

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République algérienne démocratique et populaire

Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل

Université Mohammed Sedik Ben Yahia - Jijel

Faculté de sciences de la nature et de la vie

Département : Biologie Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**

**Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire**

**Thème**

**Etude clinicobiologique de la relation  
dysthyroïdie - insulino-résistance**

**Membre de jury**

**Président : Dr. MEDOURI A.**

**Examineur : Dr. BOUHAFS L.**

**Encadreur : Dr. DERAÏ E.**

**Présenté par :**

**BOUDEBABA Samira**

**CHEBCHOUB Fatiha**

**Année universitaire : 2017-2018**

## Remerciement



*Avant toute chose, nous remercions tout d'abord Dieu **ALLAH** le tout puissant, qui nous a donné la force, le courage, la volonté, et la patience d'accomplir*

*Ce modeste travail.*

*Notre reconnaissance et profonde gratitude vont à notre encadreur **Dr. Derai Elhadjela** (Université de Jijel) qu'elle a l'honneur d'avoir guider et assister tout au long de ce travail ; nous la remercions pour tous ses conseils, sa disponibilité, son sérieux dans le travail.*

*Nous remercions aussi notre examinateur **Dr. Bouhafis Leila** d'avoir accepté de juger le contenu du présent mémoire.*

*Nous tenons à exprimer nos grandes considérations à **Dr. Medouri** pour avoir accepté de prendre part au jury de soutenance,*

*Des chaleureux remerciements pour les ingénieurs de laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire (Université de Jijel)*

*Nous remercions vivement le docteur **Bouabe Diaeddine** pour son aide précieuse sans oublier tous ceux qui nous ont aidé au niveau de leur cabinet*

*Des chaleureux remerciements pour les ingénieurs de laboratoire de l'hôpital*

**Mohamed Sedik Ben Yahia**

*Nous remercions aussi tous les collègues et l'équipe qui nous accompagne dans le laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire expérimentale, pour leurs remarques et conseils, mais aussi pour l'ambiance amicale et studieuse qu'ils ont su créer.*

*Nous ne serions bien sûr jamais arrivés là sans l'aide et le soutien de nos familles ; à nos parents et à nos frères et sœurs. Merci d'avoir soutenues dans cette voie, merci de votre présence, de vos encouragements, de vos conseils, de vos attentions constantes, merci pour tout. Nous espérons vous rendre le bonheur que vous nous apportez.*



Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	

## **Introduction**

### **PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

#### **Chapitre I : L'insulinorésistance**

<b>1. L'insuline.....</b>	<b>3</b>
1.1. Structure et sécrétion de l'insuline .....	3
1.2. Récepteur de l'insuline .....	3
1.3. Signalisation de l'insuline .....	4
1.4. Rôle métabolique de l'insuline.....	5
<b>2. L'insulinorésistance .....</b>	<b>6</b>
2.1. Evaluation de l'insulinorésistance.....	6
2.2. Mécanismes de l'insulinorésistance .....	7
<b>3. L'insulinorésistance et induction de stress oxydatif.....</b>	<b>8</b>
3.1. Insulinorésistance périphérique et stress .....	9
3.2. Insulinorésistance, stress et métabolisme non glucidique .....	9

#### **Chapitre II : La thyroïde**

1. Rappel anatomique.....	10
2. Régulation de la fonction thyroïdienne .....	10
3. Hormones thyroïdiennes .....	11
3.1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes .....	11
3.2. Transport des hormones thyroïdiennes.....	12
3.3. Mode d'action des hormones thyroïdiennes.....	13
3.4. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes.....	14
4. La dysthyroïdie.....	14
4.1. hypothyroïdie .....	14
4.2. Hyperthyroïdie .....	15
5. Relation entre l'insulinorésistance et les désordres thyroïdiens.....	16

## DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES

<b>1. Population étudiée .....</b>	<b>19</b>
<b>2. Prélèvements et préparation des échantillons.....</b>	<b>21</b>
<b>3. Dosage des paramètres biochimiques .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1. Bilan de l'insulinorésistance .....</b>	<b>21</b>
3.1.1. La glycémie .....	21
3.1.2. L'insulinémie .....	21
3.1.3. Indice HOMA-IR .....	22
<b>3.2. Bilan lipidique.....</b>	<b>22</b>
3.2.1. Le cholestérol total .....	22
3.2.2. Les triglycérides .....	23
3.2.3. Dosage de HDL cholestérol .....	23
3.2.4. Détermination de LDL cholestérol.....	24
<b>3.3. Bilan thyroïdien .....</b>	<b>24</b>
3.3.1. Dosage de TSH plasmatique .....	24
3.3.2. Dosage de LT4 plasmatique .....	24
3.3.3. Dosage de LT3 plasmatique .....	25
<b>3.4. Dosage des paramètres du statut Oxydant/anti-oxydant.....</b>	<b>25</b>
3.4.1. Dosage de malondialdéhyde (MDA).....	25
3.4.2. Dosage de l'activité des enzymes antioxydantes .....	26
3.4.2.1. Dosage de l'activité de la catalase plasmatique .....	26
3.4.2.2. Dosage de l'activité de la glutathion peroxydase .....	26
3.4.2.3. Dosage de la superoxyde dismutase (SOD) .....	27
3.4.3. Dosage des protéines .....	27
<b>4. Analyses statistiques.....</b>	<b>28</b>

## TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION

1. Caractéristiques de la population étudiée .....	29
2. Variation de l'insulinorésistance .....	30
3. Variation de la Concentration plasmatique de TSH, LT3 et LT4 .....	33
4. Variation des paramètres lipidiques plasmatiques (Cholestérol total, triglycérides, LDL et HDL.....	36

5. Variation des paramètres du stress oxydatif plasmatique .....	39
5. 1. MDA plasmatique .....	39
5.2. L'activité des enzymes antioxydantes (la CAT, la GPx et la SOD).....	39
<b>Conclusion.....</b>	<b>41</b>
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	

**Figure 1 :** Représentation schématique de la molécule d'insuline.

**Figure 2 :** Représentation schématique du récepteur de l'insuline.

**Figure 3 :** Les principales voies de la signalisation de l'insuline.

**Figure 4 :** Mécanismes de la résistance à l'insuline.

**Figure 5 :** Schéma anatomique de la glande thyroïde.

**Figure 6 :** Axe hypothalamus–hypophyse–thyroïde: rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes.

**Figure 7 :** Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

**Figure 8 :** Structure des hormones thyroïdienne.

**Figure 9 :** Action physiologique des hormones thyroïdiennes.

**Figure 10 :** Effets des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme du glucose.

**Figure 11 :** Protocole expérimental.

**Figure 12 :** Variation de l'indice HOMA-IR, insulinémie et glucose des groupes (T), (HPO) et (HPR).

**Figure 13 :** Variation de la concentration de TSH, LT3 et LT4 des groupes (T), (HPO) et (HPR).

**Figure 14 :** Variation de la concentration de Cholestérol total, triglycérides, LDL et HDL des groupes (T), (HPO) et (HPR)

**Figure 15 :** Concentration de MDA des groupes (T), (HPO) et (HPR)

**Figure 16 :** Activité anti oxydant de CAT, GPx et de SOD chez les groupes (T), (HPO) et (HPR).

**Tableau 1 :** Protéines plasmatiques des hormones thyroïdiennes

**Tableau 2:** Symptomatologie clinique des hyper et hypothyroïdies

**Tableau 3 :** Caractéristiques des populations étudiées



**EGF** : Epidermal growth factor

**ERK** : Extracellular signal regulated kinase

**Glut 4** : Glucose transporter

**Grb2** : Growth Factor Receptor

**GSK3** : Glycogène Synthase 3 Kinase

**HDL** : High Density Lipoprotein

**HPO** : Hypothyroïdie

**HPR** : Hyperthyroïdie

**HT** : Hormones Thyroïdiennes

**IGF1** : Insulinlike Growth Factor-1

**ISR** : Insulinorésistance

**IL-6**: Interleukine 6

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IRS** : Insulin Receptor Substrat

**IRS1** : Récepteur de Substrats d'insuline1

**PI3K** : Phosphatidyl-Inositol 3-Kinase

**LDH** : Lactate Déshydrogénase

**LDL** : Low Density Lipoprotein

**LT3** : Libre Triiodothyronine

**LT4** : Thyroxine

**MAPK** : Mitogen Activating Protein

**PKC**: Protéine Kinase C

**RTK** : Récepteur à activité Tyrosine Kinase

**Ser/Thr**: Serine/Thréonine

**Shc** : Sarc homology 2/ $\alpha$  collagen-related

**T3** : Triiodothyronine

**T4** : Thyroxine

**TG**: Triglycerides

**TNF  $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumoral alpha (Tumor necrosis factor)

**TRH**: Thyrotropine Releasing Hormone

**TSH** : Thyroid Stimulating Hormone



# Introduction

---

Le diabète est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant de troubles de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux. Physiologiquement, les cellules  $\beta$  pancréatiques synthétisent constamment l'insuline, l'hormone principale qui régule l'absorption du glucose du sang dans la plupart des cellules, y compris les cellules musculaires squelettiques et les adipocytes (liu et Zhang, 2016).

L'insulinorésistance y joue un rôle majeure, sans doute précocement dans l'histoire naturelle de la maladie, mais le diabète de type 2 ne s'exprime véritablement que s'il existe simultanément un déficit de la sécrétion insulinaire. Il s'agit donc d'une pathologie bipolaire ou une diminution de l'insulinosensibilité et une réduction de l'insulinosécrétion exercent de concert un rôle délétère, en proportion variable selon les individus et selon le moment de l'histoire naturel de la maladie (Scheen, 2001)

La diminution de la sensibilité à l'insuline est associée à des pathologies importantes et conditionne, au moins en partie, le pronostic. Celles-ci, comme l'obésité, le diabète de type 2 ou l'hypertension artérielle, sont des maladies en grande partie liées au mode de vie de la société moderne favorisant la sédentarité et les dérives alimentaires (Scheen, 2001).

La contribution de l'état thyroïdien dans la signalisation de l'insuline et l'homéostasie du glucose a été impliquée en tant que facteur physiopathologique potentiel chez l'homme, mais les mécanismes spécifiques restent largement insaisissables (Martinez *et al.*, 2017). Et, par conséquent, la prévalence de la maladie thyroïdienne chez les patients avec diabète type 2 est significativement plus élevée que dans la population générale. Cela indique une interaction possible entre l'état thyroïdien et la résistance à l'insuline (Mario et Pisarev, 2010).

L'insulénorésistance fait l'objet de nombreuses études depuis quelques années. Elle intervient dans l'apparition de diabète type 2 et également dans la progression de celle-ci chez les patient dysthyroïdiens. Comment réduire la sévérité de l'insulinorésistance, et Comment retarder l'apparition du diabète type 2 chez les patient atteint des désordres thyroïdiens (Aydogdu *et al.*, 2017).

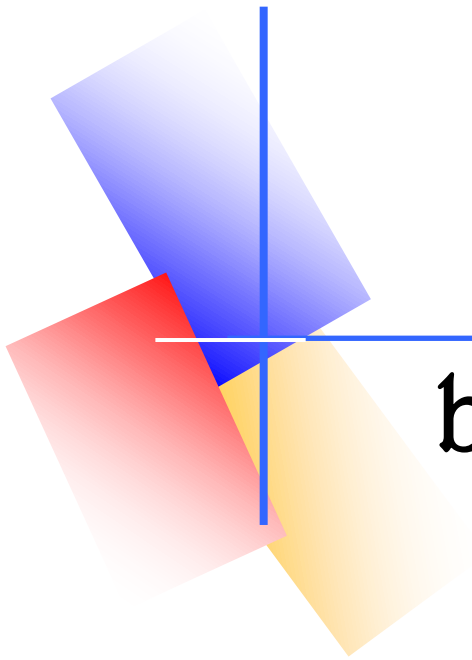
Au vu de ces données, l'objectif de notre travail est de rechercher une relation entre les désordres thyroïdiens et l'insulinorésistance par :

-La détermination de l'indice HOMA-IR dans les groupes hypothyroïdie (HPO) et hyperthyroïdie (HPR).

- L'évaluation de la fonction thyroïdiennes dans les groupes HPO et HPR

-Le dosage des paramètres lipidiques.

-Le dosage des paramètres de stress oxydatif sérique.



Synthèse

bibliographique

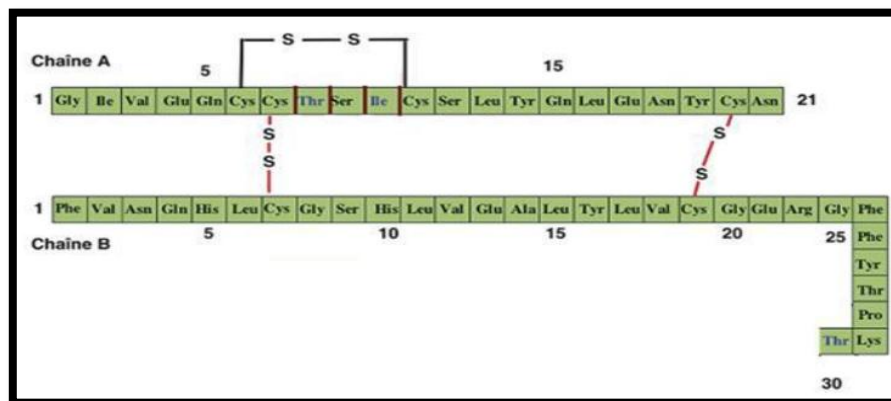
## Chapitre I : L'insulinorésistance

### 1. L'insuline

#### 1.1. Structure et sécrétion de l'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique, sécrétée par la cellule bêta des îlots de Langerhans du pancréas (Beaudeau et Durand, 2011). Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11. (Magnan et Ktorza, 2005) Est une protéine globulaire de 51 acides aminés (5808 Da), composée d'une chaîne A (21 acides aminés) et d'une chaîne B (30 acides aminés) reliées par deux ponts disulfure intracaténaire (Dellater, 2003). Le premier pont liant la cystine en position 20 sur la chaîne A à la cystine en position 19 sur la chaîne B, le deuxième pont liant la cystine en position 7 sur la chaîne A à la cystine en position 7 sur la chaîne B (Mimouni, 2008).

L'insuline, sécrétée lors d'une élévation de la glycémie, est la seule hormone hypoglycémisante. Physiologiquement, le glucose est le seul stimulus provoquant la sécrétion d'insuline résulte d'une cascade de réactions engendrées par le métabolisme intra-cellulaire du glucose (Figure 1) (Dellater, 2003).

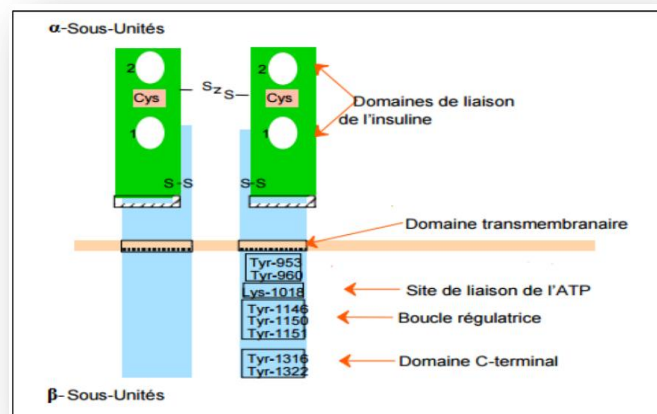


**Figure 1:** Représentation schématique de la molécule d'insuline (Magnan et Ktorza, 2005).

#### 1.2. Récepteur de l'insuline

Le récepteur insulinique est une protéine intégrale de la membrane plasmique de la plupart des cellules de l'organisme (Jean, 1988). Le récepteur de l'insuline à une famille de l'IGF-1 (insuline-like growth factor 1) et l'EGF (epidermal growth factor), est un hétérotétramère glycoprotéique formé par l'assemblage de deux sous-unités  $\alpha$  (135 K Da) et deux sous-unités B (95 k Da). Les deux sous-unités  $\alpha$ , extracellulaires et contenant le site de liaison à l'insuline, sont reliées entre elles ainsi qu'aux sous-unités B sont transmembranaires

et présentent un domaine tyrosine kinase dans leur partie intracellulaire (Figure 2) (Dellater, 2003).

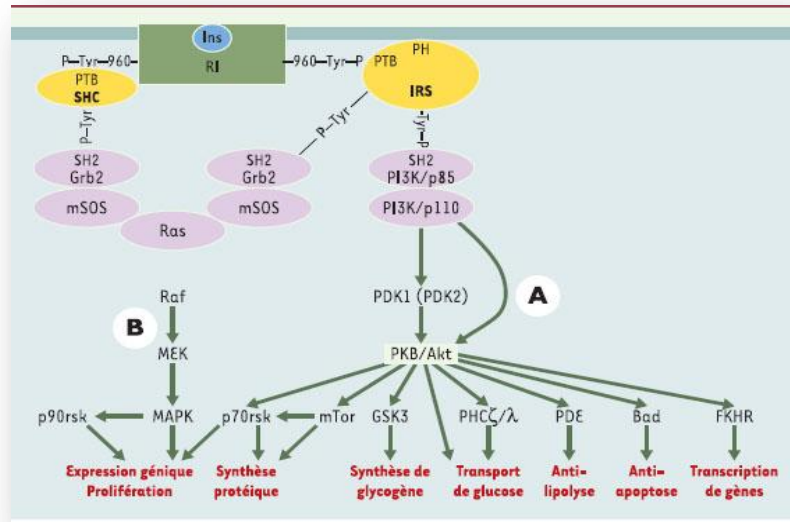


**Figure 2 :** Représentation schématique du récepteur de l'insuline (White, 1997).

### 1.3. Signalisation de l'insuline

L'action de l'insuline est initiée par l'activation tyrosine kinase dans la sous-unité B du récepteur de surface cellulaire. Le récepteur transmet ensuite une série de réactions de transphosphorylation dans plusieurs protéines d'amarrage, y compris le récepteur de substrats d'insuline (IRS), parmi lesquels IRS1 et IRS2 représentent les deux substrats majeurs. Ces substrats tyrosine phosphorylés lient d'autres protéines d'homologie Src 2, entraînant l'activation de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) ainsi qu'une cascade de phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) (Zheng *et al.*, 2005).

Les deux principales voies impliquées en priorité dans les effets métaboliques, et la voie MAP kinase impliquée dans les effets nucléaires, la prolifération et la différenciation (Capeau J, 2003). Des défauts dans la voie de signalisation de l'insuline peuvent provoquer une résistance à l'insuline, conduisant à divers troubles métaboliques tels que le diabète de type 2 (Figure 3) (Zhang et Liu., 2014).



**Figure 3 :** Les principales voies de la signalisation de l'insuline (Capeau, 2003)

#### 1.4. Rôle métabolique de l'insuline

L'insuline stimule le processus anabolique et la mise en réserve de l'énergie. Elle agit essentiellement sur trois organes cibles et sur le métabolisme glucidique et lipidique des divers tissus périphérique. Son action métabolique générale s'exerce de deux façons : en favorisant l'entrée de certains substrats dans les cellules et agissant sur le métabolisme cellulaire de ces substrats (Idelman et Verdeti, 2000)

##### 1.4.1. Action de l'insuline sur le métabolisme glucidique

L'effet principal à court terme de l'insuline consiste en une baisse de la glycémie. Dans les cellules du tissu musculaire et du tissu adipeux, les transporteurs de glucose (GLUT-4) subissent une translocation vers la membrane cellulaire à partir de leurs vésicules de stockage, sous l'effet de l'insuline (horm *et al.*, 2005). L'insuline soit le principal régulateur de l'homéostasie du glucose, il stimule la synthèse de glycogène en activant la glycogène synthase, c'est-à-dire en favorisant sa déphosphorylation. La glycogène synthase étant phosphorylée par GSK3 et déphosphorylée par la protéine phosphatase PPI, l'insuline agit donc en inhibant GSK3 et stimulant PPI (Grimaldi, 2005).

##### 1.4.2. Action de l'insuline sur le métabolisme lipidique

La biosynthèse des acides gras est activée, avant tout dans le foie, par l'intermédiaire d'une activation du pyruvate déshydrogénase, puis l'activation de l'acétyl-CoA carboxylase qui utilise l'acétyl-CoA, ce dernier sert directement à la biosynthèse des acides gras. Dans le tissu adipeux, la lipoprotéine lipase (hormonosensible) est activée et induite par l'insuline (Horm *et*



*al.*, 2005), l'insuline diminue la lipolyse essentiellement par l'inhibition de la lipase hormono-sensible. L'activité de cette enzyme est également contrôlée par son niveau de phosphorylation, elle est activée lorsqu'elle est phosphorylée par la PKA (proteine kinase AMPc dépendant) (Vergès, 2001; Grimaldi, 2005).

### **1.4.3. Action de l'insuline sur le métabolisme protéique**

L'insuline stimule la synthèse protéique en agissant à plusieurs niveaux. Tout d'abord, elle augmente l'entrée des acides aminés dans la cellule par une voie de signalisation dépendant de la PI-3 kinase (Grimaldi, 2005 ; Proud, 2006).

## **2. L'insulinorésistance**

La résistance à l'insuline est définie par une diminution de l'effet biologique de l'insuline qui régule l'expression de plus de 800 gènes (Grimaldi, 2005). Il s'agit d'une diminution de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (foie, muscles, tissus adipeux) d'où une diminution de l'utilisation du glucose par ces tissus et de son stockage hépatique (Khalifa, 2009 ; Barquissau et Morio, 2011). La résistance à l'insuline joue un rôle important dans la pathogénèse du syndrome métabolique, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (Shi *et al.*, 2016), peut être caractérisée comme un dysfonctionnement métabolique souvent provoqué par une inflammation accrue (Sears et Perry, 2015).

### **2.1. Evaluation de l'insulinorésistance**

L'insulinorésistance est évaluée par des méthodes pratiques comme : Hyperinsulinémie en regard de la glycémie, et par des méthodes cliniques simples comme : l'indice HOMA-IR et Clamp euglycémique-hyperinsulinémique (Capeau, 2006)

#### **2.1.1. Indice HOMA-IR**

La technique la plus utilisée actuellement qui permet de prendre en compte simultanément l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité à partir de la mesure de concentrations plasmatiques basales de glucose et d'insuline (Wallace *et al.*, 2014).

#### **2.1.2. Clamp euglycémique-hyperinsulinémique**

Ce clamp euglycémique hyperinsulinémique consiste en une injection constante d'insuline à un taux supra-physiologique et une infusion variable de glucose pour maintenir la glycémie à une valeur constante (~ 5 mmol/L). La quantité de glucose à injecter après 2 ou 3 heures reflète la sensibilité à l'insuline des tissus, principalement musculaire et adipeux (Luyckx et Scheen, 2003).

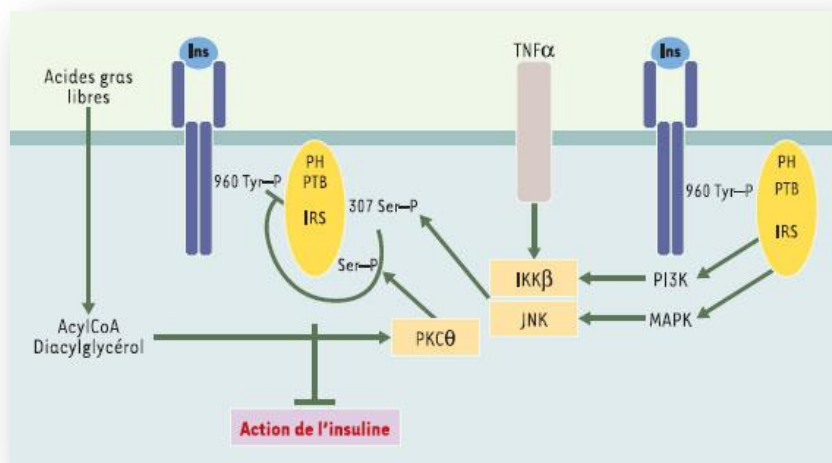
## 2.2. Mécanismes de l'insulinorésistance

### 2.2.1. Altération de la signalisation d'insuline

C'est l'inhibition du signal insuline par phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS. Cette phosphorylation peut résulter d'un rétrocontrôle du signal insuline, ou de l'action d'autres agents comme le TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) et les acides gras libres, mais aussi de l'IL (interleukine) 1 $\beta$ , et même l'insuline. La kinase IKK  $\beta$  (*inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ B kinase*), la MAP-kinase et surtout la Jun kinase (JNK) sont capables d'effectuer de telles phosphorylations (Guillausseau, 2010).

#### 2.2.1.1. Rôle des acides gras

Le dysfonctionnement du métabolisme des acides gras libres est un facteur déterminant menant à l'insulinorésistance, chez les sujets prédisposés, au diabète de type 2 (Magnan, 2006). Les acides gras libres diminuent la captation musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie. Au niveau de l'adipocyte, l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse est responsable d'une augmentation des acides gras libres, qui stimulent la néoglucogénèse, la synthèse des triglycérides et la production glucosée hépatique (Figure 4) (Guillausseau, 2010).



**Figure 4 :** Mécanismes de la résistance à l'insuline (Capeau, 2003)

#### 2.2.1.2. Rôle des adipokines

Le tissu adipeux est reconnu comme un organe endocrine qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'inflammation. Il sécrète des hormones comme la leptine et l'adiponectine et d'autres molécules comme des cytokines et chimiokines rassemblées sous le

terme d'adipokines (Antuna-Puente *et al.*, 2007). Les anomalies des taux d'adipocytokines, leptine et adiponectine, aggraveraient cette accumulation en inhibant l'oxydation intra mitochondriale des acides gras dans ces tissus (Capeau, 2003)

Les mécanismes par lesquels l'augmentation de la masse adipeuse diminue l'action de l'insuline au niveau du corps entier sont nombreux : sécrétion de cytokines comme le TNF- $\alpha$ , l'interleukine 6, la résistine (Guillausseau, 2010). Les concentrations plasmatiques d'IL-6 sont corrélées de façon positive au poids corporel et négativement avec la sensibilité à l'insuline (Grimaldi, 2005). Chez l'homme, le rôle de l'adiponectine dans l'insulinorésistance s'effectue par plusieurs mécanismes: elle réduit le contenu tissulaire en TG. Une augmentation tissulaire des TG diminue l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3K), enzyme qui, stimulée par l'insuline, favorise la translocation du transporteur de glucose GLUT4 vers la membrane plasmique. Elle active l'adénosine monophosphate-kinase (AMP-kinase), ce qui stimule la  $\beta$ -oxydation, et également la translocation des transporteurs GLUT4 vers la membrane plasmique (Mouraux, 2007).

### **2.2.1.3. Contrôle négatif de l'insuline**

Le contrôle négatif du signal de l'insuline peut résulter de la dégradation hormonale ou de la déphosphorylation du récepteur. Cependant, le contrôle négatif majeur résulte de la phosphorylation des résidus sérine / thréonine sur les protéines récepteur et / ou IRS. Cette phosphorylation est activée en réponse à différents signaux impliqués dans la résistance à l'insuline (Capeau, 2003)

## **3. L'insulinorésistance et induction de stress oxydatif**

Le stress oxydant peut être défini comme un déséquilibre de la balance entre les radicaux libres oxygénés et les systèmes antioxydants au profit des premiers (delatter *et al.*, 2001). Il inhibe la transduction du signal de l'insuline : l'eau oxygénée, à diverses concentrations, inhibe l'auto-phosphorylation du récepteur de l'insuline, la phosphorylation de l'IRS-1 (insulin-receptor substrate-1), et les événements en aval (activation du PI3-kinase, transport du glucose, activation des MAP kinases), puis la translocation de GLUT4 (transporteur du glucose) (Bihan, 2002)

### **3.1. Insulinorésistance périphérique et stress**

Au cours du stress le transport et le métabolisme du glucose dans les tissus du système immunitaire et dans les tissus lésés sont stimulés indépendamment de l'insulinémie (transport par les GLUT1). Le muscle, le foie et dans une moindre mesure le tissu adipeux sont

parallèlement le siège d'une insulino-résistance dont témoigne l'association d'une hyperglycémie et d'une hyperinsulinémie (Wolfe, 1979). Les accidents traumatiques, les états septiques, et en postopératoire confirme cette insulino-résistance qui est proportionnelle à l'intensité du stress initial. Il existe de façon concomitante à l'insulino-résistance une augmentation de la clairance de l'insuline (Avignon, 2001).

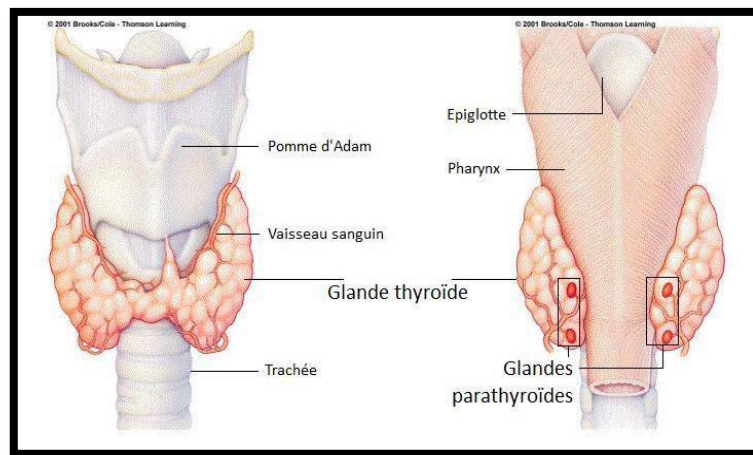
### **3.2. Insulino-résistance, stress et métabolisme non glucidique**

L'insuline est une hormone anabolisante importante qui, dans des conditions physiologiques, stimule la synthèse des protéines musculaires et inhibe la protéolyse dans le territoire splanchnique (Biolo, 1995). À l'échelle de l'organisme entier, l'effet de l'insuline est de diminuer la protéolyse, avec pour conséquence une diminution de la concentration des acides aminés sanguins. Du point de vue lipidique, l'augmentation de la lipolyse est caractéristique des états de stress. L'effet inhibiteur de l'insuline sur la lipolyse et sur la céto-génèse semble clairement diminuer (Chambrier, 2000).

## Chapitre II : Thyroïde

### 1. Rappel anatomique

La glande thyroïde, impaire et médiane, est située à la partie antérieure et inférieure du cou elle est formé de deux lobes latéraux a grand axe verticale (Lefebvre *et al.*, 1990), Son poids est aux environs des 20 grammes, de couleur rougeâtre. Sa forma s'apparente à un papillon avec deux ailes latérales appelées lobes réunis par un isthme (Arbaoui, 2016). Chaque lobe a environ cinq centimètres de long, entre deux çentimètres et demi et trois centimètres de large et presque deux centimètres d'épaisseur (Hiendel, 1998) (Figure 5).

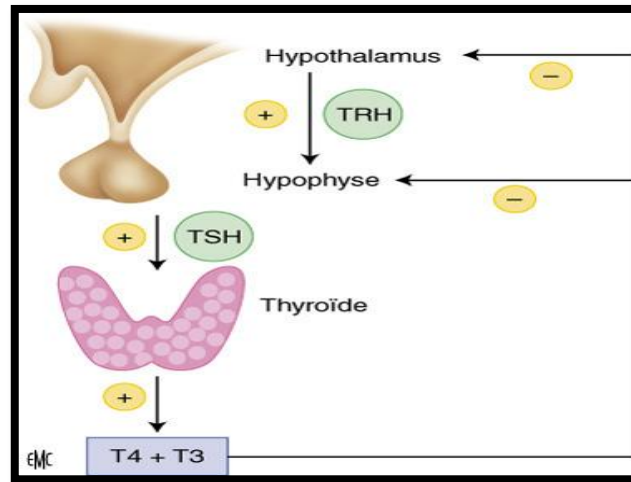


**Figure 5 :** Schéma anatomique de la glande thyroïde (Tramalloni et Monpeyssen, 2006)

La thyroïde regroupe à l'intérieur d'une structure morphofonctionnelle unique (Léclère *et al.*, 2001), les cellules folliculaires qui représentent 99,9% du parenchyme thyroïdien total ces cellules sont responsables de la production d'hormones thyroïdiens iodées, et les cellules C responsables de la production d'un polypeptide, la calcitonine (Léclère *et al.*, 2001).

### 2. Régulation de la fonction thyroïdienne

La thyroïde est une glande hypothalamo-hupophyso-dépendant dont la sécrétion est soumise physiologiquement au contrôle de TSH, la quantité d'hormones thyroïdiennes libres circulantes règle la quantité de TSH sécrétée : à l'état physioilogie, quand les hormones thyroïdienne diminuent, la TSH augmente et l'inversement. La TSH est par ailleurs soumis au contrôle de TRH hypothalamique (Lefebvre, 1990) (Figure 6).

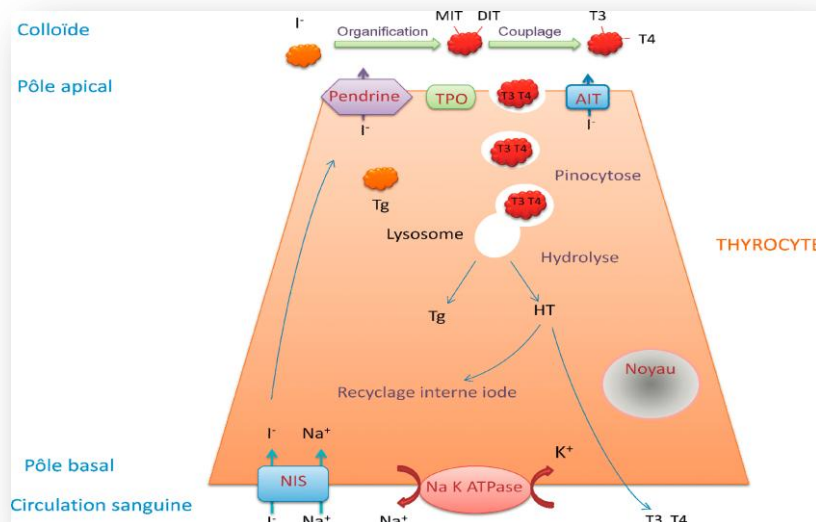


**Figure 6 :** Axe hypothalamus–hypophyse–thyroïde: rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes (Gauchez, 2014).

### 3. Hormones thyroïdiennes

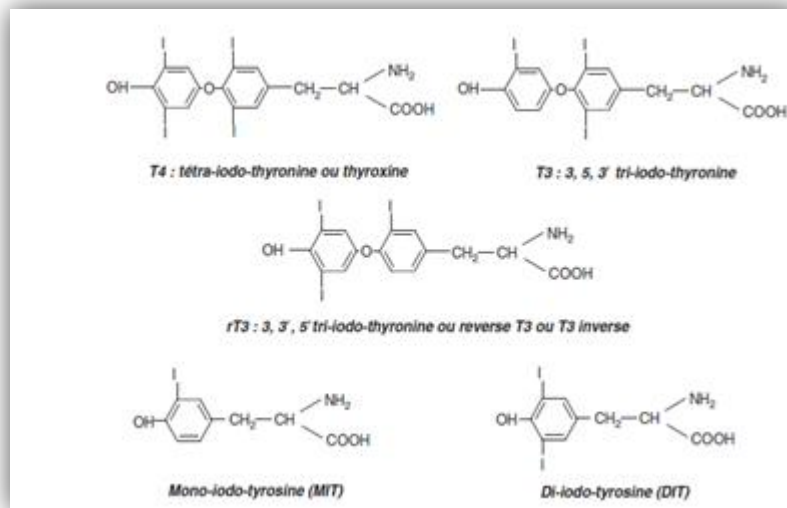
#### 3.1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes et dépend du métabolisme de l'iode et de la thyroglobuline, la plupart de ces étapes sont stimulées par la TSH (Figure 7) (Lefebvre, 1990).



**Figure 7 :** Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Wémeau, 2010).

La cellule folliculaire capte les ions iodure par l'intermédiaire du NIS (symporteur sodium iodure) sous l'effet d'un gradient sodique généré par la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Ces ions sont ensuite transportés du milieu intracellulaire vers le colloïde par la pendrine et l'AIT (Apical Iodi de Transporter) notamment. Les ions iodure sont oxydés en iode libre, incorporés à la thyroglobuline grâce à la TPO et au système générateur d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'iodation de résidus tyrosine et le couplage des MIT (mono-iodotyrosine) et DIT (di-iodotyrosine) permet la formation des HT (Figure 8). Celles-ci sont stockées dans la thyroglobuline qui est internalisée par pinocytose. La fusion d'une vésicule et d'un lysosome permet la libération des HT par clivage protéolytique de la thyroglobuline. Les HT peuvent ensuite être déversées dans la circulation générale tandis que la désiodation des MIT et DIT permet le recyclage interne de l'iode (Wémeau, 2010)



**Figure 8** : Structure des hormones thyroïdiennes (Wémeau, 2010).

### 3.2. Transports des hormones thyroïdiennes

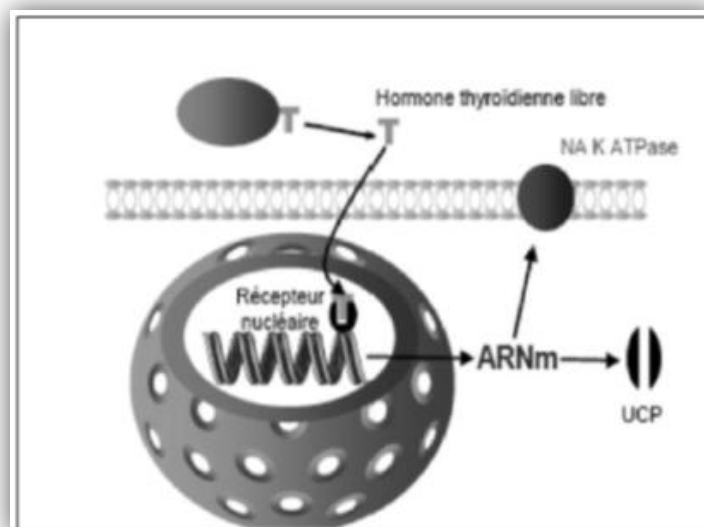
Les hormones thyroïdiennes circulent principalement sous formes liées à des protéines plasmatiques (Herve, 2011), de concentrations fortes différentes et d'affinités très variables. Ce sont la thyroxine-binding prealbumine TBPA, la thyroxine binding globuline TBG, et l'albumine (Tableau 1) (Beaudeau, 2011).

**Tableau 1** : Protéines plasmatiques des hormones thyroïdiennes (Arbaoui, 2016)

Protéine porteuses	Poids Moléculaire	T4	T3	Totale des hormones transportées en o/o
Thyroxine Binding Globuline(TBG)	50000	+	+	60
Thyroxine Binding Préalbumine (TBPA)	70000	+		30
Albumine	65000	+		10

### 3.3. Mode d'action des hormones thyroïdiennes

L'action des hormones thyroïdiennes est véhiculée par des récepteurs nucléaires spécifiques, Les récepteurs des hormones Thyroïdiennes (TR) se comportent comme des facteurs transcriptionnels inductibles par le ligand : ils contrôlent, positivement ou négativement, l'expression de leurs gènes cibles en présence ou en l'absence de la triiodothyronine (T3). Pour exercer cette activité transcriptionnelle, comme les autres récepteurs nucléaires, les TR interagissent avec de multiples cofacteurs nucléaires : les corépresseurs, qui inhibent leur action en l'absence de T3, et les coactivateurs, qui la stimulent en sa présence (Figure 9) (Vlaeminck-Guillem et Wémeau, 2002).

**Figure 9** : Action physiologique des hormones thyroïdiennes (Gaborit, 2014)



### **3.4. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes (HT) ont une multitude d'effets physiologiques liés à la thermogénèse, au métabolisme, à la fréquence cardiaque et à la composition corporelle grâce à la régulation transcriptionnelle de gènes spécifiques (Guillermo *et al.*, 2017), Ils jouent un rôle essentiel dans la différenciation cellulaire pendant la croissance et le développement (Rastgooye *et al.*, 2017)

#### **3.4.1. Effets des hormones thyroïdiennes au niveau du foie**

Les effets induits par les récepteurs de la thyroïde sur la transcription génique et la traduction sont la clé de la réglementation de métabolisme du glucose, T3 hydrolyse le glucose-6-phosphate et complète la dernière étape de la néoglucogénèse et la glycogénolyse, jouant ainsi un rôle important dans la régulation homéostatique des taux de glucose dans le sang, la diminution de l'expression de l'ARNm de Akt2 (protéine kinase B), la sérine / thréonine kinase qui est une molécule essentielle dans la voie de signalisation de l'insuline. Akt2 a été montré pour favoriser la synthèse du glycogène dans le foie en inactivant le glycogène synthase kinase 3. Ainsi, une diminution de l'activité Akt2 diminué la synthèse du glycogène expliquant l'effet antagoniste de l'insuline des hormones thyroïdiennes au foie (Brenta, 2011)

#### **3.4.2. Effets des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme des lipides**

Les hormones thyroïdiennes stimulent la lipogénèse (Herve, 2011) par augmentation de l'activité de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-COA) réductase dans le foie et réduisent ainsi le cholestérol. En outre, les hormones thyroïdiennes augmentent les récepteurs LDL sur les fibroblastes, le foie et d'autres tissus, et elles augmentent l'absorption du cholestérol par l'intestin. Ces hormones modifient également les taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) et l'activité de la lipase hépatique, et affectent l'excrétion du cholestérol de l'intestin par les acides biliaires (Rastgooye *et al.*, 2017).

## **4. La dysthyroïdie**

### **4.1. hypothyroïdie**

L'hypothyroïdie correspond à une production insuffisante d'hormones par la thyroïde (léger et polek, 2007). Liée à un hypofonctionnement de la glande thyroïde incapable de satisfaire aux besoins de l'organisme (Gérard, 2003). L'hypothyroïdie est une affection qui touche surtout les femmes du fait de l'interaction de la thyroïde et les hormones sexuelles féminines notamment lors de la ménopause (Babar, 2010).

#### 4.1.1. L'étiologie

Les principales étiologies peuvent être auto-immunes (thyroïdite de Hashimoto essentiellement), iatrogènes (médicamenteuse, chirurgicale, radiothérapie cervicale ou iode radioactif), carencielles (déficit iodé). Par ailleurs, la principale cause d'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire est la présence d'un adénome hypophysaire (Vaidya *et al.*, 2008).

#### 4.1.2. Diagnostique

Le diagnostic d'hypothyroïdie était fondé sur au moins un signe clinique pendant longtemps été assimilée à une affection cutanée (Heripret, 2000). Associé à une baisse des hormones thyroïdiennes avec ou sans élévation de la TSH. Dans l'hypothyroïdie précoce, au contraire, la concentration sérique de T3 et de LT3 peuvent être normaux en dépit de valeur inférieure à la normale de T4 sérique et de LT4 (Leprat, 1984).

### 4.2. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est définie par l'augmentation de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes (T3 et T4) endogènes. Elle est due à l'hypersécrétion par la glande thyroïde qui n'obéit plus à la régulation normale et n'est plus freinable (Gérard, 2003).

#### 4.2.1. L'étiologie

Les étiologies sont regroupées en 2 types essentiels sur le plan physiopathologique: les hyperthyroïdies autonomes et les hyperthyroïdies par hyperstimulation, Dans les hyperthyroïdies autonomes il y a une prolifération d'une partie du tissu thyroïdien qui devient hyperfonctionnelle. Cela a pour conséquence la mise au repos du système hypophysaire de contrôle et l'effacement du parenchyme thyroïdien extra lésionnel.

Dans les hyperthyroïdies par hyperstimulation l'hyperfonctionnement thyroïdien est secondaire à un facteur de stimulation extrathyroïdien de diverses origines (Lefebvre, 1984). La plus fréquente des hyperthyroïdies demeure la maladie de Basedow (Rleu, 1984).

#### 4.2.2. Diagnostique

Le diagnostic de l'hyperthyroïdie comporte le syndrome de thyrotoxicose (clinique et biologique) associé à d'autres manifestations cliniques et paracliniques variables en fonction de l'étiologie :

Sur le plan clinique, Nous avons retenu comme critère diagnostique d'hyperthyroïdie l'association d'au moins trois symptômes évocateurs, la thyrotoxicose se traduit essentiellement par la tachycardie, l'amaigrissement; l'asthénie et la thermophobie (Germain Monabeka, 2005), et sur le plan biologique par une élévation le plus souvent concomitante des taux sériques de T3 et T4 (ou mieux LT4 et LT3), couplée avec l'abaissement de la TSH,

la concentration sérique de T3 et de LT3 sont alors généralement supérieurs aux valeurs correspondantes de T4 dans un diagnostic d'hyperthyroïdie (Leprat, 1984).

### 4.3. Signes clinique

Les anomalies thyroïdiennes (hyperthyroïdie et hypothyroïdie) les deux peuvent provoquer un changement dans le métabolisme intermédiaire (yu *et al.*, 2006).

**Tableau 2:** Symptomatologie clinique des hyper et hypothyroïdies (Beaudeau, 2011).

HPR	HPO
Maines chaudes	Froideur cutanée
tachycardie	bradycardie
amaigrissement	Prise de poids
Nervosité, tremblements	Ralentissement physique et psychique
Réflexes vifs	Reflex lents
Polyurie, polydipsie	Infiltration cutanéomuqueuse, dépilation, ongles cassants
diarrhée	constipation

### 4.4. Relation entre l'insulinorésistance et les désordres thyroïdiens

La présence de troubles du métabolisme des glucides a été démontrée dans la maladie thyroïdienne impliquant une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie (Figure 9). La gravité de la maladie est proportionnelle à la gravité de ces troubles (Marcin *et al.*, 2014).

#### 4.4.1. Insulinorésistance et hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est une affection caractérisée par augmentation des taux sériques d'hormones thyroïdiennes et de leur effet sur les tissus, est souvent accompagnée par une tolérance anormale au glucose et une résistance à l'insuline. Chez environ 50% des patients hyperthyroïdiens, des troubles de la tolérance au glucose ont été observés et 2 à 3% des patients ont eu un diabète. Chez les sujets non diabétiques, une insulinémie à jeun normale ou augmentée, des concentrations en peptide C et en pro-insuline sont observées, ce qui indique une résistance périphérique modérée à l'insuline. Ceci est associé à une augmentation de la résistance à l'insuline dans le foie, à l'aggravation de la résistance à l'insuline périphérique générale et à une augmentation de l'absorption du glucose dans les muscles (Marcin *et al.*, 2014).

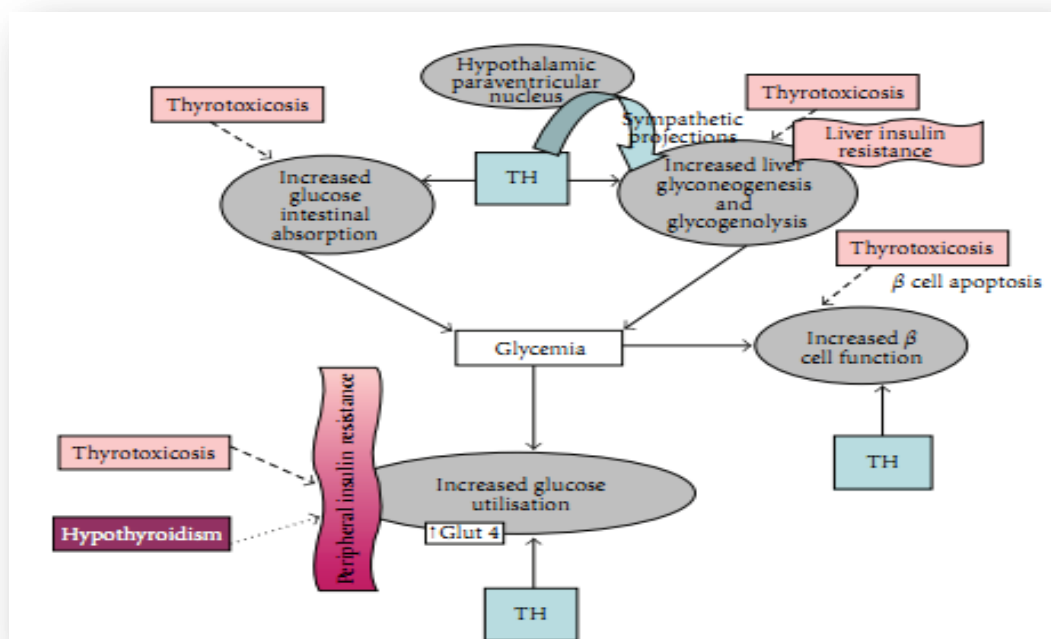
L'effet des hormones thyroïdiennes sur les hépatocytes est antagoniste de l'insuline et stimule la production de glucose dans le foie (augmente la gluconéogenèse et la

glycogénolyse). Plusieurs études, ont été montrées que La thyrotoxicose augmente la production de glucose endogène dans le foie dans les conditions initiales (à jeun) et diminue la sensibilité hépatique à l'insuline. Les observations indiquent que les hormones thyroïdiennes peuvent avoir un effet direct et indirect sur les cellules hépatiques.

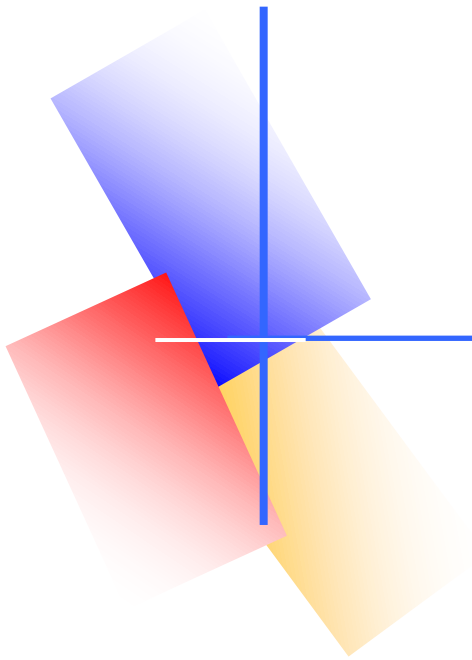
L'effet direct est obtenu par l'altération de la transcription et de la traduction des gènes responsables de la gluconéogenèse et du métabolisme du glycogène. Un autre mécanisme par lequel les hormones thyroïdiennes stimulent la production de glucose hépatique est basé sur l'expression accrue du transporteur de glucose GLUT2 sur les membranes plasmiques des hépatocytes. L'effet indirect est obtenu en augmentant l'activité du système nerveux parasympathique, modulé par l'hypothalamus, et son influence sur les hépatocytes (Marcin *et al.*, 2014).

#### 4.4.2. Insulinorésistance et hypothyroïdie

L'hypothyroïdie clinique (HO) est considérée comme un facteur de risque de résistance à l'insuline. Dans l'hypothyroïdie, une diminution du taux d'absorption du glucose intestinal se produit, ainsi qu'une diminution de l'activité adrénergique entraînant une réduction de la glycogénolyse hépatique et musculaire, ainsi qu'une diminution de la gluconéogenèse et de la sécrétion initiale d'insuline. Cependant, une augmentation postprandiale de la sécrétion d'insuline dans le contexte de la résistance à l'insuline périphérique généralisée a été observée, associée à une concentration plus élevée d'acides gras libres, une absorption réduite du glucose et une augmentation l'oxydation du glucose (Marcin *et al.*, 2014).



**Figure 10 :** Effets des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme du glucose dans l'euthyroïde (lignes pleines), l'hyperthyroïdie (lignes pointillées) et l'hypothyroïdie (lignes pointillées) (Brenta, 2011).



# Matériel et méthodes

---

Nous avons choisis ce thème à cause de la fréquence élevée des maladies thyroïdiennes dans notre population, et l'apparition du diabète type II chez la plupart des patientes dysthyroïdiennes

Notre étude a pour objectifs :

- Evaluer l'existence des troubles métaboliques essentiellement l'insulinorésistances chez une population des dysthyroïdies (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie)
- Chercher un lien entre ces pathologies pour retarder l'apparition du diabète type II du à l'évolution de l'insulinorésistance afin d'améliorer et minimiser la sévérité de la maladie.
- Démontrer l'intérêt de dépistage de l'insulinorésistance par dosage de la glycémie, insulinémie et l'indice HOMA-IR.

## **MATERIEL ET METHODES**

### **1. Population étudiée**

Nous avons réalisé une étude clinico-biologique incluant trente femmes, dix saines et vingt atteintes, âgés entre 20 et 73 ans avec une moyenne d'âge 45 ans, suivies pour une dysthyroïdie, sur une période étalée du mois de Mars au mois de Mai 2018 chez un médecin spécialiste en Endocrinologie Diabétologie.

L'âge, la taille, le poids, IMC et la tension artérielle sont déterminés pour chaque sujet, Le diagnostic de l'hypothyroïdie repose sur le dosage de la TSH et de l'insulino-résistance repose sur la détermination de l'indice HOMA-IR.

Sont écartées de notre étude toutes femmes enceintes, ayant un diabète ou une autre maladie endocrinienne.

La population sélectionnée se compose de :

- Groupe1 : 10 femmes saines euthyroïdiennes (Témoins).
- Groupe2 : 10 femmes atteintes d'hypothyroïdie (HPO).
- Groupe3 : 10 femmes atteintes d'hyperthyroïdie (HPR).

La figure 10 représente les différentes étapes du protocole expérimental suivi.

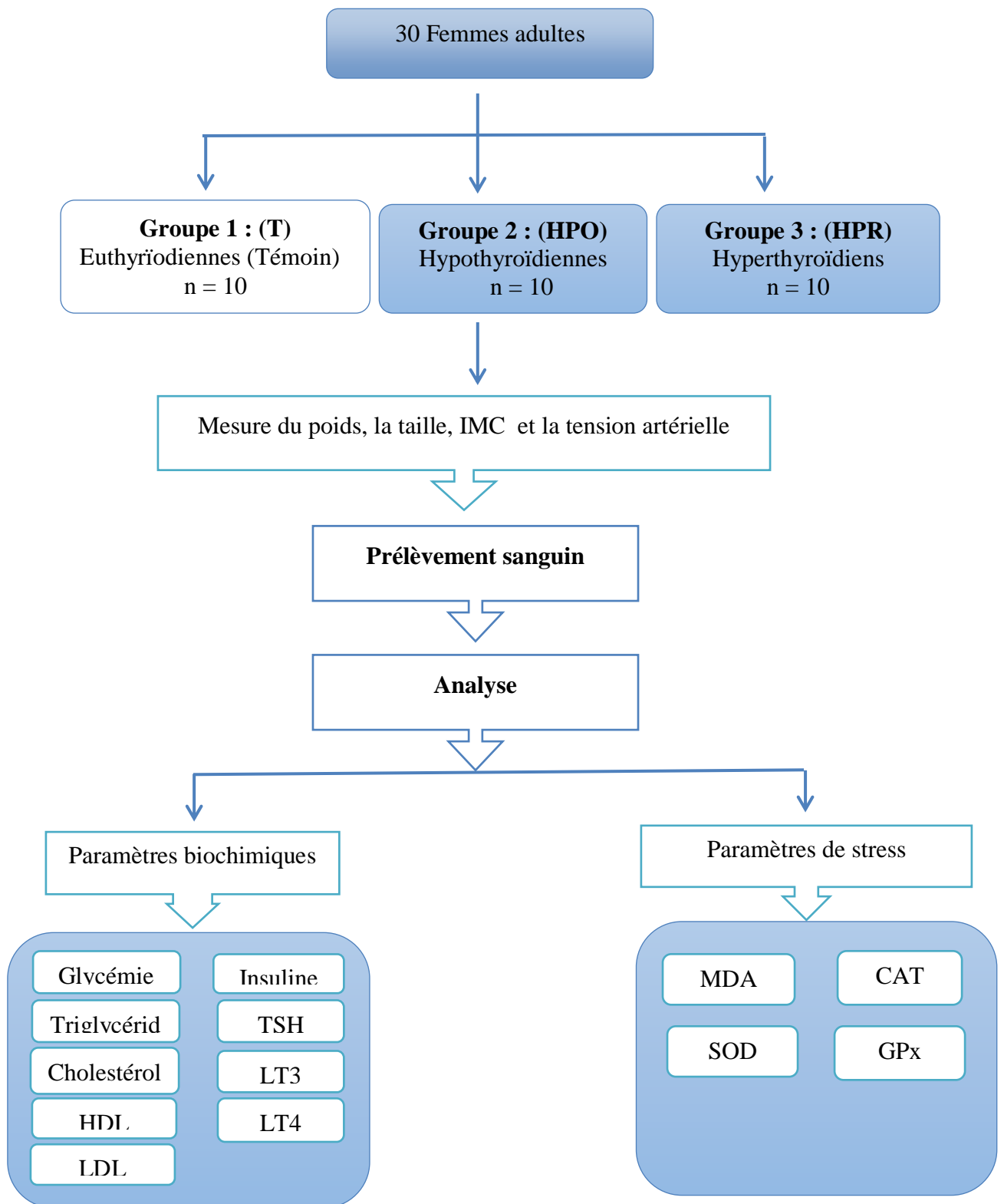


Figure 11 : Protocole expérimental



## **2. Prélèvements et préparation des échantillons**

Cette étude a porté essentiellement sur les explorations biologiques réalisées suite à un prélèvement sanguin, effectué chez notre population. Ces explorations concernent principalement les dosages suivants :

- La glycémie et l'insulinémie
- Un bilan lipidique (Cholestérol totale, Triglycérides, HDL et LDL)
- Un bilan thyroïdien (TSH,  $LT_3$  et  $LT_4$ )
- Paramètres du statut Oxydant/antioxydant.

Les prélèvements sanguins sont effectués sur les femmes au niveau de la veine du pli du coude, le matin après 12 heures de jeûne. Une quantité de sang prélevé est récupérée dans des tubes à EDTA. Ces derniers sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. Le plasma est récupéré en vue du dosage des différents paramètres biochimiques et paramètres de stress oxydatif.

## **3. Dosage des paramètres biochimiques**

### **3.1. Bilan de l'insulinorésistance**

#### **3.1.1. La glycémie**

Le dosage du glucose est déterminé par une méthode enzymatique colorimétrique.

Le glucose oxydase catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique avec la formation de peroxydase et d'hydrogène, ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol oxyde un chromogène (4 amino -antipyrine) ; l'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du glucose.

#### **3.1.2. L'insulinémie**

Le dosage de l'insuline a été réalisé selon la fiche technique (Menarini Diagnostics). Le kit insuline (Zenit) est un dosage immunoenzymatique direct en phase solide pour la détermination quantitative de l'insuline dans le sérum ou le plasma.

Le test Elisa insuline est basé sur la capture simultanée de l'insuline humaine de la part de deux anticorps monoclonaux, un immobilisé dans la microplaque, l'autre conjugué avec la peroxydase. Après une période d'incubation déterminée, la séparation libre-lié s'obtient à travers un simple lavage de la phase solide. L'enzyme présente dans la partie liée catalyse la réaction entre le substrat ( $H_2O_2$ ) et le substrat TMB, en développant une coloration bleue qui vire au jaune après ajout de la Solution d'arrêt ( $H_2SO_4$ ). La concentration de l'insuline dans

l'échantillon est calculée sur la base d'une série standard. L'intensité de la couleur développée est proportionnelle à la concentration d'insuline présente dans l'échantillon.

### 3.1.3. Indice HOMA-IR

Le HOMA (Homeostasis Model Assessment) est l'index le plus utilisé pour caractériser les anomalies de la sensibilité à l'insuline et de la sécrétion d'insuline. Il est obtenu à l'aide de prélèvements à jeun. Il s'agit d'un modèle mathématique basé sur les réponses quantitatives des principaux organes impliqués dans l'homéostasie du glucose. Cette méthode permet de caractériser, avec deux formules différentes, les anomalies de la sensibilité et de la sécrétion insulinique à partir des concentrations à jeun de glucose et d'insuline. Elle correspond à la construction par modélisation mathématique d'un abaque montrant la correspondance entre insuline et glycémie de base, pour différents degrés d'insulinorésistance et de déficience des cellules bêta pancréatiques (Terrier et Mottet, 2013). L'index HOMA est donné par la formule suivante :

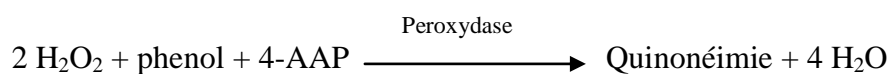
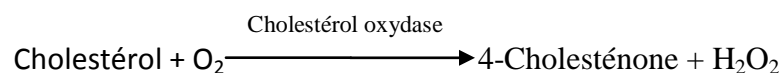
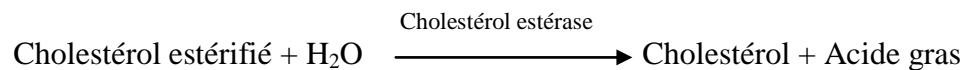
$$\text{HOMA-IR} = [\text{insuline à jeun } (\mu\text{IU/ml}) \cdot \text{glycémie à jeun } (\text{mmol/l})] / 22.5 \quad (\text{Ali et al., 2014}).$$

HOMA-IR > 1.8–2.0 : Niveau indiquant une résistance à l'insuline (Labrecque, 2012)

## 3.2. Bilan lipidique

### 3.2.1. Le cholestérol total

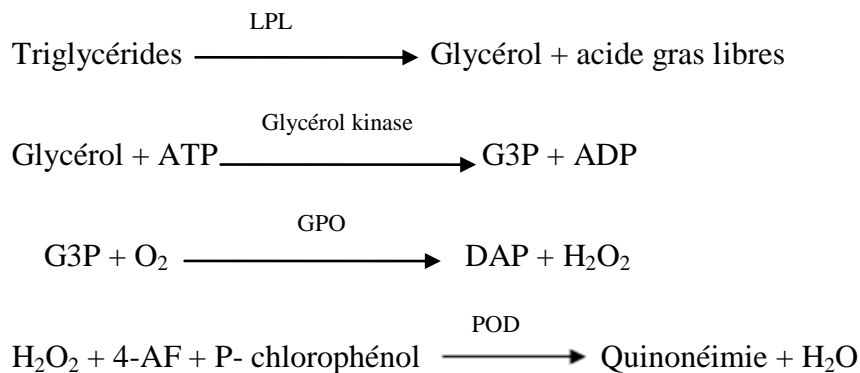
Le cholestérol et ses esters sont libérés à partir des lipoprotéines par des détergents. Le cholestérol estérase hydrolyse les esters et le  $\text{H}_2\text{O}_2$  est formé dans la réaction d'oxydation enzymatique du cholestérol sous l'action du cholestérol oxydase. Le peroxyde d'hydrogène réagit avec le phénol pour produire le quinonéimine, selon les réactions ci-dessous ;



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé (Naito, 1984).

### 3.2.2. Les triglycérides

Les triglycérides sont enzymatiquement hydrolysés en glycérol et en acides gras libres par la lipoprotéine-lipase (LPL). Le glycérol sous l'effet du glycérol kinase forme le glycérol -3-phosphate (G3P) qui est oxydé en  $H_2O_2$ . Ce dernier forme avec le 4-aminophénone et le p-chlorophénol en présence de peroxydase un complexe rouge, selon les quatre réactions suivantes:



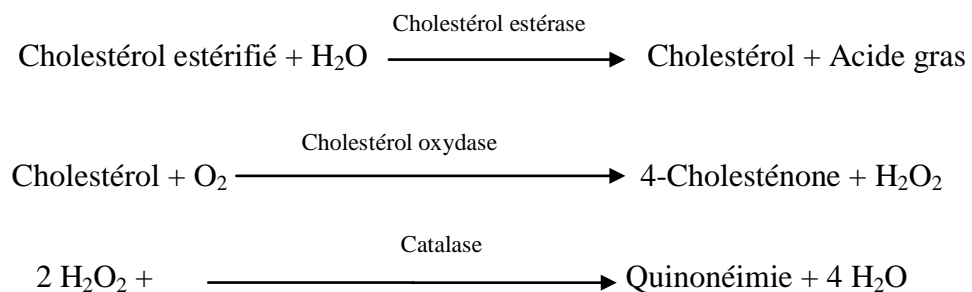
L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé (Kaplan, 1984).

### 3.2.3. Dosage de HDL plasmatique

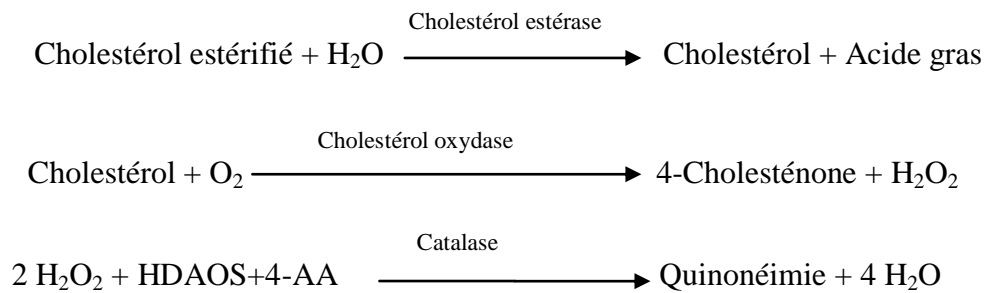
Détermination directe de HDL (cholestérol de lipoprotéines de haute densité) sans besoin de prétraitement ou centrifugation de l'échantillon.

La détermination est réalisée en deux étapes :

1° Elimination de lipoprotéines non-HDL



## 2° Mesure de HDL



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de HDL présente dans l'échantillon testé.

**3.2.4. Détermination de LDL plasmatique**

LDL-cholestérol calculé selon la formule de Friedewald

$$\text{LDL-c} = \text{Cholestérol total} - \text{HDL c} - (\text{TG} / 5)$$

**3.3. Bilan thyroïdien****3.3.1. Dosage de TSH plasmatique**

Le kit TSH ELISA d'IBL est un dosage immuno-enzymatique en phase solide (ELISA) basé sur le principe de la liaison compétitive. Les puits de microtitration sont revêtus d'anticorps anti-souris qui se lient à un anticorps monoclonal dirigé contre un site antigénique unique de la molécule de TSH. Un aliquot de l'échantillon du patient contenant de la TSH endogène est incubée dans le puits recouvert de conjugué enzymatique, qui est un anticorps anti-TSH conjugué à de la peroxydase de raifort (horseradish peroxidase). Après incubation, le conjugué non lié est lavé et éliminé. La quantité de peroxydase conjuguée est inversement proportionnelle à la concentration de TSH dans l'échantillon. Après addition de la solution substrat, l'intensité de la coloration développée est inversement proportionnelle à la concentration TSH dans l'échantillon du patient.

**3.3.2. Dosage de LT4 plasmatique**

Le dosage ARCHITECT FT4 est un dosage immunologique en deux étapes pour déterminer la présence de thyroxine libre dans le plasma humain utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex.

L'échantillon et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-T4 sont mis en présence. Le T4 libre présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-T4. Après lavage, le conjugué de T3 marqué à l'acridinium est ajouté pour former un mélange réactionnel. Après un autre cycle de lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel.

La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation inverse entre la quantité de T4 libre présente dans l'échantillon et le nombre d'URL détectées par le système optique ARCHITECT iSystem.

### **3.3.3. Dosage de LT3 plasmatique**

Le dosage ARCHITECTE LT3 est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la présence de T3 libre (non liée) dans le sérum et le plasma humain utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMA) avec des protocoles des dosages des dosages flexibles appelle chemiflex.

L'échantillon et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-T3 sont mis en présence. La T3 libre (non liée) présente dans l'échantillon se lie à microparticules recouvertes d'anticorps anti-T3. Après lavage, le conjugué T3 marqué à l'acridinium est ajouté. Les solutions de pré-activation et l'activation sont ensuite ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimi-luminescente résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL) il existe une relation inverse entre la quantité de T3 libre dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique.

## **3.4. Dosage des paramètres du statut Oxydant/anti-oxydant**

### **3.4.1. Dosage de malondialdéhyde (MDA)**

Le MDA (Malonyldi aldéhyde) est un produit de l'oxydation des lipides membranaire par les ERO, Dans notre étude, le taux de MDA plasmatique est évalué selon la méthode de Sastre *et al.* (2000). Le dosage repose sur la formation en milieu acide et a chaud (100 °C) d'un pigment coloré en rose entre le MDA et l'acide thiobarbiturique (TBA), absorbant à 532 nm et extractible par les solvants organiques comme le n-butanol.

Pour réaliser ce dosage. 250µl de TCA (20%) et 500 µl de TBA (0.67 %) sont ajoutés à 250µl du plasma. Ensuite, le mélange est chauffé à 100°C pendant 15 min, refroidis puis additionné 4 ml de n-butanol. Après centrifugation de 15 minutes à 3000 rpm, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 532 nm. Le MDA est exprimé en nmol de MDA libéré par mg protéine. La concentration de MDA est calculée

selon la loi de Beer Lambert en utilisant le coefficient d'extinction molaire, du complexe MDA-TBA.

La concentration du malondialdéhyde (MDA) est calculée par la formule suivante :

$$[\text{MDA}] \text{ (mmol/mg protéine)} = \text{DO échantillon} / l \times \epsilon$$

$l=1 \text{ cm}$  ;  $\epsilon$  = Coefficient d'extinction (MDA-TBA),  $\epsilon = 155 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  (Buege et Aust, 1978).

### **3.4.2. Dosage de l'activité des enzymes antioxydantes**

#### **3.4.2.1. Dosage de l'activité de la catalase plasmatique**

L'activité de la catalase plasmatique est déterminée selon la méthode de Clairborne (1985). Le principe repose sur la disparition de l' $\text{H}_2\text{O}_2$  à  $25^\circ\text{C}$  par la présence de la source enzymatique dans le plasma.

Dans une cuve de mesure en quartz nous allons préparer une solution substrat composée de 1 ml de tampon phosphate ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.1M, pH : 7.4), 0,950 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,019 M), 0,025 ml de la source enzymatique (fraction cytosolique). La réaction est suivie par l'enregistrement de l'absorbance à 560 nm chaque minute pendant deux minutes. L'activité enzymatique est exprimée en  $\text{UI} \cdot \text{mg}^{-1}$  de protéine.

L'activité de l'enzyme est exprimée en Unité/mg de protéine.

$$\text{Unité/mg de protéine} = (2.3033 / T \times \text{Log } A1/A2) / \text{mg de protéine}$$

T : Intervalle de temps

A1 : Absorbance dans le temps zéro

A2 : Absorbance après une minute.

#### **3.4.2.2. Dosage de l'activité de la glutathion peroxydase**

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GSH-Px) a été mesurée par la méthode de Flohe and Gunzler (1984). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) en présence du glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de GSH-Px. 0.4 ml de GSH (0.1 mM) est ajouté à 0.2 ml plasma, puis nous avons additionné 0.2 ml de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4), après 5min d'incubation 0.2 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.3 mM) sont ajoutés pour initier la réaction, après 120 min, 1 ml

de TCA (1%) est additionné pour l'arrêter. Le mélange est mis dans un bain de glace pendant 30 minutes, puis centrifuger durant 10 minutes à 3000rpm. 2.2 ml de solution tampon TBS sont additionné à 0.48 ml de surnageant et 0.32 ml de DTNB (1.0 mM), après avoir mélangé 5 min la lecture de la densité optique est effectuée à 412 nm.

La détermination de l'activité enzymatique de la GSH-Px

$$\text{GSH-Px } (\mu\text{mol GSH/ min/mg protéine}) = [(\text{DO échantillon} - \text{DO blanc}) 0.04] / \text{DO blanc}$$

### **3.4.2.3. Dosage de la superoxyde dismutase (SOD)**

La mesure de l'activité de Superoxyde dismutase SOD est basée sur la capacité de l'enzyme d'inhiber l'auto-oxydation de pyrogallol. Cette mesure est basée sur la méthode (Marklund et Marklund, 1974). Dans une cuve de mesure en quartz nous allons préparer une solution substrat composée de 850 $\mu$ L de tampon tris HCcl (50mM, Ph=8,2) ,10 à 20 $\mu$ l d'échantillon, 100 $\mu$ l EDTA (10mM) et 50 $\mu$ l pyrogallol (2,5Mm dans HCl 10mM). La réaction est suivie par l'enregistrement de l'absorbance à 420 nm chaque minute pendant 5 minutes.

La détermination de l'activité enzymatique de la SOD se fait à l'aide de la formule suivante :

$$\text{UI de SOD / mg protéine} = \text{inhibition totale} / n \times 50$$

Inhibition totale = DO blanc - DO échantillon / DO blanc x 100

n: mg de protéine présent dans le volume d'échantillon utilisé

### **3.4.3. Dosage des protéines**

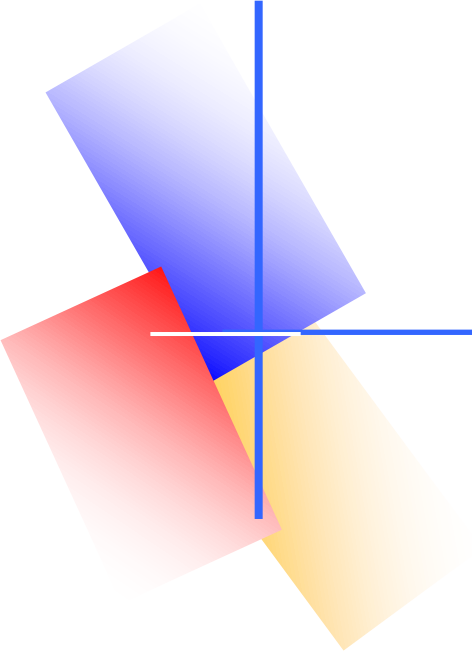
La concentration des protéines est déterminée selon la méthode de Bradford (1976) qui utilise le bleu de Coomassie comme réactif. Ce dernier réagit avec les groupements amines (-NH<sub>2</sub>) des protéines pour former un complexe de couleur bleu. (L'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines). 4 ml du bleu de Coomassie est ajouté à 0.1 ml de plasma, puis nous avons fait une agitation. Après 5 min de repos, la lecture de la densité optique est effectuée à 595 nm contre le blanc. Les résultats sont exprimés en équivalent-albumine [Sérum Albumine Bovine SAB (1mg/ml)].

La réalisation de ce dosage nécessite l'élaboration d'une gamme étalon de protéine standard la SAB (Annexe1).

#### **4. Analyses statistiques**

Les résultats sont donnés sous forme de moyennes  $\pm$  écart-types. La signification statistique des données a été évaluée par le test « t » de Student en utilisant le logiciel MINITAB 17. Une valeur de  $P < 0,05$  a été considérée comme indiquant une différence significative entre les groupes.





# Résultats et discussion

---

### 1. Caractéristique de la population étudiée

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée représenté dans le tableau (03) montre qu'il n'existe pas de différences significatives ( $P > 0,05$ ) entre le groupe témoin et les groupes des patientes dythyroïdiennes concernant l'âge, la taille et la pression artérielle, cependant nous constatons que le poids et l'IMC sont augmentés de manière hautement significative ( $P < 0,01$ ) chez le groupe HPO par rapport au témoin et de façon non significative ( $P > 0,05$ ) chez les patientes HPR, et augmentation significative ( $P < 0,05$ ) chez les patientes HPO par rapporte au HPR, en comparaison avec les femmes saines (témoin), nous avons remarqué aussi que le groupe hypothyroïdien développe une obésité ( $IMC = 32,6 > 30$ ).

**Tableau 3 : caractéristiques des populations étudiées**

lots paramètres	T (n = 10)	HPO (n = 10)	HPR (n = 10)
Ages (ans)	49,90 ± 16,16	43,40 ± 13,43	45,10 ± 17,23
Tailles(m)	1,58 ± 0.048	1,57 ± 0.056	1,59 <sup>†</sup> ± 0.058
Poids(Kg)	59,57 ± 4,04	79,40** ± 11,52	62,50 <sup>†</sup> ± 4,99
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,86 ± 1,3	32,64** ± 5,35	24,40 <sup>†</sup> ± 5,40
TS (mmHg)	11,3 ± 0,949	11,8 ± 0,0919	12,4 ± 1,35
TD (mmHg)	7,55 ± 0,599	7,6 ± 1,174	7,1 ± 0,994

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type

Comparaison entre group(T) et (HPO) : (\*\*p < 0,01) ; Comparaison entre groupe (T) et (HPR)

(p > 0,05) et entre groupe (HPO) et (HPR) : (†P < 0.05)

## 2. Variation de l'insulinorésistance

La figure 12 : représente la variation de l'indice HOMA-IR, de l'insuline et de la glycémie chez les trois groupes : T, HPO et HPR.

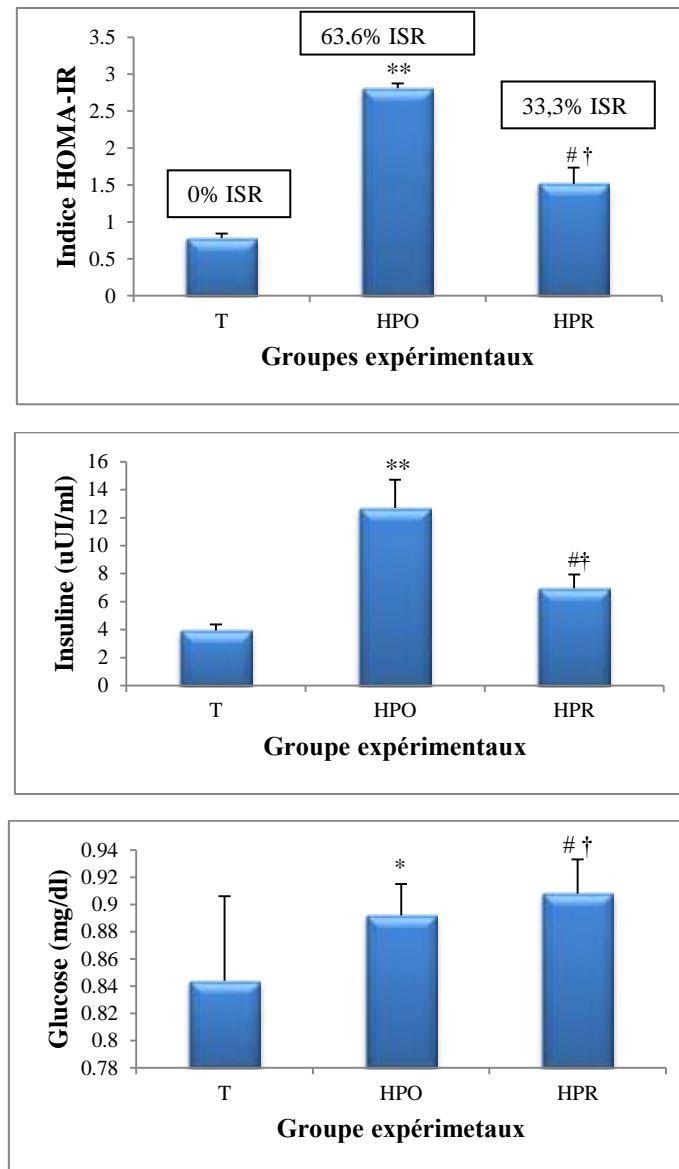
Le calcul de l'indice HOMA-IR était dans le but de détecter une anomalie de sensibilité à l'insuline. Nos résultats montrent que : 63,6% des patientes hypothyroïdiennes et 33,3% des patientes hyperthyroïdiennes sont insulinorésistantes contre 0% des femmes euthyroïdiennes (Témoin).

Les résultats obtenus de l'indice HOMA-IR ont montré une augmentation hautement significative ( $p < 0,01$ ) chez les patientes de groupe HPO et significative ( $p < 0,05$ ) par rapport témoin (HPO :  $2,81 \pm 0,166$  vs T :  $0,781 \pm 0,063$ ). Chez les patientes de groupe HPR Par rapport au témoin (HPR :  $1,516 \pm 0,580$  vs T :  $0,781 \pm 0,063$ ),

Une variation significative ( $p < 0,05$ ) est observé chez les patientes HPO par rapport au HPR (HPO :  $2,81 \pm 0,063$  vs HPR :  $1,516 \pm 0,580$ ).

Les résultats obtenus pour la variation de l'insulinémie ont montré une augmentation hautement significative ( $p < 0,01$ ) chez les patientes de groupe HPO par rapport au groupe témoin (HPO :  $12,70 \pm 2,01$  vs T :  $3,95 \pm 0,42$ ). Et une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) chez les patientes HPR par rapport au groupe T (HPR :  $6,94 \pm 0,99$  vs T :  $3,94 \pm 0,42$ ). Une variation significative ( $p < 0,05$ ) est observé chez les patientes de groupe HPO en comparaison avec le groupe HPR (HPO :  $12,70 \pm 2,01$  vs HPR :  $6,94 \pm 0,99$ )

Les résultats obtenus pour la concentration de la glycémie en montré aucune variation significative.



**Figure 12 :** Variation de l'indice HOMA-IR, insuliniémie et glucose des groupes (T), (HPO) et (HPR)

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type : Comparaison entre group(T) et (HPO) :

(\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ); Comparaison entre groupe (T) et (HPR) : ( $\# p < 0.05$ ); Comparaison entre groupe (HPO) et (HPR) : ( $\dagger P < 0.05$ ).

ISR : Insulinorésistant. ( $1,8 < \text{HOMA-IR} < 2$ )

## Discussion

Les hormones thyroïdiennes (HT) jouent un rôle important dans l'équilibre, la régulation énergétique et métabolique du glucose (Chubb *et al.*, 2005). Tandis que HT s'opposent à l'action de l'insuline et stimule la fonction hépatique, la gluconéogenèse et la glycogénolyse, ils régulent l'expression des gènes tels que le transporteur de glucose (GLUT-4) et la phosphoglycérate kinase, impliqués dans le transport de glucose et la glycolyse, respectivement, agissant ainsi de manière synergique avec l'insuline facilitant l'élimination du glucose (Clement *et al.*, 2002).

L'indice (HOMA-IR) est couramment utilisée pour estimer la résistance à l'insuline (Barr *et al.*, 2009). HOA-IR est une méthode d'évaluation de la fonction des cellules  $\beta$ , du glucose basal à jeun et les concentrations d'insuline (Singh *et al.*, 2010). chez les sujets hypothyroïdiens HOMA-IR était plus élevé ce qui suggère que HT réduits les niveaux du glucose contribuant à la résistance à l'insuline (Martinez *et al.*, 2017). L'absorption réduite du glucose du tractus gastro-intestinal s'accompagne d'une accumulation prolongée de glucose périphérique, d'une gluconéogenèse, d'une diminution de la production de glucose hépatique et d'une réduction de l'élimination du glucose (ChaoxunWang, 2013).

Les hormones thyroïdiennes contrôlent directement la sécrétion d'insuline (Chaoxun *et al.*, 2013). Dans l'hypothyroïdie la demi-vie d'insuline augmenté tandis que la sensibilité à l'insuline peut être diminué, Une relation inverse a été observée entre la concentration de T4 libre et l'insulinémie, donc la sécrétion d'insuline était augmenté chez les patients hypothyroïdiens (Manfred *et al.*, 1986) Il a été démontré que l'insulinorésistance est associée à une hypothyroïdie (Rezzonico *et al.*, 2011. Wang et Reusch, 2012). Notre étude sont confirmés cette constatons, 63,6% des patientes du groupe 2 (hypothyroïdiennes) sont insulinorésistantes.

Dans l'hyperthyroïdie, il y a une augmentation de l'absorption et du métabolisme du glucose par les tissus, ainsi que la gluconéogenèse. Cependant, la teneur en glycogène hépatique est diminué et La demi-vie de l'insuline circulante est diminuée (Manfred *et al.*, 1986). Notre étude montre que 33,3% des patientes du groupe 3 (hyperthyroïdiennes) sont insulinorésistantes.

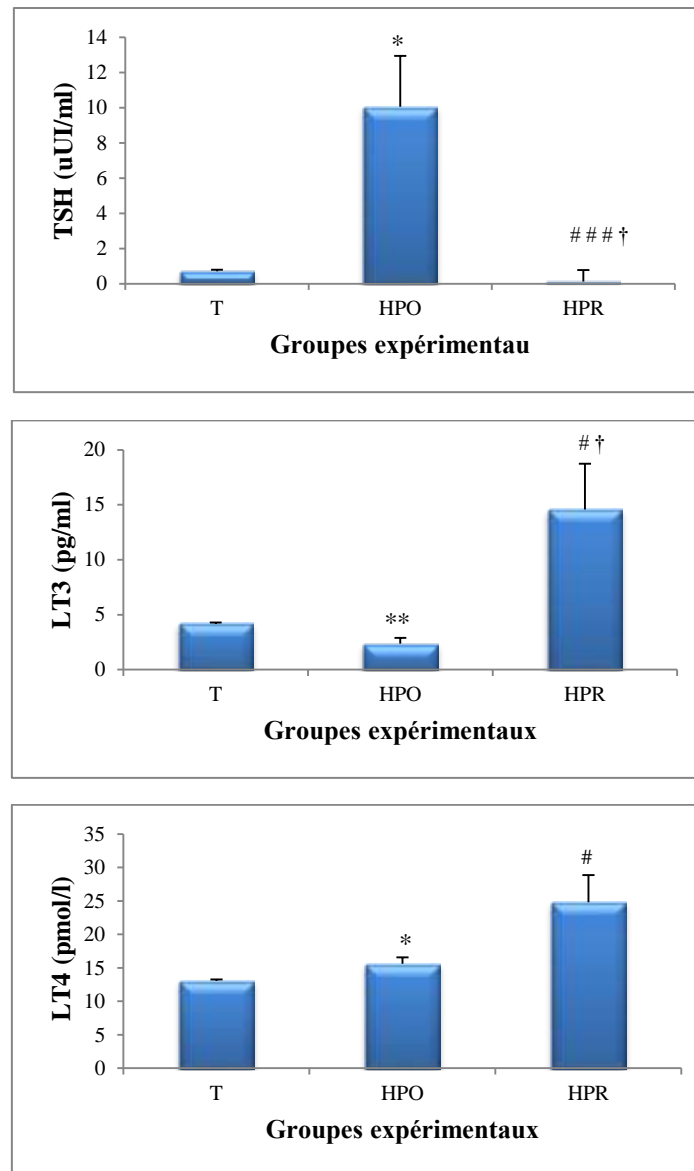
### 3. Variation de la concentration plasmatique de TSH, LT3 et LT4

La figure 13 : représente la variation de concentration plasmatique de TSH, LT3 et LT4 chez les trois groupes : T, HPO et HPR.

Les résultats obtenus de la TSH ont montré une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) chez le groupe HPO par rapport au groupe T (HPO :  $10,04 \pm 2,90$  vs T :  $0,71 \pm 0,08$ ). Ce pendant une diminution très hautement significative ( $p < 0,001$ ) Chez les patientes de groupe HPR par rapport au groupe T (HPR :  $0,113 \pm 0,663$  vs T :  $0,71 \pm 0,08$ ). Et une variation hautement significative ( $p < 0,01$ ) observé chez les patientes de groupe HPO par rapport au groupe HPR (HPO :  $10,04 \pm 2,90$  vs HPR :  $0,113 \pm 0,663$ ).

Les résultats obtenus de LT3 ont montré une diminution hautement significative ( $p < 0,01$ ) chez le groupe HPO par rapport au groupe T (HPO :  $2,357 \pm 0,548$  vs T :  $4,166 \pm 0,119$ ). Par contre une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) entre les patientes de groupe HPR par rapport au groupe T, et les patientes de groupe HPR par rapport au groupe HPO respectivement (HPR :  $14,58 \pm 4,16$  vs T :  $4,166 \pm 0,119$ ), et (HPR :  $14,58 \pm 4,16$  vs HPO :  $2,357 \pm 0,548$ ).

Les résultats obtenus de LT4 ont montré une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) chez les patientes de groupe HPO par rapport au groupe T (HPO :  $15,609 \pm 0,962$  vs T :  $13,07 \pm 0,212$ ). Et en enregistré une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) Chez le groupe HPR par rapport au groupe T (HPR :  $24,79 \pm 4,06$  vs T :  $13,07 \pm 0,212$ ).



**Figure 13 :** Variation de la concentration de TSH, LT3 et LT4 des groupes (T), (HPO) et (HPR)

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type: comparaison entre group (T) et (HPO) :(\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ) ; Comparaison entre groupe (T) et (HPR) :(#  $p < 0,05$ , ###  $p < 0.001$ ) ; comparaison entre groupe (HPO) et (HPR) : († $p < 0.05$ ).

## Discussion

La sécrétion des hormones de la glande thyroïdienne est régulée par l'axe hypothalamus-hypophyse -thyroïde (HPT) (Kapadia *et al.*, 2012. Joseph-Bravo *et al.*, 2015 ) ; La stimulation de la thyroïde par l'hormone de l'hypophyse TSH, entraîne la sécrétion des deux hormones, la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4) dans la circulation sanguine, l'hormone thyroïdienne T4 a été considéré comme une prohormone à la T3 biologiquement active, étant donné l'incapacité de T4 se lier à son récepteur nucléaire et induire une hormone thyroïdienne médiane. (Martinez et Ortiz, 2017). Les patients avec un niveau élevé de TSH et faible niveau de LT4 et LT3, et les patients avec un faible niveau de TSH et un taux élevé de LT4 et LT3 ont été considérés comme ayant une hypothyroïdie et hyperthyroïdie, respectivement (keskek *et al.*, 2014).

Chez les individus sains, T3 a un effet suppressif sur la sécrétion de TSH hypophysaire et donc sur la production de T4 par la glande thyroïdienne. Dans l'hyperthyroïdie, à cause de la production autonome des hormones thyroïdiennes et de l'inhibition de la production de TSH, il n'y a pas de rétrocontrôle. (Collard. 2007)

Les patients présentant une résistance à l'insuline et des niveaux accrus de l'insuline circulante, la conversion de T4 en T3 est diminué avec une augmentation de la conversion en T3. Il y a une diminution de la réponse de la glande thyroïde à la TSH et une diminution des récepteurs T3 en tissus périphériques. (mario et pisarev. 2010)



#### 4. Variation des paramètres lipidique plasmatique (Cholestérol total, triglycérides, LDL et HDL)

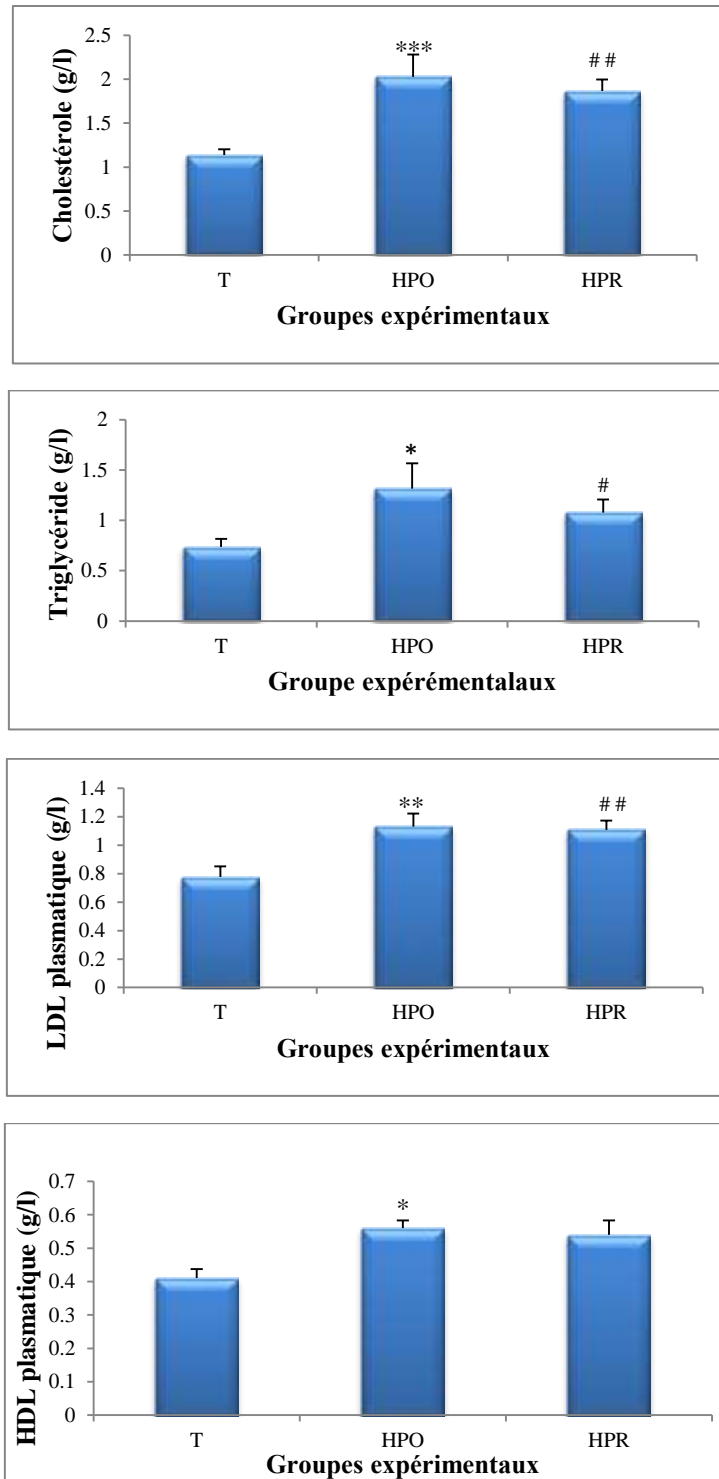
La figure 14 : représente la variation de la concentration plasmatique de Cholestérol total, triglycérides, LDL et HDL) chez les trois groupes : T, HPO et HPR.

Les résultats obtenus pour la variation de Cholestérol total ont montré une augmentation très hautement significative ( $p < 0,001$ ) chez les patientes de groupe HPO par rapport au groupe T (HPO :  $2,027 \pm 0,105$  vs T :  $1,136 \pm 0,066$ ). Chez les patientes de groupe HPR une augmentation hautement significative de cholestérol total ( $p < 0,01$ ) par rapport au groupe T (HPR :  $1,865 \pm 0,131$  vs T :  $1,136 \pm 0,066$ ) a été marquée.

Les résultats obtenus pour la variation de TG ont montré une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) chez les patientes de groupe HPO par rapport au groupe T (HPO :  $1,315 \pm 0,253$  vs T :  $0,737 \pm 0,078$ ). Chez les patientes de groupe HPR une augmentation significative de TG plasmatique ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe T (HPR :  $1,076 \pm 0,132$  vs T :  $0,737 \pm 0,078$ ). A été enregistrée.

Nous constatons une augmentation hautement significative de la concentration de LDL ( $p < 0,01$ ) chez les patientes de groupe HPO par rapport au groupe T (HPO :  $1,130 \pm 0,0906$  vs T :  $0,776 \pm 0,0749$ ). Le même résultat observé chez les patientes de groupe HPR par rapport au groupe T (HPR :  $1,107 \pm 0,065$  vs T :  $0,776 \pm 0,0749$ ).

Les résultats obtenus pour la variation de HDL ont montré une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) chez le groupe HPO par rapport au groupe T (HPO :  $0,56 \pm 0,023$  vs T :  $0,41 \pm 0,027$ ).



**Figure 14:** Variation de la concentration de Cholestérol total, triglycérides, LDL et HDL des groupes (T), (HPO) et (HPR)

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type: comparaison entre group(T) et (HPO) : (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ) ; comparaison entre groupe (T) et (HPR) : (# $p < 0,05$ , ## $p < 0.01$ )

## Discussion

La dysfonction thyroïdienne a une influence évidente sur le poids corporel, l'hypothyroïdie est associée à une augmentation du poids corporel, tandis que l'hyperthyroïdie entraîne une réduction du poids, principalement en raison des effets cataboliques sur le tissu adipeux et musculaire (Alexander *et al.*, 2013). Bien que l'indice de masse corporelle (IMC) ait été largement utilisé comme indice d'obésité (Shi *et al.*, 2016). L'obésité a été associée de façon concluante à des risques accrus de résistance à l'insuline, est définie comme l'excès de graisse corporelle (Sears et Perry. 2015).

Les hormones thyroïdiennes modifient le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) (Haghi *et al.*, 2017). Comme défauts ciblés de l'action de l'insuline dans les adipocytes conduisent à une résistance insulinaire (peppia *et al.*, 2011). L'hypothyroïdie conduit à des anomalies lipidiques caractérisées par une hypercholestérolémie avec des taux élevés de lipoprotéines de basse densité (LDL), en raison de la diminution du nombre de récepteurs LDL dans le foie. Et les niveaux de HDL-C ont également été élevés dans la présente étude, et pourraient avoir résulté d'une diminution de la lipase hépatique et de l'activité des protéines de transport cholestérol-ester, entraînant une baisse du catabolisme des HDL (An *et al.*, 2017).

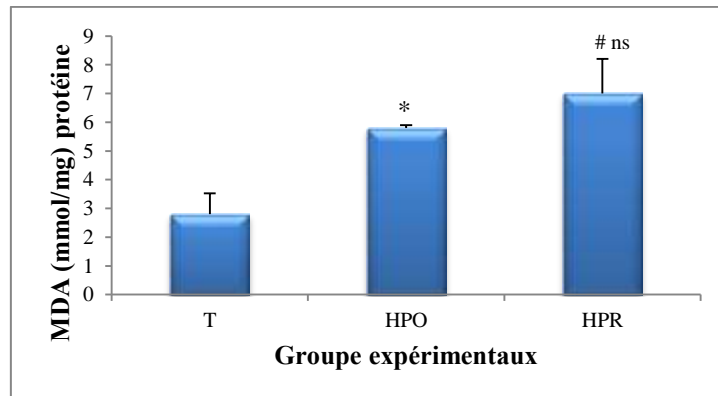
Dans l'hyperthyroïdie, bien que l'activité lipoprotéine lipase soit normale, une augmentation de la synthèse et de l'oxydation des acides gras hépatiques est observée en raison de l'augmentation de l'expression de l'acétyl-CoA carboxylase 1 (peppia *et al.*, 2011).

## 5. Variation des paramètres du stress oxydatif plasmatique

### 5. 1. MDA plasmatique

La variation de concentration plasmatique de MDA est présentée dans la figure15.

Les résultats obtenus pour la variation de MDA plasmatique montre une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) chez les groupes HPO et HPR par rapport au groupe T (HPO :  $5,8 \pm 0,1$  vs T :  $2,8 \pm 0,73$ ). ( $7 \pm 1,2$  vs  $2,8 \pm 0,73$  Mmol/mg protéine)



**Figure 15:** Concentration de MDA des groupes (T), (HPO) et (HPR)

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type. Test « t » de student : comparaison entre groupe(T) et (HPO) :(\* $p < 0,05$ ), comparaison entre groupe (T) et (HPR) :(<sup>#</sup> $p < 0,05$ )

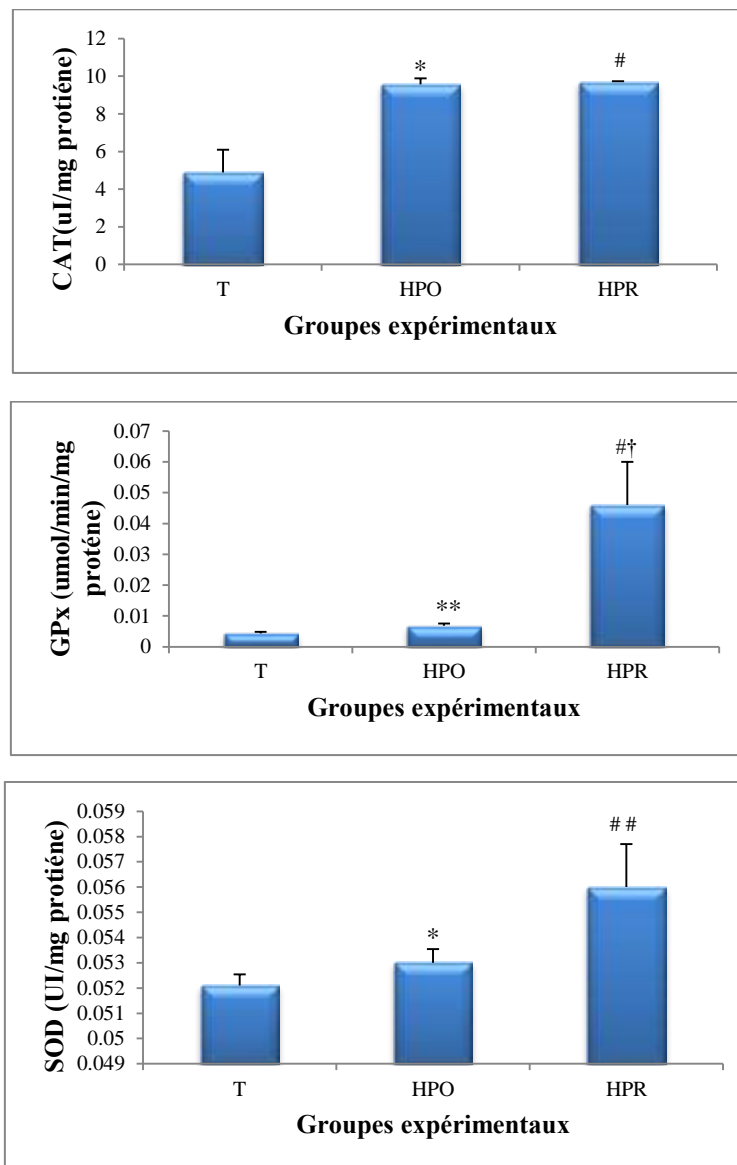
### 5.2. L'activité des enzymes antioxydantes (la CAT, GPx et SOD)

La figure16 : représente les variations de l'activité enzymatique de la CAT, GPx et SOD chez des patientes saines comme témoin et des patientes dysthyroïdiennes.

Pour la catalase, Nous avons constaté une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) de l'activité de la CAT chez les patientes des groupes HPO et HPR (HPO :  $9,57 \pm 0,31$  vs T :  $4,88 \pm 1,22$ UI/mg pro), (HPR :  $9,70 \pm 0,025$  vs T :  $4,88 \pm 1,22$  UI/mg pro).

Pour la GPx nos résultat montrent une augmentation hautement significative ( $p < 0.01$ ) de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase chez les patientes de groupe HPO par rapport au groupe T (HPO :  $0,0068 \pm 0,00075$  vs T :  $0,0043 \pm 0,00055$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$  pro), et une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) chez les patientes HPR par rapport au groupe T (HPR :  $0,046 \pm 0,014$  vs T :  $0,0043 \pm 0,00055$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$  pro). Une variation significative ( $p < 0.05$ ) entre les patientes de groupe HPR et les patientes de groupe HPO (HPR :  $0,046 \pm 0,014$  vs HPO :  $0,0068 \pm 0,00075$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$  pro) a été enregistrée.

Pour la SOD nos résultats montrent une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) de l'activité enzymatique de SOD chez les patientes HPO (HPO ;  $0,053 \pm 0,00054$  vs T :  $0,0521 \pm 0,00044$   $\mu\text{I}/\text{mg pro}$ ), et une augmentation hautement significative ( $p < 0,01$ ) chez les patientes de groupe HPR par rapport au groupe T (HPR :  $0,0567 \pm 0,0017$  vs T :  $0,0521 \pm 0,00044$   $\mu\text{mol}/\text{mg pro}$ ).



**Figure 16:** Activité anti oxydant de CAT, GPx et de SOD chez les groupes (T), (HPO) et (HPR).

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type. Test « t » de student : comparaison entre group (T) et (HPO) : (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ) ; comparaison entre groupe (T) et (HPR) : († $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$ )

## Discussion

La dysfonction thyroïdienne est considérée comme une cause potentielle de diverses perturbations physiologiques. Le mécanisme de ces perturbation est principalement induit à travers voie oxydantes / antioxydantes (Messarah *et al.*, 2010).

Chez les patientes dysthyroïdiennes, les hormones thyroïdiennes favorisent la lipolyse, augmentant ainsi la concentration d'acides gras libres dans le sang, Le MDA est considéré comme un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras insaturés. (Berrachid, 2017). L'oxydation des acides gras insaturés engendre la formation de plusieurs molécules d'aldéhydes réactives tel que les MDA qui en s'associant de manière covalente avec les protéines ou lipides, entraînent des modifications structurales affectant ainsi l'activité biologique Ceci permet d'expliquer les teneurs élevées en MDA chez les dythyroïdienne comparées aux témoins. (Grimsrud *et al.* 2008).

Dans des conditions de stress oxydatif , l'activité de SOD augmentent et elles jouent leur rôle antioxydant en réduisant la concentration de superoxyde. (Goharbari et al.; 2016). La superoxide dismutase catalyse la dismutation de l'anion superoxide en eau oxygénée, qui par la suite est transformée en eau par action catalytique de la glutathion peroxydase (GPx) (Das et Chainy, 2004 ; Senthil *et al.*, 2004). La SOD peut être originaire du cytosol CuZn-SOD ou de la mitochondrie Mn-SOD et interagit avec le O $\cdot$ 2- intracellulaire, cependant le O $\cdot$ 2- plasmatique est neutralisé par la SOD extracellulaire (EC-SOD). Cette dernière est particulièrement abondante au niveau interstitiel de la paroi artérielle (Stralin *et al.*, 1995).

La catalase agit comme un agent cytoprotecteur contre les ROS dans un état de stress oxydatif. Cette enzyme catalyse le peroxyde d'oxygène en oxygène et en eau. Il semble que les hormones thyroïdiennes peuvent augmenter l'expression et l'activité des enzymes antioxydantes.(Goharbari *et al.*, 2016)

Les patientes dysthyroïdiennes ont un stress oxydative plus sévère de que les personnes en bonne santé. Conséquence l'hypothyroïdie indique un potentiel élevé d'antioxydant. Les hormones thyroïdiennes accélèrent les réactions cellulaires et augmentent le métabolisme oxydatif (Derouiche et Djouadi, 2017). L'augmentation de l'activité de catalase et SOD ont été considérés dans l'état hyperthyroïdien, cependant, ils croient que cette activité enzymatique accrue en réponse à l'augmentation de ROS en raison de l'état d'hyperthyroïdien.

Le peroxyde d'hydrogène hydroxyles toxiques, il est éliminé par une réaction catalysée par CAT et GPx. Toute augmentation de l'activité catalytique de SOD produit un excès de peroxyde d'hydrogène qui doit être efficacement neutralisé par la CAT ou la GPx (Campos et Casado. 2015)



# Conclusion

---

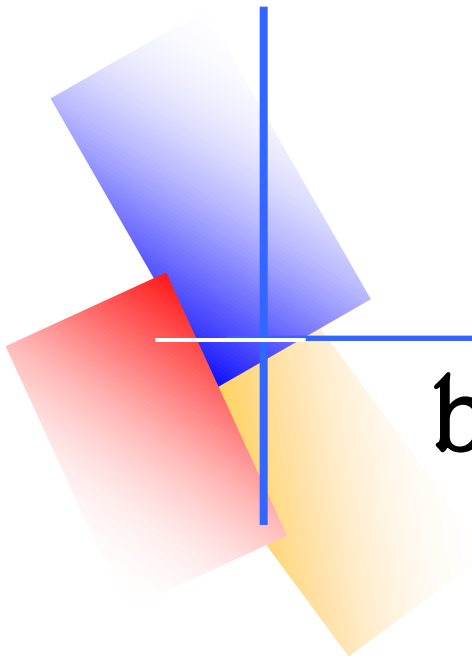


L'interaction de l'insuline et les hormones thyroïdiennes dans la régulation du métabolisme du glucose est toujours une question de débat, les hormones de la thyroïde sont généralement considérées comme antagonistes de l'action de l'insuline sur l'homéostasie du glucose.

Nos résultats suggèrent qu'une faible et basse fonction thyroïdienne est liée à un risque accru d'une dyslipidémie, un hyperinsulinémie et une insulino-résistance marquée par une augmentation de l'indice HOMA-IR, avec un risque de la progression vers le diabète sucré comme conséquence d'un épuisement pancréatique et un stress oxydatif caractérisé par une augmentation de MDA et des enzymes antioxydantes (GSH-Px, catalase et SOD).

En effet, un traitement spécifique de l'insulino-résistance avant l'installation d'un diabète chez ces patients à risque permettrait une probable diminution de la morbidité.

Plus de recherche sont nécessaires pour confirmer ces résultats actuels dans diverses populations



Références

---

bibliographiques

**A**

**Alexander Iwen K, Schroder E, Brabant G.** Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *European thyroid Journal*, 2013 ; 2 : 83-92.

**An J H, Song K H, Kim D L, Kim S K.** Effects of thyroid hormone withdrawal on metabolic and cardiovascular parameters during radioactive iodine therapy in differentiated thyroid cancer. *Journal of International Medical Research*, 2017 ; 45(1) 38-50.

**Antuna-Puente B, Fere B, Fellahi S, Bastard JP.** Obésité, inflammation et insulino-résistance : quel rôle pour les adipokines, *Thérapie*, 2007, 62 (4):285-292.

**Arbaoui O.** Etude de quelques paramètres biochimiques chez des patientes atteintes d'hypothyroïdie dans la région de Tlemcen. Thèse de doctorat Université Abou Bakr Belkaid Tlemcen, 2016, Page : 3-14.

**Avignon A, Monnier L.** Insulino-sensibilité et situations de stress. *Diabète Metabo*, 2001 ; 27(2) : 233-238.

**Aydogdu A, Yigit Karakas A, Erkus E, Altıparmak I H, Savık E, Ulas T, Sabuncu T.** Epicardial fat thickness and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Médecine Science*, 2017; 13(2) : 383–389.

**B**

**Babar M,** gériatrie. Principaux processus. Edition Estem, (2010) P : 76.

**Barquissau V et Morio B.** Physiopathologie de l'insulino-résistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2011 ; 25 : 114-130.

**Barr E L M, Cameron A J, Balkau B et al.,** HOMA insulino-sensibilité index and the risk of all-cause mortality and cardiovascular disease events in the general population: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) study. *Diabetologia*, 2010 ; 53:79-88

**Beaudeau J I, Durand.** Biochimie médicale marqueurs actuels et perspectives. Edition Médecine Science, 2011, page : 463-466.

**Berrached N.** Etude des paramètres du stress oxydatif chez des patientes atteintes d'hypothyroïdie dans la région de Tlemcen. Thèse de doctorat Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, 2017, page : 38.

**Bihan H.** Stress oxydatif, insulino-sécrétion et insulino-résistance. Elsevier Masson, 2002 ; 63(1) :1-2.

**Biolo G, Declan Fleming RY, Wolfe RR.** Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle. *J Clin Invest*, 1995, 95 : 811-819.

**Brecque D.** Stéatose hépatique non alcoolique et stéato-hépatite non alcoolique. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2012: 1-32.

**Brenta G,** Why Can Insulin Resistance Be a Natural Consequence of Thyroid Dysfunction. *Journal of Thyroid Research*, 2011, 1-9.

## T

---

**Campos et Casado.** Oxidative stress, thyroid dysfunction & Down syndrome. *India Journal of Medical Research*, 2015; 142(2): 113–119.

**Capeau J.** Signalisation insuline en physiologie et pathologie. UE Métabolisme énergétique P ferré 2006

**Capeau J.** Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Medecine science*, 2003, 19 : 834-839.

**Chambrier C, Laville M, Rhzioual Berrada K, Odeon M, Bouletreau P, Beylot M.** Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. *Clin Sci (Colch)*, 2000, 99, 321-328.

**Chaoxun W,** The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus And Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research*, 2013 : 1-9.

**Cheserek M J , Wu G R , Ntazinda A , Shi Y H, Shen L Y et Le G W.** Association Between Thyroid Hormones, Lipids And Oxidative Stress Markers In Subclinical Hypothyroidism. *J Med Biochem*, 2015, 34(3): 323–331.

**Chubb SA, Davis WA, Davis TM.** Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: The Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90(53) : 17-20.

**Clement K, Viguerie N, Diehn M, Alizadeh A, Barbe P, Thalamas C.** In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone. *Genome Res*, 2002 ; 12:281-291.

**Collard j.** l'hyperthyroïdie féline. *Endocrinologie*, 2007 ; 7 : 5-7.

**Costa M, Potvin S, Beauregard G, Rabasa-Lhoret R.** Mesurer l'insulinorésistance en pratique quotidienne et en recherche. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2004 ;16(9) : 455-460.

## D

---

**Das, K. et Chainy, G.** Thyroid hormone influences antioxidant defense system in adult rat brain. *Neurochemical research*, 2004 ; 29, 1755-1766.

**Dellater J, Durand G, Jardillier J C.** Biochimie pathologie. Flammarion printed. France. flammarion médecine-science.2003.p :181-191.0763-4374.

**Delattre J, Gardes M et Jore D.** Stress oxydant et diabète sucré. *Journal de la Société de biologie*, 2001; 195 (4) : 376-375.

**Derouiche S, Djouadi A.** An evaluation of stress oxidative and serum electrolytes in female hypothyroid patients. *International Journal of Biological & Medical Research*, 2017;8(1):5861-5865.

## E

---

**Gaborit B.** Hormone production. 2014 ; 9: p12.

**Gauche A S.** Thyroxine (totale et libre) et tri-iodothyronine (totale et libre). *Biologie Médicale*, 2014 :1-6.

**Grimsrud P A, Xie H, Griffin T J, Bernlohr D A.** Oxidative stress and covalent modification of protein with bioactive aldehydes. *Journal of Biological Chemistry*, 2008 ; 283 : 21837-21841.

**Germain Monabeka H, Ondzotto G, Peko JF, P Kibeke P, E Bouenizabila E, Nsakala-Kibangou N.** La pathologie thyroïdienne au Centre hospitalier universitaire de Brazzaville. *John Libbey Eurotext*, 2005 ; 15(1) : 37-40.

**Gérard R,** hypothyroïdie. *Endocrinologie métabolique*, 2003-2005, page:1-15.

**Goharbari M H , Shadboorestan A et Abdollahi M.** Inhibitory Effects of Thyroid Hormones on Mitochondrial Oxidative Stress. *International Journal of Pharmacology*, 2016, 12 (3): 249-261.

**Grimaldi A.** Traité de diabétologie. Edition Médecine-Sciences Flammarion. 2005, page : 54-109.

**Guillausseau P-J.** physiopathologie du diabète de type 2. Elsevier masson, 2010, page : 26-32.

**Guillermo V.A, Bridget M, José G. Soñanez O, Daisuke N, Akira N, Rudy M. Ortiz,** Exogenous Thyroxine Improves Glucose Intolerance in Insulin Resistant Rats. *Journal of Endocrinol.* 2017, 232(3) : 501–511.

**H**

---

**Haghi A R, Solhjool M, Tavakoli M H.** Correlation Between Subclinical Hypothyroidism and Dyslipidemia. *Iranian Journal of Pathology*, 2017; 12(2): 106-111.

**Heripret, D.** Hypothyroïdie canine : le diagnostic et ses difficultés. *Le Point Vétérinaire, Endocrinologie clinique*, (2000) ; 3: 87-93.

**Horm F, Lindenmeier G, Grillhosl G, Mac I, Berghold S, Schneider N, Munster B.** Biochimie humaine. Médecine science flammation, 2005 : 353-358.

**I**

---

**Idelman S, Verdeti J.** Endocrinologie et communications cellulaires. EDP science. 2000. P : 200-219, 208-307.

**J**

---

**Joseph-Bravo P, Jaimes-Hoy L, Uribe RM, Charli JL.** 60 years of neuroendocrinology: TRH, the first hypothalamic releasing hormone isolated: control of the pituitary-thyroid axis. *J Endocrinol*, 2015 ; 226: 85-100.

**K**

---

**Kapadia KB, Bhatt PA, Shah JS.** Association between altered thyroid state and insulin resistance. *J Pharmacol Pharmacotherap.* 2012, 3: 156-160.

**Kaplan A. Urea.** Kaplan A et al. The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton. *Clin. Chem*, 1984; pp 1257-1260 and 437 and 418.

**Keşkek SO, Kırım S, Kaya K, Canataroğlu A.** The Effects of Thyroid Dysfunctions on Insulin Resistance in Patients with Hepatosteatosis. *Clin Exp Med*, 2014, 23 (6) : 913-918.

**Khalifa. S.** Le diabète sucré 3<sup>ème</sup> édition. Inessmd'alger, 2009, page : 16-17.

## L

---

**Léclère J, orgiazzi J, rousset b, schlienger J. L, Wémeau J. L,** la thyroïde scientifique et médicale. elsevier, 2001, page : 12.

**Lefebvre J. Wemeau J L.** Dewailly. Endocrinologie 3<sup>ème</sup>. Maloine, 1990, page : 58.

**Léger J, polekM.** L'hypothyroïdie congénitale. Alliance maladies rares, 2007, page 1-8.

**Leprat J, Joly J, Kuhn J M.** Les thyrotoxicoses: étude sémiologique et biologique. *Encycl Med Chir*; Paris; Glandes endocrines-Nutrition, 1984, 9 : 1-10.

**Liu Y, Q Zhang Q.** Periodontitis aggravated pancreatic b-cell dysfunction in diabetic mice through interleukin-12 regulation on Klotho. *Journal of Diabète Investigation*, 2016; 7: 303-311.

**Luyckx FH, Scheen AJ.** L'hyperglycémie provoquée par voie orale. Etude de la sécrétion, de la clairance et de l'action de l'insuline, et du rétrocontrôle par les hormones de la contre-régulation. *Immunoanal Biol Spéc*, 2003; 18: 185-190

## M

---

**Magnan C, Ktorza A.** Production et sécrétion de par la cellule B pancréatique. *Endocrinologie nutrition*. 2005. p:1-15.

**Muller M J, Moring J, Seitz H J.** Experimental hyperthyroidism does not induce hepatic insulin resistance in the miniature pig. *Biochem. J*, 1986 ; 234 : 537-541

**Marcin G, Joanna G, Roman J.** Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynologia Polska*, 2014 ; 65(1) : 70-76.

**Mario A, Pisarev.** Interrelationships between the pancreas and the thyroid. *Endocrinology, Diabetes, Obesity*, 2010 ; 17:437-439.

**Martinez B and Ortiz R M.** Thyroid Hormone Regulation and Insulin Resistance: Insights From Animals Naturally Adapted to Fasting. *Physiology*, 2017 ; 32: 141-151.

**Messarrah M, Saoudi M, Boumendjel A, Boulakouda M S, Feki A.** Oxidative stress induced by thyroiddysfunction in rat erythrocytes and heart. Elsevier, 2010, 31 (2011) 33-41.

**Mimouni ZS.** Le diabète sucré. A l'usage des étudiantes en médecine et des médecins praticiens, 2008, p : 53

**Mouraux T.** Le tissu adipeux: un bout de gras se découvre intelligent. *Percentile*, 2007, 12(3) :60-65.

## N

---

**Naito, H.K. Cholesterol. Kaplan, A et al.**The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton.*Clin. Chem*,1984; pp 437-11206 .

## P

---

**Peppa M, Betsi G, Dimitriadis G.** LipidAbnormalities and CardiometabolicRisk in Patients withOvert and SubclinicalThyroidDisease. *Journal of Lipids*, 2011 ; 1-9.

**Proud CG.** Regulation of protein synthesis by insulin. *Biochemical Society Transactions*, 2006; 34(2): 213-216.

## R

---

**Rastgooyehaghi A, Solhjoo M, Tavakoli M, H.** Corrélation entre l'hypothyroïdie subclinique et la dyslipidémie. *iranian journal pathologie*, 2017, 12 : 106 -111.

**Rezzonico J, Niepomnische H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, et Brenta G.** The association of insulinresistancewithsubclinicalthyrotoxicosis, *Thyroid*, 2011 ; 21(9) : 945-949.

**Rleu M, Bricaire H.** Les hyperthyroïdies: Aspects étiologiques. *Encycl Med Chir; Paris; Glandes endocrines-Nutrition*, 1984 ; 9 : 1-12.

## S

---

**Sears B, Perry M.** The role of fattyacids in insulinresistance. *Lipids in Health and Disease*, 2015 ; 14(121) : 1-9.



**Senthil S, Veerappan R., Rao M R. et Pugalendi K.** Oxidative stress and antioxidants in patients withcardiogenicshockcomplicating acute myocardialinfarction. *ClinicaChimica Acta*, 2004 ; 348, 131-137.

**Shi X, Lin M, Liu C, Xiao F, Liu Y, Huang P, Zeng X, Yan B, Liu S, Li X, Yang S, Li X and Li Z.** Elevatedcirculatingirisinisassociatedwithlowerrisk of insulinresistance: association and path analyses of obese Chineseadults. *BMC Endocrine Disorders*, 2016, 16:44, p:1-8.

**Singh BM, Goswami B, Mallika V.** Association BetweenInsulinResistance and Hypothyroidism in FemalesAttending a Tertiary Care Hospital. *Indian J Clin Biochem* 2010;25:141-5.

**Stralin P, Karlsson K, Johansson B O et Marklund S L.** The interstitium of the humanarterialwallcontainsvery large amounts of extracellularsuperoxidedismutase. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascularbiology*, 1995 ; 15 : 2032-2036.

**J**

---

**Tramalloni J, Monpeysen H.** Echographie de la thyroïde. (2006).

**T**

---

**Vaidya B, Williams G R,Abraham P, Pearce S H.** Radioiodinetreatment for benignthyroiddisorders : resultsof a nationwidesurvey of UKendocrinologists. *Clinicalendocrinology*, 2008 ; 68(5) : 814-820.

**Vergès B.** Insulinosensibilité et lipides. *DiabeteMetab*, 2001; 27: 223-227.

**Vlaeminc k-GuillemV, Wémeau JL.** Les récepteurs des hormones thyroïdiennes : implications en physiologie et pathologie.*Métabolismes Hormones Nutrition*, 2002, VI, n° 3.

**W**

---

**Wallace TM, Levy JC, Matthews DR.** Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1487-1495

**Wang C C et Reusch J E B.**Diabetes and cardiovasculardisease: changing the focus fromglycemic control to improving long-termsurvival, *The American Journal of Cardiology*, 2012 ; 110(9) : 58-68.

**Wémeau J L.** les maladies de le thyroïde. Elsevier, 2010, page : 6.

**White MF.** The insulinsignalling system and the IRS proteins. *Diabetologia*, 1997; 40 :2-17.

**Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burke JF.** Glucose metabolism in severelyburned patients. *Metabolism*, 1979, 28, 1031-1039

**Y**

**Yu H, Yang Y, Zhang M, Lu H, Zhang J, Wang H, Cianflone K.**Thyroïde status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroidsubjects, *Nutrition &Metabolism* 2006, 3:13 Page 1-8.

**Z**

---

**Zhang J, Liu F.** Tissue-specificInsulinSignaling in the Regulation ofMetabolism and Aging. *IUBMB Life*, 2014 ; 66(7): 485–495

**Zheng Y, Yamada H, Sakamoto K, Horita S, Kunimi M, EndoY, Li Y, Tobe K, Terauchi Y, Kadowaki T, Seki G, and Fujita T.**Roles of InsulinReceptorSubstrates in Insulin-Induced Stimulation of Renal Proximal Bicarbonate Absorption. *Journal American Society of Nephrology*. 2005. 16: 2288-2295.



<b>Présenté par :</b> BOUDEBABA Samira CHEBCHOUB Fatiha	Encadreur: Dr. DERAÏ. E
	Date soutenance: 9/07/2018
<b>Etude clinicobiologique de la relation dysthyroïdie – insulino-résistance</b>	
<b>Nature du diplôme :</b> master en biologie <b>Option :</b> biologie moléculaire et cellulaire	
<b>Résumé</b>	
<p>La dysthyroïdie c'est un groupe de pathologies fréquentes chez les femmes. Elle est à l'origine des perturbations métaboliques : la dyslipidémie, l'obésité et l'insulino-résistance. ces perturbations métaboliques engendrent des modifications du statut oxydant/antioxydant.</p>	
<p>L'objectif de notre travail est d'étudier la relation entre la dysthyroïdie et l'insulino-résistance</p>	
<p>Une étude clinicobiologique est menée auprès de 30 femmes dont 10 femmes témoins (Euthyroïdiennes), 10 femmes hypothyroïdiennes et 10 femmes hyperthyroïdiennes. Un bilan de l'insulino-résistance (Glycémie ajeun, insuliniémie et l'indice HOMA-IR), un bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL et LDL), bilan thyroïdien (TSH, LT3 et LT4) et le statut oxydant/antioxydant (MDA, l'activité de la CAT et de la SOD et laGSH-GPX) ont été explorés chez les femmes dysthyroïdiennes et les témoins.</p>	
<p>Les résultats montrent que 63,6 % les femmes hypothyroïdiennes est 33,3% femmes hyperthyroïdiennes sont insulino-résistantes, contre 0% dans le groupe témoin , cette insulino-résistance caractérisée par : une glycémie normale, une hyperinsuliniémie, avec une hyperlipidémie et des anomalies du statut redox (une élévation de la peroxydation lipidique et le système antioxydant). En conclusion la dysthyroïdie est associée à des anomalies métaboliques essentiellement une insulino-résistance un déséquilibre de la balance oxydante/antioxydante marquée par une augmentation des biomarqueurs du stress oxydatif.</p>	
<p><b>Mots clés :</b> Hypothyroïdie, Hyperthyroïdie, Insulino-résistance, Stress oxydant</p>	
<b>Abstract</b>	
<p>Dysthyroidism is a group of common pathologies in women. It is at the origin of metabolic disturbances: dyslipidemia, obesity and insulin resistance, these metabolic disturbances cause changes in the oxidant / antioxidant status. The aim of our work is to study the relationship between dysthyroidism and insulin resistance</p>	
<p>A clinical study was conducted in 30 women including 10 control women (Euthyroid), 10 hypothyroid women and 10 hyperthyroid women. An assessment of insulin resistance (A glycemia, insulinemia and HOMA-IR index), of lipid (triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL), thyroid status (TSH, LT3 and LT4) and oxidative / antioxidant status (MDA, CAT and SOD activity and GSH-GPX) were explored in dysthyroid women and controls. The results show that 63.6% hypothyroid women and 33.3% hyperthyroid women are insulin-resistant, compared to 0% in the control group, this insulin resistance characterized by: normal blood glucose, hyperinsulinemia, hyperlipidemia and abnormalities of redox status (an elevation of lipid peroxidation and the antioxidant system). In conclusion, dysthyroidism is associated with metabolic abnormalities essentially insulin resistance an imbalance of the oxidative / antioxidant balance marked by an increase in biomarkers of oxidative stress</p>	
<p><b>Key words:</b> Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Insulino-résistance, Oxidative stress</p>	
<b>ملخص</b>	
<p>أمراض الغدة الدرقية من أكثر الأمراض الشائعة عند النساء، و هي أصل الاضطرابات الايضية كارتفاع نسبة الدهون، السمنة، ومقاومة الانسولين هذه الاضطرابات تؤدي الى تغيرات في حالة المؤكسدات / ومضادات الاكسدة . الهدف من هذا البحث هو دراسة العلاقة بين امراض الغدة الدرقية و مقاومة الانسولين.</p> <p>اجرينا دراسة سريرية بيولوجية على 30 امرأة، 10 نساء سليمات يمثلن الفوج الشاهد، 10 نساء مصابات بقصور الغدة الدرقية و 10 نساء مصابات بفرط الغدة الدرقية، قمنا بإجراء تحاليل لاختبار مقاومة الانسولين تتمثل في (نسبة السكر في الدم، ومؤشر مقاومة الانسولين ) اختبار الدهون (الكوليسترول الكلي، الغليسيريدات الثلاثية، الكوليسترول عالي الكثافة والمنخفض الكثافة)، بالإضافة الى اختبارات وظائف الغدة الدرقية (TSH، T3، T4 الحرة)، وحالة الاكسدة/مضادات الاكسدة بينت النتائج ان 63.6% من النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية و 33.3% من المصابات بفرط الغدة الدرقية هن مصابات بمقاومة الانسولين مقابل 00% اصابة في الفوج الشاهد هذه المقاومة تتميز بـ :شبه سكر عادية، ارتفاع نسبة الانسولين في الدم، اضطراب في نسبة الدهون، واختلال توازن نظام الاكسدة /مضادات الاكسدة.</p> <p>نستنتج أن: أمراض الغدة الدرقية مرتبطة باضطرابات ايضية اهمها: مقاومة الانسولين اختلال توازن الاكسدة ومضادات الاكسدة عن طريق ارتفاع معايير الاجهاد التاكسدي.</p> <p><b>الكلمات المفتاحية:</b> قصور الغدة الدرقية، فرط افراز الغدة الدرقية، مقاومة الانسولين، الاجهاد التاكسدي.</p>	

