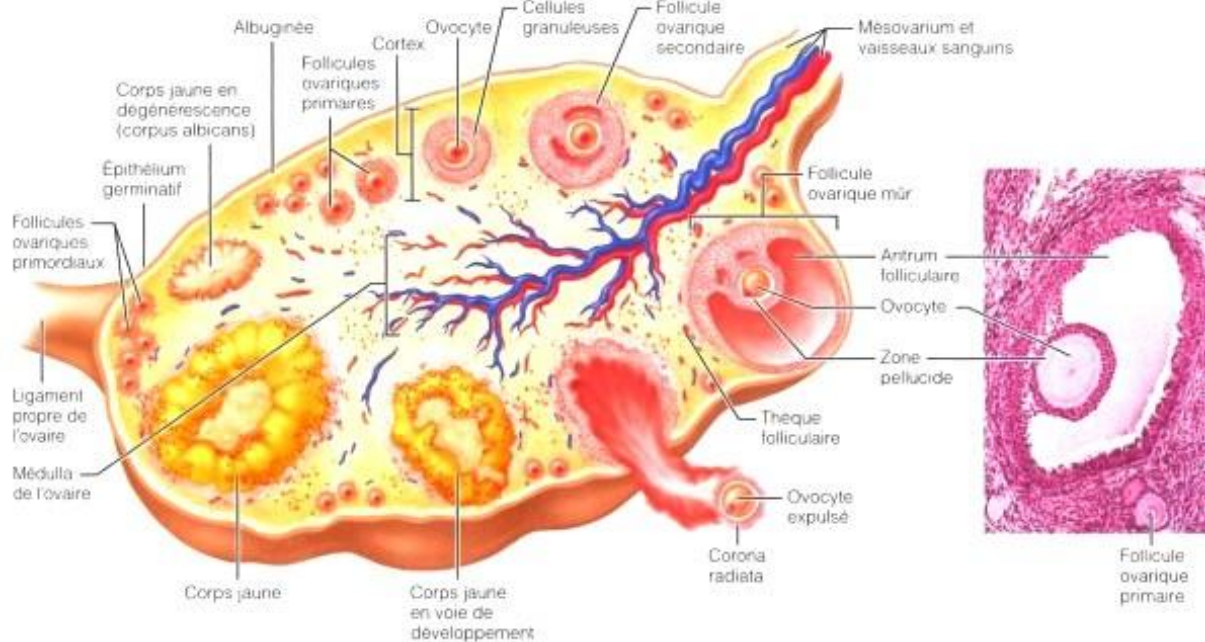


Figure 5 : structure histologique de l'ovaire (Marieb et Hoehn, 2010).

1-1-3- L'utérus

Il s'agit d'un organe creux et musculéux, aux parois épaisses, situé dans le bassin, entre le rectum et la base de la vessie, destiné à accueillir, à héberger et nourrir l'ovule fécondé (Marieb, 2005). L'utérus mesure environ 7,5 cm de long, 5 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur ; il est plus gros chez la femme multipare ; il est plus petit (atrophie) lorsque la concentration d'hormones sexuelles diminuent comme cela se produit après la ménopause (Tortora et Derrickson, 2007).

La partie la plus volumineuse de l'utérus est son corps. La partie arrondie située au-dessus du point d'insertion des trompes est le fundus de l'utérus et la partie légèrement rétrécie entre le col et le corps, appelée l'isthme de l'utérus. Le col de l'utérus, plus étroit, constitue l'orifice de l'utérus, il fait saillie dans le vagin, localisé plus bas. La cavité du col est le canal du col de l'utérus ou canal endocervical, qui communique avec le vagin par l'orifice externe (ostium externe) et avec le corps de l'utérus, par l'orifice interne (ostium interne) (Marieb et Hoehn, 2010).

Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil génital de la femme

D'un point de vue histologique, l'utérus comprend trois couches de tissu : le périmétrium, le myomètre et l'endomètre.

La couche la plus externe appelé périmétrium (péri : autour ; métra : matrice) est une séreuse, composé d'épithélium pavimenteux simple et de tissu conjonctif aléatoire (**Tortora et Derrickson, 2007**).

La couche moyenne de l'utérus appelé myomètre (myo : muscle) est une couche de musculature lisse (**Schäffler et Schmidt, 2002**).

La tunique interne de l'utérus, appelé l'endomètre (endon : en dedans) est très vascularisé, elle se compose de deux couches, la couche fonctionnelle de l'endomètre qui tapissent la cavité de l'utérus et qui se desquame au cours de la menstruation, la couche basale est permanent et élabore une nouvelle couche fonctionnelle, après chaque menstruation (figure 3) (**Ader et al, 2005**). (Voir figure 6)

1-1-4- Le vagin :

Le vagin constitue l'organe de copulation chez la femme, c'est un tube à paroi mince mesurant de 8 à 10 cm. Il est localisé entre la vessie et le rectum et s'étend du col de l'utérus, jusqu'à l'extérieur du Corp., au niveau de la vulve. Il permet la sortie du bébé pendant l'accouchement, ainsi que l'écoulement du flux menstruel. La partie supérieur du vagin entoure lâchement le col de l'utérus, ainsi un repli vaginal, appelé fornix du vagin (**Marieb et Hoehn, 2010**).

Selon (**Stevens et Lowe, 2006**), la paroi vaginale possède trois couches : la muqueuse, la musculuse, et l'adventice.

-La muqueuse : Elle est en continuité avec celle de l'utérus. Elle se compose d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé et de tissu conjonctif aréolaire enfoui dans une série transverse appelés rides vaginales (**Tortora et Derrickson, 2007**). Près de l'orifice vaginal, la muqueuse forme une cloison très vascularisée, appelé hymen (**Marieb et Hoehn, 2010**).

-La musculuse : Elle comporte des faisceaux mal définis de muscle lisse, à disposition circulaire interne et une couche externe, à disposition longitudinale. A son extrémité inférieur cette couche contient un peu de tissu musculaire strié squelettique, localisé autour de l'orifice vaginal (**Stevens et Lowe, 1993**).

Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil génital de la femme

-**L'adventice** : c'est un tissu conjonctif fibreux riche en fibres élastique qui unit le vagin, en avant à la vessie et en arrière au rectum (**Dadoune et al, 2007**) (Voir figure 6)

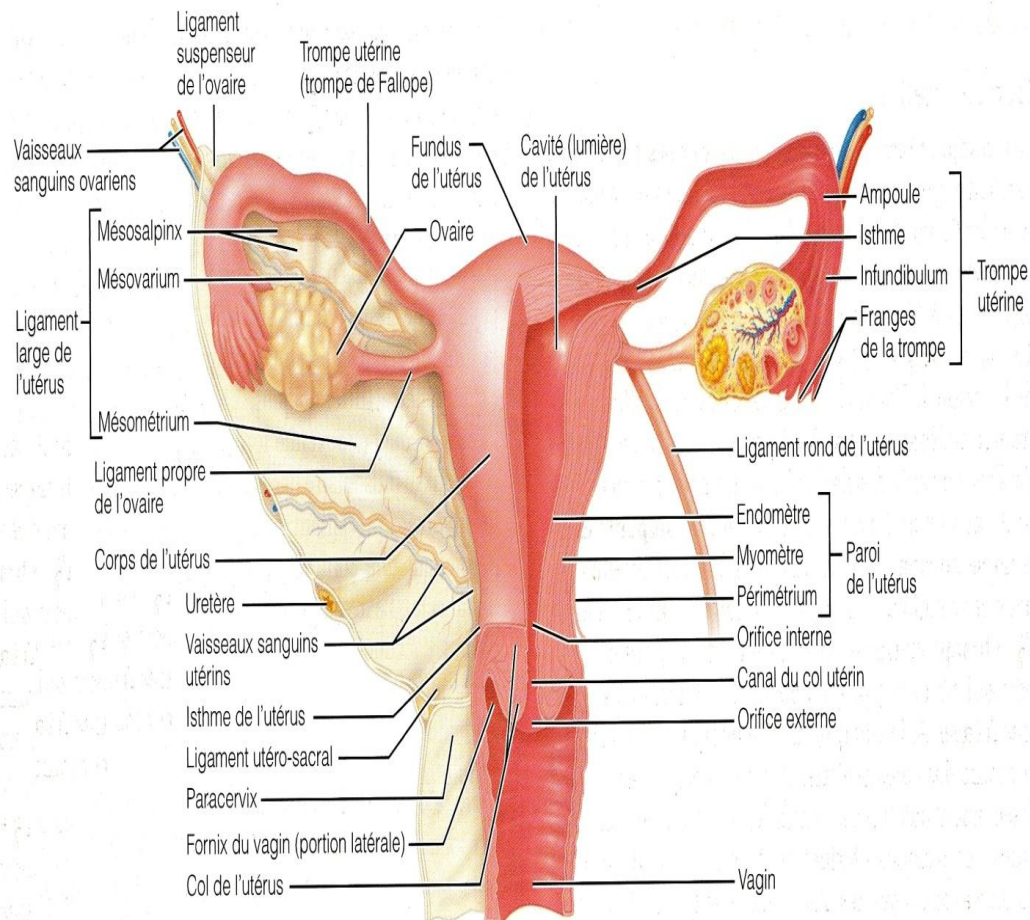


Figure 6 : Vu postérieur des organes génitaux de la femme (Marieb et Hoehn, 2010)

1-2- Organe génitaux externes :

Les organes génitaux externe situés à l'extérieur du vagin sont formés de la vulve qui se compose du mont pubis, des lèvres, du clitoris et des structures de vestibule.

1-2-1- Le mont pubis :

Appelé aussi le mont de venus il est situé en avant de l'ostium du vagin et de l'urètre B (**Dadoune et al, 2007**). Il est constitué de peau, bordée d'un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé, avec des follicules pileux recouvrant le tissu adipeux sous-cutané (**Kierszenbaum, 2006**).

1-2-2- Les grandes lèvres :

Ce sont deux replis de peau adipeuse, portant également des poils s'étendent vers l'arrière à partir du mont pubis (**Marieb, 2005**). Les grandes lèvres possèdent en plus, des follicules pileux, des glandes sudoripares apocrines et des glandes sébacées ainsi que des fibres musculaires lisses, dans la graisse sous-cutanée (**Kierszenbaum, 2006**).

1-2-3- les petites lèvres :

Ce sont deux replis cutanés plus minces à l'intérieur des grandes lèvres. Contrairement à ces dernières, les petites lèvres sont dépourvues de poils et de tissu adipeux elles contiennent peu de glandes sudoripares, mais beaucoup de glandes sébacées ainsi que d'abondants vaisseaux sanguins et de fibres élastiques (**Kierszenbaum, 2006**).

1-2-4- clitoris :

Selon (**Kierszenbaum, 2006**), le clitoris est une masse cylindrique localisé au-dessous du mont de pubis, c'est l'équivalent féminin du pénis. Un repli cutané appelé Prépuce du clitoris recouvre le corps du clitoris au point d'union des petites lèvres. La partie exposée du clitoris est le gland du clitoris. Le clitoris est partiellement recouvert de peau contenant de nombreux nerfs et récepteurs sensoriels, mais dépourvue de follicules pileux et de glandes.

1-2-5- Le vestibule du vagin :

D'après (**Brooker, 1999**), le vestibule du vagin est la région située entre les petites lèvres. Elle renferme l'hymen (s'il est intact), l'ostium vaginal, l'ostium externe de l'urètre et les orifices des conduits de plusieurs glandes, telles que les glandes para urétrales, glandes vestibulaires majeures et les glandes vestibulaires mineures.

2- physiologie du système génitale de la femme :

Dans l'ovaire se déroulent plusieurs processus comme l'ovogénèse et la stéroïdogénèse.

2-1- L'ovogénèse :

L'ovogénèse est la formation des gamètes dans les ovaires. Contrairement à la spermatogénèse qui démarre seulement à la puberté, l'ovogénèse commence chez la femme période embryonnaire (**Seguy, 1996**).

Vers la 6^{ème} semaine du développement fœtal, les cellules germinales primordiales migrent du sac vitellin, au cortex des ovaires. Là, elles se différencient en ovogonies (**Tortora et**

Derrickson, 2007). Les ovogonies vont se multiplier par, mitose successive, jusqu'au 7^{ème} mois de vie embryonnaire, puis il y a arrêt des divisions mitotiques ce qui met un terme définitif à la multiplication des futures cellules sexuelles féminines. Une ultime synthèse d'ADN (non suivie d'une division cellulaire) marque la fin des mitoses et le début de la méiose. Ce passage transforme l'ovogonie, en un ovocyte primaire ou ovocyte I (**Robert et Vincent, 2004**). Commencent leur première division méiotique, mais celle-ci se bloque vers la fin de la prophase I (**Marieb et Hoehn, 2010**). Ce stade persiste jusqu'à la puberté et la reprise de l'activité ovarienne (**Wildmaier et al, 2004**). En effet, l'ovocyte termine sa première division méiotique juste avant l'ovulation (**Nguyen et Bourouina, 2005**). L'ovocyte II entreprend la méiose II lors de l'ovulation (**Tortora et Derickson, 2007**). En absence de fécondation, l'ovocyte II reste bloqué en métaphase II, dégénérer et disparaître. En cas de fécondation, au contraire l'ovocyte II termine sa méiose II, qui donne 2 cellules fille : le globule polaire II qui disparaîtra assez rapidement et l'ovule mur (Voir figure 5). (**Seguy, 1996**).

Les cycles de reproduction chez la femme :

A l'âge de la reproduction, les femmes connaissent une succession de modifications périodiques, dans les ovaires et l'utérus. Ces cycles, d'une durée d'environ un mois, impliquent l'ovogenèse et une préparation de l'utérus à la réception de l'ovule fécondé. Les principaux événements sont tous contrôlés par des hormones.

Le cycle ovarien est une suite d'événements associés à la maturation d'un ovule. Le cycle menstruel (utérin) est une série d'événements dans l'endomètre qui se prépare à recevoir un ovule fécondé qui se développera dans l'utérus jusqu'à la naissance. Lorsque la fécondation n'a pas lieu, la couche fonctionnelle de l'endomètre est éliminée. Le cycle de reproduction féminin englobe les cycles ovarien et menstruel, les changements hormonaux qui les régularisent, ainsi que les changements cycliques qui se produisent dans le sein et le col de l'utérus (**Tortora et Grabowski, 2005**).

2-1-1- Le cycle ovarien : Le cycle ovarien est la série de phénomènes mensuels qui se déroulent dans l'ovaire et associés à la maturation d'un ovule (**Marieb et Hoehn, 2010**). Le cycle ovarien se déroule en deux phases successives : la phase folliculaire caractérisée par la maturation des follicules, qui s'étend typiquement du 1^{er} au 14^{ème}; la phase lutéale, caractérisée par la présence du corps jaune qui s'étendant du 14^{ème} au 28^{ème} jour. Ce cycle n'est normalement interrompu, que par la grossesse et cesse définitivement à la ménopause.

Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil génital de la femme

Le cycle ovarien dure en moyenne 28 jours, mais cette durée est variable d'une femme à l'autre et même entre les cycles, chez certaines femmes. Pendant la première moitié du cycle le follicule produit un ovule mature prêt pour l'ovulation au milieu du cycle. Durant la seconde partie de ce cycle, le corps jaune prépare le tractus génital en vue de la grossesse en cas où la fécondation aurait lieu (**Sherwood, 2000**).

2-1-2- La phase folliculaire (pré-ovulatoire) :

Du 1^{er} au 14^{ème} jour du cycle, sous l'influence de l'hormone FSH, l'ovaire secrète des quantités croissantes d'œstrogène. Un seul arrivera au terme de son développement, les autres dégèneront et formeront le follicule de Graaf. L'ovocyte au premier jour du cycle augmente de volume quand les cellules folliculeuses se multiplient pour former autour de lui une couche unique appelée granulosa, celles-ci se creusent d'une cavité appelée antrum, le tissu ovarien qui entoure le follicule se différencie en deux enveloppes : la thèque interne qui secrète les hormones oestrogéniques qui sont responsables des modifications du vagin et de l'utérus et la thèque externe purement protectrice (**Tortora et Grabowski, 2005**).

La maturation du follicule ovarien primordial se déroule, durant la première moitié du cycle ovarien elle comporte plusieurs étapes : d'un follicule primordial en follicule primaire en follicule secondaire puis en follicule secondaire mur et en fin en follicule ovarique mur (**Nguyen, 2005**). (Voir figure 5).

2-1-3- Ovulation

L'ovulation survient vers le 14^{ème} jour d'un cycle de 28 jours, elle se traduit par la rupture du follicule ovarique, mur avec expulsion de l'ovocyte II (**Nguyen, 2005**). L'ovulation est le résultat d'une forte élévation des gonadotrophines LH et FSH dans le sang. Cette décharge ovulante est en rapport avec une augmentation de la concentration d'œstrogènes qui stimule l'hypothalamus, qui à son tour libère une plus grande quantité de GnRH. Cette forte concentration, incite aussi directement les cellules gonadotropes de l'adénohypophyse à sécréter la LH. La GnRH favorise la libération de FSH et d'une plus grande quantité de LH, par l'adénohypophyse.

L'afflux brusque de LH provoque la rupture du follicule ovarique mure (de De Graaf) et l'expulsion d'un ovocyte de deuxième ordre environ neuf heures, après le pic de LH (**Marieb et Koehn, 2010**). Le follicule ovarique mur sécrète de la collagénase, qui dissout le collagène, liant les cellules granuleuses. Les produits de la dégradation du collagène créent une réaction

inflammatoire, recrutant les leucocytes, qui sécrètent des prostaglandines dans le follicule. Les prostaglandines peuvent provoquer la contraction des cellules du muscle lisse de la thèque externe, ce qui rompt la membrane du follicule à son point le plus faible. Le liquide antral jaillit en même temps que l'ovocyte II (Voir figure 7). (**Silverthorn et al, 2007**).

2-1-4- La phase lutéale

La phase lutéal du cycle de reproduction chez la femme constitue la période entre l'ovulation et le début de la prochaine menstruation et c'est la phase constante ; elle dure 14 jours et s'étend des jours 15 à 28, d'un cycle de 28 jours (**Marieb et Hoehn, 2010**)

Après l'ovulation, le follicule rompu qui demeure dans l'ovaire subit une transformation rapide (**Pocock et Richards, 2004**) ainsi, les cellules de la granulosa et de la thèque subissent une transformation spectaculaire, pour donner naissance au corps jaune au cours d'un processus, appelé lutéinisation. Les cellules folliculaires devenues cellules lutéales grossissent (grandes cellules) et se transforment en un tissu endocrine producteur d'hormones stéroïdes. Le corps jaune sécrète dans le sang de grandes quantités de progestérone et en moindre quantité d'œstrogènes. La sécrétion d'œstrogène pendant la phase folliculaire, puis celle de progestérone pendant la phase lutéale est essentielle, afin de préparer l'utérus à l'implantation d'un ovule fécondé (**Sherwood, 2006**), lorsque la fécondation ne se produit pas, le corps jaune dégénère et devient le corpus albicans ou corps blanc (Figure 8). (**Marieb et Hoehn, 2010**).

2-2- Cycle menstruel

La fluctuation de la concentration des œstrogènes et de la progestérone circulants au cours du cycle ovarien, entraîne la profonde modification de l'utérus responsables du cycle menstruel. Comme celui-ci est la conséquence de la fluctuation des hormones au cours du cycle ovarien, sa durée est en moyenne de 28 jours (**Hennen, 2001**) Le cycle menstruel comporte trois phases : les menstruations, la phase de prolifération et la phase sécrétoire (ou progestative). (Voir figure 7)

2-2-1- La phase menstruelle

La phase menstruelle est la plus apparente, puisqu'elle est caractérisée par le saignement accompagné de débris d'endomètre par le vagin. Le cycle commence au premier jour des règles, qui coïncide avec la fin de la phase lutéale et le début de la phase folliculaire. Lors de la dégénérescence du corps jaune, et absence de fécondation, ou implantation de l'ovule, la

Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil génital de la femme

concentration d'œstrogènes et de progestérone circulants baisse brusquement. Comme l'effet de ces deux hormones est de préparer l'endomètre à l'implantation, leur manque prive le revêtement vascularisé et nutritif de l'utérus de son support hormonal.

De plus, la chute des hormones ovariennes est accompagnée par la production locale de prostaglandine, qui cause la vasoconstriction des vaisseaux de l'endomètre qui se trouve ainsi privé brusquement d'apport de sang et par conséquent d'O₂ ce qui entraîne son dépérissement, y compris celui des vaisseaux, d'où saignement (Voir figure 7). (Sherwood, 2006).

2-2-2- Phase proliférative :

L'arrêt des règles coïncide donc, avec le début de la phase de prolifération contemporaine de la seconde partie de la phase folliculaire ; à ce moment la croissance de l'endomètre se produit sous l'influence des œstrogènes sécrétés par les follicules nouvellement entrés en développement.

A l'arrêt des règles l'endomètre est réduit à une fine couche de moins de 1 mm d'épaisseur. Sous l'influence des œstrogènes, la prolifération des cellules épithéliales, des glandes et des vaisseaux reconstituent un endomètre épais, de 3 à 5 mm. La phase de prolifération de l'endomètre dure de la fin des menstruations jusqu'à l'ovulation (Seguy, 1996).

2-2-3- Phase sécrétoire :

Après l'ovulation, quand un nouveau corps jaune apparaît, l'utérus entre dans la phase sécrétoire, ou progestative qui coïncide dans le temps avec la phase lutéale de l'ovaire. Le corps jaune sécrète beaucoup de P et B. La P agit sur l'endomètre épaissi et conditionné par les E et le transforme en un tissu riche en glycogène et très vascularisé. Cette phase est appelée phase sécrétoire car les glandes produisent et emmagasinent beaucoup de glycogène, on phase progestative car elle correspond au développement d'un endomètre riche, capable de nourrir un embryon (Voir figure 8). (Sherwood, 2006).

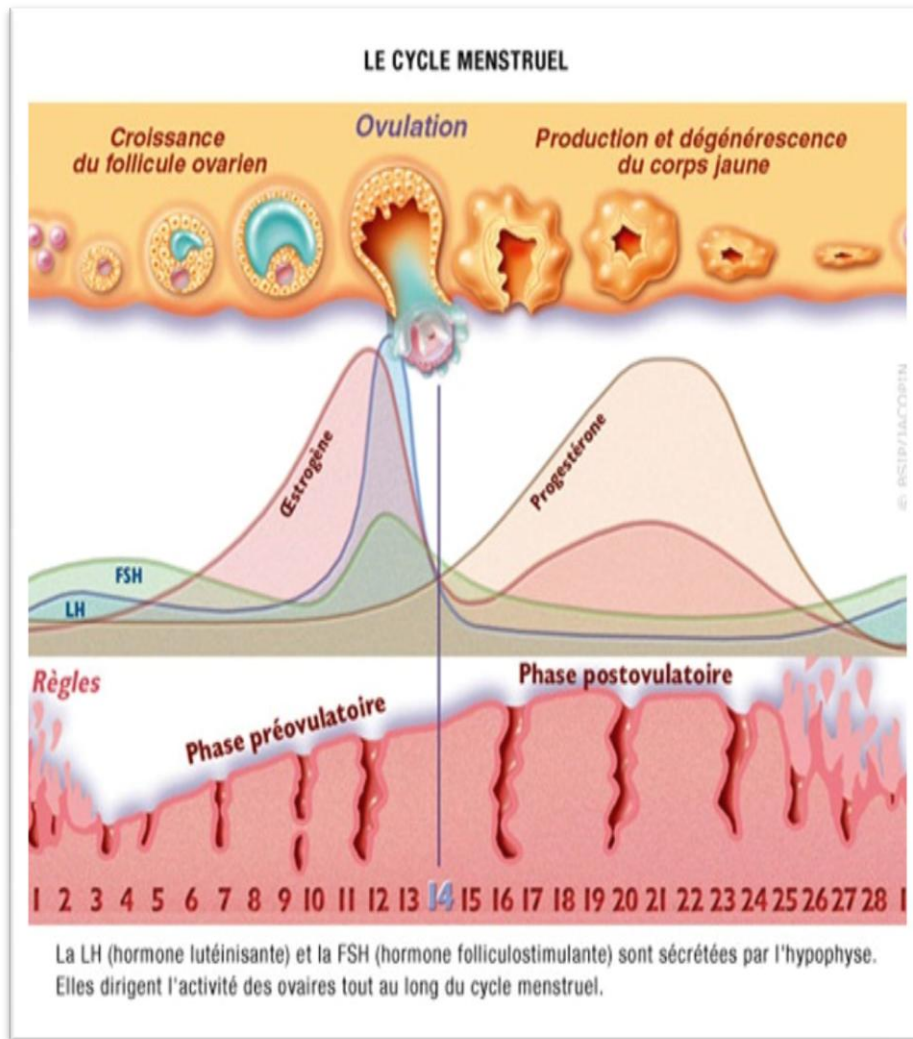


Figure 7 : correspondance entre la concentration des hormones et les modifications cycliques de l'ovaire et de l'utérus. (Sherwood, 2006)

2-3- Les stéroïdes ovariens :

L'ovaire est une glande où a lieu la synthèse des hormones sexuelles de la femme œstrogènes et progestérone.

La stéroïdogénèse est la synthèse des stéroïdes à partir du cholestérol par les follicules ovariens en développement, durant le cycle ovarien, Le cholestérol est synthétisé principalement par le foie à partir de l'acétyl-CoA et il peut être aussi synthétisé dans la corticosurrénale (Silbernagl et Despopoulos, 2001).

Le follicule ovarien contient deux types de cellules stéroïdogénèse, les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa. Ces dernières ne peuvent synthétiser les androgènes et testostérone précurseurs des œstrogènes (E1 et E2), par absence d'un certains types d'enzymes dont les cellules de la thèque interne, au contraire en disposent. (Thibault et Levassuer, 2001).

La fixation de la LH et des LDL circulants sur leurs récepteurs présentés par les cellules de la thèque interne stimule la synthèse de l'androstènedione. Ce dernier est transféré dans les cellules folliculaires (les cellules folliculaires présentent des récepteurs à la FSH) pour qu'elles produisent de la testostérone. Cette dernière est ensuite convertie en œstrogènes par une aromatasé stimulée, par la FSH (**Kierszenbaum, 2006**).

Après l'ovulation, les cellules de la granulosa se transforment en grandes cellules ou cellules lutéiniques, qui possèdent les organites impliqués dans la stéroïdogénèse (**Dadoune et al., 2007**). En plus des récepteurs de la FSH qu'elles possèdent déjà, elles expriment des récepteurs de la LH. En réponse à la stimulation de la FSH et de LH, elles sécrètent de la progestérone et des œstrogènes (**Kierszenbaum, 2006**). Les cellules de la thèque interne transforment en petites cellules, ou cellules paralutéiniques (**Dadoune et al, 2007**). Elles coopèrent avec les cellules lutéiniques, en leur fournissant de l'androstènedione que les cellules lutéiniques convertissent par la suite, en œstrogènes (**Kierszenbaum, 2006**).

2-3-1- Effets physiologique des stéroïdes ovariens

Les stéroïde ovariens ont plusieurs effets, aussi bien qu'à l'intérieur qu'à l'extérieur de la sphère génitale.

2-4-1-1- Effets des œstrogènes

Les œstrogènes jouent un rôle important dans le développement, le maintien des structures du système génital (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**), des caractères sexuels secondaires. Ces caractères comprennent chez la femme l'apparition de la pilosité axillaire (pubarche), le développement des seins (thélarche), l'augmentation des dépôts adipeux, principalement aux hanches et aux seins et l'élargissement et l'allègement du bassin (**Marieb et Hoehn, 2010**).

Durant le cycle menstruel les œstrogènes stimulent la maturation du follicule dans l'ovaire (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**). Sous l'influence des niveaux élevés d'œstrogènes, l'activité ciliaire et contractile des trompes est augmentée pour préparer le transfert de l'ovocyte de la cavité abdominale, jusqu'à l'utérus après l'ovulation (**Pocock et Richards, 2004**).

Au niveau de l'utérus les œstrogènes stimulent la prolifération de la muqueuse utérine, et augmentent les contractions du muscle utérin. Dans le vagin, ils provoquent un épaissement

Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil génital de la femme

de la muqueuse et une augmentation de la desquamation des cellules épithéliales riches en glycogène. Ce dernier permet une plus grande production d'acides lactique par les bacilles de Doderlein, ce qui diminue le pH du vagin jusqu'à 3,5 à 5,5 et atténue les risques d'infection au niveau du col de l'orifice utérin, qui constitue avec le bouchon cervical, une barrière importante pour la pénétration des spermatozoïdes. Les œstrogènes modifient la consistance de la glaire cervicale, afin de favoriser la migration et la survie des spermatozoïdes (**Silbernagl et Despoppulos, 2001**).

2-4-1-2- Effets de la progestérone

La progestérone poursuit durant la phase lutéale, l'action initiée par les œstrogènes sécrétée principalement par les cellules du corps jaune (**Marieb et Hoehn, 2010**) au niveau de l'endomètre, c'est la progestérone qui donne à la muqueuse sa structure optimale pour la nidation avec une hyperplasie de l'endomètre, développement en spirale des tubes glandaires et des vaisseaux, dilatation des capillaires, apparition de cellules riches en glycogène. Le myomètre subit aussi une hypertrophie globale et sa vascularisation s'accroît. Au niveau des glandes cervicales, la progestérone abolit les effets d'œstrogènes sur la glaire cervicale et devient épaisse et peut être aux spermatozoïdes. L'épithélium vaginal, fait l'objet d'une accélération du processus de desquamation, initié déjà par les œstrogènes durant la phase folliculaire (**Ader et al, 2005**). La progestérone rétrécit l'orifice utérin et modifiaient la consistance du bouchant cervical, de sorte que les spermatozoïdes ne puissent plus le traverser (**Silbernagl et Despoppulos, 2001**). Par ailleurs d'après **Marieb et Hoehn (2010)**, la progestérone exerce ses autres effets, surtout au cours de la grossesse, elle inhibe la motilité de l'utérus et prend la relève des œstrogènes, dans la préparation des seins à la lactation. De fait, elle tire son nom de ces effets (pro : en faveur de gestare : porter). Durant la majeure partie de la grossesse, c'est le placenta et non le corps jaune, qui sécrète la progestérone et l'œstrogène.

3- Régulation de la fonction de l'appareil génitale femelle

3-1- Régulation hormonal

La régulation du cycle menstruel est sous la dépendance de 3 régions anatomiques : hypothalamus, hypophyse et ovaires (**Pocock et Richards, 2004**).

3-1-1- Au niveau hypothalamique

La neuro-hormone GnRH sécrétée par le noyau arqué de l'hypothalamus est un décapeptide d'une demi-vie courte de 2 à 4 min, libéré d'une façon pulsatile toutes les 60 à 90 min (**Charles et al., 1998**). La GnRH parvient à l'hypophyse par la voie sanguine du système porte hypothalamo-hypophysaire pour se lier à ses récepteurs situés sur les cellules gonadotropes pour induire la sécrétion de FSH et LH selon le même mode pulsatile (**Martin et al., 2006**). La sécrétion des hormones gonadotrophines (FSH et LH) et la GnRH dépend de l'exposition antérieure à l'œstradiol. La sensibilité à ce dernier croit lentement puis rapidement pendant la phase folliculaire pour être maximale avant le pic de LH. A ce stade, le nombre des récepteurs hypophysaires de la GnRH étant maximale est favorisé par la concentration importante d'œstradiol et de la GnRH elle-même (**Heffner, 2003**).

3-1-2- Au niveau hypophysaire

3-1-2-1- Hormone folliculo-stimulante (FSH)

La FSH est une glycoprotéine de poids moléculaire voisin de 32000 Da, constituée de 56% d'acides aminés, formée de deux sous unités α et β non identiques, sa demi vie est de l'ordre de 36 heures (**Ader et al., 2005**). Les variations du niveau de la FSH sont rythmées au cours du cycle menstruel, son taux est plus élevé au début du cycle. Elle stimule le développement et croissance des follicules ovariens ainsi que la sélection du follicule dominant. Les taux de FSH diminuent à l'ovulation et s'effondrent peu avant la menstruation (**De tourris et al., 2000**).

3-1-2-2- Hormone lutéinisante (LH)

Il s'agit d'une hormone glycoprotidique d'un poids moléculaire d'environ 27000 Da, constituée par 60% d'acides aminés. La molécule de LH est également formée de deux sous unités α et β non identiques. Sa demi vie est courte, elle est de l'ordre de 6 heures (**Pocock et Richards, 2004**). Pendant la phase folliculaire, en présence de FSH, la LH stimule la maturité folliculaire, alors qu'à l'ovulation le pic de LH déclenche la libération de l'ovule dans les trompes de Fallope. Durant la phase lutéale, elle stimule la synthèse d'œstrogènes et de progestérone par le corps jaune (**Ghanassia et Procureur, 1999**).

3-1-2-3- Prolactine

C'est une hormone peptidique d'un poids moléculaire d'environ 22000 Da, sécrétée par les cellules lactotropes du lobe antérieur de l'hypophyse (**Ader et al, 2005**). Au niveau des cellules de la granulosa, la prolactine inhibe directement l'activité de l'enzyme aromatasé impliqué dans la synthèse d'œstradiol. Elle intervient aussi comme stimulatrice de la synthèse de progestérone, en activant le stockage du cholestérol et son internalisation et ceci par induction des récepteurs LH (**Lacombe, 2007**).

3-2- Au niveau des ovaires

Les ovaires secrètent des hormones stéroïdiennes œstrogènes et progestérone qui ont comme précurseur le cholestérol, et des hormones non stéroïdiennes qui sont l'inhibine et la prostaglandine (**Ballet et Nortier, 1992**).

3-2-1- Œstrogènes

Les œstrogènes, essentiellement le 17β œstradiol sont sécrétés par les cellules de la thèque interne du follicule ovarien puis en partie par le corps jaune. Les taux de 17β œstradiol est faible au début de la phase folliculaire puis atteint une valeur maximale avant l'ovulation afin de déclencher le pic de LH. Après l'ovulation ses concentrations chutent puis augmentent avec un second maximum plus modéré au cours de la phase lutéale (**Bernagle et Despopou, 2008**). Les œstrogènes sont responsables de la prolifération de l'endomètre, en augmentant son épaisseur, et en entraînant la prolifération du stroma et des capillaires (**Hendon et al, 1998**).

3-2-2- Progestérone

Sa concentration plasmatique pendant la phase folliculaire est proche de la limite de détection, elle est sécrétée dans toute la 2^{ème} partie du cycle et son taux s'effondre en période prémenstruelle (**Mayer, 1995**). La progestérone agit sur l'endomètre préparé par l'action des œstrogènes, et la chute des 2 hormones entraînent la menstruation (**Constanza, 1998**).

3-2-3- Androgènes

Des quantités minimales d'androgènes, principalement la testostérone, sont sécrétées par l'ovaire et la surrénale et jouent un rôle dans la production de la progestérone par les cellules lutéales en stimulant l'enzyme p450sc dépendante (**Giraud et al, 1997**).

3-2-4- Inhibine

C'est une glycoprotéine de structure dimérique, comportant deux isoformes A et B (Lopez et Trimolieres, 2004), qu'est sécrété par le corps jaune de l'ovaire, dont le rôle est d'inhiber la sécrétion de la FSH et la GnRH ainsi que, dans une moindre mesure, la LH vers la fin du cycle menstruel (Tortora et al, 1995).

3-2-5- Prostaglandine

Au moment de l'ovulation, les cellules de la granulosa produisent des prostaglandines de type E2 et F2α qui jouent un rôle dans la rupture du follicule, la vasoconstriction endométriale et les contractions rythmiques du myomètre (Widmaeir et Hershee, 2004).

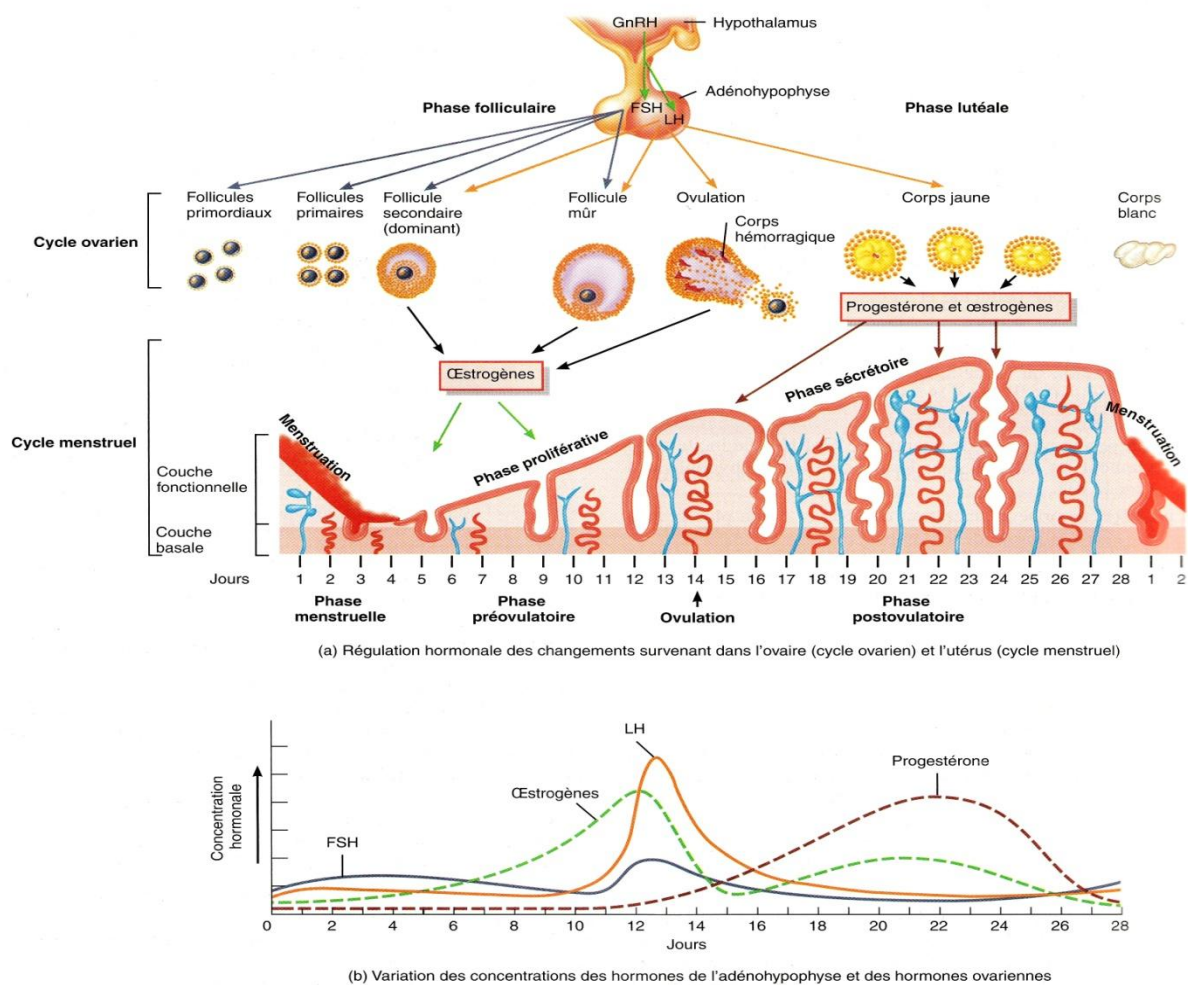


Figure 8 : Relation entre modifications ovariennes, utérines et hormonales spécifiques (Pocock et Richards, 2004)

3-3- Rétrocontrôle

Chez les femmes ménopausées ou ayant subi l'ablation des deux ovaires ont un taux de LH supérieur au taux des bases habituels, cette observation permet de mettre en évidence un rétrocontrôle ou un feed-back exercé par les hormones ovariennes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce rétrocontrôle est stimulant ou inhibant selon la concentration d'hormones ovariennes (**Camara et al, 2008**). (Figure 9). Un feed-back positif est exercé en fin de la phase folliculaire par des fortes concentrations plasmatiques d'œstrogènes qui ont un effet stimulant sur la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et celle de LH et FSH par l'hypophyse. D'autre part, Les œstrogènes augmentent la sensibilité des cellules antéhypophysaires gonadotropes à la GnRH aboutissant au pic ovulatoire LH (**Hennen, 2001**).

Un rétrocontrôle négatif est exercé en début de phase folliculaire jusqu'à la pré-ovulation par les faibles concentrations plasmatiques d'œstrogènes, en inhibant la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et par conséquent l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines FSH et LH (**Ganassia et Procureur, 1999**). Les œstrogènes réduisent la réponse des cellules hypophysaires productrices de gonadotrophines à la GnRH et tout particulièrement celles des cellules qui secrètent la FSH (**Sherwood ,2006**).

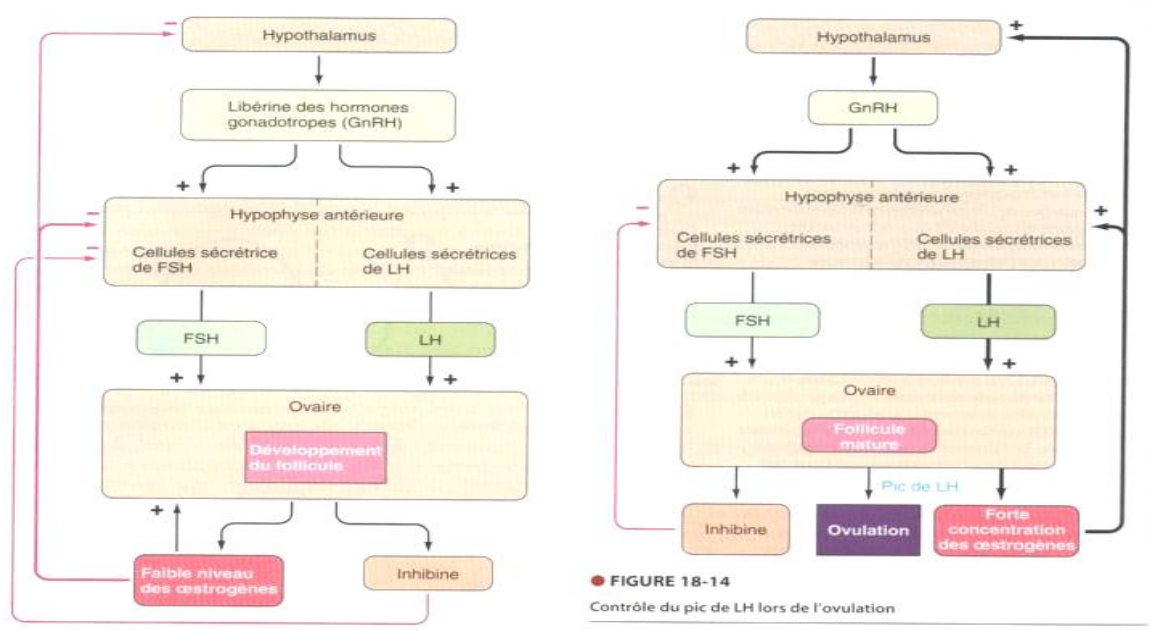


Figure 9 : La régulation de l'activité ovarienne par l'axe hypothalamo-hypophysaire (Sherwood, 2006)

4- Innervation et vascularisation de l'appareil génital femelle :

4-1- Innervation

Le plexus utérin est formé principalement de fibres sympathiques issues des ganglions mésentériques caudaux et des ganglions pelviens; et le plexus périvaginal est issu du plexus pelvien, formé des fibres ortho-sympathique des nerfs hypogastriques et des fibres para-sympathique des nerfs sacraux, enfin les nerfs innervant le vestibule du vagin et la vulve proviennent principalement des nerfs honteux et du plexus pelvien. (Heffner, 2003)

4-2- Vascularisation

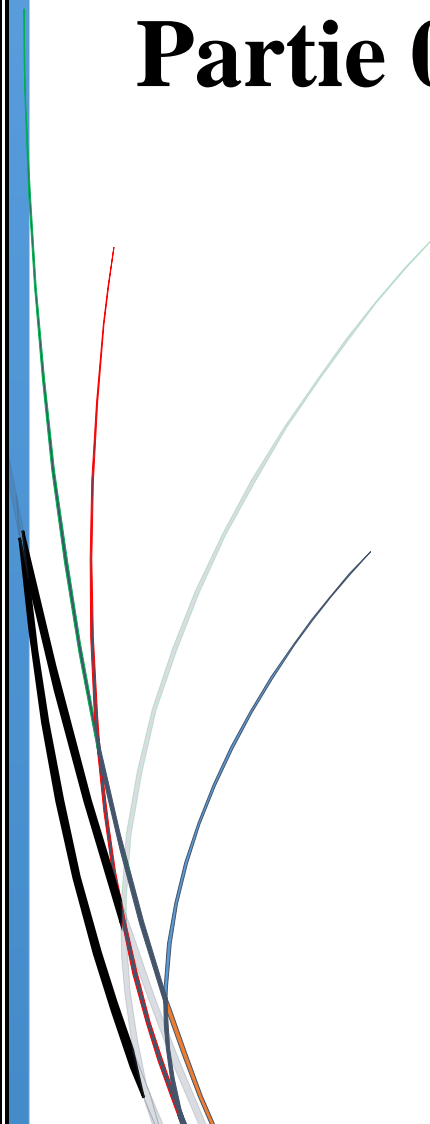
Plusieurs artères assurent la vascularisation de l'appareil génital femelle: l'artère ovarique (collatérale de l'aorte), l'artère utérine (elle est issue de l'artère ombilicale qui provient de l'artère iliaque interne, collatérale de l'aorte), l'artère vaginale (elle est issue de l'artère iliaque interne, collatérale de l'aorte) et l'artère honteuse interne (elle est issue de l'artère iliaque interne, collatérale de l'aorte). (Giraudet et Collinet, 2014)

- **l'artère ovarique** fournit un rameau tubaire destiné à la trompe utérine et un rameau utérin qui s'anastomose avec le rameau crânial de l'artère utérine. (Nguyen, 2005).

- **l'artère utérine fournit deux rameaux:** son rameau crânial s'anastomose avec le rameau utérin de l'artère ovarique, son rameau caudal s'anastomose avec le rameau utérin de l'artère vaginale. (Ader et al, 2005).

- **l'artère vaginale** irrigue le vagin mais aussi l'utérus par l'intermédiaire de son rameau utérin, le vestibule du vagin par l'intermédiaire de l'artère périnéale dorsale, et la partie dorsale des lèvres vulvaires par l'intermédiaire des rameaux labiaux dorsaux issus de l'artère périnéale dorsale (Nguyen, 2005).

- **l'artère honteuse interne** irrigue le vestibule du vagin par l'intermédiaire de l'artère vestibulaire, la partie ventrale des lèvres de la vulve par l'intermédiaire de ses rameaux labiaux ventraux, et le clitoris par l'intermédiaire de l'artère du clitoris. (Giraudet et Collinet, 2014).



Chapitre I :
**Partie 03 : Physiologie de la
ménopause**

1-Physiologie de la ménopause :

Étymologiquement, le terme ménopause a comme origine deux (2) mots grecs : « ménos » = mois, menstrus et « pausis » = cessation, il signifie donc la cessation des menstruations ou l'arrêt définitif des règles (**Taurelle et Tamborini, 1997**).

La ménopause est un phénomène physiologique, une étape de vie qui touche toutes les femmes et qui correspond à la fin de la période de reproduction. La médecine traditionnelle chinoise conçoit la ménopause comme un « acte de sagesse de corps », l'arrêt des menstruations permettant de préserver l'énergie vitale des femmes (**Drapeau, 1993**). Elle se déclenche inéluctablement aux alentours de la cinquantaine et s'accompagne de symptômes plus au moins gênants, que les traitements hormonaux tentent de diminuer (**Basedevant et Gompel, 1995**).

1-1- Les différentes étapes de la ménopause :

La ménopause naturelle se divise en trois différentes étapes, la péri ménopause, la ménopause et la post ménopause dont les frontières d'installation de chacune d'elles sont ainsi difficiles à déterminer (figure 10). (**Drapier-Faure et Jamin, 2003**).

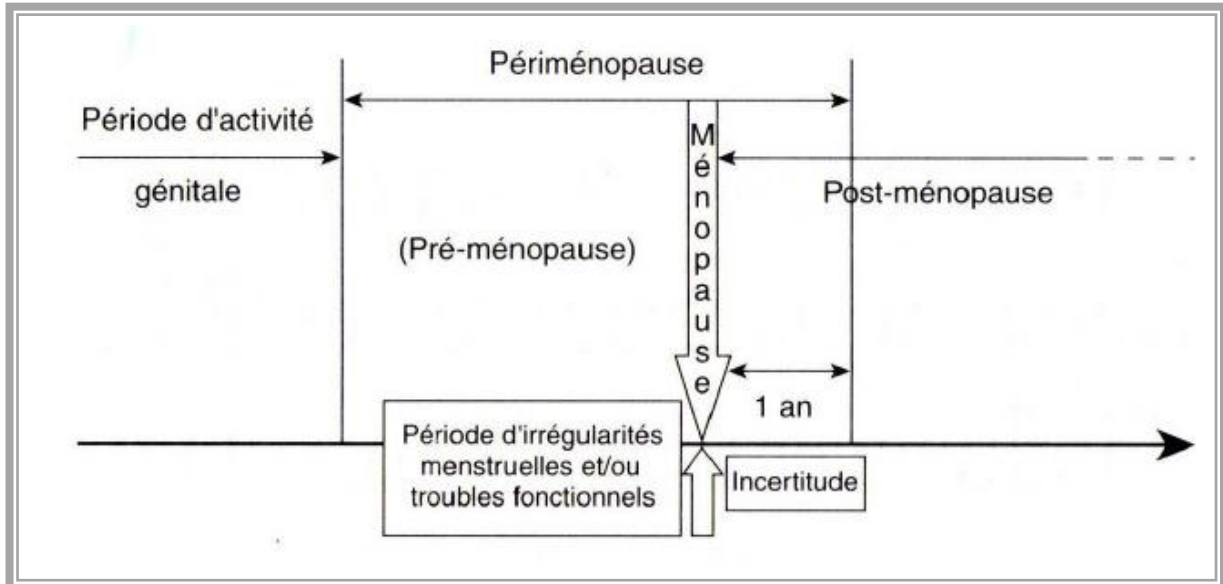


Figure 10 : Chronologie schématique de la transition ménopausique (Drapier-Faure E., Jamin C., 2003).

1-1-1- La péri ménopause :

La péri ménopause est une période de transition de la vie génitale féminine (40 ans à 50 ans), consécutive à la perte progressive du fonctionnement ovarien suite à l'épuisement du capital folliculaire (**Jarvis et Ware, 1986**). Cette phase débute avec les premières irrégularités menstruelles et se caractérise par une large fluctuation hormonale (**Rozenbaum, 1994**). Elle se déroule sur plusieurs mois voir quelques années et précède la ménopause (**Drapier-Faure, 1999**).

C'est une période de durée variable qui précède la ménopause physiologique, elle est caractérisée par un ajustement dans le fonctionnement des hormones qui contrôlent le cycle menstruel (**Quereux et Dedecker, 2002**). Durant ce temps, la sécrétion de progèstérone par le corps jaune diminue, ce qui crée une insuffisance lutéale aboutissant à une hyperestrogénie relative durant la première phase de cette période, suivie d'une alternance d'hypo et d'hyperactivité ovarienne durant la deuxième phase.

En outre, l'ovulation devient plus irrégulière, la chute de progèstérone se manifeste par des perturbation de cycles (cycles plus courts ou plus longs), règles plus fréquentes, plus longues et plus hémorragiques (**Geoffroy et Dewailly, 2007**). C'est cet effondrement hormonal qui va provoquer l'apparition des modifications physiques et psychologiques, voir révéler certaines pathologies oestrogéno-dependantes (**Gougeon et Rozenbaum , 2016**).

1-1-2- La ménopause :

La ménopause est une interruption physiologique des cycles menstruels, due à la cessation des sécrétions ovariennes. L'arrêt définitif des règles correspond à une perte de la fonction de reproduction liée à la disparition folliculaire et aux modifications de sécrétions stéroïdiennes. Selon (**Lansac et al, 2002**), l'âge de survenue de la ménopause est compris entre 45 et 55 ans et n'est installée qu'après douze (12) mois consécutifs d'aménorrhée.

1-1-3- La post ménopause :

C'est la période qui commence un an après la ménopause. Tout saignement survenant plus d'un an après l'arrêt des règles est considéré comme des métrorragies post ménopausiques (**Nizard, 1999**). Les conséquences de la carence hormonale vont devenir manifestes puisque les sécrétions ovarienne se tarissent, cette période d'aménorrhée se poursuit jusqu'à la fin de l'existence (**Lopes et Tremollieres, 2004**).

L'âge moyen de la ménopause se situe actuellement autour de 50 ans. Dans un certain nombre rare (1 à 4% de la population), les règles s'arrêtent avant 40 ans, c'est le cas de ménopause précoce, situation pathologique d'arrêt prématuré de la fonction ovarienne. Parfois, la ménopause ne s'installe qu'après 55 ans, il s'agit alors de la ménopause tardive (**Courbiere et Carcopino, 2011**).

Certains facteurs d'après **Gougeon et Rozenbaum (2016)**, sont susceptible d'influencer l'âge de la ménopause :

- La multiparité pourrait différer l'âge d'apparition de la ménopause, les femmes sans enfants (nullipares) sont ménopausée plus tôt que les autres.
- La malnutrition avance l'âge de la ménopause.
- Les fumeuses étant ménopausées en moyenne un an à deux ans plus tôt que les non fumeuses.

1-2- Les modifications ovariennes au cours de la ménopause :

Chez la femme, la réserve ovarienne, constituée des follicules au repos (500 000 à 1 million à la naissance) diminue avec l'âge. La variabilité de l'âge de survenue de la ménopause, de 40 à 60 ans, peut être liée soit à la taille de la réserve à la naissance, soit à sa vitesse d'épuisement, soit aux deux. À partir d'environ 38 ans, l'épuisement de la réserve s'accélère, conduisant à un stock compris entre 100 et 1 000 follicules au repos lorsque la ménopause survient (figure 2), (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**).

En période périménopausique au niveau du cortex ovarien, une multiplication fibroblastique est observée. Le nombre de follicules primordiaux apparaît réduit ; le nombre de follicules involutifs kystiques, ou atrésique est exagéré (**Drapier-Faure et Jamain, 2003**). Parmi les follicules en évolution, certains paraissent encore subir une évolution normale, d'autres sont partiellement ou totalement dépourvus de granulosa, avec thèque interne bien individualisée, ou thèque interne diminuée (**Lopes et Tremolierre, 2004**). L'ovaire post-ménopausique est d'un volume inférieur à celui de l'ovaire en activité. Cette chute s'explique d'une part par l'ovulation à chaque cycle, mais également elle est le résultat d'une dégénérescence particulière et spécifique appelée l'atrésie folliculaire.

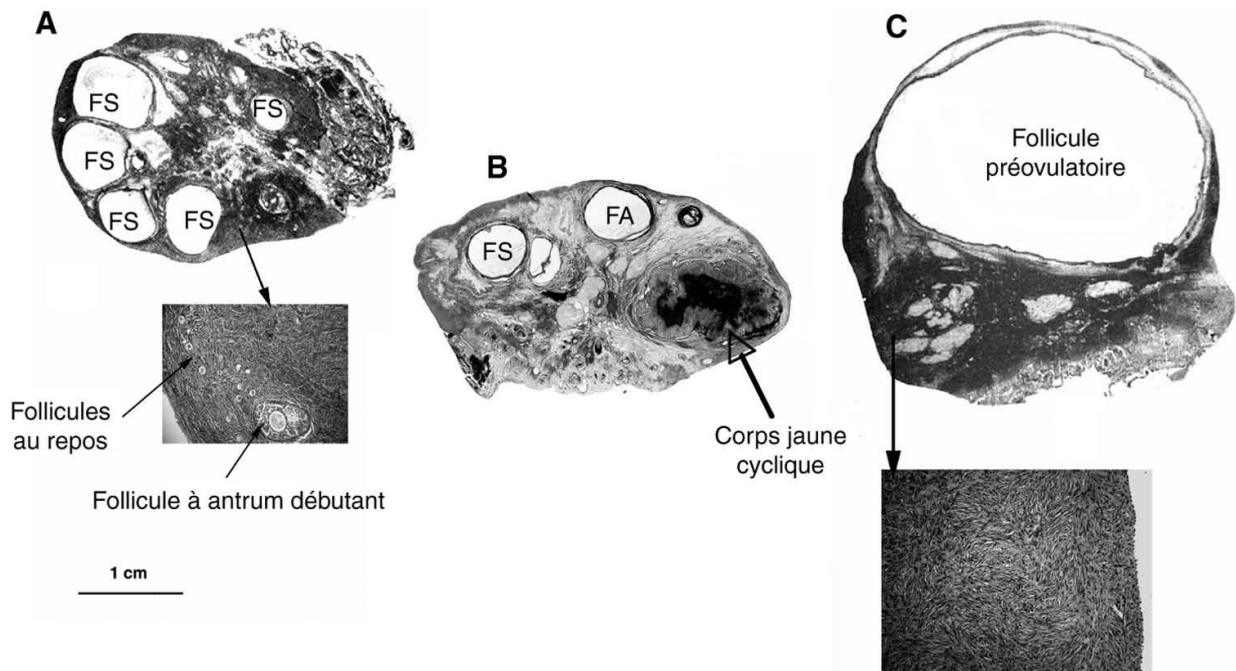


Figure 11 : Evolution de l'histologie ovarienne en fonction de l'âge montrant l'appauvrissement progressif du contenu ovarien en follicules (**Gougeon et Rozenbaume, 2016**).

A. Coupe d'ovaire humain (35 ans, 22 590 follicules de la réserve, 96 follicules en croissance) en début de phase folliculaire montrant un nombre élevé de follicules sélectionnables (FS). Dans le cortex, on peut noter la présence de nombreux follicules au repos et d'un follicule à antrum débutant. **B.** Coupe d'ovaire humain (38 ans, 26 190 follicules de la réserve, 60 follicules en croissance) en début de phase lutéale montrant un follicule sélectionnable (FS) et un atreétique (FA). **C.** Coupe d'ovaire humain (50 ans, 395 follicules de la réserve, 7 follicules en croissance) montrant que si cette patiente possède un follicule pré-ovulatoire, son cortex est pratiquement vide de follicules au repos.

1-3- Les modifications hormonales au cours de la ménopause :

1-3-1- Gonadotrophine et inhibine :

Lors de la périménopause, on observe essentiellement une élévation de la concentration plasmatique de FSH, tout au long du cycle. L'inhibine qui est une glycoprotéine synthétisée par les cellules de granulosa, exerce une action inhibitrice sur FSH et à un degré moindre sur LH (**Lansac et al, 2002**). La raréfaction des follicules à ce stade et la moindre capacité des cellules de granulosa induit la diminution des taux d'inhibine B circulante, il s'ensuit une augmentation de la libération de FSH, la LH restant normale car le rétrocontrôle dû à la baisse d'inhibine B est sélectif pour FSH.

D'après **Jamin (2004)**, l'élévation de FSH à cette période semble responsable :

- D'une maturation folliculaire accélérée, phénomène de maturation plurifolliculaire dénomé également « syndrome d'hyperstimulation endogène des ovaires » ; accompagnée de cycles courts.
- D'une élévation de l'oestradiolémie en phase préovulatoire et lutéale, résultat de l'augmentation de l'activité catalytique de l'aromatase dans les cellules de la granulosa sous l'effet croissant de FSH.

Après la ménopause, les taux de FSH et de LH augmentent. Une année après l'arrêt définitif des règles, le taux de FSH est dix à quinze fois plus élevé que les taux observés en début de phase folliculaire chez les femmes jeunes, tandis que le taux de LH est environ trois fois plus élevé. Cette hypersécrétion est la résultante d'une sécrétion accrue de LH-RH et d'une diminution du rétrocontrôle ovarien par réduction ou absence de l'estradiol et de l'inhibine.

1-3-2- les œstrogènes et la progestérone :

En période d'activité génitale, l'ovaire sécrète 90% d'œstradiol (E2) circulant et une quantité plus faible d'œstradiol (E1) ainsi qu'une très faible quantité de testostérone (T). Le principal androgène sécrété est la $\Delta 4$ androstènedione (A) qui se convertit en périphérie surtout en testostérone (T), mais aussi en œstrogène (E1) (**Lansac et al, 2002**). La concentration circulante d'œstradiol, principal stéroïde sexuel chez la femme est diminuée en période péri-ménopausique et ce au cours d'une phase lutéale, la montée progressive de l'œstradiol en phase folliculaire devient inadapté et n'entraîne qu'épisodiquement un pic de LH, d'amplitude souvent insuffisante et par conséquent, les ovulations s'espacent. Les taux de progestérone sont constamment diminués, voir nuls. Ces deux hormones femelles (œstrogène et progestérone) fonctionnent en synchronisme, la progestérone agissant comme antagoniste des œstrogènes, en conséquence, la baisse de progestérone à cette période va entraîner un excès d'œstrogènes, ce pic est à l'origine de divers problèmes de santé, effectivement une affection de la glande thyroïdienne (hypothyroïdie) puisque ces hormones sexuelles semblent avoir un effet sur le métabolisme thyroïdien, en outre, une atteinte au niveau de cette glande va provoquer un dérèglement du métabolisme de l'organisme en général.

Après l'installation de la ménopause, la sécrétion des œstrogènes est effondrée et l'œstrone représente l'œstrogène dominant. L'origine ovarienne des œstrogènes en post-ménopause est faible mais n'est pas nulle, la plupart de ces œstrogènes circulants proviennent de la

transformation périphérique (tissus adipeux, muscles) des androgènes surrenaliens, en particulier de l'androstènedione. La progestérone a une origine exclusivement surrenalienne en post ménopause, son taux est faible, inférieur à celui d'une phase folliculaire chez une jeune femme (**Lopes et Tremolierre, 2004**).

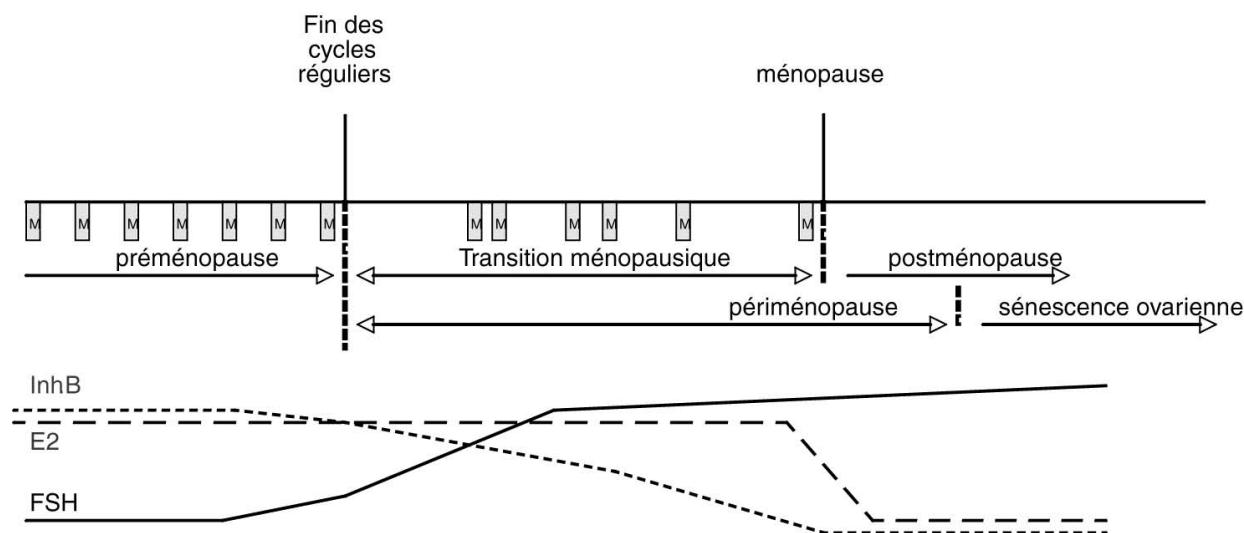


Figure 12 : Installation de la ménopause et évolution des niveaux circulants d'inhibine B (InhB), d'œstradiol 17 β (E2) et de FSH durant cette période. D'après (**Burger et al., 2008**).
M : menstruation.

2- Diagnostic de la ménopause :

2-1- Péri ménopause :

Elle est marquée par des troubles du cycle menstruel secondaire à l'hypolutéinie et la dysovulation. La femme consulte pour : des cycles de durée anormale avec hypoménorrhée ou au contraire ménorrhagie ; apparition de métrorragies prémenstruelles ; raccourcissement du cycle ; des spanioménorrhées. Ces troubles sont souvent associés à des troubles circulatoires à types de prise de poids, acroparesthésie, céphalées, migraines (**Lansac, 2002**).

2-2- Ménopause confirmée

La clinique constitue le meilleur signe d'appel pour diagnostiquer la ménopause. L'association d'une aménorrhée d'au moins 12 mois à des signes climactériques est souvent évocatrice. Les signes climactériques sont des symptômes résultant de la privation œstrogénique. On observe ainsi souvent des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes et des signes gynécologiques tels qu'une atrophie des petites lèvres, vaginite atrophique, dyspareunie, involution adipeuse du tissu mammaire qui sont tous la conséquence du déficit

en œstrogènes. En outre, ces perturbations peuvent affecter la qualité du sommeil d'où des problèmes d'asthénie, d'irritabilité, de perte d'attention voir de dépression (**Frédéric et Samuel, 2007**).

3- Les troubles de la ménopause :

L'effondrement des estrogènes circulants qui se produit à la ménopause est à l'origine de diverses manifestations cliniques à court terme, puis à long terme (**Baffet et al, 2012**).

3-1- A court terme :

- Des manifestations vasomotrices, souvent au premier lieu, telles que bouffées de chaleur, crises sudorales, en particulier nocturnes et parfois très gênantes, entraînant ou majorant des troubles de sommeil et dont la physiopathologie n'est pas élucidée (**Hunter et al, 2012**).
- Des troubles du sommeil et de l'humeur, qui sont inconstants, à type d'irritabilité, d'anxiété, d'insomnie et parfois à l'origine d'une authentique dépression (**Blake, 2006**).
- Une atrophie de muqueuse vulvo-vaginale et une diminution des sécrétions vaginales qui peuvent entraîner une dyspareunie (rapports sexuels douloureux) (**Young, 2011**).
- Des altérations de l'état cutané, avec en particulier un amincissement et une perte de l'élasticité de la peau par raréfaction des fibres élastiques et du collagène (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**).
- Prise de poids d'où la carence hormonale est responsable d'une modification de la répartition du tissu adipeux et d'une modification de la composition corporelle. Ainsi, on observe une hausse du tissu adipeux abdominal sous-cutané et péri viscéral au détriment de la graisse sous cutanée fémorale.

La durée de ces symptômes (en particulier bouffées de chaleur), après le début de la ménopause, est très variable d'une femme à l'autre, mais le plus souvent, les bouffées de chaleur s'atténuent spontanément après quelques années d'évolution. Parmi les femmes ménopausées, 20% des femmes ne souffrent pas de bouffées de chaleur et 20% les trouvent supportables (**Young, 2011**).

3-2- A long terme :

3-2-1- Ostéoporose post ménopausique :

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette qui survient fréquemment chez les femmes à mesure qu'elles vieillissent, caractérisée par une réduction de la masse osseuse entraînant une augmentation de la fragilité des os et donc leur risque de fracture (**Anna et al,**

2016). L'os est en constant remaniement, sa destruction par les ostéoclastes est suivie d'une reconstitution par les ostéoblastes. Les œstrogènes quant à eux semblent avoir un rôle majeur dans l'anabolisme ostéoblastique, ils ralentissent la maturation des ostéoclastes, ainsi, ils favorisent l'absorption intestinale du calcium. Après la ménopause, on constate une diminution du capital osseux, conséquence de fracture du poignet, du col, du fémur et de tassements vertébraux. La perte osseuse est principalement attribuée à la carence œstrogénique puisque ces derniers stimulent la production d'ostéoprotégérine inhibant l'ostéolyse (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**).

3-2-2- Les risques cardiovasculaires :

La carence œstrogénique est non seulement responsable de la survenue précoce de troubles climatiques, mais contribue également à l'altération de nombreuses fonctions physiologiques, de troubles métaboliques et de complications cardiovasculaires (**Young, 2011**). La maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sont les complications, le plus souvent tardives, de l'athérosclérose, phénomène inflammatoire artériel chronique, induit et entretenu par un excès de cholestérol circulant (**Garcia et al, 2016**).

- **Métabolisme lipidique :**

Les principales lipoprotéines sont les VLDL (very low density lipoprotein), IDL (intermediate density lipoprotein) et LDL (low density lipoprotein) le mauvais cholestérol, qui assurent le transport des lipides du foie vers les tissus périphériques ; et les HDL (high density lipoprotein) le bon cholestérol, qui apporte le cholestérol au foie depuis les tissus (**Gautier et al, 2011**).

Durant la période d'activité génitale, les femmes présentent un profil lipidique moins athérogène que celui des hommes, avec des taux inférieurs de cholestérol LDL, mais des taux généralement supérieurs de cholestérol HDL. La ménopause se traduit par une ascension des taux de LDL et de triglycérides et une baisse du cholestérol HDL, contribuant à l'augmentation rapidement progressive du risque cardiovasculaire des femmes après 50ans (**Kristopher et al, 2014**). Il existe plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires :

- **Dyslipidémie :**

Les lipides (cholestérol, triglycéride et phospholipides) sont transportés entre les différents tissus de leur lieu d'absorption et de synthèse vers leurs lieux de stockage ou d'utilisation par les lipoprotéines (**Robert et al, 2006**).

Suite à une carence œstrogénique, les femmes ménopausées présentaient des taux de HDL plus bas accompagnée d'une hypertriglycéridémie, contrairement aux taux de LDL qui se trouve en quantité élevée dans le plasma. Dans la majorité des cas, l'athérosclérose qui est une maladie dégénérative des artères et caractérisée par la formation de plaques d'athéromes en dessous de l'endothélium dans la paroi des artères, est due à une anomalie de la captation des LDL par les cellules compétentes (**Sherwood, 2006**).

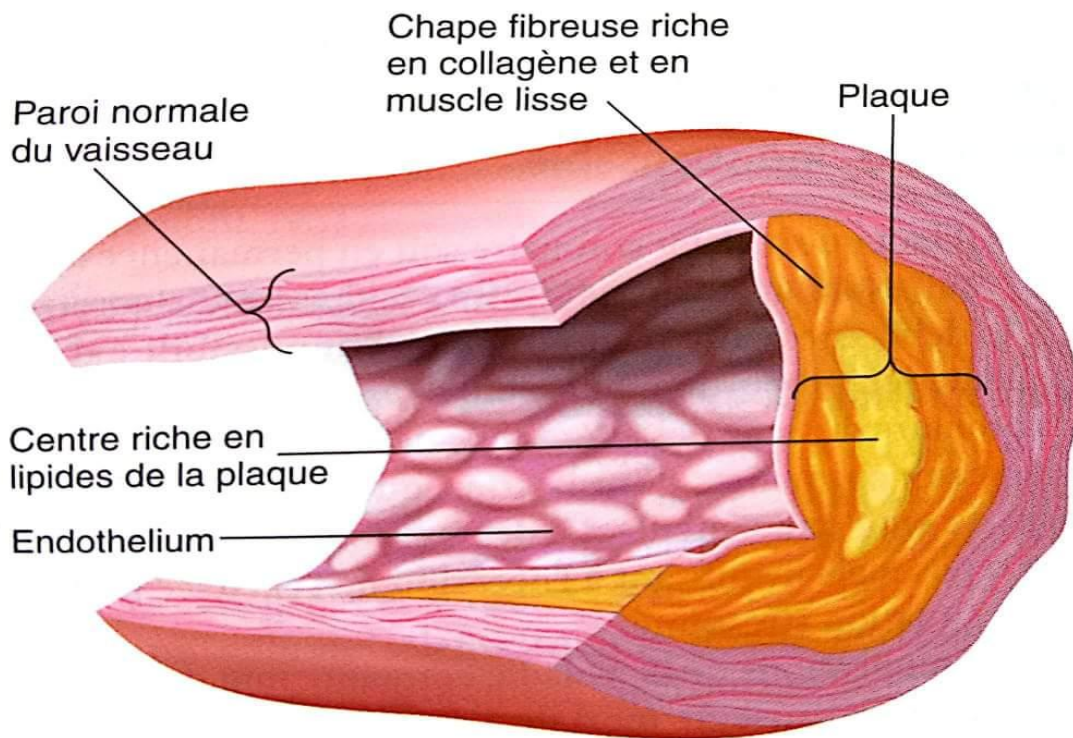


Figure 13 : représentation schématique des constituants d'une plaque athéromateuse d'après Sherwood, 2006.

Les LDL se trouvent en quantité dans le plasma, y séjournent plus longtemps, s'y oxydent et donc deviennent de moins en moins capables d'être reconnues et d'être dissociés. La captation des LDL étant ainsi anormale, le cholestérol s'accumule au niveau des macrophages de l'intima des parois artérielles conduisant à la formation de cellules spumeuses et de la plaque d'athérome. Les LDL oxydés contribuent à la réduction du diamètre du vaisseau en s'opposant à la libération de monoxyde d'azote (NO), un messager chimique d'action local

qui relâche le muscle lisse vasculaire. Ce relâchement est cause de vasodilatation. A cause de la production réduite de monoxyde d'azote (NO), les vaisseaux endommagés par une plaque ne peuvent pas se dilater normalement (**Imo, 2014**). Le HDL cholestérol à son tour a un rôle protecteur sur la formation de la plaque d'athérome, tout comme les œstrogènes. En effet, ces derniers agissent principalement sur l'intima, ils favorisent la production de monoxyde d'azote (NO), de plus, ils stimulent la régénération de l'intima suite à un traumatisme vasculaire.

- **Rôle des œstrogènes :**

La carence hormonale en œstrogènes est une des causes du dérèglement du métabolisme lipidique à la ménopause (**Teede et al, 2010**). En effet, les œstrogènes semblent avoir un effet protecteur sur le système cardiovasculaire, effectivement, ils réduisent l'activité de triglycéride lipase hépatique (enzyme permettant la transformation des IDL en LDL) donc abaisseraient la formation de LDL tout en accroissant leur catabolisme en augmentant le nombre de leur récepteur hépatique, de plus, ils favorisent l'augmentation consécutive de HDL cholestérol (**Ouyang et al, 2016**).

- **Métabolisme hydrocarboné :**

D'une façon générale d'après **Taurelle et Tamborini (1997)**, la tolérance vis-à-vis du glucose diminue avec l'âge. Plusieurs études épidémiologiques ont permis de considérer l'hyper insulinémie liée à une insulino-résistance comme un facteur de risque coronarien indépendant. Or, la ménopause induit un certain nombre d'anomalies du métabolisme hydrocarboné :

- Diminution du nombre et de la sensibilité des récepteurs de l'insuline,
- Diminution concomitante de la captation hépatique de l'insuline pouvant expliquer l'absence apparente de retentissement de ces perturbations sur les tests habituels de tolérance aux glucides.

4- Traitement de la ménopause :

4-1- Traitement hormonal de la ménopause (THM) : Appelé aussi traitement hormonal substitutif (THS), le terme THM signifie l'administration d'hormones féminines aux femmes incapables de les produire elles-mêmes à la suite de la ménopause. Ce traitement, constitué d'un œstrogène et d'un progestatif, a pour but de pallier au déficit et à l'arrêt des sécrétions ovariennes. Il s'agit donc d'un traitement de remplacement (**Afssaps, 2006**).

A court terme, le THM a pour principal but de corriger les troubles vasomoteurs, de maintenir un équilibre psychique et de conserver une trophicité cutanéomuqueuse. A plus long terme le THM permet ainsi de lutter contre l'ostéoporose et d'améliorer le profil lipidique de patientes, ainsi la prévention de risque cardiovasculaire (**Baffet et al, 2012**).

Composition du THM : Le traitement existe sous 4 formes différentes : comprimés, patches (voie transdermique), solutions nasales ou gel. Les principales molécules utilisées sont :

- **Les œstrogènes :** naturels ou de synthèse, utilisés par voie orale ou cutanée.
- **Les progestatifs :** progestérone naturel ou de synthèse.

Le progestatif est ajouté au traitement œstrogénique pour éviter le risque de cancer de l'endomètre (**Greendale et al, 1999**).

5_ Interrelation entre 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.

L'idée que l'œstrogène est associé à la fonction thyroïdienne vient après de nombreuses études qui montrent que les troubles thyroïdiens sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Les femmes risquent beaucoup plus de se retrouver avec une hypothyroïdie à cause des interactions hormonales qu'elles connaissent à ce stade de vie (**Micheline, 2012**).

L'European Journal of Endocrinology a publié une étude qui a analysé les données de 94.009 participants.

Les résultats ont révélé que la prévalence de l'hyperthyroïdie précédemment diagnostiquée était de 2,5% chez les femmes et de 0,6% chez les hommes, tandis que l'hypothyroïdie affectait 4,8% des femmes et 0,9% des hommes. Sur la base de ces résultats, les scientifiques ont conclu que la dysfonction thyroïdienne est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (**Bjoro, 2000**).

Bien que les œstrogènes et la progestérone diminuent au cours d'une période charnière qui est la péri ménopause, le déclin de la progestérone est plus dramatique, ce qui entraîne une affection connue sous le nom de dominance œstrogénique. Cet état dominant d'œstrogène peut affecter le transport et la conversion de thyroïde. En effet, les œstrogènes en excès, non contrebalancés 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 (**Ben-Rafael, 1987**). 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**).

Il est important que même une légère insuffisance thyroïdienne puisse avoir un certain nombre d'effets cliniques tels que la dépression, la perte de mémoire et divers troubles qui se manifeste chez la femme ménopausée

A plus long terme de la ménopause, ces complications s'aggravent, une perte de densité osseuse et un risque accru de maladie cardiovasculaire est enregistré, et des données probantes montrent que les faibles niveaux d'hormones thyroïdiennes augmentent également ces risques puisque ces dernières semblent avoir un rôle important dans la régulation du métabolisme (**Tuchendler et Bolanowski, 2014**).



Chapitre II :
Matériel et méthode

Afin de comprendre et d'identifier l'interrelation entre le dysfonctionnement thyroïdien et le statut lipidique durant une période bien précise de la vie d'une femme qui est la ménopause, une étude est réalisée sur 39 patientes présentant des poids corporels à différents âges. Cette étude est basée sur différents dosages immunologiques de TSH, FT4, E2, avec un bilan biochimique : cholestérol, triglycéride.

Notre étude est effectuée au niveau du laboratoire (service endocrinologie de l'établissement public hospitalier (EPH) IBN ZIRI durant une période de 3 mois.

1- Matériel :

1-1- Patientes :

Une population et leurs dossiers médicaux avaient été exploités après obtention des autorisations administratives et celles des patientes. La population sélectionnée est divisée en 2 groupes selon leur taux d'œstradiol :

- Groupe de témoins en âge de procréer (32 à 38 ans), composé de 09 femmes ($33,22 \pm 0.69$ ans).
- Un groupe de femmes ménopausées (49 à 56 ans) divisé en trois sous-groupes d'âge moyen :
 - ($52 \pm 0,54$) des femmes témoins ménopausées (n=10)
 - ($52 \pm 0,92$) pour le groupe de femmes atteint d'hypothyroïdie non traité (n=07)
 - ($53 \pm 0,48$) pour les femmes atteintes d'hypothyroïdie prenants un traitement anti-hypothyroïdien (levothyrox) à 25, 50 et 100 μg (n=13)

1-2- Appareillage et réactifs



Embouts



Tubes sec



Micropipette



Centrifugeuse Jouan

Matériel et méthode



Compteur gamma LKB



Spectrophotomètre biochrom S1200



Étuve: Mammert

2- Méthodes :

2-1- Prélèvement et préparation des échantillons :

Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, sur la veine du pli du coude. Le sang prélevé est récupéré sur tubes secs et tubes héparinés. Les tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Après congélation à -4°C , le sang prélevé sur tubes secs et héparinés est centrifugé à 4000 tours / min pendant 5 minutes à température ambiante. Le sérum et le plasma récupérés sont utilisés pour les dosages hormonaux et biochimiques.

2-1-1- Dosages hormonaux :

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

2-1-1-1- Principes des dosages :

a- Méthode radio-immuno-métrique :

Le dosage de la TSH est un dosage de type sandwich, l'échantillon est déposé dans un tube recouvert d'une couche 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 I.

Tableau I : Mode opératoire du dosage radio-immunométrique

Etape 1 Répartition	Etape 2 Incubation	Etape 3 Comptage
Dans les tubes recouverts d'anticorps, distribuer successivement : - 100 μL de calibrateur ou d'échantillon biologique - 100 μL de traceur. Agiter.	Incuber 1 heure à $18-25^{\circ}\text{C}$ avec agitation (>280 rpm).	Aspirer soigneusement le contenu de chaque tube (sauf les 2 tubes «cpm totaux»). Laver 2 fois avec 2 mL de solution de lavage. Compter les cpm liés (B) et cpm totaux (T) pendant 1 min.

b- Méthode radio-immunologique :

Le dosage de la thyroxine libre (FT4) et de l'œstradiol (E2) 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. Une compétition s'établit entre l'hormone contenue dans l'échantillon et le ligand et l'hormone additionnée 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'œstradiol) est mesurée. Les valeurs d'hormonémie des échantillons sont déduites à partir des courbes d'étalonnages suivant le mode opératoire représenté sur le tableau II.

Tableau II : Mode opératoire du dosage radio-immunologique

Etape 1 Répartition	Etape 2 Incubation	Etape 3 Comptage
Dans les tubes revêtus Distribuer Successivement : -25 µl de calibrateur ou d'échantillon et -400 µl de traceur, -100 µl de ligand. Agiter.	Incuber 60 minutes A 18-25 Avec agitation (>350rpm)	Aspirer soigneusement le contenu de chaque tube (sauf les 2 tubes « cpm totaux ») Compter les cm liés (B) et cm totaux (T) pendant 1min

2-1-2- Dosages biochimiques :

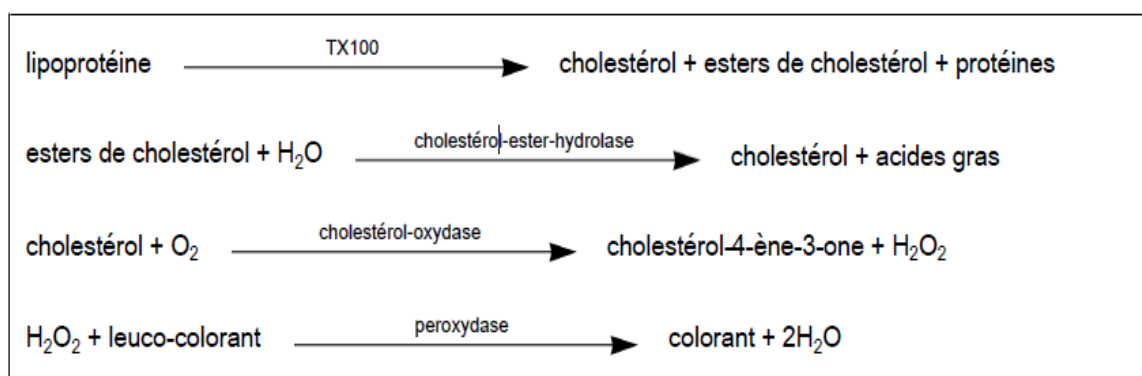
Les dosages biochimiques ont été réalisés à l'aide des Plaques CHOL, TRG VITROS. La méthode de dosage sur plaque CHOL VITROS est réalisée à l'aide des plaques CHOL VITROS et du jeu d'échantillons de calibrage VITROS Chemistry Products Calibrator Kit 2 sur les systèmes de chimie clinique VITROS 250/350/950 et 5,1 FS, et le système intégré VITROS 5600.

2-1-2-1- Principes des dosages des paramètres lipidiques plasmatiques :

2-1-2-1-1- Cholestérol total :

La plaque CHOL VITROS est constituée d'un support en polyester recouvert d'un film analytique multicouche. Le dosage repose sur une méthode enzymatique.

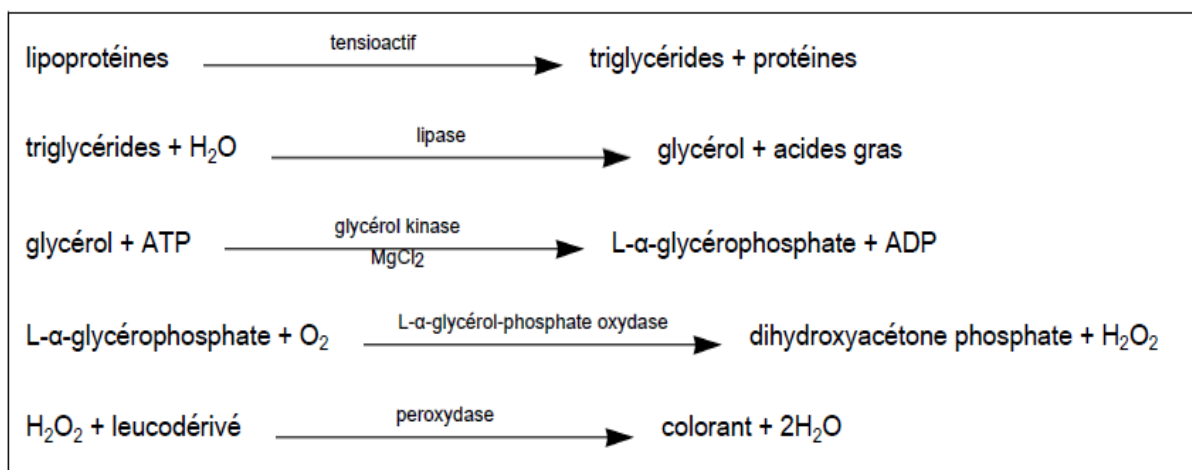
Une goutte d'échantillon du patient est déposée sur la plaque, puis répartie uniformément par la couche d'étalement dans les couches sous-jacentes. Le tensioactif Triton X-100 (TX100) situé dans la couche d'étalement favorise la dissociation du cholestérol et des esters de cholestérol des complexes de lipoprotéines présents dans l'échantillon. L'hydrolyse des esters de cholestérol en cholestérol est catalysée par la cholestérol-ester-hydrolase. Le cholestérol libre est ensuite oxydé en présence de cholestérol-oxydase pour former de la cholestérol-4-ène-3-one et du peroxyde d'hydrogène. Enfin la peroxydase oxyde un leuco-colorant en présence de peroxyde d'hydrogène pour former un colorant. La densité du colorant formé est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon et elle est mesurée par spectrophotométrie de réflectance.



2-1-2-1-2- Triglycérides :

Une goutte d'échantillon de patient est déposée sur la plaque, puis répartie uniformément par la couche d'étalement dans les couches sous-jacentes. Le surfactant Triton X-100 présent dans la couche d'étalement contribue à la dissociation des triglycérides des complexes lipoprotéiques de l'échantillon. Les molécules de triglycérides sont alors hydrolysées par la lipase pour former du glycérol et des acides gras. Le glycérol diffuse vers la couche de réactif, où il est phosphorylé par la glycérol kinase en présence d'adénosine triphosphate (ATP). En présence de L- α -glycérol-phosphate oxydase, le L- α -glycérophosphate est oxydé en dihydroxyacétone phosphate et en peroxyde d'hydrogène. La réaction finale est l'oxydation d'un leuco-colorant par le peroxyde d'hydrogène, catalysée par la peroxydase, pour produire un colorant.

La densité du colorant ainsi formé, proportionnelle à la concentration des triglycérides présents dans l'échantillon, est mesurée par spectrophotométrie de réflectance.



Les caractéristiques du dosage sont résumées sur le tableau III :

Tableau III : Mode opératoire du dosage colorimétrique des paramètres lipidiques

Type de test	Système VITROS	Durée approximative d'incubation	Température	Longueur d'onde	Volume de la goutte d'échantillon
Dosage colorimétrique	5600, 4600, 5, 1 FS, 950, 250/350	5 minutes	37°C	540 nm	5,5 μ l

2-1-3- Analyse statistique des résultats

2-1-3-1- 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 expérimentale par le test ANOVA sur logiciel STATISTICA 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.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

- ✓ **Ecart type** : L'écart type S ou déviation standard est la racine carrée de la variance ou S^2 exprimée par l'expression suivante :

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

- ✓ **Erreur standard à la moyenne (SEM)** :

$$\text{E.S.M} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

- ✓ **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 :

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

Matériel et méthode

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%.

a- 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, *).



Chapitre III :
Résultats et discussion

1-Résultats :

1-1- Le Statut thyroïdien de la population étudiée :

1-1-1- Variations des teneurs sériques de TSH chez les sous populations étudiées : (voir tableau IV, V. Figure 14)

- Les Teneurs sériques en TSH chez le groupe de femmes ménopausées ne présentant pas de dysthyroïdie (Témoins) sont respectivement entre 1,56 à 3,40 mUI/l avec une moyenne de $2,23 \pm 0,15$ mUI/l. Les femmes ménopausée atteintes d'une hypothyroïdie et ne prenant aucun traitement présentent des concentrations en TSH qui varient entre 4,50 et 12,12 mUI/l et qui sont supérieures à celle des témoins avec une moyenne de $6,74 \pm 0,73$ mUI/l. Les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie soumise à un traitement substitutif à la L-Thyroxine présentent des valeurs en TSH sériques entre 0,36 et 3,51 mUI/l similaires à celles du groupe de femmes ménopausées témoins avec une moyenne de $2,25 \pm 0,23$ mUI/l.
- Les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie soumises à un traitement substitutif à la L-Thyroxine présentent des taux de TSH plus bas par rapport aux femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie non traitées.

1-1-1-1- Comparaison statistique :

La comparaison statistique des moyennes montre que la TSH moyenne des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie en absence de traitement montre est augmentée d'une façon significative (hautement significative) par rapport au groupe témoins ménopausées. Nous confirmons aussi qu'il existe aussi une différence très significative entre le groupe de femmes ménopausées traitées et non traitées. A l'opposé ; Il n'y a pas de différence statistique entre la TSHémie des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie traitées et celle de des femmes témoins ménopausées.

1-1-2- Variations des teneurs sériques en hormones thyroïdiennes libres (FT4) chez les sous populations étudiées : (voir tableau IV, V. Figure 14)

- Les Teneurs sériques en FT4 chez le groupe de femmes ménopausées ne présentant pas de dysthyroïdie (Témoins) sont respectivement entre 15,66 à 20,39 pM avec une moyenne de $17,09 \pm 0,39$ pM. Les femmes ménopausée atteintes d'une hypothyroïdie et ne prenant aucun traitement présentent des concentrations en FT4 qui varient entre 10,10 et 17,18 pM qui sont inférieures à celle des témoins, avec une moyenne de $13,26 \pm 0,52$ pM. Les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie soumise à un traitement substitutif à la L-Thyroxine présentent des valeurs en FT4 sériques entre 14,13 et 21,12 pM similaires à celles du groupe de femmes ménopausées témoins avec une moyenne de $17,09 \pm 0,39$ pM.
- Les taux de FT4 des femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie soumises à un traitement substitutif à la L-Thyroxine sont plus élevés par rapport aux femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie non traitées.

1-1-2-1- Comparaison statistique :

Selon les tests statistiques, nous affirmons qu'il n'y a pas de différence significative entre la FT4 moyenne des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie traitées et celle des femmes témoins ménopausées. Par contre la FT4 moyenne des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie traitées augmente d'une façon significative par rapport à la FT4 moyenne des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie non traitées, ainsi les valeurs moyennes de FT4 des femmes ménopausées non traitées diminuent comparativement aux groupes de femmes témoins ménopausées (différence hautement significatif).

Résultats et discussion

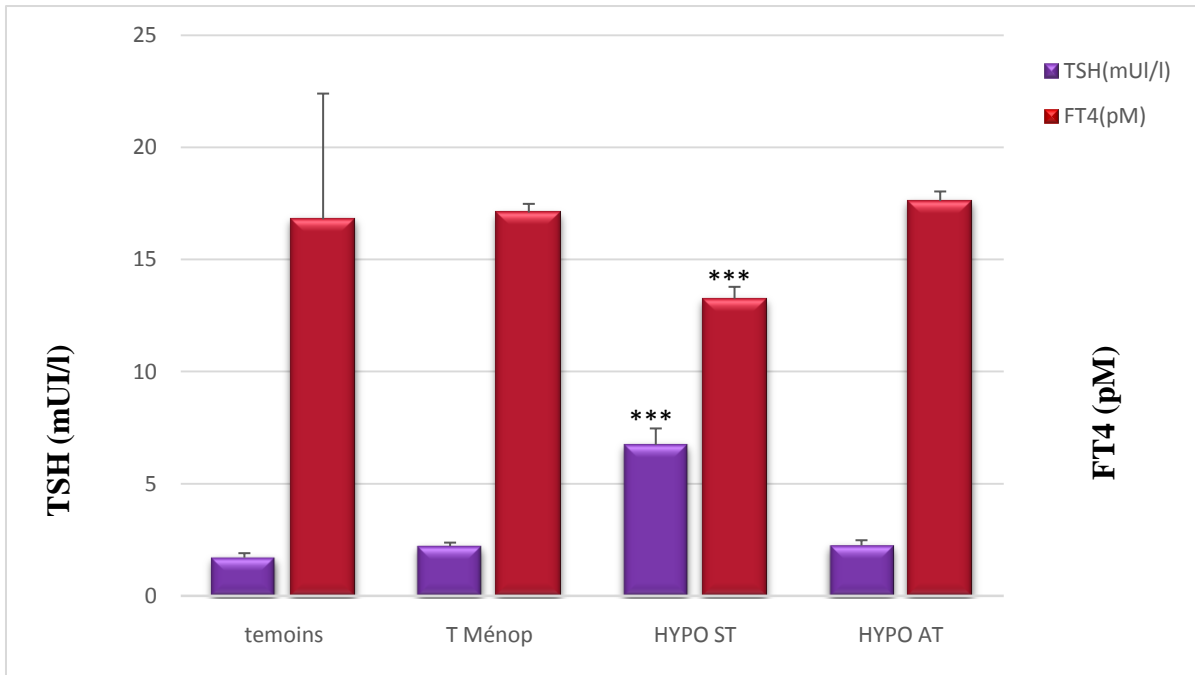


Figure 14 : Variation des teneurs sériques moyennes de la TSH et de la FT4 chez les femmes ménopausées témoins, femmes ménopausées atteintes d’hypothyroïdie avec et sans traitement.

T Ménop : témoins ménopausées. **HYPO ST** : hypothyroïdie sans traitement. **HYPO AT** : hypothyroïdie avec traitement

Tableau IV : Variation des teneurs sériques moyennes de TSH et FT4

Valeurs de références	Femmes ménopausées témoins n=10	Femmes ménopausées atteintes d’une hypothyroïdie	
		Sans traitement n=7	Avec traitement n=13
TSH (0,17- 4,00mU/I)	2,23± 0,15	6,74 ± 0,73	2,25 ± 0,23
FT4 (11,5-23pM)	17,09 ±0,39	13,26 ± 0,52 pM	17,61 ± 0,43

Tableau V : Variations des teneurs sériques moyennes de TSH et FT4 : Comparaison statistique des moyennes d'hormonémie

Groupes de femmes	Comparaison statistique des moyennes	
	TSH	FT4
	Valeur de p	Valeur de p
Femmes non traitées / témoins	P< 0,001***	P< 0,001***
Femmes traitées/ Femmes témoins	P>0,05	P>0,05
Femmes traitées / Femmes non traitées	P>0,05	P< 0,001***

1-2- L'Œstradiol :

1-2-1- Variations des teneurs plasmatiques de l'œstradiol chez les sous populations étudiées :

- Les Teneurs plasmatiques en œstradiol chez le groupe de femmes ménopausées ne présentant pas de dysthyroïdie (Témoins) varient entre 1,43 à 2,01 pg/ml avec une moyenne de $1,68 \pm 0,05$ g/l. Les femmes ménopausée atteintes d'une hypothyroïdie et ne prenant aucun traitement présentent des concentrations en œstrogène entre 1,74 et 2,63 pg/ml légèrement élevées par rapport à celles des témoins avec une moyenne de $2,16 \pm 0,05$ pg/ml. Les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie soumises à un traitement substitutif à la L-Thyroxine présentent les mêmes valeurs d'œstrogène avec celles du groupe de femmes ménopausées témoins qui sont entre 1,12 et 2 pg/ml, avec une moyenne de $1,66 \pm 0,05$ pg/ml.
- Les valeurs sériques en œstrogène chez les 03 groupes des femmes ménopausées (témoins ménopausées, femmes atteintes d'hypothyroïdie prenant ou non un traitement) atteignent des niveaux très bas en comparant aux groupe de femmes témoins en âge de procréer présentant des valeurs entre 70 à 176 pg/ml avec une moyenne de $105,33 \pm 9,63$ pg/ml. (Voir tableau VI. Figure 15).

1-2-2- Comparaison statistique :

La comparaison statistique des moyennes entre les valeurs moyennes de l'œstradiol des femmes témoins ménopausées, femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie non traitées et femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie traitées montre qu'il n'y a pas de différence significative. Alors que la différence des valeurs moyennes de l'œstrogène entre les femmes en âge de procréation (Témoins) et les Trois groupes de femmes ménopausées (femmes témoins, femmes atteintes d'hypothyroïdie sans traitement et femmes atteintes d'hypothyroïdie traitées) est hautement significatif. (Tableau VII).

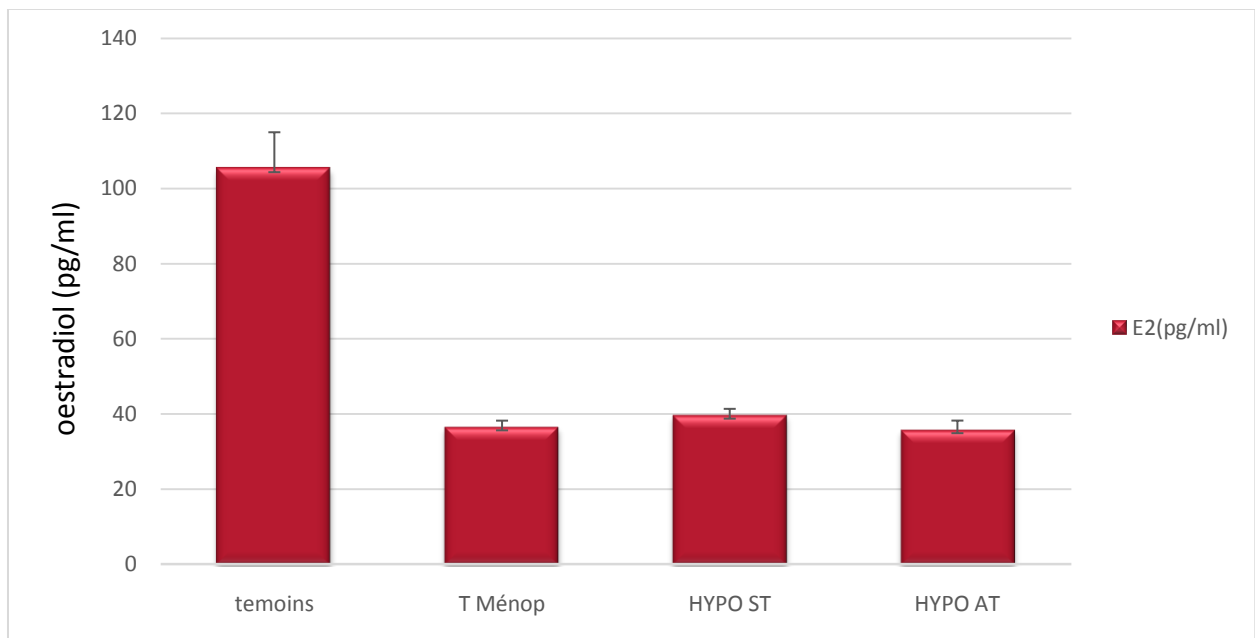


Figure 15 : Variation des teneurs sériques moyennes de l'œstradiol chez les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie avec et sans traitement et témoins en âge de reproduction

Résultats et discussion

Tableau VI : Variation des teneurs sériques moyennes d'E2 (moyenne \pm SEM)

Valeurs de références	Femmes en âge de procréer (témoins) n= 9	Femmes ménopausées (témoins) n=10	Femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie	
			Sans traitement n=7	Avec traitement n=13
E2 (57-227 pg/ml)	105,33 \pm 9,63	36,6 \pm 1,58	39,71 \pm 1,60	35,84 \pm 2,35

Tableau VII : Variations des teneurs sériques moyennes de l'E2 (Comparaison statistique des Moyennes d'homonémie).

Groupes de femmes	Comparaison statistique des moyennes d'E2
	Valeur de p
Femmes non traitées / Femmes témoins ménopausées	P> 0,05
Femmes traitées/ Femmes témoins ménopausées	P> 0,05
Femmes traitées / Femmes non traitées	P> 0,05
Femmes témoins en âge de procréer/ Femmes témoins ménopausées, femmes non traitées, et femmes traitées	P< 0,001***

1-3-Le bilan lipidique :

1-3-1- Variations des taux plasmatiques de cholestérol chez la sous population étudiée :

- Les Teneurs plasmatiques en cholestérol chez le groupe de femmes ménopausées ne présentant pas de dysthyroïdie (Témoins) sont entre 1,43 à 2,01 g/l avec une moyenne de $1,68 \pm 0,05$ g/l. Les femmes ménopausée atteintes d'une hypothyroïdie et ne prenant aucun traitement présentent des concentrations en cholestérol supérieures à celle des témoins avec une moyenne de $2,16 \pm 0,12$ g/l. Alors que les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie soumises à un traitement substitutif à la thyroxine présentent les mêmes valeurs de cholestérol plasmatique avec celles du groupe de femmes ménopausées témoins qui sont entre 1,12 et 2 g/l, avec une moyenne de $1,66 \pm 0,05$ g/l. (Voir tableau VIII. Figure 16).

1-3-1-1- Comparaison statistique :

La comparaison statistique des moyennes de cholestérol plasmatique des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie en absence de traitement montre qu'il existe une différence très significative par rapport au groupe témoins ménopausées et au groupe de femmes atteintes d'une hypothyroïdie soumises une à un traitement substitutif à la L-Thyroxine. Par contre, il n'y a pas de différence statistique entre le cholestérol plasmatique des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie traitées et celles de des femmes témoins ménopausées. (Tableau IX).

1-3-2- Variations des teneurs plasmatiques en triglycéride chez les sous populations étudiées : (voir tableau VIII. Figure 16)

- Les taux plasmatiques en triglycéride chez le groupe de femmes ménopausées ne présentant pas de dysthyroïdie (Témoins) sont entre 0,76 à 1,21 g/l avec une moyenne de $1,05 \pm 0,04$ g/l. Les femmes ménopausée atteintes d'une hypothyroïdie et ne prenant aucun traitement présentent des concentrations en triglycéride entre 0,9 et 1,57 g/l élevées par rapport à celle des témoins ménopausées, avec une moyenne de $1,41 \pm 0,08$ g/l. Les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie soumises à un traitement substitutif à la L-Thyroxine présentent les mêmes valeurs de triglycéride plasmatique avec celles du groupe de femmes ménopausées témoins avec une moyenne de $1,04 \pm 0,08$ g/l.

- Les taux plasmatiques du triglycéride chez les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie traitées sont plus bas par rapport aux femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie non traitées.

1-3-2-1- Comparaison statistique :

La comparaison statistique des moyennes montrent que les valeurs moyennes de triglycéride plasmatique des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie en absence de traitement pressentent une augmentation très significative par rapport au groupe témoins ménopausées et au groupe de femmes atteintes d'une hypothyroïdie traitées. Par contre, il n'y a pas de différence statistique entre les triglycérides plasmatiques des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie traitées et celle des femmes témoins ménopausées. (Tableau IX).

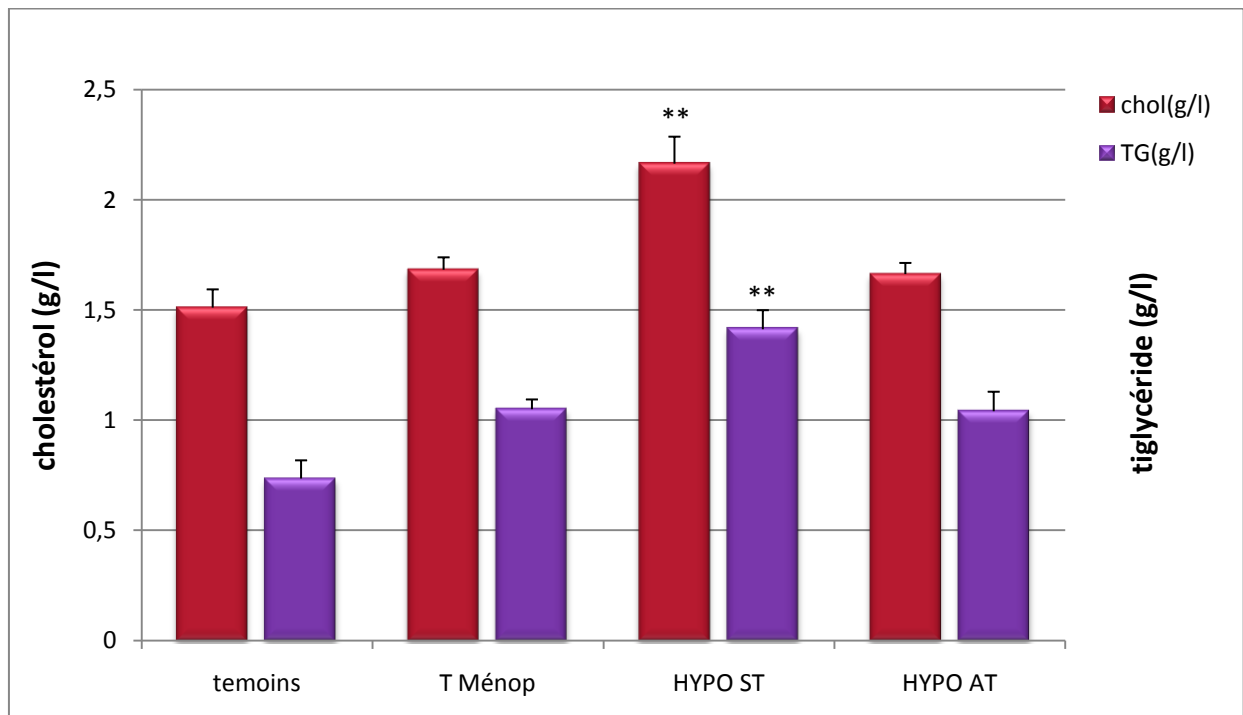


Figure 16 : Teneurs plasmatiques moyennes en cholestérol et en triglycéride des femmes ménopausées témoins, femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie avec et sans traitement.

Résultats et discussion

Tableau VIII : Variation des taux plasmatiques moyens de cholestérol et de triglycéride
(moyenne \pm SEM)

Normes	Femmes ménopausées témoins n=10	Femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie	
		Sans traitement n=7	Avec traitement n=13
Cholestérol < 2g/l	1,68 \pm 0,05	2,16 \pm 0,12	1,66 \pm 0,05
Triglycéride (0,34- 1,40g/l)	1,05 \pm 0,04	1,41 \pm 0,08	1,04 \pm 0,08

Tableau IX : Variations des taux plasmatiques de Cholestérol et de triglycéride (Comparaison
statistique des moyennes)

Groupes de femmes	Comparaison statistique des moyennes	
	Cholestérol	Triglycéride
	P	P
Femmes non traitées / Femmes témoins	P < 0,01**	P < 0,01**
Femmes traitées/ Femmes témoins	P > 0,05	P > 0,05
Femmes traitées / Femmes non traitées	P < 0,01**	P < 0,05*

1-4-Poids corporel

1-4-1- Variations du poids chez les sous populations étudiées : (voir tableau 10. Figure 17)

- Les poids corporels chez le groupe de femmes ménopausées en bonne santé sont entre 55 à 70 Kg avec une moyenne de $65,2 \pm 1,25$ Kg. Les femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie et ne prenant aucun traitement présentent des poids corporels de 74 à 110 Kg plus élevé que celui des témoins ménopausées, avec une moyenne de $88,71 \pm 3,56$ Kg. Les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie soumises à un traitement substitutif à la L-Thyroxine présentent des poids entre 60 et 90 Kg légèrement augmentés par rapport aux femmes ménopausées témoins, avec une moyenne de $72,11 \pm 1,68$ Kg.
- Les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie soumises à un traitement substitutif à la thyroxine présentent des poids plus bas par rapport aux femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie non traitées.

1-4-2- Comparaison statistique :

Selon les tests statistiques les valeurs moyennes du poids des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie en absence de traitement sont plus élevées (différence hautement significative) par rapport au groupe témoins ménopausées et au groupe de femmes atteintes d'une hypothyroïdie traitées. Par contre, la différence statistique entre les poids des femmes ménopausées atteintes d'une hypothyroïdie traitées et celle des femmes témoins ménopausées est peu significative. (Tableau XI).

Résultats et discussion

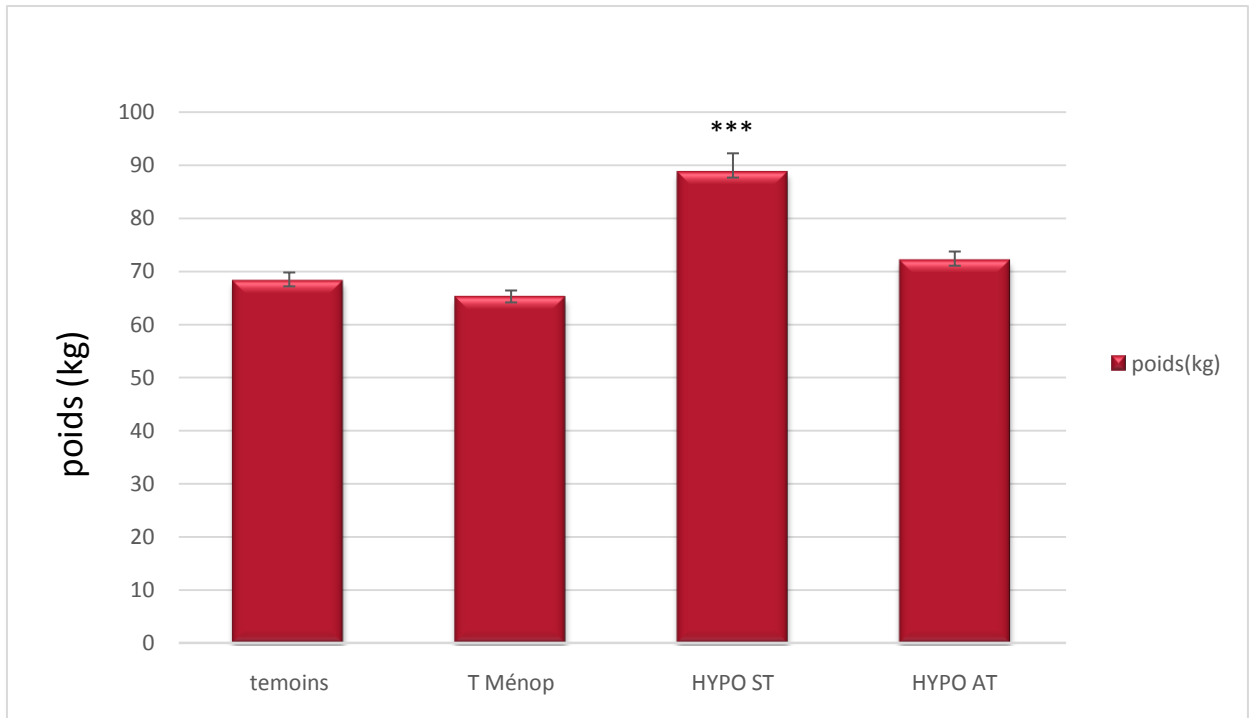


Figure 17 : Variation des poids corporels chez les femmes ménopausées témoins, femmes ménopausées atteintes d’hypothyroïdie avec et sans traitement

Tableau X : Variations de poids corporel moyen (moyennes \pm SEM)

	Femmes ménopausées témoins n=10	Femmes ménopausées atteintes d’une hypothyroïdie	
		Sans traitement n=7	Avec traitement n=13
Poids corporel (Kg)	65,2 \pm 1,25	88,71 \pm 3,58	72,11 \pm 1,68

Tableau XI : Variations des poids corporels (comparaison statistique des moyennes)

Groupes de femmes	Comparaison statistique des moyennes
	Poids
	P
Femmes non traitées / Femmes témoins ménopausées	P < 0,001***
Femmes traitées/ Femmes témoins ménopausées	P < 0,05*
Femmes traitées / Femmes non traitées	P < 0,01**

2-Discussion :

2-1-Variations du statut thyroïdien chez la population de femmes ménopausées étudiées :

D'après les résultats obtenus dans notre étude, on constate qu'il y a une élévation des concentrations de la TSH et une baisse des concentrations en FT4 chez les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie non traitées à la L-thyroxine. Chez la population de femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie traitées à la L-thyroxine, les concentrations sériques en TSH et en FT4 sont similaires à ceux obtenus chez les témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Maryfran en (2003)** qui rapporte une normalisation des taux de la TSHémie et de la T4 libre.

2-2-Variations des concentrations en E2 :

Dans notre étude ; les valeurs d'œstrogènes diminuent chez les femmes ménopausées atteintes ou non d'hypothyroïdie par rapport aux femmes témoins en âge de procréer. L'épuisement de la réserve ovarienne ou l'atrésie folliculaire en est la cause, en effet **Cataldo et Giudice en (1992)** ont démontré que l'atrésie folliculaire s'accompagne de la perte de l'expression et de l'activité de l'enzyme P450 aromatasase et de la sensibilité aux gonadotrophines FSH et LH des cellules de la granulosa, conduisant à la chute du rapport œstrogènes /androgènes dans le liquide folliculaire. Durant l'installation de la ménopause, particulièrement en période péri-ménopausique, les taux d'œstrogène atteignent le maximal (pic) qui est à l'origine de plusieurs pathologies, en effet chez notre population de femmes, elles sont atteintes d'une hypothyroïdie caractérisées par un taux élevé de TSH et un taux bas de FT4 qui pourrait être expliqué par le fait que durant la péri-ménopause les œstrogènes en excès non contrebalancés par un manque de progestérone, accroissent la synthèse de la thyroxin-binding globulin (TBG) en allongeant sa demi-vie, cette protéine-transporteuse, produite dans le foie à laquelle sont liées les hormones thyroïdiennes T3 et T4 rendant ainsi ces hormones partiellement inactives. Seules les hormones libres non liées sont actives (**Ellen, 2000**), Dans notre étude, on pourrait expliquer l'installation de l'hypothyroïdie chez la population de femme ménopausée par le pic d'œstradiol au moment de la péri ménopause, pourrait être à l'origine de ces dysthyroïdies (**Pearce, 2007**). En effet, **Norman**, a révélé dans ses études en (**2004**) qu'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.

2-3-Variation du bilan lipidique chez la population de femme ménopausée étudiée:

Nos résultats montrent que les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie non traitées présentent des concentrations sériques en cholestérol total et en triglycéride élevés et un gain de poids corporel dont l'augmentation de la masse adipeuse, ces résultats corroborent avec ceux obtenus par **caroline et Al** en **2008** en confirmant qu'il existait une relation forte entre les concentrations sériques croissantes de TSH et un poids corporel plus élevé, en effet il y'a une association bien connue entre la dépense énergétique, la thermogénèse et la fonction thyroïdienne ; Les concentrations sériques élevées de TSH étaient associées à une diminution de la dépense énergétique qui pourrait entraîner un gain de poids important. Ce n'est que lorsqu'il y a une perturbation du métabolisme, détectée par une augmentation de la concentration sérique de TSH, qu'une association est observée avec un gain de poids.

Chez les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie sous traitement, ces valeurs se normalisent après traitement substitutif à la L-Thyroxine. Il y'a une association entre l'hypothyroïdie et les paramètres lipidique ces résultats pourrait être expliqué par le rôle de la glande thyroïdienne dans la régulation du métabolisme lipidique.

Ces résultats corroborent avec ceux rapportés par **Vierhapper et Al** en **2000**, qui ont démontré que la thyroïde est le régulateur central de notre organisme, en effet les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans le métabolisme du corps (glucidique, protéique et lipidique). Particulièrement elles participent à la régulation de la synthèse et du catabolisme des lipides circulants. L'hypercholestérolémie totale et LDL est une caractéristique biologique bien établie de l'hypothyroïdie avérée dont elle peut même être le premier signe d'appel et lorsque le corps souffre d'hypothyroïdie, de nombreuses fonctions métaboliques sont ralenties, ce qui a des conséquences physiques. En effet, avec la diminution de la production d'hormones T3 et T4, l'organisme ne peut plus fonctionner normalement. On retrouve au cours d'examens médicaux, une hypercholestérolémie (excès de cholestérol), une fonction hépatique altérée, ainsi qu'un bilan lipidique lesquels va occasionner une prise de poids (ralentissement de l'utilisation des substrats énergétiques) pouvant s'ensuivre d'une modification de la fonction endothéliale vasculaire associée à un risque d'athérosclérose coronarienne.

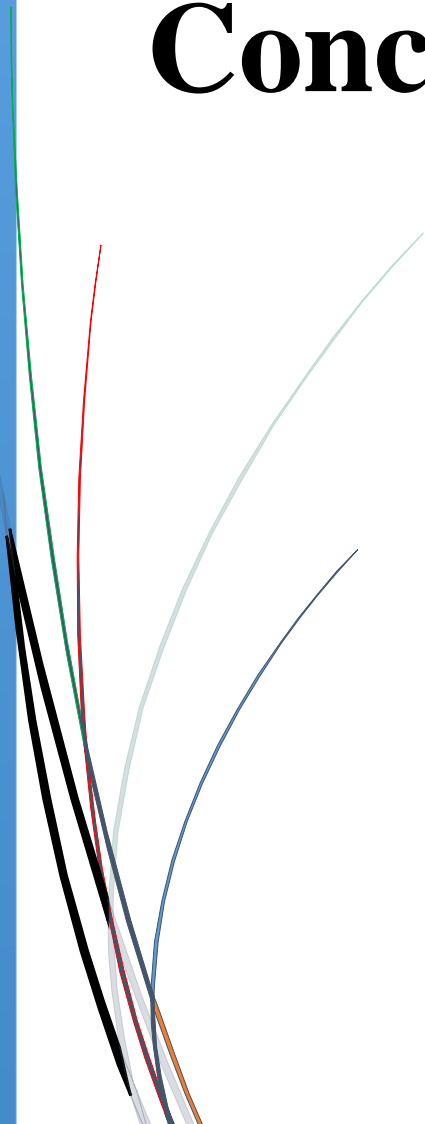
Les hormones thyroïdiennes ont plusieurs effets sur le myocarde, effets chronotrope (accélération du rythme cardiaque), inotrope (augmentation de la contractilité), dromotrope (amélioration de la conduction) et lusitrope (accélération de la relaxation ventriculaire). En périphérie, elles diminuent les résistances vasculaires en relâchant les muscles lisses et en favorisant l'ouverture des shunts artérioveineux. Les résultantes sont l'augmentation du débit cardiaque et l'hypertrophie ventriculaire (**Klein, 1990**).

Selon **Haynes et Feinleib (1980)** Des études épidémiologiques, comme celle de **framingham**, rapportent que la femme non ménopausée jouit d'un certain degré de protection vis-à-vis des maladies cardiovasculaires.

L'augmentation du bilan lipidique est à l'origine du poids corporel chez la population de femmes atteintes d'hypothyroïdie ne subissant aucun traitement substitutif à la L- thyroxine provoquerait également l'élévation de la masse adipeuse qui serait à l'origine de l'insulino résistance chez notre population, en effet d'après **Koh et ses collaborateurs en 2005**, la dyslipidémie présente altère la paroi vasculaire par quelque mécanismes : présence de LDL oxydées, endocytose par les macrophages formant les cellules spumeuses. La perte de la biodisponibilité en NO dans l'endothélium, l'augmentation de la production de ROS (Reactive oxygen species), de CRP et la libération accrue de ET- (Endothelin-1) sont souvent observés dans les cas de perturbation de la voie de signalisation de l'insuline et contribue à la dysfonction endothéliale Le tissu adipeux hypertrophié secrète des chimiokines comme MCP-1 qui pourraient recruter des monocytes macrophages au niveau de la paroi vasculaire et participer à l'installation d'un état inflammatoire prélude aux lésions athéromateuses. La résistance à l'insuline et l'hyperglycémie altèrent la fonction endothéliale en provoquant une baisse de production de l'oxyde nitrique NO et une augmentation de la production d'endothéline-1 augmentant le tonus vasoconstricteur et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires

Il serait également intéressant d'avoir recours à un traitement hormonal substitutif après évaluation de la balance bénéfices-risques. On estime actuellement que le rapport bénéfices-risques du THS est favorable lorsque les troubles liés à la carence oestrogénique altèrent la qualité de vie de la femme. La THS a un effet bénéfique s'il est commencé tôt après la ménopause, avant la constitution de plaques d'athérome (accumulation de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaires à l'intérieur de l'artère) instables (cœur lipidique, fine capsule fibreuse et inflammation exacerbée) qui peuvent conduire à la thrombose de l'artère. Au contraire, le THS aurait un effet délétère s'il est commencé tardivement, après l'apparition des plaques d'athérome instables.

Conclusion générale



Conclusion

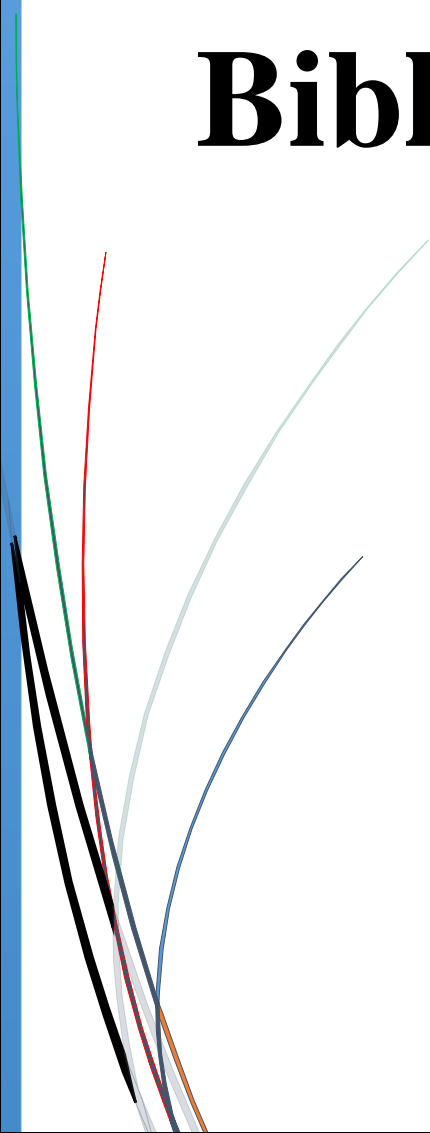
La ménopause est souvent une période difficile à traverser pour une femme. En effet, elle perd sa fécondité et elle se trouve confrontée à diverses manifestations inhabituelles parfois sources d'inconfort ou de problèmes de santé. On peut avancer que la carence œstrogénique en est la cause et qu'elle provoque des désagréments qui apparaissent au cours du temps et selon des expressions pouvant être différentes selon les femmes. La privation oestrogénique a encore des répercussions importantes sur la dysfonction thyroïdienne, et en raison du risque de désordre du bilan lipidique et des conséquences que cela peut entraîner notamment les maladies coronariennes, il est indispensable d'assurer un suivi des femmes ménopausées dans la prévention des risque cardiovasculaire.

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 et celles entre l'axe gonadotrope et thyroïdienne dans l'installation des dysthyroïdie au cours de différentes phases de la ménopause. Il est alors souhaitable de commencer le THS tôt après la ménopause. Toutefois, pour la plupart des femmes, l'amélioration des conditions d'utilisation du THS, la découverte de nouvelles molécules permettant de mieux lutter contre l'hypothyroïdie sans effet secondaire, une meilleure hygiène de vie (alimentaire, zéro tabac, activité physique) devraient permettre une substantielle d'amélioration de leur qualité de vie après la ménopause.

En perspective ; Il serait intéressant d'effectuer des dosages hormonaux (FSH, LH, E2) et lipidiques complets (cholestérol et triglycéride, HDL et LDL) de l'insuline et de la TBG ainsi que le dosage de quelques paramètres du stress oxydatif tels que (ROS) (MDA) et (CRP) aussi le poids corporel pour le dépistage des différentes pathologies en début de ménopause. C'est pourquoi les troubles lipidiques accrus à la ménopause et les problèmes vasculaires doivent être repérés et pris en charge.

Références

Bibliographiques



A

Ader J.L., Carra F., Dinh-xuan A.T., Kubis M., Mercier J., Mion F., Andre G., (2005). « Les densités mammaires » évolution sous traitement de la ménopause ; 18^{ème} Edi Reprod Hum Horn ; pp :204-208.

Ambert Edouard, (2011). Thèse Soutenue publiquement a la Faculté de Pharmacie en Grenoble.

Anna Surbone., Nicolas Vulliemoz., Elena Gonzalez-Rodriguez., Jean-Paul Chatelain., Olivier Lamy., (2016). Ostéoporose chez les femmes ménopausées entre 40 et 65 ans : algorithme pour le gynécologue. In Gynécologie Obstétrique ; Rev Med Suisse ; pp :5-12 .

B

Baffet H.B., Letombe B., Catteau-Jonard S., Dewwailly D., (2012). Endocrinologie en gynécologie et obstétrique « La ménopause physiologique et prise en charge thérapeutique » ; Edition Elsevier Masson ; Paris ; pp : 257-272.

Ballet J. et Nortier E., (1992). Précis de physiologie humaine. Edition : ELLIPSE : 243.

Basdevent A., Gompel A., (1995). Endocrinologie-Nutrition; pp :9.

Ben-Rafael Z., Struass J.F., Arendash-Durand B., (1987). Changes in thyroid function tests and sex hormone binding globulin associated with treatment by gonadotropin. *Fertility and Sterility*. Vol: 48(2). PP: 318-320.

Bernagl et A. Despopou, (2008). Atlas de poche de physiologie. Edition : FLAMMARION : 534.

Bjoro T., Holmen J., Kruger O., (2000). Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction, and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). *European Journal of Endocrinology*. PP: 143, 639-647.

Blake J. (2006). Menopause; evidence-based practice. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology, 20(6); pp:799-839.

Braun J.P., (2002). Biochimie des hormones. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse. 69.92.

Brooker C.H., (1999). Le corps humain étude, structure et fonction, 2^{ème} Edi de Boeck ; pp : 158-161.

Burger H.G., Hale G.E., Dennerstein L., Robertson D.M., (2008). Cycle and hormone changes during peri menopause: the key role of ovarian function. *J. North Am. Menop. Soc.*, 15 (4), pp: 603-612.

Burman K.D. ED., (2007). Thyrod function and disease. *EndocrinolMetabclinNorthAm* ; 36(3) ; pp :579-872.

C

Camara C., Gaston C. et Gamez S., (2008). Sciences de la vie et de la terre. Edition : BREAL : 267-268.

Caroline S. Fox, MD, M.P.H, Michael J. Pencina, PhD ; Ralph B. D'agostino, PhD; Joanne M. Murabito, MD; Ellen, W. Seely, MD; Elizabeth N. Pearce, MD; Ramachandran S. Vasan, M.D. (2008). Relations of Thyroid Function to Body weight Cross-sectional and Longitudinal observations in a Community- Based Sample. Arch intern Med. 168(6); 587-592.

Cataldo N.A., Giudice L.C., (1992). Insulin-like growth factor binding protein profiles in human ovarian follicular fluid correlate with follicular functional status. *J Clin Endocrinol Metab* ; 74 : 821-9.

Chapuis Y., (1997). Anatomie du corps thyroïde. Encycl Med Chir Endoc.1:10-002-A-10

Charles G., Brook Nicola D., et R. Marshall, (1998). Endocrinologie. Edition : DE BOECK .P : 33-56.

Chevallier JM., (2003). Anatomie ORL.Vol.3.

Constanzo, (1998). Physiologie. Edition : PRADEL : 645.

Coujard R., Poirier J., Racadot J., (1980). Précis d'histologie humaine. Masson : 517.

D

Courbiere B., Carcopino X ; (2011). Gynécologie-obstétrique, Edi Venazorbes-Grego

Dadoune J.P., Hadjiisky P., Sifroi J.P., Vendrely E., (2007). Histologie ; Edition ; pp : 251-258.

Dahan A., Duhamel C., Bonnet H., (2001). Perchlorate de potassium et pathologies thyroïdiennes. Le Point Sur;3:34-60.

Dervaux Dr. Jean-Loup., (2007). La glande thyroïde en question. Edition Dangles. P 270.

Detourris H., Magnin G., et Pierre F., (2000). Gynécologie et obstétrique : manuel illustré. Edition : MASSON : 17-23 ; 37-39.

Dillem W.H.,(2002).Cellular action of thyroid hormones on the heart.thyroid.12 :447-52.

Dohan O., De la vieJa A., Paroder V., Riedel C., Artani M, Reed M, Ginter C.S., Carrasco N., (2003). The Sodium/ iodide smprter (NIS) :Characterizatio, regulation, and medical significance. Endocr Rev. 24(1) : 48-77.

Dohan O., Portulano C., Basquin C., (2007). The Na⁺/ I⁻. Symporter(NIS) mediates elctroneutral active transport of the environnements al pollutantperchlorate. ProcNathacadSci USA, 104 : 20250-20255.

Drapeau C., (1993). « La sage ménopause ». Guide ressources ; vol 8, n°9.

Drapièr-Faure E., Jamin C., (2003). La ménopause. In Précis de gynécologie-obstétrique ; 2^{ème} Edi Masson 289; pp : 12-19.

Duart G.C., Tomimori E.K., De Camargo Ry, Catarino R., Farreira J.E., Knobel M., Medeiros –Neto G., (2009). Excessive iodine intake and ultrasonographic thyroid abnormalities in school children. *J PediatrEndocrinolMetab.* 22(4) ; pp :327-34.

E

Elaine N. Marieb, Katja Hoehm, (2015). Anatomie et physiologie humaine. 9^{ème} édition. Pearson.; pp : 1-2

Ellen Marqusee, Lewis E., Braverman, Jennifer E. Lawrence, Judith S. Carroll, Ellen Seely W., (2000). The effect of Droloxifene and Estrogen on Thyroid function in postmenopausal women. *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism..* vol.85, No.11.

Ellis H., (2007). Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg.* 25(11): pp.467-468.

F

Frédéric Lamazou, Samuel Salama, (2007). Ménopause. In Gynécologie Obstétrique ; Edition Elsevier Masson ; Paris; pp : 87-90.

Furuhashi M., Suganuma, N., (2003). Effects of additional N-glycosylation signal in the N-terminal region on intracellular function of the human gonadotropin alpha-SuHb. *Endocr J.* 50(3) : pp: 245-53.

G

Gallois M., (2008). l'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ?, thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie de Lille 2.

Ganassia E. Procureur, (1999). Biologie de développement et de la reproduction. Edition : ESTEM : pp: 421-424.

Garcia M., Mulvagh S.L., Merz C.N., Buring J.E., Manson J.E., (2016). Cardiovascular Disease in Women : Clinical Perspectives ; *Circ Res.* 2016 ; 118 ; pp : 01.

Gautier T., Masson D., Lagrost L., (2011). Métabolismes des lipoprotéines de haute densité (HDL) ; *Archives of Cardiovascular Disease Supplements* ; Edition : Elsevier Masson ; Paris ; 3 ; pp : 267-272.

Geoffroy R., Dewailly D., (2007). La périménopause : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique . In médecine de la reproduction, 9(2) ; pp : 114-23.

Giraud J.R., Fenichel P., Gabaud B., Sol J.F., (1997). Abrégé de gynécologie. Edition : MASSON.

Giraudet G., et Collinet P., (2014). Anatomie descriptive et fonctionnelle de l'annexe. CNGOF Gyneco-pathologie.

Gougeon A., Rozenbaume H., (2016). La ménopause physiologique et pathologique. In : La reproduction animale et humaine; pp : 251-270.

Greendale G.A., Lee N.P., Arriola E.R., (1999). The menopause ; In The Lancet ; 353 : 571-80.

Guillem –Vlaeminck V., (2011). Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10.

H

Hashimoto, K., Zanger, K., Hollenberg A.N., Cohen L.E., Radovisk S., Wondisford F.E., (2000). Camp response element-binding protein-binding protein mediates thyrotropin-releasing hormones signaling on thyrotropin subunit genes..Biol.Chem.2753365-72.

Haynes S.G., Feinleib M., (1980). Women work and coronary heart disease: prospective findings from Framingham study. Am J Public Health; 70:133.

Hazard J., Pelemuter L., (2000). Endocrinologie, 4^{ème} édition, Editions Masson, Paris ; P125 à 222.

Hedon B., Bargon D., Mandelenat P. et Flydmana, (1998). Gynécologie. Edition : ELLIPSE / 72 674 ; 94-95.

Heffner L.J., (2003). Reproduction humaine. Edition De Boeck supérieur. P : 37-40.

HENNEN G., (2001). Endocrinologie ; 1^{ère} Edi De Boeck Université ; pp : 194- 363.

Hunter M.S., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Burnell M., Lanceley A., Fraser L., Jacobs I., Menon U., (2012). Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 119 (1), 40-50.

I

Imo A. Ebong, Karol E. Watson, David C. Goff Jr, David A. Bluemke, Preethi Srikanthan, Tamara Horwich, Alain G. Bertoni, (2014). Age at Menopause and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; In Menopause; 21(6); pp: 585–591.

J

Jamin C., (2004). La périménopause. In :Traité de gynécologie Médicale ; Edition Blanc B., Jamin C., Sultan C. Springer-Verlag, Paris : France ; pp : 283-9.

Janssen O.E., Golcher H.M.B., Grasberger Helmut, Saller Bernhard, Mann Klaus, Refetoff Samuel, (2002). Characterization of T(4)-binding globulin cleaved by human leukocyte elastase. *J ClinEndocrinolMetab.* 87(3): pp. 1217-1222.

K

Kierszenbaum A.L., (2006). Histologie et biologie cellulaire ; Une introduction à l'anatomie pathologique ; pp : 567-584.

Kleihus P., Sobin L.H., (2004). Tumours of the thyroid and the parathyroid. In : pathology and genetics of tumours of the endocrine organs. Dellella Ra, Lloyd RV, Hitz PV, ENGC (eds). World health organization classification of tumours, IARC press, Lyon, France, : 59-123.

Klein I., (1990). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med*;88:631-7.

Klein I., Ojamaa K., (2001). Thyroid hormone and the cardiovascular System. *N Engl J Med.*344 : 501-9

Klein M., Catargi B., (2007). VEGF in physiological process and thyroid disease. *Ann endocrinol(Paris)* ; 68 : 838-48

Koh K.K., Han S.H., Quon M.J., (2005). Inflammatory markers and the metabolic syndrome : insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*; 46 : 1978-85.

Koibuchi N., (2003). Current perspective on the role of thyroid hormones in growth and development of cerebellum. *Cerebellum.*2 (4)-P.279-89.

Kristopher J., Swiger., Seth S. Martin, Michael J. Blaha, Peter P. Toth, Khurram Nasir, Erin D. Michos, Gary Gerstenblith, Roger S. Blumenthal et Steven R. Jones, (2014). Narrowing Sex Differences in Lipoprotein Cholesterol Subclasses Following Mid-Life: The Very Large Database of Lipids (VLDL-10B); In *Journal of the American Heart Association*; 7272 Greenville Avenue; pp: 1-9.

L

Lacombe M., (2007). Précis d'anatomie et de physiologie humaine. Edition : LAMAREE : 179-181.

Lansac J., Lecompte P., Marret H., (2002). Ménopause. In *Gynécologie*; 6^{ème} Edition Masson, Paris, pp :382-402.

Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B., Schlienger J.L., Wémeau J.L., (2001). La thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2^{ème} édition Elsevier-masson. p617.

Leonard J.L., (2008). Non-genomic actions in brain development. *Steroids.*73 ; pp :9-10

Lopes P., Tremollieres F., (2004). Ostéoporose post-ménopausique. In : *Guide pratique de la ménopause* ; Edi Masson, pp : 45-51-.

Lopes P., Trimolieres F., (2004). Guide pratique de la ménopause. Edition : MASSON : PP 197-199.

Luton D., Ducarme G., (2007). Intérêt d'une prise en charge spécifique des patientes présentant un trouble de la fonction thyroïdienne. *Gynécologie et Fertilité* ; 60-5.

M

Marcotte L., Primeau I., (2012).Le traitement du cancer de la thyroïde. *Echo*, Vol.32, no 3.

Marieb E., (2005). Anatomie et physiologie humaine. Edition : PEARSON. P : 1114-1226.

Marieb E., Hoehn K., (2010). Anatomie et physiologie humaine ; 8^{ème} Edi Nouveaux Horizon ; P 1430. Fig

Martin, Jonhson, Barry, (2006). Reproduction, Edition5 : De BOECK .

Mary Fran Sowers, Judy Luborsky, Craig Perdue, Katy L. B. Araujo, Marlene B. Goldman, Siobán D. Harlow, (2003).Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at the mid-life: SWAN. *In Clinical Endocrinology*; pp:58, 340–347.

Massart C., Corbineau E., (2006). Transporteurs d'iodures et fonction thyroïdienne Iodide transporters and thyroid function, *Immuno –analyse & Biologie spécialisée*, France : 138-145.

Mayer P., (1995). Physiologie humaine. Edition: Flammarion : 596-598 .

Mendel C.M., Richard A. Weisiger, Albert L. Jones, Réph R. Cavalieri, (1987).Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. *Endocrinology*. 120(5): p. 1742-9.

Micheline O'shaughnessy (2012). Les interactions hormonales qui mènent à l'hypothyroïdie chez les femmes. Éditions Sully.

N

Nguyen S.H., Bouruina R., (2005). Manuel d'anatomie et de physiologie ; Edi LAMRRE. pp : 346-349.

Nizard J., (1999). Ménopause. In *gynécologie* ; 36-15 : BDE SEERVIER; Paris ; pp :124-133.

Norman A. Mazer, (2004). Intraction of Estrogen Therapy and Thyroid Hormone Replacement in Postmenopausal Women. *THYROID*. Vol 14.

O

OECD, 2006. Detailed Review paper on thyroid hormone disruption Assays, Series on testing and assessment.

Ouyang P., Wenger N.K., Taylor D., Rich-Edwards J.W., Steiner M., Shaw L.J., Berga S.L., Miller V.M., Merz N.B., (2016). Strategies and methods to study female-specific cardiovascular health and disease: a guide for clinical scientists; *Biol Sex Differ*; 7:19.

P

- Pearce E.N., (2007).** Thyroid dysfunction in peri-and postmenopausal women. *Menopause Int*; 13(1): pp : 8-13.
- Pérez-Martin A., (2007).** Physiologie de la glande thyroïde. Faculté de médecine Montpellier-Service d'Exploitation et de Médecine Vasculaire. CHU de Nîmes.
- Perlemuter L., Thomas J-L., (2003).** Endocrinologie , 5 ème edition, Edition Masson.
- Peter H. Rhys Evans, Paul Q. Montgomery, Patrick J. Gullane., (2003).** Principles and practise of head and neck surgery and oncology. P 633
- Piketty M.L., (2001).** Physiologie de la thyroïde. In : Vau bourdolle M. Et al. Biochimie structurale Métabolique et clinique, 2 ème édition, Groupe Liaison Santé, Rueil Malmaison. 569-585.
- Pocock D., Christopher R., (2004).** Physiologie humaine : les fondements de la médecine. Edition : MASSON : 453-460.
- Pocock G., Richards., (2004).** Physiologie humaine ; les fondements de la médecine ; Edition MASSON ; pp : 460-481-482.
- Polak M., Czernichow P., (2001),** In : La thyroïde, des concepts à la pratique clinique. 2ème édition. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL eds. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, France. pp.512-517.

Q

- Quereux C., Dedecker F., (2002) .** Dosages hormonaux en péri ménopause : mythe ou nécessité ? *In* : Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale ; Edition B. Blanc ; Vingt-sixième journée nationale ; Paris ;pp : 121-130.

R

- Rame A. et S. Therond., (2006).** Anatomie et physiologie. Edition : MASSON, Paris. P : 266-273.
- Rame A., Therond S., (2009).** Anatomie et physiologie. Edition : MASSON. P : 272-276.
- Robert C., Vincent P., (2004).** Biologie et physiologie humaine ; Edition vuibert ; pp : 268-573.
- Robert K. Murray, Darly K. Granner, Victor W. Rodwell, (2006).** Harper's Illustrated Biochemistry; 27th Edition The McGraw-Hill Companies.

S

- Schussler G.C.,(2000).** The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*, 10(2): p. 141-9
- Seguy B., (1996).** Physiologie ; 3^{ème} Edition MALOINE ; pp : 316-381.

Shaffler A., Shmidt S., (2002). Anatomie physiologie Biologie, Edition MALOIN : P 280-300.

Shedwood Lauralee, (2015).Physiohumaine. p 549 3 èmeédition 9782804189969.

Sherwood L., (2000). Physiologie humaine ; Edition De Boeck Université ; pp : 558-559-562-567.

Sherwood L., (2006). Physiologie humaine ; 2^{ème} Edi De Boeck ; pp: 573-577-604-610.

Sherwood, (2006). Physiologie Cardiaque; In Physiologie Humaine; 2^{ème} Edition de boeck; pp: 266-269.

Silbernagl S., Despopoulos A., (2001). Atlas de poche de physiologie ; Edition Médecine-Science Flammarion ; pp : 298-305.

Silverthorn D.U., Ober W.C., Garisson C.W., Silverthorn A.C., JOHNSON B.R., (2007). Physiologie humaine une approche integerée ; Edition PEARSON Education France ; pp : 806-810-814-818.

Stevens A., Lowe J., (1993). Histologie; Edition pradel edisem ; p 323-334.

Stevens A., Lowe J., (2006). Histologie humaine ; 6^{ème} Edi pradeledisem ; P 458.

Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., (2004). Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA ; 291 (2) : 228-38.

T

Taurelle R., Tamborini A., (1997). La ménopause ; 2^{ème} Edition Masson ; Paris ; pp : 4 ,96-113.

Teede H.J., Lombard C., Deeks A.A., (2010). L'obésité, les complications métaboliques et la ménopause: une opportunité pour la prévention ; Climatère ; 13 ; pp: 203-209.

Thibault C., Levasseur M.C., (2001). La reproduction chez les mammifères et l'homme; Edition ellipse ; INRA EDITION ; pp : 457.

Tortora G., Derrickson K., (2007). Principes d'anatomie et de physiologie; Edition De boeck ; pp : 1166-1176-1205-1230.

Tortora G., Grabowsky S.R., (2005). Biologie humaine Cytogénétique-Régulation-Reproduction ; Edition Québec centre éducatif et culturel ; pp : 377

Tortora G.J. et Grabawski S.R., (1995). Biologie humaine. Centre éducatif et culturel(CEC), Canada : P. 338, 339.

Tran H.A., (2009).Reeves GE. The spectrum of autoimmune thyroid disease in the short to medium term following interferon- α therapy for chronic hepatitis C. Int J Endo crinol , 241786.

Tran N., Valentin-Blasini L., Blount B.C., (2008). Thyroid- stimulating hormone increases active transport of perchlorate into thyroid cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294 : E802-E806.

Tuchendler D., Bolanowski M., (2014). The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Research*. Vol: 7(12).

V

Van Deventer H.E., Mendu D.R., Remaly A.T., Soldin S.J., (2011). Inverse log-linear relationship between thyroid-stimulating hormone and free thyroxine measured by direct analog immunoassay and tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 57(1) :P.122-7.

Vierhapper H., Nardi A., Grosser P., Raber W., Gessl A., (2000). Low-Density Lipoprotein Cholesterol In Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*; 10:981-4.

W

Wémeau J., (2010). Maladies de la thyroïde. EDS Elsevier Masson, Paris, 9782294074646. P 03.

Weryha G., Dassa Y., Werhyha B., Fiorania L., Klein M., (2011). Revue du rhumatisme Monographie 78 : 114-118.

Widmaier E.P., Raff H., Strang K.T., (2004). Physiologie humaine ; Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme ; Edition MALOINE ; pp : 660-680.

Widmaier E. P., Hershell Raff, T. Strang Kevin, (2004). Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. Edition : MALOINE. P : 186-149.

Willem Jean-Pierre, (2010). Les pathologies de la thyroïde, les comprendre les traiter. Editions Dauphin, Paris, P53,57.

Y

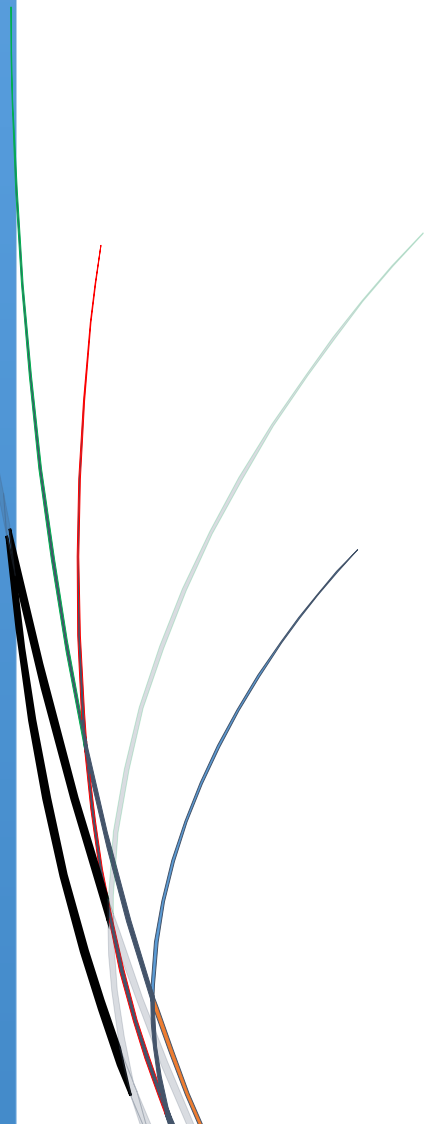
Yen PM., (2001). Physiological and molecular Basis Thyroid hormone action *Physiol Rev*. 81 :1097-1142.

Young Jacques., (2011). Ménopause et andropause. In endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ; 2^{ème} Edition Elsevier Masson ; Paris ; pp : 124-139.

Zhou, T., Ross, D. G., Devito, M.J., Crofton, K.M., (2011). Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenylethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicol Sci*. 117,76-82.

Zoeller R.T., Bansal, R., Parris C., (2005). Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine and alters RC3 / neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 146 ; 607-612.

Annexes



Annexe I : questionnaire

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(e)

Nombre d'enfant :

Situation professionnelle :

ATCD familiaux:

- Dysthyroïdie (hypo ou hyperthyroïdie) :
- Goitre :
- Autres :

ATCD personnels :

- Dysthyroïdie (hypo ou hyperthyroïdie)
Si oui, depuis quand :
Traitement :
- Goitre :
Si oui, depuis quand :
- Autres :

Eliminer 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 II : Tableau des paramètres enregistrés chez la population étudiée

	Age (ans)	TSH (mUI/l)	FT4 (pM)	Cholestérol (g/l)	Triglycéride (g/l)	E2 (pg/ml)	Poids (kg)
Femmes témoins en âge de procréation	32	1,82	16,48	1,88	0,99	70	65
	33	0,39	14,13	1,47	0,33	120	70
	37	1,58	18,01	1,79	1,24	90	71
	34	2,75	16,58	1,69	0,44	89	74
	29	1,18	16,16	1,8	0,99	70	69
	31	2,72	21,18	1,23	0,81	80	79
	32	2,27	20,75	1,44	0,47	103	62
	33	1,37	14,77	1,26	0,76	176	63
	38	1,28	13,16	1,04	0,59	150	61
Femmes témoins Ménopausées saines	50	2,5	16,01	1,54	0,98	33	65
	51	3,4	16,54	1,44	0,76	34	70
	54	1,9	17,98	1,57	1,1	44	66
	50	2,6	20,39	1,87	1,03	23	56
	55	1,89	18,4	1,98	0,93	45	55
	50	2,5	15,69	1,67	0,85	37	67
	51	1,76	16,44	1,43	1,3	45	69
	52	1,56	15,66	1,56	1,21	32	70
	53	1,77	17,44	1,76	1,22	37	69
	55	2,41	16,43	2,01	1,12	36	65
Femmes atteintes d'hypothyroïdie sans traitement	50	6,32	10,1	2,63	1,57	33	99
	49	12,12	11,32	2,3	1,4	44	89
	50	8,12	12,8	1,82	0,9	38	76
	51	6,21	13,51	1,8	1,15	36	83
	55	4,5	14,51	1,74	1,9	46	90
	56	5,01	13,4	2,3	1,4	44	110
	54	4,91	17,18	2,56	1,57	37	74
Femmes atteintes d'hypothyroïdie avec traitement	55	3,51	16,83	1,8	1,3	49	69
	53	1,81	18,15	2	1,24	47	71
	50	0,77	19,15	1,73	1,03	41	74
	51	3,25	16,25	1,65	0,62	49	90
	52	2,41	21,12	1,12	0,43	26	65
	55	3,2	19,43	1,79	1,23	20	74
	50	2,19	16,43	1,95	1,73	25	80
	53	3,51	16,83	1,78	1,3	31	64
	54	2,19	16,85	1,47	0,76	42	71,5
	56	0,82	20,08	1,38	1,52	23	75
	54	0,36	17,75	1,78	0,69	35	79
	55	2,26	15,95	1,66	0,89	40	65
	56	3,04	14,13	1,51	0,79	38	60

Résumé :

La thyroïde est une glande endocrine indispensable pour notre organisme, elle constitue le carburant de nos cellules, elle est responsable de la synthèse des hormones thyroïdiennes T3 et T4, qui jouent un rôle très important dans la régulation de plusieurs fonctions tels que le cœur, le cerveau, les reins, le développement du système reproducteur ainsi que la régulation du métabolisme global du corps (glucidique, protéique et lipidique). L'installation de la ménopause pourrait être à l'origine de certaines pathologies telles que les dysthyroïdies, dyslipidémie et les accidents cardiovasculaires. L'objectif de notre étude est de déterminer l'interrelation entre l'installation de la ménopause, apparition de l'hypothyroïdie et les accidents cardiovasculaires chez une population de femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdies traitées ou non à la L- thyroxine. Nos résultats montrent que l'installation de la ménopause est caractérisée par des niveaux faible d'œstrogène cela provoque de nombreux symptômes associés à la ménopause et affecte la fonction thyroïdienne ; l'hypothyroïdie. L'hypothyroïdie provoque un ralentissement au niveau du métabolisme périphérique ce qui entrainerait des perturbations des paramètres biochimiques tels que l'élévation du cholestérol et des triglycérides, augmentant ainsi le risque de troubles cardiovasculaires.

Abstract :

The thyroid is an essential endocrine gland for our body, it is the fuel of our cells, it is responsible for the synthesis of thyroid hormones T3 and T4, which play a very important role in the regulation of several functions such as the heart, brain, kidneys, development of the reproductive system as well as the regulation of the body's overall metabolism (carbohydrate, protein and lipid). The installation of menopause could be at the origin of certain pathologies such as dysthyroidism, dyslipidemia and cardiovascular accidents. The aim of our study is to determine the interrelationship between menopausal set-up, onset of hypothyroidism and cardiovascular events in a population of postmenopausal women with hypothyroidism treated with or without L-thyroxine. Our results show that the installation of menopause is characterized by low levels of estrogen that causes many symptoms associated with menopause and thyroid dysfunction; hypothyroidism. Hypothyroidism causes a slowdown in peripheral metabolism which would lead to disturbance in biochemical parameters such as elevation of cholesterol and triglycerides, thus increasing the risk of cardiovascular disorders.