

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCCEN



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de
la Terre et de l'Univers
Département de Biologie
Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de
la Nutrition

MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MASTER

Option : Physiopathologie Cellulaire

***Marqueurs pro oxydatifs chez une
population atteinte d'hypothyroïdie***

Présenté par : *M^{lle} BOUANANI Rahma*

Soutenu le : 11/06/2014

Devant le jury suivant :

Présidente : M^{me} LOUKIDI B

Maître de conférences B, Université Tlemccen.

Examinatrice : M^{me} HADDEM N

Maître de conférences A, Université Tlemccen.

Promotrice : M^{me} GUERMOUCHE B

Maître de conférences B, Université Tlemccen.

2013 - 2014

Dédicaces

Aux prunelles de mes yeux, mes parents qui m'ont toujours soutenus, et qui ont tout sacrifié pour mes études, tout le mérite leurs revient. Qu'ils trouvent ici ma sincère reconnaissance et mon amour, Si aujourd'hui j'ai réussi c'est pour vous et grâce à vous, merci de nous avoir donné tant de forces et d'avoir été toujours là pour nous.

A mes chers frères Youçef et Adlène, et ma chère sœur Bouchra,

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, et ma grande mère,

A Khadra et Soumia, pour leurs aides et leurs disponibilités pendant tous les moments,

A mes amis (es) Hanan, Abba, Asma, Ahlem, Halima, Souhir, Karim, Fodil, Youcef pour leurs aides et leur soutien moral,

A toute la promotion de physiopathologie cellulaire 2013-2014,

Et à tous les enseignants et enseignantes qui ont contribué à ma formation

Remerciements

Avant tout, je remercie DIEU de m'avoir assisté pour réaliser ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement mon encadreur «M^{me} GUERMOUCHE. B», professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir dirigé et guidé tout le long de ce travail. Ses conseils et ses remarques constructifs étaient très bénéfiques pour mon travail. Son soutien permanent ainsi que sa disponibilité pour l'achèvement de ce travail m'ont été très favorables. Je lui témoigne ma gratitude pour sa patience et son soutien.

J'adresse mes plus sincères remerciements à «M^{me} LOUKIDI.B », maître de conférences B à l'Université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de jury. J'aimerais lui manifester ma profonde gratitude.

Je remercie également «M^{me} HADDAM. », Maître de conférences A à l'université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner ce mémoire.

J'exprime mes remerciements à « M^{me} MOKHTARI. N», Maître de conférences A à l'Université de Tlemcen, pour son aide dans l'analyse statistique.

Un grand merci pour tout le personnel de service de médecine nucléaire de l'hôpital de Tlemcen (CHU), exceptionnellement l'endocrinologue « M^{me} KHLIL. » et « M^r BOUAID.F » pour leur sympathie et leur serviabilité,

Ce travail n'aurait pu aboutir sans l'aide de nombreuses personnes. Que me pardonnent celles que j'oublie ici. J'exprime toute ma sympathie à l'ensemble des membres du laboratoire «PPABIONUT», mais j'adresse une pensée particulière à M^{elle} khawla , M^{elle} Fouzia, M^{elle} Djamila, M^{me} Fatima, ingénieurs de laboratoire , qui m'ont énormément aidé pendant ce travail.

Enfin, je remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

LISTE DES FIGURES

Figures01 : Situation de la glande thyroïde.

Figures02 : Coupe histologique de la glande thyroïde.

Figures03 : Origine des hormones thyroïdiennes.

Figures04 : Synthèse, stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Figure 05 : Régulation de synthèse des hormones thyroïdiennes.

Figures06 : Teneurs érythrocytaires en MDA chez des patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et d'autres non traitées comparée aux témoins.

Figures07 : Teneurs plasmatiques en MDA chez des patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et d'autres non traitées comparée aux témoins.

Figures08 : Teneurs érythrocytaires en CATASE chez des patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et d'autres non traitées comparée aux témoins.

Figures09 : Teneurs érythrocytaires en GSH chez des patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et d'autres non traitées comparée aux témoins.

Figures10 : Teneurs plasmatiques en GSH chez des patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et d'autres non traitées comparée aux témoins.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : caractéristiques des populations étudiées.

Tableau A1 : Valeurs moyennes des paramètres pro oxydants chez les patientes hypothyroïdiennes traitées et non traitées, et chez les témoins.

LISTE DES ABREVIATIONS

AGPI : Acide gras poly insaturé.

CAT : Catalase.

DIT : di-iodotyrosine.

DTNB : 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque réactif d'ELLMAN.

EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique.

ERA : Espèces réactives azotées.

ERO : Espèces réactives oxygénées.

Fe⁺⁺ : Fer ferreux.

GSH : Glutathion réduit.

GSH-Px : Glutathion peroxydase.

H₂O : Eau.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HT : Hypothyroïdie traitée.

HTh : hormones thyroïdiennes.

HNT : Hypothyroïdie non traitée.

I⁻ : Ion iodure.

IMC : Indice de masse corporelle.

LT₄ : Lévothyroxine.

LT₃ : Lévothriiodothyronine.

MDA : Malondialdéhyde.

MIT : Mono-iodotyrosine.

Na⁺ : Ion sodium.

NADH : nicotinamide adénine dinucléotide réduit.

O₂ : Oxygène.

O[•]₂: anion superoxyde.

OH[•]: Radical hydroxyle

RL : Radicaux libres.

rT 3 : Réserve tri-iodothyronine.

SOD : Super-Oxyde Dismutase.

T3 : Tri iodo thyronine.

T4 : Tétra iodo thyronine.

T4L : Tyroxine libre.

TBA : Acide thiobarbiturique.

TBG : Thyroxin Binding Globulin.

TBPA : Thyroxin Binding Pre-Albumin.

Tg : Thyroglobuline.

TiO SO₄: Titanium Oxysulfate.

TNB : Acide thionitrobenzoiqque.

TPO : Thyroperoxydase.

TRH : Thyrolibérine.

TSH : Thyréostimuline.

UV : Ultra violets.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : ETAT ACTUEL DE SUJET	
1. La glande thyroïde.....	3
1.1. Anatomie.....	3
1.2. Histologie	3
1.3. Physiologie	7
1.3.1 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	5
1.3.2 Transport des HTh.....	8
1.3.3 Métabolisme des HTh.....	8
1.3.4 Elimination des HTh.....	8
1.3.5 Mécanisme d'action des HTh.....	9
1.3.6 Régulation de synthèse des HTh.....	9
1.3.7 Effets physiologiques des HTh.....	11
II. Hypothyroïdie	12
II.1. Définition et étiologie.....	12
II.2. Symptomatologie.....	12
II.2.1. Signes d'hypométabolisme.....	13
II.2.2. Signes de myxœdème.....	13
II.3 Facteurs de risques.....	14
II.4 Diagnostic.....	14
II.5 Traitement.....	15
III. Stress oxydatif dans la pathologie d'hypothyroïdie.....	16
III.1. Stress oxydatif-Radicaux libres.....	16
III.2 Système de défense antioxydants.....	17
III.2.1 Système antioxydants enzymatiques.....	17
III.2.1.1 Superoxyde dismutase.....	17

III.2.1.2 Glutathion peroxyde.....	17
III.2.1.3 Catalase.....	17
III.2.2. Système antioxydants non enzymatiques.....	18
III.2.2.1 Glutathion réduit (GSH).....	18
III.2.2.2 L'acide urique.....	18
III.2.2.3 La vitamine C.....	18
III.2.2.4 La vitamine E.....	19
III.2. 3 Autres antioxydants.....	19

DEUXIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODES

1. Population étudiée.....	20
2. Prélèvement et préparation des échantillons.....	20
3. Détermination du statut oxydant.....	21
3.1 Dosage de Malondialdéhyde (MDA) plasmatique et érythrocytaire.....	21
3.2 Evaluation de l'activité enzymatique de la CATALASE érythrocytaire.....	21
3.3 Dosage de Glutathion réduit (GSH) plasmatique et érythrocytaire.....	22
4. Analyses statistiques.....	22

TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET INTERPRETATION

1. Caractéristiques des populations étudiées.....	23
2. Les marqueurs pro oxydants.....	25
2.1 Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en MDA.....	25
2.2 Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en CATALASE.....	26
2.3 Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en GSH.....	26

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

.....	28
-------	----

CONCLUSION.....	31
------------------------	-----------

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....	32
--	-----------

ANNEXE.....	37
--------------------	-----------

INTRODUCTION

La pathologie thyroïdienne est un motif fréquent de consultations en soins primaires, sa découverte constitue une source d'angoisse chez les patients. Cette médiatisation autour de la thyroïde, combinée aux progrès considérables en matière de physiopathologie thyroïdienne et de techniques d'analyses biologiques peut expliquer sa grande place dans les examens biologiques. **(LECLERCQ, 2010)**

L'hypothyroïdie constitue la plus fréquente de ces pathologies. Elle se définit par une insuffisance de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde, responsable d'un état d'hypométabolisme. Elle est liée le plus souvent à une atteinte primitivement thyroïdienne, et de façon plus exceptionnelle à un défaut de sécrétion ou d'activité de la TSH hypophysaire. **(LADSOUS, 2009)**

Cette pathologie endocrinienne est prédominée par le sexe féminin d'ordre de 3 à 4 femmes pour un homme ; elle touche plus souvent les femmes de plus de 50 ans. On estime qu'environ 4 à 8% de la population est atteinte d'hypothyroïdie **(TOURAINÉ, 2012)**, mais cette prévalence reste variable d'un pays à l'autre et dans le même pays, d'une région à l'autre. **(ADA et al., 2003)**

Elle est encore plus fréquente dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse où elles constituent un véritable problème de santé publique, de symptomatologie peu bruyante, l'hypothyroïdie est souvent reconnue tardivement bien que leur diagnostic biologique soit simple. **(DURON, 2001)**

La thyroïde est un régulateur très précis de notre homéostasie et des variations très subtiles de son activité (dysthyroïdies) vont avoir des conséquences majeures sur l'ensemble de l'organisme. **(PEARCE, 2003)**

En dehors des affections touchant primitivement la thyroïde, divers facteurs généraux liés notamment à des maladies générales, des prises médicamenteuses, des polluants sont susceptibles d'influer sur le fonctionnement thyroïdien. **(DUNTAS, 2011)**

Parmi les principaux facteurs qui participent à l'installation de dysfonctionnements thyroïdiens on note le stress oxydatif, définit comme un mécanisme physiopathologique résultant d'un déséquilibre profond de la balance entre les prooxydants et les systèmes de défenses en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires souvent irréversibles. **(SILIART, 2007)**

La prise en charge d'hypothyroïdie est depuis de nombreuses années bien connue et bien maîtrisée et nécessite notamment l'utilisation de médicaments contenant des hormones thyroïdiennes, avec une bonne hygiène de vie. **(AMBERT, 2010)**

L'objectif de notre travail est de déterminer les marqueurs prooxydants (MDA, catalase, GSH) chez deux populations atteintes d'hypothyroïdie, une traitée et l'autre non traitée dans la Wilaya de TLEMEN, en comparaison avec une population saine.

PREMIERE PARTIE

Etat actuel de sujet

I. La glande thyroïde:**I.1. Anatomie:**

La thyroïde (du grec « thyreoeides », qui signifie « en forme de bouclier ») est une glande exclusivement endocrine située à la face antérieure du cou. Chez l'homme et de nombreux mammifères, elle est formée de deux lobes en position latéro-laryngée réunis par une mince lame de parenchyme glandulaire appelée « l'isthme » duquel se détache un lobe intermédiaire ou pyramide de Lalouette, ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon **(Figure 1). (LISSITZKY, 1989).**

C'est la plus volumineuse des glandes à sécrétion interne, En règle générale, elle pèse environ 30g chez l'homme adulte ; chaque lobe mesure environ 4cm de longueur par 1 à 2cm de largeur. Richement vascularisée, avec un débit sanguin de l'ordre de 4 à 6 ml.min⁻¹.g⁻¹. **(BROUET, 2011)**

I.2. Histologie :

D'environ 50 à 500 micromètres, le follicule thyroïdien est l'unité fonctionnelle de la glande. Elle est constituée de cellules folliculaires formant un épithélium simple délimitant l'espace folliculaire, qui contient la substance colloïde, visqueuse. Ces cellules, également appelées thyrocytes, synthétisent les hormones thyroïdiennes.

L'espace folliculaire, aussi appelé lumière folliculaire, est un compartiment clos dont l'étanchéité est assurée par la présence de jonctions intercellulaires appelées jonctions serrées (ou zonula occludens).

Ces jonctions forment une ceinture tout autour de chaque cellule. Elles constituent une barrière contre le passage de molécules entre les cellules et contre la diffusion de protéines ou de lipides. On note également la présence de cellules parafolliculaires à l'origine de la synthèse de calcitonine **(Figure 2). (DUTRIEUX, 2001)**

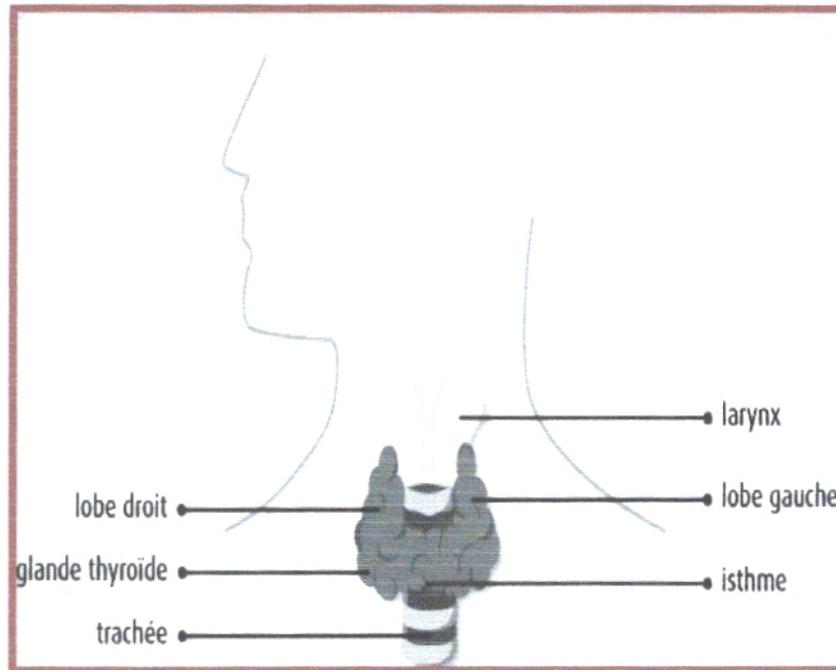


Figure 1 : Situation de la glande thyroïde
(BLANCHARD, 2009)

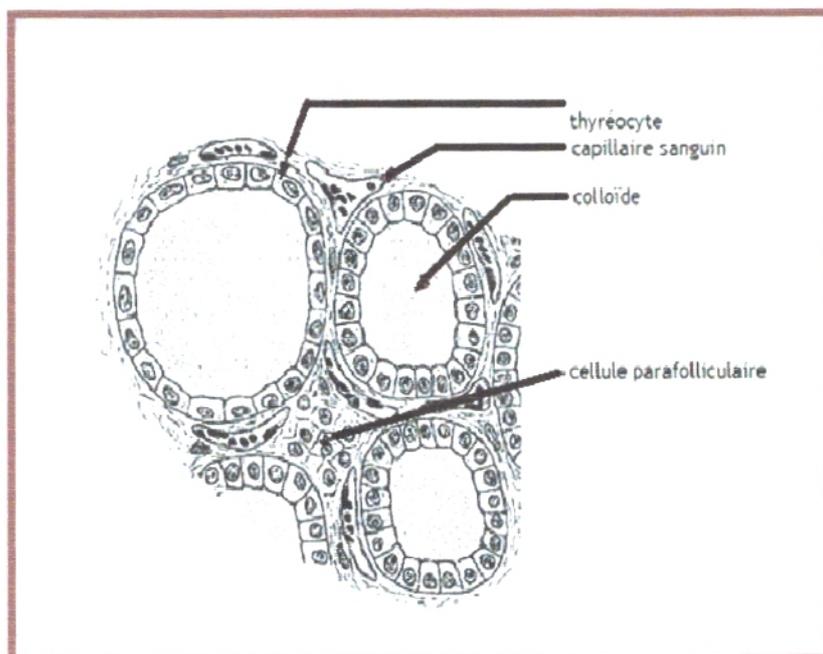


Figure 2 : Coupe histologique de la glande thyroïde
(AMBERT, 2010).

I.3. Physiologie :

I.3.1 Biosynthèse des hormones thyroïdienne:

Les hormones thyroïdiennes (HTh) T3 et T4 sont des dérivés tri- ou tétra-iodés d'un acide aminé : la L-thyronine. Cinq composés différents peuvent être synthétisés dans la thyroïde, ceux-ci se différenciant entre eux par le nombre et la position des iodures qui leur confèrent ou non une activité au niveau biologique. On distingue 3 formes métaboliques majeures (**Figure 3**):

- ❖ La T4 ou tétra-iodothyronine, peut être considérée comme une prohormone thyroïdienne. Elle est, sous cette forme, très faiblement active. Elle est iodée en 3, 5, 3' et 5'. Elle est aussi appelée L-thyroxine ou simplement thyroxine (Elle constitue 80% de la production totale).
- ❖ La T3 ou tri-iodothyronine, forme majeure et à activité la plus importante, elle est iodée en 3, 5 et 3'. Elle ne représente initialement que 20 % de la sécrétion totale d'hormones thyroïdiennes, mais est la seule forme véritablement active.
- ❖ La rT3 ou réserve tri-iodothyronine. C'est le métabolite inactif principal issu de la thyroxine, iodé en 3, 3' et 5'. C'est une des formes intermédiaires de dégradation de la thyroxine. (**MEDAILLE, 1996**)

Afin de permettre la production d'hormone thyroïdienne, l'ingestion d'iode est nécessaire. La synthèse des différents dérivés iodés va se faire au sein d'une grosse glycoprotéine constituée de différents acides aminés dont essentiellement de la tyrosine : La thyroglobuline. Celle-ci sera stockée au niveau du colloïde.

La synthèse des hormones se déroule en 6 étapes (**Figure4**) :

- a. **Captation de l'iodure plasmatique** par les thyrocytes grâce à un cotransporteur spécifique Na^+/I^- situé sur les cellules folliculaires. Grâce à ce co-transport, la concentration en I^- intracellulaire peut atteindre des niveaux 20 à 200 fois plus élevés que la concentration plasmatique.
- b. **Oxydation enzymatique des iodures** par la peroxydase, ancrée dans la membrane apicale. Une fois cette oxydation effectuée, l'iode sous forme moléculaire est capable de se fixer à la thyroglobuline.
- c. **Synthèse de la thyroglobuline (Tg)** qui se déroule dans les cellules folliculaires et est stockée dans le colloïde.

- d. Incorporation de l'iode à la thyroglobuline** et formation des dérivés mono-iodés (mono-iodotyrosine ou MIT) ou di-iodés (di-iodotyrosine ou DIT) qui sont les précurseurs des hormones T4 et T3.
- e. Couplage des MIT et des DIT** sous l'action d'une seconde peroxydase (différente de celle intervenant auparavant). On a alors formation d'une petite quantité de T3 (environ 20% de la production) et surtout de T4 (80% de la production). Le stockage de la thyroglobuline iodée va se faire dans le colloïde.
- f. Transfert de la thyroglobuline iodée à l'intérieur des cellules folliculaires.** La TSH intervient entre-autre dans ce transfert. Le colloïde est phagocyté sous forme de micro-goutelettes dans des vacuoles situées au pôle apical des thyrocytes et appelées phagosomes. Des endo et des exopeptidases vont alors hydrolyser la thyroglobuline iodée afin de permettre la libération de T3 et T4. On a ensuite libération des hormones dans le courant circulatoire au niveau des capillaires sanguins situés à proximité.
(HERIPRET, 2000)

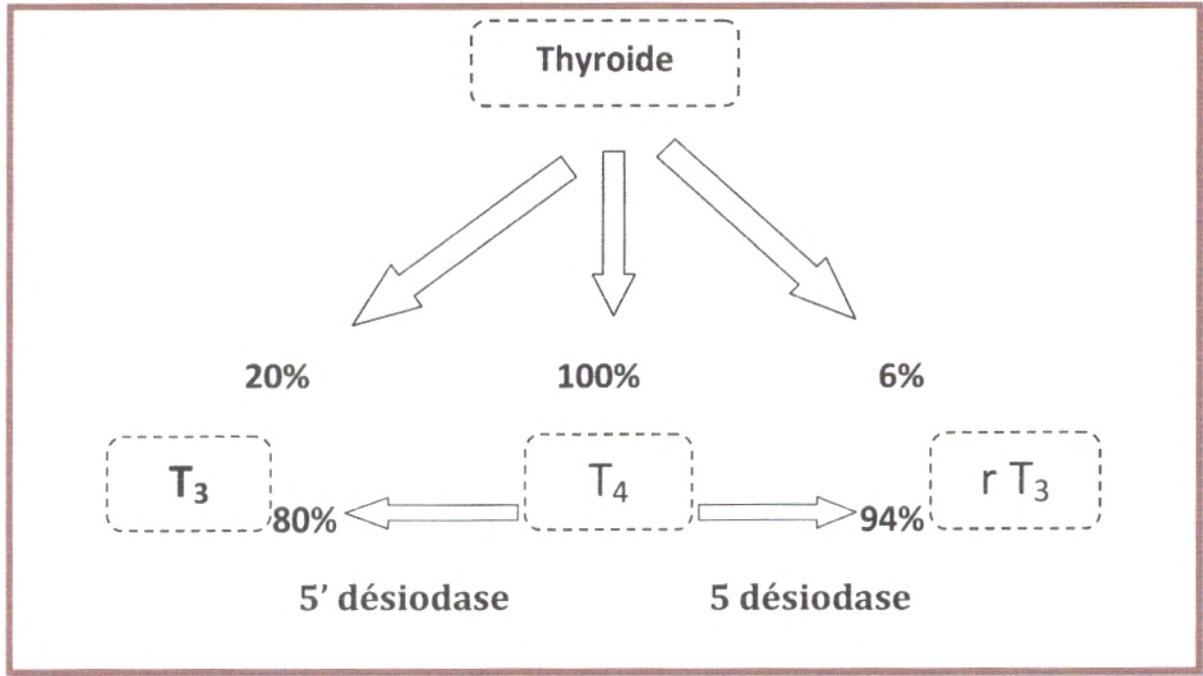


Figure 3: Origine des hormones thyroïdienne
(MARTIN 2007)

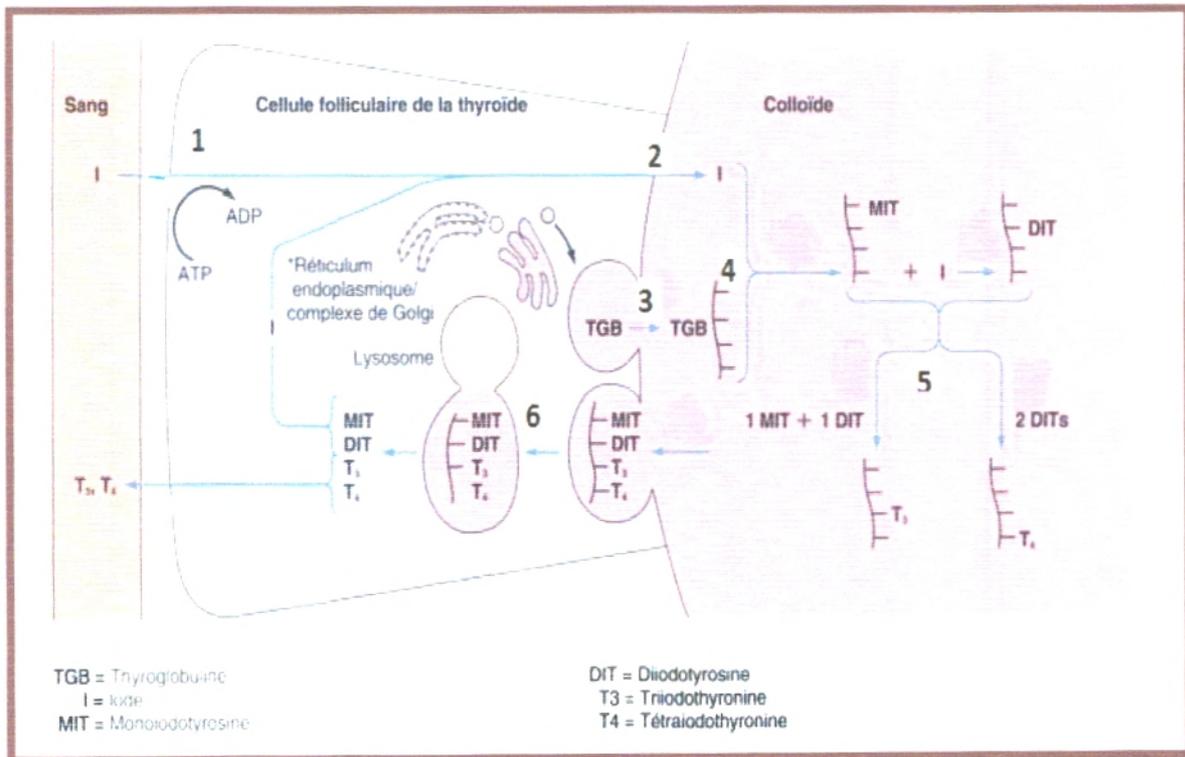


Figure 4 : Synthèse, stockage et sécrétion des HT
(SHERWOOD, 2006)

I.3.2 Transport des HTh :

La grande majorité des HTh (environ 99%) est liée à des protéines plasmatiques qui vont les transporter : la Thyroxin Binding Globulin (TBG) qui fixe 60% de la T4, et la Thyroxin Binding Pre-Albumin (TBPA) qui entre en jeu à hauteur de 17% pour la fixation des HTh. Des protéines de transport non spécifiques vont aussi entrer en jeu, notamment l'albumine (12%) et les High Density Lipoproteins (10%).

Moins de 0,5% de la T4 va se trouver sous sa forme libre, seule forme étant capable de se fixer sur les récepteurs cellulaires ou susceptibles d'être transformée en T3, forme véritablement active.

Concernant T3, entre 0,5 et 1% de la T3 totale se retrouve sous forme libre dans le torrent sanguin. La majorité de la T3 est donc liée et non disponible pour le métabolisme. **(FERGUSON, 1994)**

I.3.3 Métabolisme des HTh :

La forme T4 peut être considérée comme une forme de stockage et de transport de T3, étant donné que seule cette dernière va véritablement agir au niveau cellulaire. La transformation de T4 en T3 se fait par désiodation, celle-ci pouvant avoir lieu dans tous les tissus de l'organisme. Toutefois, les hépatocytes semblent avoir une capacité supérieure à celles des autres cellules pour la désiodation. Seul 20% de la T3 circulante a pour origine la thyroïde, les 80% restants vont être élaborés à partir de la transformation de T4. **(HOURT 2008).**

I.3.4 Elimination des HTh:

Les hormones thyroïdiennes possèdent plusieurs voies d'élimination. La majorité de l'élimination de ces hormones a lieu au niveau fécal, après désiodation, conjugaison en sulfates ou en glucuronides solubles, puis excrétion au niveau de la bile et passage dans le cycle entéro-hépatique. Une part de T3-T4 va aussi être éliminée par voie urinaire, mais cela ne représente qu'une minorité. **(HERIPRET, 2000)**

I.3.5 Mécanismes d'action HTh:

- ❖ **Sites d'actions nucléaires** : La T3 se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope ; le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique (**YEN, 2001**).
- ❖ **Sites d'actions extra nucléaires** : La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (facilitation du passage de substrat énergétique tel que le glucose et les acides aminés). Elle peut avoir également une action stimulatrice sur système nerveux sympathique en potentialisant l'action des catécholamines (**DILLMANN, 2002**)

I.3.6 Régulation de la synthèse des HTh:

La production d'hormones par la thyroïde est coordonnée par une glande du cerveau, l'hypophyse qui produit sa propre hormone, la thyroïdostimuline ou TSH. Cette hormone circule dans le sang et agit sur les cellules de la thyroïde provoquant une augmentation de la production de T3 et T4. Une partie de cette production, libérée dans le sang, retourne vers l'hypophyse. Cette dernière est informée en temps réel de la quantité d'hormones thyroïdiennes qui circulent dans le corps. L'hypophyse ajuste alors son action en augmentant ou diminuant la production de TSH par le biais d'une autre hormone hypothalamique, la thyrolibérine ou TRH. (**DUVAL, 1999**). La régulation de l'activité de la thyroïde fonctionne ainsi selon une boucle entre la thyroïde et l'hypophyse qui interagissent en fonction des besoins du corps. Il ne faut pas oublier qu'en plus de tous ces mécanismes, la régulation de l'hormonogénèse est bien plus complexe que ça, notamment au niveau de l'hypothalamus. Il n'est de plus pas possible de séparer le système endocrinien des systèmes nerveux et immunitaires. En effet, des neuromédiateurs tels que l'histamine, la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline, sécrétés par certains neurones centraux vont à leur tour agir sur l'hypothalamus et donc indirectement sur la production de TRH. Certaines cellules immunitaires peuvent aussi avoir la capacité de sécréter de la TSH (les lymphocytes T). On se retrouve donc en présence d'un équilibre permanent sous la dépendance de nombreuses interactions. La modification d'un seul de ces facteurs peut entraîner des modifications de sécrétion ce qui explique la fragilité du système sécrétoire thyroïdien. (**LIGER, 2004**)

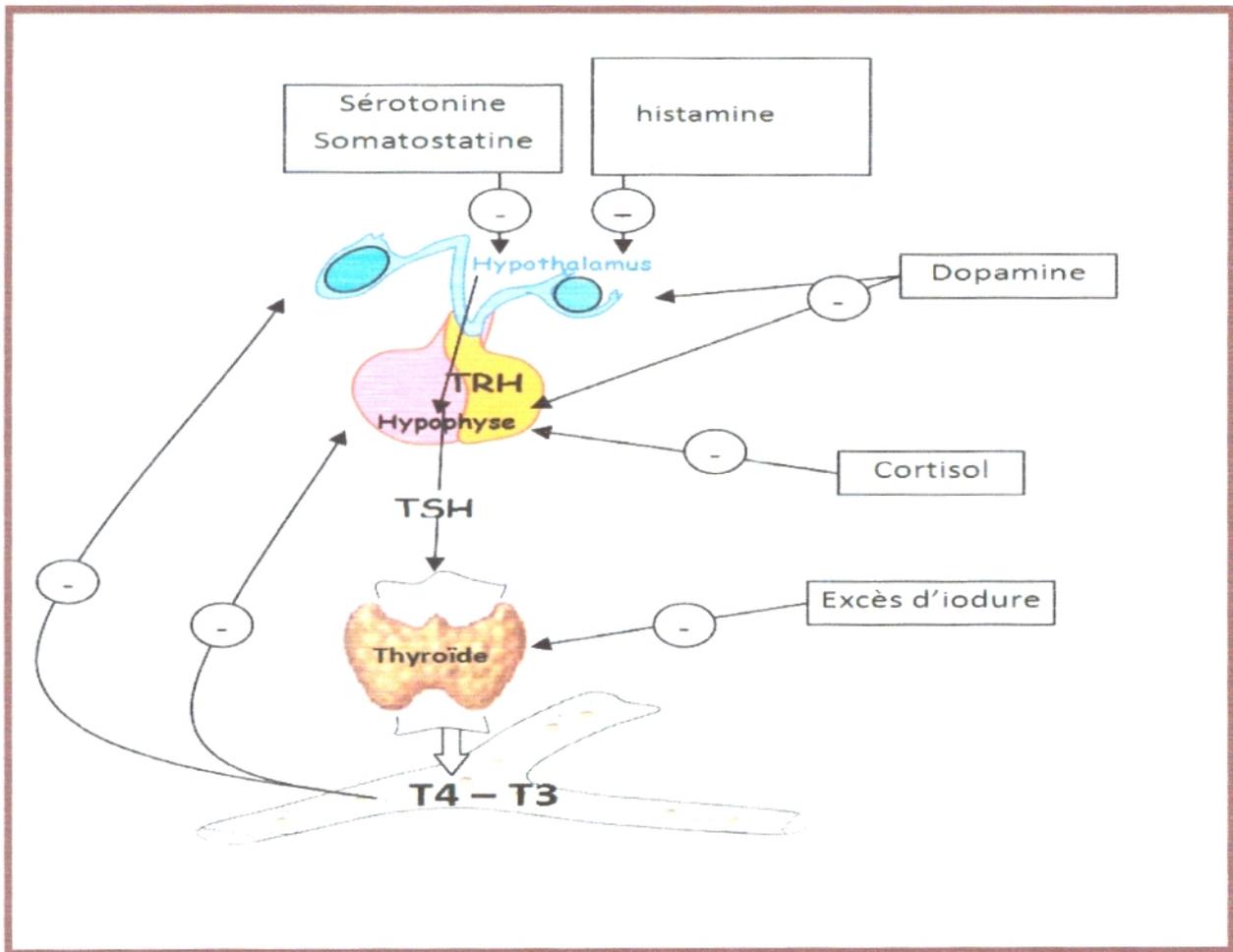


Figure05 : Régulation de synthèse des hormones thyroïdiennes.

(AMBERT 2010)

I.3.7 Effets physiologiques des HTh:

Les HTh agissent sur l'ensemble de l'organisme. Cette action passe par des récepteurs nucléaires modulant la transcription d'un certain nombre de gènes. Ces récepteurs ont une affinité quatre fois plus grande pour T3 que pour T4.

Les HTh ont un grand rôle dans l'homéostasie métabolique en agissant sur les métabolismes glucidiques, lipidiques et azotés. D'une manière générale, les HTh stimulent la lipolyse, la glycolyse et la gluconéogenèse. Elles agissent aussi particulièrement sur le métabolisme protéique, essentiellement sur le catabolisme. Par ailleurs, la T3 stimule l'action du système nerveux sympathique en potentialisant l'action des catécholamines. Ainsi, il faut noter que les HTh stimulent la calorigenèse en augmentant la consommation d'oxygène par les cellules grâce à leur action stimulatrice de la croissance et du développement mitochondrial.

Les HTh stimulent aussi l'activité et le développement musculaire en agissant sur l'expression de nombreuses protéines et enzymes nécessaires aux différents types de tissus musculaires. Cela est particulièrement perceptible au niveau du muscle cardiaque en augmentant le débit cardiaque, par la diminution de la résistance vasculaire périphérique.

Les HTh stimulent également le système nerveux, en particulier l'activité du système nerveux central.

Un autre grand domaine dans lequel les HTh ont un rôle important est le développement, la croissance et la différenciation de l'ensemble des tissus de l'organisme. Elles agissent pendant le développement fœtal et leur rôle reste très important après la naissance pour le développement du système nerveux, des os et de nombreux autres organes. **(PIKETTUM, 2001).**

II. L'hypothyroïdie :

II.1. Définition et étiologie :

L'hypothyroïdie est un état pathologique qui résulte de la carence en hormones thyroïdiennes. On distingue les hypothyroïdies d'origine primitivement thyroïdienne et les hypothyroïdies d'origine centrale, qui sont infiniment moins fréquentes (rapport de 1/1000), liées à un désordre des fonctions hypothalamo-hypophysaires.

Le grand nombre de mécanismes liés à la sécrétion d' HT par la glande thyroïde explique la diversité des étiologies mais surtout des symptômes de l'hypothyroïdie, évoqués par la suite.

Cependant, il est possible qu'une hypothyroïdie ne se traduise que par des anomalies biologiques, sans signe clinique évident. On parle alors d'hypothyroïdie infra-clinique ou fruste ou asymptomatique. A l'inverse, lorsque les signes d'hypothyroïdie sont francs, accompagné des anomalies biologiques correspondantes, on parle d'hypothyroïdie clinique ou patente. **(AACE, 2002).**

L'hypothyroïdie est fréquente, sa prévalence est évaluée entre 4 et 8 % de la population. Son incidence augmente avec l'âge, elle affecte plus volontiers les femmes, notamment après la ménopause .Le diagnostic positif est aisé grâce au dosage de TSH, mais peut être retardé en raison de l'installation habituellement progressive des symptômes et de leur caractère polymorphe et non spécifique **(BROUET, 2011).**

II.2. Symptomatologie:

La carence en hormones thyroïdiennes est responsable de deux types d'anomalies, qui sont à l'origine des signes cliniques et dont l'intensité dépend de la durée et de la sévérité de la carence :

- ❖ Un état d'hypométabolisme, avec réduction de la dépense énergétique et de la consommation d'oxygène ;
- ❖ Une infiltration cutanéomuqueuse par une substance riche en acides mucopolysaccharides dite myxœdème **(GALLOIS, 2008).**

II.2.1 Signes d'hypométabolisme:

Ils s'expriment par un ralentissement des grandes fonctions de l'organisme:

- ❖ **signes généraux** : asthénie physique, psychique, intellectuelle, frilosité et tendance à l'hypothermie, diminution de la sudation, prise de poids modérée contrastant avec une réduction de l'appétit.
- ❖ **signes cardiovasculaires** : bradycardie sinusale, bruits du cœur, parfois hypertension artérielle diastolique, ou à l'inverse hypotension.
- ❖ **signes neuropsychiques et neuromusculaires** : ralentissement psychomoteur, crampes musculaires, fatigabilité musculaire.
- ❖ **signes digestifs** : constipation par ralentissement du transit intestinal.
- ❖ **signes endocriniens** : troubles du cycle menstruel, voire aménorrhée, troubles de la libido, dysfonction érectile, infertilité. **(LADSOUS, 2010)**

II.2.2 Signes de myxœdème :

Le myxœdème est constitué par une infiltration de la peau et des tissus sous-cutanés par une substance mucoïde, riche en mucopolysaccharides acides, liée à la carence en HTh.

Il détermine un aspect de faux œdèmes : visage arrondi, traits épaissis, paupières bouffies ; comblement des creux sus-claviculaires; jambes élargies « en poteau » ; extrémités (mains et pieds) boudinées.

L'infiltration muqueuse peut induire une macroglossie, une voix rauque et grave, des ronflements, une surdité de transmission.

Sur le plan phanérien, on observe une dépilation, bien visible au niveau axillaire, pubien et de la queue des sourcils ; les cheveux sont secs, cassants, tombant facilement ; les ongles sont fragiles, striés.

La peau est froide, sèche, pâle et cireuse, hormis au niveau des pommettes et des lèvres, qui sont érythrocyanosiques, carotinémiq (la conversion de carotène en vitamine A s'effectue physiologiquement sous l'influence des HTh). **(DUNTAS,2011)**.

II.3. Facteurs de risque :

- ❖ Les femmes et les personnes âgées de plus de 50 ans sont les plus touchées.
- ❖ Les personnes qui ont des antécédents familiaux de la maladie de la thyroïde ou de la maladie auto-immune (diabète de type 1, maladie coeliaque, etc.)
- ❖ Les femmes qui ont enfanté au cours de l'année. La grossesse peut causer une affection auto-immune transitoire de la glande thyroïde. L'hypothyroïdie peut alors survenir dans l'année suivant l'accouchement.
- ❖ tabagisme durant l'allaitement. Il provoquerait la diminution de la quantité d'iode passant dans le lait maternel, ce qui pourrait affecter la fonction thyroïdienne du bébé.
- ❖ Carences nutritionnelles d'iode, sélénium, zinc. Avant les années 1920, la carence en iode était la principale cause d'hypothyroïdie. Depuis qu'on ajoute de l'iode au sel de table, cette carence est devenue rare dans les pays industrialisés.
- ❖ Un excès d'iode.
- ❖ La prise de certains médicaments : Par exemple, le lithium (troubles psychiatriques) et l'amiodarone (problèmes cardiaques).
- ❖ Une consommation très abondante d'aliments goitrogènes (choux de Bruxelles, le chou, le chou-fleur, le brocoli, le rutabaga, etc.) peut provoquer un goitre en rendant l'iode inutilisable (**SINGER, 2002**).

II.4. Diagnostic :

Face à une symptomatologie évocatrice d'une hypothyroïdie, le diagnostic et la recherche étiologique sont basés sur une démarche bien construite. Cela commence par un interrogatoire et une analyse des antécédents qui doivent apporter un maximum d'éléments d'orientation :

- ❖ Pathologies thyroïdiennes pré-existantes, intervention chirurgicales thyroïdienne, prise d'iode radioactif, radiothérapie, prise de médicaments susceptible d'induire une hypothyroïdie.
- ❖ Présence d'une pathologie auto-immune souvent associée à une thyroïdite.
- ❖ Antécédents familiaux d'atteinte thyroïdienne, en particulier de maladie auto-immune. D'autre part, l'examen clinique permet d'apporter par la palpation de la glande thyroïde une orientation sur la nature de l'atteinte thyroïdienne.

Cependant, le diagnostic étiologique reste essentiellement basé sur le dosage en première intention de la concentration sérique ou plasmatique en TSH, normalement comprise entre 1,8 et 36 $\mu\text{mol/L}$.

Une concentration sanguine en TSH supérieure à la normale oriente vers une hypothyroïdie d'origine périphérique. L'examen biologique peut alors être complété par le dosage de la concentration sérique ou plasmatique en T4L, habituellement comprise entre 10 et 23 $\mu\text{mol/L}$.

Dans ce cas de figure, une concentration sanguine en T4L diminuée confirme que l'insuffisance thyroïdienne est due à une anomalie au niveau de la glande que le système nerveux central tente de compenser en la stimulant davantage par une libération accrue de TSH. Il faut toutefois noter que l'on peut retrouver chez un patient ayant une concentration sanguine en TSH augmentée une concentration sanguine en T4L dans les limites de la normale. On parle alors d'hypothyroïdie fruste. **(ANAES, 1998)**

II.5. Traitement :

Le principe général de traitement de l'hypothyroïdie repose sur l'administration d'hormones thyroïdiennes destinées à compenser l'insuffisance hormonale.

Il s'agit donc d'un traitement substitutif visant à restaurer l'euthyroïdie.

Pendant longtemps, les seuls moyens thérapeutiques étaient des extraits de glande thyroïde d'origine porcine, bovine ou ovine. On parlait alors d'opothérapie.

Désormais, les moyens pharmaceutiques à disposition sont des hormones de synthèse telles la lévothyroxine (LT4), la lévotriiodothyronine (LT3) et l'acide triiodothyroacétique, qui permet d'obtenir un équilibre hormonal stable en quelques semaines s'échelonnant selon l'âge, la sévérité de l'hypothyroïdie et le coefficient d'absorption intestinale de l'hormone.

Ce traitement est facilement accepté car il se fait en une prise journalière, bien tolérée, facile à adapter et peu coûteux. **(ADAM, 2003)**

III. Stress oxydatif dans la pathologie d'hypothyroïdie :

Il été montré que les patients hypothyroïdiens présentent un stress oxydatif important et des systèmes de défense antioxydantes altérés, qui semblent contribuer à l'initiation et à la progression des complications chroniques associées à l'hypothyroïdie (**KANG et al., 2005 ; JIN et al., 2008**).

III.1 Stress oxydatif – Radicaux libres :

Le stress oxydatif survient lorsque la balance entre les systèmes oxydants et antioxydants bascule en faveur des premiers, entraînant la génération de radicaux libres (**POWER et al., 2010**).

Les radicaux libres (RL) sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe capable d'existence indépendante (**HALLI, 1989**).

Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène ERO), ou d'autres atomes comme l'azote (espèces réactive d'azote ERA).

La présence d'un électron célibataire confère aux RL une grande réactivité (demi de vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices (**DELATTE et al., 2005**).

Les réactions mono-électroniques successives de l'oxygène donnent naissance à différentes ERO : l'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle ($OH\cdot$) (**PINCIMAIL et al ;2008**).

Au sein de la cellule, tous les processus utilisant de l'oxygène dans les différents compartiments subcellulaires sont capables de produire des ERO. Lorsque ces ERO ne sont pas contrôlés, ils entraînent nombreux dommages cellulaires et tissulaires.

L'augmentation des ERO stimule la production de peroxyde lipidiques qui se traduit par une élévation du malondialdéhyde (MDA) (**ROY et al ; 2008**). Cette peroxydation est suivie d'un changement structural des membranes biologique ou d'autres éléments contenant des lipides (**STARCK, 2005 ; Al-MUTAIRI et al., 2007**). Par ailleurs, **TWEEDDALE et al (2007)** indiquent que la peroxydation lipidique est un mécanisme en chaine de dégradation des acides gras membranaires qui conduit à la formation d'hydroperoxydation instables, responsables de la diminution de la fluidité membranaire.

III.2 Système de défense antioxydants :

La production de radicaux libres peut être régulée par l'organisme, les systèmes de régulation se composent d'enzymes antioxydantes tels que les superoxydes dismutases, la catalase, et plusieurs formes de peroxydases à glutathion, et les antioxydants non enzymatiques tels que la transferrine, l'albumine, la vitamine C, la vitamine E, le glutathion et l'acide urique **(KRZYTEK-KORPOCKA et al ; 2011)**.

III.2.1. Systèmes antioxydants enzymatiques :

Ces enzymes existent à l'état endogène (cytoplasme, cytosol, et mitochondrie) et permettent de protéger les cellules contre les radicaux libres produits de manière physiologique au cours de métabolisme cellulaire normal. **(JACOB et al ; 2006 ; MENON et al ; 2007)**.

III.2.1.1. Superoxyde dismutase:

La SOD (SOD ; EC :1.15.1.1), est une métaloprotéine capable d'éliminer l'anion superoxyde par une action de dismutation. Cette réaction aboutit à partir de deux superoxydes, à la formation d'une molécule d'oxygène et d'une molécule de peroxyde d'hydrogène **(GARREL et al ; 2007)**.

III.2.1.2. Glutathion peroxydase:

La glutathion peroxydase (GSH-Px, EC :1.11.1.9) est une enzyme formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélénocystéine **(DALATTE et al ; 2005)**.

La GSH-Px a un rôle important dans la réduction du H₂O₂ en présence de glutathion réduit (GSH) et protège ainsi les membranes et les protéines cellulaires contre le stress oxydatif **(SCHRADER et al ; 2006)**. Cette enzyme a un rôle clé dans les systèmes de défenses enzymatiques et réduit les peroxydes organiques en leurs alcools correspondants **(VALCO et al ; 2007)**

III.2.1.3. Catalase:

La catalase (CAT. EC :1.11.1.6), est une enzyme responsable de la détoxification du peroxyde d'hydrogène produit dans les conditions physiologiques. La catalase est extrêmement active, une seule molécule de cette enzyme est capable de décomposer

plusieurs millions de molécules de peroxyde par minute (**NANCY et al., 2006**). La catalase est surtout active lorsque le niveau du stress oxydatif est élevé ou que la quantité de glutathion peroxydase est limitée et elle joue un rôle significatif dans le développement d'une tolérance au stress oxydatif dans la réponse adaptative des cellules (**NIKI et al., 2007**)

III.2.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques :

Pour faire face et détruire les radicaux libres produits en excès, les cellules possèdent des défenses antioxydantes de différentes natures. Ces protections sont assurées à la fois par des composés naturels endogènes ou apportés par l'alimentation, et par des enzymes spécifiques se comportant comme des piègeurs de radicaux ("scavengers").

III.2.2.1. Glutathion réduit (GSH):

Le glutathion réduit (GSH) est un tripeptide (acide glutamique, cystéine et glycine) connu par son puissant pouvoir antioxydant (**MENON et al., 2007**). C'est l'antioxydant le plus important dans le contrôle de statut redox et qui protège non seulement contre les radicaux libres, mais aussi contre les peroxydes (**BISWAS et al., 2006**).

III.2.2.2. L'acide urique:

L'acide urique comme produit final du métabolisme des purines augmente dans le plasma lors d'efforts physiques intenses, il a été proposé comme un des meilleurs antioxydants du plasma in vivo, où il pourrait contribuer à 35-60% de la capacité antioxydante totale. L'acide urique peut être oxydé en différents produits, puis est régénéré par la vitamine C. (**VASCONSELOS et al., 2007**).

III.2.2. 3. La vitamine C :

La vitamine C ou acide ascorbique est un antioxydant majeur présent dans tous les organes. Excellent donneur d'électrons, l'anion ascorbate piège les radicaux et donne un radical ascorbyle. Ce radical est transformé en déhydroascorbate recyclé en acide ascorbique par une déhydroascorbate réductase avec utilisation de NADH. La vitamine C peut aussi agir comme prooxydant en réduisant le fer ferrique en fer ferreux. Fe⁺⁺ réagit ensuite avec H₂O₂ pour donner le radical hydroxyle selon une réaction "Fenton-like" (**SANUMI et al., 1983**).

III.2.2. 4. La vitamine E :

La vitamine E est un terme générique pour tous les tocophénols, desquels existent 8 dérivatifs et dont l' α -tocophénol est le plus abondant (SHIL et al., 2006). La vitamine E agit directement sur une grande variété d'ERO pour former un radical peu réactif. par la suite la vitamine E oxydée pourra être reconvertie principalement par la vitamine C, mais également par d'autres composés comme le GSH et la vitamine A. La vitamine E est liposoluble et a été démontrée comme le principal antioxydant dans les membranes des cellules, en particulier celles des mitochondries (MORRIS et al., 2003 ; SHILS et al., 2006 ; TRABER et al., 2007). Elle pourrait augmenter l'activité des SOD et de la catalase (MARGARITIS et al., 2003 ; LYN, 2006).

III.2. 3. Autres antioxydants :

- ❖ Les **métaux de transition** peuvent aussi jouer un rôle protecteur vis-à-vis du stress oxydant comme composés essentiels des enzymes antioxydantes. Ainsi, le cuivre, le zinc et le manganèse entrent dans la composition du site actif des différents superoxydes dismutases. Le sélénium est présent sous forme de résidus sélénocystéine dans les sélénoprotéines comme les glutathions peroxydases, la sélénoprotéine P, la thioredoxine réductase (ARTEEL et SIES, 2001).
- ❖ Les **polyphénols** tels que les flavonoïdes contenus dans les légumes, les fruits, le thé, le vin ont des effets protecteurs vis-à-vis du vieillissement, des maladies cardiovasculaires, et certains cancers.
- ❖ Les **caroténoïdes** pigments naturels des végétaux (parmi eux, les α et β carotènes, précurseurs de la vitamine A) sont des piègeurs efficaces de radicaux libres.
- ❖ Les **plasmalogènes**, phospholipides possédant une liaison éther vinylique auraient aussi un rôle antioxydant (ZOELLER et al., 1988). En particulier, la sensibilité de cette liaison à l'oxydation retarderait le processus exponentiel de dégradation des AGPI (REISS et al., 1997).

Notre but final est donc de caractériser le déséquilibre de la balance oxydante / antioxydante chez une population atteinte une hypothyroïdie traitée et chez une autre population atteinte une hypothyroïdie non traitée.

DEUXIEME PARTIE

Matériels et méthodes

1. Populations étudiées :

Ce travail est réalisé au laboratoire de physiologie, physiopathologie et biochimie de la Nutrition (PPABIONUT), Faculté des sciences de la nature et de la vie ; de la terre et l'univers, Université de Tlemcen.

Les enquêtes et les prélèvements sanguins sont effectués au niveau de service de médecine nucléaire, dans le centre hospitalier universitaire de Tlemcen (CHU).

Trois populations sont choisies et incluses dans ce travail :

- ❖ Femmes témoins en bonne santé, ne présentant aucune pathologie.
- ❖ Femmes atteintes une hypothyroïdie non traitée.
- ❖ Femmes atteintes une hypothyroïdie mais sous traitement.

Un interrogatoire minutieux est mené auprès des femmes sélectionnées afin de définir les caractéristiques suivantes :

- Age,
- Taille,
- Poids.

2. Prélèvements et préparation des échantillons :

Les prélèvements sanguins dans les trois populations sont réalisés au niveau des veines du pli du coude. Le sang prélevé est recueilli dans des tubes EDTA préalablement étiquetés et numérotés pour chaque patiente, puis centrifugés à 3000 tours pendant 10 min. Le plasma est conservé pour le dosage des marqueurs plasmatiques du statut oxydant/antioxydant.

Le culot est récupéré, lysé avec 9 volumes d'eau distillée glacée (lyse thermique et osmotique) puis incubé pendant 15 min au réfrigérateur (2-8°C). Celui-ci est ensuite centrifugé à 4000 tours pendant 15 min afin d'éliminer les débris cellulaires. Le surnageant récupéré constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant.

Les échantillons ont été stockés au congélateur pendant un mois.

3. Détermination du statut oxydant :**3.1. Dosage du Malondialdéhyde (MDA) :**

Les taux de Malondialdéhyde (MDA) au niveau du plasma et du lysat érythrocytaire sont déterminés par la méthode biochimique selon **NOUROOZ-ZADEH et al. (1996)**.

Le MDA est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage.

Après traitement acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique de couleur rose et /ou jaune consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à 532 nm. La concentration en MDA plasmatique ou érythrocytaire, exprimée en $\mu\text{mol} / \text{l}$, analysée sur le plasma ou le lysat, est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1.56.10^5 \text{ mol}^{-1} .\text{l. cm}^{-1}$).

3.2 Evaluation de l'activité de la CATALASE érythrocytaire :

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode de **AEBI (1974)**.

En présence de la CATALASE, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de H_2O_2 restant en fonction du temps.

La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations en H_2O_2 restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H_2O_2 avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO_4 de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l..

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

$$A = \log A1 - \log A2.$$

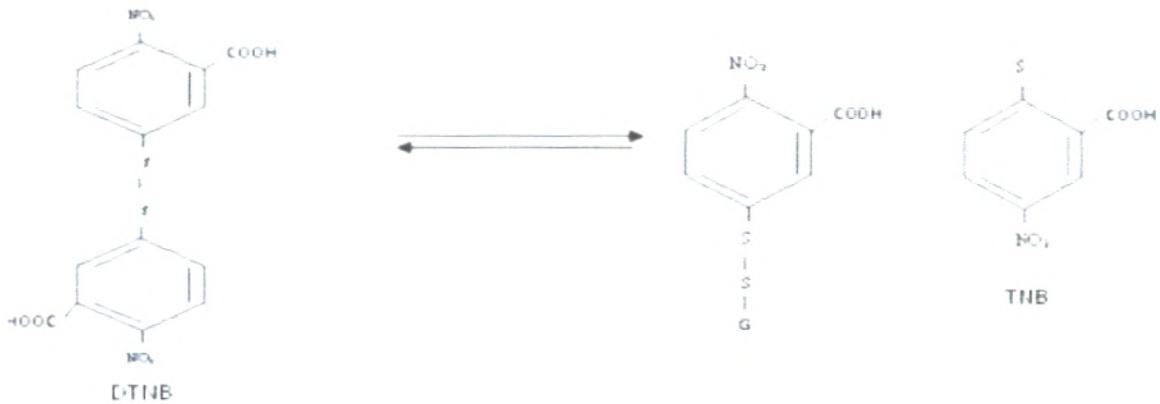
A1 est la concentration de H_2O_2 de départ

A2 est la concentration de H_2O_2 après incubation (au bout de 5 min)

L'activité spécifique est exprimée en U/min/ml.

3.3 Dosage du Glutathion réduit (GSH) plasmatique et érythrocytaire:

Le dosage du Glutathion réduit (GSH) érythrocytaire et plasmatique est réalisé par la méthode colorimétrique selon **ELLMAN (1959)** par le réactif DTNB. La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) selon la réaction suivante :



Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 mn avec un coefficient d'extinction égal à 13,6 mM⁻¹.cm⁻¹.

4. Analyses statistiques :

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre les 03 populations de femmes (femmes témoins, femmes atteintes une hypothyroïdie traitée, et femmes atteintes une hypothyroïdie non traitée) est réalisée par le test « t » de *Student* pour les différents paramètres. *p<0,5 différence significative entre les témoins et les 2 groupes de patientes, **P<0,01 différence très significative entre les témoins et les 2 groupes de patientes, ***P<0,001 différence hautement significative entre les témoins et les 2 groupes de patientes, § p<0,5 différence significative entre les patientes atteintes une HT et les patientes atteintes une HNT, §§ p<0,01 différence très significative entre les patientes atteintes une HT et les patientes atteintes une HNT.

Tous les calculs sont réalisés grâce à un logiciel Graph Pad INSTAT Version 3.06 (Software Inc.).

TROISIEME PARTIE

Résultats et interprétation

1- Les caractéristiques des populations étudiées :

Les caractéristiques des populations étudiées sont données dans le tableau 1. Ces populations sont recrutées au sien de service de médecine nucléaire durant la période Février-Avril 2014

L'analyse de ces caractéristiques montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les tranches d'âge, la taille (m) et le poids (Kg) des témoins et les patientes de deux populations. Par contre, l'IMC (indice de masse corporelle; le poids en Kg divisé par la taille en mètre carré) est augmenté significativement chez les patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et même les non traitée comparées aux témoins.

Tableau 1 : caractéristiques des populations étudiées.

	Femmes témoins	Femmes atteintes une hypothyroïdie non traitée(HNT)	Femmes atteintes une hypothyroïdie traitée(HT)
Nombres	20	5	8
Poids (Kg)	72,545 ± 12,85	79 ± 6,403	76,875 ± 8,871
Tailles (m)	1,659 ± 0,06	1,626 ± 0,047	1,625 ± 0,037
Ages (ans)	40,00 ± 11,73	47,86 ± 6,403	51,375 ± 6, 806
IMC (Kg/m²)	26,347± 4,34	29,105 **	28,876 ± 5,106*§
TSH (ulU/ml)	1,397 ± 1,00	19,862 ± 23,453***	10,216 ±25,176** §§

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type ou le nombre au sien de la population. La comparaison des moyennes entre les trois populations est effectuée par le test « t » de Student :

* $p < 0,5$ différence significative entre les témoins et les 2 groupes de patientes.

** $P < 0,01$ différence très significative entre les témoins et les 2 groupes de patientes.

*** $P < 0,001$ différence hautement significative entre les témoins et les 2 groupes de patientes.

§ $p < 0,5$ différence significative entre les patientes atteintes une HT et les patientes atteintes une HNT.

§§ $p < 0,01$ différence très significative entre les patientes atteintes une HT et les patientes atteintes une HNT.

2- Les marqueurs pro oxydatifs :

2-1 Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en MDA (figures 6-7) :

Les teneurs en MDA plasmatiques et érythrocytaires montrent une augmentation significative chez les deux groupes de patientes comparées aux femmes témoins, cette augmentation est d'autant plus importante chez les patientes atteintes une HNT comparée aux patientes atteintes une HT.

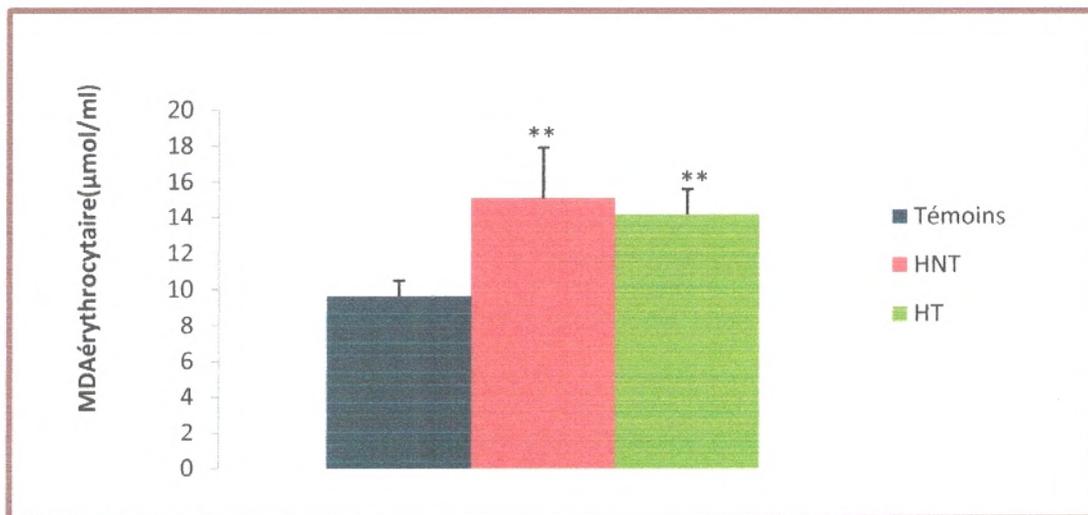


Figure 06 : Teneurs érythrocytaires en MDA chez des patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et d'autres non traitées comparée aux témoins.

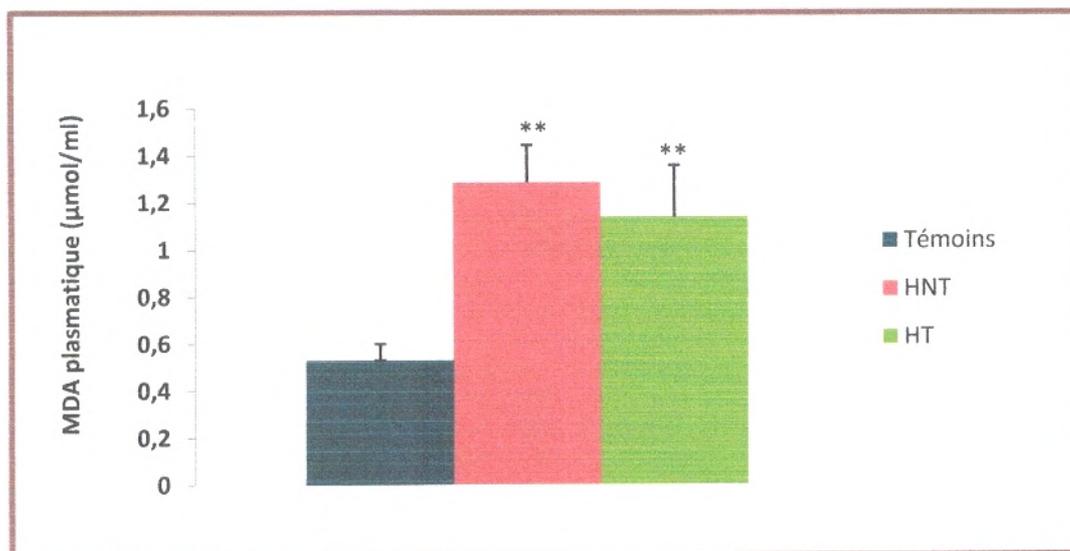


Figure 07 : Teneurs plasmatiques en MDA chez des patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et d'autres non traitées comparée aux témoins.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. La comparaison des moyennes entre patientes et témoins est effectuée par le test « t » de Student.

** $p < 0,01$ différence très significative entre les témoins et les 2 groupes de patientes.

2-2 Teneurs érythrocytaires en CATALASE (figures 8) :

Aucune différence significative notée concernant l'activité enzymatique de la catalase érythrocytaire et plasmatique chez les patientes hypothyroïdiennes traitées et même non traitées comparées à celle des femmes témoins.

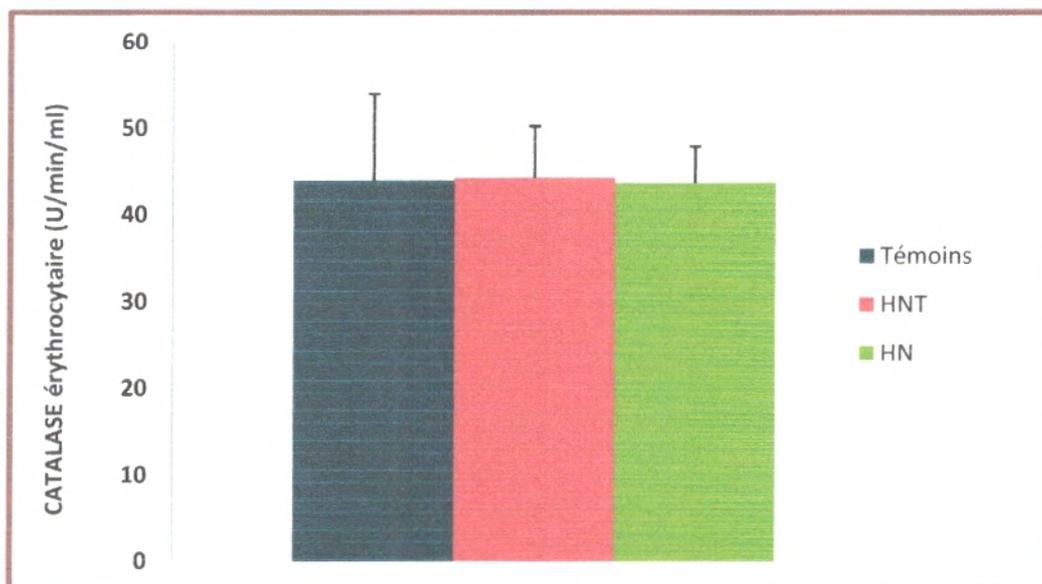


Figure 08 : Teneurs érythrocytaires en CATALASE chez des patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et d'autres non traitées comparée aux témoins.

2-3 Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en GSH (figures 9-10) :

Les teneurs en GSH plasmatiques et érythrocytaires montrent une diminution significative chez les deux groupes de patientes comparées aux femmes témoins, cette diminution est d'autant plus importante chez les patientes atteintes une HNT comparée aux patientes atteintes une HT.

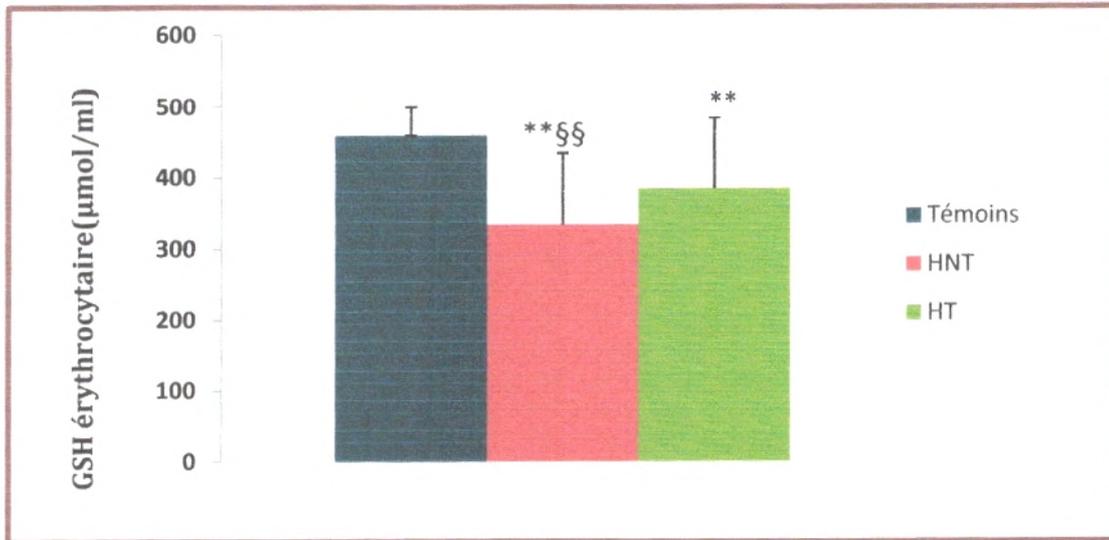


Figure 09 : Teneurs érythrocytaires en GSH chez des patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et d'autres non traitées comparée aux témoins.

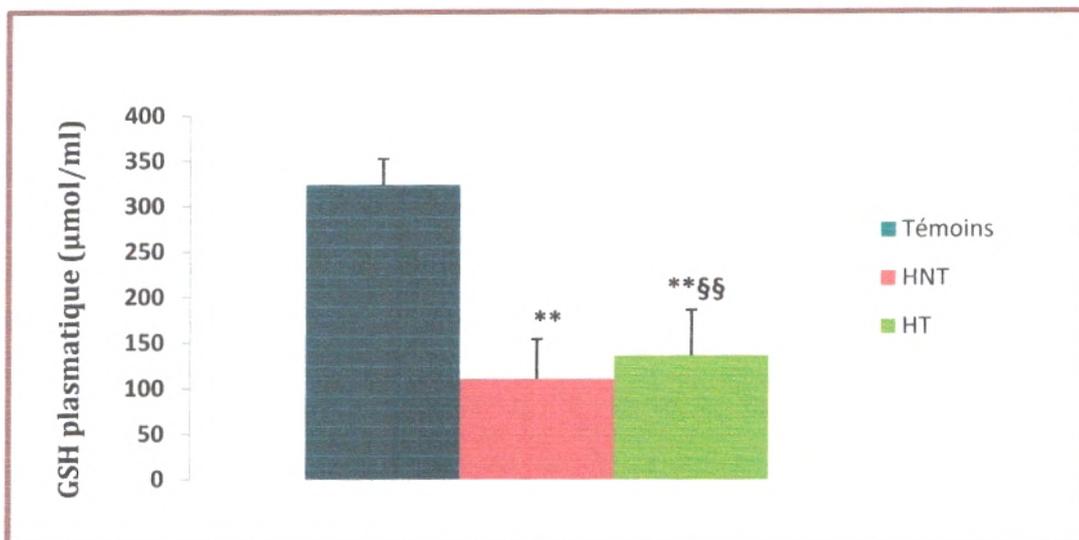


Figure 10 : Teneurs plasmatiques en GSH chez des patientes atteintes une hypothyroïdie traitées et d'autres non traitées comparée aux témoins.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. La comparaison des moyennes entre patientes et témoins est effectuée par le test « t » de Student.

** $p < 0,01$ différence très significative entre les témoins et les 2 groupes de patientes.

§§ $p < 0,01$ différence très significative entre les patientes atteintes une HT et les patientes atteintes une HNT.

QUATRIEME PARTIE

Discussion

Toute anomalie anatomique ou fonctionnelle de la thyroïde aboutissant à une insuffisance de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, déterminera un état hypothyroïdien. **(LISSITZKY ,1989)**

Les conséquences d'une insuffisance thyroïdienne sont innombrables, elles sont dominées par l'hypométabolisme globale allant jusqu'à des comas myxœdémateux. **(DELANGE ,1992).**

Les hormones thyroïdiennes participent à la régulation de très nombreux métabolismes et constitue un partenaire important dans les phénomènes de croissance, de maturation du système nerveux, de trophicité musculaire, de conduction nerveuse, d'hématopoïèse, ect. **(MAC LAREN, 2007)**

Plusieurs travaux ont montré que la fréquence de la maladie augmente avec le vieillissement, pour un âge moyen de survenue entre 58 et 60 ans. Cependant, on peut moduler l'importance de l'âge par le fait qu'en vieillissant, les pathologies et la prise de produits susceptibles d'induire des dysthyroïdies augmentent **(WEMEAU ,2010).**

L'hormonosynthèse thyroïdienne fait appel à des réactions chimiques qui impliquent le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et la thyroperoxydase(TPO). Ceux-ci interviennent dans la liaison de l'iode sur la Tg (étape d'iodation) puis dans le couplage des iodotyrosines pour former les iodothyronines (étape de couplage). Les interactions entre TPO et H₂O₂ aboutissent également à la formation de radicaux libres. Celles-ci entraînent des cassures des chaînes d'acides aminés et des modifications des protéines structurales et fonctionnelles. Il se forme notamment des agrégats de thyroglobuline iodée, potentiellement toxiques pour la cellule. Une carence en iode conduit à une sécrétion excessive de TSH conduisant à une stimulation de l'hormonosynthèse et à une prolifération anormale de la glande. L'implication d'un cofacteur tel que les radiations ionisantes, les rayonnements UV ou les pesticides est probablement un facteur augmentant le risque d'hypothyroïdie. Ainsi, les radicaux libres pourraient être une des causes principales des dysfonctionnements thyroïdiens. S'y ajouterait la mauvaise hygiène de vie notant une mauvaise nutrition carencée en iode qui modulerait la concentration en TSH, **(ÉMILE, 2009).**

Notre travail vise à mettre en évidence l'impacte de stress oxydatif dans la pathologie d'hypothyroïdie en dosant quelques marqueurs pro oxydatifs chez deux populations atteintes l'hypothyroïdie, une traitée et l'autre non traitée en comparaison avec une population saine.

Les radicaux libres (RL) sont difficiles à mesurer directement à cause de leur grande instabilité donc les produits de la peroxydation lipidique sont utilisés comme un indicateur de l'activité des RL **(CHAUDHARI et al., 2003)**. La peroxydation lipidique est un processus qui se produit normalement à des niveaux faibles dans toutes les cellules et les tissus. Il implique la conversion des acides gras insaturés en hydroperoxydes lipidiques. Ce processus est initié par des radicaux libres. L'organisme possède des mécanismes antioxydants qui limitent ce processus. Par ailleurs, des concentrations faibles en peroxydes lipidiques peuvent agir en tant que messagers intracellulaires **(VIJAYALAKSHMI et al., 2010)**.

Le MDA ou Malondialdéhyde est un marqueur de l'oxydation des lipides, il reste le marqueur le plus utilisé pour déterminer un stress oxydatif. Il est considéré comme un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras poly-insaturés.

Nos résultats montrent des taux élevés de MDA plasmatiques et érythrocytaires chez les patientes hypothyroïdiennes traitées et encore des taux plus élevés chez les patientes hypothyroïdiennes non traitée, ces taux détermine donc un stress oxydatif, portant notamment sur l'oxydation des lipides, ce qui explique que les premiers cibles des RL sont les lipides **(GARAIT,2006)**.

Pour lutter contre le stress oxydatif l'organisme possède des mécanismes de défense antioxydants enzymatiques tel que la catalase (CAT) qui catabolise les peroxydes d'hydrogène en molécule d'eau et en oxygène moléculaire pour prévenir la formation des radicaux hydroxyles **(MATES et al., 1999)**. Nos résultats ne montrent aucune différence significative entre l'activité enzymatique de catalase enzymatique et érythrocytaire chez les hypothyroïdiennes quelque soit traitées ou non traitées en comparaison à celle des femmes témoins, ce qui été déjà prouvé par les travaux de **(KURASAKI et al .,1986)**

Le glutathion réduit (GSH) est un réducteur efficace. Il joue un rôle important dans une variété de processus de détoxification. Il est produit essentiellement par le foie, de manière endogène. Il possède une capacité d'enrayer les dommages radicalaires en neutralisant les radicaux hydroxyles, qui sont considérés comme une source importante du stress oxydatif **(PATIL et al., 2008)**. Dans notre étude, on note une diminution très significative des taux du GSH érythrocytaire et plasmatiques chez les patientes atteintes une hypothyroïdie traitée, mais aussi une diminution plus importante chez les patientes atteintes une hypothyroïdie non traitée, comparées aux femmes témoins.

Cette diminution des taux de GSH est due à un ralentissement au niveau de métabolisme hépatique, une conséquence majeure de l'insuffisance d'hormones thyroïdiennes. **(VIERHAPPER et al ., 2000)**

CONCLUSION

En pathologie thyroïdienne, l'hypothyroïdie est une des atteintes les plus courantes en particulier chez les femmes, ses symptômes se développent lentement et progressivement et s'aggravent au bout des mois voire des années et peuvent être à l'origine de plusieurs complications pathologiques.

Notre travail révèle un déséquilibre de la balance oxydante/antioxydante au cours de cette pathologie. Celui-ci est marqué :

Notre travail révèle un déséquilibre de la balance oxydante/antioxydante au cours de cette pathologie. Celui-ci est marqué :

- ❖ D'une part, par une augmentation de la peroxydation lipidique (augmentation des taux érythrocytaire et plasmatique de MDA) chez les femmes atteintes une hypothyroïdie traitée comparées aux témoins, cette augmentation est d'autant plus importante chez les femmes atteintes une hypothyroïdie non traitée comparées aux témoins.
- ❖ D'une autre part, par une altération de système de défense antioxydante (diminution des taux érythrocytaire et plasmatique de GSH) chez les femmes atteintes une hypothyroïdie traitée comparées aux témoins, cette diminution est d'autant plus importante chez les femmes atteintes une hypothyroïdie non traitée comparées aux témoins.

Par ailleurs, on note aucune différence en teneurs érythrocytaires en CATALASE chez les femmes hypothyroïdiennes traitées et même non traitées, comparées aux témoins.

La détermination de ces marqueurs pro oxydants reflète l'importance de stress oxydatif dans la gamme des complications causées par cette pathologie, et justifie l'intérêt d'un dépistage précoce et d'une surveillance médicamenteuse, car une hypothyroïdie non traitée entraîne des complications plus graves et irréversibles à long terme. De plus un suivi régulier de fonctionnement thyroïdien et une prise en charge notamment nutritionnelle (alimentation riche en antioxydants) avec une amélioration d'hygiène de vie sont nécessaires dans le but de prévenir les effets néfastes des dommages oxydatifs.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. **AACE (2002)**.Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists.Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocrine Practice*, 2002, 8 : 457-469.
2. **ADAM A (2003)**. La biologie clinique et la pharmacothérapie. Edition Maloine.
3. **AL-MUTAIRI DA, GRAIK JD, BATINIC H (2007)**. Introduction of oxidative cell damage by photo-treatment with zinc méta N-methylpyridylporphyrin. *Free Radical Research*.41 :83-96.
4. **AMBERT E (2010)**. HYPOTHYROÏDIE : Conseil et Délivrance à l'Officine, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de GRENOBLE
5. **ANAES (1998)**.Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte. Recommandations
6. **ARTEEL GA, SIES H (2001)**.The biochemistry of selenium and the glutathione system.*Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 10 : 153-158
7. **BERGER-DUTRIEUX N**. Histologie de la thyroïde. *In* : LECLERE J, ORGIAZZI J., ROUSSET B., SCHLIENGER J.L., WEMEAU J.L., La Thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2ème édition, Elsevier, Amsterdam, 2001 : 11-14.
8. **BISWAS S, CHIDA AS, RAHMAN I (2006)**. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling.*Biochem. Pharmacol.*71(5):551-64.
9. **BROUET C (2011)**. Les pathologies thyroïdiennes : En quêtes sur le ressenti des patients. UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1 faculté de pharmacie.
10. **CHAUDHARI L, TANDON OP, VANEY N, AGARWAL N (2003)**. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in gestational diabetics. *Indian J Physiol Pharmacol.* 47(4): 441-446.
11. **DELANGE F(1992)**. Goitre endémique. Troubles dus à la déficience iodée. *In* : La thyroïde - De la physiologie cellulaire aux dysfonctions - Des concepts à la pratique clinique. Paris : Expansion Scientifique Française,; 305-17.
12. **DELATTE J, BEAUDEUX JL, BONME F, ROUSSELOT D(2007)**. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier Ed TEC × DOC.Paris.1-405.
13. **DUNTAS LH (2011)**. Environmental factors and thyroid autoimmunity. *Annales d'endocrinologie* 72 (2011) 108-113 ; Elsevier Masson Paris.
14. **DUVAL F(1999)**. Thyroid axis activity and serotonin function in major depressive episode. *Psychoneuroendocrinology*, 24: 695-712.

Références bibliographiques

15. **É MILE C (2009)**. L'exploration thyroïdienne chez la femme. Option Bio
Vol 20, N° 414 p. 12
16. **GALLOIS M (2008)**. L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ? thèse de diplôme
d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2.
17. **GARAIT, B (2006)**. Le stress oxydatif induit par voie métabolique (régimes
alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) en effet de la GliSODin®. THESE de
doctorat, université Joseph Fourier- Grenoble 1
18. **GARREL C, PALII SP, IMARAM W, KIM KM(2003)**. Réactions of peroxynitrite with uric
acid of reactive intermediates,alkylated products and triuret.Nucleotides Nucleic
Acids :28 :118-149.
19. **HALLI W (1989)**. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical
evaluation with special references to atherosclerosis. Br J Exp Pathol 70 :737-757.
20. **HERIPRET D (2000)**. Thérapeutique de l'hypothyroïdie. Le Point Vétérinaire, N°
Spécial : Endocrinologie clinique (31): 95-99.
21. **HOURT D (2008)**. Etude bibliographique de l'évolution du diagnostic clinique de
l'hypothyroïdie et de l'utilisation de lévothyroxine.
22. **JACOB C, KNIGHT I, WINYARD D(2006)**. Aspects of the biological redox responses to
sophisticated signaling pathways : Biol.Chem. 387 :1385-97.
23. **JIN K, BURNETT AL (2008)** : NADPH oxidase: recent evidence for its role in erectile
dysfunction. Asian J Androl 10 :6-13.
24. **KANG K, KOH YS, KIN JS, LEE HJ, YOU HJ (2005)**. Protective effect of puerariae radix
on oxidative stress induced by hydrogen peroxide.Biol Pharm Bull.28 :1154-1160.
25. **KAPTEIN EM, HAYS MT, and FERGUSON DC (1994)**. Thyroid hormone metabolism.
Clinics of North America : Small Animal Practice, 24: 431-463.
26. **KRZYSZEK-KORPACHA M, PATRYN E, GAMIAN A(2011)**. The effect of a one-year
weight reduction program on serum uric acid in overweight/obese children and
adolescents. Clinical chemistry and laboratory Medicine 49 :915-21.
27. **KURASAKI M, SAITO T, KAJI H, KOJIMA Y, SAITO K (1986)**. Increased erythrocyte
catalase activity in patients with hyperthyroidism. Jan;18(1):56-9.
28. **LADSOUS M (2010)**. Hypothyroïdie de l'adulte. Maladie de la thyroïde ; Elsevier Masson
Paris. 186
29. **LIGER D(2004)**. L'hypothyroïdie fonctionnelle : étude rétrospective à partir de 500
dossiers Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes, 177

Références bibliographiques

30. **LISSITZKY S (1989)**. Endocrinologie : hormone, chapitre : les hormones thyroïdiennes.
31. **LYN PATRICK ND (2006)**. Lead Toxicity Part II : The Role of Radical Damage and the Use of Antioxidants in the Pathology and Treatment of Lead Toxicity. *Altern Med Rev.* 11(2) :114-127.
32. **MARGARITIS I, PALAZZETTI S, ROUSSEAU AS, RICHARD MJ, FAVIER A (2003)**. Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response. *J Am Coll Nutr.* 22(2) :147-156.
33. **MEDAILLE C (1996)**. Les hormones thyroïdiennes : thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3). *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie.*, 31: 411-412.
34. **MENON SG, GOSWAMI PC (2007)**. A redox cycle within the cell cycle : ring in the old with the new. *Oncogene* 26 :1101-9.
35. **MIRA JP (2008)**. L'albumine endogène: un pouvoir anti oxidant majeur. *Réanimation.* 17(6S1): 7-8.
36. **MORRIS CD, CARSON S (2003)**. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease : a summary of the evidence For the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 139 :56-70.
37. **NANCY J, PETER S, LINFORD SI(2006)**. Oxidative Damage and Aging : Sport light of Mitochondria. *Cancer Res* : 2497-2499 .
38. **NIKI L, REYNAERT SW, AESIF T, GOVERM MC, AMY B, EMIEL FM, YVONNE MW(2007)**. Catalase Over expression Fails to Attenuate Allergic Air ways : The Journal of Immunology.178 :3814-3821.
39. **NORMAD BLANCHARD H (2009)**. Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de lille2.
40. **PEARCE EN, FARWELL AP, BRAVERMAN LE BLE (2003)**. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2646-2655.
41. **PÉREZ M (2007)**. Régulation hormonale et Chronobiologie – Physiologie des hormones – Physiologie de la glande thyroïde.
42. **PIKETTY ML (2001)**. Physiologie de la thyroïde. In : VAUBOURDOLLE M. et al. *Biochimie structurale métabolique et clinique*, 2ème édition, Groupe Liaisons Santé, Rueil-Malmaison, 2001 : 569-585.
43. **PINCE MAIL J, BONJEAN K, DEFRAIGNE JO (2008)**. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition Clinique & métabolisme* 16 :233-239.

Références bibliographiques

44. **POWER SK, SMUDER AJ, KAVAZIS AN, HUDSON MB(2010)**. Experimental guide lines for studies designed to investigate the impact of antioxidant supplementation on exercise performance. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*.20 :2-14.
45. **REISS D, BEYER K, ENGELMANN B (1997)**.Delayed oxidative degradation of polyunsaturated diacyl phospholipids in the presence of plasmalogen phospholipids *in vitro*. *Biochem. J.*, 323 : 807-814.
46. **ROY M, SEN S, CHAKRABORTI AS (2008)**. Action of pelargonidim on hyperglycemia and oxidative damage in diabetic rats : implication for glycation induced hemoglobin modification *life Sci*.82 :1102-1110.
47. **SAMUNI A, ARONOVITCH J, GODINGER D, CHEVION M, CZAPSKI G(1983)**. On the cytotoxicity of vitamin C and metal ions. A site-specific Fenton mechanism. *Eur. J. Biochem.*, 137 : 119-124.
48. **SCHRADER J, FAHIME HD(2006)**. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochimica & Biophysica Acta* : 1763 : 1763 :1755-66 .
49. **SHILS ME, SHIKE M, ROSS AC, CABALLERO B, COUSINS RJ (2006)**. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Tenth Edition. Lippincott Wilkins.
50. **SILIART B(2007)**. Rôle des oligo-éléments dans le stress oxydatif. *Bulletin des GTV* : 4-50.
51. **STRACK G (2005)**. Functional consequences of oxidative membrane damage. *J Membrane Biol*.205 :1-16.
52. **TANG FT, CHEN SH, WU XQ, WANG TQ, CHEN JW,BAO LP,HUANG HQ, LIU PQ (2006)**. Hypercholesterolemia Accelerates Vascular Calcification Induced by Exercise Vitamin D via Oxidative Stress. *Calcif.Tissue.Int*.79 :326-39.
53. **TOURAINÉ P (2012)**. Dysthyroïdies : chiffres clés et prévalence
54. **TRABER MG, ATKINSON J (2007)**. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology Medicine*. 43 :4-15.
55. **TWEEDDALE HJ, KONTO M, GEBICKI JM (2007)**. Proteins protect lipid membranes from oxidation by thiyl radicals, *Archives. Biochem. Biophys*.459 :151-8.
56. **VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, CRONIN MTD, MAZAR M, TELSER J(2007)**. Free radicals and antioxidants in normal physiological and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*.39 :44-84.

Références bibliographiques

57. **VASCONSELOS SML, GOULAND MOF, MANFREDINI VR, BENFATO M, KUBOTA LT (2007)**. Espécies reactivas de oxigênio et de nitrogênio, antioxidants marcadores de dano oxidativo em sangue humano :principais métodos analitica para sua determinaco Quim Nova 30(5) :1323-38.
58. **VENDITTI P, DI MEO S (2006)**. Thyroid hormone-induced oxidative stress. Cellular and Molecular Life Sciences.4 :414-434 , ISSN1420-682X .
59. **VIJAYALAKSHIMI B, MAHESWARI U, VELA CT, CHANDRASEKHAR M (2010)**. A ComparativeStudy on the Association of Labour process with Oxidative stress in Normal and Preeclamptic mothers. Current trends inBiotechnology and Pharmacy. 4(2): 691-701.
60. **WEMEAU JL (2010)**. Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris. 186.passim.
61. **ZOELLER R A, MORAND OH, RAETZ CR (1988)**. A possible role for plasmalogens in protecting animal cells against photosensitized killing. J. Biol. Chem., 263 : 11590-11596.

Annexe

Tableau A1 : Valeurs moyennes des paramètres pro oxydants chez les patientes hypothyroïdiennes traitées et non traitées, et chez les témoins.

Paramètres	Femmes témoins	Femmes atteintes une HNT	Femmes atteintes une HT
MDA érythrocytaire (µmol/L)	9,68 ± 0,812	15,096 ± 2,84041441**	14,18925 ± 1,41704227**
MDA plasmatique (µmol/L)	0,53 ± 0,07	1,2852 ± 0,15945909**	1,138625 ± 0,21971731**
CATALASE érythrocytaire (U/min/ml)	43,978 ± 7,197	44,296 ± 5,968	43,713 ± 4,23
GSH érythrocytaire (µmol/L)	136,375 ± 41,8	334 ± 67,0037312**	384,5 ± 56,5912664**§§
GSH plasmatique (µmol/L)	323,9 ± 28,76	110,6 ± 43,6955375**	136,375 ± 27,8718368**§§

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type ou le nombre au sien de la population. La comparaison des moyennes entre les trois populations est effectuée par le test « t » de Student :

**P<0,01 différence très significative entre les témoins et les 2 groupes de patientes.

§§ p<0,01 différence très significative entre les patientes atteintes une HT et les patientes atteintes une HNT.

Résumé :

Le but de notre travail consiste à mettre en évidence la relation entre l'hypothyroïdie et la production des radicaux libres par l'analyse de quelques paramètres pro oxydatifs chez deux populations des femmes hypothyroïdiennes, une traitée et l'autre non traitée, comparées aux femmes témoins.

Nos résultats présentent d'une part une augmentation du malondialdéhyde plasmatique et érythrocytaire, et d'autre part une diminution de GSH plasmatique et érythrocytaire, Par ailleurs l'activité enzymatique de CATALASE est similaire chez les femmes hypothyroïdiennes (traitées et non traitées) et les femmes témoins.

En conclusion, l'hypothyroïdie induit le stress oxydatif surtout si elle est non traitée, elle peut être à l'origine de plusieurs complications pathologiques.

Mots clés : hypothyroïdie, stress oxydatif

المخلص:

الهدف من عملنا هو تسليط الضوء على العلاقة بين الغدة الدرقية وإنتاج الجذور الحرة من خلال تحليل بعض معايير حالة الاكسدة المضادة للاكسدة عند فئتين من النساء المصابات بانخفاض هرمونات الغدة الدرقية، واحدة معالجة و أخرى غير معالجة ، مقارنة بالنساء العاديات

نتائجنا تظهر من جهة زيادة في مستويات المانولديالدهيد في البلازما وخلايا الدم الحمراء ومن جهة أخرى انخفاضاً في مستويات الجلوتاثيون المنخفض في البلازما وخلايا الدم الحمراء لدى النساء المصابات بانخفاض هرمونات الغدة الدرقية الدرقية مقارنة بالنساء العاديات

من ناحية اخرى، فإن مستويات النشاط الأنزيمي للكاتالاز متماثلة لدى النساء المعالجات و الغير معالجات لانخفاض هرمونات الغدة الدرقية و كذا النساء العاديات

في الختام، قصور الغدة الدرقية الناجم عن الاجهاد التاكسدي وخاصة إذا لم يعالج، فإنه قد تكون سببا في العديد من المضاعفات المرضية

الكلمات المفتاحية: الغدة الدرقية، الاجهاد التاكسدي

Summary:

The aim of our work is to highlight the relationship between hypothyroidism and the production of free radicals by the analysis of some pro oxidative parameters in two populations of women with hypothyroidism, one treated and one untreated, compared to control women.

Our results on the one hand have an increased plasma and erythrocyte malondialdehyde, and secondly reduced plasma and erythrocyte GSH.

Moreover, the enzymatic activity of CATALASE is similar in hypothyroid women (treated and untreated) and control women.

In conclusion, hypothyroidism induced oxidative stress especially if it goes untreated, it may be the cause of several pathological complications.

Tags: hypothyroidism, oxidative stress.