



uOttawa

L'Université canadienne
Canada's university

**FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES
ET POSTDOCTORALES**



uOttawa

L'Université canadienne
Canada's university

**FACULTY OF GRADUATE AND
POSTDOCTORAL STUDIES**

Lacramioara Burlacu

AUTEUR DE LA THÈSE / AUTHOR OF THESIS

M.Sc. (Science de l'activité Physique)

GRADE / DEGREE

Faculté des Sciences de la Santé

FACULTÉ, ÉCOLE, DÉPARTEMENT / FACULTY, SCHOOL, DEPARTMENT

L'hypothyroïdisme sous Clinique chez la Femme Préménopausée: Influences sur la Composition Corporelle, le Profil Lipidique et la Balance Énergétique

TITRE DE LA THÈSE / TITLE OF THESIS

Denis Prud'homme

DIRECTEUR (DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS SUPERVISOR

CO-DIRECTEUR (CO-DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS CO-SUPERVISOR

EXAMINATEURS (EXAMINATRICES) DE LA THÈSE / THESIS EXAMINERS

François Haman

Pascal Imbeault

Gary W. Slater

Le Doyen de la Faculté des études supérieures et postdoctorales / Dean of the Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies

**L'hypothyroïdisme sous - clinique chez la femme préménopausée:
Influences sur la composition corporelle, le profil lipidique et
la balance énergétique**

par

**Lacramioara Burlacu, MD,
Candidate à la Maîtrise ès Sciences de l'Activité Physique**

Thèse

soumise à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
dans le cadre des exigences du programme de maîtrise

École des Sciences de l'Activité Physique

Faculté des Sciences de la Santé

Université d'Ottawa

Juin 2009

© Lacramioara Burlacu, Ottawa, Canada, 2009



Library and Archives
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-61153-1
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-61153-1

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

Remerciements,

J'exprime mes profonds remerciements à mon superviseur, Dr. Denis Prud'homme pour l'aide compétente qu'il m'a apportée, pour sa patience et son soutien. Son œil critique m'a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections de cette thèse.

J'exprime aussi ma gratitude envers toute l'équipe de l'Unité de Recherche sur le Comportement et le Métabolisme de l'Université d'Ottawa à l'hôpital Montfort qui m'a accueillie chaleureusement et soutenue durant cette période, spécialement à Madame Ann Beninato, infirmière qui a veillé au bon déroulement de la partie technique et au fonctionnement interne de l'équipe. Un gros merci à mon collègue Joseph Abdounour pour son aide offerte tout au long de mon séjour au laboratoire, pour ses conseils et sa patience ainsi qu'à Karine Duval pour les précieux conseils et la révision initiale de mon article.

"Last but not least", j'exprime ma reconnaissance aux membres de mon jury de thèse: les professeurs Pascal Imbeault et François Haman qui ont suscité des idées intéressantes et suggéré des modifications utiles à ma proposition de thèse. Leur stimulation a aiguisé mon sens critique et m'a aidé à accomplir cette thèse.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
ABSTRACT:	9
RÉSUMÉ.....	10
CHAPITRE 1 – INTRODUCTION.....	11
1. 1. HORMONES THYROÏDIENNES	11
1. 1. 1. <i>Métabolisme des hormones thyroïdiennes</i>	11
1. 1. 2. <i>Hormones thyroïdiennes et vieillissement</i>	18
1. 1. 3. <i>Hypothyroïdisme sous-clinique</i>	20
1. 1. 4. <i>Hormones thyroïdiennes et périménopause</i>	26
1. 2. THYRÉOSTIMULINE.....	27
1. 2. 1. <i>Thyréostimuline et hormones estrogéniques</i>	27
1. 2. 2. <i>Thyréostimuline et risque cardiovasculaire</i>	28
CHAPITRE 2 – PROBLÉMATIQUE.....	30
2. 1. MÉTABOLISME DE REPOS.....	30
2. 2. MÉTABOLISME DE REPOS ET MÉNOPAUSE.....	31
2. 3. MÉTABOLISME DE REPOS ET ACTIVITÉ PHYSIQUE.....	32
CHAPITRE 3 – BUTS ET QUESTIONS DE RECHERCHE	35
3. 1. OBJECTIF.....	36
3. 2. HYPOTHÈSES	36
3. 2. 1. <i>Hypothèse primaire</i>	36
3. 2. 2. <i>Hypothèse secondaire</i>	36
CHAPITRE 4 - MÉTHODES	37
4. 1. VOLONTAIRES ET CRITÈRES D'INCLUSION	37
4. 2. COMPOSITION CORPORELLE : DENSITOMÉTRIE	38
4. 3. MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES.....	38
4. 4. ÉCHANTILLONS SANGUINS	39
4. 5. MESURES DE LA THYRÉOSTIMULINE ET DE LA THYROXINE	39
4. 6. MÉTABOLISME DE REPOS.....	40
4. 7. MESURE DE LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE (VO ₂ PEAK).....	41
4. 8. MESURE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE : L'ACCÉLÉROMÈTRE	42
4. 9. ÉVALUATION DE L'APPORT ALIMENTAIRE	43
4. 10. DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE TOTALE ET BALANCE ÉNERGÉTIQUE	44
4. 11. IMPLICATION DE LA CANDIDATE DANS L'ÉTUDE « MONTREAL OTTAWA NEW EMERGING TEAM » (MONET).....	44
4. 12. ANALYSE DES DONNÉES	46
CHAPITRE 5 – RÉSULTATS.....	48
5.1. DESCRIPTION DE L'ÉCHANTILLON	48

5.1.1. Statut thyroïdien.....	48
5.1.2. Circonférence de la taille.....	50
5.1.3. Composition corporelle.....	50
5.1.4. Profil lipidique.....	51
5.1.5. Paramètres de la balance énergétique.....	52
5.1.6. Condition cardio-respiratoire fonctionnelle.....	53
5.2. ASSOCIATIONS ENTRE LA THYRÉOSTIMULINE ET LES INDICES DE LA COMPOSITION CORPORELLE, DU PROFIL LIPIDIQUE ET DE LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE.....	59
5.2.1. Thyroestimuline et composition corporelle.....	59
5.2.2. Thyroestimuline et profil lipidique.....	61
5.2.3. Thyroestimuline et balance énergétique.....	62
5.2.4. Thyroestimuline et condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO ₂ peak).....	62
5.3. HYPOTHYROÏDISME SOUS-CLINIQUE.....	62

CHAPITRE 6 - DISCUSSION.....70

6. 1. DISCUSSION DES RÉSULTATS.....	70
6.1.1. Status thyroïdien et hypothyroïdisme sous-clinique.....	70
6.1.2. Thyroestimuline et composition corporelle.....	72
6.1.3. Thyroestimuline et profil lipidique.....	73
6.1.4. Thyroestimuline et balance énergétique.....	74
6. 2. DISCUSSION GÉNÉRALE.....	75
6. 3. LIMITATIONS, QUALITÉS ET PISTES DE RECHERCHE.....	76
6. 3. 1. Limitations de l'étude.....	76
6. 3. 2. Qualités de l'étude.....	78
6. 3. 3. Pistes de recherche.....	79
6. 4. CONCLUSION.....	81

CHAPITRE 7 - RÉFÉRENCES.....82

CHAPITRE 8 - ANNEXES.....101

ANNEXE I. LA SYNTHÈSE DES HORMONES THYROÏDIENNES.....	102
ANNEXE II. HYPOTHYROÏDISME: SIGNES ET SYMPTÔMES.....	103
ANNEXE III. PROTOCOLE JOBIN.....	104
ANNEXE IV. ÉCHELLE DE BORG.....	105
ANNEXE V. QUESTIONNAIRE DE PRÉ-SÉLECTION.....	106
ANNEXE VI. CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ.....	109

Liste des tableaux

Tableau		page
01	Signes et symptômes d'hypothyroïdisme sous-clinique	22
02	Effet de l'activité physique sur le métabolisme de repos	34
03	Liste des variables	47
04	Caractéristiques des sujets	54
05	Corrélations de Pearson entre la thyroestimuline, l'âge, la composition corporelle et la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO ₂ peak)	56
06	Corrélations de Pearson entre la thyroestimuline et le profil lipidique	57
07	Corrélations de Pearson entre la thyroestimuline et la balance énergétique	58
08	Comparaison entre les groupes pour les indices de la composition corporelle contrôlés pour la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO ₂ peak)	64
09	Comparaison entre les groupes pour les indices du profil lipidique contrôlés pour la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO ₂ peak)	65
10	Comparaison entre les groupes concernant les paramètres de la balance énergétique contrôlés pour la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO ₂ peak)	66
11	Comparaison en sous-groupes de la composition corporelle entre les femmes avec thyroestimuline normale vs élevée et en fonction de la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO ₂ peak)	67
12	Comparaison en sous-groupes du profil lipidique entre les femmes avec thyroestimuline normale vs élevée et en fonction de la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO ₂ peak)	68
13	Comparaison en sous groupes de la balance énergétique entre les femmes avec thyroestimuline normale vs élevée et en fonction de la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO ₂ peak)	69

Liste des figures

Figure		page
01	La structure des hormones thyroïdiennes	11
02	La régulation de la fonction thyroïdienne	12
03	Les niveaux de la régulation thyroïdienne	13
04	Le rôle des de-iodynases	15
05	Le densitomètre «Lunar Prodigy »	38
06	Le «Deltatrac », mesure du métabolisme de base par calorimétrie indirecte	40
07	L'Épreuve à l'effort	41
08	L'Actical	42
09	La distribution des valeurs de la thyroïdostimuline	49

Liste des abréviations

ANOVA	Analyse de variance
ADN	Acide désoxyribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
CC	Composition corporelle
CCRF	Condition cardio-respiratoire fonctionnelle (mesurée par VO ₂ peak)
CT scan	Tomographie axiale
D₁, D₂, D₃	Désiodinases
DEAP	Dépense énergétique liée à l'activité physique
DEPP	Dépense énergétique liée à la thermogenèse postprandiale
DET	Dépense énergétique totale
DEXA	“Dual – energy X – ray absorptiometry, densitométrie”
DIT	Di-iode tyrosine
FT₃	Fraction libre de l'hormone triiodthyronine
FSH	Folliculostimuline
FT₄	Fraction libre de l'hormone thyroxine
GnRH	Gonadolibérine
HDL – cholestérol	Lipoprotéine de haute densité
HT	Hormones thyroïdiennes
HSC	Hypothyroïdisme sous-clinique
HUNT	“Norwegian Nord-Trøndelag Health Study”
IMC	Indice de masse corporelle
L-thyroxine	Lévo-thyroxine
LDL – cholestérol	Lipoprotéine de faible densité

METs	Équivalent métabolique
MIT	Mono- iode tyrosine
MONET	“Montréal Ottawa New-Emerging Team”
MR	Métabolisme de repos
NHANES III	“National Health and Nutrition Examination Survey III”
TTOG	Test de tolérance orale au glucose
PA	Prise alimentaire
MR / DER	Métabolisme de repos ou dépense énergétique de repos
rT3	«Reverse triiodthyronine »
SERCA	«Sarcoplasmic / endoplasmique réticulum Ca ²⁺ ATP _{ase} »
DS	Deviation standard
SPSS	“Statistical Package for the Social Sciences”
SUVImax	Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants
SWAN	“Study of Women's Health Across the Nation”
T3	Triiodthyronine
T4	Thyroxine
TG	Triglycérides
Tgb	Thyroglobuline
TRH	Thyréolibérine
TSH	Thyréostimuline
VO₂ peak	Consommation maximale d’oxygène de pointe

Abstract:

The aim of this study was to determine if subclinical hypothyroidism revealed by elevated thyroid stimulating hormone (TSH) levels affects body composition, lipids profile and energy balance in healthy premenopausal women. A cross sectional design of the first year from the MONET (Montreal Ottawa New Emerging Team) cohort was done. The sample consisted of 94 premenopausal women. We measured body composition by dual-energy X-ray absorptiometry, visceral and subcutaneous adipose tissue area by CT-scan, physical activity energy expenditure by omnidirectional accelerometer (Actical), resting energy expenditure by indirect calorimetry, and food intake by food diary. Plasma lipid profile (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, apolipoprotein B), TSH, free thyroxin (FT4) levels were also measured.

The results indicate that elevated TSH levels within normal range in healthy premenopausal women do not seem to affect body composition, lipid profile and energy balance parameters in healthy premenopausal women.

Résumé

Le but de la présente étude est de documenter les effets de l'hypothyroïdisme sous-clinique mis en évidence par des valeurs élevées de thyroïdostimuline (TSH) plasmatique sur la composition corporelle, le profil lipidique et la balance énergétique chez des femmes préménopausées. Une analyse transversale des données de la première année de la cohorte MONET («Montreal Ottawa New Emerging Team») a été effectuée. L'échantillon est constitué de 94 femmes préménopausées. Des mesures de la composition corporelle par «dual-energy X-ray absorptiometry», de la graisse abdominale par tomographie axiale, de l'apport calorique, du métabolisme basal à l'aide de la calorimétrie indirecte, de la dépense énergétique de l'activité physique à l'aide d'un accéléromètre, du profil lipidique (cholestérol total, lipoprotéines plasmatiques, triglycérides, apolipoprotéine B) et du statut thyroïdien (TSH et thyroxine libre) ont été effectuées. Les résultats nous indiquent l'absence d'effet de l'hypothyroïdisme sous-clinique sur la composition corporelle, le profil lipidique et la balance énergétique chez les femmes préménopausées étudiées.

Chapitre 1 – Introduction

1. 1. Hormones thyroïdiennes

1. 1. 1. Métabolisme des hormones thyroïdiennes

1. 1. 1. 1. Synthèse des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (HT), triiodothyronines (T3, l'hormone active) et thyroxines (T4, la pro-hormone), présentent respectivement trois et quatre atomes d'iode par molécule (Figure 1). Ces deux hormones partagent la même structure organique, la thyronine et ne diffèrent que par leur nombre d'atomes d'iode. La thyronine dérive d'un acide aminé, la tyrosine.

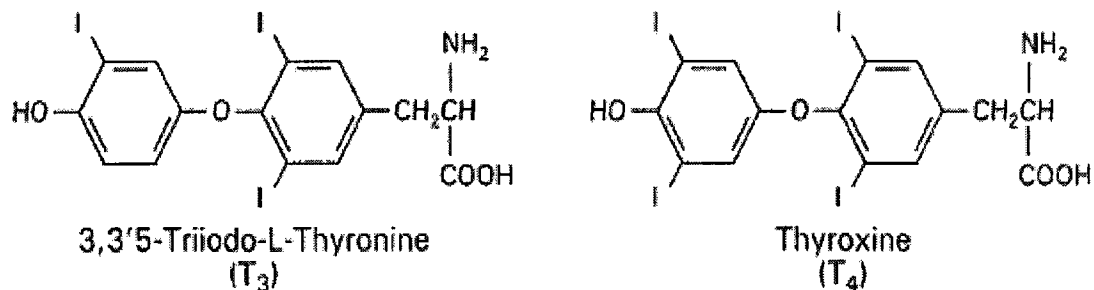


Figure 1. La structure des hormones thyroïdiennes

(Bianco AC, J Clin Invest. 2006 Oct;116, 10:2571-9)

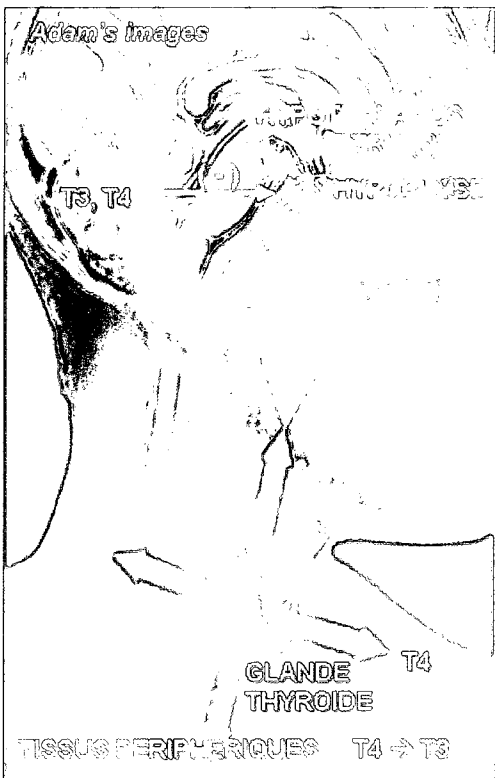


Figure 2. Les niveaux de la régulation thyroïdienne

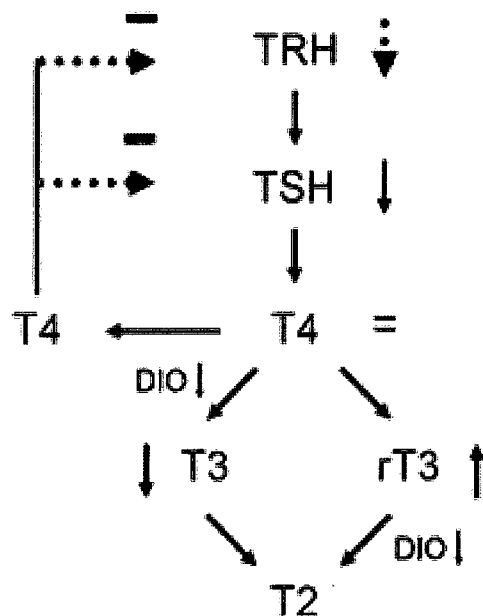


Figure 3. La régulation de la fonction thyroïdienne et les changements qui se produisent avec l'âge (Peeters P. R, *Thyroid hormones and aging, Hormones, 2008, 7 (1): 28-35*):

i) une diminution de la TSH sérique et de la T3 (flèches rouges pleines). La réduction de la sécrétion de TSH peut être le résultat d'une sensibilité accrue de l'hypophyse à l'effet de la T4 (flèches rouges pointillées). Malgré le fait que la sécrétion de la TSH diminue chez les personnes âgées, les niveaux sériques de la T4 totale et libre restent inchangés car la dégradation de la T4 diminue avec l'âge ;ii) une possible réduction de la sécrétion TRH hypothalamique (flèches rouges pointillées); iii) le métabolite inactif, la reverse triiodothyronine (rT3) semble augmenter avec l'âge (flèche rouge pleine)

La synthèse des HT est faite à partir d'un acide aminé, la tyrosine. Du point de vue structurel la tyrosine peut acquérir une/plusieurs molécules de iode (mono-iode tyrosine, di-iode tyrosine); des paires de iode-tyrosines se combinent par une liaison éther au milieu pour former les iode-thyronines. Les hormones thyroïdiennes sont en effet des iode-thyronines. Les cellules folliculaires de la glande thyroïde synthétisent la molécule précurseur des hormones thyroïdiennes, une glycoprotéine qui englobe tout, la thyroglobuline, la protéine la

plus exprimée de la glande thyroïde; elle contient approximativement 140 résidus tyrosil et elle sera scindée en tétra-iode thyronine, thyroxine (T4) et triiode thyronine (T3) [115, 116]. Les précurseurs des hormones thyroïdiennes, les iodotyrosines (mono et diiodothyrosines) et les iodthyronines sont formés par des mécanismes enzymatiques permettant l'iodination de la thyroglobuline; l'enzyme responsable de ces processus est la thyroïde peroxydase. Ces hormones, la T3 et la T4 sont libérées dans la circulation sanguine après la protéolyse de la thyroglobuline; chaque jour la glande thyroïde produit environ 100 nmol de T4 et seulement 5 nmol de T3 [108, 115, 116,117].

La synthèse des HT ainsi que la croissance de la glande thyroïdienne sont activées par l'action de la TSH (« thyroid stimulating hormone »; thyroïdostimuline). Cette hormone est également impliquée dans le transport et de captation d'iode par la thyroïde. La TSH représente également le marqueur physiologique le plus utilisé dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne (Figures 2 et 3). Certaines conditions pathologiques comme des maladies aiguës (ex. infections, inflammations, traumatismes etc.) favorisent l'apparition d'anticorps anti-peroxydase ou même d'anticorps anti-thyroglobuline causant une diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes [01].

1. 1. 1. 2. Biotransformation des hormones thyroïdiennes

Le métabolisme des hormones thyroïdiennes dans les tissus périphériques est spécifique à chacune des hormones. La glande thyroïde produit 80% de la T4 (la thyroxine) et 20% de T3 (la triiodthyronine). Cette dernière étant la plus active des hormones thyroïdiennes. La T4 régule la fonction thyroïdienne (i. e. une augmentation de la T4 induit la diminution de la sécrétion de TRH et de TSH, figures 2 et 3) malgré le fait qu'elle est moins active que la T3 une plus grande portion (80%) de la T4 subit une dé-iodation dans les tissus périphériques comme le foie, les reins et les muscles. Dans le foie, la T4 est transformée en T3 ou rT3 «reverse triiodthyronine » et cette dernière est dépourvue d'activité thyromimétique. La transformation de la

T4 en T3 est assurée par une enzyme, l'iodothyronine 5'-désiodase dont on distingue plusieurs types : le type I (désiodase 1, D1) est présent dans la thyroïde, le foie et les reins, tissu adipeux blanc ; le type II (la désiodase 2, D2) présent notamment dans le cerveau, la glande pituitaire, le tissu adipeux brun et le placenta. Finalement, le type III (la désiodase 3, D3) se trouve en prédilection dans les muscles mais aussi dans le placenta et dans le cerveau. La figure 4 nous montre l'action des enzymes de la transformation des hormones thyroïdiennes. L'apparition d'anticorps contre cette enzyme diminue la quantité des hormones thyroïdiennes actives.

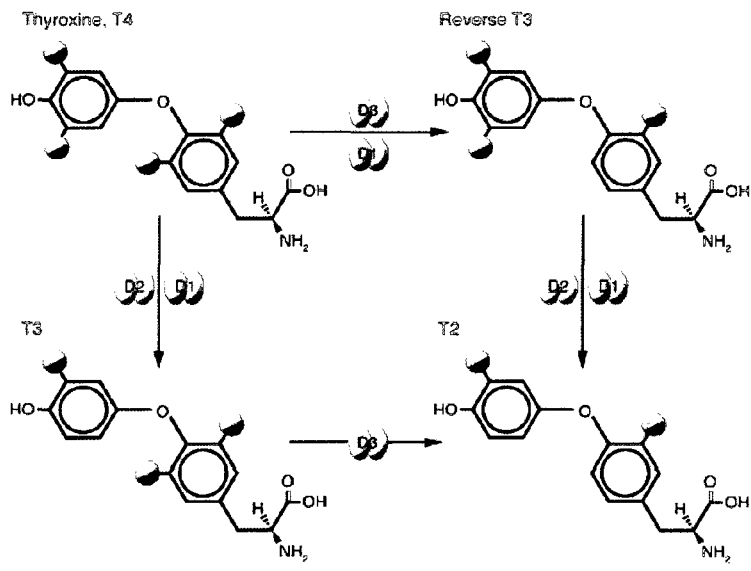


Figure 4. Le rôle des desiodynases (Bianco AC, Kim BW, *Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action, J Clin Invest. 2006 Oct;116 (10):2571-9*)

Il est bien documenté que 80 % de la T3 provient de la désiodation de la T4 dans les tissus périphériques comme le muscle, le foie, les reins et le cerveau. L'activité des déiodinases est affectée par diverses hormones et interleukines comme par exemple : les glucocorticoïdes, interleukine-1 β , interféron γ , et TNF α . L'activité des déiodinases peut également être influencée par déficience nutritionnelle en sélénium, un jeûne ou même

par le diabète [02]. C'est la raison pour laquelle la mesure de la T3 est un moins bon indicateur que la T4 pour évaluer le fonctionnement de la glande thyroïde. De plus, le dosage de la T3 n'est pas un déterminant physiologique pour effectuer le diagnostic de l'hypothyroïdie (comme pour l'hyperthyroïdie) car sa concentration plasmatique est fréquemment normale dans les hypothyroïdies modérées et peut être diminuée dans de nombreuses circonstances (ex. traumatismes, interventions chirurgicales, maladies aiguës) même en l'absence de pathologie thyroïdienne [01]. Également, il faut préciser que le dosage de la fraction libre (non liée à la protéine de transport) de la T4 (FT4) et de la T3 (FT3) a remplacé l'utilisation de la mesure totale des HT (fractions libres + liées) en raison de la meilleure sensibilité et spécificité diagnostique de la FT4; et cela, malgré le fait que seulement 0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3 existent sous forme libre dans le sérum (le reste étant lié aux protéines plasmatiques de transport). Le dosage des HT totales a donc une place limitée en recherche et en clinique pour le diagnostic d'hyperthyroïdie sévère [03, 04]. Les variations circadiennes et saisonnières de la TSH sont bien documentées dans la littérature. Dans leur revue de la littérature Andersen et coll. [99] montrent que durant la nuit la TSH atteint des valeurs pouvant atteindre 170 % de la sécrétion de base alors que les hormones thyroïdiennes connaissent leurs plus basses valeurs durant la nuit. Les hormones thyroïdiennes peuvent atteindre des pics de sécrétion de plus de 30 % durant le jour [99].

1. 1. 1. 3. Actions des hormones thyroïdiennes

A l'échelle cellulaire, les hormones thyroïdiennes peuvent induire 2 types d'effets:

- i) des effets génomiques lents impliquant l'activation des synthèses protéiques, par l'entremise de la T3. Ces effets génomiques sont notés aussi bien au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) nucléaire que mitochondrial [05, 115]
- ii) des effets non-génomiques obtenues après l'interaction des hormones T3 et T4 avec certaines protéines mitochondriales, transporteurs de glucose et certaines enzymes comme la calcium ATP-

ase, adénylate cyclase, pyruvate kinase; ces effets sont plus rapides. Par exemple, l'action directe sur les canaux ioniques (calciques, potassiques ou sodiques) situés au niveau des membranes cellulaires [05, 115].

L'action génomique nucléaire est enclenchée par la liaison de la T3 aux récepteurs nucléaires (thyroid receptors, TR α et β); ces récepteurs nucléaires se lient aux éléments nommés « Thyroid Response Elements » (TRE) de l'ADN.

Par leur action sur l'ADN les hormones thyroïdiennes peuvent activer/inhiber la transcription des différents gènes cibles de l'appareil contractile, du système de signalisation calcique, du système adrénergique, et/ou des différents canaux ioniques [05]. Au niveau mitochondrial, la liaison des HT à leurs récepteurs stimule la biogenèse mitochondriale impliquant les gènes nucléaires. [05].

Les effets rapides et non génomiques (quelques heures) sont initiés au niveau des membranes cytoplasmiques ou mitochondriales. La fraction libre des HT est impliquée dans la circulation du calcium transmembranaire, la mobilisation du calcium intracellulaire à partir du réticulum sarcoplasmique. Cette même fraction agit également sur l'ouverture des canaux sodiques et potassiques. Cependant, au sein des membranes cytoplasmiques, les HT activent les phosphokinases (A, C), les phospholipases (C, D) et une protéinkinase activée par le mitogène C, un facteur de croissance [05]. Au niveau des membranes mitochondriales, la T3 et les iodthyronines agissent sur la chaîne respiratoire et sur la production d'adénosine triphosphate (ATP) [05]. En effet, il est important de noter que sur le plan énergétique, les HT augmentent la consommation de l'ATP nécessaire pour maintenir les gradients à travers les membranes (Na^+ - K^+ , Ca^{2+}) et l'expression et l'activité de la Na^+ - K^+ ATP-ase [06]. Une autre voie de consommation de l'ATP, stimulée par les HT, est celle du calcium intracellulaire : les HT stimulent le transfert de Ca^{2+} du cytosol dans le réticulum endoplasmique (RE). L'expression de l'ATP-ase du RE sensible au Ca^{2+} « sarcoplasmique/endoplasmique réticulum Ca^{2+} dépendent ATP-ase », (SERCA) est également stimulée par les HT qui jouent un rôle clé dans le mécanisme de libération du calcium intracellulaire pendant la contraction musculaire et le retour du calcium dans les

réserves au repos. De plus, les HT agissent sur la dynamique du calcium intracellulaire par l'augmentation du nombre et de l'activité des récepteurs à la ryanodine [06].

En somme, les hormones thyroïdiennes sont des régulateurs importants de la dépense énergétique chez les mammifères. Les deux grands rôles physiologiques des hormones thyroïdiennes sont : 1). l'augmentation de la synthèse des protéines tissulaires ; et 2). l'augmentation de la consommation d'oxygène qui est dépendante de la pompe à sodium-potassium ($\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP – ase) au niveau cellulaire. La triiodthyronine (T3) stimule la production et la consommation d'énergie de la cellule. Elle augmente également la perméabilité aux protons de la membrane mitochondriale et / ou les processus d'oxydoréduction. [07, 08].

Le rôle stimulateur des HT sur le métabolisme énergétique a été bien documenté au siècle dernier [09]. A l'origine, les tests biochimiques hormonaux n'étaient pas disponibles. Les cliniciens avaient alors recours à la mesure du métabolisme basal pour établir le diagnostic des anomalies de la fonction thyroïdienne [08].

1. 1. 2. Hormones thyroïdiennes et vieillissement

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution modérée de la production et d'une augmentation de la dégradation de la thyroxine (T4) [10]. L'activité de la 5'monoiodinase de type 1 qui intervient dans la conversion extra thyroïdienne des 2/3 de la T4 en triiodthyronine (T3) diminue avec l'âge. Cependant, la concentration plasmatique totale de la T3 et de son isomère inactif, la T3 inverse (rT3) demeure normal [10].

On note une augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdisme avec l'âge avec une prévalence d'environ 5% à partir de 60 ans [10, 11]. L'hypothyroïdisme est plus fréquent chez les femmes et peut atteindre une prévalence de plus de 20% après la ménopause [11, 12]. En général, 2-3 % des individus développeront une maladie thyroïdienne manifeste (i. e. la présence de signes et symptômes cliniques) (annexe II) tandis que la majorité d'entre eux vont développer une maladie thyroïdienne sous-clinique (i. e. l'absence de signes et symptômes cliniques en présence de valeurs augmentées de la TSH). Cette dernière peut affecter 1 femme sur 4 à la ménopause [13]. Parmi ceux ou celles qui ont une maladie thyroïdienne sous-clinique, 73.8 % ont la variante hypothyroïdienne [14]. Le diagnostic clinique de l'hypothyroïdie chez les personnes âgées est difficile puisque les symptômes d'hypothyroïdisme sont souvent interprétés comme étant causés par le processus normal du vieillissement. En fait, Schlienger et coll. [10] rapportent que la plupart des modifications du statut hormonal attribuées à l'âge étaient la conséquence de facteurs indépendants comme la présence de la maladie thyroïdienne [10]. C'est la raison pour laquelle certains auteurs suggèrent de faire un dépistage systématique de la fonction thyroïdienne après l'âge de 65 ans [15]. A l'inverse, les perturbations pathologiques thyroïdiennes liées aux excès d'hormones et à l'hyperthyroïdie font surtout leur apparition chez les jeunes adultes (20-40 ans). Par ailleurs, on note une prévalence élevée de dysthyroïdies frustes sous-cliniques, non traitées dans la population [10]. De nombreuses études dans ce domaine ont fait part de résultats et/ou conclusions souvent biaisés étant donné qu'il est difficile de définir avec exactitude les caractéristiques des populations étudiées; également l'influence de certains facteurs (génétiques, environnementaux, état de santé, état nutritionnel, apport alimentaire, activité physique, prise de médicaments, etc.) restent incontrôlés. Enfin, Bertoli et ses collaborateurs [16] sont d'avis que l'hypothyroïdisme n'apparaît chez les femmes qu'après la quarantaine, ce qui coïncide avec la période de la péri-ménopause et représente un facteur de risque associé aux modifications de la composition corporelle observés au cours de cette période critique de la vie de la femme [16].

1. 1. 3. Hypothyroïdisme sous-clinique

1. 1. 3. 1. Généralités

La synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde sont contrôlées par l'hypophyse antérieure qui libère la thyroïdostimuline lorsque le taux plasmatique d'hormones thyroïdiennes diminue sous un certain seuil ([thyroxine] <11-20 pm/L). À l'inverse, lorsque le taux plasmatique des hormones thyroïdiennes est en excès, l'hypophyse antérieure diminue la synthèse de thyroïdostimuline (Figures 2 et 3).

L'hypothyroïdie sous-clinique est, par définition, une maladie asymptomatique (ou avec des symptômes frustes) (tableau 1). Elle est caractérisée par des valeurs élevées de TSH plasmatique, en présence d'une valeur normale de thyroxine libre (FT4) [13]. Elle serait présente chez 4.3% de la population adulte selon l'étude « National Health and Nutrition Examination Survey III » (NHANES III) incluant une population de 17,353 personnes [17].

Par sa nature, l'hypothyroïdie sous-clinique est silencieuse et peut représenter une première étape vers le développement d'un hypothyroïdisme qui devrait être traité par substitution hormonale comme la Lévothyroxine (L- thyroxine) synthétique (ex. Synthroid®). Lorsque le taux de la TSH est supérieur à 10 mIU/L (valeur limite à partir de laquelle une personne est considérée hypothyroïdienne), il est plus facile de justifier, sur le plan clinique, l'initiation du remplacement hormonal. En effet, si l'on note des antécédents de thyroéopathie, d'irradiation cervicale, d'anticorps antithyroïdiens ou d'anomalies biologiques compatibles avec l'hypothyroïdisme, une mise en route d'un traitement substitutif par la L- thyroxine devrait être initié [10]. Par contre, la décision d'initier un traitement hormonal devient plus difficile lorsque la personne est apparemment normale du point de vue clinique, ne présente aucun antécédent suggestif, mais présente un taux plasmatique de TSH entre 2.5 mIU/L et 10 mIU/L [18]. Ces valeurs de la TSH plasmatique suscitent de nombreux débats

chez les cliniciens au plan du diagnostique et du traitement [13, 10, 18]. Selon certains experts, une personne devrait être considérée en HSC si elle présente une TSH supérieure à 2.5 mIU/L (limite supérieure de la valeur normale) et devrait bénéficier d'une thérapie hormonale avec la Lévo-thyroxine Lévo-thyroxine [18]. À l'opposé, d'autres experts suggèrent de ne pas entamer une thérapie hormonale à moins que la TSH se situe entre 4mU/l et 4.5 mIU/L [10]. Selon les lignes directrices cliniques américaines actuelles [13], le traitement de substitution avec la Lévo-thyroxine devrait être initié uniquement si le taux de TSH est supérieur à 10 mIU/L et cela, bien que des valeurs de TSH entre 2.5mU/l et 10 mIU/L peuvent être associées à des symptômes tels qu'une diminution du rendement au travail, de la capacité physique et de la qualité de vie.

En fait, si l'HSC est uniquement une anomalie biologique, pourquoi s'y intéresse-t-on ? Il existe au moins deux raisons. Premièrement, parce que l'évolution naturelle de l'HSC se fait habituellement vers l'hypothyroïdisme et, deuxièmement, parce qu'il peut exister des manifestations cliniques insidieuses qui diminuent la qualité de vie de la personne. De plus, comme l'incidence et la prévalence de l'HSC sont plus importantes chez la femme durant la périménopause, il est important d'investiguer ses effets durant cette période critique, afin de préciser la pertinence des mesures thérapeutiques. D'ailleurs, les symptômes d'hypothyroïdisme sont facilement confondus avec ceux associés à la ménopause, rendant ainsi leur identification plus difficile. Au début, cette pathologie peut se manifester discrètement comme une fatigue, une dépression, un manque d'énergie et de motivation, une légère lenteur, des légers problèmes de mémoire et cognition, un manque de joie de vivre et des douleurs neuromusculaires [14]. A l'opposé, l'HSC est souvent asymptomatique. Conséquemment, son diagnostique s'effectue de façon biochimique, i.e. par un diagnostique en laboratoire [13, 16]. D'ailleurs, l'HSC se définit par une concentration sérique de la TSH au-dessus de la limite supérieure de la normale, avec une valeur sérique normale de la thyroxine libre (FT4) [03]. De par sa définition, l'HSC peut être asymptomatique ou peut s'accompagner de signes et/ou symptômes connexes (Tableau 1), plus ou moins marqués d'hypothyroïdie [19]. Ainsi, dans la littérature il a été rapporté que les signes et symptômes dans l'HSC apparaissent avec la fréquence suivante : sécheresse cutanée (28 %), troubles

de la mémoire (24 %), ralentissement intellectuel (22 %), fatigabilité musculaire (22 %), asthénie (18 %), crampes musculaires (17 %), frilosité (15 %), bouffissure des paupières (12 %) et constipation (8 %) chez les sujets avec une HSC non traités [03].

Tableau 1. Signes et symptômes d'hypothyroïdisme sous-clinique

Signes et symptômes	Référence
Sécheresse cutanée	[19, 03, 24]
Troubles de mémoire	[03]
Ralentissement intellectuel	[03]
Faiblesse et fatigabilité musculaire	[19, 03]
Fatigabilité générale, asthénie, manque d'énergie	[19, 03, 24]
Crampes musculaires	[03]
Dépression	[19]
Intolérance au froid	[03, 24]
Troubles du sommeil	[19]
Bouffissure des paupières	[03]
Constipation	[03]
TSH > 2.5 mIU/L	[19, 16, 24]
fT4 normal	[16, 24]
Cholestérol total légèrement ↑	[24]
LDL cholestérol légèrement ↑	[24]

Chez les sportifs présentant une HSC, il est possible d'observer des manifestations frustes telles que des tendinites, des myalgies, des arthralgies et des effusions intra-articulaires [20]. Il est bien connu qu'une perturbation de l'équilibre thyroïdien affecte la tolérance à l'effort physique et ce, dans les deux types de pathologies : hypo et hyperthyroïdisme. Dans l'hypothyroïdisme, le principal problème est la diminution de la fonction cardiovasculaire qui se reflète par une réduction du flux sanguin, limitant ainsi l'apport en oxygène et nutriments aux muscles. On note également une diminution de la mobilisation des acides gras du tissu adipeux, ayant comme conséquence une plus faible disponibilité de ce substrat pour les muscles squelettiques. Dans ce contexte, le muscle squelettique doit dépendre majoritairement du glycogène musculaire pour subvenir à ses besoins énergétiques, ce qui cause une baisse de la performance musculaire, expliquant ainsi la diminution de l'endurance [21].

L'hypothyroïdisme est également caractérisé par une infiltration myxœdémateuse tissulaire en raison de l'accumulation de glycosaminoglycans dans les tissus. Cette condition conduit à une baisse de la contractilité musculaire. Ces effets peuvent être d'autant plus importants puisque ce phénomène entraîne une hypertrophie dysfonctionnelle du muscle cardiaque. En effet, on note une baisse de la fonction cardiaque, causée par une diminution de la force de contraction du myocarde, ce qui entraîne une réduction du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque [22, 23]. Le risque de développer des maladies cardiovasculaires est ainsi augmenté, puisque l'on observe également une détérioration du profil lipidique (augmentation du cholestérol total et des LDL-cholestérol et diminution des HDL-cholestérol) chez les sujets présentant une HSC [14, 24]. Enfin, une étude récente, effectuée par Asvold et coll. [25] sur une population de 17,311 hommes et femmes, a révélé qu'une fonction thyroïdienne diminuée mise en évidence par des niveaux de TSH situés à la limite supérieure des valeurs normales (0.5 - 3.5 mIU/L) est associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et de mortalité [25].

1. 1. 3. 2. Traitement de l'hypothyroïdisme sous-clinique

L'intervalle thérapeutique sécuritaire de la Lévo-thyroxine est très étroit, augmentant ainsi le risque de toxicité. Pour cette raison, ce traitement doit être administré avec prudence. Le contrôle de la dose administrée s'effectue par un dosage régulier de la TSH [13]. Puisque la T4 est convertie en T3 à la périphérie, l'administration de la Lévo-thyroxine seule peut restaurer l'équilibre thyroïdien.

Il est important de noter qu'après l'initiation du traitement et la normalisation de la thyroxine (T4) chez les patients, on observe des améliorations au niveau du profil lipidique et de la fonction cardiovasculaire [13, 30, 31, 23, 32]. Toutefois malgré ces bénéfices, le traitement de l'HSC demeure un sujet de controverse à cause de ses effets secondaires associés à l'administration de la Lévo-thyroxine [33, 03, 34, 23]. Il est estimé qu'approximativement 20% des patients sont sur-traités, augmentant ainsi leur risque d'hyperthyroïdisme sous-clinique, la modification qui incline la balance hormonale thyroïdienne dans l'autre sens; cet état qui a été associé à une augmentation d'incidence de fibrillation auriculaire, à une diminution de la densité osseuse (avec l'augmentation du risque de fractures) ainsi qu'à une augmentation du risque de dysfonction cardiaque [35, 29, 19].

Il est donc très important de bien définir les limites normales de concentration plasmatique de la TSH, pour le diagnostic de l'HSC, afin de bien identifier les patients qui bénéficieront d'une thérapie de remplacement hormonale. Même s'il est évident que la limite inférieure de l'HSC se situe à 2.5 mIU/L [18, 36] correspondant à la limite supérieure normale des trousse de mesure de la TSH pour la plupart des laboratoires, plusieurs experts préfèrent maintenir la limite de diagnostic de l'HSC à une valeur ≥ 10 mIU/L. Par contre, d'autres experts tels que Spencer et Dickey [18, 36] encouragent une redéfinition à la baisse de cette valeur limite de TSH comme critère diagnostique d'initiation d'une thérapie de remplacement hormonale. Ce changement pourrait entraîner une augmentation significative du nombre de patients sous traitement. Or, il est reconnu que le traitement trop agressif de l'HSC est très délicat puisque les patients

doivent s'exposer à un risque accru d'hyperthyroïdisme sous-clinique, une condition qui est difficilement détectable en clinique et qui est asservie aux mêmes risques de problèmes de santé que les patients hyperthyroïdiens [37, 38, 27]. Redéfinir les valeurs hormonales normales de certaines pathologies ouvrirait également la porte vers la médicalisation d'une condition située à la limite de la normalité physiologique. La conséquence serait une augmentation de la consommation de médicaments, sans bénéfice réel documenté au plan des évidences scientifiques, ou même une détérioration de la condition physiopathologique et clinique chez certains patients, comme les personnes âgées. Il s'avère donc un défi de préciser les choix thérapeutiques en présence de valeurs hormonales qui se situent dans la zone « grise ».

Malgré les effets positifs de l'hormonothérapie de remplacement de la Lévo-thyroxine sur la normalisation de la fonction cardiaque (normalisation de la contractilité, du volume d'éjection, de la pression diastolique, de la fonction endothéliale et du profil lipidique), elle peut entraîner des effets secondaires importants tels que l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde [39] et d'ostéoporose [40]. En conclusion, malgré le peu de littérature disponible, certains experts suggèrent l'initiation du traitement à la Lévo-thyroxine lorsque la valeur de la TSH se situe dans la fenêtre comprise entre 4.5 mIU/L et 10mIU/L. À l'opposé, pour l'hyperthyroïdisme franc, la plupart des études supportent la recommandation suggérant l'initiation du traitement uniquement lorsque la valeur de la TSH se situe au-delà de 10 mIU/L. Il est donc important d'entreprendre de nouvelles études sur cette thématique dans le but de déterminer les effets de l'HSC sur la santé, en particulier chez la femme, ainsi que pour développer des modalités de traitement alternatif pour les patients présentant des valeurs de TSH se situant entre 2.5 - 10 mIU/L [13, 38].

1. 1. 3. 4. Hypothyroïdisme sous-clinique et activité physique

Il existe très peu d'études, dans la littérature, ayant évalué le niveau d'activité physique chez des patients présentant une HSC. A notre connaissance une seule étude apporte des précisions à ce sujet. Il s'agit d'une

étude faite par Carracio et coll. [41] dont l'objectif était d'étudier la tolérance à l'effort physique chez les individus (N=23, 21 femmes, 2 hommes, âge moyen : 32 ans) avec une HSC (TSH moyenne 4.65 mIU/L), avant et après l'administration du traitement de remplacement hormonal à la Lévo-thyroxine. Les résultats ont montré que la tolérance à l'effort (VO_2 max réduite, fréquence cardiaque et QR augmentés) n'a pas été rétablie après 1 an de traitement. Ces personnes avaient souffert dans le passé d'une thyroïdite d'Hashimoto et présentaient des anticorps antithyroïd peroxydase et anti-thyroglobuline. Cependant la condition physique chez les personnes avec l'hypothyroïdie sous-clinique sans antécédents/pathologies thyroïdiennes associées n'a pas été encore documentée.

1. 1. 4. Hormones thyroïdiennes et pérимénopause

Lorsque la femme traverse une période de grands changements physiologiques et hormonaux comme la ménopause, il est important de documenter les effets additifs et/ou interactionnels de l'HSC sur la composition corporelle, la distribution du tissu adipeux et les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. De plus, comme cette condition peut être silencieuse, certains auteurs recommandent une évaluation de routine de la fonction thyroïdienne (TSH) durant la pérимénopause [14]. Dans la majorité des études portant sur les patientes qui présentent une HSC, plusieurs changements métaboliques et fonctionnels de certains systèmes et organes ont été rapportés [43, 31]. Les effets les plus marquants de l'HSC seraient ceux sur le système cardiovasculaire et le profil lipidique. Chez les femmes d'âge moyen, l'HSC est associée à l'hypertension, l'hypertriglicéridémie et l'augmentation du ratio cholestérol total/HDL-cholestérol, entraînant ainsi un risque plus élevé d'athérosclérose et de maladies coronariennes [44, 23, 45, 46]. Toutefois les mécanismes responsables de ces associations demeurent inconnus.

Par ailleurs, de fortes associations entre la maladie athéromateuse, l'infarctus du myocarde et l'HSC ont été observées chez les femmes post ménopausées et ce, indépendamment des facteurs de risque traditionnels (ex. hypercholestérolémie, hypertension, tabagisme, diabète, etc.) (Rotterdam) [03]. D'autres études [47, 45] supportent l'hypothèse selon laquelle l'HSC est un facteur de risque indépendant de la maladie athéromateuse et de l'infarctus du myocarde. Également, des auteurs [47] suggèrent que l'HSC est associée à un état d'hypercoagulabilité, à une viscosité sanguine augmentée, à une hyper homocystéinémie, à une altération de la fonction plaquettaire, à une baisse du taux du facteur VIII et à un allongement du temps de saignement [47]. De plus, les patientes ayant une HSC présentent une réduction de la vasodilatation endothéliale médiée par le flux sanguin. En effet, des chercheurs ont noté que le taux de TSH était inversement corrélé au degré de vasodilatation des vaisseaux sanguins [48].

Enfin, en 2006, Rodondi et coll. ont réalisé une méta-analyse incluant 14 études d'observation chez des femmes et des hommes de plus de 55 ans et ont conclu que l'hypothyroïdisme sous-clinique était associé à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires [29].

1. 2. Thyroestimuline

1. 2. 1. Thyroestimuline et hormones estrogéniques

Bien qu'un lien direct entre le niveau des œstrogènes plasmatiques et l'axe thyroïdien n'ait pas encore attiré l'attention des chercheurs, il a été rapporté dans la littérature scientifique que le développement de tumeurs thyroïdiennes chez le rat peut être influencé par des substances estrogéniques actives. Un niveau élevé de TSH secondaire à une diète faible en iode et une administration de 17β œstradiol ont entraîné une augmentation de

l'incidence du carcinome thyroïdien de 90% dans un délai de 30 jours [49]. L'incidence était diminuée à 50% chez les rates ovariectomisés; après une administration d'œstrogènes l'incidence des tumeurs thyroïdiennes a augmenté de nouveau. Dans l'ensemble, les résultats suggèrent un lien entre l'axe thyroïdien et les hormones estrogéniques.

1. 2. 2. Thyroéostimuline et risque cardiovasculaire

Une étude transversale effectuée par Takamura et coll. en 2008 [50] a été réalisée auprès de 643 participants euthyroïdiens (175 hommes et 468 femmes) âgés de 40 ans et plus, sans facteurs de risque ou de maladies cardiovasculaires. Cette étude rapporte une corrélation significative entre la TSH et l'épaisseur de l'intima et de la media de l'artère carotide en contrôlant pour l'âge, le sexe, les HDL-c, la tension artérielle systolique et l'hémoglobine glycosylée. Par ailleurs, il est bien documenté que l'épaisseur de l'intima et de la média des artères est un facteur de prédiction de la présence de maladie cardiovasculaire [51, 52]. Jorde et son équipe ont montré suite à une étude réalisée chez des sujets euthyroïdiens (n= 2034) un fait intéressant : les sujets qui prenaient de la thyroxine avaient une épaisseur significativement plus accentuée de l'intima et de la média de l'artère carotide comparativement aux contrôles [53]. De plus, l'étude Norwegian Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), [25] effectuée sur 17311 sujets (femmes et hommes) sans maladies thyroïdiennes, cardiovasculaires ou diabète sucré montre en fait une association entre le niveau de TSH et la mortalité causée par les maladies cardiovasculaires [25].

Compte tenu de ces résultats il est important de bien justifier sur la base des données probantes la nécessité d'un traitement à la thyroxine chez les personnes ayant l'hypothyroïdie sous clinique. La tradition médicale laissait entendre que les récepteurs à la TSH seraient une spécificité de la glande thyroïde. A l'opposé, il est

intéressant de noter que l'exposition de cellules souches à la TSH les différencie en cellules adipeuses et augmentent l'adipogénèse en présence et même en absence des facteurs adipogéniques [55]. En fin, les cellules adipeuses sous-cutanées chez l'humain présentent une réponse inflammatoire par la sécrétion de l'interleukine 6, (IL6), 1.9 fois plus élevée comparativement à la valeur basale [56]. Suite à l'exposition à la TSH In vivo, l'administration de la TSH recombinante (rhTSH) chez des patients thyroïdectomies a entraîné une augmentation d'IL6 jusqu'à 3 fois les valeurs de base 3 à 4 jours après l'administration [56].

En fait, ces observations suggèrent que la thyroestimuline pourrait affecter d'autres tissus comme le tissu adipeux et l'endothélium vasculaire. En effet, la thyroestimuline aurait des effets directs sur la cellule endothéliale. La surexpression des molécules d'adhésion dans la cellule endothéliale est une étape essentielle pour initier le processus de l'athérosclérose [57, 58, 59, 54].

Il a été également observé qu'il existe une relation entre la TSH et les concentrations de leptine. Dans une étude [60], la concentration sérique de leptine a été comparée aux concentrations sériques des hormones de l'axe hypophyso-thyroïdienne chez des femmes minces et des femmes obèses/ou avec un surpoids (n=18). Les résultats montrent que lorsque le déficit énergétique augmente de 20% à 50%, il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de la leptine et ceux des hormones thyroïdiennes. En effet, les concentrations plasmatiques de leptine et de TSH étaient corrélées positivement en présence d'un déficit énergétique de 50% [60]. Face à ces constats intrigants, il s'avère nécessaire d'approfondir le rôle de la TSH sur les tissus extra thyroïdiens et les effets d'une concentration élevée de thyroestimuline.

Chapitre 2 – Problématique

2. 1. Métabolisme de repos

Il a été suggéré, dans la littérature, que le métabolisme de repos et la dépense énergétique totale diminuent avec l'âge [61, 26]. En effet, une baisse variant de 13 à 20 % entre 30 et 80 ans a été rapportée [26]. Il faut rappeler que les principales composantes de la dépense énergétique totale (DET) sont : le métabolisme de repos (MR, 60-70% de la DET), l'activité physique (15-30% de la DET) et l'effet thermique des aliments (8-12% de la DET) [26, 62]. La contribution de chaque composante dans la dépense énergétique totale peut cependant varier dans certaines conditions. Par exemple, le métabolisme de repos semble diminuer chez les femmes ménopausées comparativement aux femmes jeunes [62]. Selon Alfonzo-Gonzalez et coll. [63], le vieillissement est accompagné par une baisse significative du métabolisme de repos et ce, de façon plus importante chez les personnes sédentaires [63]. Leurs conclusions se basent sur les résultats de 2 études effectuées chez des hommes et des femmes entre 20 et 70 ans. Ils ont observé une diminution du métabolisme de repos de l'ordre de 130 kcal /jour (548 kJ/jour, $p < 0.001$) et 172 kcal/jour (720 kJ/jour, $p < 0.001$) par rapport aux valeurs estimées respectivement en fonction de la masse grasse et de masse maigre [63]. De plus, dans une étude transversale effectuée par Piers et coll. [64], la mesure du MB par calorimétrie indirecte chez 38 jeunes adultes (hommes et femmes, 18-35 ans) et 24 adultes (hommes et femmes, 55-77 ans) révèle que le métabolisme basal des sujets âgés est plus bas de 644 kJ/jour (153.9 kcal/jour). La diminution du métabolisme de repos associé avec l'âge peut être ralentie en maintenant une bonne condition cardio-respiratoire fonctionnelle (CCRF) mesurée par VO_2 peak et par la pratique régulière d'activité physique [26]. Par ailleurs, il existe une contribution différente des organes à la dépense énergétique tel que rapporté par Elia M et coll. et Z.M Wang et coll. [65, 62]. Le cœur et les reins présentent un métabolisme de repos plus élevé (440 kcal/kg organe/jour), le cerveau (240 kcal/kg organe/jour) et le foie (200 kcal/kg organe/jour) ont aussi une contribution importante. Par contre, les muscles squelettiques contribuent à la dépense énergétique pour à

peine 13 kcal/kg organe/jour et le tissu adipeux en raison de 4.5 kcal/kg organe /jour. La masse des organes a été mesurée par résonance magnétique et nucléaire par Gallagher et coll. [66]. Même si, en théorie, le métabolisme de repos représente la somme des métabolismes des différents organes, l'équation suivante a été proposée pour estimer le métabolisme basal du corps entier :

$$\text{MB (kcal/jour)} = 689 \times \text{masse cerveau (kg)} + 27.5 \text{ masse des muscles squelettiques (kg)} - 210 \quad [62].$$

La principale critique vis-à-vis de cette équation d'estimation est le fait qu'elle est basée sur un petit nombre de sujets (N=13). Malheureusement il existe peu d'études [67, 103, 104] dans la littérature qui rapportent une estimation du métabolisme basal à partir de la participation individuelle des organes.

2. 2. Métabolisme de repos et ménopause

Suite à la diminution de l'activité des cellules granuleuses ovariennes à l'approche de la ménopause, les fluctuations hormonales commencent par le déclin du niveau de l'inhibine B qui va entraîner une augmentation du niveau de la FSH. Pendant une période de temps, la FSH, par ses niveaux élevés, va réussir à maintenir le taux d'œstradiol. Toutefois, le taux de la FSH va diminuer progressivement avec l'arrêt des menstruations [68, 69]. Une étude faite par Day et coll. [70] sur des jeunes femmes (25 ±5 ans) dont l'activité ovarienne a été mise au repos par l'administration de la GnRH, confirme une diminution du MR repos en l'absence d'activité ovarienne [70]. Comme le MR est la principale composante de la DET, ce dernier est incriminé comme un des principaux responsables des changements de la composition corporelle et du gain de poids observé à la ménopause.

2. 3. Métabolisme de repos et activité physique

Il est bien documenté que la pratique régulière d'activité physique influence les changements physiologiques causés naturellement par le vieillissement et en particulier ceux en lien avec le métabolisme de repos [61,71, 63, 72, 63, 73]. Une baisse du métabolisme de repos avec le vieillissement contribue à la réduction de la dépense énergétique totale. Cette baisse favorise un équilibre énergétique positif exposant les sujets à un risque de développer l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires [26]. Comme le métabolisme de repos est la principale composante de la dépense énergétique journalière d'une personne, il est légitime de se demander si on peut augmenter la DET par une augmentation significative du métabolisme de repos. Plusieurs études montrent une augmentation du MR chez les personnes actives comparativement aux personnes sédentaires [74, 75, 04, 76, 72, 71, 77]. Chez les femmes âgées (50-70 ans) et physiquement actives (N=12), le MR exprimé par unité de masse corporelle est plus élevé que chez les femmes sédentaires [77]. Plusieurs études [74, 72, 71] montrent que le MR a tendance à être plus élevé chez les personnes entraînées. A l'opposé, d'autres études ne montrent aucun effet de la pratique régulière d'activité physique sur le métabolisme de repos [71]. Dans ce contexte, il persiste toujours une controverse concernant les effets de l'activité physique sur le métabolisme de repos. En effet, certains chercheurs [78, 79, 80] observent même une diminution du MR chez les individus actifs. À cet effet, il est important de porter une attention particulière à l'interprétation des données de ces études. Dans l'étude de Thompson et coll. [80], il s'agit de femmes postménopausées avec un surplus de poids (N=40) qui ont été soumises à une diète hypocalorique (- 500-700 kcal/j) combinée à un programme d'exercices. Chez ces femmes, le MR a diminué en raison d'une perte significative de la masse maigre. Deux autres études ont rapporté une diminution du métabolisme de repos associée à l'activité physique : la première fut effectuée chez des hommes (N=25) et des femmes (N=40) modérément obèses et d'âge moyen (19-48 ans), soumis à une intervention combinée (exercice, exercice et diète) [79] et la deuxième, sur des personnes qui pratiquaient le yoga (N=55; 20-60 ans). Les auteurs de cette dernière étude ont observé une diminution du MR de 13 % (ajusté pour le poids) inférieur au MR prédit [78].

A l'opposé, plusieurs études portant sur les effets de la pratique d'activité physique sur le MR (Tableau 1) [81, 82, 83, 84, 85] ne rapportent aucune modification du MR après différents programmes d'entraînement.

En résumé, les études rapportent qu'entre 5% et 20% des femmes pérимénopausées présentent une hypothyroïdie sous-clinique. Comme le traitement de l'HSC n'est pas encore bien documenté dans la littérature, il est important d'étudier les effets de l'HSC sur la balance énergétique et sur le profil lipidique de la femme préménopausée. Enfin, il est également pertinent d'investiguer si le niveau d'activité physique peut atténuer les effets de l'HSC sur le métabolisme de repos et/ou le profil lipidique diminuant ainsi le risque de maladies cardiovasculaires.

Tableau 2. Effet de l'activité physique sur le métabolisme de repos

Références	Population				Effet de l'activité physique sur le métabolisme de repos		
	Femmes (N)	Hommes (N)	Âge	Poids (kg) ou IMC (kg/m ²)	Diminution (↓)	Maintien (=)	Augmentation (↑)
[81] Bryner et coll. 1999	17	3	38	35±2.9		=	
[74] Byrne et coll. 2001	61	-	18-43	22.7±3			Tendance ↑
[82] Broeder et coll. 1991	-	47	18-35	?		=	
[83] Connolly et coll. 1999	31	-	56-70	> 27		=	
[78] Chaya et coll. 2006	39	65	20-60	21.6 ± 3.5	↓ 13%		
[103] Dahlstrom et coll. 1995	8	-	24±2	17.6 ± 21.0		=	
[79] Geliebter et coll. 1997	40	25	19-48	92.1 - 114.2 kg	↓		
[04] Gilliat -Whymerby et coll. 2001	32	-	30-50	21.6 - 22.8			↑
[85] Santa Clara et coll. 2006	46	-	56.3± 5.0 58.6 ± 6.1	23.6 - 28.4		=	
[80] Thompson et coll.1997	40	-	65±	79.3 ± 6 kg	↓		
[72] Van Pelt et coll. 1997	65	-	21-35 50-72	19.6 - 27.0	↓		
[71] Van Pelt et coll. 2001	-	137	26-27 62-63	23.5 - 26.7			Tendance ↑
[77] Whithers et coll. 1998	12	-	49-70	18 - 27			↑

Chapitre 3 – Buts et questions de recherche

La revue de la littérature révèle les faits suivants :

- 1). Au plan clinique, il existe une controverse concernant la conduite thérapeutique pour les patients présentant des signes d'HSC, particulièrement lorsque les valeurs de la TSH se situent entre 2.5 mIU/L et 10 mIU/L.
- 2). Le remplacement hormonal avec la Lévo-thyroxine peut avoir des effets négatifs sur la fonction cardiaque et la densité osseuse. Cette thérapie est sujette à un risque de surdosage et, par conséquent, l'évaluation des bénéfices versus les risques de ce traitement prend toute son importance clinique dans le contexte de la ménopause.
- 3). L'incidence de l'hypothyroïdisme sous-clinique est plus élevée à la ménopause. En effet la fréquence de l'HSC est de 5% chez la femme préménopausée et peut atteindre 20% chez les femmes postménopausées. Par ailleurs, il est bien connu que l'hypothyroïdisme et la sédentarité augmentent le risque de développer l'obésité, les désordres lipidiques ainsi que les maladies cardiovasculaires. En effet, le niveau de TSH est positivement associé aux risques de mortalité par maladies cardiovasculaires, surtout chez la femme.
- 4). Actuellement, aucune étude dans la littérature ne s'est intéressée à l'effet de l'HSC sur le métabolisme de repos de la femme préménopausée. De plus, à notre connaissance, aucune étude n'a investigué le rôle du niveau d'activité physique sur le métabolisme de repos des individus qui présentent de l'hypothyroïdisme sous-clinique.

3. 1. Objectif

L'objectif de l'étude est d'investiguer les effets de l'hypothyroïdisme sous-clinique sur la composition corporelle, le profil lipidique et la balance énergétique chez la femme préménopausée (Tableau 3).

3. 2. Hypothèses

3. 2. 1. Hypothèse primaire

Les femmes préménopausées ayant un hypothyroïdisme sous-clinique auront une balance énergétique positive, une masse grasse plus élevée, un métabolisme de repos plus bas et un profil lipidique plus détérioré.

3. 2. 2. Hypothèse secondaire

Les femmes préménopausées avec une condition cardio-respiratoire fonctionnelle (CCRF) élevée tel que déterminé par la consommation d'oxygène (VO_2 peak) et des valeurs élevées de la TSH auront un métabolisme de repos et un profil lipidique comparables aux femmes préménopausées euthyroïdiennes.

Chapitre 4 - Méthodes

4. 1. Volontaires et critères d'inclusion

Une étude longitudinale d'une durée de 5 ans visant à investiguer les effets de la ménopause sur les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, appelée *MONET* « Montreal, Ottawa, New-Emerging Team » est en cours à l'Unité de Recherche sur le Comportement et le Métabolisme

de l'Université d'Ottawa, à l'hôpital Montfort. Des évaluations annuelles standardisées de la composition corporelle, de la dépense énergétique et des indices métaboliques sont effectuées. La cohorte de sujets de la présente étude est constituée des femmes préménopausées qui ont participé à la première année de l'étude. Au départ, la cohorte comptait 117 femmes préménopausées âgées entre 48 et 50 ans, sélectionnées sur des critères d'inclusion et d'exclusions bien précis. Pour participer à l'étude, les femmes devaient **(1)** être âgées entre 47-55 ans; **(2)** correspondre au statut de préménopause défini par la présence de deux menstruations dans les trois derniers mois, une absence d'irrégularité des menstruations dans les douze derniers mois ainsi qu'une concentration plasmatique de la FSH < 30 IU/litre; **(3)** ne pas avoir subi d'intervention chirurgicale causant la ménopause ; **(4)** ne pas fumer; et **(5)** présenter un IMC se situant entre 20-29 kg/m². À l'inverse, les femmes étaient **exclues** de l'étude si elles **(1)** étaient enceintes ou planifiaient de le devenir; **(2)** présentaient des problèmes médicaux pouvant affecter la transition de la ménopause ainsi que certaines conditions telles qu'une maladie cardiovasculaire et/ou métabolique; **(3)** faisaient usage courant de contraceptifs oraux, d'œstrogènes ou d'un traitement d'hormonothérapie substitutive; **(4)** présentaient un risque élevé d'hystérectomie ou **(5)** avaient des antécédents d'abus d'alcool et/ou de drogues.

4. 2. Composition corporelle : densitométrie

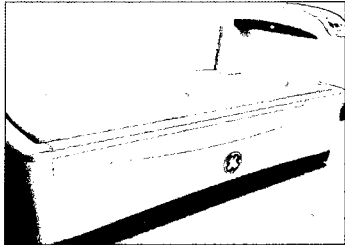


Figure 5. Densitomètre Lunar Prodigy

Le densitomètre (« dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA ») Lunar Prodigy (DXA; GE-LUNAR Prodigy module; GE Medical Systems, Madison, WI, *Figure 5*) a été utilisé pour évaluer la composition corporelle des participantes. Brièvement, cette technique

du densitomètre consiste à un balayage de la personne qui repose immobile et couchée sur le dos pour quelques minutes par un faible rayon X. La composition corporelle (la masse grasse et la masse maigre) de la participante est analysée à l'aide du logiciel « *Lunar Prodigy* », version 6.10.029 DPX-L. Les coefficients de variation et de corrélation calculés pour la mesure du pourcentage de la graisse corporelle mesurée dans notre laboratoire chez 12 sujets en bonne santé sont respectivement 1.8 % et 0.99 [125].

4. 3. Mesures anthropométriques

La taille est mesurée lorsque la participante se tient debout sur une surface plate, les pieds nus, les talons ensemble, les fesses, le dos, les épaules et la tête collés au mur, les mains le long du corps. Le technicien déplace la partie mobile du stadiomètre vers le bas jusqu'à ce qu'il rencontre la partie supérieure de la tête en compressant les cheveux. La mesure représente la distance entre la plante du pied et la partie la plus haute de la tête, avec une marge d'erreur de 0.1 cm. Pour la mesure du poids, la participante doit se placer habillée d'une robe d'hôpital pieds nus au centre du pèse personne avec le poids distribué d'une manière égale sur les membres inférieurs. Le poids est enregistré avec une précision d'environ 100 g. Les participantes sont encouragées à vider leur vessie avant d'être pesées.

4. 4. Échantillons sanguins

Les échantillons sanguins ont été prélevés lors de la session de mesure du métabolisme de repos et de l'effet thermique des aliments. L'infirmière a inséré un cathéter dans la veine antécubitale de l'avant-bras afin d'effectuer une prise sanguine. Les mesures du profil lipidique et thyroïdien ont été faites sur les échantillons pris à jeun (> 12 heures) et analysés par le laboratoire de l'hôpital Montfort selon la procédure de routine [45, 95].

4. 5. Mesures de la thyroïdostimuline et de la thyroxine

Les dosages de la TSH sérique et de la thyroxine libre (FT4) ont été effectués par électrochimiluminescence ECLIA, à l'aide de la trousse commerciale Cobas de Roche Diagnostics GmbH, D-68298, Mannheim. La sensibilité de la détection est de 0.005 $\mu\text{UI/ml}$ pour la TSH et 0.30 pmol/L pour la FT4. Le coefficient de variation du laboratoire est de 2% pour la TSH et de 3% pour la FT4. Les valeurs de référence sont de 0.30-2.5 mIU/L pour la TSH et de 11.0-20 pmol/L pour la FT4. Lors de la première incubation, un échantillon de 50 μl est mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-TSH spécifique marqué à la biotine et d'un anticorps spécifique marqué au ruthénium. Un complexe « sandwich » est formé. Lors de la deuxième incubation, des microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidin-biotine. Le mélange réactionnel est transféré à la cellule de mesure et maintenu au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre s'effectue par le passage du ProCell. Une différence de potentiel appliqué à l'électrode entraîne la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur. Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe d'étalonnage [86]. Certains auteurs mesurent aussi les anticorps anti-thyropéroxydase lorsqu'il s'agit de patients provenant de la population générale. Concernant l'échantillon des participantes de l'étude

MONET, compte tenu des critères d'inclusion et de l'examen médical, la mesure des anticorps anti peroxydase n'a pas été effectuée puisque les sujets susceptibles d'avoir des problèmes thyroïdiens (i.e. hypo ou hyperthyroïdie) ont été exclus de l'étude.

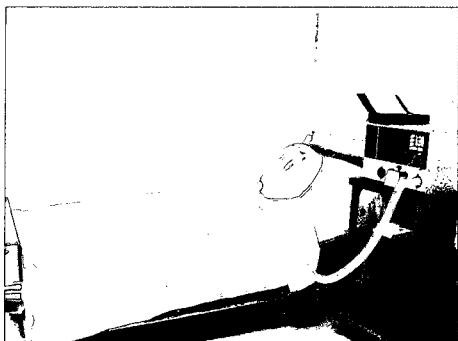


Figure 6. *Le Deltatrac pour la mesure du métabolisme de repos*

4. 6. Métabolisme de repos

Le métabolisme de repos a été mesuré par calorimétrie indirecte à l'aide d'un appareil de monitoring métabolique Deltatrac[®] (Deltatrac II metabolic cart; SensorMedics Corporation, Yorba Linda, CA). Les mesures ont été effectuées à jeun (dernier repas 12 heures avant les mesures). Le jour précédent les mesures,

les participantes devaient s'abstenir de toutes activités physiques, avoir une nuit entière de repos et s'abstenir de consommer des substances stimulantes et/ou des médicaments. Le niveau d'activité physique avant les mesures a également été standardisées, les participantes devaient accomplir seulement des activités qui requièrent un minimum d'effort le matin de la mesure. La compliance aux consignes était vérifiée par un questionnaire. Les mesures du métabolisme de repos par calorimétrie indirecte [118] ont été effectuées dans une pièce à une température ambiante entre 22-23 degrés Celsius, à l'abri des bruits et perturbations extérieurs et offrant une possibilité d'éclairage nocturne. Les participantes étaient avisées de ne pas dormir pendant les enregistrements et devaient rester allongées sur le lit. La tête du sujet est placée dans une enceinte hermétique en plexiglas transparent avec un orifice pour l'entrée d'air et un autre pour la sortie vers le calorimètre. (Figure 6). De l'air oxygéné était ventilé en permanence. La consommation d'oxygène et la production de dioxyde de carbone étaient mesurées à chaque minute. Après une période de 10 minutes d'accommodation, les échanges gazeux étaient enregistrés et analysés et ce, pour une période de 20 minutes. La formule de Weir

(Weir, 1949) a été utilisée pour déterminer l'équivalent énergétique du volume d'oxygène et de production de CO_2 [63] : Métabolisme de repos en kcal/min = $3.941 [\text{VO}_2 (\text{L}/\text{min})] + 1.106 [\text{VCO}_2 (\text{L}/\text{min})]$. Les coefficients de variation et de corrélation pour la mesure du métabolisme de repos avec Deltatrac II dans notre laboratoire chez 12 sujets en bonne santé sont respectivement 2.3% et 0.98 [125].

4. 7. Mesure de la consommation d'oxygène (VO_2 peak)

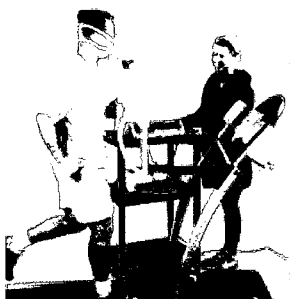


Figure 7. Epreuve à l'effort

Sous la supervision d'un kinésologue certifié, les participantes ont effectué une épreuve à l'effort sur tapis roulant selon le protocole de Jobin (figure 7; Annexe III), afin de mesurer leur condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak). Avant de débiter le test, la fréquence cardiaque et la tension artérielle de repos ont été enregistrées. Une fois le test entamé, l'intensité de l'exercice était augmentée à intervalle de trois minutes. À la fin de chaque palier, la fréquence cardiaque et la tension artérielle à l'effort ont été mesurées. De plus, l'Échelle de Borg (Annexe IV) était présentée à la participante afin de vérifier sa perception de l'effort. Pour la durée totale du test, les concentrations d'oxygène (O_2) et de gaz carboniques (CO_2) de l'air expiré par la participante ont été analysées à l'aide d'un analyseur de gaz (Vmax 229d, Sensomedics). Finalement, le kinésologue a procédé à l'arrêt du test et considéré que la VO_2 peak était atteinte lorsque deux des quatre critères suivants ont été rencontrés : (1) atteinte de la fréquence cardiaque maximale prédite selon l'âge; (2) quotient respiratoire > 1.1 ; (3) stabilité ou légère diminution de la consommation d' O_2 malgré une augmentation de la charge de travail; (4) atteinte d'un score de 19-20 sur l'échelle de Borg ; et (5) si la participante a exprimé le désir d'arrêter le test.

4. 8. Mesure de l'activité physique : l'accéléromètre

L'accéléromètre est un dispositif destiné à mesurer l'activité physique d'une personne. La dépense énergétique, le décompte des pas, l'accélération, la décélération ainsi que les vibrations dues à l'activité physique sont enregistrés par l'appareil.

L'accéléromètre (Actical ®) est un petit dispositif en polyuréthane/polyester alliage (*Figure 8*), mesurant 28 x 27 x 10 mm, couvert d'une couche en titanium qui pèse 15.9 g, possédant une attache standard en nylon pour un poids total de 21.8 g. Il est muni d'une batterie au lithium CR2025 rechargeable qui a une durée de vie de 180 jours au repos et de 44 jours à l'exercice. Selon les données du fabricant (Mini Mitter ®) l'Actical ® est un accéléromètre omnidirectionnel (i.e. qu'il est sensible aux mouvements dans tous les plans). Toutefois, il est plus sensible aux mouvements verticaux du corps et c'est la raison pour laquelle il doit être porté dans la position indiquée par la flèche présente sur l'appareil (*Figure 8*). L'Actical contient un capteur piézoélectrique qui génère une activité électrique lors des modifications de l'accélération. Le courant électrique généré est amplifié, filtré et converti vers une valeur digitale à l'aide d'un microprocesseur. Cette conversion et les opérations qui y découlent sont répétées 32 fois par seconde (ou à chaque 31.25 millisecondes). Conséquemment, l'Actical ® est sensible aux mouvements situés dans la zone 0.35-35.0 Hz. La valeur digitale est utilisée pour établir une valeur basale. Une comparaison permanente entre les valeurs générées par les accélérations du

corps et la valeur basale s'effectue. Ainsi l'Actical est en mesure d'exclure les accélérations constantes telles que la gravité.

Les participantes portent l'accéléromètre au niveau de la crête iliaque, directement sur la peau et vis-à-vis de la ligne axillaire

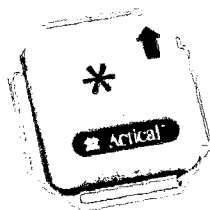


Figure 8. L'Actical

antérieure gauche. L'appareil est attaché à une ceinture en polyester avec une fermeture velcro. L'Actical est porté pendant 7 jours, au moment où la participante se lève jusqu'au moment où elle se couche. Le dispositif est initialisé pour capter les mouvements à toutes les 15 secondes mais le logiciel ActiReader® compatible avec Windows, analyse et convertit les données par minute. L'accéléromètre Actical® a non seulement l'avantage d'avoir un capteur omnidirectionnel mais il est également résistant à l'eau, permettant aussi d'enregistrer les activités physiques aquatiques, sans risque d'être endommagé ou de perdre les données enregistrées auparavant. De plus, l'Actical permet un enregistrement digital précis de l'intensité et de la durée de l'activité physique, sans avoir besoin de calibrations répétées. La validité et la fidélité de l'Actical pour mesurer le niveau d'activité physique ont été rapporté dans la littérature en relation avec différentes méthodes de calorimétrie indirecte [126, 127, 128, 89]. Il possède une mémoire suffisante pour une période de 45 jours (64k, utilisant des périodes de 1 minute) et une batterie remplaçable par l'utilisateur permettant une durée de vie de 6 mois. Le programme ActiReader® associé, est capable d'estimer la dépense énergétique provenant de l'activité physique, « Activity Energy Expenditure (AEE) », « Metabolic Equivalents per Time (METs) » et le moment de la journée quand l'activité a été faite.

4. 9. Évaluation de l'apport alimentaire

L'apport énergétique et nutritionnel alimentaire a été évalué à l'aide d'un journal alimentaire durant 7 jours. Les participantes ont été informées de noter le type et la quantité de nourriture ingérée pendant 7 jours consécutifs. Également, le moment et l'environnement de la prise des repas ont été enregistrés. Les participantes ont reçu des instructions écrites concernant la prise des notes pour leur journal alimentaire. On leur a demandé d'être le plus précis possible lors de la description des aliments et d'indiquer tous les

ingrédients majeurs, la quantité, la marque commerciale du produit et la procédure de cuisson. De plus, les participantes ont été informées d'apporter les étiquettes quand cela était possible pour faciliter l'analyse du journal alimentaire. Des instruments de mesure ont été fournis aux participantes et ces dernières ont été instruites sur la façon de mesurer, de peser et d'enregistrer toute nourriture ingérée y compris les boissons. Enfin les données enregistrées ont été vérifiées minutieusement dans le tableau du journal alimentaire pour obtenir les informations sur les données manquantes causées par des oublis ou erreurs d'enregistrement de la part de la participante. Les journaux alimentaires ont été analysés par une diététiste professionnelle à l'aide du FOOD PROCESSOR SQL software (version 9.6.2; ESHA Research, Salem, OR).

4. 10. Dépense énergétique totale et balance énergétique

La dépense énergétique totale (DET) d'un individu est la somme de la dépense énergétique de repos ou métabolisme de repos (MR), de la dépense énergétique liée à l'activité physique (DEAP) et de la dépense énergétique liée à la thermogenèse postprandiale (DEPP). Pour cette dernière, dans notre étude on lui a attribué, par convention, une valeur de 10 %. Généralement la valeur de la DEPP se situe entre 8 et 15 % [119, 120, 121].

4. 11. Implication de la candidate dans l'étude « Montreal Ottawa New Emerging Team » (MONET)

La cohorte des participantes volontaires préménopausées de l'étude MONET comporte actuellement 105 participantes (dont 11 n'ont pas complété tous les tests) et nous sommes présentement à la dernière année (5^{ème}) de l'étude. Cette thèse se base sur l'analyse secondaire transversale des données de la première année.

L'analyse de la TSH a été effectuée ultérieurement sur des échantillons congelés de sérum des participantes de la première année. Cependant, l'apprentissage de la candidate aux différentes techniques de mesures utilisées dans la présente thèse a été faite lors de l'acquisition des données pour les années 3 et 4 de l'étude MONET. Étant donné que pour l'étude MONET les techniques sont standardisées, on peut considérer que la collecte des données pour les années 3 et 4 équivaut à celle de l'année 1. Pour assurer l'homogénéité des mesures, les analyses biochimiques (TSH, FT4, profil lipidique) et les tomographies axiales (CT scan) ont été effectuées respectivement par les services de biochimie et de radiologie de l'hôpital Montfort pour toute la durée de l'étude. De même, pour assurer la fiabilité de la collecte de données, les étudiants gradués sous la supervision de l'infirmière et du Dr. Prud'homme se sont partagés les tâches des sessions d'évaluation: session CC (composition corporelle : densitométrie et questionnaire d'activité physique), session TOTG (test oral de tolérance au glucose), session d'épreuve à l'effort et session PA (prise alimentaire). Ma principale tâche a été la collecte des données lors des sessions de la prise alimentaire que j'ai réalisée d'une manière indépendante. Cette session d'une demi-journée comprend aussi la collecte des données qui ne font pas partie de cette thèse et qui inclue les étapes suivantes : 1) accueil de la participante et mesures anthropométriques; 2) questionnaire de compliance; 3) mesure du métabolisme de repos par calorimétrie indirecte avec le Deltatrac (30 minutes); 4) administration du petit déjeuner standard; 5) mesure de l'effet thermique des aliments par calorimétrie indirecte pendant 3 heures (intervalles de 15 minutes de mesure alternés avec des intervalles de 15 minutes de repos; 6) administration des questionnaires (psychosocial et activité physique); 7) administration des échelles analogiques visuelles; 8) la préparation de la prise alimentaire proprement dite (chaque item vérifié et pesé avant et après la prise alimentaire, 40 items en présentation standard sur la table); 9) les instructions pour le suivi (accéléromètre et journal alimentaire); 10) Seulement les prises de sang a des intervalles réguliers ont été effectuées par une infirmière spécialisée. Ponctuellement, j'ai participé à des sessions de densitométrie et des épreuves d'effort. Une autre tâche importante représentant une grande partie de mon travail était la vérification des données, de la conformité des données électroniques avec les données imprimées, le suivi des participantes et la justification des exclusions du traitement de données (abandon sans/avec des données

utilisables, diverses pathologies, déjà ménopausées, hémolyse au sein des échantillons plasmatiques etc.). Il est important de noter que la mise au point et la gestion de la base des données d'une étude longitudinale comme MONET nécessite la participation soutenue et acharnée de plusieurs étudiants dont j'ai eu la chance de faire partie. Les données utilisées dans cette thèse sont présentées dans le Tableau 3.

4. 12. Analyse des données

L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 16.0. Des statistiques descriptives, la corrélation Pearson, le t-test et la comparaison de plusieurs groupes par des tests ANOVA répétées ont été utilisées. La valeur de p de 0.05 est prise en considération pour la significativité des résultats.

Dans un premier temps l'exploration des données a été faite à l'aide d'un tableau de fréquence qui nous a montré le nombre de participantes dans chaque tranche de valeurs de la TSH. Ainsi le choix des tests statistiques a été guidé par la distribution des principales variables dans notre population et par le type de variable (Tableau 3). La distribution des valeurs de la TSH suit une courbe normale (Figure 9) ce qui nous a permis d'utiliser les tests paramétriques (la corrélation p de Pearson, test t et ANOVA). Le contrôle pour certains paramètres comme le poids, l'âge, la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak) a servi pour les corrélations partielles et les comparaisons par ANCOVA. La prédiction des variables dépendantes en fonction des valeurs de la TSH par une régression linéaire a été envisagée mais nos données ne nous permettent pas d'effectuer une telle analyse car le seul paramètre corrélé (HDL-cholestérol) avec les taux de TSH avait une corrélation faible ($r = 0.02$) mais significative donc il pouvait expliquer seulement 4 % de la variation inter-individuelle des valeurs de la TSH (section Résultats, Tableau 6).

Tableau 3. Liste des variables

<i>Variable indépendante</i>	<i>Variables dépendantes</i>
TSH (mIU/L)	Composition corporelle
	Circonférence de la taille (cm)
	Masse adipeuse corporelle totale (kg) et pourcentage de gras (%)
	Masse maigre (kg)
	Graisse abdominale totale (cm ²)
	Graisse abdominale viscérale profonde (cm ²) Graisse abdominale sous-cutanée (cm ²)
Profil lipidique	Cholestérol total (mmol/L) HDL-cholestérol (mmol/L) LDL-cholestérol (mmol/L) Triglycérides (mmol/L) Apolipoprotéine B (g/L) Métabolisme de repos (kcal/jour)
Balance énergétique (apport calorique – dépense calorique)	Dépense énergétique par l'activité physique (kcal/jour) Dépense énergétique liée à la thermogénèse postprandiale (kcal/jour) Apport énergétique alimentaire (kcal/jour) Dépense énergétique totale (kcal / jour)
Condition cardio-respiratoire fonctionnelle	$\dot{V}O_2$ peak (ml O ₂ /kg/min) = indice de la condition cardio-respiratoire

Chapitre 5 – Résultats

5.1. Description de l'échantillon

Les caractéristiques des sujets sont présentées dans le tableau 4. Notre échantillon comprend 94 femmes préménopausées âgées entre 47 et 55 ans, ayant un indice de masse corporelle normal ou présentant un surpoids. Parmi les sujets, 74% ont un IMC compris entre 19.3 et 24.9 et 26% un IMC compris entre 25.2 et 28.8 kg/m².

5.1.1. Statut thyroïdien

La majorité des femmes (89/94; 94.7 %) de la présente étude ont des concentrations plasmatiques de thyroïdostimuline à l'intérieur des valeurs normales du laboratoire de l'hôpital Montfort, i.e. entre 0.5 et 4.2 mIU/L. Par ailleurs, 5 participantes présentent des valeurs entre 4.25 et 5.4 mIU/L se situant dans la fenêtre des valeurs normales vers la limite supérieure (TSH > 10 mIU/L). Les valeurs de TSH mesurées dans notre échantillon sont comprises entre 0.5 mIU/L et 5.4 mIU/L avec une valeur moyenne de 2.0 mIU/L. La thyroxine plasmatique mesurée chez les 94 femmes varie entre 11.9 et 19 pmol/L (valeurs normales : 10-26 pmol/L) avec une valeur moyenne de 14.5 pmol/L. Les distributions des valeurs de la thyroïdostimuline et de la thyroxine libre plasmatique sont présentées dans la figure 9.

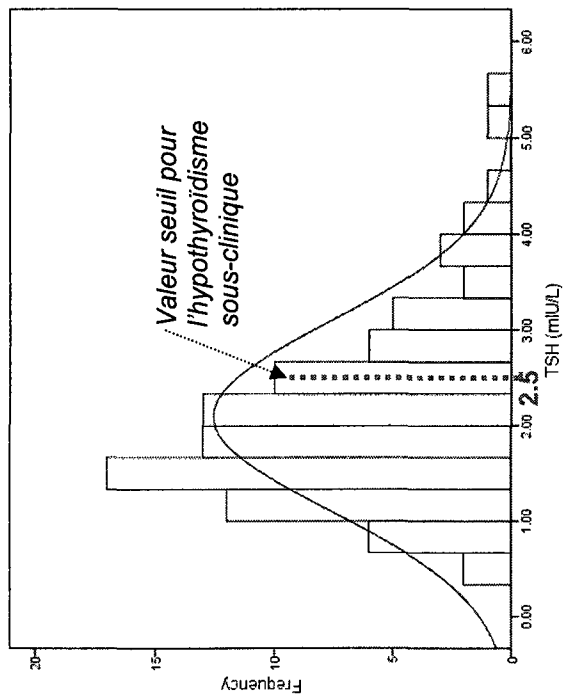
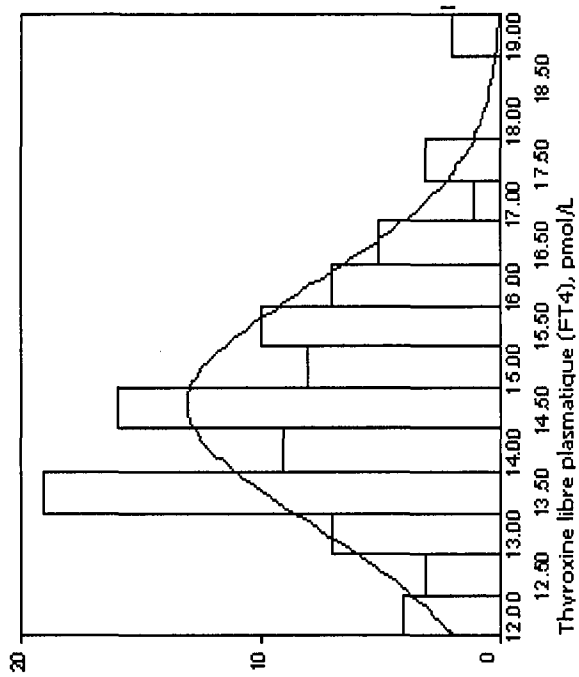


Figure 9. Distribution des valeurs de thyrostimuline et de la thyroxine libre chez les femmes préménopausées (n = 94)

5.1.2. Circonférence de la taille

La circonférence de la taille est le paramètre qui indique, du point de vue clinique, le degré d'obésité abdominale. Dans notre échantillon, la circonférence de la taille varie entre 62.2 cm et 93.7 cm avec une valeur moyenne de 77.8 cm. Pour les femmes, la valeur de 88 cm est considérée comme étant la valeur limite supérieure associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et/ou métaboliques [106]. Cette valeur limite représente également l'un des critères cliniques du syndrome métabolique [106]. Seulement 4 participantes (3.2%) de notre échantillon ont une circonférence de taille supérieure à la valeur limite de 88 cm.

5.1.3. Composition corporelle

5.1.3.1. Masse adipeuse

5.1.3.1.1. Pourcentage de gras

Nos sujets ont un pourcentage de gras corporel entre 18.2 % et 42.4 % avec une valeur moyenne de 31.1 %. En fait, seulement 25.5 % des participantes présentent des valeurs de pourcentage de gras situé dans la limite normale (pour les femmes < 25%) alors que 27.7 % des participantes présentent un surpoids avec un pourcentage de gras entre 25 % et 30 % et finalement 46.8 % des participantes sont obèses avec des valeurs de 30 % et plus. Enfin, 6.4 % des participantes présentent un pourcentage de gras > 40%.

5.1.3.1.2. Masse grasse

Les valeurs absolues de la masse grasse de nos participantes sont comprises entre 9.6 et 31.5 kg avec une moyenne de 19.2 kg.

5.1.3.2. Graisse abdominale

5.1.3.2.1. Tissu adipeux abdominal total

L'aire totale du tissu adipeux abdominal (sous-cutané et viscéral) mesuré par CT scan présente des aires de tissu adipeux variant entre 98.7 cm² et 507 cm² avec une moyenne de 272.1 cm² chez les 85 sujets qui ont réalisé ce test.

5.1.3.2.2. Tissu adipeux abdominal viscéral

L'aire du tissu adipeux viscéral abdominal varie entre 11.7 et 125.1 cm² avec une moyenne de 48 cm².

5.1.3.2.3. Tissu adipeux abdominal sous-cutané

Les valeurs de l'aire du tissu adipeux sous-cutané se situent entre 87 et 382 cm²; la valeur moyenne est de 224 cm². Le rapport entre l'aire du tissu adipeux abdominal viscéral et sous-cutané varie de 0.07 à 0.43 avec une valeur moyenne de 0.22.

5.1.4. Profil lipidique

Les sujets présentent des concentrations plasmatiques de cholestérol total entre 3.0 et 6.2 mmol/L (valeur normale : 3.8 -5.2 mmol/L). Les valeurs des HDL-cholestérol varient entre 0.8 et 2.7 mmol/L (valeur normale chez la femme > 1 mmol/L). Les concentrations plasmatiques des triglycérides varient entre 0.4 et 2.4 mmol/L (valeur normale : 0.6-2.3 mmol/L); Concernant l'apo - lipoprotéine B les valeurs varient entre 0.4 et 1.4 g/L (valeur normale : 0.59-1.46 g/L).

5.1.5. Paramètres de la balance énergétique

La balance énergétique des femmes, a été évaluée à partir des données obtenues des journaux alimentaires pour estimer l'apport énergétique journalier et des données de mesure de l'activité physique par l'accéléromètre.

5.1.5.1. Apport énergétique

Les valeurs de l'apport calorique estimées suite à l'analyse des journaux alimentaires chez nos participantes varient entre 950.5 et 3135.9 kcal/jour, avec une moyenne de 2014 kcal /jour. Plus spécifiquement, l'apport calorique journalier est de 2052.6 kcal/jour chez les femmes avec un IMC normal (IMC < 25 kg/m², N= 68) et de 1905.7 kcal/jour chez le groupe en surpoids (IMC >25 kg/m², N=24). Les prédictions des besoins énergétiques fondés sur les équations de l'Institute of Medicine(IOM) [122, 123], calculées pour nos participantes selon l'indice de masse corporelle, l'âge et le sexe seraient de 2201.4 kcal/jour pour les femmes adultes actives avec un IMC < 25 kg/m² et de 2270.4 kcal/jour pour celles avec un IMC > 25 kg/m² (66.3 % de nos participantes respectent ces recommandations tandis que 33.7 % présentent un apport énergétique supérieur à ces recommandations).

5.1.5.2. Dépense énergétique

Les valeurs de la dépense énergétique totale calculées pour nos sujets varient entre 1754.6 et 3661.9 kcal/jour avec une valeur moyenne de 2296.9 kcal/jour; plus précisément elle est de 2285.8 kcal/jour chez les femmes avec un IMC normal et de 2329.6 kcal/jour chez les femmes avec un excès de poids.

5.1.5.2.1. Composantes de la dépense énergétique

5.1.5.2.1.1. Métabolisme basal

Les valeurs du métabolisme basal, mesurées par calorimétrie indirecte, varient entre 946 et 1460 kcal/jour avec une moyenne pour l'échantillon de 1229.1 kcal/jour.

5.1.5.2.1.2. Activité physique

La dépense énergétique reliée à l'activité physique varie entre 386 et 1904.7 kcal/jour avec une moyenne de 834 kcal/jour pour l'ensemble de l'échantillon.

5.1.5.3. Balance énergétique

Enfin, la valeur de la balance énergétique la plus négative est de -1526 kcal/jour et la plus positive de l'échantillon est de 740.5 kcal/jour. La balance énergétique moyenne pour l'ensemble des participantes est négative (-294.8 kcal/jour). Enfin, 72.2 % des femmes présentent une balance énergétique négative tandis que 27.8 % des femmes montrent une balance énergétique positive. La comparaison entre les groupes avec une TSH >2.5 mIU/L vs. TSH < 2.5 mIU/L ne montre pas des différences significatives au niveau de la balance énergétique (moyennes respectives de - 321.4 kcal/jour et de -233 kcal/jour).

5.1.6. Condition cardio-respiratoire fonctionnelle

La condition cardio-respiratoire fonctionnelle (CCRF) à été déterminée à l'aide de la mesure de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ peak). La VO₂ peak varie entre 20.9 et 52.0 ml O₂ /kg/min avec une moyenne de 33.8 ml O₂ /kg/min pour l'ensemble des participantes. Un niveau bas de CCRF (VO₂ peak < 26.5 mlO₂/kg/min, groupe d'âge 40-49 ans, [94]) a été déterminé chez seulement 8.8 % de nos participantes; 31.9% des participantes présentent un niveau de CCRF moyen (entre 26.5 mlO₂/kg/min et 32.3 mlO₂/kg/min) tandis que la majorité de nos participantes, 59.3 %, présentent une bonne CCRF pour l'âge (> 32.3 mlO₂/kg/min) [107].

Tableau 4. Caractéristiques des femmes préménopausées

	N	Moyenne \pm DS	Étendue
Age (années)	94	49.9 \pm 1.8	47 – 55
Anthropométrie			
Taille (cm)	94	161.8 \pm 6.3	150 – 180.5
Poids (kg)	94	60.9 \pm 6.4	46.8 – 79.7
IMC (kg.m ⁻²)	94	23.2 \pm 2.2	19.2 - 28.7
Circonférence de la taille (cm)	94	77.8 \pm 6.4	62.2 – 93.7
Status thyroïdien			
TSH (mIU/L)	94	2.0 \pm 0.9	0.5 – 5.4
FT4 (pmol/L)	94	14.5 \pm 1.3	11.9 – 19.0
Condition cardio-respiratoire fonctionnelle			
VO ₂ peak (ml O ₂ /kg/min)	92	33.8 \pm 5.8	20.9 – 52.0
Composition corporelle			
Masse grasse (kg)	94	19.2 \pm 5.4	9.6 – 31.5
Pourcentage de gras (%)	94	31.1 \pm 6.4	18.2 – 42.4
Aire totale du tissu adipeux abdominal (cm ²)	85	272.1 \pm 117.5	98.7 – 507.1
Aire du tissu abdominal viscéral (cm ²)	85	48.1 \pm 24.6	11.7 – 125.1
Aire du tissu abdominal sous-cutané (cm ²)	85	224.0 \pm 69.4	87.0 – 382.0
Rapport tissu adipeux viscéral / tissu adipeux sous-cutané	85	0.22 \pm 0.9	0.07 – 0.43
Masse maigre (kg)	94	38.6 \pm 3.9	31.2 – 49.2

	N	Moyenne ± DS	Étendue
Profil lipidique			
Cholestérol total (mmol/L)	94	4.4 ± 1.4	3.0 – 6.2
HDL-cholestérol (mmol/L)	94	1.6 ± 0.8	0.8 – 2.7
Cholestérol total/HDL-c	94	2.9 ± 1.4	1.8 – 5.4
LDL-cholestérol (mmol/L)	94	2.5 ± 0.96	1.3 – 4.3
Triglycérides, TG (mmol/L)	94	0.9 ± 0.6	0.4 – 2.4
Rapport TG/ HDL-c	94	0.6 ± 0.6	0.26 – 2.10
Apo lipoprotéine B (g/L)	94	0.8 ± 0.4	0.4 – 1.4
Balance énergétique			
Métabolisme de repos (kcal/jour)	94	1229.1 ± 210.9	946.0 – 1460.0
Dépense énergétique pour l'activité physique (kcal/jour)	79	834.0 ± 271.3	386.1-1904.7
Dépense énergétique totale (kcal/jour)	79	2296.9 ± 345.7	1754.6 – 3661.9
Apport énergétique (kcal/jour)	92	2014.3 ± 797.7	950.5-3135.9
Balance énergétique (kcal/jour)	79	(-294.8) ± 477.8	(-1526) – (+ 740.5)

IMC, indice de masse corporelle; TSH, thyroïdostimuline (mIU/L); HDL, Lipoprotéine de haute densité, (mmol/L); FT4, thyroxine; LDL-c, lipoprotéine de faible densité (mmol/L); TG, triglycérides

Tableau 5. Corrélations de Pearson entre la thyroestimuline (TSH), l'âge, la composition corporelle et la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak)

Variables	TSH	
	r	p
Age (années)	-0.10	0.32
Anthropométrie		
Indice de masse corporelle (kg/m^2)	0.07	0.50
Circonférence de la taille (cm)	0.10	0.93
Composition corporelle		
Masse grasse (kg)	0.07	0.53
Pourcentage de gras (%)	0.10	0.32
Aire du tissu adipeux viscéral abdominal (cm^2)	0.12	0.28
Aire du tissu adipeux sous-cutané abdominal (cm^2)	0.12	0.26
Aire totale du tissu adipeux abdominal (cm^2)	0.12	0.27
Aire du tissu adipeux viscéral/ sous-cutané	0.03	0.76
Masse maigre (kg)	- 0.12	0.26
Condition cardio-respiratoire fonctionnelle		
VO_2 peak ($ml O_2/kg/min$)	- 0.008	0.94

r, coefficient de corrélation de Pearson; p, seuil de signification statistique

Tableau 6. Corrélations de Pearson entre la thyroestimuline et le profil lipidique

Variables	TSH	
	r	p
Cholestérol total (mmol/L)	- 0.04	0.73
HDL-cholestérol (mmol/L)	- 0.20	0.05 *
Cholestérol total/ HDL-c	0.17	0.10
LDL-cholestérol (mmol/L)	0.05	0.63
Triglycérides, TG (mmol/L)	0.15	0.16
TG / HDL	0.19	0.06
Apo lipoprotéine B (g/L)	0.07	0.48

r, coefficient de corrélation de Pearson; *p*, seuil de signification statistique; * $p \leq 0.05$; TSH, thyroestimuline; HDL, Lipoprotéine de haute densité (mmol/L); HDL-c/CT rapport,

HDL-c / cholestérol total (mmol/L); LDL-c, lipoprotéine de faible densité (mmol/L); TG, triglycérides

Tableau 7. Corrélations de Pearson entre la thyroestimuline et la balance énergétique

Variables	TSH	
	r	p
Les variables de la balance énergétique		
Métabolisme de repos (kcal/jour)	- 0.09	0.38
Dépense énergétique pour l'activité physique (kcal/jour)	- 0.11	0.35
Apport énergétique (kcal/jour)	- 0.06	0.56
Dépense énergétique totale (kcal/jour)	- 0.12	0.29
Balance énergétique (kcal/jour)	0.03	0.77

r, coefficient de corrélation de Pearson; *p*, seuil de signification statistique, TSH, thyroestimuline (mIU/L)

5.2. Associations entre la thyroestimuline et les indices de la composition corporelle, du profil lipidique et de la balance énergétique

5.2.1. Thyroestimuline et composition corporelle

Dans l'ensemble, les corrélations de Pearson entre la TSH et les variables de la composition corporelle n'étaient pas statistiquement significatives (tableau 5).

Les corrélations entre les variables de la composition corporelle et les variables du profil lipidique et de la balance énergétique sont présentées comme suit :

5.2.1.1. Masse adipeuse

5.2.1.1.1. Pourcentage de gras

Le pourcentage de gras était significativement corrélé avec l'indice de masse corporelle chez nos sujets ($r = 0.76, p < 0.0001$), la circonférence de la taille ($r = 0.53, p < 0.01$), la graisse viscérale ($r = 0.67, p < 0.01$), la graisse sous-cutanée ($r = 0.77, p < 0.01$), la graisse totale abdominale ($r = 0.83, p < 0.01$); il était également positivement corrélé avec certains paramètres du profil lipidique comme : les triglycérides ($r = 0.26, p < 0.05$), le rapport triglycérides/HDL-c ($r = 0.23, p < 0.05$) et négativement corrélé avec : la masse maigre ($r = -0.39, p < 0.01$) et la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak) ($r = -0.68, p < 0.01$).

5.2.1.1.2. Masse grasse

La masse grasse était significativement corrélée avec l'indice de masse corporelle ($r = 0.83$, $p < 0.01$), le pourcentage de gras ($r = 0.92$, $p < 0.01$), la circonférence de la taille ($r = 0.65$, $p < 0.01$), la graisse viscérale ($r = 0.65$, $p < 0.01$), la graisse sous-cutanée ($r = 0.82$, $p < 0.01$), l'apolipoprotéine B ($r = 0.20$, $p < 0.05$) et la dépense énergétique totale ($r = 0.24$, $p < 0.05$); elle était négativement corrélée avec la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak), ($r = -0.59$, $p < 0.01$).

5.2.1.2. Graisse abdominale

5.2.1.2.1. Tissu adipeux abdominal total

La graisse abdominale totale était positivement corrélée avec l'indice de masse corporelle ($r = 0.79$, $p < 0.01$), la circonférence de taille ($r = 0.63$, $p < 0.01$), le pourcentage de gras ($r = 0.83$, $p < 0.01$), la masse adipeuse ($r = 0.86$, $p < 0.01$), la graisse viscérale ($r = 0.72$, $p < 0.01$), la graisse sous-cutanée ($r = 0.97$, $p < 0.01$); les triglycérides ($r = 0.34$, $p < 0.01$), le ratio TG/HDL-c ($r = 0.31$, $p < 0.01$) et le ratio cholestérol total /HDL-c ($r = 0.24$, $p < 0.05$).

Le tissu adipeux abdominal était négativement corrélé avec la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak) ($r = -0.43$, $p < 0.01$) et la balance énergétique ($r = -0.28$, $p < 0.05$). Cette dernière variable était en moyenne négative chez nos participantes (Tableau 4).

5.2.1.2.2. Tissu adipeux abdominal viscéral

Le tissu adipeux abdominal viscéral était positivement corrélé avec l'indice de masse corporelle ($r = 0.65$, $p < 0.01$), la masse grasse ($r = 0.65$, $p < 0.01$), le pourcentage de gras ($r = 0.67$, $p < 0.01$), la circonférence de la taille ($r = 0.61$, $p < 0.01$), la graisse sous-cutanée ($r = 0.52$, $p < 0.01$), la graisse abdominale totale ($r = 0.72$, $p <$

0.01); il était également positivement corrélé avec certaines variables du profil lipidique : le cholestérol total ($r = 0.26$, $p < 0.05$), les triglycérides ($r = 0.38$, $p < 0.01$), l'apolipoprotéine B ($r = 0.31$, $p < 0.05$) et négativement corrélé avec la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak) ($r = -0.46$, $p < 0.01$).

5.2.1.2.3. Tissu adipeux abdominal sous-cutané

Le tissu adipeux abdominal sous-cutané était positivement corrélé avec l'indice de masse corporelle ($r = 0.74$, $p < 0.01$), la masse grasse ($r = 0.82$, $p < 0.01$), le pourcentage de gras ($r = 0.76$, $p < 0.01$), la circonférence de la taille ($r = 0.57$, $p < 0.01$), la graisse viscérale ($r = 0.52$, $p < 0.01$), la graisse abdominale totale ($r = 0.97$, $p < 0.01$); il était également positivement corrélé avec certaines variables du profil lipidique : le ratio Cholestérol total / HDL-c ($r = 0.21$, $p < 0.05$), les triglycérides ($r = 0.28$, $p < 0.01$) et négativement corrélé avec la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak) ($r = -0.46$, $p < 0.01$).

5.2.1.3. Masse maigre

La masse maigre était significativement corrélée avec la circonférence abdominale ($r = 0.24$, $p < 0.05$), l'apolipoprotéine B ($r = 0.02$, $p < 0.05$) et le métabolisme de repos ($r = 0.70$, $p < 0.01$); négativement corrélé était avec le pourcentage de gras ($r = -0.39$, $p < 0.01$), les triglycérides ($r = -0.20$, $p < 0.05$) et avec la capacité cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak) ($r = 0.32$, $p < 0.05$).

5.2.2. Thyroestimuline et profil lipidique

Seule la concentration plasmatique d'HDL-c présentait des valeurs négativement corrélées avec les concentrations sériques de TSH ($r = -0.20$, $p = 0.05$). Par ailleurs, malgré que la relation entre la CCRF (VO_2

peak) et les HDL-c soit bien documentée dans la littérature [42, 114], l'association entre la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak) et le taux de HDL-cholestérol n'a pas atteint le seuil de signification statistique ($r = 0.11$; $p = 0.323$) dans notre cohorte.

5.2.3. Thyroestimuline et balance énergétique

De faibles corrélations négatives ont été observées entre la TSH et les variables de la balance énergétique (Tableau 7). Ainsi le taux de la TSH était négativement corrélé avec l'apport énergétique ($r = -0.06$, $p = 0.56$), le métabolisme de repos ($r = -0.09$, $p = 0.37$), la dépense énergétique liée à l'activité physique ($r = -0.10$, $p = 0.34$) et la dépense énergétique totale ($r = -0.12$, $p = 0.29$). Toutefois, aucune de ces corrélations n'était statistiquement significative.

5.2.4. Thyroestimuline et condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak)

Une très faible corrélation négative entre la thyroestimuline et la capacité cardiorespiratoire fonctionnelle (VO_2 peak) a été observée ($r = -0.008$, $p = 0.94$). Cette corrélation n'a pas atteint le seuil de signification statistique.

5.3. Hypothyroïdisme sous-clinique

Dans le but d'investiguer la balance énergétique, la composition corporelle et le profil lipidique des femmes qui présentent des caractéristiques d'hypothyroïdisme sous-clinique (i.e. TSH élevée et FT4 normale), deux

groupes ont été constitués : euthyroïdiennes (TSH < 2.5 mIU/L) versus hypothyroïdisme sous-clinique (TSH > 2.5 mIU/L); les deux groupes avaient des FT4 < 1.9 ng/dL (valeur normale). La valeur seuil utilisée pour classer les femmes est justifiée par le fait qu'elle est la valeur cible de TSH qui doit être atteinte par les cliniciens après l'initiation d'un traitement avec la thyroxine. De plus, 2.5 mIU/L est la valeur de référence de plusieurs laboratoires pour la TSH [36, 88]. Dans l'analyse de covariance, nous avons tenu compte de l'influence de la CCRF (VO₂ peak). Dans l'ensemble, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de femmes pour la balance énergétique, la composition corporelle et le profil lipidique. (Tableaux 8, 9, 10)

Tableau 8. Comparaison entre les groupes pour les indices de la composition corporelle contrôlés pour la condition cardio-respiratoire fonctionnelle ($\dot{V}O_2$ peak)

Composition corporelle	TSH < 2.5 mIU/L		TSH ≥ 2.5 mIU/L		p
	N	Moyenne ± DS	N	Moyenne ± DS	
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	68	23.0 ± 2.2	26	23.8 ± 1.1	NS
Masse grasse (kg)	65	18.7 ± 5.3	26	20.2 ± 5.3	NS
Masse maigre (kg)	65	39.2 ± 3.8	26	38.3 ± 3.8	NS
Pourcentage de gras (%)	65	30.4 ± 6.2	26	32.9 ± 6.5	NS
Aire totale du tissu abdominal (cm ²)	57	258.8 ± 85.6	25	297.3 ± 75.3	NS
Aire du tissu abdominal viscéral (cm ²)	57	44.2 ± 22.5	25	56.3 ± 28.7	NS
Aire du tissu abdominal sous-cutané (cm ²)	57	214.5 ± 73.3	25	241.0 ± 56.5	NS
Graisse viscéral/sous-cutanée	57	0.21 ± 0.9	25	0.23 ± 0.09	NS

Tableau 9. Comparaison entre les groupes pour les indices du profil lipidique contrôlés pour la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak)

Profil lipidique		TSH < 2.5 mIU/L	TSH ≥ 2.5 mIU/L	p
		(N=65)	(N=26)	
		Moyenne ± DS	Moyenne ± DS	
Cholestérol (mmol/L)	total	4.46 ± 0.50	4.38 ± 0.70	NS
HDL-cholestérol (mmol/L)		1.60 ± 0.35	1.50 ± 0.35	NS
Cholestérol total/HDL-c		2.9 ± 0.70	3.0 ± 0.70	NS
LDL-cholestérol (mmol/L)		2.48 ± 0.60	2.47 ± 0.59	NS
Triglycérides, (mmol/L)	TG	0.82 ± 0.30	0.95 ± 0.93	NS
TG / HDL ratio		0.55 ± 0.28	0.70 ± 0.41	NS
Apo lipoprotéine B (g/L)		0.81 ± 0.17	0.83 ± 0.17	NS

HDL, lipoprotéines de haute densité (mmol/L); HDL-c/CT rapport, HDL-c / cholestérol total (mmol/L); LDL-c, lipoprotéine de faible densité (mmol/L); TG, triglycérides

Tableau 10. *Comparison entre les groupes concernant les paramètres de la balance énergétique contrôlés pour la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO₂ peak)*

Balance énergétique	TSH < 2.5 mIU/L		TSH ≥ 2.5 mIU/L		p
	N	Moyenne ± DS	N	Moyenne ± DS	
Métabolisme de repos (kcal/jour)	65	1237.4 ± 81.5	26	1209.8 ± 115.2	NS
Dépense énergétique pour l'activité physique (kcal/jour)	55	847.2 ± 274	24	803.8 ± 268.1	NS
Apport énergétique (kcal/jour)	63	2026.3 ± 409.4	26	1999.0 ± 383.1	NS
Dépense énergétique totale (kcal / jour)	55	2316.7 ± 359.2	24	2251.7 ± 315.3	NS
Balance énergétique	55	(-321.4) ± 477.7	24	(-233.7) ± 482.6	NS

Tableau 11. Comparaison de la composition corporelle entre les femmes avec thyroostimuline(TSH) normale vs élevée et en fonction de la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO₂ peak).

Composition corporelle	TSH < 2.5 mIU/L				TSH ≥ 2.5 mIU/L			
	CCRF ↓		CCRF ↑		CCRF ↓		CCRF ↑	
	N	Moyenne ± DS	N	Moyenne ± DS	N	Moyenne ± DS	N	Moyenne ± DS
		(VO ₂ peak < 32.3 mlO ₂ /kg/min)		(VO ₂ peak ≥ 32.3 mlO ₂ /kg/min)		(VO ₂ peak < 32.3 mlO ₂ /kg/min)		(VO ₂ peak ≥ 32.3 mlO ₂ /kg/min)
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	26	24.3 ± 2.2	42	22.2 ± 1.9	14	24.9 ± 2.2	12	22.5 ± 1.6
Pourcentage de gras (%)	26	35.1 ± 5	42	27.7 ± 5.6	14	37.3 ± 3.5*	12	27.6 ± 5.5*
Masse grasse (kg)	26	22.0 ± 4.3	42	16.6 ± 5.2	14	23.4 ± 3.7	12	16.4 ± 4.6
Masse maigre	26	38.4 ± 5.0	42	39.9 ± 3.2	14	36.9 ± 4.0	12	39.9 ± 3.2
Aire totale du tissu abdominal (cm ²)	22	293.2 ± 89.8	38	243.5 ± 84.0	14	341.6 ± 43.2	11	241.0 ± 74.4
Aire du tissu abdominal viscéral (cm ²)	22	52.0 ± 24.9	38	40.5 ± 20.4	14	68.6 ± 28.2*	11	40.7 ± 23.3*
Aire du tissu abdominal sous-cutané (cm ²)	22	241.1 ± 73.6	38	203.0 ± 73.0	14	273.1 ± 32.9*	11	200.3 ± 57.4*
Rapport graisse viscéral/sous-cutanée	22	0.22 ± 0.09	38	0.21 ± 0.09	14	0.25 ± 0.10	11	0.20 ± 0.06

* P < 0.05

Tableau 13. Comparaison en sous groupes de la balance énergétique entre les femmes avec thyroïdostimuline (TSH) normale vs élevée et en fonction de la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak)

	TSH < 2.5 mIU/L		TSH ≥ 2.5 mIU/L	
	CCRF ↓ (VO_2 peak < 32.3 mlO ₂ /kg/min)	CCRF ↑ (VO_2 peak ≥ 32.3 mlO ₂ /kg/min)	CCRF ↓ (VO_2 peak < 32.3 mlO ₂ /kg/min)	CCRF ↑ (VO_2 peak ≥ 32.3 mlO ₂ /kg/min)
Balance énergétique	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
Métabolisme de repos (kcal/jour)	26	1220.8 ± 101.5	42	1246.1 ± 104.9
Dépense énergétique pour l'activité physique (kcal/jour)	22	858.2 ± 280.0	33	839.9 ± 274.1
Apport énergétique (kcal/jour)	25	1923.4 ± 396.8	41	2079.3 ± 420.9
Dépense énergétique totale (kcal / jour)	22	2317.6 ± 338.0	33	2316.0 ± 377.8
Balance énergétique	22	-365.4 ± 435.5	33	-292.1 ± 508.4
Thyroxine libre (FT4)	26	14.6 ± 1.7	42	14.6 ± 1.3
			N	Mean ± SD
			14	1186.0 ± 110.8
			12	889.3 ± 277.3
			14	1888.5 ± 396.4
			12	2330.1 ± 360.4
			12	-422.2 ± 522.4
			14	14.4 ± 1.4
			12	1237.5 ± 123.8
			12	718.4 ± 239.8
			12	2128.0 ± 357.7
			12	2173.2 ± 254.0
			12	-45 ± 369.5
			12	14.5 ± 1.4

Chapitre 6 - Discussion

6. 1. Discussion des résultats

6.1.1. Status thyroïdien et hypothyroïdisme sous-clinique

Il est important de préciser que, selon le test Kolmogorov-Smirnov, la distribution des valeurs plasmatiques de la TSH dans notre échantillon est normale (seuil de signification (0.022); $p < 0.05$) (Figure 9). La présente étude montre que les 26 femmes préménopausées (27.7 % de l'échantillon) avec des niveaux élevés de TSH (TSH > 2.5 mIU/L) et des valeurs normales de FT4 ne présentent pas une balance énergétique, une composition corporelle et un profil lipidique significativement différents du groupe témoin (TSH < 2.5 mIU/L). Nous avons choisi d'utiliser la valeur seuil de 2.5 mIU/L pour classer les sujets dans les deux groupes en se basant sur le fait que cette valeur est considérée comme étant la valeur plasmatique cible maximale lorsqu'une patiente est sous thérapie de remplacement avec la thyroxine pour l'hypothyroïdisme clinique et/ou sous-clinique [36, 88].

Notre hypothèse primaire était que les femmes préménopausées ayant un hypothyroïdisme sous-clinique (valeurs élevées de TSH et FT4 normaux) auraient une balance énergétique positive, une masse grasse plus élevée, un métabolisme de repos plus bas et un profil lipidique plus détérioré que le groupe témoin. Au contraire, l'analyse des résultats ne montre aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes (TSH < 2.5 mIU/L versus TSH > 2.5 mIU/L avec FT4 normale). D'ailleurs, même en divisant notre échantillon en quartiles, sur la base des valeurs de TSH, nous n'observons aucune différence significative entre les groupes, en

particulier entre les groupes extrêmes des valeurs de TSH (premier versus quatrième quartile, données non présentées).

Il est aussi intéressant de noter que la prévalence de l'hypothyroïdisme sous-clinique dans notre échantillon est relativement comparable aux données de la littérature. Nous avons identifié 5.3 % et 27.7 % des participantes avec des valeurs de la TSH au dessus de 4 mUI/L et 2.5 mIU/L respectivement. Pour cette dernière valeur seuil (2.5 mIU/L), la prévalence observée d'HSC dans la présente étude est légèrement supérieure à celle de l'étude HUNT (Norwegian Nord-Trøndelag Health Study) effectuée chez 17,491 femmes suivies pendant 8.3 ans [25]. En effet, la prévalence rapportée dans cette étude est de 20.7 % en référence à des valeurs de la TSH > 2.5 mIU/L. Toutefois, si l'on considère une valeur seuil de TSH plus élevée (> 4mIU/L), la prévalence de l'HSC dans la présente étude est inférieure aux 10.1% rapporté dans l'étude SUVIMAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants study) effectuée auprès de 3,584 femmes préménopausées [92]. Dans l'étude Colorado réalisée auprès de 25,862 hommes et femmes, la prévalence de valeurs élevées de la TSH >5.1 mIU/L était de 9 % [90] ainsi que de 9.4% (TSH >5.0 mIU/L) dans l'étude SWAN (Study of Womens Across the Nation) impliquant 3,242 femmes en pérимénopause[91] comparativement à seulement 2.1 % dans la présente étude. Dans l'ensemble, ces données supportent, malgré les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude MONET, que la présente cohorte de femmes préménopausées semble présenter une prévalence d'HSC, sur la base d'une valeur de TSH > 2.5 mUI/L, comparable aux populations de références. De plus, l'absence de différences significatives entre le groupe de femmes euthyroïdiennes et celles présentant de l'hypothyroïdisme sous-clinique, sur la base des valeurs de TSH, ne semble pas être attribuable à une faible prévalence de l'HSC dans notre échantillon (la puissance choisie pour le calcul du nombre de sujets pour vérifier nos hypothèses était de 80%).

A l'heure actuelle, la fenêtre des valeurs normales de la TSH est toujours très controversée sur le plan clinique. Bien que les valeurs normales établies par la plupart des laboratoires se situent

entre 0.5 et 2.5 mIU/L [93], l'indication clinique pour initier la thérapie de substitution avec la thyroxine est basée sur de valeurs de TSH > 10 mIU/L [13]. A l'opposé il n'existe pas de recommandation concernant l'approche thérapeutique pour les patients qui présentent des valeurs de la TSH entre 2.5 et 10 mIU/L [13, 18].

En résumé, les résultats de la présente étude ne confirment pas notre hypothèse primaire que les femmes préménopausées avec des valeurs élevées de TSH > 2.5 mIU/L, mais dans la limite supérieure de la normale (intervalle 2.5-5.4 mIU/L), présenteraient une balance énergétique, un pourcentage de gras, une masse grasse, une accumulation de graisse abdominale plus élevées et un profil lipidique détérioré comparé aux femmes témoins avec des valeurs de la TSH <2.5 mIU/L.

6.1.2. Thyréostimuline et composition corporelle

En accord avec les résultats obtenus par Tagliaferri et son équipe [95] qui ont investigué l'hypothyroïdisme sous clinique chez des patientes obèses, nous n'avons pas noté des différences significatives lors des comparaisons effectuées entre le groupe avec des niveaux élevés de TSH (> 2.5 mIU/L) et le groupe avec des valeurs normales de TSH (< 2.5 mIU/L) pour les différents indices de la composition corporelle. La même observation s'applique suite à la comparaison effectuée en subdivisant les participantes en quartiles, sur la base de la TSH, et ce, même entre les sous-groupes extrêmes de TSH. De même, Bertoli et coll. [28] n'ont rapporté aucune différence significative au niveau de la masse grasse et de la masse maigre entre des femmes préménopausées obèses euthyroïdiens et hypothyroïdiens (N=32) [28]. Nous n'avons pas noté de corrélations significatives entre la TSH et les indices de la composition corporelle. À l'opposé,

Fox et al. [96] ont montré des associations significatives entre les valeurs de la TSH et le poids; par contre ils n'ont pas démontré une association entre les valeurs initiales de la TSH et le gain de poids, après un suivi de 3.5 ans, chez 2,407 participantes de l'étude «Framingham Hearth Study» [96].

6.1.3. Thyréostimuline et profil lipidique

Dans la présente étude, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de femmes (TSH > 2.5 mIU/L versus TSH < 2.5 mIU/L) au niveau des paramètres du profil lipidique. Néanmoins, une faible association négative entre le HDL-c et les valeurs plasmatiques de la TSH a été observé ($r = - 0.20$, $p < 0.05$). Cette dernière observation est en partie en accord avec les données de la littérature. En effet, dans l'étude de Colorado effectuée pour déterminer la prévalence des modifications thyroïdiennes sur 25862 sujets (hommes et femmes de plus de 18 ans), Canaris et coll. [90] ont rapporté des niveaux plasmatiques plus élevés de cholestérol total, de l'LDL, et de triglycérides (TG) et des valeurs diminuées de d'HDL-c chez les sujets hypothyroïdiens et avec une hypothyroïdie sous-clinique [90]. De même, Kanaya et coll. ont montré une association entre la thyréostimuline et le cholestérol total, chez 2799 hommes et femmes âgés entre 70 et 79 ans sains [42]. Enfin, les résultats de deux revues de littérature (2002 et 2007) de Duntas soulignent que l'hypothyroïdisme sous clinique serait associé à des désordres lipidiques (légère augmentation du cholestérol, des LDL-cholestérol et diminution des HDL-cholestérol)[45, 46] ainsi qu'une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire [97].

6.1.4. Thyréostimuline et balance énergétique

À notre connaissance, il n'existe pas de données dans la littérature scientifique documentant la relation entre les différentes composantes de la balance énergétique et la TSH chez des femmes préménopausées. Bien que notre étude ne montre pas de différences significatives entre les groupes de femmes (TSH >2.5 mIU/L versus TSH < 2.5 mIU/L), de même qu'avec l'approche des quartiles de TSH, nous ne pouvons pas, en raison de facteurs méthodologiques, réfuter avec certitude l'hypothèse que les femmes préménopausées avec une TSH élevée pourraient éventuellement présenter des perturbations de la balance énergétique. D'ailleurs, nos résultats montrent que l'apport énergétique est plus faible (mais pas significativement différent) chez les femmes en surpoids (IMC >25), en moyenne 1,905.7 kcal /jour vs. les femmes avec un IMC normal (2,052.6 kcal/jour). En effet, il faut tenir compte du fait que l'apport énergétique dans la présente étude est estimé à l'aide de journaux alimentaires complétés par nos participantes. Une revue de littérature faite par Tabulsi and Schoeller en 2001 [110] pour évaluer la précision des mesures de l'apport énergétique à l'aide d'un journal alimentaire comparativement aux mesures de l'eau doublement marquée révèle que l'apport énergétique est sous-estimé avec une erreur pouvant atteindre jusqu'au 59 % chez les personnes obèses [111, 112].

Lors de l'analyse des sous-groupes basée sur les niveaux de TSH et de la condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO₂ peak), nous avons observé, tel qu'attendu [94, 107, 114], un effet de la CCRF (VO₂ peak) sur la balance énergétique.

6. 2. Discussion générale

L'objectif principal de cette thèse était d'investiguer la composition corporelle, le profil lipidique et le bilan énergétique chez la femme préménopausée présentant un hypothyroïdisme sous-clinique tel que déterminé par des valeurs plasmatiques de TSH > 2.5 mUI/L. La présente étude est une étude transversale effectuée sur les données de la première année de la cohorte longitudinale MONET qui s'étend sur une période de 5 ans (2005-2010).

L'objectif secondaire de cette thèse était de déterminer l'effet protecteur d'une bonne condition cardio-respiratoire fonctionnelle (VO_2 peak) sur les indices de la composition corporelle, du profil lipidique et de la balance énergétique chez les femmes préménopausées ayant des valeurs élevées de la TSH (> 2.5 mUI/L).

Bien que la revue des données de la littérature ne nous montre pas un lien de causalité direct entre les changements du profil des hormones estrogéniques à ménopause et les hormones thyroïdiennes, la pratique clinique nous suggère la nécessité d'étudier de façon simultanée ces deux conditions qui semblent moduler le risque cardiovasculaire pendant cette période critique de la vie de la femme. En effet, la ménopause et l'HSC sont deux conditions qui augmentent le risque de mortalité et de maladies cardiovasculaires par l'entremise de la modification de la composition corporelle, du profil lipidique et de la balance énergétique [25]. Toutefois, les modifications thyroïdiennes seraient plus liées au processus du vieillissement qu'aux modifications hormonales observées lors de la ménopause [11, 12, 26, 42, 109, 87, 105].

Les résultats obtenus sur notre échantillon de femmes préménopausées (N=94) ne nous permettent pas de montrer une modification de la composition corporelle significative chez les femmes ayant des valeurs de la TSH supérieures à 2.5 mIU/L (limite supérieure des valeurs

normales de la TSH de la plupart de laboratoires et valeur cible de la normalisation de la TSH lors de la thérapie de remplacement avec la thyroxine). À l'exception d'une faible corrélation négative entre les valeurs de la TSH et le taux d' HDL-cholestérol, le profil lipidique de nos sujets ne montre pas de détérioration significative. En moyenne, la balance énergétique est négative ce qui n'est pas surprenant puisque l'analyse des questionnaires psychosociaux nous révèle un effort volontaire du contrôle du poids chez nos participantes (données non présentées). Également, on n'observe aucune différence significative au niveau de l'apport calorique, du métabolisme basal ou de la dépense énergétique secondaire à l'activité physique.

Par contre, les analyses des sous-groupes avec des valeurs plasmatiques élevées de TSH nous révèlent des différences significatives au niveau de la graisse viscérale ($p < 0.02$), de la graisse sous cutanée abdominale ($p < 0.04$) et du pourcentage de gras ($p < 0.001$) en fonction de la condition cardiorespiratoire fonctionnelle (VO_2 peak). Donc pour les femmes préménopausées avec des valeurs de TSH à la limite supérieure de la normale la condition cardio-respiratoire fonctionnelle pourrait avoir un effet protecteur au niveau de la composition corporelle.

6. 3. Limitations, qualités et pistes de recherche

6. 3. 1. Limitations de l'étude

Une première limitation est que notre échantillon est non aléatoire, composé de femmes préménopausées en bonne santé, sollicitées à l'aide d'annonces dans les journaux, donc qui a attiré des femmes volontaires qui étaient disposées à se plier aux exigences de cette étude; ce sont également des femmes qui ont un certain style de vie : il s'agit de femmes qui contrôlent fréquemment leur poids, qui s'imposent des restrictions caloriques et qui maintiennent une bonne condition cardio-respiratoire en étant relativement physiquement actives.

Une deuxième limitation est le fait que nous avons effectué nos mesures de la TSH sur des échantillons déjà congelés. Certains auteurs soutiennent que des valeurs élevées de la TSH nécessitent une confirmation à l'aide d'un second test car la concentration plasmatique de la TSH peut varier dans le temps chez un individu [12]. Andersen et coll. ont mesuré la TSH et les hormones thyroïdiennes chez des hommes sains (N =16) pendant un an et ils ont observé de grandes variations dans les valeurs plasmatiques de TSH durant l'année chez la même personne [99].

Une troisième limitation est le fait que nous n'avons pas pu vérifier la présence d'anticorps contre la thyroïde peroxydase (TPO) ou la thyroglobuline. Des anticorps circulants pourraient suggérer une maladie auto-immune qui généralement est une maladie qui avance avec l'âge; en effet, un pourcentage important de personnes avec un hypothyroïdisme sous-clinique progressent vers la maladie thyroïdienne après l'âge de 60 ans [11, 12, 18]. Pour les patients avec des anticorps anti-peroxydase et des valeurs de la TSH à la limite supérieure de la normale, le traitement à la thyroxine est recommandé [98].

Toutefois, comme l'HSC est une maladie en grande partie silencieuse et que son incidence et sa prévalence augmente durant la péri-ménopause, il était justifié, autant sur le plan clinique que scientifique d'investiguer cette hypothèse auprès de cette cohorte de femmes préménopausées. De plus, nos résultats confirment que les participantes de l'étude MONET ne nécessitent pas un traitement de remplacement par la thyroxine.

6. 3. 2. Qualités de l'étude

Malgré les limitations identifiées, les résultats de la présente étude, bien que négatifs vont contribuer à améliorer nos connaissances concernant la problématique de l'hypothyroïdisme sous-clinique chez la femme préménopausée pour la fenêtre des valeurs de la TSH situées entre 2.5 mIU/ et 10 mIU/L pour laquelle il existe peu de données présentement dans la littérature. De plus, le nombre de sujets de la présente étude est comparable aux nombre de sujets (entre 32 et 104 participants) incluent dans des recherches similaires [16, 95] publiées à l'heure actuelle. Également la taille de notre échantillon était suffisante (pour le seuil de 2.5 mIU/L de TSH) pour permettre la détection de différences entre les groupes étudiés. À titre d'exemple, selon les données de la littérature concernant le métabolisme de repos pour des femmes du même groupe d'âge [04] les auteurs ont noté un MR de 1,510 kcal/jour pour les femmes actives et 1,443 kcal/jour chez les sédentaires; la différence rapportée entre les groupes était de 4.53%. Chez nos 94 participantes, la moyenne du MR était de 1,229.07 kcal/jour. Il est important de préciser que le calcul du nombre des sujets nécessaires a été fait de la manière suivante : pour détecter une différence de 3% qu'on s'est proposée au début au niveau du MR (36.8 kcal/jour) entre nos groupes, nous avons d'abord calculé l'écart-type pour le MR; il était de 107.06 et, considéré un risque de 1^{ère} espèce de 0.05 et une puissance de 0.2 (béta choisie à 80%), pour un test bilatéral. Le nombre de sujets nécessaires calculé était de 23 ; le nombre de participantes avec une TSH >2.5 mIU/L dans notre étude est de 26. Le logiciel en ligne de la Faculté de médecine Saint-Antoine de Paris que nous avons utilisé se trouve à l'adresse suivante : <http://www.u707.jussieu.fr/biostatgv/Moyennes2.html>.

L'index de masse corporelle de notre échantillon (74% entre 19.3 et 24.9 kg/m² et 26% entre 25.2 et 28.8 kg/m²) est également comparable avec celui de la population canadienne âgée de 40 à 55 ans, (45.1 % ont un IMC < 25 kg/m² et 54.8 > 25 kg/m²)[124].

Une autre qualité de cette études réside dans le fait qu'en comparaison avec les autres études similaires [16, 95], l'unicité de cette étude est d'avoir mesuré, chez nos participantes avec un hypothyroïdisme sous-clinique, la composition corporelle et la dépense énergétique avec des méthodes reconnues dans la littérature pour leur validité et précision.

Enfin, pour les cliniciens, cette étude, dans l'éventualité de sa publication, serait la seule dans la littérature offrant des informations sur la composition corporelle, le profil lipidique et le bilan énergétique chez des femmes préménopausées présentant des valeurs de la TSH entre 2.5 et 5.4 mIU/L suggérant un hypothyroïdisme sous-clinique. D'autant plus, qu'un pourcentage important de femmes présentent des valeurs de TSH dans la limite des valeurs supérieures des valeurs normales proposés par des laboratoires de biochimie médicale. L'orientation du clinicien basée sur cette étude pourrait, même si ces données doivent être reproduites, éviter le recours au traitement abusif à la thyroxine et supporte d'avantage la recommandation de méthodes adjuvantes de traitement comme la pratique d'activité physique.

6. 3. 3. Pistes de recherche

Une piste de recherche, compte tenu de la nature longitudinale de l'étude MONET, serait de suivre l'évolution de la composition corporelle, du profil lipidique et de la balance énergétique en fonction de valeurs initiales de la TSH.

Au début de cette thèse, j'ai insisté sur la nature de l'hypothyroïdisme sous-clinique, c'est-à-dire une condition qui présente une fonction thyroïdienne affaiblie avec des manifestations cliniques minimales, caractérisée par des valeurs élevées de la TSH et des valeurs normales de T4 libres, sur son rôle pro-athérosclérotique ainsi que sur l'augmentation de son incidence et prévalence durant

la périménopause. Après avoir analysé les résultats et suite à une nouvelle recherche bibliographique, j'aimerais soulever les deux questions suivantes qui mériteraient d'être investiguées : 1). Est-il suffisant de se concentrer seulement sur les risques cardiovasculaires engendrés par les effets secondaires des hormones thyroïdiennes ou devrait-on étudier également l'effet indépendant de la thyroïdostimuline dans la pathogénèse de la plaque athéromateuse? 2) L'augmentation de la TSH est-elle uniquement secondaire à une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes et/ou plutôt d'un phénomène d'interférence de la transmission du signal venant de la périphérie? À titre de spéculation, je me permets d'avancer l'hypothèse que l'action des hormones thyroïdiennes pourrait être antagonisée par des substances « hormonally active chemicals », terme relativement nouveau dans la littérature, qui désigne un xénobiotique avec comportement hormonal [100,113] présentes dans l'environnement des individus vivant en Amérique du Nord. Dans le cadre d'une étude réalisée par le Centre of Disease Control (US) pour identifier ces substances hormonnellement actives, les auteurs ont rapporté qu'environ 148 substances présentes dans l'environnement semblent avoir des propriétés hormonales. À titre d'exemple le bisphénol A (BPA), à part ses actions pro-estrogéniques, pro-prolactiniques, anti-androgéniques peut antagoniser aussi l'action de la T3 au niveau transcriptionnel [100]. Les perturbateurs endocriniens, malgré le fait qu'ils ressemblent à l'hormone naturelle et dérangent son fonctionnement, sont incapables d'effectuer sa régulation. Ainsi, le niveau élevé de la thyroïdostimuline pourrait plutôt être l'expression d'une diminution de la sensibilité des tissus périphériques et non d'une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes. Si nous comparons les doses d'hormones administrées dans le cadre d'une thérapie de remplacement (90-100 µg/jour ou 1.6µg/kg) [101] avec celles rapportées dans le cadre de dépistage pour mesurer le niveau d'exposition de la population aux substances hormonnellement actives [102] on constate des faits surprenants. Par exemple, malgré qu'une personne reçoit sa dose journalière de thyroxine [37], celle-ci n'engendrera pas son effet au niveau tissulaire, car environ le 1/3 de la dose de thyroxine administrée sera antagonisée par un xénobiotique comme le BPA. [102]. De

plus, ce dernier, n'est pas le seul perturbateur endocrinien présent chez un individu! Il faut préciser que l'action des perturbateurs thyroïdiens peut s'additionner et/ou avoir une action synergique au niveau cellulaire. Les deux principales difficultés dans une étude sur l'action des substances hormonnellement actives sont : a) d'isoler le perturbateur recherché pour étudier son action; b) de trouver des sujets contrôles qui n'ont pas été exposés aux perturbateurs présents dans l'environnement. Il serait donc très intéressant d'étudier in vitro sur les cellules endothéliales humaines l'action des substances hormonnellement actives en présence et en l'absence de la thyroïdostimuline.

6. 4. Conclusion

Chez les femmes préménopausées en santé, des valeurs de la TSH à la limite supérieure de la normale ne sont pas associées à des modifications significatives du bilan énergétique, de la composition corporelle et du profil lipidique. Cette étude se veut une documentation utile pour le clinicien qui cherche à minimiser les risques cardiovasculaires chez la femme préménopausée en bonne santé ayant les niveaux de thyroïdostimuline à la limite supérieure de la normale en adoptant une attitude expectative sans traitement de substitution à la thyroxine mais plutôt en mettant l'emphase sur de bonnes habitudes de vie, en particulier, la pratique d'activité physique. Cette thèse est une humble contribution au champ des connaissances scientifiques concernant l'hypothyroïdisme sous-clinique.

Chapitre 7 - Références

[01]. Bianco AC, Kim BW.

Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action

J Clin Invest. 2006 Oct;116(10):2571-9. Review

[02]. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR.

Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases.

Endocr Rev. 2002 Feb;23(1):38-89.

[03]. Schlienger JL, Goichot B, Vinzio S, Perrin AE, Grunenberger F, Sapin R.

[Sub-clinical hypothyroidism, towards the end of a controversy?]

Presse Med. 2003 Nov 22;32(37 Pt 1):1760-5. French.

[04]. Gilliat-Wimberly M, Manore MM, Woolf K, Swan PD, Carroll SS.

Effects of habitual physical activity on the resting metabolic rates and body compositions of women aged 35 to 50 years.

J Am Diet Assoc. 2001 Oct;101(10):1181-8.

[05]. Vinzio S, Morel O, Schlienger JL, Goichot B.

[Cellular mechanisms of thyroid hormone action]

Presse Med. 2005 Sep 24;34(16 Pt 1):1147-52. Review.

[06]. Silva JE.

Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation.

Physiol Rev. 2006 Apr;86(2):435-64

[07]. Lombardi A, Lanni A, Moreno M, Brand MD, Goglia F.

Effect of 3,5-di-iodo-L-thyronine on the mitochondrial energy-transduction apparatus.

Biochem J. 1998 Feb 15;330 (Pt 1):521-6.

[08]. Goglia F, Silvestri E, Lanni A.

Thyroid hormones and mitochondria.

Biosci Rep. 2002 Feb;22(1):17-32. Review.

[09]. Magnus-Levy A. 1895.

Ober den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Thyroidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen.

Berl. Klin. Wochenschr. 34:650

[10]. Schlienger JL, Goichot B, Grunenberger F, Sapin R.

[Thyroid function and dysfunction in the elderly]

Rev Med Interne. 1996;17(8):653-60. Review. French.

[11]. Peeters RP.

Thyroid hormones and aging.

Hormones (Athens). 2008 Jan-Mar;7(1):28-35.

[12]. Laurberg P, Andersen S, Bulow Pedersen I, Carle A.

Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment.

Drugs Aging. 2005;22(1):23-38. Review.

[13]. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ.,

Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management.

JAMA. 2004 Jan 14;291(2):228-38

[14]. Schindler AE.

Thyroid function and postmenopause.

Gynecol Endocrinol. 2003 Feb;17(1):79-85. Review.

[15]. Weissel M.

Disturbances of thyroid function in the elderly.

Wien Klin Wochenschr. 2006 Feb;118(1-2):16-20. Review

[16]. Bertoli A, Fusco A, Andreoli A, Magnani A, Tulli A, Lauro D, De Lorenzo A.

Effect of subclinical hypothyroidism and obesity on whole-body and regional bone mineral content.

Horm Res. 2002;57(3-4):79-84

[17]. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE.

Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).

J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb;87(2):489-99

[18]. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE.

National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)-Thyroperoxidase Antibody Relationships Demonstrate That TSH Upper Reference Limits May Be Skewed by Occult Thyroid Dysfunction.

J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4236-40. Epub 2007 Aug 7

[19]. Wartofsky L, Van Nostrand D, Burman KD.,

Overt and 'subclinical' hypothyroidism in women.

Obstet Gynecol Surv. 2006 Aug;61(8):535-42. Review.

[20]. Knopp WD, Bohm ME, McCoy JC,

Hypothyroidism presenting as tendonitis,

Te physician and Sportsmedicine, Minneapolis, Jan. 1997, vol. 25, Iss. 1, p. 47

[21]. McAllister RM, Delp MD, Laughlin MH,

Thyroid status and exercise intolerance: cardiovascular and metabolic considerations.

Sports Medicine, Sept 1995, Vol 20, Issue 3, p.189-198

[22]. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E.

Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study.

J Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar;86(3):1110-5.

[23]. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B.

Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system.

Recent Prog Horm Res. 2004;59:31-50. Review

[24]. Adlin V.

Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat.

Am Fam Physician. 1998 Feb 15;57(4):776-80.

[25]. Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ.

Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study.

Arch Intern Med. 2008 Apr 28;168(8):855-60

[26]. Wilson MM, Morley JE.,

Invited review: Aging and energy balance.

J Appl Physiol. 2003 Oct;95(4):1728-36. Review

[27]. Boelaert K, Franklyn JA.

Thyroid hormone in health and disease.

J Endocrinol. 2005 Oct;187(1):1-15

[28]. Cappola AR, Ladenson PW.

Hypothyroidism and atherosclerosis.

J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun;88(6):2438-44

[29]. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC.,

Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis.

Am J Med. 2006 Jul;119(7):541-51.

[30]. Attivissimo LA, Lichtman SM, Klein I.

Acquired von Willebrand's syndrome causing a hemorrhagic diathesis in a patient with hypothyroidism.

Thyroid. 1995 Oct;5(5):399-401.

[31]. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S.

Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart.

Ann Intern Med. 2002 Dec 3;137(11):904-14. Review.

[32]. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR.

Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature.

J Clin Endocrinol Metab. 2000 Sep;85(9):2993-3001. Review.

[33]. Myrup B, Bregengård C, Faber J.

Primary haemostasis in thyroid disease.

J Intern Med. 1995 Jul;238(1):59-63.

[34]. Schlienger JL, Vinzio S, Grunenberger F, Luca F, Goichot B.

[Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor?]

Rev Med Interne. 2006 Dec;27(12):927-31. Epub 2006 Jun 28. Review. French.

[35]. Borg, G. A. V. (1982).

Psychophysical bases of perceived exertion.

Medicine and Science in Sports and Exercise, 14(5), 377-381.

[36]. Dickey RA and coll.

Optimal Thyrotropin Level: Normal Ranges and Reference

Intervals Are Not Equivalent, Thyroid, 2005, Volume 15, Number 9, 2005

[37]. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E.

Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind placebo-controlled study.

J Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar;86(3):1110-5.

[38]. Surks MI, Goswami G, Daniels GH.,

The thyrotropin reference range should remain unchanged.

J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep;90(9):5489-96. Review.

[39]. Feldt-Rasmussen U.

Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease.

Thyroid. 2007 Jul;17(7):619-24. Review.

[40]. Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Christ-Crain M, Staub JJ, Kraenzlin M.

Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial.

Osteoporos Int. 2004 Mar;15(3):209-16. Epub 2004 Jan 16

[41]. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, Monzani F, Ferrannini E.

Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine.

J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jul;90(7):4057-62. Epub 2005 Apr 26.

[42]. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Pérez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC.

Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study.

Arch Intern Med. 2002 Apr 8;162(7):773-9.

[43]. Biondi B.

Cardiovascular effects of mild hypothyroidism.

Thyroid. 2007 Jul;17(7):625-30. Review.

[44]. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L.

Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism.

Thyroid. 2002 May;12(5):421-5.

[45]. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA.

Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism.

Thyroid. 2002 Nov;12(11):1003-7.

[46]. Duntas LH.

Thyroid disease and lipids.

Thyroid. 2002 Apr;12(4):287-93. Review.

[47]. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC.

Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study.

Ann Intern Med. 2000 Feb 15;132(4):270-8.

[48]. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Pipingos G, Marafelia P, Mantzos J, Stamatelopoulos S, Koutras DA.

Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values.

Thyroid. 1997 Jun;7(3):411-4.

[49]. Fujimoto N,

Effects of Endocrine Disruptors on the Pituitary Gland

J. Toxicol. Pathol 2001; 14: 65-69

[50]. Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, Maeda T, Ozono Y, Aoyagi K.

Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects

Atherosclerosis. 2008 Sep 27. [Epub ahead of print]

[51]. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr,
Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group,

N Engl J Med. 1999 Jan 7;340(1):14-22.

[52]. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ,
Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis,

Circulation. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III33-8. Review

[53]. Jorde R, Joakimsen O, Stensland E, Mathiesen EB.

Lack of significant association between intima-media thickness in the carotid artery and serum TSH level. The Tromsø Study

Thyroid. 2008 Jan;18(1):21-5.

[54]. Starkey KJ, Janezic A, Jones G, Jordan N, Baker G, Ludgate M.

Adipose thyrotrophin receptor expression is elevated in Graves' and thyroid eye diseases ex vivo and indicates adipogenesis in progress in vivo.

J Mol Endocrinol. 2003 Jun;30(3):369-80.

[55]. Lu M, Lin RY.

TSH stimulates adipogenesis in mouse embryonic stem cells

J Endocrinol. 2008 Jan;196(1):159-69.

[56]. Antunes TT, Gagnon A, Chen B, Pacini F, Smith TJ, Sorisky A

Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot.

.Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 Jun;290(6):E1140-4.

[57]. Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi ML, Marinucci MC, Cofini V, Croce G, Passacuale G, Necozone S, Ferri C.

Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children

J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3145-52. Epub 2005 Mar 8.

[58]. Desideri G, Ferri C.

Endothelial activation. Sliding door to atherosclerosis

Curr Pharm Des. 2005;11(17):2163-75. Review.

[59]. Desideri G, Bocale R, Milardi D, Ghiadoni L, Grassi D, Necozone S, Taddei S, di Orio F, Pontecorvi A, Ferri C.

Enhanced proatherogenic inflammation after recombinant human TSH administration in patients monitored for thyroid cancer remnant

Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

[60]. Kozłowska L, Rosołowska-Huszcz D.

Leptin, thyrotropin, and thyroid hormones in obese/overweight women before and after two levels of energy deficit

Endocrine. 2004 Jul;24(2):147-53.

[61]. Poehlman ET, Berke EM, Joseph JR, Gardner AW, Katzman-Rooks SM, Goran MI.,

Influence of aerobic capacity, body composition, and thyroid hormones on the age-related decline in resting metabolic rate.

Metabolism. 1992 Aug;41(8):915-21.

[62]. Wang Z, Heshka S, Zhang K, Boozer CN, Heymsfield SB.,

Resting energy expenditure: systematic organization and critique of prediction methods.

Obes Res. 2001 May;9(5):331-6. Review.

[63]. Alfonso-González G, Doucet E, Bouchard C, Tremblay A.

Greater than predicted decrease in resting energy expenditure with age: cross-sectional and longitudinal evidence.

Eur J Clin Nutr. 2006 Jan;60(1):18-24.

[64]. Piers LS, Soares MJ, McCormack LM, O'Dea K,

Is there evidence for an age-related reduction in metabolic rate?

J Appl Physiol. 1998 Dec;85(6):2196-204

[65]. Elia M.

Organ and tissue contribution to metabolic rate

Kinney JM, Tucker HN, eds. Energy metabolism: Tissue determinants and Cellular Corollaries. New York: Raven Press; 1992, pp. 61-80

[66]. Gallagher D, Belmonte D, Deurenberg P

Organ tissue mass measurement allows modeling of RE and metabolically active tissue mass

Am J. Physiol. 1998; 275 E249-58

[67]. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U.

The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women

Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Aug;59(2):258-62.

[68]. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L.

Hormonal changes in the menopause transition.

Recent Prog Horm Res. 2002;57:257-75. Review

[69]. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L.

A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project.

Hum Reprod Update. 2007 Nov-Dec;13(6):559-65. Epub 2007 Jul 14.

[70]. Day DS, Gozansky WS, Van Pelt RE, Schwartz RS, Kohrt WM.

Sex hormone suppression reduces resting energy expenditure and β -adrenergic support of resting energy expenditure.

J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3312-7. Epub 2005 Mar 1.

[71]. van Pelt RE, Dinneno FA, Seals DR, Jones PP.,

Age-related decline in RMR in physically active men: relation to exercise volume and energy intake.

Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Sep;281(3):E633-9.

[72]. Van Pelt RE, Jones PP, Davy KP, Desouza CA, Tanaka H, Davy BM, Seals DR.

Regular exercise and the age-related decline in resting metabolic rate in women.

J Clin Endocrinol Metab. 1997 Oct;82(10):3208-12.

[73]. Westerterp KR.

Limits to sustainable human metabolic rate.

J Exp Biol. 2001 Sep;204(Pt 18):3183-7. Review

[74]. Byrne HK, Wilmore JH.

The relationship of mode and intensity of training on resting metabolic rate in women.

Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2001 Mar;11(1):1-14.

[75]. Berke EM, Gardner AW, Goran MI, Poehlman ET.

Resting metabolic rate and the influence of the pretesting environment.

Am J Clin Nutr. 1992 Mar;55(3):626-9.

[76]. Hunter GR, Byrne NM, Gower BA, Sirikul B, Hills AP.

Increased resting energy expenditure after 40 minutes of aerobic but not resistance exercise.

Obesity, 2006 Nov;14(11):2018-25.

[77]. Withers RT, Smith DA, Tucker RC, Brinkman M, Clark DG.

Energy metabolism in sedentary and active 49- to 70-yr-old women.

J Appl Physiol. 1998 Apr;84(4):1333-40.

[78]. Chaya MS, Kurpad AV, Nagendra HR, Nagarathna R.

The effect of long term combined yoga practice on the basal metabolic rate of healthy adults.

BMC Complement Altern Med. 2006 Aug 31; 6:28.

[79]. Geliebter A and coll.

Effects of strength or aerobic training on body composition, resting metabolic rate, and peak oxygen consumption in obese dieting subjects

Am J Clin Nutr 1997;66:557-63

[80]. Thompson JL, Gylfadottir UK, Moynihan S, Jensen CD, Butterfield GE.

Effects of diet and exercise on energy expenditure in postmenopausal women.

Am J Clin Nutr. 1997 Oct;66(4):867-73.

[81]. Bryner RW, Ullrich IH, Sauers J, Donley D, Hornsby G, Kolar M, Yeater R.

Effects of resistance vs. aerobic training combined with an 800 calorie liquid diet on lean body mass and resting metabolic rate.

J Am Coll Nutr. 1999 Apr;18(2):115-21

[82]. Broeder CE, Burrhus KA, Svanevik LS, Wilmore JH.

The effects of either high-intensity resistance or endurance training on resting metabolic rate.

Am J Clin Nutr. 1992 Apr;55(4):802-10

[83]. Connolly J, Romano T, Patruno M.

Selections from current literature: effects of dieting and exercise on resting metabolic rate and implications for weight management.

Fam Pract. 1999 Apr;16(2):196-201. Review.

[84]. Dahlström M, Jansson E, Ekman M, Kaijser L.

Do highly physically active females have a lowered basal metabolic rate?

Scand J Med Sci Sports. 1995 Apr;5(2):81-7.

[85]. Santa-Clara H, Szymanski L, Ordille T, Fernhall B.

Effects of exercise training on resting metabolic rate in postmenopausal

African American and Caucasian women

[86]. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, Nicoloff JT.

Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement.

J Clin Endocrinol Metab. 1990 Feb;70(2):453-60

[87]. Abernathy RP, Black DR.

Healthy body weights: an alternative perspective

Am J Clin Nutr. 1996 Mar;63(3 Suppl):448S-451S. Review.

[88]. Clarke N, Kabadi UM,

Optimizing treatment of hypothyroidism.

Treat Endocrinol. 2004;3(4):217-21. Review

[89]. Matthew CE

Calibration of accelerometer output for adults.

Med Sci Sports Exerc. 2005 Nov;37(11 Suppl):S512-22. Review

[90]. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway C,

The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study.

Arch Intern Med 2000, 160: 526–534

[91]. Sowers M, Luborsky J, Perdue C, Araujo KL, Goldman MB, Harlow SD,

Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at the mid-life: SWAN,

Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Mar; 58(3):340-7.

[92]. Valeix P, Dos Santos C, Castetbon K, Bertrais S, Cousty C, Hercberg S,

[Thyroid hormone levels and thyroid dysfunction of French adults participating in the SU.VI.MAX study.]

Ann Endocrinol (Paris). 2004 Dec;65(6):477-86. French.

[93]. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Available at: www.nacb.org/lmpg. Accessed 11/24/2008

[94]. Duncan GE and coll,

Cardiovascular fitness among US adults: NHANES 1999-2000 and 2001-2002

[95]. Tagliaferri M, Berselli ME, Calò G, Minocci A, Savia G, Petroni ML, Viberti GC, Liuzzi A,

Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile.

Obes Res. 2001 Mar;9(3):196-201.

[96]. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino B, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS

Relations f Thyroid function to body Weight

[97]. Duntas 2007

Cardiovascular Risk and Subclinical Hypothyroidism: Focus on Lipids and New Emerging Risk Factors. What Is the Evidence?

[98]. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN.

Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD003419. Review.

[99]. Andersen S, 2003

Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests

Thyroid 13: 1069-1078

[100]. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K.

Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist.

J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):5185-90.

[101]. Klein I, Danzi S.

Evaluation of the therapeutic efficacy of different levothyroxine preparations in the treatment of human thyroid disease.

Thyroid. 2003 Dec;13(12):1127-32. Review.

[102]. Dekant W, Völkel W.

Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures.

Toxicol Appl Pharmacol. 2008 Apr 1;228(1):114-34. Epub 2007 Dec 14. Review.

[103]. Dahlström M, Jansson E, Ekman M, Kaijser L

Do highly physically active females have a lowered basal metabolic rate?

Scand J Med Sci Sports. 1995 Apr;5(2):81-7.

[104]. Gallagher D, Belmonte D, Deurenberg P, Wang Z, Krasnow N, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB.

Organ-tissue mass measurement allows modeling of REE and metabolically active tissue mass.

Am J Physiol. 1998 Aug;275(2 Pt 1):E249-58.

[105]. Wang Z, Heshka S, Gallagher D, Boozer CN, Kotler DP, Heymsfield SB.

Resting energy expenditure-fat-free mass relationship: new insights provided by body composition modeling.

Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000 Sep;279(3):E539-45.

[106]. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).

JAMA. 2001 May 16;285(19):2486-97.

[107]. Shvartz E, Reibold RC.

Aerobic fitness norms for males and females aged 6 to 75 years: a review.

Aviat Space Environ Med. 1990 Jan;61(1):3-11.

[108]. Yen PM.

Physiological and molecular basis of thyroid hormone action

Physiol Rev. 2001 Jul;81(3):1097-142. Review.

[109]. Peeters P. R,

Thyroid hormones and aging.

Hormones, 2008, 7 (1): 28-35

[110]. Trabulsi J, Schoeller DA.

Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake.

Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Nov;281(5):E891-9. Review.

[111]. Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E, Weisel H, Heshka S, Matthews DE, Heymsfield SB.

Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects.

N Engl J Med. 1992 Dec 31;327(27):1893-8.

[112]. Buhl KM, Gallagher D, Hoy K, Matthews DE, Heymsfield SB.

Unexplained disturbance in body weight regulation: diagnostic outcome assessed by doubly labeled water and body composition analyses in obese patients reporting low energy intakes.

J Am Diet Assoc. 1995 Dec;95(12):1393-400; quiz 1401-2.

[113]. Foster WG, Agzarian J.

Toward less confusing terminology in endocrine disruptor research

J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008 Mar;11(3-4):152-61.

[114]. Jetté M, Sidney K, Quenneville J, Landry F

Relation between cardiorespiratory fitness and selected risk factors for coronary heart disease in a population of Canadian men and women

CMAJ. 1992 Apr 15;146(8):1353-60.

[115]. Brent GA.

The molecular basis of thyroid hormone action.

N Engl J Med. 1994 Sep 29;331(13):847-53. Review.

[116]. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Mariash CN, Kinlaw WB, Wong NC, Freake HC.

Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level.

Endocr Rev. 1987 Aug;8(3):288-308. Review.

[117]. Kelly G,

Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones : a review

Alternative Medicine Review, 2000, Vol. 5, No. 4: 306-333

[118]. Béghin L, Michaud L, Turck D., Gottrand F,

Technique et intérêt de la mesure de la dépense énergétique et de l'activité physique en recherche clinique chez les patients atteints de mucoviscidose

Archives de pédiatrie, 12, 2005, 1139-1144

[119]. Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Ravussin E.

Thermic effect of food in humans: methods and results from use of a respiratory chamber

Am J Clin Nutr. 1995 May;61(5):1013-9.

[120]. Schutz Y, Bessard T, Jéquier E.

Diet-induced thermogenesis measured over a whole day in obese and nonobese women

Am J Clin Nutr. 1984 Sep;40(3):542-52.

[121]. Reed GW, Hill JO.

Measuring the thermic effect of food.

Am J Clin Nutr. 1996 Feb;63(2):164-9.

[122]. Garriguet Didier,

Sous-déclaration de l'apport énergétique dans l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes

Catalogue de Statistiques Canada, no. 82-003-X, Octobre 2008

[123]. Institute of Medicine,

Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fatty acids, Cholesterol, Protein and Amin Acids.

Washington DC, The National Academies Press, 2005

[124]. Enquête nationale sur la santé de la population, 1996-1997, [www. statcan.ca](http://www.statcan.ca)

[125]. Duval K, Strychar I, Cyr MJ, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Doucet E.

Physical activity is a confounding factor of the relation between eating frequency and body composition

Am J Clin Nutr. 2008 Nov;88(5):1200-5.

[126]. Puyau MR, Adolph AL, Vohra FA, Zakeri I, Butte NF.

Prediction of activity energy expenditure using accelerometers in children.

Med Sci Sports Exerc. 2004 Sep;36(9):1625-31.

[127]. Pfeiffer KA, McIver KL, Dowda M, Almeida MJ, Pate RR.

Validation and calibration of the Actical accelerometer in preschool children.

Med Sci Sports Exerc. 2006 Jan;38(1):152-7.

[128]. Heil DP.

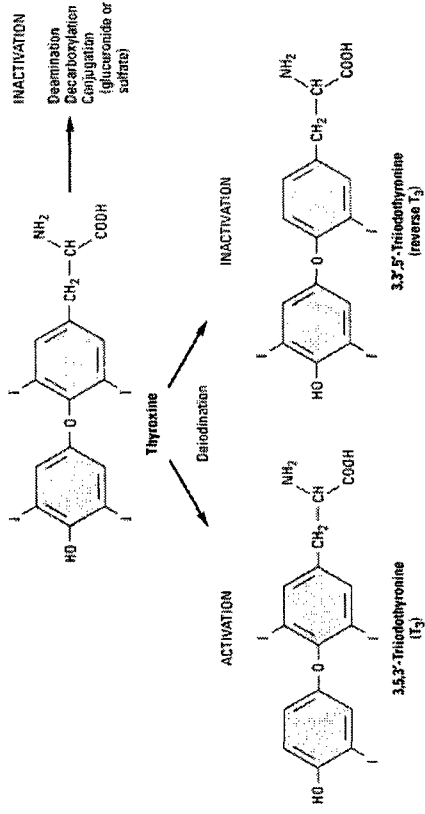
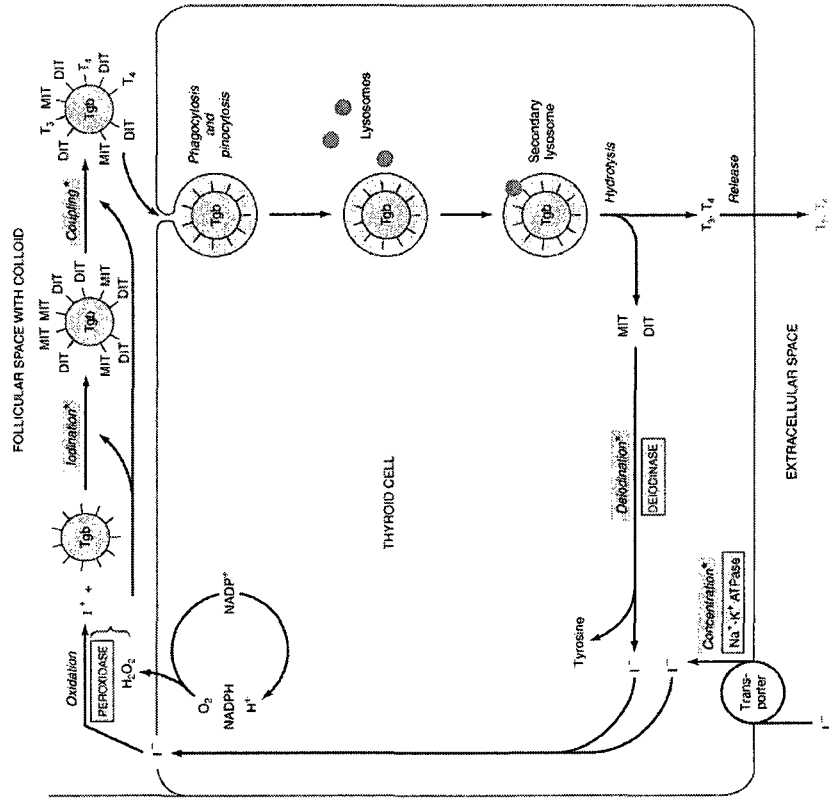
Predicting activity energy expenditure using the Actical activity monitor.

Res Q Exerc Sport. 2006 Mar;77(1):64-80.

Chapitre 8 - ANNEXES

- I La synthèse des hormones thyroïdiennes**
- II Hypothyroïdisme: signes et symptômes**
- III Protocole Jobin**
- IV Échelle de Borg**
- V Questionnaire de pré-sélection**
- VI Consentement éclairé**

ANNEXE I. La synthèse des hormones thyroïdiennes



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Tgb = thyroglobuline

MIT= monoïode-thyronine, DIT = diïode-thyronine

Source: Murray RK, *Essence of Biochemistry*, 27th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ANNEXE II. Hypothyroïdisme: signes et symptômes

Signs and Symptoms of Hypothyroidism

(by descending order of frequency)

Symptoms

Tiredness, weakness
Dry skin
Feeling cold
Hair loss
Difficulty concentrating and poor memory
Constipation
Weight gain with poor appetite
Dyspnea
Hoarse voice
Menorrhagia (later oligomenorrhea or amenorrhea)
Paresthesia
Impaired hearing

Signs

Dry coarse skin; cool peripheral extremities
Puffy face, hands, and feet (myxedema)
Diffuse alopecia
Bradycardia
Peripheral edema
Delayed tendon reflex relaxation
Carpal tunnel syndrome
Serous cavity effusions

Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, Eds., McGraw-Hill, Ch. 335, Disorders of the Thyroid gland, J. Larry Jameson, Anthony P. Weetman, Harrison's

ANNEXE III. Protocole Jobin

Stage	Time (min)	Speed (mph)	Angle (%)
1	0	3.4	0
2	3	3.4	4
3	6	3.4	8
4	9	3.4	12
5	12	3.4	16
6	15	4.0	14
7	18	4.0	16
8	21	5.2	12
9	24	5.2	15
10	27	6.0	14
11	30	6.0	16

ANNEXE IV. Échelle de Borg

Borg Scale		
0	Nothing at all	
0.5	Very, very weak	(just noticeable)
1	Very weak	
2	Weak	(light)
3	Moderate	
4	Somewhat strong	
5	Strong	(heavy)
6		
7	Very strong	
8		
9		
10	Very very strong	(almost max)
•	Maximal	

Borg, G. A. V. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. Medicine and Science in Sports and Exercise, 14(5), 377-381.

ANNEXE V. Questionnaire de pré-sélection

QUESTIONNAIRE DE PRÉ-SÉLECTION

COORDONNÉES DU PARTICIPANT

Nom :	
Date de naissance :	
Adresse :	
Numéro de téléphone :	
Numéro de fax :	
Email :	

Questions	Critères d'inclusion	
	O	N
➤ Quel est votre âge? (48-50 ans) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Quel est votre poids? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Quelle est votre taille? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Est-ce que vous fumez? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Avez-vous un poids stable (± 2 kg) depuis au moins 6 mois?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Avez-vous déjà eu un enfant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Si oui, quand? _____		
-Si oui, avez-vous pris du poids suite à votre grossesse? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Désirez-vous avoir un autre enfant? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Êtes-vous sédentaire?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Combien de minutes d'activité physique continue pratiquez-vous par semaine? _____		
➤ Êtes-vous végétarienne? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

➤ Prenez-vous des médicaments?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Si oui, lesquels?		

➤ Avez-vous recours à l'hormonothérapie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Prenez-vous des contraceptifs oraux?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Avez-vous eu une opération qui a induit la ménopause chez-vous? Laquelle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

➤ Avez-vous toujours des menstruations?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Fréquence?	/mois	

-Avez-vous eu vos menstruations au moins 2 fois dans les 3 derniers mois?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Avez-vous perçu des changements de régularité de votre cycle menstruel dans les 12 derniers mois?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Souffrez-vous de diabète? Lequel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

➤ Souffrez-vous de problèmes cardiaques? Lequel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

➤ Souffrez-vous d'hypertension?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

➤ Souffrez-vous d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires? Lequel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

➤ Est-ce que votre médecin vous a déjà dit que vous aviez des problèmes de glande thyroïde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

➤ Souffrez-vous de tout autre problème de santé qui n'a pas été mentionné qui n'a pas été mentionné dans le présent questionnaire? Lequel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

➤ Accepteriez-vous de vous déplacer à 6 reprises cette année pour venir effectuer des tests à l'hôpital Montfort, et ce, pour les 5 prochaines années?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

➤ Accepteriez-vous qu'on effectue des prises de sang dans certaines des séances auxquelles vous assisteriez?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La candidate rejoint les critères d'inclusion :

Oui Non

Si

non,

pourquoi :

Date de la 1^{ère} visite préliminaire :

ANNEXE VI. Consentement éclairé



Université d'Ottawa · University of Ottawa

Faculté des sciences de la santé
École des sciences de l'activité physique

Faculty of Health Sciences
School of Human Kinetics

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

CHANGEMENTS MÉTABOLIQUES LORS DE LA MÉNOPAUSE

Chercheur principal: Denis Prud'homme (M.D., M.Sc)

Co-chercheur: Éric Doucet (Ph.D)

Collaborateurs: Pascal Imbeault (Ph.D)

Chris Blanchard (Ph.D)

Faculté des sciences de la santé, Université d'Ottawa

École des sciences de l'activité physique

1. **VOTRE PARTICIPATION:** Vous êtes invitée à participer à l'étude mentionnée ci-haut. Les chercheurs impliqués dans cette étude sont: Denis Prud'homme, M.D., Eric Doucet, Ph.D., Chris Blanchard, Ph.D et Pascal Imbeault, Ph.D. Cette étude est subventionnée par les Instituts de recherche en santé du Canada.

2. **OBJECTIF DE L'ÉTUDE:** Cette recherche vise à clarifier les bases physiologiques qui expliquent les changements de composition corporelle associés à la ménopause. Plus précisément, nous examinerons comment la ménopause accélère le dépôt de graisse et la perte de masse musculaire chez des femmes sous aucune hormonothérapie. Cette étude est de nature longitudinale. Ainsi, la durée de votre participation sera de 5 ans si vous acceptez d'y prendre part et ceci à raison de 4 demi-journées/année (5 demi-journées pour la première année).

3. **BUT DE L'ÉTUDE:** À l'aide de cette recherche nous visons à établir l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires qui survient après la ménopause. Des données de prise alimentaire et de dépense calorique, de composition corporelle et d'insuline-glucose (indice de diabète) seront récoltées avant et après la ménopause lors de cette étude. Les résultats de ce programme de recherche permettront de mieux comprendre les effets de la ménopause au niveau des facteurs qui influencent le poids et la composition corporelle.

Ceci permettra enfin d'établir des recommandations plus précises relatives à l'apport alimentaire et l'activité physique afin d'atténuer les effets métaboliques néfastes de la ménopause.

4. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE: *Premier contact* et *Visites préliminaires*: Vous devrez vous présenter au laboratoire pour une brève visite de groupe (*Premier contact*) lors de laquelle l'étude et le formulaire de consentement vous seront expliqués. Vous pourrez par la suite apporter le formulaire de consentement à la maison afin de le lire plus attentivement et d'en discuter avec les membres de votre famille si vous le désirez. Quelques questionnaires devront également être remplis à ce moment et une mesure de votre circonférence de taille, servant au processus de sélection, sera effectuée. Après avoir signé le formulaire de consentement, vous devrez prendre part à deux autres *Visites préliminaires* lors desquelles plusieurs mesures seront effectuées. La première de ces visites consistera en un examen

médical, où une rencontre avec le médecin est prévue. Par la suite, des mesures de poids corporel, de taille, de circonférences, ainsi que de fréquence cardiaque et de tension artérielle seront effectuées. Finalement, un ECG au repos sera pratiqué. Cette visite au laboratoire sera d'une durée d'environ deux heures. Un test de tolérance au glucose sera effectué lors de la deuxième *Visite préliminaire*. Suite à l'insertion d'un cathéter (petit tube de plastique) par une infirmière qualifiée dans la veine antécubitale de votre avant-bras, un échantillon sanguin sera prélevé à jeun (afin de mesurer vos lipoprotéines (cholestérol), votre insuline et votre glucose). Le test de tolérance au glucose consiste à boire une boisson sucrée (300 ml contenant 75 g de glucose) et à mesurer les changements de glucose et d'insuline à partir d'échantillons sanguins (1 échantillon de 10 ml à chaque 30 minutes) pour 2 heures suivant l'ingestion. Cette deuxième visite sera d'une durée de 2 à 3 heures. Vous devrez vous présenter à jeun (depuis la veille) au laboratoire à 7h45 pour cette dernière visite. Celle-ci sera terminée avant midi et une collation vous sera servie avant votre départ.

Les résultats de ces mesures seront analysés afin de déterminer si vous correspondez aux critères d'inclusion de la présente étude. Si tel est le cas, vous devrez vous présenter au laboratoire à 3 autres reprises pour une *Demi-journée*, et ce, pendant 5 ans. Les mesures que comportent ces *Demi-journées* sont décrites en détails ci-bas.

DEMI-JOURNÉE 1

A. Arrivée au laboratoire à 14h00 (ou 13h00 si accepte l'entrevue).

B. Entrevue sur les habitudes alimentaires et d'activité physique (13h00-14h00) (Mesure optionnelle) – Cette entrevue optionnelle prend place pour investiguer davantage vos habitudes alimentaires et d'activité physique. Il s'agit d'une discussion informelle avec un(e) professionnel (elle) de la santé, où diverses questions seront abordées. (Une compensation additionnelle de 30\$ est prévue pour les participantes qui décident de participer à l'entrevue). Il est possible que l'entrevue prenne place à un autre moment.

Cette entrevue aura lieu seulement à l'année 1 et seulement un échantillon de 10 participantes est requis.

C. Questionnaire d'activité physique (14h00-14h30) – Vous remplirez un questionnaire qui tentera d'évaluer vos déterminants d'activité physique. Nous tenterons d'expliquer les raisons pour lesquelles vous vous engagez, ou ne vous engagez pas, à faire de l'activité physique de façon régulière, et plus spécifiquement ce questionnaire évaluera votre motivation à être physiquement actif. Ce questionnaire prendra environ 25-35 minutes à compléter.

D. Composition corporelle (14h30-15h15) – Votre poids corporel et votre taille seront mesurés. La méthode du DEXA sera utilisée afin de mesurer votre densité osseuse, votre pourcentage de graisse et votre masse musculaire. Pour ce faire, vous devrez vous coucher vêtue normalement sur une table d'examen pendant qu'un rayon-x de faible intensité parcourra votre corps de la tête aux pieds. Cette mesure est d'une durée moyenne d'environ 20 minutes. La radiation associée à cette mesure est moins de 0.5 millirem, ce qui correspond à une journée d'exposition au soleil.

E. Test de puissance aérobie maximale (15h15-16h15) - Cette mesure consiste à évaluer votre capacité aérobie maximale lors d'un exercice jusqu'à épuisement. On utilise cette mesure comme indicateur de votre santé cardiorespiratoire. Ce test sera effectué sur un tapis roulant. L'intensité de l'exercice sera augmentée à chaque 3 minutes jusqu'à ce que vous atteigniez l'épuisement. Ce test est d'une durée moyenne de 10 à 15 minutes. Les personnes responsables mettront fin au test à tout moment si tel est votre désir. Votre consommation d'oxygène sera mesurée par l'entremise d'un embout de caoutchouc (semblable à un embout de plongée) dans lequel vous devrez respirer pendant toute la durée de cette mesure. La durée totale du test (préparation, réchauffement, la mesure, et le retour au calme) est d'environ 1 heure. Les risques associés à cette mesure sont la dyspnée (difficulté à respirer), la fatigue extrême et des douleurs musculaires. Quoique peu probable, des arythmies cardiaques et même des infarctus peuvent survenir lors de ce genre d'épreuve. Afin de prévenir ces situations, un électrocardiogramme sera supervisé par un kinésologue certifié tout au long de ce test. Un médecin sera également disponible pour intervenir si nécessaire. Un médecin inspectera par la suite avec minutie le tracé de l'électrocardiogramme. Le matériel nécessaire pour intervenir en situation d'urgence sera disponible dans le local où aura lieu cette mesure. En dépit du fait que cette épreuve est très intense, il est peu probable qu'une situation d'urgence ne se produise.

F. Tomographie axiale (16h30-17h00)- Puisque que la graisse abdominale est généralement associée à un risque accru de diabète et de maladies cardiaques, des mesures de tomographie axiale seront effectuées. Lors de cette mesure, vous devrez demeurer couchée sur une table d'examen pendant que des mesures multiples de 2 secondes seront prises à la hauteur du nombril à l'aide d'un rayon-x. La durée totale de cette mesure est de 30 minutes. Vu l'importante utilisation des appareils en milieu hospitalier, il est possible que la mesure de tomographie axiale soit effectuée à un autre moment que lors de cette présente demi-journée. Ces mesures de DEXA et de tomographie axiale sont effectuées de façon routinière en recherche et ne sont pas

associées à un risque élevé. De plus, puisqu'elles seront répétées seulement qu'une fois l'an, ceci réduit considérablement les effets qui peuvent être associés à l'exposition répétée à ces appareils. Il est à noter que cette mesure, effectuée dans le cadre d'un projet de recherche, ne constitue en aucun cas une méthode diagnostique. Seulement la quantité de tissu adipeux dans une région donnée fera état d'analyse, ce qui constitue notre unique intérêt quant à cette mesure. Toutes autres composantes comprises sur l'image du scan ne seront pas examinées.

16h30 –FIN de la DEMI-JOURNÉE 1.

DEMI-JOURNÉE 2

N.B. : Cette session doit avoir lieu pendant la phase folliculaire de votre cycle menstruel.

A. Arrivée au laboratoire à 7h45.

B. Échantillons sanguins – Cette session débutera avec l'insertion d'un cathéter dans la veine antécubitale de l'avant-bras et sera suivie de la prise d'un échantillon sanguin. Un second échantillon sanguin sera prélevé suite à l'ingestion du déjeuner standard ainsi que toutes les 30 minutes pendant la mesure de l'effet thermique des aliments. Un dernier échantillon sanguin sera prélevé suite au repas du dîner. Ainsi, neuf échantillons sanguins seront prélevés, ce qui correspond à une quantité d'environ 9 cuillères à table (135 ml) de sang. Le cathéter sera retiré immédiatement après le dernier échantillon sanguin.

C. Mesure de métabolisme de repos (8h00-8h45) - Cette mesure vise à établir la dépense énergétique de repos en se basant sur la consommation d'oxygène et la production de dioxyde de carbone. Vous devrez vous coucher sur un lit et placer un casque de plastique transparent au-dessus de votre tête et respirer dans celui-ci pendant une période d'environ 30 minutes. Il est également important de souligner que cet appareil assure un apport adéquat en air frais lors de la mesure ce qui réduit considérablement l'inconfort associé à la mesure. Cette mesure ne comporte aucun risque.

D. Déjeuner standard, effet thermique des aliments et questionnaire psychosocial (8h45-12h00) - Suite à la mesure du métabolisme de repos, vous devrez consommer un petit déjeuner standard. Ce dernier est constitué de 2 tranches de pain de blé entier, de beurre d'arachides, de confiture aux framboises, de fromage cheddar et d'un jus d'orange. Vous devrez consommer le tout en 15 minutes (8h45-9h00). L'effet thermique des aliments sera mesuré pendant les 3 heures qui suivront l'ingestion de ce repas (9h00-12h00). Cette mesure permet de vérifier la quantité de calories dépensées suite à un repas et est essentiellement la même que la mesure décrite à la Section C. Il n'y a aucun risque associé à cette mesure. Au cours de la mesure de l'effet thermique des aliments, divers questionnaires seront utilisés. L'efficacité personnelle, la perception des bénéfices, les

habitudes alimentaires, l'estime de soi, l'estime de soi corporelle, la qualité de vie et le stress seront les variables d'intérêt.

E. Mesure de l'azote urinaire – oxydation des protéines (12h00) – On vous demandera dans un premier temps de vider votre vessie lors de l'arrivée au laboratoire. Après la mesure de l'effet thermique des aliments, un échantillon d'urine sera prélevé. De là, des analyses seront effectuées afin de déterminer la quantité d'azote urinaire contenue dans votre urine. L'azote urinaire est un indicateur du taux d'oxydation des protéines comme source d'énergie.

F. Mesure de la prise alimentaire et de l'appétit (12h05-12h45) – On vous servira un repas composé d'une grande variété d'aliments et vous devrez manger jusqu'à l'atteinte de la satiété. La quantité de calories ingérées ainsi que la composition de la nourriture qui aura été mangée seront évaluées à partir de cette mesure. Vous devrez également indiquer votre niveau d'appétit à différents moments lors de cette mesure à l'aide d'une échelle visuelle analogue (papier et crayon).

12h45 –FIN de la DEMI-JOURNÉE 2.

DEMI-JOURNÉE 3 (Années 2, 3, 4 et 5 du projet de recherche)

A. Arrivée au laboratoire à 7h45.

B. Test de tolérance au glucose (8h00-10h00) – Peu après votre arrivée, un cathéter (un tube de plastique) sera installé dans une veine de votre bras. Le test de tolérance au glucose consiste à boire une boisson sucrée (300 ml contenant 75 g de glucose) et à mesurer les changements de glucose et d'insuline à partir d'échantillons sanguins (1 échantillon de 10 ml à chaque 30 minutes) pour 2 heures suivant l'ingestion. Cette troisième visite sera d'une durée de 2 à 3 heures. Vous devrez présenter à jeun (depuis la veille) au laboratoire à 7h45 pour cette dernière visite. Celle-ci sera terminée avant midi et un repas vous sera servi avant votre départ.

10h00-10h15 –FIN de la DEMI-JOURNÉE 3.

SUIVI. Suite à la dernière séance, vous devrez remplir un journal alimentaire de sept jours ainsi qu'un journal d'activité physique de sept jours. De plus, pour cette même période, vous devrez porter un accéléromètre qui permettra de comptabiliser votre niveau d'activité sur une semaine. Ces trois instruments devront être retournés à l'Unité de recherche à la fin des 7 jours. Une estimation de la dépense énergétique par la méthode d'eau doublement marquée sera également proposée pendant cette même période, mais demeure optionnelle. Une description détaillée suit.

Eau doublement marquée (mesure optionnelle)

La méthode de l'eau doublement marquée est une technique servant à estimer le nombre total de calories dépensées sur une base journalière, et ce, pendant 7 jours. Cette méthode nous permettra d'examiner votre dépense énergétique à chaque année pendant l'étude. Lors de cette mesure, nous vous demanderons de boire un verre d'eau « lourde », contenant deux isotopes stables, le deutérium (²Hydrogène) et le ¹⁸oxygène. L'eau lourde n'est pas radioactive. En mesurant le rythme d'élimination de ces substances à partir d'échantillons d'urine recueillis aux jours 1 et 7 de la mesure, il nous sera possible d'estimer votre dépense énergétique totale. Si vous acceptez de prendre part à cette mesure, vous obtiendrez le nombre précis de calories que vous utilisez quotidiennement. La consommation d'eau lourde ainsi que la collecte d'urine nécessaire à l'estimation de la dépense énergétique ne comportent aucun risque et ainsi, vous serez à même de vaquer à vos occupations habituelles. Cette mesure sera effectuée au cours des 7 jours suivant la dernière séance expérimentale, et ce, chaque année pour toute la durée de l'étude MONET, soit 5 ans. Vous devrez donc fournir deux échantillons d'urine. Le premier avant l'ingestion du verre d'eau « lourde », c'est-à-dire au jour 1 de la mesure, ainsi qu'au jour 7. Il est à noter que cette mesure n'augmentera pas le nombre de visites au laboratoire puisqu'elle sera effectuée en même temps que le journal alimentaire de 7 jours, le journal d'activité physique et le port de l'accéléromètre.

Une fois cette série de mesures terminée, vous serez contactée de façon périodique par téléphone (3 fois par année). De même, vous devrez nous faire parvenir une carte postale nous informant de la régularité de votre cycle menstruel (4 fois par année). Vous n'aurez qu'à y indiquer si votre cycle menstruel est régulier ou non. Des questions concernant les bouffées de chaleurs seront également posées. Vous pourrez par la suite introduire cette carte postale dans l'enveloppe pré-affranchie et la poster. Notre objectif est de vous réévaluer une fois l'an pendant 5 ans afin de mesurer l'évolution de votre dépense calorique, de votre prise alimentaire, de votre insuline, de votre glucose ainsi que de votre composition corporelle. À l'aide des cartes postales, nous visons à établir de façon précise le moment à partir duquel vous allez devenir ménopausée.

En résumé, vous devrez vous présenter lors d'un *Premier contact* (1-2 h), de 2 *Visites initiales* (2-4 h par visite) et de 2 *Demi-journées* (2-5 h par visite) lors de la première année. Par la suite, vous devrez vous présenter uniquement pour un examen médical et pour les 3 *Demi-journées* lors des années 2, 3, 4 et 5 de l'étude. Il est à noter que les mesures pendant les années 2 à 5 de l'étude seront effectuées environ aux mêmes dates que celles faites lors de la première année de l'étude. Enfin, veuillez prendre note qu'au moins une semaine séparera les journées pendant lesquelles des échantillons sanguins seront prélevés.

5. RISQUES PRÉVISIBLES: Les risques associés à la participation à cette étude sont peu nombreux et très faibles. Les diverses mesures de graisse corporelle (DEXA et tomographie axiale) présentent peu de risques pour vous. Il importe toutefois de souligner que ces appareils vous exposeront à un minimum de radiation (l'équivalent d'une journée au soleil-0.02-0.05 mRem). Les prélèvements sanguins présentent également peu de risques. Cependant, un léger hématome local (un bleu à l'endroit de la ponction veineuse) pourrait se manifester pendant quelques jours suite aux prélèvements.

Puisque le cathéter devra être porté pendant quelques heures dans le cas de certains tests (test de tolérance au glucose), un certain inconfort pourrait être ressenti par les participants. Il est à noter que les risques d'infections, de phlébites (inflammation de la veine) et de chocs vaso-vagals (perte de conscience) sont faibles dans de telles conditions, mais il en demeure toutefois une possibilité. Le test d'effort à l'exercice comporte peu de risques, mais il importe de souligner que ces tests seront supervisés par un kinésologue certifié et qu'un médecin demeurera disponible pour intervenir advenant une complication. Les responsables mettront fin au test dans les cas où ils soupçonneraient la présence d'étourdissements, des douleurs à la poitrine, d'arythmies cardiaques, ou d'infarctus. L'incidence d'infarctus est de 1 décès par 10,000 tests chez des individus n'ayant aucune histoire de maladie du cœur. Votre tension artérielle, fréquence et rythme cardiaque ainsi que votre respiration seront suivis de très près par le kinésologue lors de cette épreuve.

6. AVANTAGES: Votre participation à cette étude vous permettra de recueillir de l'information quant à votre composition corporelle et une multitude d'autres indicateurs de santé. Certaines notions et conseils pratiques seront véhiculés quant à la saine alimentation et pratique d'activité physique. De plus, un suivi médical annuel vous sera offert.

7. COMPENSATION MONÉTAIRE: Les tests auxquels vous aurez accepté de vous soumettre sont gratuits. Il en va de même pour le stationnement au centre de recherche. Vous recevrez également une compensation financière totale de \$100.00 qui sera payée à la fin de l'étude. Ce montant inclus les frais de déplacements en accord avec la politique de l'Université d'Ottawa. Si vous ne complétez pas l'étude, vous serez compensée au *pro rata* du nombre de tests complétés.

8. CONFIDENTIALITÉ ET ANONYMAT: Afin de garantir la confidentialité et l'anonymat des participantes, toutes les précautions et mesures nécessaires seront prises afin d'assurer que les résultats et l'information personnelle des participantes soient gardés sous la confidentialité la plus sévère.

Seuls les personnes suivantes auront accès au matériel : chercheur principal, co-chercheur, collaborateurs, coordonnatrice de recherche, assistants de recherche et deux étudiantes effectuant leur thèse de maîtrise.

Les noms des participantes n'apparaîtront dans aucuns rapports. Un code numérique sera utilisé pour identifier les participantes dans tous les documents de recherche.

Si les résultats sont utilisés pour des analyses subséquentes, seul le code des participantes apparaîtra sur les documents de recherche.

Tous les matériaux et l'information qui peuvent être associés aux participantes ne seront pas disponibles au public et seront gardés sous la confidentialité la plus sévère, sauf pour les cas requis par la loi.

Les données recueillies seront gardées dans un dossier sous clé dans un endroit à accès limité. Un local est prévu pour l'entreposage des dossiers. De plus, les documents sur ordinateur seront protégés par un mot de passe. Seulement les personnes directement reliées au projet de recherche auront accès à ces données. Les données seront détruites cinq ans suivant leur publication.

9. PARTICIPATION VOLONTAIRE :

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. À tout moment lors de cette étude, les intérêts des participantes vont prévaloir les objectifs de l'étude.

Les échantillons sanguins prélevés au cours de cette étude seront conservés pour de possibles analyses futures.

Les participantes seront averties de nouvelles trouvailles qui pourraient influencer leur décision à prendre part dans la présente étude.

10. DROITS DES PARTICIPANTES :

Les chercheurs garantissent :

Le désir de la participante à se retirer du projet à tout moment.

La confidentialité de l'information recueillie ainsi que l'anonymat de toutes les participantes.

Toutes informations au sujet de vos droits en tant que participante de recherche peuvent être adressées à : Responsable de la déontologie en recherche, Université d'Ottawa, 550 rue Cumberland, Pavillon Tabaret, salle 159, Ottawa, Ontario, K1N 6N5; Tél. : 613-562-5841, courrier électronique : ethics@uottawa.ca.

Seriez-vous intéressée à participer à la mesure de la dépense énergétique par la méthode de l'eau doublement marquée? (Optionnel) Oui Non

Seriez-vous intéressée à participer à l'entrevue visant à investiguer les habitudes alimentaires et d'activité physique? (Optionnel) (Compensation additionnelle de 30\$ pour votre participation à l'entrevue). Oui
 Non

Il y a deux copies du formulaire de consentement dont une que vous pouvez garder.

Advenant des questions au sujet de la conduite du projet de recherche, vous pouvez contacter la coordonnatrice du projet, Manon Laviolette.

SIGNATURE DES CHERCHEURS

Denis Prud'homme, MD, M.Sc.: _____ Date: _____

Eric Doucet, Ph.D.: _____ Date: _____

Pascal Imbeault, Ph.D.: _____ Date: _____

Chris Blanchard, Ph.D.: _____ Date: _____

SIGNATURE DE LA COORDONNATRICE DE RECHERCHE

Manon Laviolette, M.A.(candidate): _____ Date: _____

SIGNATURE DE L'ÉTUDIANT(e)

Nom: _____ Date: _____

SIGNATURE DE LA PARTICIPANTE

Nom: _____ Date: _____