

E R R A T U M

Page	ii	:	ligne	16	:	de bonne grâce de se soumettre aux...
	9	:	ligne	13	:	biochimique
	27	:	"	23	:	fT4
	29	:	"	28	:	cet
	31	:	"	18	:	Doar
	34	:	"	28	:	ug/min/kg
	45	:	"	13	:	r=
	"	:	"	17	:	r=
	"	:	"	20	:	y=
	"	:	"	21	:	r=

---

W  
4  
UL  
1985  
H774

FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE  
PRÉSENTÉE  
À L'ÉCOLE DES GRADUÉS  
DE L'UNIVERSITÉ LAVAL  
POUR L'OBTENTION  
DU GRADE DE MAÎTRE ÈS SCIENCES (M.Sc.)  
PAR  
ALLETTE HONORAT-MOISSET  
MÉDECIN DIPLÔMÉ  
DE L'UNIVERSITÉ DE LAUSANNE, SUISSE

INFLUENCE DU STATUS THYROÏDIEN SUR LE TAUX DES CATÉCHOLAMINES  
CIRCULANTES ET LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

SEPTEMBRE 1985



INFLUENCE DU STATUS THYROIDIEN SUR LE TAUX DES CATÉCHOLAMINES  
CIRCULANTES ET LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

ALLETTE HONORAT-MOISSET

Laboratoire d'endocrinologie - métabolisme

Centre hospitalier de l'Université Laval

Faculté de Médecine

Université Laval

## REMERCIEMENTS

Cette thèse que nous déposons à l'École des Gradués pour l'obtention de la maîtrise est le résultat de travaux menés de 1981 à 1985 au Centre hospitalier de l'Université Laval. Nous sommes redevable à beaucoup de personnes sans la collaboration desquelles ce résultat n'aurait peut-être pas été atteint. Nous saisissons cette occasion pour leur dire nos plus vifs remerciements.

Aux docteurs Jean-H. Dussault et A. Nadeau, mes directeurs de recherche, pour les conseils prodigués tout au long des travaux et de la rédaction. Je tiens à remercier le Centre de recherche du CHUL et les docteurs Guy Olivier, P. Walker, R. Tremblay, F. Szotz pour leur conseil et aux docteurs Maurice Normand et F. Dupuis pour leur aide.

Au personnel infirmier des départements d'endocrinologie et externe.

Au personnel technique des laboratoires d'endocrinologie métabolique et de biochimie du Centre hospitalier de l'Université Laval.

Enfin, les derniers mais non les moindres, aux patients et témoins qui ont accepté de bonne grâce aux tests d'hyperglycémie intraveineuse.

À tous ceux et celles qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de cette recherche, j'exprime ici ma sincère gratitude.

Dr. Aliette Honorat-Moisset

## RÉSUMÉ

L'étude de l'influence du status thyroïdien sur le taux des catécholamines circulantes et le métabolisme glucidique a été rendue possible grâce au calcul des moyennes  $\pm$  erreur-type des résultats de différents paramètres d'hormones thyroïdiennes, des catécholamines et du métabolisme glucidique de 3 groupes et d'un sous-groupe d'hyperthyroïdiens évalués avant et après traitement. L'analyse de variance nous a aidé à déterminer les probabilités des différences existant entre les paramètres. L'étude de corrélation entre les hormones thyroïdiennes et les autres hormones étudiées nous a permis de mettre en évidence les différentes associations et les oppositions des hormones entre elles.

Étudiante: \_\_\_\_\_  
Aliette Honorat-Moisset

Professeur: \_\_\_\_\_  
Jean-H. Dussault

Professeur: \_\_\_\_\_  
Andre Nadeau

## RÉSUMÉ

L'effet des hormones thyroïdiennes sur le système sympathique peut se manifester par un changement des catécholamines circulantes, et par une variation de la valeur d'insuline circulante durant l'hyperthyroïdie. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents à ces phénomènes et surtout les relations entre la médullosurrénale et la thyroïde demeurent jusqu'à présent très imprécis.

La première partie de cette présente thèse est consacrée à l'étude de la thyroïde et des catécholamines circulantes. Les terminaisons nerveuses sympathiques sont les principales sources de sécrétions de norépinéphrine et elles sont présentes dans les follicules et entre les follicules thyroïdiens; tandis que l'épinéphrine et une petite partie de norépinéphrine proviennent des surrénales. De multiples expériences montrent que la thyrotoxicose potentialise les effets de l'adrénaline sur la tension artérielle mais aussi sur la consommation d'oxygène, la glycogénolyse et la mobilisation des acides gras non estérifiés. Aussi, l'action des hormones thyroïdiennes sur le poids se manifeste-t-elle par une diminution du poids corporel dans l'hyperthyroïdie et une augmentation de ce dernier en présence d'hypothyroïdie.

La technique radioenzymatique de Da Prada et Zürcher que nous avons utilisée pour le dosage des catécholamines est très sensible car elle a pu libérer toutes les catécholamines liées aux protéines; ainsi nous avons pu doser une valeur d'épinéphrine plus élevée chez les hyperthyroïdiens en comparaison avec les euthyroïdiens et les hypothyroïdiens. Les droites de régression trouvées par l'étude de corrélation démontrent l'interrelation existant entre les hormones thyroïdiennes et les catécholamines circulantes.

Dans la deuxième partie de la thèse, nous avons étudié les hormones thyroïdiennes et le métabolisme glucidique en utilisant la tolérance au glucose intraveineuse. La méthode enzymatique employant le glucose oxydase de Cooper ne nous a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre la glycémie des hyperthyroïdiens et celle des autres groupes. Le coefficient (K) de disparition de

glucose déterminé par la méthode de Conard ne varie non plus avec l'état thyroïdien. Mais l'influence des hormones thyroïdiennes s'exerce surtout au niveau de l'insulinémie plasmatique et sur la réponse insulinique calculée à partir de la technique radioimmunologique de Hale et Randle modifiée et celle de la planimétrie ou méthode des trapèzes. En effet, la quantité d'insuline circulante dans l'hyperthyroïdie est augmentée.

Nous avons pu remarquer, que malgré une normalisation des valeurs plasmatiques des paramètres d'hormones thyroïdiennes, l'insuline plasmatique que nous avons évaluée avant et après traitement de l'hyperthyroïdie dans un sous-groupe de 5 sujets reste très élevée.

Si nous terminons notre travail avec toutes les constatations que nous avons énumérées ci-dessus, nous sommes persuadés que cette étude a besoin d'autres études complémentaires pour expliquer les interrelations observées.

Étudiante: \_\_\_\_\_  
Alfette Honorat-Moisset

Professeur: \_\_\_\_\_  
Jean-H. Dussault

Professeur: \_\_\_\_\_  
André Nadeau

## TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION.....	1
I. RELATION ENTRE LES HORMONES THYROÏDIENNES ET LES CATÉCHOLAMINES.....	1
a) Les hormones thyroïdiennes.....	1
b) Les catécholamines circulantes.....	2
c) Interrelation entre les hormones thyroïdiennes et catécholamines.....	3
II. RELATION ENTRE LES HORMONES THYROÏDIENNES ET MÉTABOLISME GLUCIDIQUE.....	5
a) Glycémie dans l'hyperthyroïdie.....	6
b) Glycémie dans l'hypothyroïdie.....	6
c) Effets des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de l'insuline.....	
1) Effet des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion d'insuline dans l'hyperthyroïdie.....	6
2) Effets des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de l'insuline dans l'hypothyroïdie.....	7
III. BUTS DE L'ÉTUDE.....	7
IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE DOSAGE.....	8
CHAPITRE I.....	11
I. THYROÏDE ET CATÉCHOLAMINES CIRCULANTES.....	11
1.1 Liens histologiques entre la thyroïde et les terminaisons nerveuses sympathiques.....	12
1.2 Relation entre la thyroïde et les catécholamines circulantes des groupes.....	12
1.2.1 Poids des sujets formant les groupes et les sous-groupes.....	13
1.2.2 Liens entre les hormones thyroïdiennes et l'épinéphrine circulante des groupes.....	17
1.2.3 Liens entre les hormones thyroïdiennes et la norépinéphrine circulante des groupes.....	22
1.2.4 Étude des catécholamines circulantes des 5 sujets hyperthyroïdiens avant et après traitement.....	27
1.3 Discussion.....	29
CHAPITRE 2.....	31
I. INFLUENCE DES HORMONES THYROÏDIENNES SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE.....	31
2.1 Épreuve de tolérance au glucose des groupes.....	31
2.1.1 Glycémie à jeun des hyperthyroïdiens, des euthyroïdiens, des hypothyroïdiens et des sous-groupes.....	31



	Page
2.1.2 Coefficient de disparition (K) du glucose des sujets hyperthyroïdiens, euthyroïdiens et hypothyroïdiens.....	36
2.1.3 Insuline à jeun des sujets hyperthyroïdiens, euthyroïdiens et hypothyroïdiens.....	36
2.1.4 Réponse insulinique lors d'une stimulation au glucose des sujets hyperthyroïdiens, euthyroïdiens et hypothyroïdiens.....	37
2.2 Relation entre hormones thyroïdiennes et insuline plasmatique.....	37
2.2.1 Influence des hormones thyroïdiennes et insuline plasmatique.....	37
2.2.2 Relation entre les hormones thyroïdiennes et la surface insulinique .....	41
2.3 Étude des relations entre les catécholamines et l'insuline plasmatique et la réponse insulinique durant une stimulation au glucose des groupes..	41
2.3.1 Relation entre l'épinéphrine et l'insuline plasmatique à jeun et réponse insulinique .....	41
2.3.2 Relation entre la norépinéphrine et l'insuline plasmatique à jeun et après la stimulation au glucose.....	48
2.4 Discussion.....	48
 RÉSUMÉ - CONCLUSION.....	 51
 BIBLIOGRAPHIE .....	 53

## LISTE DES TABLEAUX

	Page
1. Tableau des critères de sélection des groupes.....	10
2. Tableau représentant le sous-groupe d'hyperthyroïdiens évalué avant et après traitement.....	10
3. Tableau représentant les valeurs moyennes $\pm$ erreur-type des hormones thyroïdiennes, ces catécholamines, le rapport de ces valeurs et interprétation des résultats des sous-groupes.....	28
4. Glycémie des groupes après injection i.v. de 40 ml de dextrose 50% x m <sup>2</sup> de surface corporelle.....	33
5. Insuline plasmatique après injection de glucose i.v. ....	34
6. Tableau représentant les groupes, leur poids, les paramètres, les hormones thyroïdiennes, le coefficient K, la glycémie, l'insulinémie et la surface insulinique .....	38
7. Tableau représentant le sous-groupe avant et après traitement, le poids des sujets, les hormones thyroïdiennes, le coefficient K, la glycémie, l'insulinémie et la surface insulinique .....	43
8. Tableau des corrélations, insuline, catécholamines, fonction thyroïdienne.	46

## LISTE DES FIGURES

	Page
1. Histogramme représentant les valeurs moyennes $\pm$ erreur-type de la T4 plasmatique des 3 groupes .....	14
2. Histogramme représentant les valeurs moyennes $\pm$ erreur-type de la T3 plasmatique des 3 groupes .....	15
3. Histogramme représentant les valeurs moyennes $\pm$ erreur-type de la fT4 plasmatique des 3 groupes .....	16
4. Histogramme représentant les valeurs moyennes $\pm$ erreur-type de l'épinéphrine plasmatique des 3 groupes.....	18
5. Corrélation entre la thyroxine et l'épinéphrine plasmatique.....	19
6. Corrélation entre la T3 et l'épinéphrine plasmatique.....	20
7. Corrélation entre la fT4 et l'épinéphrine plasmatique .....	21
8. Histogramme représentant les valeurs moyennes $\pm$ erreur-type de la norépinéphrine plasmatique des 3 groupes.....	23
9. Corrélation entre T4 et la norépinéphrine plasmatique des 3 groupes .....	24
10. Corrélation entre la T3 et la norépinéphrine plasmatique des groupes .....	25
11. Corrélation entre la fT4 et la norépinéphrine plasmatique des groupes.....	26
12. Courbes de glycémie après injection de dextrose 50% par surface corporelle des 3 groupes.....	32
13. Histogramme des valeurs moyennes $\pm$ erreur-type de l'insuline plasmatique à jeun des 3 groupes .....	39
14. Courbes comparatives de l'insuline à jeun et la réponse insulinique produite par injection de glucose .....	40
15. Corrélation entre la thyroxine ou T4 totale et l'insuline plasmatique des 3 groupes .....	42
16. Corrélation entre la thyroxine et la réponse insulinique produite par le glucose des groupes .....	44
17. Corrélation entre l'épinéphrine plasmatique de base et l'insuline à jeun des groupes .....	45
18. Corrélation entre la norépinéphrine et l'insuline plasmatique des groupes..	47

## INTRODUCTION

En physiologie, les interactions hormonales sont souvent notées et plusieurs hormones peuvent intervenir au niveau du métabolisme pour en assurer la régulation: c'est le cas des hormones thyroïdiennes et des catécholamines dans le métabolisme glucidique.

### L. RELATION ENTRE HORMONES THYROÏDIENNES ET LES CATÉCHOLAMINES:

Les hormones thyroïdiennes partagent plusieurs effets physiologiques avec les catécholamines, tels les effets glycolytiques. On a tendance à dire que c'est en intensifiant l'activité des catécholamines que les hormones thyroïdiennes agiraient sur le métabolisme hydrocarboné (Denard, 1974).

#### a. Les hormones thyroïdiennes:

La thyroïde humaine orale renferme près de 8 mg d'iode (Rigg, 1952). Plus de 99% de cet élément se trouve sous forme d'acides aminés iodés comme la monoiodothyronine, la diiodothyronine, la triiodothyronine et la tétraiodothyronine ou thyroxine. Selon Harper (1982), la demi-vie de la T4 est de 6 à 7 jours. La T3 disparaît 20 fois plus vite que la T4 de la circulation. Elle est 3 à 5 fois plus active que la T4, son action est plus rapide et elle se dégrade plus vite dans l'organisme.

Dans l'organisme, les hormones thyroïdiennes T4, T3 et fT4 sont importantes pour la croissance, la catalysation des réactions oxydatives et la régulation des niveaux métaboliques de l'organisme. Chez l'hypothyroïdien, les tissus consomment moins d'oxygène, et le malade montre un ralentissement du pouls, un abaissement de la pression systolique, une perte de vivacité mentale, une diminution de la vigueur physique, et souvent mais pas toujours l'obésité apparaît. La cholestérolémie est augmentée mais la lipolyse et la libération des acides sont diminuées.

Au contraire, dans des états d'hyperthyroïdie, la consommation d'O<sub>2</sub> augmente dans les tissus, la tachycardie fait place au ralentissement du pouls observé plus haut, on trouve une irritabilité, de la nervosité et généralement il y a installation d'un amaigrissement.

On connaît plusieurs effets des hormones thyroïdiennes sur des réactions métaboliques spécifiques mais on ne possède pas encore un concept unifié du métabolisme par lequel elles produisent l'accélération du métabolisme.

Les hormones thyroïdiennes rendent plus efficace l'action du glucagon et les catécholamines. Ceci peut s'expliquer par son pouvoir d'augmenter l'AMP cyclique via l'inhibition de la phosphodiesterase.

Il a été possible de démontrer que l'hormone thyroïdienne peut découpler la phosphorylation oxydative et augmenter le gonflement des mitochondries. Une telle action entraîne la production de chaleur plutôt que l'emmagasinage de l'énergie sous forme d'ATP.

Descompte et coll. (1967) ont mentionné que le traitement aux hormones thyroïdiennes augmente la réponse aux effets lipolytique, glycogénolytique (Malaisse, 1967) et gluconéogénétique des catécholamines (Meyer, 1977).

#### b. Les catécholamines circulantes:

Les catécholamines sont caractérisées par la substitution dans le noyau benzène de 2 groupes hydroxylés en position ortho comme dans le noyau catéchol. Les représentants les plus importants sont la dopamine, la norépinéphrine et l'épinéphrine. Les catécholamines naturelles sont lévogyres: les formes dextrogyres sont pratiquement inactives. Toutes les catécholamines possèdent des propriétés chimiques voisines. La dopamine est très abondante dans les ganglions basaux (Bloom, 1970). La norépinéphrine ou noradrénaline existe en quantité abondante dans l'hypothalamus (Bloom, 1970). L'épinéphrine ou adrénaline est emmagasinée dans la médullosurrénale sous l'action de l'enzyme phényléthanolamine-N-méthyltransférase qui peut être activé par le cortisol (Meyer, 1977). Les catécholamines régularisent la fonction cardiovasculaire, la pression sanguine, la production de chaleur par leur effet sur la consommation d'O<sub>2</sub>, le transport d'ions et le métabolisme des graisses et des sucres (Nickerson, 1975).

La norépinéphrine a une action plus prononcée sur le débit cardiaque que l'épinéphrine. Son action excitatrice se fait sentir sur une plus large étendue du système cardiovasculaire.

En général, la norépinéphrine exerce un effet vasoconstricteur tandis que l'épinéphrine a un effet vasodilatateur. Cependant au niveau des vaisseaux, la norépinéphrine est plus active.

Dans le cerveau, le rôle de l'épinéphrine est mal connu mais, à la périphérie, elle agit sur les organes éloignés par l'intermédiaire de la circulation. L'épinéphrine reproduit l'effet de la stimulation sympathique d'un organe. Elle est nécessaire pour prévoir une réponse physiologique rapide aux états d'urgence comme le froid, la fatigue ou l'état de choc. En ce sens, on parle d'un mécanisme de lutte ou de fuite (fight or flight mechanism) auquel coopèrent la médullosurrénale et le système nerveux sympathique.

Dans le tissu adipeux, elle stimule la lipolyse ce qui entraîne une augmentation des acides gras libres en circulation. L'épinéphrine et son propre parent la norépinéphrine provoquent des effets métaboliques tels que la glycogénolyse dans le foie et le muscle squelettique.

En général, la médullosurrénale contient de l'épinéphrine et de la norépinéphrine dans un rapport de 4:1 chez l'homme; il est respectivement de 1:27 mg/g de tissu. La libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques est commandée par les stimuli nerveux (Iversen, 1964; Ferry, 1966). Une partie de norépinéphrine est libérée dans le courant sanguin, une autre quantité est stockée dans les granules de sécrétion (Axelrod, 1965).

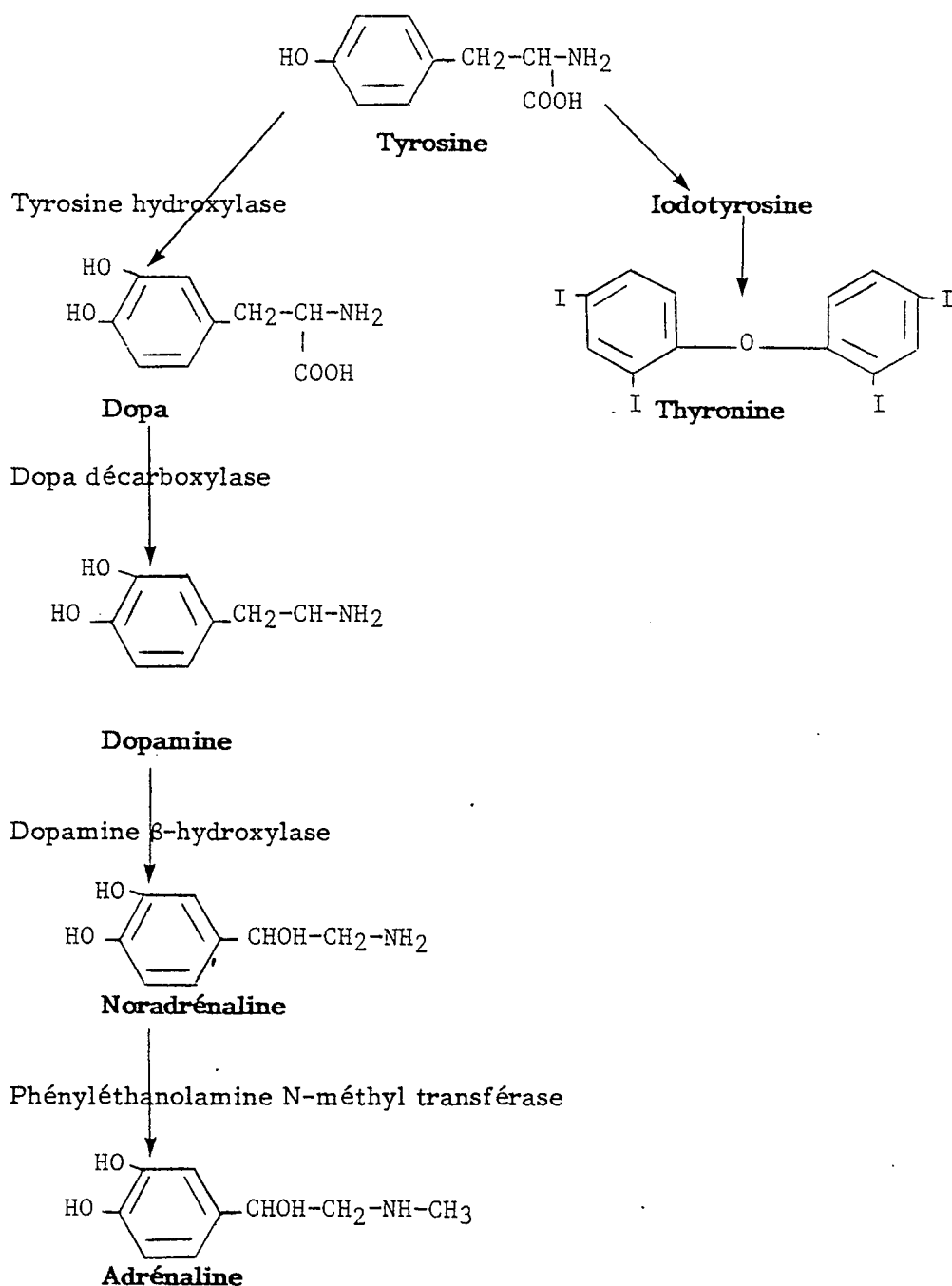
L'épinéphrine et la norépinéphrine déploient une activité glycogénolytique intense dans le muscle strié et le foie, comme cela a déjà été mentionné. Cette glycogénolyse peut élever la lactacidémie et susciter un accroissement de la glyconéogenèse hépatique (cycle de Cori). L'action de l'adrénaline sur la glycogénolyse se manifeste en stimulant l'activité d'un enzyme fixé sur les membranes cellulaires d'adénylate cyclase, qui transforme l'ATP en AMP cyclique (Sutherland et Rall, 1960).

Chez l'homme, la perfusion intraveineuse prolongée des catécholamines de l'ordre de 0,1 à 0,3  $\mu\text{g}/\text{mm}/\text{kg}$  de poids corporel peut avoir divers effets parmi lesquels on note pour la norépinéphrine, une rapide augmentation de la pression sanguine systolique et diastolique due à un renforcement de la résistance périphérique.

### c. Interrelation entre les hormones thyroïdiennes et les catécholamines:

Les catécholamines sont des substances neuroactives qui dérivent de la tyrosine comme les hormones thyroïdiennes. Selon le schéma suivant, nous constatons que les

deux hormones ont une origine commune.



Chez les mammifères, incluant l'homme, les catécholamines et les hormones thyroïdiennes jouent un rôle majeur dans la thermogénèse. Les saisons froides provoquent une production augmentée d'hormones thyroïdiennes (Smals, Ross, Kloppenberg, 1977).

Certains auteurs ont suggéré que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le mécanisme physiologique de défense (Whybrow, Prange, 1981).

## II. RELATION ENTRE LES HORMONES THYROÏDIENNES ET LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE:

Les mécanismes par lesquels les hormones thyroïdiennes régularisent la glycémie sont inconnus. Pour étudier les relations entre les hormones thyroïdiennes et le métabolisme glucidique, des auteurs parmi lesquels Aranda, Montoya et Herrera (1972) ont noté, à partir des études faites sur les effets de l'hypo et de l'hyperthyroïdie sur le métabolisme intermédiaire, les différentes altérations des hormones thyroïdiennes sur des rats thyroïdectomisés d'abord, ensuite celles des rats traités avec une faible dose de thyroxine comme 0,1 µg/100 g de poids corporel pour les rendre euthyroïdiens, et enfin Metzger et Freinkel ont observé les rats traités avec 25 µg/100 g de poids corporel de thyroxine. Cette dernière dose utilisée par cette équipe rendait les rats hyperthyroïdiens mais restait inférieure à celle qu'utilisaient quelques années plutôt Malaisse et coll. en 1967.

Chez les rats thyroïdectomisés nourris avec une diète contenant une faible concentration d'iode et une concentration normale d'hydrates de carbone et de graisse, les chercheurs ont trouvé qu'une faible concentration d'insuline circulante (Malaisse, 1967), pouvait contribuer au maintien de la gluconéogenèse de ces animaux à un taux normal. La glycémie et le glycogène hépatique déclinaient. Aussi, l'activité de quelques enzymes de la gluconéogenèse était diminuée chez ces rats considérés hypothyroïdiens (Menahaud et Wieland, 1969).

En général, dans l'hypothyroïdie il y a diminution de la glycogénèse (Menahaud et Wieland, 1969), l'utilisation du glucose est diminuée dans quelques tissus (Shames et coll., 1968) mais dans d'autres, comme le tissu adipeux, l'utilisation du glucose ne semble pas différente de celle du sujet normal (Bray et Goodman, 1968) et la concentration du glycogène hépatique est normale (Lambert, 1965; Metzger et Freinkel, 1971).

L'hyperthyroïdie est aussi associée avec des altérations métaboliques entre le métabolisme des hydrates de carbone et des graisses (Metzger et Freinkel, 1971).

L'effet de petites doses de thyroxine sur les rats thyroïdectomisés observé par l'équipe d'Aranda et coll. (1971), soit une valeur de thyroxine administrée à la dose équivalente à 0,1 µg/100 g de poids corporel était suffisante pour normaliser la plupart des paramètres des rats nourris et à l'état de jeûne.

L'équipe de Metzger (1971) qui a étudié l'hyperthyroïdie avec la dose modérée de 25 µg/100 g de poids corporel a surtout porté son attention sur les concentrations de glycogène hépatique, de glucose circulant et de l'insuline.



Le glycogène hépatique était diminué chez les rats hyperthyroïdiens confirmant aussi les résultats des autres équipes comme Coggeshall et Green (1933). Cette diminution reflétait une augmentation d'activité de l'adénylate cyclase aussi bien que la potentialisation de la réponse aux catécholamines (Metzger et Freinkel, 1971). La glyconéogenèse peut aussi être augmentée parce que les enzymes glyconéogénétiques sont augmentés après traitement des rats thyroïdectomisés (Szepesi, Freeland et Krabs, 1967; Menahand et Wieland, 1969). Une situation diabétogène apparaît avec de fortes concentrations d'insuline circulante contrairement aux résultats de Malaisse et coll. (1967). Il est possible que la thyroxine puisse avoir un effet biphasique sur le métabolisme de l'insuline dépendant de la dose utilisée. La situation métabolique des animaux hyperthyroïdiens diabétiques autant que leur forte concentration en insuline, suggère une résistance à l'effet de cette hormone (Aranda et coll., 1971). Cet état métabolique est comparable avec d'autres situations diabétiques comme celles des souris obèses hyperglycémiques où l'hyperglycémie est maintenue malgré de fortes concentrations d'insuline circulante (Sandler et coll., 1958; Stauffacher et coll., 1967).

**a. Glycémie dans l'hyperthyroïdie:**

La glycémie à jeun est habituellement normale dans l'hyperthyroïdie (Hales et Hyams, 1964; Woebber, Sobel, Sterling, 1970; Landberg, 1965). En 1971, Kosak a suggéré qu'un diabète préexistant est presque toujours aggravé durant l'hyperthyroïdie.

**b. Glycémie dans l'hyperthyroïdie:**

Au cours de l'hyperthyroïdie, l'absorption du glucose est ralentie et le glucose circulant est diminué chez le rat (Jolin, Montès, 1974; Loeb, 1978). Tel que prouvé dans l'hypothyroïdie expérimentale, le taux maximal d'utilisation de glucose suite à une surcharge intraveineuse importante peut être diminué chez les humains, même après l'injection d'une dose importante d'insuline (Elrich, Hlad, Arai, 1961).

**c. Effets des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion d'insuline:**

L'influence des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion d'insuline peut aussi être différente suivant qu'il s'agit d'un manque ou d'un excès d'hormones thyroïdiennes.

1) Effets des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion d'insuline dans l'hyperthyroïdie:

En 1974, Dénard a cité les travaux qu'avaient réalisés Watrim, Farrant, Florentin

(1929) au cours desquels ils avaient observé une augmentation de la taille des îlots de Langerhans d'animaux hyperthyroïdiens. Ces changements dans les îlots avaient été appelés « macronésie ». Cette macronésie avait été observée par Blum, Sendrail et Bazex (1944). De plus, ils ont aussi observé qu'à forte dose la pénétration des cellules par les hormones thyroïdiennes devenait élective et inhibait les cellules alpha mais non les cellules bêta. En 1965, Aaron, Isaac et coll. ont observé une action « cytotrophique » des hormones thyroïdiennes avec augmentation du rapport cellulaire bêta sur alpha. Cependant, le pancréas de rat perfusé in vitro, n'est pas modifié par l'addition de thyroxine (Dénard, 1974).

## 2) Effets des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion d'insuline dans l'hypothyroïdie.

Lors d'une hypothyroïdie, en raison d'un ralentissement du métabolisme en général, on constate une légère diminution de la sécrétion d'insuline mais cette diminution survient chronologiquement plus tard après l'installation de l'hypothyroïdie; l'insuline circulante est plus ou moins normale.

### III. BUTS DE L'ÉTUDE:

L'étude de l'interrelation entre les hormones thyroïdiennes et les catécholamines a beaucoup été discutée par des chercheurs. Christensen (1972) a mis en évidence une augmentation de la norépinéphrine chez les hypothyroïdiens sans toutefois mesurer de changement chez les hyperthyroïdiens. Coulombe et coll. (1975) ont confirmé les résultats de Christensen mais n'ont pas trouvé de changements significatifs des catécholamines chez les hyperthyroïdiens en comparaison avec les hypothyroïdiens et les euthyroïdiens. Mais plusieurs symptômes rencontrés dans l'hyperthyroïdie suggèrent qu'une augmentation des effets des catécholamines endogènes et des manifestations au niveau adrénérique semble reliée directement à l'activité thyroïdienne (Euler, 1973).

Ces observations et résultats des catécholamines endogènes laissent paraître une contradiction entre la production biochimique du système nerveux adrénérique et l'activité thyroïdienne dans l'organisme. Cela peut être expliqué par une variation au niveau des catécholamines endogènes (Euler, 1973).

Ainsi, nous pouvons formuler l'hypothèse suivante:

- S'il y a variation au niveau des catécholamines endogènes, la quantité de ces catécholamines endogènes mesurées doit être différente durant l'hyperthyroïdie et après traitement.

En 1978, Okijama et Ui ont mis en évidence une prédominance des récepteurs alpha chez des rats hypothyroïdiens et une prédominance des récepteurs bêta chez des rats hyperthyroïdiens. La sécrétion de l'insuline est stimulée par les agents qui augmentent l'action bêta-adrénergique et elle est inhibée par des agents qui stimulent les systèmes alpha-adrénergiques. L'adrénaline ou épinéphrine stimule à la fois les deux actions adrénergiques. L'hyperthyroïdie potentialise la stimulation des récepteurs bêta des cellules bêta qui sécrètent l'insuline dans le pancréas (Harper, 1982). Tout ceci nous aide à formuler une deuxième hypothèse:

- Si l'hyperthyroïdie potentialise la stimulation des récepteurs bêta des cellules bêta qui sécrètent l'insuline, toute variation de catécholamines entraînée par une hyperthyroïdie, doit aboutir à une variation de la quantité d'insuline sécrétée, qui se manifeste par une modification correspondante de l'insuline plasmatique circulante mesurée à jeun et après une stimulation par le glucose injecté.

#### IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE DOSAGE:

Trente sujets volontaires ont participé au protocole et sont classés en 3 groupes suivant leur état thyroïdien. Les caractéristiques de chacun des groupes sont présentées dans le tableau 1. Certains sujets ont été étudiés avant et après correction de leur maladie thyroïdienne et sont présentés au tableau 2.

À part l'état clinique, les dosages biologiques de thyroxine totale (T4, de triiodothyronine (T3), de fT4 ou T4 libre plasmatique trouvés dans les figures 1, 2, 3 ont servi à la classification des sujets. Les sujets étant en décubitus dorsal, le bras en supination et confortablement installés, un temps de 15 minutes de repos était écoulé avant le prélèvement des catécholamines. Les prélèvements d'échantillons de sang pour le dosage des hormones thyroïdiennes, des catécholamines circulantes, du glucose et de l'insulinémie ont été faits à jeun et avant l'épreuve d'hyperglycémie intraveineuse. Pour être admis à cette épreuve, le sujet devrait être à jeun durant 8 à 10 heures avant l'épreuve, et ne devait être sous l'effet d'aucun médicament comme la théophylline, les contraceptifs, les  $\beta$ -bloqueurs, depuis 24 à 48 heures. Le matin du test, le sujet a été mesuré et pesé afin de déterminer la surface corporelle à partir de la table de Dubois (1916) et son poids idéal a été déterminé, puis le pourcentage de son poids idéal a été calculé en divisant le poids mesuré par son poids idéal selon l'âge multiplié par 100.

La collection d'urine pour la recherche d'une glycosurie éventuelle a été pratiquée. La quantité de glucose administré a été de 40 ml de glucose à 50% per m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Avant l'épreuve d'hyperglycémie intraveineuse, des tubes stériles sans préservatif ont été préparés pour le prélèvement de sang nécessaire au dosage des hormones thyroïdiennes circulantes. D'autres tubes contenant de l'EDTA ou de l'héparine ont été utilisés pour le prélèvement de sang servant au dosage de la glycémie et de l'insulinémie aux temps 15' minutes avant l'injection de glucose.

Des tubes maintenus sous glace contenant de l'héparine et du glutathion ont été utilisés pour prélever du sang pour le dosage des catécholamines.

L'injection de glucose a été faite au moyen d'un papillon stérile sur une période de 2 à 3 minutes.

Des prélèvements de sang aux temps 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 120 minutes après l'injection de glucose ont servi au dosage de la glycémie et de l'insulinémie.

La méthode de dosage biochimique de Cooper (1973), utilisant l'enzyme glucose oxydase a été employé pour doser la glycémie.

Le coefficient de disparition (K) de glucose a été déterminé par la méthode de Conard (1951).

L'insulinémie a été dosée selon la technique radioimmunologique de Hales et Randle modifiée par Nadeau et Morissette (1973).

La surface insulique a été calculée à partir des valeurs d'insulinémie mesurée entre 0' et 60', selon la technique de planimétrie ou méthode des trapèzes.

Quant à la T4, T3 et fT4, elles ont été mesurées par la méthode radioimmunologique utilisant les trousse de dosage gamma Coat RIA de Clinical Assay.

La méthode radioenzymatique de Da Prada et Zürcher (1977) a été utilisée pour le dosage de l'épinéphrine et de la norépinéphrine plasmatique.

Tableau 1: Caractéristiques des sujets dans les 3 groupes

	Hyperthyroïdiens	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
Nombre	17 (5 mâles et 12 femelles)	9 (4 mâles et 5 femelles)	4 (3 mâles et 1 femelle)
Âge (ans)	32,2 $\pm$ 3,3*	35,0 $\pm$ 3,4	31,8 $\pm$ 1,0
Poids (kg)	50,5 $\pm$ 3,0	58,0 $\pm$ 3,1	69 $\pm$ 5,1
% de poids idéal	93 $\pm$ 2	100 $\pm$ 3	111 $\pm$ 4

\* Moyenne  $\pm$  erreur-type

Tableau 2: Caractéristiques des sujets évalués avant et après traitement de l'hyperthyroïdie

HYPERTHYROÏDIENS		
	Avant traitement	Après traitement
Nombre	5 (4 femmes; 1 homme)	5 (4 femmes; 1 homme)
Âge (ans)	43 $\pm$ 8*	44 $\pm$ 9
Poids (kg)	51 $\pm$ 2	59 $\pm$ 6
% de poids idéal	95 $\pm$ 4	107 $\pm$ 5

\* Moyenne  $\pm$  erreur-type

## CHAPITRE 1

### I. LA THYROÏDE ET LES CATÉCHOLAMINES CIRCULANTES:

Sous plusieurs aspects, les symptômes cliniques d'un excès de catécholamines peuvent être confondus avec ceux d'une hyperthyroïdie. En effet, les catécholamines, particulièrement l'épinéphrine, miment quelques-unes des actions des hormones thyroïdiennes (Waldstein, 1966). Lors d'une perfusion intraveineuse d'épinéphrine, tout comme durant une hyperthyroïdie, on observe une tachycardie, une élévation de la tension artérielle systolique, une augmentation du débit cardiaque et une diminution de la résistance périphérique.

Les preuves physiopathologiques de l'intervention du système adrénosympathique dans l'hyperthyroïdie avaient été mises en évidence par Brewster et coll. (1956). En effet, ces derniers ont dès lors démontré qu'une perfusion d'épinéphrine et de norépinéphrine pouvait restaurer l'élévation de la consommation d'oxygène, du débit cardiaque, de la pression sanguine qui auparavant avaient été maintenus à un niveau de contrôle par une injection de procaine dans l'espace épidual de chiens hyperthyroïdiens (Goldstein, Killip, 1962). Ces preuves ont une double provenance (Mornex et coll, 1967). D'anciennes et solides bases expérimentales nous ont montré que la thyroxine potentialise les effets de l'adrénaline ou l'épinéphrine sur la consommation d'oxygène (Mornex et coll., 1967; Linquette, 1968; Meyer, 1977), sur la glycogénolyse (Collyp, 1936; Malaisse, 1967), sur la gluconéogénèse (Meyer, 1977), sur la mobilisation des acides gras non estérifiés (Marlan, Laszlo et Ester, 1963). Même si Wurtman et Axelrod (1963) retenaient l'idée d'une diminution du stockage tissulaire, Svedmyr en 1966 n'a pas trouvé de modification de la concentration plasmatique des catécholamines chez les hyperthyroïdiens.

Mornex et son équipe (1967) n'ont pas su expliquer l'interaction thyroïdo-sympathomédullo-surrénalienne trouvée à partir des études pratiquées par Hopsu et son

équipe (1960) sur la concentration des catécholamines dans différents tissus, spécialement dans la médullosurrénale.

### **1.1 Liens histologiques entre la thyroïde et les terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques:**

Par la technique de la fluorescence histochimique, on a observé de nombreuses terminaisons nerveuses dans les tissus thyroïdiens de l'homme normal (Mélanger, Bulow, Burger et coll, 1976). Ces terminaisons ne sont pas seulement autour des vaisseaux mais on les trouve dans les follicules et entre les follicules thyroïdiens. Des chercheurs comme Ahn, Athans, Rosenberg (1969), Falcon (1967), nous ont appris par leur travaux que les stimuli sympathiques pouvaient influencer la fonction thyroïdienne par leurs effets directs sur la microcirculation de la glande des terminaisons sympathiques situées dans les follicules et entre les follicules. Erickson, Mélanger, Innman, Sundler (1970) trouvaient que l'action des catécholamines sur la sécrétion d'hormones thyroïdiennes se faisait en absence de TSH par la dilatation ou la vasoconstriction des vaisseaux thyroïdiens. Des études sur le tissu humain *in vitro* ont suggéré que la norépinéphrine ou noradrénaline est capable d'induire la sécrétion d'hormones thyroïdiennes (Mélanger, Sundler, Westgren, 1973). Il a été admis que les catécholamines augmentaient l'incorporation de l'iode et de la synthèse d'hormones thyroïdiennes par les cellules thyroïdiennes isolées de moutons (Mayan, Ingbar, 1968, 1970; Melander, Sundler, Westgren, 1973).

### **1.2 Relations entre la thyroïde et les catécholamines circulantes des hyperthyroïdiens et euthyroïdiens, des hypothyroïdiens:**

En 1962, Harrison et coll. ont rapporté une valeur élevée de la norépinéphrine urinaire chez les hypothyroïdiens par rapport à celle des hyperthyroïdiens et des euthyroïdiens. Staffer et coll. (1973) ont trouvé que l'hyperthyroïdie réduisait les catécholamines plasmatiques, mais Tu et Nash (1975) ont proposé des valeurs plasmatiques de catécholamines normales. Landersberg et coll. (1978) ont démontré que l'activité de l'enzyme dopamine bêta-hydroxylase était en corrélation inverse avec l'index de la fonction thyroïdienne. Nishizawa, Hamada, Fuji et coll. (1974), North et Spaulding (1974) ont trouvé que cet enzyme était diminué dans l'hyperthyroïdie.

Les résultats des recherches sur les relations entre la thyroïde et les catécholamines circulantes des hyperthyroïdiens, des euthyroïdiens et des hypothyroïdiens pa-

raissent très controversés et face à cette situation, nous avons essayé d'élucider ce problème en mesurant les catécholamines circulantes chez des groupes de 17 hyperthyroïdiens, de 9 euthyroïdiens et de 4 hypothyroïdiens.

Dans les figure 1, 2, 3, nous avons représenté les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type des hormones thyroïdiennes sous forme d'histogrammes. Les valeurs d'hormones thyroïdiennes plasmatiques des groupes sont:

Hyperthyroïdiens (n = 17):

$$T4 = 18,3 \pm 1,3 \mu\text{g/dl}$$

$$T3 = 427,0 \pm 28,0 \text{ ng/dl}$$

$$fT4 = 4,7 \pm 0,20 \text{ ng/dl}$$

Euthyroïdiens (n = 9):

$$T4 = 7,2 \pm 2,90 \mu\text{g/dl}$$

$$T3 = 102,0 \pm 15,0 \text{ ng/dl}$$

$$fT4 = 1,15 \pm \text{ ng/dl}$$

Hypothyroïdiens (n = 4):

$$T4 = 2,7 \pm 0,2 \mu\text{g/dl}$$

$$T3 = 65 \pm 15 \text{ ng/dl}$$

$$fT4 = 0,47 \pm 0,2 \text{ ng/dl}$$

### 1.2.1 Poids des sujets formant les groupes et les sous-groupes.

Les sujets des 3 groupes étudiés ont été sélectionnés selon l'âge mais il n'existe aucune différence significative entre les groupes.

Le poids et le % du poids idéal sont représentés dans les tableaux I et IV ainsi pouvons-nous écrire les moyennes suivantes:

$$\text{Poids des hyperthyroïdiens (n = 17) = } 50,7 \pm 3,0 \text{ kg}$$

$$\text{Poids des euthyroïdiens (n = 9) = } 58,0 \pm 3,1 \text{ kg}$$

$$\text{Poids des hypothyroïdiens (n = 4) = } 69,0 \pm 5,1 \text{ kg}$$

L'analyse de variance du poids est égale à

$$F = 7,94; \quad dl = 29 \quad (p < 0,01)**$$

L'analyse de variance des poids des groupes nous indique que les sujets ont un poids significativement différent selon les groupes. Ainsi pouvons-nous dire que les hyperthyroïdiens ont un poids inférieur aux euthyroïdiens et les hypothyroïdiens et ces derniers ont un poids supérieur aux autres groupes.



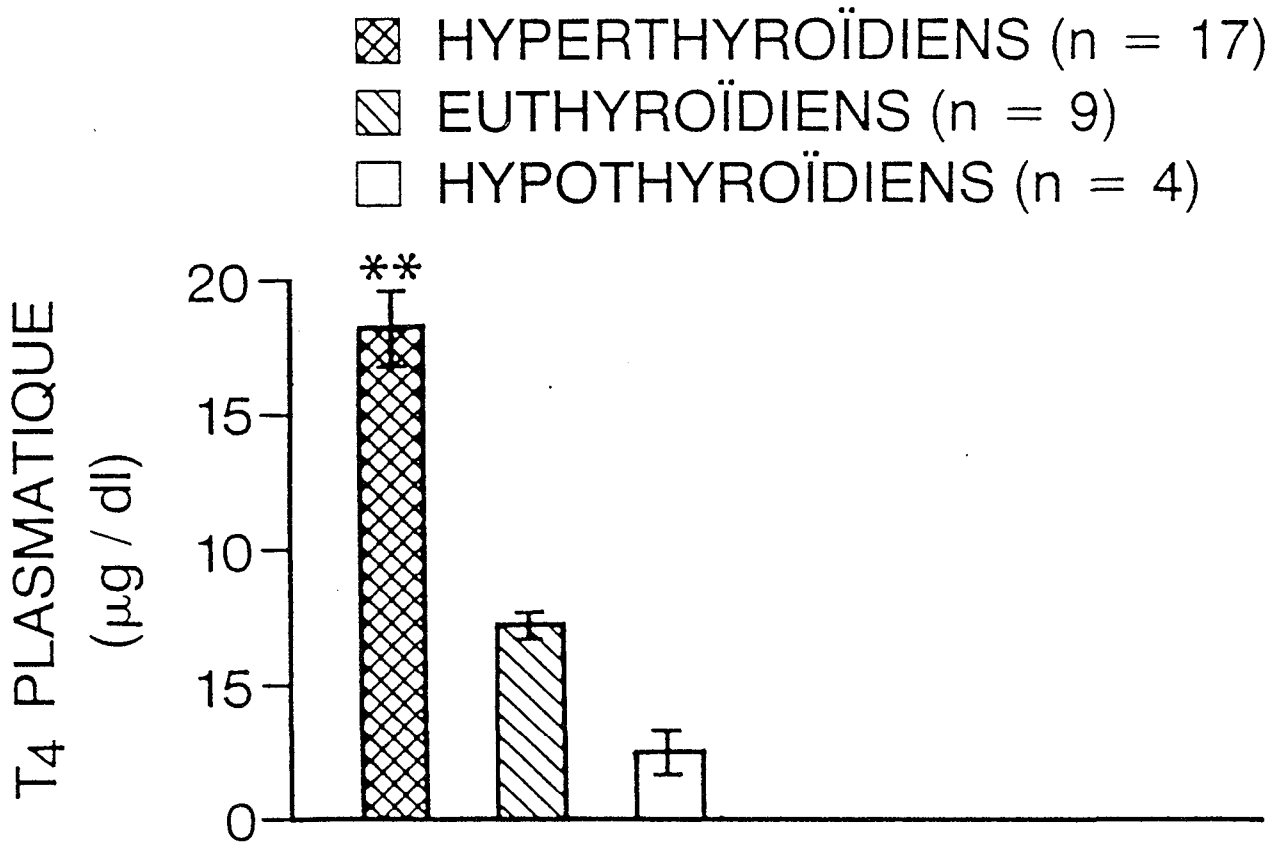


Figure 1: Histogramme représentant les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type de thyroxine plasmatique des groupes  
( $p < 0,01$ )\*\*

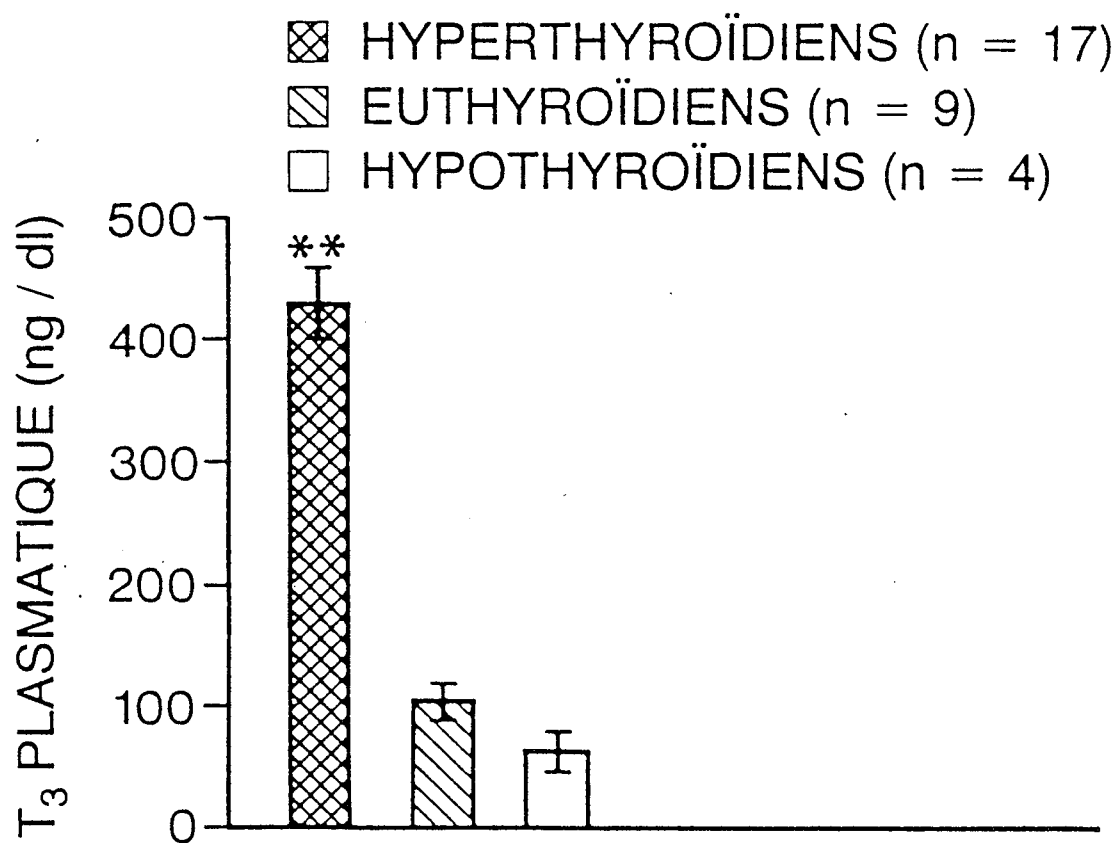


Figure 2: Histogramme représentant les valeurs moyennes + erreur-type de T<sub>3</sub> plasmatique des groupes  
(p < 0,01)\*\*

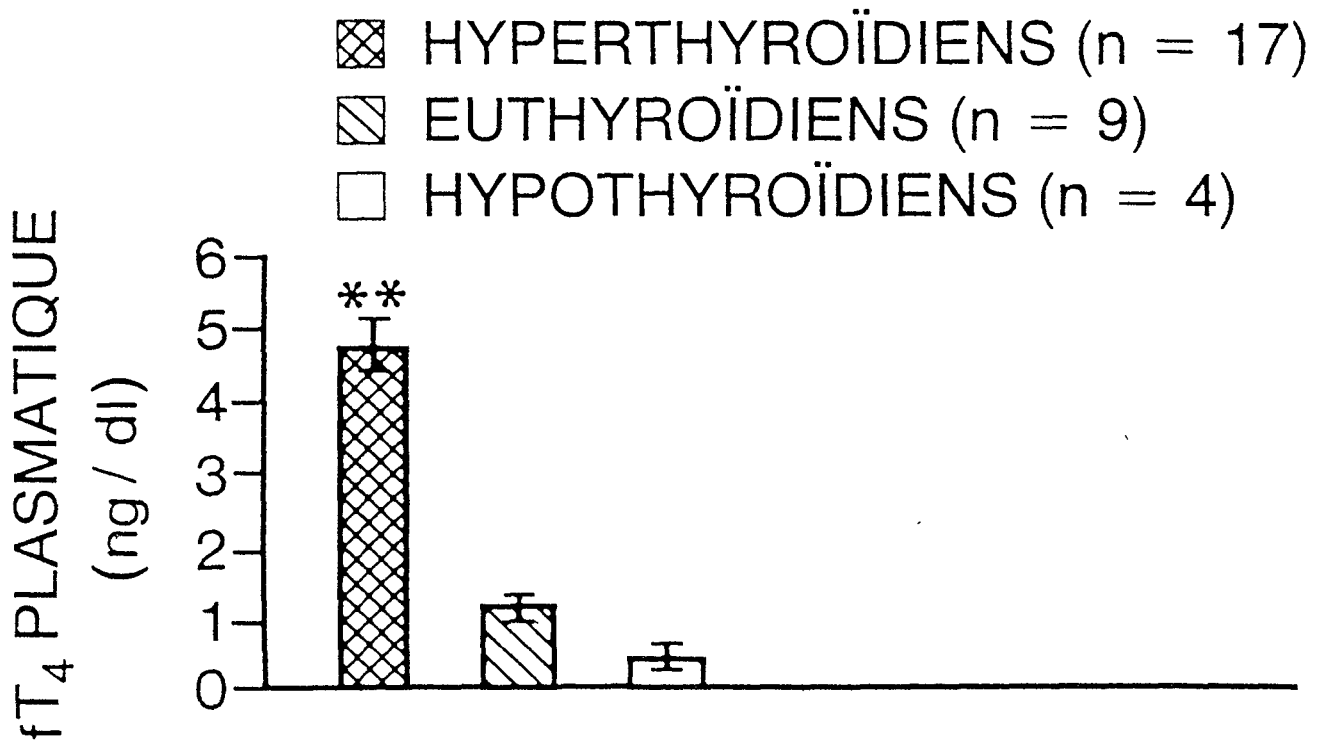


Figure 3: Histogramme représentant les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type de fT4 plasmatique des groupes  
(p < 0,01)\*\*

Les poids des sujets hyperthyroïdiens évalués avant et après traitement sont représentés dans le Tableau 2. Le poids des sujets avant traitement (n = 5) est:  $51 \pm 2$  kg. Le poids des sujets après traitement (n = 5) est:  $59 \pm 6$  kg. Après traitement, les sujets hyperthyroïdiens ont augmenté leur poids de  $8 \pm 4$  kg.

### 1.2.2 Liens entre les hormones thyroïdiennes et l'épinéphrine circulante des groupes:

Les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type de l'épinéphrine plasmatique des groupes sont représentés sous forme d'histogrammes par la figure 4. Ainsi, avons-nous trouvé des valeurs suivantes:

Épinéphrine des hyperthyroïdiens (n = 17) =  $40 \pm 8$  pg/ml

Épinéphrine des euthyroïdiens (n = 4) =  $16 \pm 4$  pg/ml

Épinéphrine des hypothyroïdiens (n = 4) =  $6 \pm 6$  pg/ml

L'analyse de variance «F» des 3 groupes est égale à  $F = 4,14$ ;  $dl = 29$  ( $p < 0,05$ )\*.

Nous pouvons remarquer que la valeur moyenne  $\pm$  erreur-type d'épinéphrine plasmatique mesurée est plus élevée chez les hyperthyroïdiens en comparaison avec les euthyroïdiens et les hypothyroïdiens.

L'étude de corrélation entre les hormones thyroïdiennes et l'épinéphrine plasmatique que nous avons effectuée nous permet de mettre en évidence l'équation suivante dans la figure 5.

T4 versus épinéphrine:

$$y = 1,85x + 4,1; \quad r = +0,475 \quad (p < 0,01)**$$

La figure 5 correspond au calcul de la relation entre la triiodothyronine et l'épinéphrine plasmatique. Ainsi notons-nous l'équation suivante:

$$y = 0,07x + 8,7; \quad r = 0,459 \quad (p < 0,05)*$$

De même nous trouvons sur la figure 7 la relation entre la fT4 et l'épinéphrine plasmatique. L'équation est égale à:

$$y = 6,2x + 10; \quad r = +0,46 \quad (p < 0,05)*$$

Les corrélations entre la T4, la T3, la fT4 et l'épinéphrine sont positives. On peut toutefois remarquer que la relation entre la thyroxine et l'épinéphrine est positive avec une plus grande probabilité que pour la T3 et la fT4.

Ainsi, pouvons-nous dire qu'avec une telle associations positive,

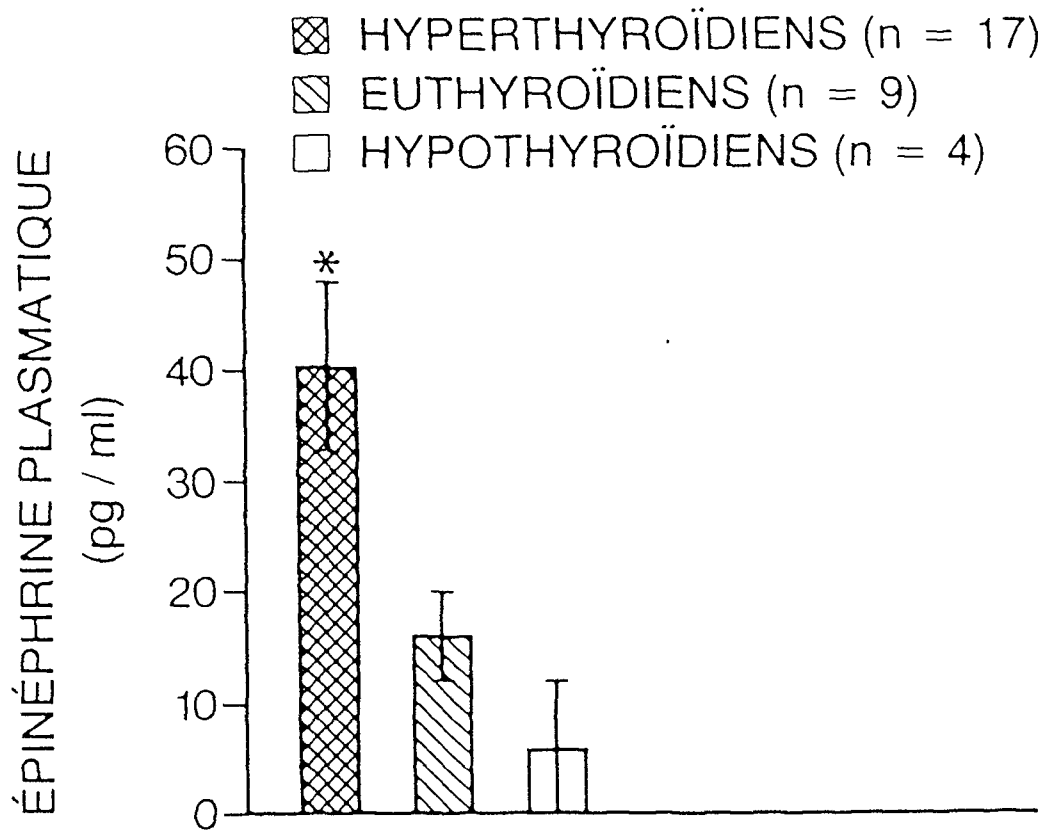


Figure 4: Histogrammes représentant les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type d'épinéphrine plasmatique des groupes

F = 4,14; dl = 29 (p < 0,05)\*

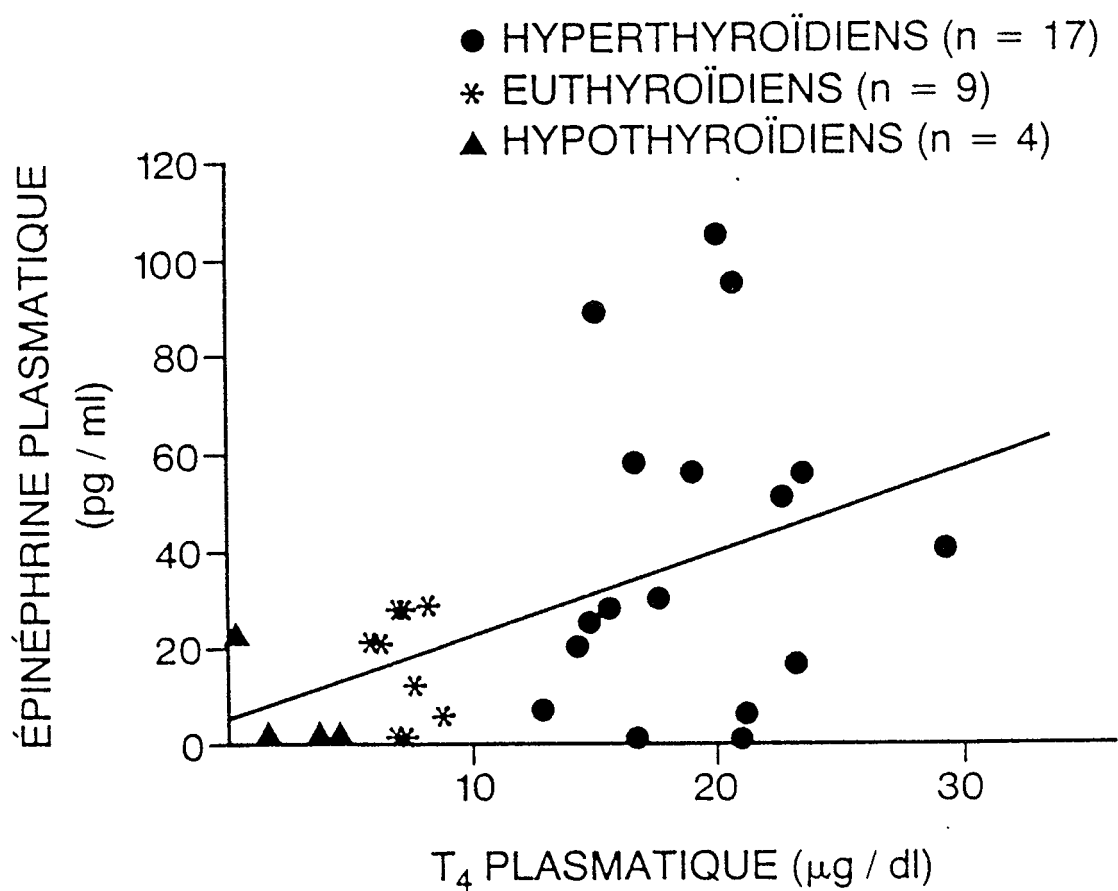


Figure 5: Corrélation entre T<sub>4</sub> plasmatique et épinéphrine plasmatique  
 $y = 1,85x + 4,1$ ;  $r = 0,475$ ;  $p < 0,01^{**}$

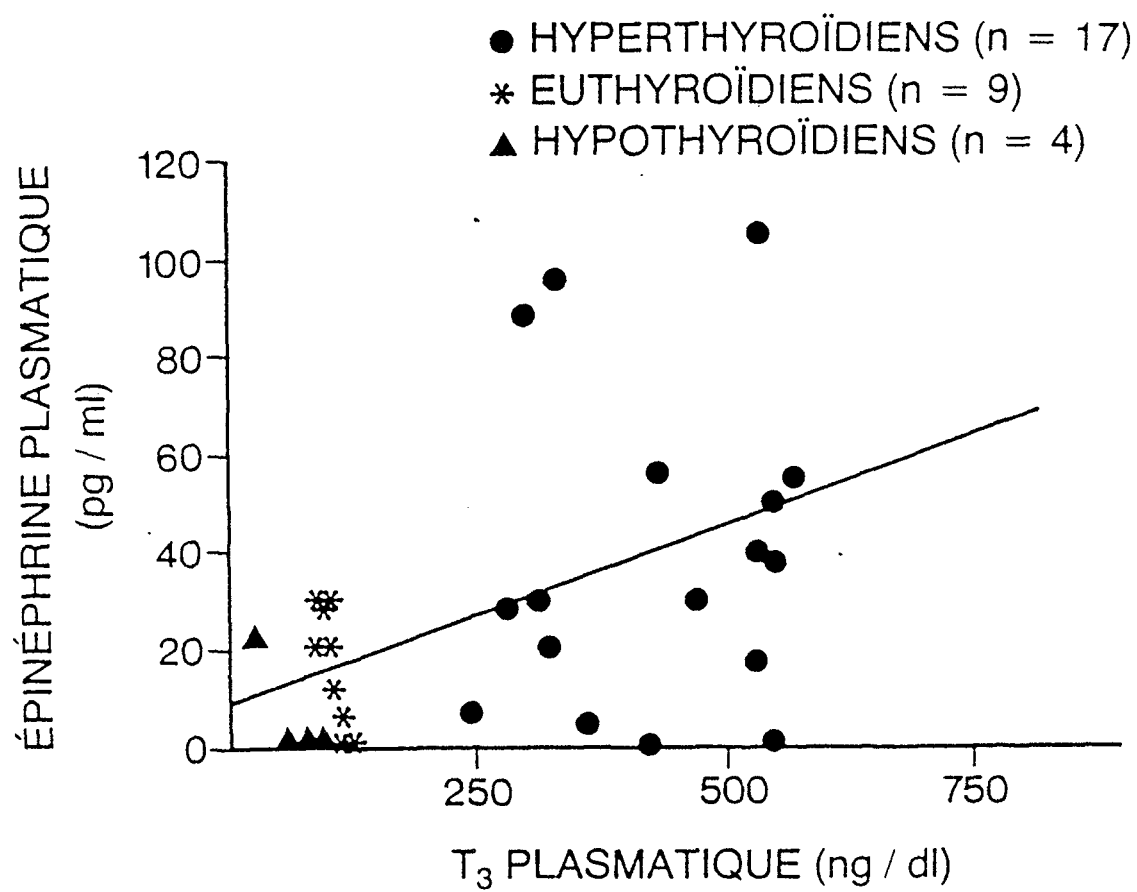


Figure 6: Corrélation entre triiodothyronine plasmatique et épinéphrine plasmatique

$$y = 0,07x + 8,7; r = +0,459 (p < 0,05)*$$

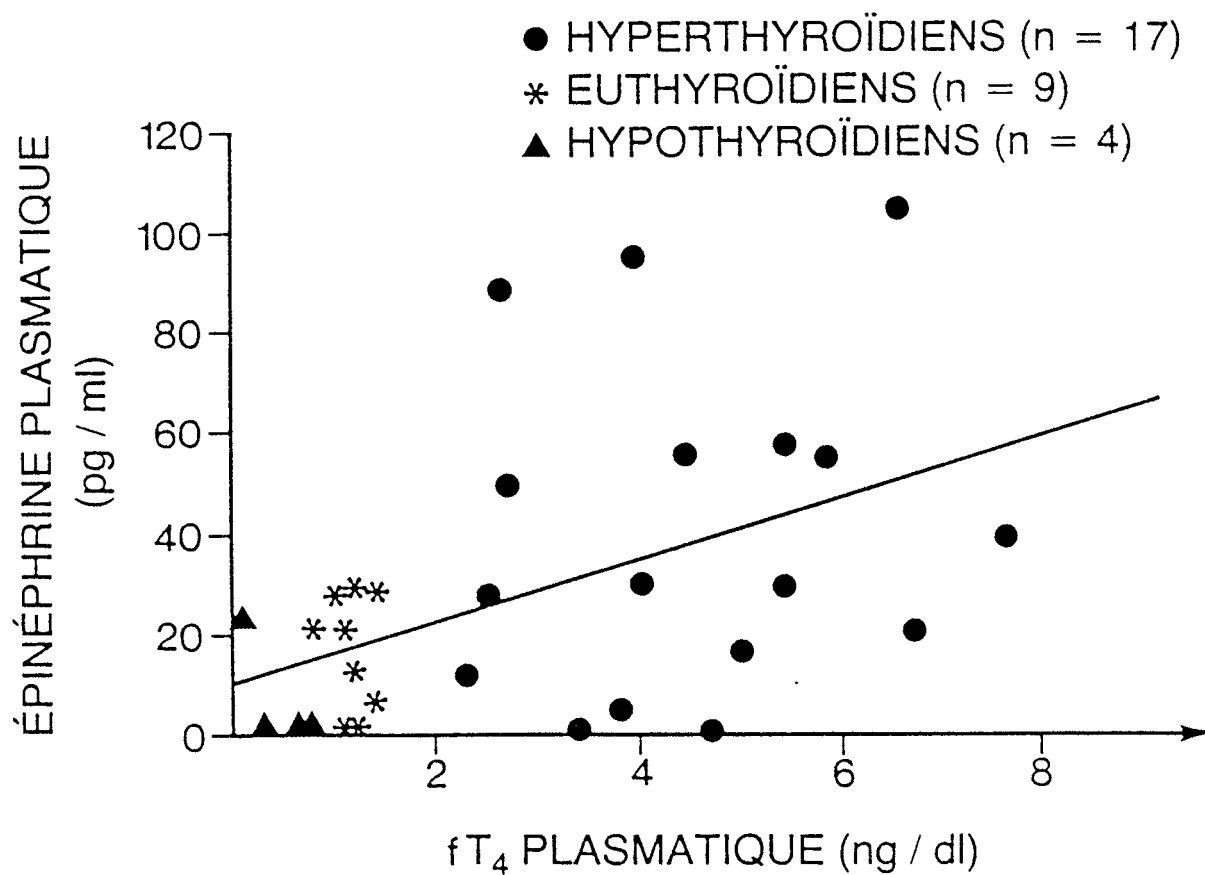


Figure 7: Corrélation entre la fT<sub>4</sub> plasmatique et l'épinéphrine plasmatique

$$y = 6,2x + 10; r = +0,46 \text{ (p < 0,05)*}$$



l'hyperthyroïdien aura une plus grande quantité d'épinéphrine circulante et cette quantité sera d'autant plus grande que la valeur de la thyroxine mesurée est plus élevée.

### 1.2.3 Liens entre les hormones thyroïdiennes et la norépinéphrine circulante des groupes.

Les histogrammes de la figure 8 représentent les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type de la norépinéphrine plasmatique des groupes. Ainsi avons-nous:

Norépinéphrine des hyperthyroïdiens (n = 17) =  $118 \pm 24$  pg/ml

Norépinéphrine des euthyroïdiens (n = 9) =  $231 \pm 29$  pg/ml

Norépinéphrine des hypothyroïdiens (n = 4) =  $400 \pm 167$  pg/ml

L'analyse de variance «F» des groupes est de:

$$F = 7,02; \text{ dl} = 29 \text{ (p} < 0,001\text{)**}$$

En comparant les 3 histogrammes, nous trouvons que le groupe des hyperthyroïdiens a une valeur de norépinéphrine inférieure à celle des autres groupes.

L'étude des corrélations entre les hormones thyroïdiennes et la norépinéphrine nous donne:

T4 versus norépinéphrine:

$$y = -13,3x + 365; r = -0,593 \text{ (p} < 0,001\text{)**}$$

T3 versus norépinéphrine:

$$y = -0,47x + 322; r = -0,543 \text{ (p} < 0,001\text{)**}$$

fT4 versus norépinéphrine:

$$y = -33,62x + 289; r = -0,432 \text{ (p} < 0,05\text{)*}$$

Toutes les droites de régression sont représentées dans les figures 9, 10, 11.

Les corrélations entre les hormones thyroïdiennes et la norépinéphrine sont négatives. Toutes les droites de régression ne sont pas significatives avec le même degré de probabilité c'est-à-dire que la thyroxine ou la T4 et la T3 ont (p < 0,001)\*\* tandis que la fT4 a (p < 0,05)\*.

À partir de ces données, nous pouvons dire que la valeur de la norépinéphrine plasmatique mesurée sera d'autant plus faible que les taux de thyroxine et de triiodothyronine seront plus élevés dans le sang circulant.

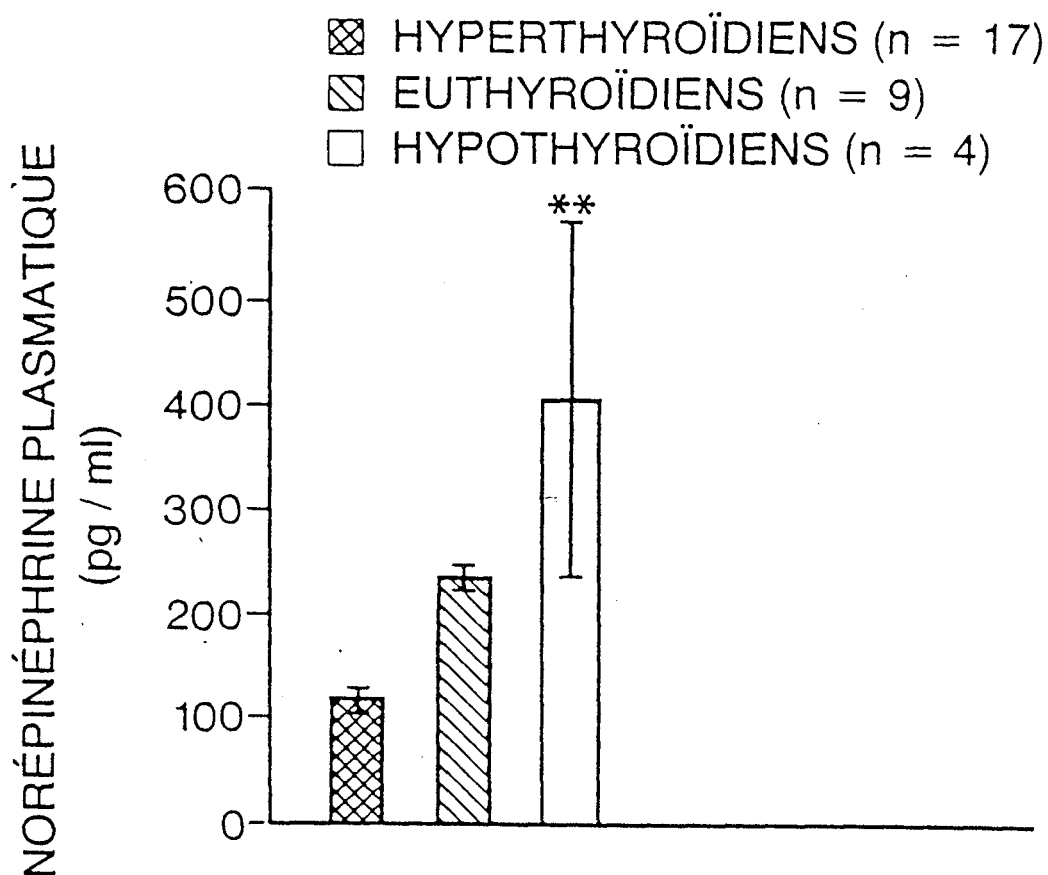


Figure 8: Histogramme représentant les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type de norépinéphrine plasmatique

$F = 7,02$ ;  $dl = 29$ ; ( $p < 0,001$ )\*\*

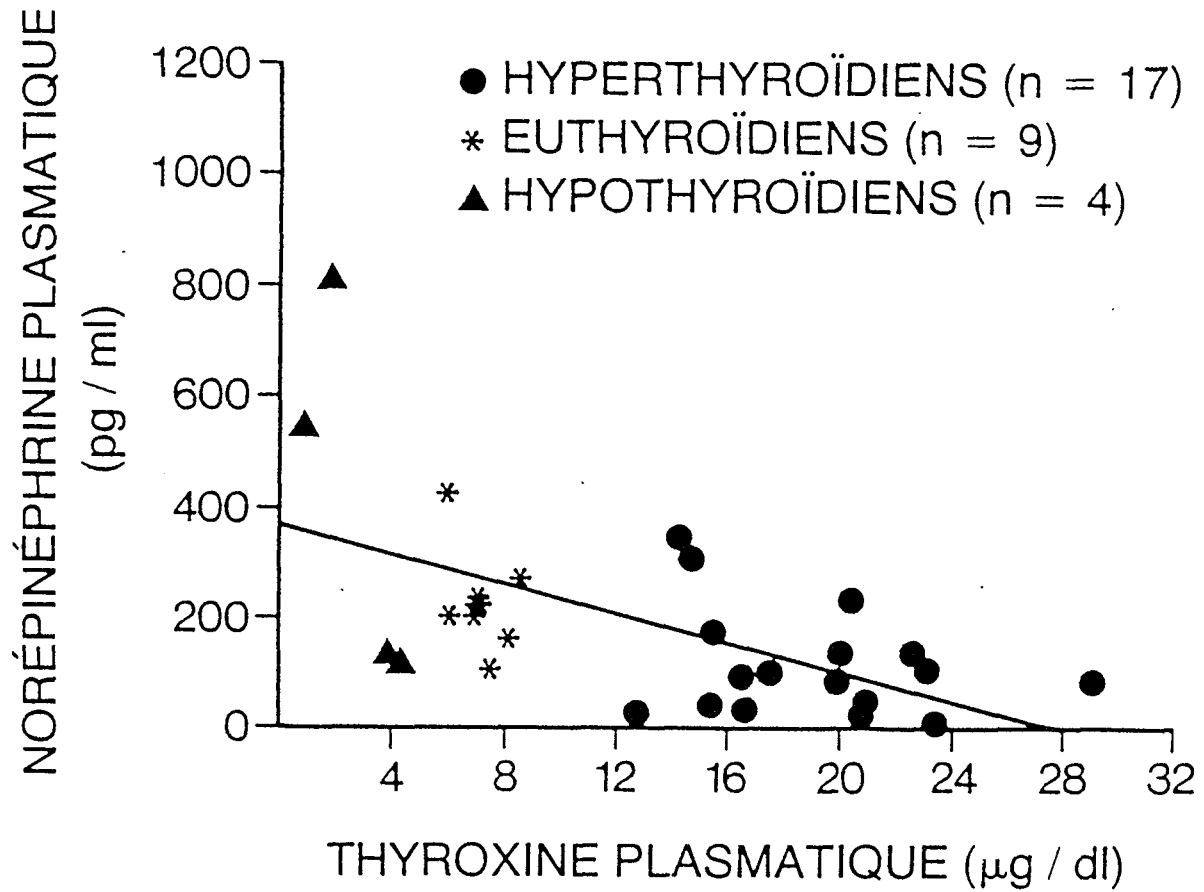


Figure 9: Corrélation entre la thyroxine plasmatique et la norépinéphrine plasmatique

$$y = -13,3x + 365; r = -0,593; (p < 0,001)***$$

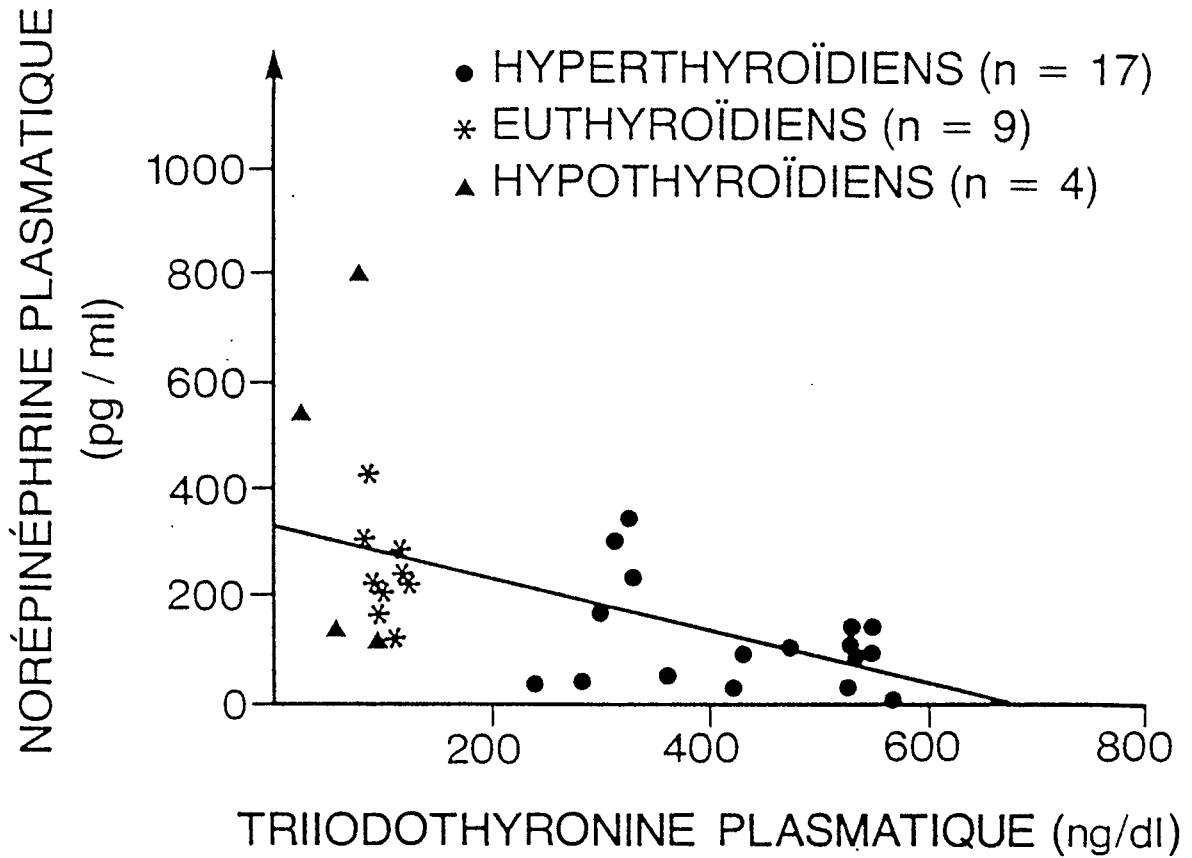


Figure 10: Corrélation entre T3 ou triiodothyronine plasmatique et la norépinéphrine plasmatique

$$y = -0,47x + 332; r = -0,534; (p < 0,001)**$$

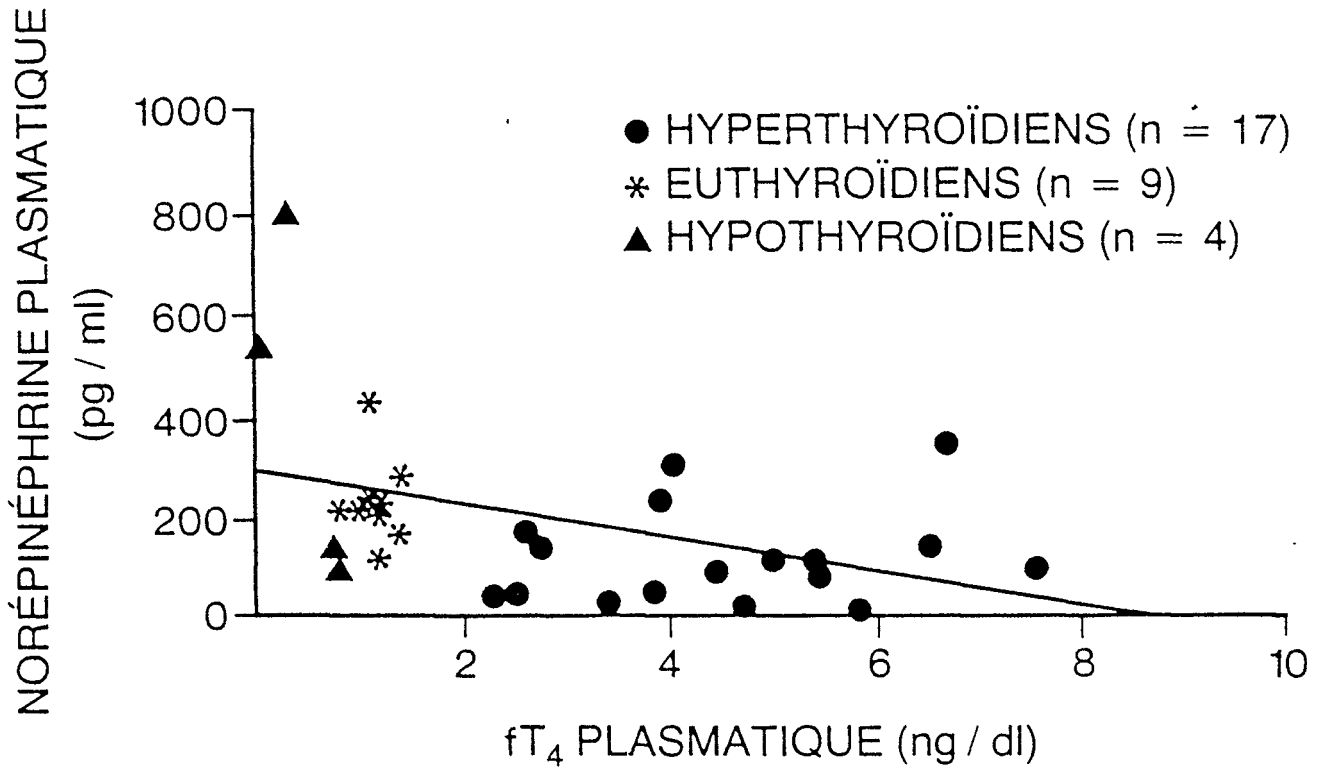


Figure 11: Corrélation entre la fT<sub>4</sub> ou T<sub>4</sub> libre plasmatique et la norépinéphrine plasmatique

$$y = -33,62x + 289; r = -0,432; (p < 0,05)*$$

#### 1.2.4 Étude des catécholamines circulantes de 5 sujets hyperthyroïdiens avant et après traitement.

Nous avons sélectionné 5 sujets hyperthyroïdiens de nos 17 sujets représentés plus haut et nous avons constitué un sous-groupe à partir des données biochimiques de dosage des hormones thyroïdiennes et des catécholamines recueillies avant et après traitement.

Ainsi, avons-nous d'autres valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type d'hormones thyroïdiennes et de catécholamines avant et après traitement de ces sujets comme cela se présente dans le tableau 3.

Avant traitement les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type d'hormones thyroïdiennes du sous-groupe hyperthyroïdien sont égales à:

$$T4 = 18,9 \pm 3,0 \mu\text{g/dl}$$

$$T3 = 379 \pm 63,00 \text{ ng/dl}$$

$$fT4 = 3,1 \pm 0,42 \text{ ng/dl}$$

d'épinéphrine du sous-groupe hyperthyroïdien est de

$$24 \pm 6 \text{ pg/ml}$$

de norépinéphrine du sous-groupe hyperthyroïdien est de

$$111,0 \pm 16 \text{ pg/ml}$$

Après traitement, les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type d'hormones thyroïdiennes sont:

$$T4 = 9,4 \pm 0,6 \mu\text{g/dl}$$

$$T3 = 126 \pm 21 \text{ ng/dl}$$

$$fTr = 1,5 \pm 0,2 \text{ ng/dl}$$

d'épinéphrine est égale à

$$16 \pm 6 \text{ pg/ml}$$

de norépinéphrine est égale à

$$167 \pm 16 \text{ pg/ml}$$

Si nous considérons l'épinéphrine circulante avant et après traitement de l'hyperthyroïdie, nous voyons que l'épinéphrine avant traitement est plus élevée qu'après traitement et la différence entre les deux périodes est de 8 pg/ml, c'est-à-dire qu'après traitement cette catécholamine circulante diminue sa valeur moyenne de 33,4%.

Contrairement à l'épinéphrine circulante, la norépinéphrine circulante après traitement est supérieure de 56 pg/ml ce qui représente une augmentation de 33,5% de la valeur de norépinéphrine avant traitement.

**Tableau 3**

Hormones thyroïdiennes et catécholamines du sous-groupe					
SOUS-GROUPE					
	Avant traitement	Après traitement	Baisse de	Augmen- tation	Valeurs de test « t pairé »
Nombre	5	5			
T4 (µg%)	18,9 ± 3	9,4 ± 0,6	50,3%	-	t = 2,63 (p.n.s.)
T3 (ng%)	379 ± 63	126 ± 21	66%	-	t = 4,01 (p < 0,05)
fT4 (ng%)	3,1 ± 0,42	1,5 ± 0,14	51,6%	-	t = 2,69 (p.n.s.)
Épinéphrine (pg/ml)	24 ± 6	16 ± 6	33,4%	-	t = 1,31 (p.n.s.)
Norépinéphrine (pg/ml)	111 ± 6	167 ± 16	-	33,5%	t = 0,88 (p.n.s.)

Valeurs moyennes ± erreur-type

### 1.3 Discussion:

Les résultats de nos recherches sur les catécholamines nous permettent de voir que l'épinéphrine plasmatique ou circulante des sujets hyperthyroïdiens est significativement élevée en comparaison avec celles des hypothyroïdiens et des euthyroïdiens. Cette augmentation de l'épinéphrine avait été observée par Goldfein, Zileli et coll. (1961) et par Zile et Lardy (1959). Mais ces derniers ainsi que Coulombe et coll (1975) pour la norépinéphrine n'avaient pas mis en évidence l'évolution différente des deux catécholamines en présence d'hormones thyroïdiennes.

En effet, cette discordance se présente sous forme d'une augmentation de l'épinéphrine des sujets hyperthyroïdiens et une diminution de la norépinéphrine chez ces mêmes sujets; alors que chez les hypothyroïdiens la norépinéphrine est plus élevée que dans les deux autres groupes. Pour mesurer de telles valeurs, nous pensons que la méthode de Da Prada et Zürcher s'est montrée dans le cas de l'épinéphrine aussi satisfaisante que celle des 3 équipes précédemment citées. La valeur de la norépinéphrine élevée des hypothyroïdiens dosée par elle est très conforme à la méthode qu'utilisait Christensen (1972) et Coulombe et coll. (1975).

Chez les hyperthyroïdiens, nous avons constaté une variation des catécholamines, et celle-ci est confirmée par l'étude des corrélations entre les hormones thyroïdiennes et les catécholamines qui s'est avérée positive pour l'épinéphrine et négative pour la norépinéphrine.

Mais comment expliquer ces changements constatés au cours de l'hyperthyroïdie? Nous avons au prime abord pensé à l'état de jeûne de 8 à 10 heures qui a précédé le prélèvement des échantillons pour le dosage des catécholamines car une réduction ou une expansion du volume sanguin peuvent être à l'origine des changements plasmatiques des catécholamines (Nicholls, Kioswiski, Zweifler, Julius, Schork et Greenhons, 1980; Luft et coll., 1979; Rankin et coll, 1979). S'il en est ainsi, nous admettons que ce jeûne a plus de conséquence pour les hyperthyroïdiens qu'il ne l'est pour les autres groupes étudiés à cause peut-être de cet hypermétabolisme. Aussi, cet hypermétabolisme est-il souvent accompagné d'hyperstimulation sympathique. Or d'après certains auteurs, nous savons que les niveaux des catécholamines peuvent être altérés par des stimuli qui activent le système nerveux sympathique (Robertson, Johnson, Robertson, Nies,, Shand et Oates, 1979).

Si l'on tient compte de la diminution de la norépinéphrine chez les hyperthyroïdiens, nous constatons avec d'autres auteurs que les hormones thyroïdiennes elles-mêmes peuvent réduire les catécholamines endogènes (Murkerjee, Caron,



Lefkowitz, 1975); malheureusement ils n'ont pas très bien spécifié laquelle des catécholamines est réduite par les hormones thyroïdiennes.

Nous pensons que la position des sujets pourrait influencer les résultats lors des prélèvements des échantillons de sang pour le dosage des catécholamines. Encore une fois tous ces prélèvements ont été faits chez tous les sujets des différents groupes en décubitus dorsal. Peut-être nos hyperthyroïdiens ont augmenté leur épinéphrine probablement à cause de leur quantité d'insuline circulante, car nous savons que la sécrétion d'insuline par les cellules bêta a besoin de l'action de l'épinéphrine.

De plus, d'après les travaux de Gallagher, Hellman, Finkelstein et coll. (1972) qui ont mesuré le cortisol plasmatique de leur groupe d'hyperthyroïdiens, nous savons que la production endogène de cortisol est presque doublée dans l'hyperthyroïdie. Le cortisol est un grand activateur de l'enzyme phényléthanolamine-N-méthyltransférase ou PENMT dans les surrénales (Valloton, 1977). Aussi, depuis les travaux de Cryer (1976), savons-nous que l'épinéphrine plasmatique semble dériver entièrement de la sécrétion directe de la médullosurrénale. Aussi, Chance et coll. (1968) trouvaient-ils que la synthèse d'épinéphrine dans les surrénales dépendant de l'ACTH et des corticoïdes et sa libération dans le courant circulatoire semble dépendre du glucagon (Kursche et coll., 1966; Vallance et Owen, 1964).

Si nous analysons les principes de la méthode de dosage de Da Prada et Zürcher, nous voyons que pour doser les catécholamines, elle se base sur la conversion enzymatique des dérivés méthylés en présence de l'enzyme COMT ou catéchol-O-méthyl transférase avec utilisation du SAM-H<sub>3</sub>\* comme donneur de groupe méthyle. De plus, le stade de déprotéinisation du plasma que l'on réalise en présence de l'EGTA comme chélateur dans l'acide perchloride pour faire précipiter les protéines, permet de libérer toutes les catécholamines liées aux protéines.

La supériorité de cette méthode est de pouvoir mesurer toutes ces catécholamines liées aux protéines c'est-à-dire la norépinéphrine qui subit l'action de l'enzyme PENMT dans les surrénales, pour devenir l'adrénaline et probablement l'épinépine qui vient de la dopamine méthylée sur la fonction amine dans le cytoplasme par le PENMT.

Mais le but de cette thèse n'est pas d'étudier la pureté des différentes catécholamines sécrétées par nos groupes ni même de mesurer la quantité des autres catécholamines comme la dopamine et l'épinépine.

## CHAPITRE 2

### I. INFLUENCE DES HORMONES THYROÏDIENNES SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE:

Plusieurs auteurs ont étudié l'influence des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme glucidique et se sont intéressés à la sécrétion d'insuline clinique et expérimentale, mais n'ont pas tous utilisé la même espèce animale. Ainsi, Amatuzio et coll. (1954), Woebber et coll. (1966), Doar et coll. (1969), Andréani (1970), Hamada, Nosburn (1979) ont employé le glucose chez l'homme, Malaisse et coll. (1967) ont étudié les rats. Renaud et coll. (1975) ont utilisé le chien tandis que Marecek et Feldman (1973) ont utilisé le lapin, et enfin Andersen et coll. (1977) qui ont étudié des patients hyperthyroïdiens ont employé le tolbutamide comme produit de stimulation. Ainsi, on peut comprendre que les résultats rapportés par les différents chercheurs soient contradictoires (Hamada, Nosburn et coll., 1979).

#### 2.1 Epreuve de tolérance au glucose des groupes :

Les résultats des études de l'influence des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme des hydrates de carbone sont controversés (Ahren et Lindquist, 1981). Hales et Hyams (1964) ont trouvé des valeurs normales de glycémie. Alors que ces mêmes auteurs et Doat et coll. (1969), Nilsson et coll. (1980) ont suggéré qu'une tolérance au glucose diminuée est souvent notée chez les hyperthyroïdiens.

##### 2.1.1 Glycémie à jeun des hyperthyroïdiens, des euthyroïdiens, des hypothyroïdiens, et des sous-groupes.

Dans le tableau 6, nous avons représenté les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type de la glycémie à jeun des différents groupes. Ainsi nous avons trouvé pour les:

hyperthyroïdiens, la glycémie =  $98,3 \pm 3$  (mg/dl)

euthyroïdiens la glycémie =  $90,4 \pm 2$  (mg/dl)

hypothyroïdiens la glycémie =  $92,3 \pm 8$  (mg/dl)

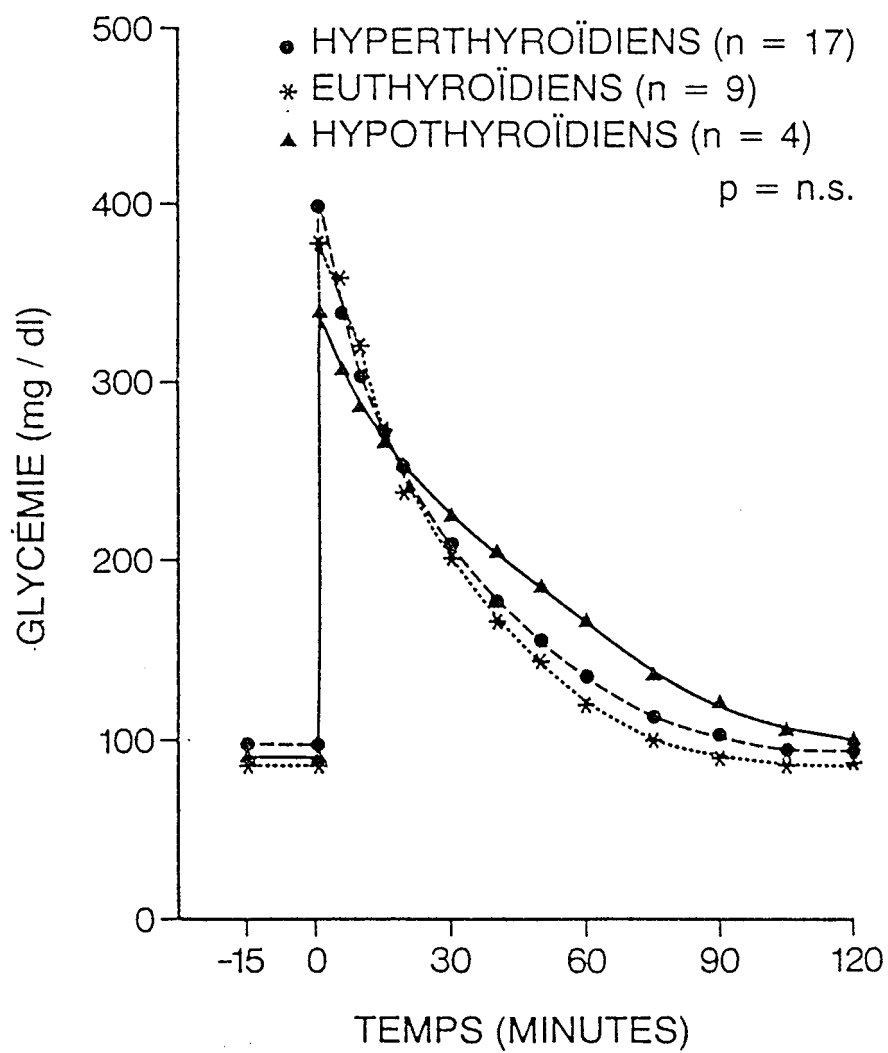


Figure 12: Chaque point correspond à la valeur moyenne  $\pm$  erreur-type des sujets au temps correspondant.

Tableau 4

Glycémie des groupes après injection i.v. de 40 ml de dextrose 50% x m<sup>2</sup> de surface corporelle

Temps (minutes)	Contrôles (n = 9)	Hyperthyroïdiens (n = 17)	Hypothyroïdiens (n = 4)
Basal	90 ± 2	99 ± 2	95 ± 10
1'	378 ± 26	397 ± 16	92 ± 7
5'	352 ± 17	343 ± 12	343 ± 58
10'	311 ± 9	304 ± 7	310 ± 21
15'	274 ± 11	272 ± 7	290 ± 12
20'	241 ± 13	244 ± 8	241 ± 9
30'	202 ± 13	203 ± 8	251 ± 3
40'	169 ± 15	173 ± 9	225 ± 9
50'	145 ± 16	150 ± 9	207 ± 13
60'	122 ± 15	132 ± 9	189 ± 14
75'	101 ± 12	111 ± 7	165 ± 14
90'	91 ± 9	101 ± 6	137 ± 14
105'	85 ± 6	93 ± 5	122 ± 14
120'	81 ± 4	93 ± 3	108 ± 12

Moyenne ± erreur-type

Au temps basal, on trouve la valeur moyenne de glycémie mesurée à -15 et 0 minute.

Tableau 5Insuline plasmatique après injection de glucose i.v.

Temps (minutes)	Contrôles	Hyperthyroïdien	Hypothyroïdien
Basal	10 ± 1	13 ± 2	6 ± 1
1'	84 ± 15	149 ± 14	109 ± 35
5'	62 ± 13	90 ± 8	71 ± 13
10'	46 ± 6	70 ± 6	49 ± 11
15'	40 ± 4	60 ± 5	44 ± 11
20'	33 ± 3	51 ± 4	37 ± 9
30'	29 ± 3	49 ± 5	33 ± 5
40'	26 ± 2	43 ± 4	38 ± 7
50'	27 ± 4	40 ± 3	34 ± 7
60'	23 ± 5	33 ± 4	28 ± 8
75'	17 ± 3	25 ± 3	24 ± 6
90'	14 ± 2	20 ± 2	18 ± 6
105'	12 ± 1	16 ± 1	15 ± 8
120'	12 ± 1	16 ± 1	12 ± 5

Moyenne ± erreur-type

Au temps basal on trouve la valeur moyenne d'insuline mesurée à -15 et 0 minute.

Le calcul de la variance des groupes nous permet de trouver un coefficient «F» de Fischer = 2,1; dl = 29 (p. n.s.). Malgré un calcul non significatif de la variance, nous remarquons une valeur de glycémie à jeun un peu plus élevée chez les hyperthyroïdiens, si nous comparons cette valeur avec les euthyroïdiens et les hypothyroïdiens. En effet, cette différence avec les euthyroïdiens est de  $7,9 \pm 1$  et avec les hypothyroïdiens elle est de 6. Nous devons aussi remarquer que la glycémie des hypothyroïdiens est supérieure aux euthyroïdiens; cette différence est de  $1,9 \pm 6,4$ . Mais les valeurs de la glycémie des 3 groupes après l'injection de glucose représentées dans la figure 12 ne sont pas significativement différentes.

#### La glycémie des sous-groupes avant et après traitement.

Avant traitement la glycémie est égale à  $99,8 \pm 3,6$  mg/dl. Après traitement elle est égale à  $100,4 \pm 2,08$  mg/dl. Il n'existe aucune différence significative au test «t» de student.

#### 2.1.2 Coefficient de disparition (K) du glucose des sujets hyperthyroïdiens, des euthyroïdiens et hypothyroïdiens.

Les valeurs du coefficient (K) de disparition de glucose sont représentées dans le tableau 6. Ainsi le coefficient K des hyperthyroïdiens est égal à  $1,90 \pm 0,20$ ; le coefficient K des euthyroïdiens est égal à  $1,92 \pm 0,22$ ; le coefficient K des hypothyroïdiens est égal à  $1,2 \pm 0,23$ .

Le résultat de l'analyse de variance est non significatif.  $F = 1,56$ ; dl = 29 (p. n.s.).

Le coefficient de disparition K de glucose avant le traitement de l'hyperthyroïdie des 5 sujets sous-groupés est =  $1,80 \pm ,51$  et celui du sous-groupe traité est de  $2,03 \pm ,40$ . Les deux valeurs du coefficient (k) du sous-groupe hyperthyroïdien ne présente aucune valeur significative au test «t» de student.

#### 2.1.3 Insuline à jeun des sujets hyperthyroïdiens, euthyroïdiens et hypothyroïdiens.

Dans la figure 13, nous avons représenté les valeurs moyenne  $\pm$  erreur-type de l'insuline à jeun des 3 groupes sous forme d'histogrammes qui sont pour les hyperthyroïdiens: insuline à jeun =  $13,0 \pm 0,93$   $\mu$ U/ml; pour les euthyroïdiens: insuline à jeun =  $9,0 \pm 0,90$   $\mu$ U/ml; et pour les hypothyroïdiens: insuline à jeun =  $5,75 \pm 1,90$   $\mu$ U/ml. Les résultats de l'analyse de variance trouvés pour les 3 groupes sont:  $F = 10,52$ ; dl = 29 (p < 0,001)\*\*\*.

Si nous examinons le sous-groupe hyperthyroïdien avant et après traitement, nous trouvons qu'avant traitement, les hyperthyroïdiens ont une valeur d'insuline plasmatique

de  $12,4 \pm 1,6 \mu\text{U/ml}$  et après traitement, cette valeur de l'insuline à jeun est de  $11,2 \pm 1,4 \mu\text{U/ml}$ . Lorsqu'on compare l'insuline durant les deux périodes, nous trouvons une différence de  $1,2 \pm 0,2 \mu\text{U/ml}$ . Cette différence n'est pas significative au test «t» de student.

#### 2.1.4 Réponse insulinique lors d'une stimulation au glucose ou surface insulinique des sujets hyperthyroïdiens, euthyroïdiens et hypothyroïdiens.

Dans la figure 14, nous avons représenté la surface insulinique ou la réponse insulinique après une stimulation au glucose des 3 groupes. Les valeurs mesurées sont: surface insulinique des hyperthyroïdiens (n = 17) est égale à  $2834 \pm 192 \mu\text{U/ml/min}$ . Celle des sujets euthyroïdiens (n = 9) est de  $1776 \pm 164 \mu\text{U/ml/min}$ ; celle des hypothyroïdiens est de  $1823 \pm 401 \mu\text{U/ml/min}$ . L'analyse de variance de ces groupes est de «F» de Fischer = 6,91; dl = 29 (p < 0,01)\*\*

La surface insulinique des hyperthyroïdiens est supérieure significativement aux autres groupes. De même, nous avons mesuré la surface insulinique du sous-groupe hyperthyroïdien avant traitement et nous avons trouvé  $2546 \pm 369 \mu\text{U/ml/min}$ . et la valeur mesurée après traitement est de  $2569 \pm 0,91 \mu\text{U/ml/min}$ .

L'insuline du sous-groupe après traitement n'est pas inférieure à l'insuline avant traitement. On peut remarquer une augmentation d'environ 1% dans la valeur de l'insuline après traitement.

## 2.2 Relation entre hormones thyroïdiennes et insuline plasmatique:

La relation des hormones thyroïdiennes et l'insuline plasmatique a été étudiée en calculant la corrélation entre les paramètres T4, T3 et fT4 et l'insuline à jeun, puis ces mêmes paramètres et la surface insulinique.

### 2.2.1 Influence des hormones thyroïdiennes et l'insuline plasmatique.

Par la corrélation, nous avons représenté à la figure 15 la relation existant entre la thyroxine et l'insuline plasmatique.

$$y = 0,405x + 6; r = 0,672 \quad (p < 0,001)**$$

Dans le tableau des corrélations, nous avons représenté la relation entre la T3, la fT4 et l'insuline plasmatique des groupes.

T3 versus insuline

$$y = 0,013x + 7,6; r = +0,567; p < 0,001**$$

Tableau 6

Tableau représentant les groupes, leur poids, les paramètres des hormones thyroïdiennes, le coefficient K de disparition de glucose, la glycémie, l'insulinémie et la surface insulinique.

n	Contrôle 9	Hyperthyroïdiens 17	Hypothyroïdiens 4	probabilité
Poids	58,0 ± 3,0	50,5 ± 3,0	69,0 ± 5,1	p < 0,01** F = dl 212
T4	7,2 ± 2,9	18,3 ± 1,3	2,7 ± 0,2	p < 0,01
T3	102 ± 15	427 ± 28	64 ± 5	p < 0,01
fT4	1,15 ± 0,60	4,7 ± 0,50	0,47 ± 0,01	p < 0,05
K	1,91 ± 0,21	1,90 ± 0,19	1,2 ± 0,22	p. n.s.
Glycémie	90,0 ± 1,5	98,5 ± 2,5	92,0 ± 7,9	p. n.s.
Insuline à jeun	9 ± 0,88	13,6 ± 0,93	5,8 ± 1,90	p < 0,01**
Surface insulinique	1776 ± 164	2834 ± 192	2075 ± 401	p < 0,01**

Moyenne ± erreur-type



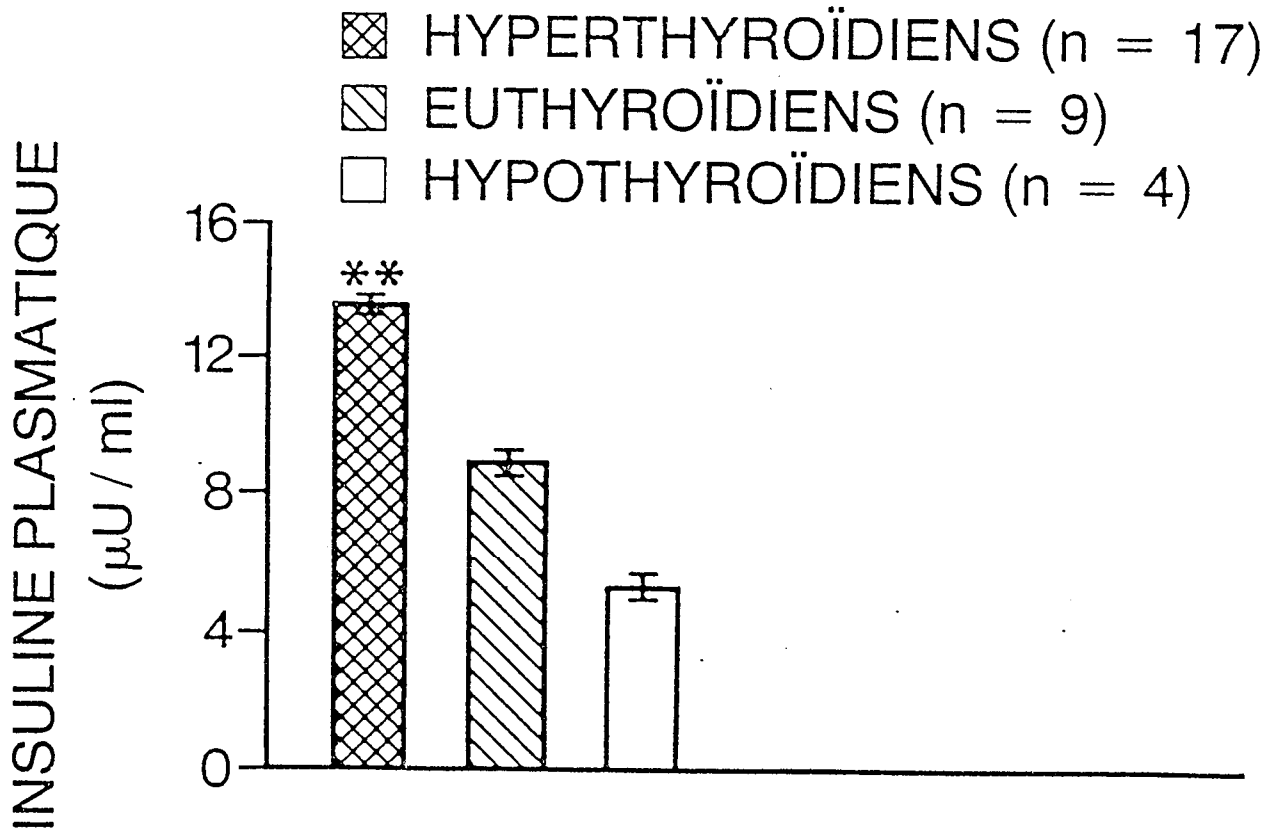


Figure 13: Histogramme représentant les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type d'insuline plasmatique

$F = 10,52; \text{dl} = 29; (p < 0,001)**$

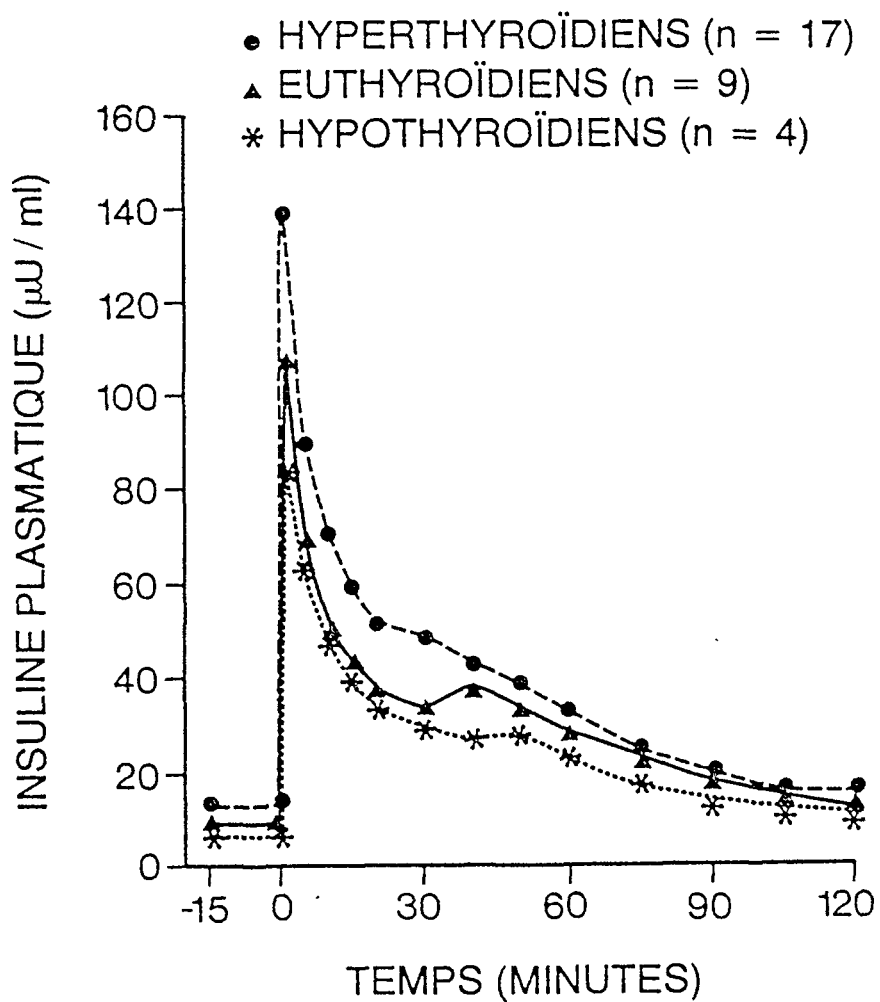


Figure 14: Courbes insuliniques des groupes.  
 Les points représentent les valeurs moyennes  $\pm$  erreur-type.  
 Elles sont significatives.

$F = 6,91$ ;  $dl = 29$ ;  $(p < 0,01)**$

fT4 versus insuline

$$y = 1,27x + 7,4; r = 0,608; p < 0,01^{**}$$

Nous pouvons remarquer qu'il y a une étroite association entre les hormones thyroïdiennes et l'insuline plasmatique car toutes les corrélations sont positives.

### 2.2.2 Relation entre les hormones thyroïdiennes et la surface insulinique des groupes.

La relation entre les hormones thyroïdiennes et la réponse insulinique a été étudiée à partir des droites de régression que nous avons représentées dans la figure 16 et dans le tableau 7.

Thyroxine versus surface insulinique

$$y = 72x + 1398; r = +0,62; p < 0,001^{**}$$

Dans le tableau 7, les relations trouvées entre la T3 ou triiodothyronine et la surface insulinique sont de:

$$y = 2,1x + 1845; r = + 0,481; (p < 0,01)^*$$

fT4 ou T4 libre versus surface insulinique

$$y = 171,6x + 1907; r = 0,435; (p < 0,05)^*$$

L'étude des corrélations nous permet de remarquer que lors d'une stimulation, l'association de la T4 libre et la réponse insulinique est moins significative que celle calculée avec l'insuline plasmatique. Toutes les corrélations entre les hormones thyroïdiennes et la réponse insulinique sont positives.

### 2.3 Études des relations entre les catécholamines et l'insuline plasmatique à jeun et la réponse insulinique durant une épreuve de tolérance du glucose des groupes:

Par la corrélation, nous avons étudié la relation entre les catécholamines et l'insuline plasmatique à jeun des groupes d'hyperthyroïdiens, d'euthyroïdiens et d'hypothyroïdiens. Ces calculs nous révèlent que les deux catécholamines étudiées diffèrent dans leur association avec l'insuline plasmatique et leur réponse insulinique.

#### 2.3.1 Relation épinéphrine et insuline plasmatique à jeun et réponse insulinique.

Dans la figure 17 est tracée la relation entre l'épinéphrine et l'insuline plasmatique; la droite de régression calculée est la suivante:

Insuline vs épinéphrine

$$y = 3,14x + 6,1; r = 0,479; (p < 0,01)^{**}$$

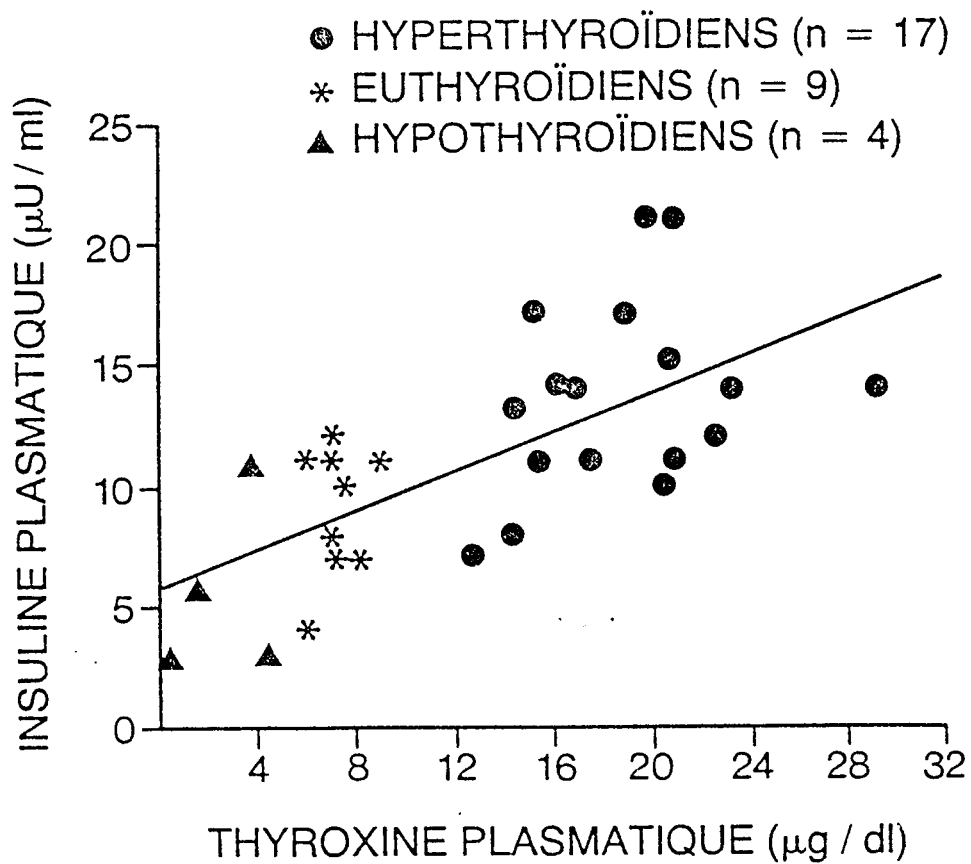


Figure 15: Corrélation entre thyroxine plasmatique et insuline plasmatique.

$$y = 0,405x + 6; r = 0,672; (p < 0,001)**$$

Tableau 7

Tableau représentant le sous-groupe évalué avant et après traitement, le poids des sujets, les paramètres des hormones thyroïdiennes, le coefficient K de disparition de glucose, la glycémie, l'insulinémie et la surface insulinique.

	Hyperthyroïdiens n = 5			
	Avant traitement	Après traitement	% baisse	% augmentation
Poids	43 ± 8	44 ± 8		2,27
T4	18,9 ± 3	9,4 ± 0,64	50,27	-
T3	379 ± 63	126 ± 21	66,75	-
fT4	3,1 ± 0,42	1,5 ± 0,14	51,62	-
(K)	1,8 ± 0,53	2,03 ± 0,4	-	11,33
Glycémie à jeun	99,8 ± 3,6	100,4 ± 2,08		0,6
Insuline à jeun	12,4 ± 1,6	11,2 ± 1,4	9,7	-
Surface insulinique	2546 ± 369	2569 ± 91		0,99

Valeur moyenne ± erreur-type

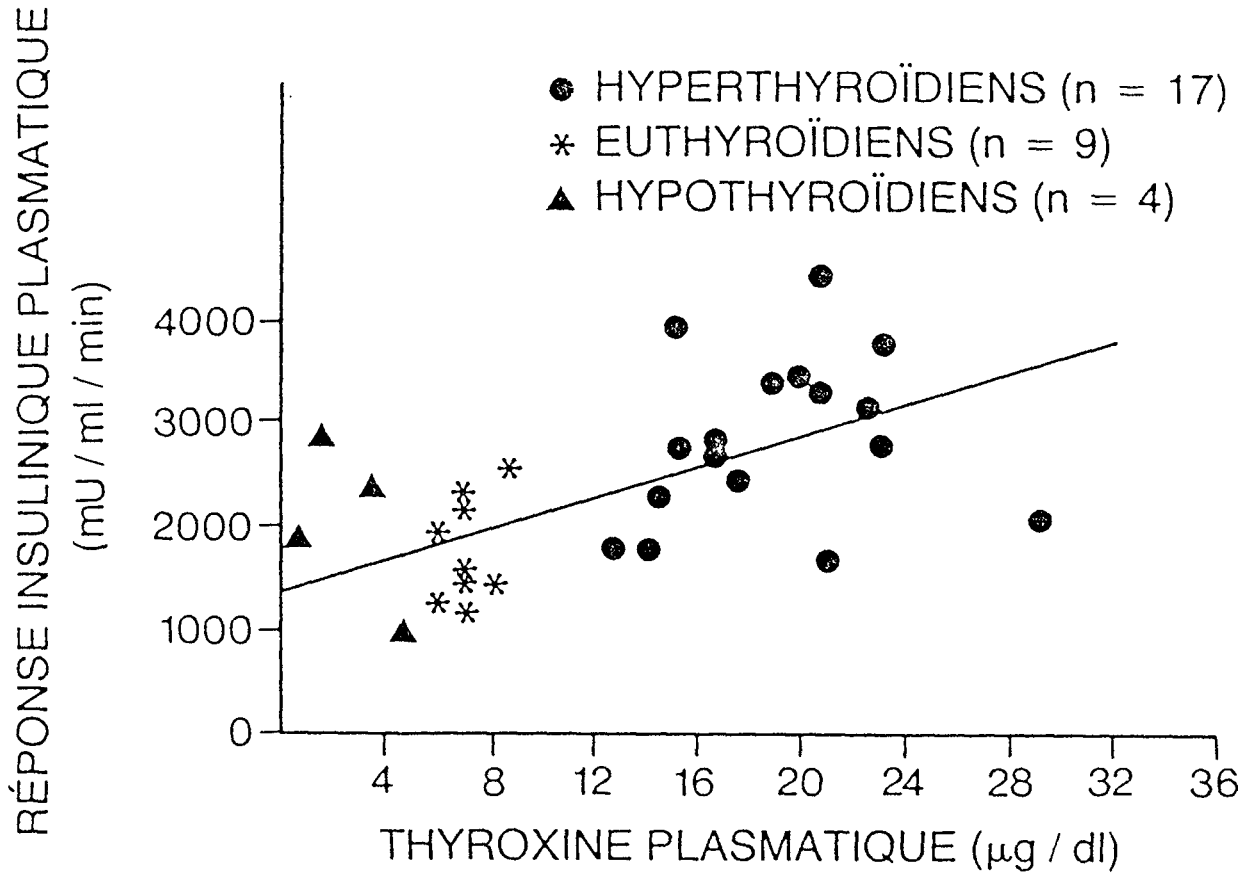


Figure 16: Corrélation entre la thyroxine et la réponse insulémique plasmatique des groupes.

$$y = 72x + 1398; r = + 0,62; (p < 0,001)**$$

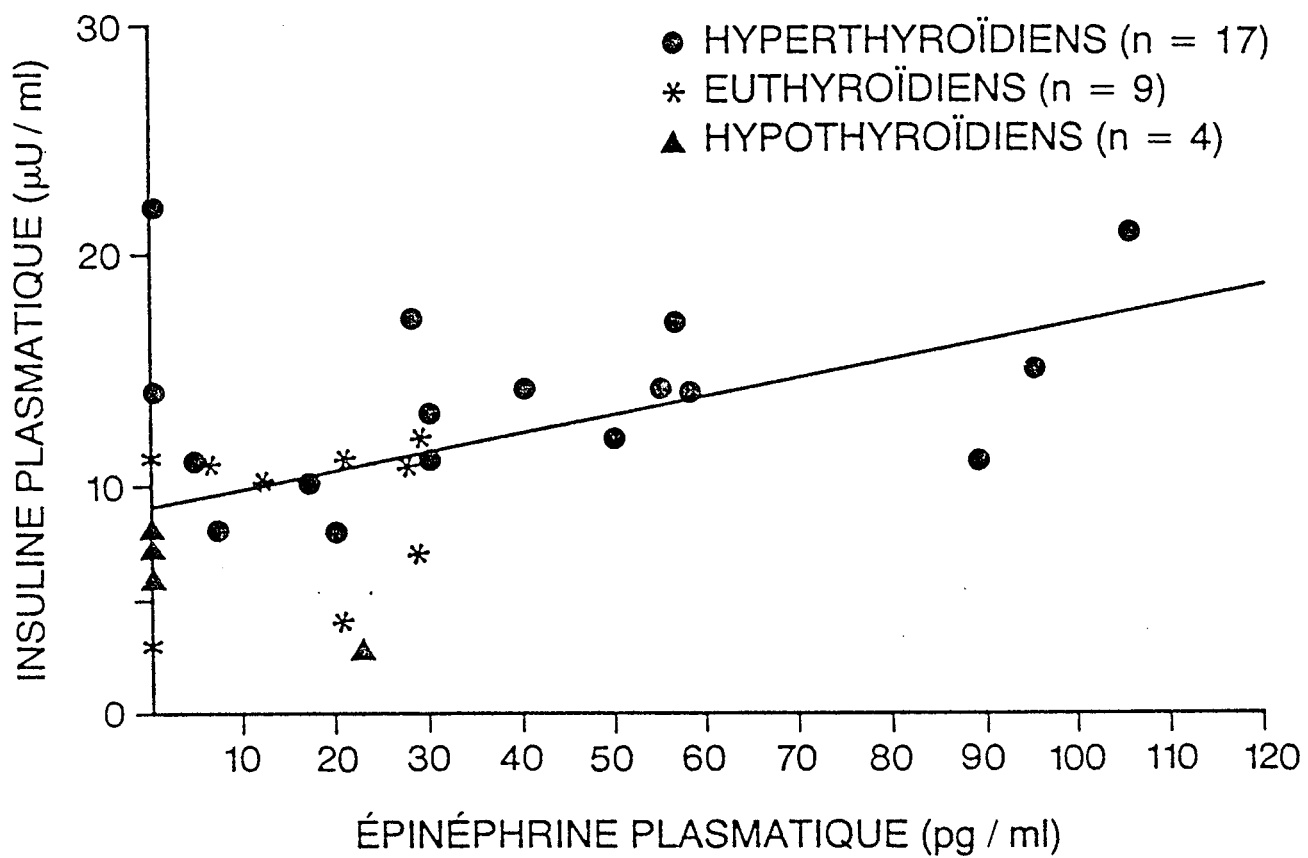


Figure 17: Corrélation entre l'épinéphrine et l'insuline plasmatique  
 $y = 3,1x - 6,1$ ;  $r = 0,479$ ; ( $p < 0,01$ )\*\*

Tableau 8

Corrélation insuline, catécholamines, fonction thyroïdienne

Corrélation avant la stimulation au glucose	Corrélation après la stimulation au glucose
<p>Insuline vs épinéphrine</p> $y = 3,1x - 6,1$ $r = 0,479$ $p < 0,001^{**}$	<p>Surface insulinique vs épinéphrine</p> $y = 0,02x - 7,8$ $r = 0,462$ $p < 0,05^*$
<p>Insuline vs norépinéphrine</p> $y = -17,3x + 383$ $r = -0,466$ $p < 0,01^{**}$	<p>Surface insulinique vs norépinéphrine</p> $y = 0,064x + 341$ $r = -0,335$ $p = n.s.$
<p>T4 vs insuline</p> $y = 0,405x + 6$ $r = 0,672$ $p < 0,001^{**}$	<p>T4 vs surface insulinique</p> $y = -72,14x + 1398$ $r = 0,62$ $p < 0,001^{**}$
<p>T3 vs insuline</p> $y = 0,013x + 7,6$ $r = 0,567$ $p < 0,001^{**}$	<p>T3 vs surface insulinique</p> $y = 2,089x + 1845$ $r = 0,481$ $p < 0,01^{**}$
<p>fT4 vs insuline</p> $y = 1,27x + 7,4$ $r = +0,608$ $p < 0,0011^{**}$	<p>fT4 vs surface insulinique</p> $y = 171,58x + 1907,14$ $r = +0,435$ $p < 0,05^*$



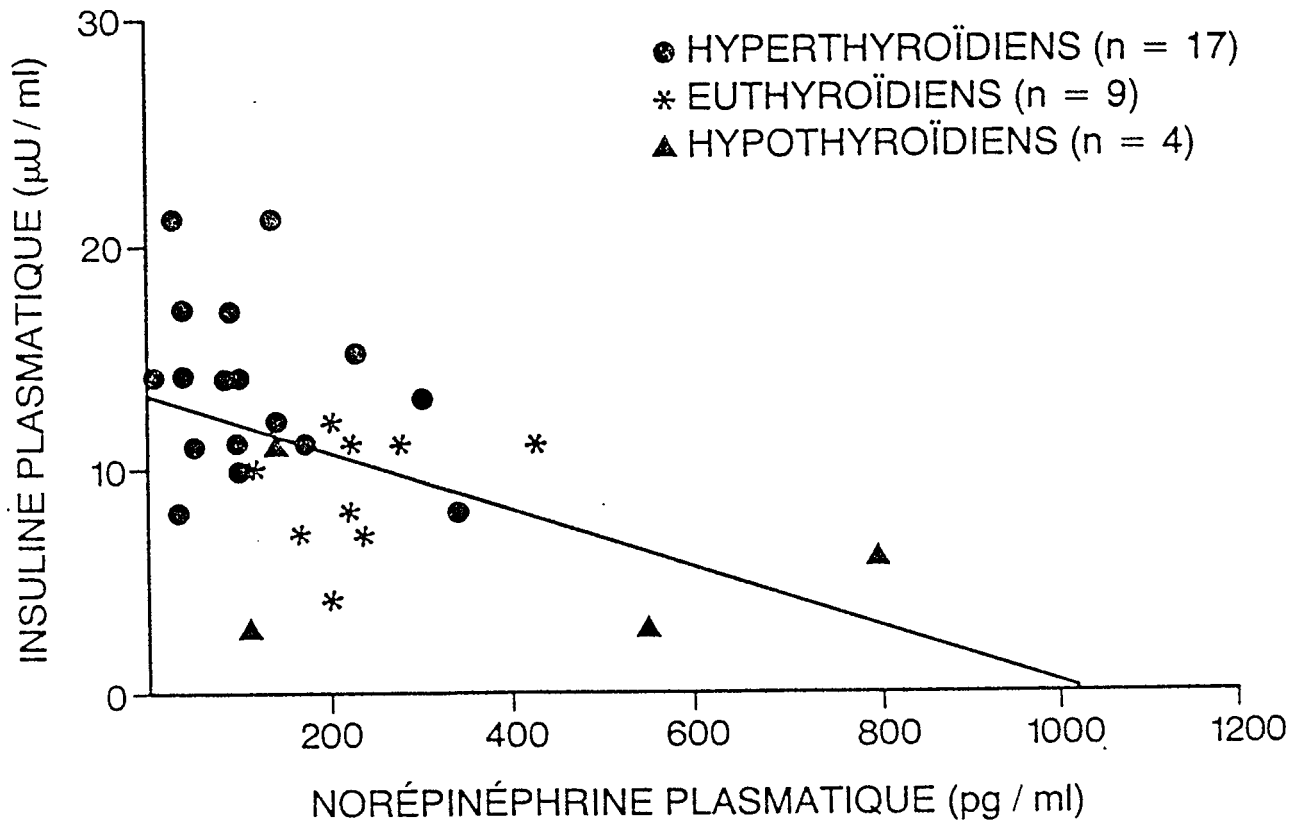


Figure 18: Corrélation entre la norépinéphrine plasmatique et l'insuline plasmatique

$$y = -17,3x + 383; r = -0,466; (p < 0,01)**$$

Cette relation suggère qu'une augmentation d'épinéphrine circulante entraîne une augmentation de la quantité d'insuline plasmatique.

Si nous considérons la relation épinéphrine circulante ou plasmatique et surface insulinique que nous avons présentée dans le tableau 8, nous voyons que:

Épinéphrine versus surface insulinique

$$y = 0,02x - 7,8; r = +0,462; (p < 0,05)*$$

Ceci suggère que l'association entre l'épinéphrine et la réponse insulinique est inférieure à celle qui existe entre l'épinéphrine et l'insuline à jeun car la probabilité est moins évidente.

### 2.3.2 Relation entre la norépinéphrine et l'insuline plasmatique à jeun et après la stimulation au glucose.

Dans la figure 18, nous avons représenté la relation entre la norépinéphrine circulante et l'insuline plasmatique et nous avons trouvé la relation suivante:

$$y = -17,3x + 383; r = -0,466; (p < 0,01)**$$

La relation entre la norépinéphrine et l'insuline après l'injection du glucose est représentée dans le tableau 8:

$$y = 0,064x + 341; r = -0,335; p = n.s.$$

La relation entre la norépinéphrine et l'insuline est inversée. Ce qui représente une opposition entre les deux hormones, c'est-à-dire une valeur circulante augmentée de norépinéphrine peut entraîner une diminution de la réponse insulinique mais cette action est limitée aux valeurs circulantes à jeun et n'est pas valable lors d'une injection au glucose.

## 2.4 Discussion:

Les résultats de glycémie des groupes trouvés au cours de la tolérance au glucose intraveineuse révélée par cette étude nous montrent que lors d'une hyperthyroïdie, la glycémie mesurée est normale. Cette valeur normale avait été mesurée par Hales et Hyams (1965) et par Woebber, Sobel et Ingbar (1979). En effet, ces derniers nous suggéraient que l'épreuve de tolérance au glucose intraveineuse lors d'une hyperthyroïdie est habituellement normale. Au niveau basal, une légère augmentation de la glycémie des hyperthyroïdiens par rapport aux euthyroïdiens a aussi été mise en évidence par Levey, Aderman, Spergel (1970) et par Malaisse, Malaisse Lagae, McGraw (1967).

Anderson et coll. (1977), puis Kabadi et Eisenstein (1980) avait mesuré *in vitro* une augmentation de l'insuline provoquée par une stimulation au glucagon chez les hyperthyroïdiens de longue durée. La même observation avait été faite par Renaud et coll. (1978) chez le chien et par Ahren et Lindquist (1981) chez la souris et quelques années plus tôt chez le rat par Malaisse, Malaisse Lagae, McGraw (1967).

En administrant du T4 au lapin, Elgee, Williams et coll. (1967) n'ont pas trouvé une grande altération de la réponse insulinaire provoquée par l'injection de glucose. Des résultats semblables ont été rapportés par Marecek et Feldman (1973), mais, de plus, ces derniers ont noté une diminution remarquable de la demi-vie de l'insuline plasmatique chez les animaux hyperthyroïdiens.

Lambert (1965) s'était intéressé à l'insuline endogène des hyperthyroïdiens et il trouvait une bonne efficacité de l'insuline de ses sujets.

L'insulinémie augmentée des hyperthyroïdiens en présence d'une glycémie normale peut suggérer une résistance insulinaire augmentée à cause de la présence de fragments ou de précurseurs de l'insuline plasmatique, mais il est difficile de l'affirmer ou de l'infirmer dans ce travail car ces précurseurs doivent être dosés à l'aide d'une méthode radioimmunologique spécifique, ce qui n'est pas le but de la thèse.

Une stimulation  $\beta$ -adrénergique peut être une autre cause de l'augmentation de la sécrétion d'insuline chez l'homme aussi bien que chez les rats. En effet, des auteurs comme Okijama et Ui (1978) ont observé une augmentation de la sécrétion d'insuline chez des rats hyperthyroïdiens par la stimulation  $\beta$ -adrénergique. Si nous considérons les travaux de Spaulding et North (1974), ces derniers ont suggéré qu'une augmentation de la norépinéphrine à partir des neurones dans l'hypothyroïdie et l'inverse dans l'hyperthyroïdie peut être d'importance dans la sécrétion d'insuline (Ahren, 1981).

La corrélation positive significative entre les hormones thyroïdiennes et l'insuline à jeun de même que celles-là et l'insulinémie suite à la stimulation par le glucose et surtout celle qui démontre une relation entre l'épinéphrine plasmatique et l'insuline plasmatique sont concordantes pour admettre une étroite association entre les hormones thyroïdiennes et l'insuline plasmatique.

L'analyse des résultats du sous-groupe avant et après traitement nous révèle que malgré la diminution des paramètres des hormones thyroïdiennes due au traitement, l'insuline plasmatique de base et la réponse insulinaire à la stimulation par le glucose restent élevées. Mais, nous trouvons l'explication de ce phénomène dans les travaux menés par Oppenheimer (1969) où il note qu'après traitement de l'hyperthyroïdie, il y

a présence d'une persistance du catabolisme hépatique de la T4 qui demeure majoré par fixation et destruction accrues dans la foie. Or, on sait que le mécanisme biologique qui permet l'activation de la pro-insuline en insuline requiert de la protéolyse et on admet que durant la protéolyse biologique, les deux acides aminés basiques à chacune des extrémités du protide de liaison (C-peptide) sont libérés (arg. 31, 32, lys. 62, arg. 63). Le C-peptide libre biologiquement inactif est retenu dans le granule et finalement sécrété en proportion molaire égale à l'insuline (Harper, 1982).

De manière générale, des fluctuations de l'activité insulaire reflètent les variations correspondantes des besoins périphériques en insuline. La régulation hormonale chronique de la sécrétion insulinaire résulte vraisemblablement de mécanismes divers (Malaisse, 1967).

Si grâce au calcul de la corrélation, nous pensons que les réponses de sécrétion d'insuline peuvent être modulées positivement par un niveau augmenté d'hormone thyroïdienne et négativement par une quantité diminuée d'hormone thyroïdienne, il est probable qu'interviennent des altérations de l'appareil enzymatique impliquées dans l'identification du glucose par les cellules  $\beta$  et des modifications du système adénylate cyclase se traduisant par des variations dans le taux cellulaire de AMP cyclique. De plus, cette réponse augmentée peut avoir d'autres étiologies telles que la stimulation de la synthèse protéique, des effets sur l'activité de la phosphodistérase ou des changements dans l'activité de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}$  (Sterling, 1979) qui peuvent s'ajouter à d'autres effets thyroïdiens pour agir sur la sécrétion d'insuline chez l'homme (Ahren, 1981). Il est manifeste que l'insulinosécrétion correspond à un contrôle multifactoriel très élaboré (Malaisse, 1967).

## RÉSUMÉ - CONCLUSION

1. Cette étude nous permet de conclure que l'épinéphrine plasmatique circulante endogène est augmentée chez les hyperthyroïdiens et elle est associée avec une diminution de la norépinéphrine circulante.

Au contraire, chez les hypothyroïdiens, la norépinéphrine est augmentée mais l'épinéphrine endogène circulante est normale.

2. La corrélation entre les hormones thyroïdiennes et l'épinéphrine est positive, alors qu'elle est négative avec la norépinéphrine circulante.

3. Après traitement de l'hyperthyroïdie, il existe une tendance à la normalisation des deux catécholamines qui évoluent par une diminution pour l'épinéphrine et une augmentation pour la norépinéphrine.

4. L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une augmentation significative de l'insuline plasmatique circulante à jeun et en réponse à la stimulation par une surcharge intraveineuse au glucose.

5. La corrélation entre les hormones thyroïdiennes et l'insuline est positive.

6. La corrélation entre l'insuline et l'épinéphrine est positive, tandis qu'elle est négative avec la norépinéphrine durant la maladie thyroïdienne.

7. Malgré le traitement de l'hyperthyroïdie, l'insuline plasmatique circulante à jeun et la réponse insulinique à la stimulation au glucose demeure élevée.

8. Cette étude mérite d'être suivie par d'autres études complémentaires qui devraient insister sur:

- le pourcentage de proinsuline et d'insuline que peut sécréter un hyperthyroïdien et un hypothyroïdien durant la maladie et après traitement et aux différents stades de son évolution,

- le dosage de C-peptide contenu dans le sang circulant des hyperthyroïdiens et des hypothyroïdiens,
- une étude de l'activité de l'enzyme phényléthanolamine-N-méthyl-transférase,
- le dosage de cortisol et des glucocorticoïdes des NEFA, des triglycérides, des acides gras libres qui seraient utiles pour expliquer tous les résultats obtenus,
- le dosage de la somatomédine et peut-être l'hormone de croissance.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aoki, V.S., Wilson, W.R., Teilen, E.O., Lukensmeyer, W.W., Leaverton, P.E. The effects of triiodothyronine on hemodynamic responses to epinephrine and norepinephrine in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 157-162, 1967.
- Aaron, Isaac P. La thyroïde a-t-elle une action sur le pancréas endocrine du cobaye? *Bull. Ass. Anatomiste*, 85: 422, 1955.
- Ahn, C.S., Athans, J.C., Rosenberg, I.N. Effects of epinephrine and norepinephrine and of alteration in glandular blood flow upon thyroid function: Studies using thyroid vein cannulation in dogs. *Endocrinology*, 84: 501, 1969.
- Amatuzio, D.S., Schultz, A.L., Vanderbilt, E.D. Rames and Nesbitt, S. The effect of epinephrine, insulin and hyperthyroidism on the rapid intravenous glucose tolerance test. *J. Clin. Invest.*, 33: 97, 1954.
- Andréani, D., Menzinger, G., Falluca, F., Alibert, G., Tamburrano, G. et Cassano. Insulin levels in thyroxicosis and primary myxoedema response to intravenous glucose and glucagon. *Diabetologica*, 6: 1-7, 1970.
- Andersen, O., Frrist, O. Th., et Ottesen, B. Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidie. *Acta Endocronologica*, 84: 576-587, 1977.
- Axelrod, J. The formation, metabolism, uptake and release of noradrenaline and adrenaline. In Varley, H. and Gowenlock, A.H. (eds.). *The Clinical Chemistry of Monoamines*. Elsevier, p. 65, 1963.
- Axelrod, J. The formation, metabolism, uptake and release of noradrenaline and adrenaline. In Valey, H. and Gowenlock, A.H. (eds.). *The Clinical Chemistry of Monoamines*. Amsterdam, Elsevier, p. 5, 1963; *Recent J. Progrm. Hormone Res.*, 21: 597, 1965.
- Aranda, A., Eladio Herrera E. Effects of hypo and hyperthyroidism on liver composition, blood glucose, ketone bodies and insulin in the male rats. *Biol. J.*, 128: 597-604, 1972.
- Bayliss, R.I.S. Urinary excretion of free catecholamines in Graves' disease. *Endocrino. J.*, 49: 167, 1971.
- Bloom, F.E. The fine structural localization of biogenic monoamines in nervous tissue. *Int. Rev. Neurobiol.*, 13: 27-36, 1970.
- Gray, G.A. and Goodman, H.M. Role of thyroid hormones in lipolysis. *Endocrinology*, 82: 860, 1968.
- Brewster, W.R., Isaac, J.P., Osgood, P.F., King, T.L. The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and the thyroid hormone. *Circulation*, 13: 1, 1956.

- Ahren, B. and Lundquist, I. Insulin secretory response to different secretagogues in hyper and hypothyroid mice. *Acta Endocrinologica*, 97: 508-513, 1981.
- Canon, W.B., Rosenbluth, A. *The Supersensitivity of Denervated Structure: A Low of Denervation*. New York, Macmillan Publishing Co. Inc., 1949.
- Chance, R.E. and Shaw, W.N. The effect of porcine proinsulin in vitro on glucose oxidation and fatty acid synthesis by adipose tissue of the rat. *Science*, 161: 165, 1968.
- Christensen, N.J. Increased level of plasma noradrenaline in hypothyroidism. *Clin. J. Endocrinol. Metabolism*, 35: 359, 1972.
- Coulombe, P., Dussault, J.-H., Walker, P. Catecholamine metabolism in thyroid disease. II. Norepinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin. J. Endocrinol. Metab.*, 44: 1185, 1977.
- Conard, V., Franckson, J.R.H., Bastenie, P.A. et coll. L'étude critique d'un triangle d'hyperglycémie intraveineuse d'un coefficient d'assimilation glucidique. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 93: 277-292, 1953.
- Cooper, G.R. Methods for determining the amount of glucose in blood, critical review in clinical laboratory. *Sc.*, 4: 101-145, 1973.
- Cryer, P.E. Isotope derivative measurement of plasma norepinephrine and epinephrine in man. *Diabetes*, 25: 1971, 1976.
- Coggeshall, M.C. and Greene, J.A. The influence of dessicated thyroid gland thyroxine and inorganic iodine, upon the storage in glycogen in the liver of the albino rat under controlled conditions. *Am. J. Physiologie*, 105: 103, 1933.
- Cohen, A.M. Interrelation of insulin activity and thyroid function. *Am. J. Physiol.*, 188: 287, 1957.
- Da Prada, M. and Zürcher, G. Simultaneous radioenzymatic determination of Da Prada and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamine within femtomole range. *Life Sc.*, 19: 1161-1174, 1976.
- Denard, Y. La thyroïde II. Le métabolisme hydrocarboné. Dans Marcel Zara (éd.), pp. 49-62, 1974.
- Doar, J.W.H., Stamp, Tc.B., Wynn, V.A., Audhya, T.K. Effect oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis: studies of plasma glucose, free fatty acid, plasma insulin and blood pyruvate levels. *Diabetes*, 18: 633-639, 1969.
- Dubois, D. et Dubois, E.F. A height-weight formula to estimate the surface area of man. *Arch. Intern. Med.*, 17: 863, 1916.
- Duncan, D.B. Multiple range and multiple «F» test. *Biometrics*, 11: 1-42, 1955.
- Elger, N.J., William, R.H. Effects of thyroid function on insulin I<sub>131</sub> degradation. *Am. J. Physiol*, 180: 13-15, 1955.
- Elrich, H., Hlad, C.H., Arai, J. Influence of thyroid function on carbonate metabolism and a new method for assessing response to insulin. *J. Clin. Endocr.*, 21: 387, 1961.



- Erickson, L.E., Mélander, A., Owman, C., Sundler, F. Endocytosis of thyroglobuline and release of thyroid hormone in mice by catechol and 5-hydroxy-tryptamine. *Endocrinology*, 87: 915, 1970.
- Euler, Von U.S., Springfield, T. Van et coll. Noradrenaline, adrenergic mechanism. Ciba Foundation Symposium, Churchill, Londres, 1960.
- Falconer, I.R., The effect of adrenaline and noradrenaline on hormone secretion and blood flow from the thyroid vein in sheep with exteriorized thyroids. *J. Physiol.*, 188: 425, 1967.
- Franklin, T.J. and Froster, S.J. Effect of osmotic shock on tetracycline resistance in *Escherichia coli* bearing an R-factor. *Bioch. J. Endocrinol. Metab.*, 35: 665, 1972.; *J. Biochem.*, 121: 287-292, 1971.
- Finkelstein, J.W., Roffwarg, R.M., Boyar, J., Kream and Hellman. *J. Clin. Endocrinol. Met.*, 35: 665, 1972.
- Farrant, R. et coll. Action de l'extrait thyroïdien sur les flots de Langerhans. *Ish. Brit. Med. J.*, 2: 1363, 1912.
- Ferry, C.B. Cholinergic link hypothesis in adrenergic neuro-effector transmission. *Physiol. Rev.*, 46: 420-456, July 1966, ref. 183.
- Gallagher, T.R., Hellman, L., Finkelstein, J. et coll. Hyperthyroidism and cortisol secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 919, 1972.
- Goestche, E.N. Methods in the diagnosis of thyroid disorder. Pathological and clinical New York J. M., 18: 259, 1918.
- Goldenberg, M., Crane, R.D. and Popper, H. Effect of intravenous administration of dextran macromolecular carbohydrate in animals. *Amer. J. Med.*, 5: 792, 1948.
- Goldfein, A., Zileli, S., Goodman, D. and Thorn, G. The estimation of epinephrine and norepinephrine in human plasma. *J. Clin. Endocr. and Metab.*, April 1961.
- Goldstein, S. and Killip, T. Catecholamine depletion in thyrotoxicosis effect of guanethidine on cardiovascular. *Dynamics*, 1962.
- Gione, P. M., Buzzizoli, G. and coll. Plasma and urinary catecholamine levels and thyroid activity in relation to cardiovascular changes in hyper and hypothyroidism. *Horm. Metab. Res.*, 6: 93, 1974.
- Harlan, W.R., Laslo, J. et Bogdonoff, M.D. and Estes, E.H. Jr. Alteration in free fatty acid metabolism in endocrine disorders. Part I: Effect of thyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 23: 33, 1963.
- Hale, C.N. and Hyams, D.E. Plasma concentration of glucose non esterified fatty acid, and insuline during oral glucose tolerance tests in thyrotoxicosis. *Lancet*, 2: 67-70, 1964.
- Hamada, N., Nosborn, I., Kunihiro Mimura Takashi and coll. Insulin secretion in patient with hyperthyroidism in relation to anormalitic in carbohydrate metabolism. *Endocrin. Japan*, 26(4): 471-479, 1979.

- Harris, T.S. Adrenal medullary and thyroid relationship. *Physiol. Rev.*, 44: 161, 1964.
- Harris, T.S. Adrenal medullary secretion in hyperthyroidism. *Lancet*, 1311-1312, 1961.
- Harper, H.A., Rodwell, V.W., Mayes, P.A. *Précis de biochimie*. Les Presses de l'Université Laval, 1982.
- Hopsu, V.K. Effects of experimental alterations of the thyroid function on the adrenal of the mouse. *Acta Endocrinol., Suppl. H8*, 1-87, 1960.
- Hökfelt, A. Plant noradrenaline and adrenaline in mamalian tissue. *Acta Physiol. Scand.*, 25: 92, 1951.
- Horstman, P. The effect of adrenaline on oxygen consumption in diabetes mellitus and hyperthyroidism. *Acta Endocrinol.*, 16: 233, 1954.
- Iversen, L.L, De Champlain, J., Glowinski, J. and coll. Uptake storage and metabolism of norepinephrine in tissues of the developping rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 157: 509, 1967.
- Iversen, M. Diabetes and myxoedema cases illustration: the antagonism between insulin and thyroid hormone. *Acta Med. Scand.*, 137: 217, 1950.
- Irvine, W.I., Toft, A.d. The diagnosis and treatment of thyrotoxicosis. *Clin. Endocrinol.*, 5: 687, 1976.
- D'Toro, A. and Plant, G.W.E. Effects of thyrotoxic materials and Vit. B<sub>12</sub> on the epinephrine content of adrenal. *Arch. Biochem.*, 41: 153, 1952.
- Joly, J. Les complications cardiaques de l'hyperthyroïdie et leur traitement. *Med. Hyg.*, 22: 651. *Il. Rev. Prat.* 20, 34: 55, 39, 1970.
- Johnson, D.G. Adenomedullary response to 2-desoxy-glucose in the hypothyroid enthyroid and hyperthyroid rat. *Acta Physiol. Scand.*, 65: 337, 1965.
- Jolin, T., Montés, A. The different effect thyroïdectomy KClO<sub>4</sub> and propylthiouracil on insulin secretion and glucose uptake in the rat. *Endocrinology*, 94: 1502, 1974.
- Joslin, E.P., Lahey, F.H. *Diabetes and Hyperthyroidism*. Am. J. Med. Sc., 1928.
- Kabadi, U.M. and Eisenstein, A.B. Glucose intolerance in hyperthyroidism, role of glucagon. *J. Clin. Endocrinology Metab.*, 50: 392-396, 1980.
- Krebs, H.A. Bovine ketosis. *Vet. Rec.*, 78: 187, 1966.
- Kramer, C.Y. Extension of multile range test to groups means with unequal numbers of replication. *Biometrics*, 12: 307-310, 1956.
- Kuschke, H.J. et coll. *Klinische Wochen Schweiz*, 44: 1297, 1966.
- Kosak, G.P. Diabetes and other endocrinologic disorders. In Marble A., White, P., Bradley, R.F., Krall, L.P. (eds.), *Joslin's Diabetes Mellitus*. 11th ed., Philadelphia, Lea et Febiger, p. 666, 1971.

- Lambert, B.A. Glucose metabolism in thyroid disease. *Acta Med. Scand.*, 178: 351-362, 1965.
- Landberg, L., De Champlain, Axelrod, J. Increased biosynthesis of cardiac norepinephrine after hypophysectomy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 165: 102, 1969.
- Leak, D. and coll. Adrenal medullary response to insuline hypoglycemia in hypothyroid patients. *J. Lab. Clin. Med.*, 60: 811-817, 1962.
- Loeb, J.N. Metabolic changes in the thyroid. In S. C. Werner, S.H. Ingbar (eds.), 1978.
- Linquette, M. et coll. Exploration thyroïdienne chez les diabétiques. *Am. Endocrinol.*, 27: 719, 1966.
- Linquette, M., Fossati, P., Decoux, M., Racadot, A. Recherche des facteurs thyroïdiques TSH et Lats dans les syndromes hyperthyroïdiens. Résultats personnels. *Actualités Endocr. La pitié*, 1968. Expansion édit. 1968, 263.
- Levey, G.S. Catecholamine sensitivity thyroid hormones and the heart are evaluation. *Am. J. Med.*, 50: 413, 1971.
- Levy, L.J., Adesman, J.J., Spergel, G. Studies on the carbohydrate and lipid metabolism in thyroid disease: Effects on glucagon. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 30, 1970.
- Malmejac, J. The activity of the adrenal medulla and its regulation. *J. Physiol. Rev.*, 44: 186, 1964.
- Malaisse, W.J., Malaisse Lagae F., McGraw, E.F. Effects of thyroid function upon insulin secretion. *Diabetes*, 16: 643-646, 1967.
- Macho, M. L., Ingbar, S.H. Effect of epinephrine on iodine and intermediary metabolism in isolated thyroid cells. *Endocrinology*, 87: 588, 1970.
- Mason, J.W. A review of psychoendocrine research on the pituitary-thyroid system. *Psychosom. Med.*, 30: 666-681, 1968.
- Marcel, J. et Valloton, M. Le cortex surrénalien. Dans Philip Meyer (ed.). *Physiologie humaine I*. Flammarion, 1977.
- Marecek, R.L., Feldman, J.M. Effect of hyperthyroidism on insulin and glucose dynamics in rabbits. *Endocrinology*, 92: 1604, 1973.
- Melander, A. Thyroid hormone secretion. Its regulation by metathyroidal amines. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 370, 1971.
- Menabrand, L.A., Wieland, O. The role of endogenous lipid in gluconeogenesis and ketogenesis of perfused rat liver. *Eur. J. Biochem.*, 10: 188, 1969.
- Metzger, B.E., Freinkel, N. Oral glucose tolerance curve and hypoglycemia in the fed state. *J. Med. New Eng.*, 280: 820-828, 10 April, 1969.
- Moran, N.C., Van der Shoot, J.B. Thyroid catecholamine interaction. In Tanz, R.D., Kavales, R. F. (edss). *Factor influencing myocardial contractibility*. New York Academic Press, 603, 1967.

- Mornex, R., Peyrin, L., Mme Gibaud, Pelletier, A. Épreuve d'adrélinurie provoquée dans les affections thyroïdiennes. *Am. Endocrinologie*, 1967.
- Nadeau, A., Morissette, J. Une nouvelle méthode simple de transformation linéaire de la courbe standard dans le dosage radioimmunologique de l'insuline. *Union médicale du Canada. Tome II*, mars 1973.
- Nicholls, M.G., Kioswki, A.J., Zweifler, S., Julius, M., Schork, A. and Greenhons, J. Plasma norepinephrine variation with dietary sodium intake. *Hypertension*, 2: 29-32, 1980.
- Nilsson, O.R., Kegedad, B. et Tefler, I. Insuline release and carbohydrate tolerance in hyperthyroid patient during non selective or selective B-adrenoceptor blockade. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, 93: 179-185, 1980.
- Nishigawa, Y., Hamada, N., Fujus and coll. Serum dopamine B-hydroxylase activity in thyroid disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 599, 1974.
- Nickerson, M., Inner, I.R. Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic. *The Pharmacological Basis of Therapeutic*. New York, Macmillan Publishing Co. Inc., 1975.
- North, R.H., Spaulding, S.W. Thyroid-catecholamine interaction. *Med. Clin. North Am.*, 59: 1123-1131, 1974.
- Oppenheimer, J.H., Surks, M.I. and Schwartz, H.L. The metabolic significance of exchangeable cellular thyroxine. *Recent Progress in Hormone Research*. Vol. XXV, Astwood edit., New York, Acad. Press, 1969.
- Okijama, F. and Ui, M. Adrenergic modulation insulin secretion in vivo dependant on thyroid states. *Am. J. Physiol.*, 234(2), 1978.
- Pirard, J. Action diabétogénique de la thyroïde. *Ann. Endoc.*, 26: 27, 1965.
- Peyrin, L., Mornex, R., Pellet, M. Adrélinurie provoquée au cours de l'hypoglycémie insulinique. *E. Clin. Biol.*, 81: 21-25, 1963.
- Rigg, D.S. Metabolism del yodo y regulacion de la function tiroidea. *Rev. med. Chile*, 79: 711-714, Nov. 1951.
- Rizack, M.A. Activation of an epinephrine sensitive lipolytic activity from adipose tissue of adenosine 3'5' phosphate. *J. Biol. Chem.*, 239-392, 1964.
- Renaud, A., Svedlike, R.C., Andrade, L.L. and Rodriguez, R.R. Metabolic and endocrine effects of long term thyroxine treatment. *Horm. Metab. Res.*, 10: 568-569, 1978.
- Rabinowitz, J.L. and Myerson, R.H. The effects of L triiodothyronine acid on the fatty acid composition of adipose tissue and on some metabolic parameters of obese individuals. *Pol. Arch. Med. Wew net*, 42: 497-505, 1969.
- Robertson, D., Johnson, R., Nies, Shand and Oates. Comparative assessment to stimuli that release neuronal and adrenomedulla catecholamines in man. *Circulation*, 59: 637-643, 1979.
- Sandler, R., Herrera, Freinkel, N. Internal standards in the estimation of acetyl-CoA in liver extracts. *J. Lipid Res.*, 8: 515-8, sept. 1967.

- Sekeris, C.E. and Karlson, P. Biosynthesis of catecholamines in insects. *Pharmacol. Rev.*, 18: 89, 1966.
- Sendrail, M., Blum, C.L. Les corrélations entre le pancréas insulaire et la thyroïde. *Journée de diabétologie. Hôtel-Dieu, Vol. I, H72, Paris, Flammarion ed., 1968.*
- Sendrail, M., Bazex, A., Bimes, C. Les médications cytologiques du pancréas insulaire au cours de la thyroxination. *C. R. Soc. Biol.*, 138: 685, 1944.
- Springfield, T. Noradrenaline. First symposium on catecholamines. *Pharmacologie Rev.*, 11, 1959.
- Staffer, S.S., Yiang, N.S. and Gorman, C.A. Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 587-589, 1973.
- Stauffacher, W., Vecchio, D.A. Insulinakturtät und immunologisch messbares Insulin im Pancreas und serum genetisch fettsüchtiger und hyperglykämischer mäuse. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 24: C53-4, 1966 (Ger.).
- Szepesi, B. and Freeland, R.A. Effect of thyroid hormone on metabolism. IV. Comparative aspects of enzyme reponses. *Am. J. Physiol.*, 216: 1054, 1969.
- Sterling, K. Thyroid hormone action at the cell level. *New England J. Med.*, 300: 117-123 et 173-177, 1979.
- Smals, A.G.N., Ross, H.A., Kloppenberg, P.W.C. Seasonal variation in serum T3 and T4 levels in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 998-1001, 1977.
- Sutherland, E.W., Rall, T.W., and Menon, T. Adenyl cyclase. I. Distribution, preparation and properties. *Pharmacol. Rev.*, 12: 265, 1960. *J. Biol. Chem.*, 237: 1220-1222, 1962.
- Sutherland, E.W., Murad, F., Chi, Y.M., Rall, T.W. The effect of catecholamines and cholinesters on the formation of adenosine 3'5' phosphate by preparation from cardiac muscle and liver. *Haravey Lect.*, 157: 17, 1962. *J. Biol. Chem.*, 237: 1233-1238, Apr. 1962.
- Sutherland, E.W. and Robison, G.A. The role of cyclic 3'5' AMP in responses to catecholamines and other hormones. *Pharmacol. Rev.*, 18: 145, 1966.
- Svedmyrn, N. Studies on the relationship between some metabolic effects of thyroid hormones and catecholamines in animals and man. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 68: 274, 1966.
- Shames, D., Berman, H. and Segal, S. The effects of thyroid disease on glucose oxydative metabolism. A multicompartmental analysis. *J. Clin. Invest.*, 47: 89a, 1968.
- Strumpf, W.E., Sar, M. Localization of thyroid hormone in the mature rat brain and pituitary. *In* Strumpf, W.E., Grant, L.D. (eds.). *Anatomical Neuroendocrinology.* New York, S. Karager A.G., 1975.
- Tu, I. and Nash, C.W. The influence of prolonged hyper and hypothyroid states on the noradrenaline and afflux states of tritiated noradrenaline. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 59: 74, 175.

- Vallotton, M.B. et coll. Distinction between idiopathic primary myxoedema and secondary pituitary hypothyroidism of the presence of circulating thyroid antibodies. *J. Clin. Endocr.*, 27: 1-10, 1967.
- Vaugan, M. Second symposium on catecholamines lipid metabolism. Introductory remarks. *Pharmacol. Review*, 8: 215, 1966.
- Vallance, R. and Owen, J. Synalbumin antagonism in obesity and maturity onset diabetes mellitus, *J. Ciba Found., Coll. Endocrin.*, 15, 217, 1964. *Diabetes* 13, 241, 1964.
- Wakin, K.G. and Essex, H.E. Comparison of circulatory effects of epinephrine and norepinephrine. *Circulation*, 5: 370-379, 1952.
- Watkin, J. Florentin, P. Action comparée de l'insuline et de la thyroxine sur les glandes endocrines. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 100: 111, 1929.
- Waldstein, S.S. Thyroid-catecholamines interrelation. *Am. Rev. Med.*, 17: 123, 1966.
- Weiner, N. Dans Pincus et coll. (eds.). *The Hormone*. CIBA Foundation Symposium, Churchill, Londres. Second symposium on catecholamines pharmacol., 1960. Rev. 18, No. 1, Partie I, 1966.
- Werner, S.C. Hyperthyroidism. In Werner, S.C., Ingbar, S.H. (eds.). *The Thyroid: A Fundamental Clinical Text*. 4th ed., New York, Harper and Row, p. 591, 1978.
- Woebber, K.A., Sobel, R.I., Ingbar, S. The peripheral metabolism of triiodothyronine in normal subjects and in patients with hyperthyroidism. *J. Clin. Invest.*, 49, 643, 1970.
- Wurtman, R.J. and Axelrod, J. First Latin-American Symposium on Catecholamines. *Buenos Aires Sci.*, 154: 680, 1966.
- Wurtman, R.J., Kopin, I.J. and Axelrod, J. Thyroid function and cardiac disposition of catecholamines. *Endocrinology*, 73: 63, 1963.
- Whybrow, P.C., Prange, A.J. Jr. A hypothesis of thyroid-catecholamine receptor interaction. Its relevance to affective illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1981, jan., 38(1): 106-113 (118 ref.). *Arch. psychiatry*, 38: 1981.
- Zile, M. and Lardy, H.A. Monoamino oxydase activity in liver of thyroid fed rats. *Arch. Biol. Chem. Biophys.*, 82: 411, 1959.