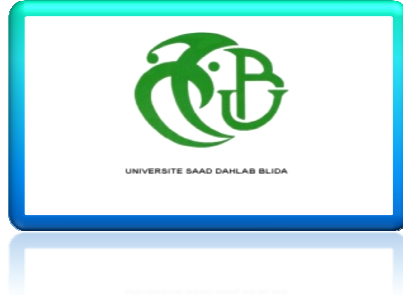


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA
FACULTE DES SCIENCES AGROVETERINAIRES ET BIOLOGIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN BIOLOGIE
CELLULAIRE ET MOLECULAIRE.

OPTION : BIOSIGNALISATION CELLULAIRE ET MOLLECUAIRE

IMMUNOLOGIE

THEME

**ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES DES
THYROIDITES LYMPHOCYTAIRES**

Présenté par : **SAOUDI Sabrina**

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme Boudali S. MAB USDB

Examinatrice : Mme Ben azouz F MAA USDB

Examinatrice : Mme Chakhma A MAA USDB

Promotrice : Mme Ait Younes S. Professeur en Anapathe CHU Mustapha
Bacha Alger centre

Blida, octobre 2013

Remerciements

Je remercie Dieu, le Tout-Puissant, maître des cieux et de terre, qui m'a permis de mener à bien ce travail. Qui m'a donné la force et le courage pour poursuivre mes études.

Je remercie mes très chers parents qui m'ont encouragé durant tout mon parcours scolaire qui m'ont aidé par leur amour, leurs compréhensions

Tout d'abord je tiens surtout à adresser mon plus vifs remerciements au professeur ait Younes S, qui m'a permis de réaliser ce travail sous sa direction. Je ne saurais jamais oublier sa disponibilité, son assistance et ses conseils judicieux.

Je remercie Mme SAADI L pour toute l'aide et l'encouragement qui m'a apporté.

Je remercie vivement Mme Boudali S, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Je remercie aussi Mme Benazouz F et Mme Chakhma A pour avoir bien voulu examiner ce travail.

Enfin un grand merci, à tout le personnel du service d'anatomo-pathologie de l'hôpital CHU Mustapha Alger centre.

J'ai énormément apprécié le séjour passé parmi eux.

Je remercie de tout qui ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci à vous tous.....

LISTE DES ABREVIATIONS

- T3 : triiodothyronine
- T4 : tétraiodothyronine
- Tg : la thyroglobuline
- HT : Les hormones thyroïdiennes
- TH : thyroidite de Hashimoto
- L : lévogyre
- TSH : thyrotrophine
- NIS : protéine transporteur d'iode
- TPO : la thyroperoxydase
- DIT : Di-iodothyrosine
- MIT : Mono-iodo-tyrosine
- TBG : la thyroxine-Binding Globulin
- TBPA ou TTR: Thyroxine Binding PreAlbumin
- TRH : Hormone de liberation de la thyrotropine
- EGL : acide gras libre
- TG : triglycéride
- HMG CoA : la β hydroxy- β -méthylglutaryl-coenzyme A
- OATP : les transporteurs polypeptidiques des anions organique
- CTHBP : protéines cytosolique de transport de la T₃
- TRs : récepteurs nucléaires thyroïdiens
- NcoR : Nuclear-receptor coRepressor
- SMRT : silencing Mediator for Retinoic acid and Thyroid hormone receptor
- SRC-1 : Steroid Receptor Coactivator 1
- AC anti-TPO : anticorps anti-thyroperoxydase.

- AC anti-Tg : anticorps anti-thyroglobuline.
- AC anti-RTSH : anticorps anti-recepteur thyrotrophine
- CD4+ : Cluster de différenciation 4.
- TPP : La Thyroïdite du post-partum

LISTE DES FIGURES

Figures	Titre	Page
Figure1	localisation anatomique, structure et irrigation de la glande thyroïde	4
Figure2	Ultrastructure de la thyrocyte	5
Figure3	histologie de la glande thyroïde : cellule folliculaire et cellule C	6
Figure4	structure de la rT ₃	7
Figure5	structure de la tyrosine, MIT, DIT, T ₃ et T ₄	9
Figure6	biosynthèse des hormones thyroïdiennes	10
Figure7	Régulation de la fonction thyroïdienne	12
Figure8	Organisation moléculaire des récepteurs des hormones thyroïdiennes	15
Figure9	Mode d'action des hormones thyroïdiennes	16
Figure10	Immunité cellulaire dans la thyroïdite de Hashimoto	19
Figure11	Inclusion en paraffine	25
Figure12	Confection des coupes	26
Figure13	Montage des lames	27
Figure III.1	Répartition selon le sexe	33
Figure III.2	Répartition selon l'âge	34
Figure III.3	Macroscopie	35
Figure 4.1	Thyroïdite d'Hashimoto : Parenchyme thyroïdien siège de nombreux follicules lymphoïdes à centre germinatif hyperplasique.	37
Figure 4.2	Thyroïdite d'Hashimoto : Parenchyme thyroïdien siège d'un infiltrat lymphocytaire modéré diffus ou en agrégats dissociant les vésicules thyroïdiennes.	38
Figure 4.3	Marquage cytoplasmique intense des cellules folliculaires et de la substance colloïde à l'anticorps anti-Thyroglobuline.	39
Figure 4.4	Marquage membranaire intense des lymphocytes B du centre germinatif folliculaire au CD20.	40
Figure 4.5	Marquage cytoplasmique intense des lymphocytes T au CD3 en périphérie du centre germinatif.	41

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
I. La glande thyroïde : structure et fonctions.....	4
1. Rappels anatomo-histologiques.....	4
2. Hormones thyroïdiennes.....	6
2.1. Structure.....	6
2.2. Biosynthèse et sécrétion.....	8
2.3. Transport.....	11
2.4. Régulation.....	11
3. Actions physiologiques des hormones thyroïdiennes.....	13
3.1. Effets sur la croissance et le développement.....	13
3.2. Effets sur le système cardiovasculaire.....	13
3.3. Effets métaboliques.....	13
4. Modes d'action des HT.....	15
4.1. Action nucléaire.....	15
4.2. Action extranucléaire.....	16
5. les Thyroïdites auto-immune :.....	17
5.1. Thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto.....	17
5.1.1. Causes.....	17
5.1.2. Symptômes.....	17
5.1.3. Anatomopathologie.....	18
5.1.4. Physiopathologie.....	18
-Immunité humorale.....	18
-Immunité cellulaire.....	19
5.1.5. Traitement.....	20
5.2. Thyroïdite du post-partum.....	21

5.3. Thyroïdite lymphocytaire chronique atrophiante.....	21
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES.....	23
II-1- Matériel	23
II-2- Méthodes.....	24
2.1. Techniques histopathologiques	25
2.1. Techniques immunohistochimiques.....	27
CHAPITRE III : RESULTATS.....	32
CHAPITRES IV : DISCUSSION.....	43
CONCLUSION.....	46
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXES	

LISTES DES TABLEUX

Tableau 1 Caractéristiques métaboliques des hormones thyroïdiennes.

Tableaux	Titre	Page
Tableau I	Caractéristiques métaboliques des hormones thyroïdiennes.	11
Tableau II.1	Caractéristiques des anticorps utilisés dans notre étude immunohistochimique	30
Tableau II.2	Les différentes solutions utilisées et leurs caractéristiques	30
Tableau III.1	Répartition de la pathologie thyroïdienne	32
Tableau III.2	Répartition histologique	32

INTRODUCTION

Les thyroïdites représentent des maladies thyroïdiennes couramment rencontrées en médecine. **(Portmann L., 2005)**, Leur diagnostic est l'un des plus difficiles de la pathologie. Les inflammations du corps thyroïde sont d'expression très polymorphe, Aiguës ou chroniques, d'expression sévère ou latentes, responsables de goitres ou d'atrophie de la glande, préservant l'athyroïdie ou à l'origine de dysthyroïdies, répondant à des étiologies diverses (infectieuses, auto-immunes ou médicamenteuses),

Les thyroïdites lymphocytaires chroniques auto-immunes sont subdivisées en :

- Thyroïdite de Hashimoto
- Thyroïdite atrophique
- Thyroïdite silencieuse (postpartum ou postabortum)

Toutes ces thyroïdites ont en commun un terrain familial, une prédisposition génétique, des facteurs favorisants environnementaux, la possibilité d'associations à d'autres maladies auto-immunes et sont caractérisées par la présence d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes thyroïdiens, en particulier d'anticorps antithyroperoxydase.

La thyroïdite de Hashimoto survient le plus souvent chez la femme, entre 30 et 60 ans. Cette maladie caractérisée par l'association d'une infiltration lymphocytaire diffuse de la glande thyroïde, d'anticorps antithyroïdiens dans le sérum et de signes cliniques de dysthyroïdie de type et d'intensité variable. **(Baili L et al., 2012)**. Est caractérisée par la présence d'anticorps antithyroïdiens : il s'agit d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) dans 90% de patients et d'anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG) dans 20-50% **(Singer, 1991)** et par un manque de sécrétions d'hormones thyroïdiennes **(Schmitz, 2000)**.

Le traitement repose sur l'administration d'hormones thyroïdiennes, à dose substitutive. Introduit précocement, au stade d'hypothyroïdie sub-clinique, il contribue à la régression du volume du goitre. Chez la femme jeune, il faut garder à l'esprit l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse et la nécessité d'augmenter la posologie du traitement dès le diagnostic de grossesse. **(Wemeau J.L., 2012).**

Notre travail se base sur les cas de thyroïdites lymphocytaires au service d'Anatomie et de Cytologie pathologiques du Centre Hospitalo-universitaire de Mustapha Alger Centre.

Il nous paraît intéressant d'étudier les aspects anatomo-cliniques d'une série de thyroïdites d'Hashimoto.

CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE

I. La glande thyroïde : Structure et fonction

1. Rappels anatomo-histologiques

La glande thyroïde apparaît au cours de la troisième semaine du développement embryonnaire et ne devient fonctionnelle qu'à partir de la onzième semaine du développement (**Wemeau, 2010**). C'est une glande endocrine située à la partie supérieure de la trachée, dans la région antérieure du cou, elle est formée de deux lobes latéraux réunis par un isthme (**Figure1**) (**Legrand, 1999**). La glande thyroïde mesure environ 5 cm de large, 5 cm de haut et 1,5 cm d'épaisseur. Ces dimensions sont plus importantes chez la femme que chez l'homme.

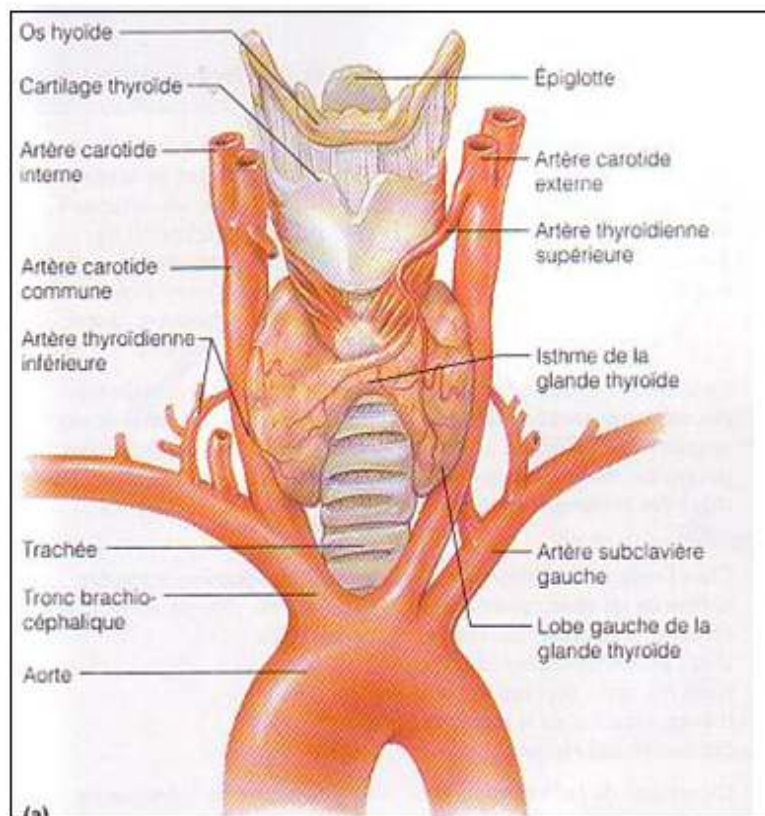


Figure 1 : localisation anatomique, structure et irrigation de la glande thyroïde (**Elaine-Marieb, 1999**).

L'unité de base morphologique et fonctionnelle de la glande thyroïde est la follicule, vésicule sphérique délimitée par un épithélium unistratifié contient des folliculaires dites cellules vésiculaires ou encore les thyrocytes (Vlaeminck-Guillem, 2003). Ces cellules responsables de la production d'hormones thyroïdiennes iodées : triiodothyronine (T3) et tétraiodothyronine (T4) à partir d'une prohormone, la thyroglobuline (Tg). La cellule folliculaire a une polarité nettement définie (Figure 2), son pôle basal repose sur la lame basale des follicules, en contact avec les capillaires, alors que son pôle apical, recouvert de microvillosités, se projette dans la colloïde.

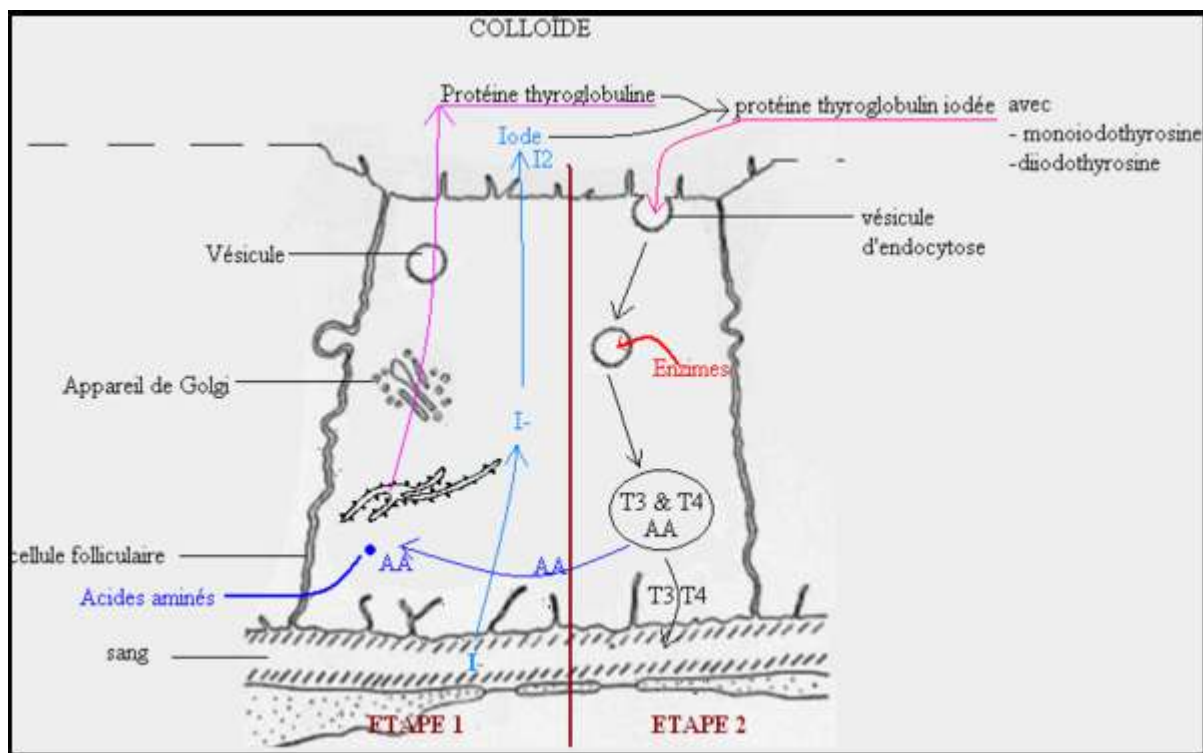


Figure 2 : Ultrastructure de la thyrocyte (Ingrand, 1999)

En état de repos, les follicules sont volumineux de diamètre de 200 à 300 μm revêtus d'un épithélium aplati et distendu par une colloïde abondante. Au contraire, en état d'hyperactivité les follicules sont plus petits de diamètre de 30 à 100 μm , bordés de cellules cylindriques et centrés par une lumière rétractée contenant une colloïde pale et peu abondante (Leclere et al., 2001).

La glande thyroïde contient aussi des cellules claires appelées cellules parafolliculaires (ou cellules C), plaquées contre la lame basale qui limite le follicule thyroïdien, et n'entrent

jamais en contact avec la colloïde, elles représentent moins de 1% du parenchyme thyroïdien total et élaborant une hormone nommée la calcitonine (Figure 3) (Gould et al., 1999).

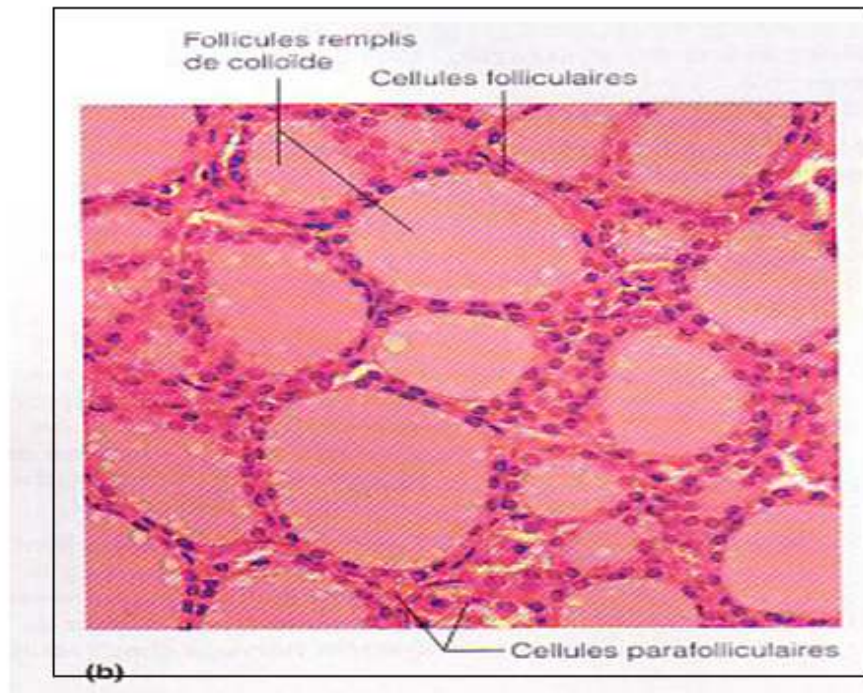


Figure 3 : histologie de la glande thyroïde : cellule folliculaire et cellule C (Elaine-Marieb, 1999).

2. Hormones thyroïdiennes

2.1. Structure

Les hormones thyroïdiennes (HT) sont dérivées de la forme lévogyre (L) d'un acide aminé, la tyrosine. Elles contiennent deux noyaux phénols, appelés anneaux interne et externe. Les six atomes de carbone qui constituent ces noyaux sont numérotés de 1 à 6 (ou 1' à 6' dans l'anneau externe) dans le sens antihoraire. Sur les anneaux sont branchés 3 ou 4 atomes d'iode (figure 5), sont ainsi produites la T_4 (3, 5, 3', 5' tétra-iodo-thyronine) par les follicules thyroïdiens, et la T_3 (3, 5, 3' tri-iodo-thyronine) qui n'est produite par la thyroïde

qu'en quantité réduite (20%), elle provient essentiellement (80%) de la désiodation de l'anneau externe de la T_4 par les tissus cibles périphériques (foie, rein, muscle et cerveau), sous la dépendance de 2 types d'enzymes, les 5' désiodases de type I et II. Cette production périphérique s'adapte aux conditions physiologiques (Vlaeminck-Guillem, 2003). La T_3 ainsi formée peut suivre deux voies différentes :

- ✓ Dans la circulation elle se confond avec la T_3 produite directement

par la thyroïde pour pénétrer et agir au niveau des tissus cibles.

- ✓ Au niveau des tissus elle exerce son action et va être ensuite

métabolisée et éliminée dans la circulation sous forme de catabolite (Martin et al., 2006).

La désiodation de l'anneau interne de la T_4 en 5 phénolique se fait par la désiodase de type III présente dans le système nerveux central, le placenta et la peau, elle inactive la T_4 en la convertissant en rT_3 (3, 3', 5' triiodotyronine ou rT_3) (Figure 4).

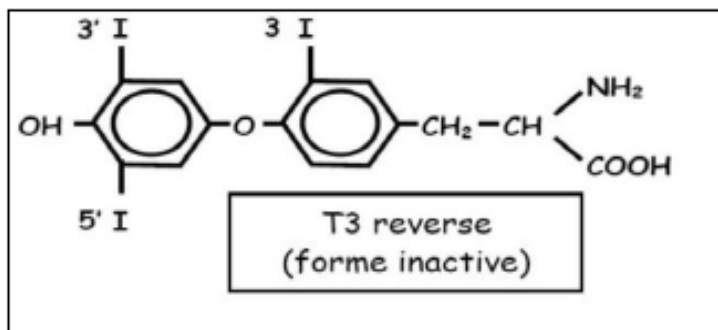


Figure 4 : structure de la rT_3 (Perez-Martin, 2007).

2.2. Biosynthèse et sécrétion

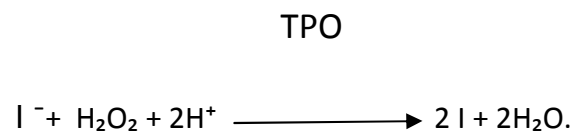
La synthèse des HT repose sur six processus interdépendants qui débutent lorsque la thyrotrophine (TSH) sécrétée par l'adénohypophyse se lie aux récepteurs des cellules folliculaires (figure 6)

2.2.1. Formation et sécrétion de la thyroglobuline (Tg)

La Tg est une protéine précurseur des HT synthétisée dans les thyrocytes et sécrétée dans la colloïde par l'exocytose des granules de sécrétion (**Elaine-Marieb, 1999**).

2.2.2. Captage et oxydation de l'iodure et transformation en iode

L'iode est d'origine alimentaire, la dose de 200 µg /jour paraît optimale. La forme absorbable de l'iode est l'iodure (I^-) ; l'absorption est réalisée au niveau de la muqueuse intestinale. Le captage des iodures dont les réserves sont faibles dans l'organisme (10 à 20 mg dans la thyroïde) (**Perez-Martin, 2007**) repose sur un transport actif par un symporteur de sodium et de l'iodure (NIS) (**Dai et al., 1996**) exprimé sur le pôle basal des cellules folliculaires (**Smanik et al., 1996**), car leur concentration intracellulaire est plus de 30 fois supérieure à celle du sang. Une fois à l'intérieur des cellules, les iodures (I^-) sont oxydés et convertis en iode (I_2) organique (**Elaine-Marieb, 1999**). L'oxydation de l'iode, stimulée par la TSH (**Dai et al., 1996**), nécessite la présence d'une enzyme spécifique, la thyroperoxydase TPO dont l'activité optimale requiert la présence d' H_2O_2 (**Perez-Martin, 2007**) selon la réaction suivante :



Au niveau du pôle apicale des thyrocytes, l' I_2 traverse la membrane vers la colloïde par un transporteur protéique actif : la pendrine (**Royaux et al., 2008**)

2.2.3. Iodation

Une fois formé, l'iode se lie à la tyrosine de la Tg. Cette réaction se produit dans la colloïde où elle repose sur l'action de TPO, dont l' H_2O_2 est un élément limitant. La liaison d'un iode à une tyrosine produit la monoiodotyrosine (MIT ou T_1) tandis que la liaison de deux iodures produit la diiodotyrosine (DIT ou T_2) (Figure 5).

2.2.4. L'union de T₂ et de la T₁

Des enzymes de la colloïde unissent la T₂ et la T₁. Deux molécules de T₂ forment la T₄, et l'union d'une molécule de T₁ et d'une molécule de T₂ forme la T₃ (figure 5). A ce stade, les hormones sont encore liées à la Tg (**Elaine-Marieb, 1999**).

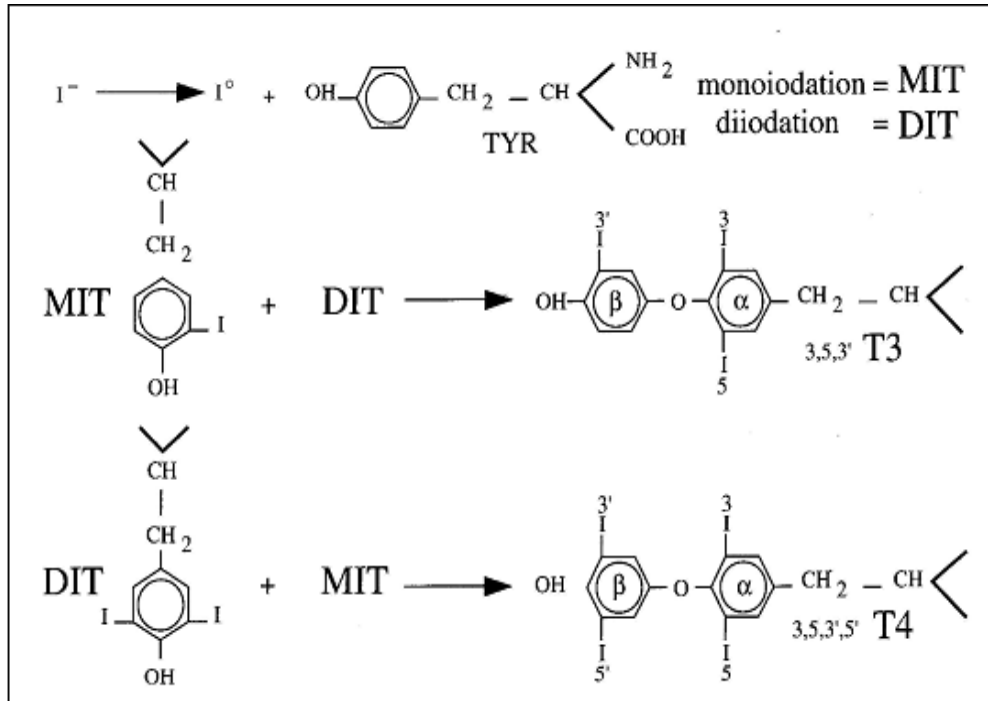


Figure 5 : structure de la tyrosine, MIT, DIT, T₃ et T₄ (**Perez-Martin, 2007**).

2.2.5. Endocytose de la colloïde

Les HT demeurent liées à la Tg de la colloïde jusqu'à ce qu'elle soient libérées par endocytose (**Hatipoglu Et Schneider, 1999**). La Tg internalisée est ensuite transférée vers un endosome tardif puis vers un lysosome (**Pacifico et al., 1995**).

2.2.6. Séparation et sécrétion des HT et recyclage de l'iode

A l'intérieur des lysosomes, des enzymes spécifiques séparent les hormones de la Tg. A la fin du processus de digestion, les lysosomes sont recyclés dans la thyrocyte et les HT se

diffusent passivement des thyrocytes vers la circulation sanguine, et la Tg est dégradée entièrement par d'autres enzymes protéolytiques. Les MIT et les DIT non utilisés pour la formation des HT sont également libérés ; elles sont rapidement décomposées en résidus tyrosine et en ions iodures par une iodotyrosine désiodase microsomique (**Christensen et Birn, 2002**). Une partie de la T₄ est désiodée en T₃ avant sa sécrétion plasmique sous l'action de désiodation de type I et II (**Martin et al., 2006**).

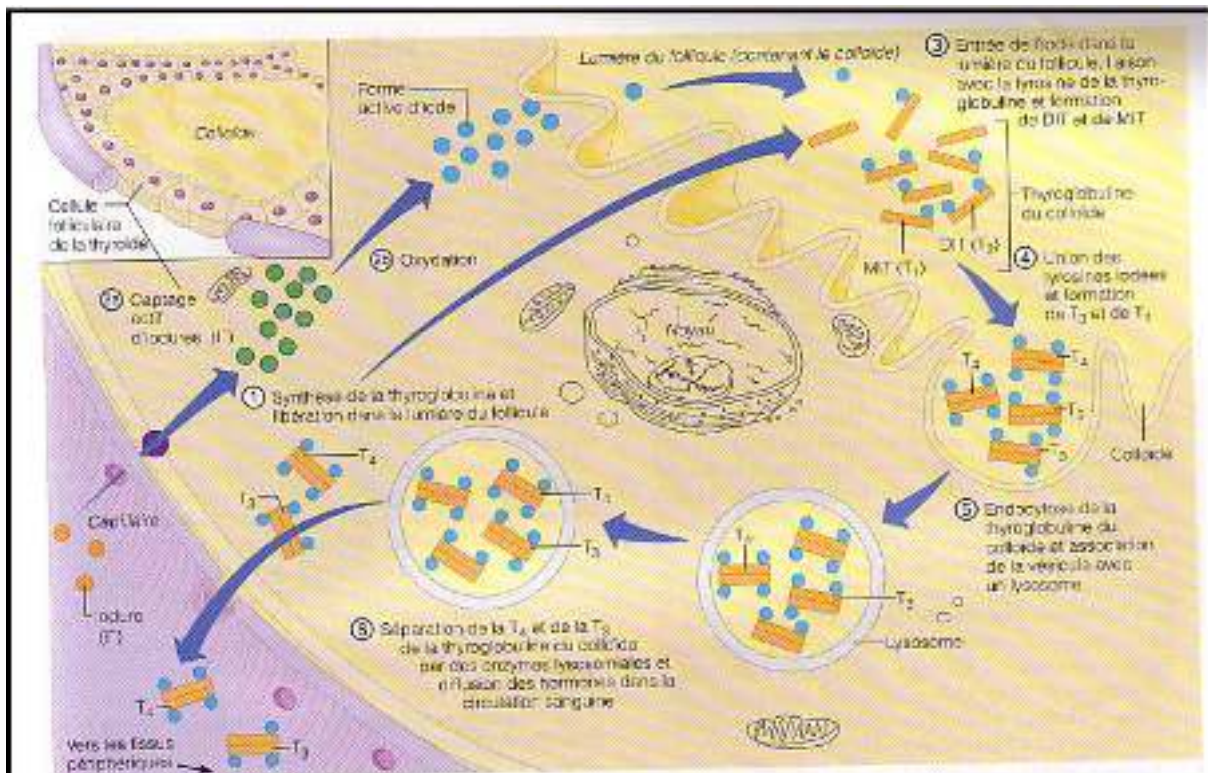


Figure 6 : biosynthèse des hormones thyroïdiennes (**Elaine-Marieb, 1999**).

2.3. Transport

Les HT sont hydrophobes, elles doivent se lier à des protéines de transport synthétisées dans le foie : la thyroxine-Binding Globulin (TBG), l'Albumine et la Transthyrétine ou Thyroxine Binding PreAlbumin (TTR ou TBPA) pour atteindre leurs organes cibles. En effet, la fraction libre, même minoritaire (0.02% de la T₄ et 0.3% de la T₃) représente la fraction active (**Criqui, 2006**). La T₃ et la T₄ diffèrent par de nombreuses caractéristiques qualitatives et quantitatives (**tableau I**).

Tableau I : Caractéristiques métaboliques des hormones thyroïdiennes

	T4	T3
Concentration plasmatique (nmol/l)	100	2
Volume de distribution (litres) (sujets de 60 Kg)	9	37
Quantité totale d'hormone dans l'organisme (n moles)	900	74
Période biologique (jours)	6	1

(Ingrand, 1999)

2.4. Régulation

La régulation de la sécrétion des HT se fait à 3 niveaux : l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde (figure 7). Par ailleurs, le statut nutritionnel influence également la fonction thyroïdienne et en particulier le catabolisme des hormones (**Perez-Martin, 2007**).

La TRH est un tripeptide, synthétisé au niveau de diverses régions du cerveau (**Yamada et al., 1990**), et libéré sous la dépendance des afférences neuronales hypothalamiques (α -noradrénaline et dopamine) et extra-hypothalamique (T_3 et T_4) dans le système porte-hypophysaire et transporté vers l'hypophyse antérieure pour exercer son action sur les thyrocytes en induisant la sécrétion des HT dans le sang (**Chiamolera et Wondisford, 2009**).

Ces dernières peuvent exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et ainsi une diminution de leurs propres concentrations plasmatiques (**Leclere et al., 2001**).

En plus de ce système de régulation TRH et TSH, l'iodure peut induire la sécrétion des HT. A forte dose, l'iode inhibe la plupart des réactions de biosynthèse des HT depuis la captation des iodures jusqu'à la sécrétion de T_4 et T_3 c'est l'effet de Wolf-Chaikoff. Si on poursuit l'apport iodé excessif, un échappement se produit et la synthèse reprend. La carence iodée marquée et prolongée aboutit à une diminution du taux des HT circulantes qui stimule la production hypophysaire de la TSH (**Perez-Martin, 2007**).

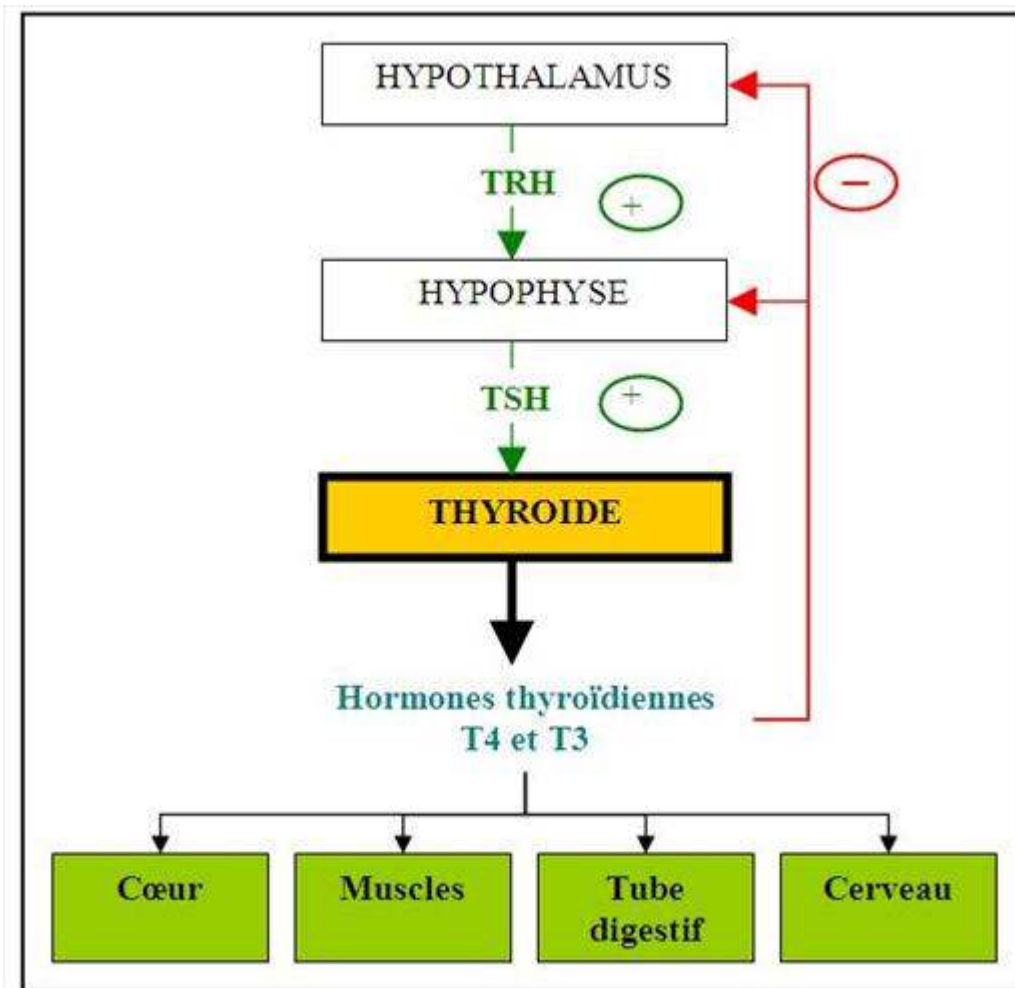


Figure 7 : Régulation de la fonction thyroïdienne (Julie Rigaut, 2010)

3. Actions physiologiques des hormones thyroïdiennes

3.1. Effets sur la croissance et le développement

Dans l'os, elles apparaissent plus nécessaires à l'ossification qu'à la croissance (Bassett et al., 2007). Dans le système nerveux, les HT jouent un rôle fondamental dans la différenciation et la migration neuronale, la différenciation gliale et la synaptogenèse (Leonard, 2008).

3.2. Effets sur le système cardiovasculaire

Les HT agissent au niveau de cardiomyocyte en régulant la transcription d'un certain nombre de gènes et le fonctionnement des canaux ioniques. Au niveau du système cardiovasculaire, les HT exercent leurs effets chronotrope (accélération de la fréquence

cardiaque), dromotrope (augmentation de la vitesse de conduction), inotrope (augmentation de la contractilité) et lusitrope (accélération de la relaxation diastolique) positifs, elles abaissent les résistances vasculaires systémiques et améliorent le retour veineux. L'ensemble de ces effets aboutit donc à une augmentation du débit cardiaque (**Klein et Ojamaa, 2001; Kahaly et Dillmann, 2005 ; Vinzio et al., 2005**). Les HT favorisent le développement et le fonctionnement du muscle cardiaque (le métabolisme de la créatine et la contraction) (**Elaine-Marieb, 1999**).

3.3. Effets métaboliques

3.3.1. Effets sur le métabolisme basal

Les HT et en particulier la T_3 , stimulent la calorigénèse. Ce phénomène implique une augmentation de consommation d'oxygène dans tous les tissus et la production de chaleur par l'organisme (**Silva, 1995**), elles favorisent la synthèse des sous unités de l'ATPase qui intervient probablement dans la dépense énergétique (**Martin et al., 2006**).

3.3.2. Actions sur le métabolisme glucidique

Les HT sont hyperglycémiantes en accélérant notamment l'absorption de glucose et de galactose et en accroissant la glycolyse. Elles stimulent également l'utilisation cellulaire du glucose et sa captation par les tissus adipeux et le muscle (**Yen, 2001**).

3.3.3. Effets sur le métabolisme lipidique

Les HT stimulent la synthèse des lipides, leur mobilisation et leur catabolisme. En fait, elles favorisent la dégradation que la synthèse ; la lipolyse est augmentée dans le tissu adipeux. Elles induisent une oxydation des acides gras libres (AGL) qui pouvaient jouer un rôle dans leur effet thermodynamique. La synthèse hépatique des triglycérides (TG) est accrue, certainement en raison de la disponibilité des AGL, ainsi que de glycérol mobilisé à partir du tissu adipeux.

Simultanément, l'élimination des TG depuis le plasma est accélérée, probablement par augmentation de l'activité de lipoprotéine lipase. Les HT diminuent également les concentrations du cholestérol dans le plasma de diverse manières ; la synthèse du cholestérol est augmentée au stade de conversion de la β hydroxy- β -méthylglutaryl-coenzyme A (HMG CoA) en mévalonate, mais son élimination est d'avantage stimulée que sa synthèse, dont elle

s'exerce à deux niveaux : l'excrétion du cholestérol et sa conversion en acides biliaires. Les HT favorisent aussi le renouvellement des transporteurs LDL (**Martin et al., 2006**).

3.3.4. Effets sur le métabolisme protéique

Les HT stimulent l'anabolisme protéique en de nombreux tissus, en particulier le foie ; elles induisent la synthèse d'ARNm et accroissent l'activité transcriptionnelle et l'incorporation des acides aminés dans les ribosomes (**Leclere et al., 2001**).

3.3.5. Effets sur le métabolisme des vitamines

Les HT augmentent la synthèse des vitamines liposolubles et hydrosolubles et des coenzymes dont elles sont dérivées (**Martin et al., 2006**).

4. Mode d'action des HT

Les HT libres traversent les membranes plasmiques de leur organes cibles par les transporteurs polypeptidiques des anions organique (OATP). Présente dans le cytoplasme, la T_3 se lie avec des protéines cytosolique de transport de la T_3 (CTHBP) et est véhiculée vers le noyau (**Ashizawa et al., 1992**).

4.1. Action nucléaire

Au niveau du noyau Les HT se fixent sur des récepteurs nucléaires thyroïdiens (TRs). L'affinité de la T_3 pour les TRs est beaucoup plus forte que celle pour la T_4 . Les TRs se lient à des séquences spécifiques de l'ADN, les TREs, au niveau des promoteurs des gènes cibles des HT (**Yen, 2001**). En absence de la T_3 , l'activité transcriptionnelle intrinsèque des TRs est inhibée, en raison de la liaison à des corépresseurs comme NcoR (Nuclear-receptor coRepressor) ou SMRT (silencing Mediator for Retinoic acid and Thyroid hormone receptor) qui empêchent la fixation de la machinerie transcriptionnelle sur le promoteur du gène cible.

La liaison de la T_3 sur le TR permet le relargage des corépresseurs et la fixation d'un nouveau complexe protéique, constitué de coactivateurs tels que SRC-1 (Steroid Receptor Coactivator 1) (figure 10).

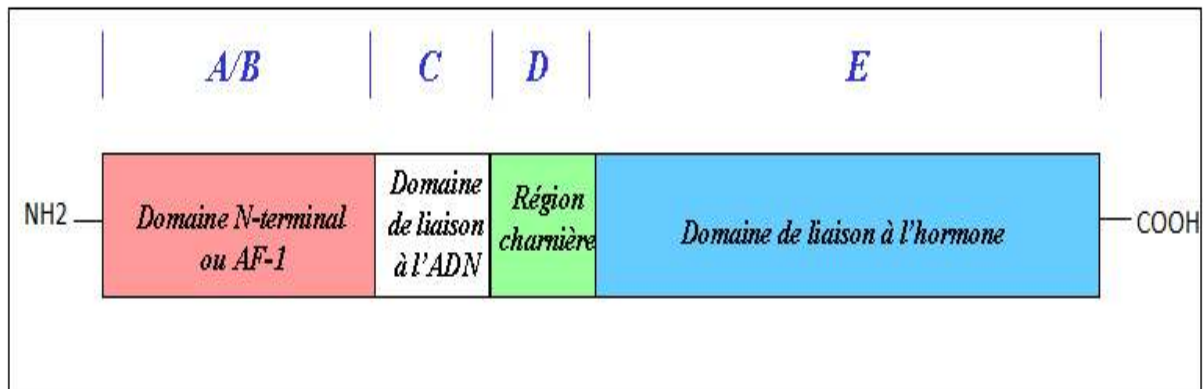


Figure 8 : Organisation moléculaire des récepteurs des hormones thyroïdiennes (Au-Fliegner et al., 1993)

4.2. Action extranucléaire

L'action non génomique des HT débute par l'intermédiaire des récepteurs extranucléaires à la surface de la cellule de la cellule cible, et peut s'exercer sur la mitochondrie, en induisant l'expression de protéines mitochondriales impliquées dans les réactions enzymatiques énergétiques de la mitochondrie (Psarra et Sekeris, 2009).

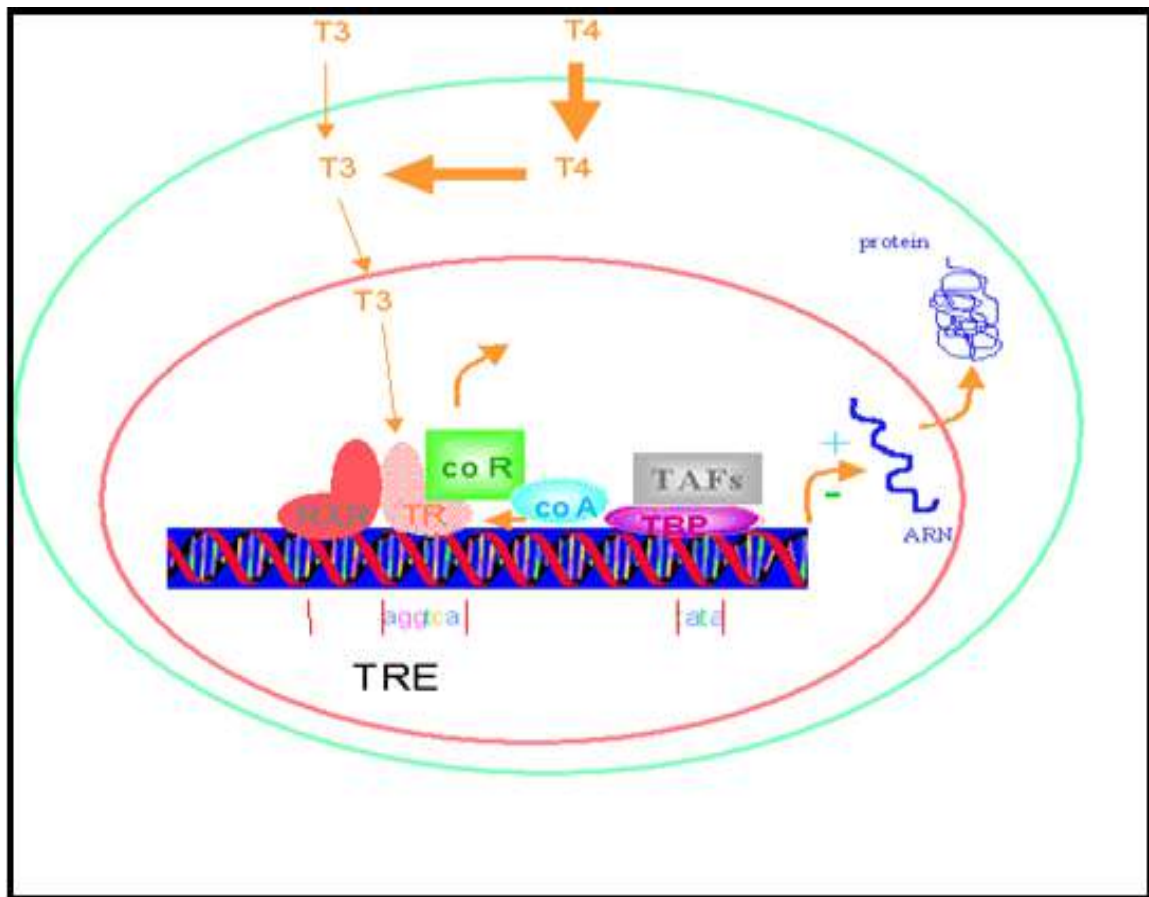


Figure 9 : Mode d'action des hormones thyroïdiennes (Sterling, 1991).

5. Thyroïdites auto-immune

5.1. Thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto ou la thyroïdite lymphocytaire chronique est une maladie auto-immune connue depuis un siècle. Elle porte le nom du japonais qui en a décrit. (Guillet, 2001) La thyroïdite de Hashimoto est spécifique d'organe la plus fréquemment observée. Elle est caractérisée par l'association d'une infiltration lymphocytaire diffuse de la glande thyroïde, d'anticorps antithyroïdiens dans le sérum et de signes cliniques de dysthyroïdie de type et d'intensité variable. (Baili L et al., 2012). Est caractérisée par la présence d'anticorps antithyroïdiens : il s'agit d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) dans 90% de patients et d'anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG) dans 20-50% (Singer, 1991) et par un manque de sécrétions d'hormones thyroïdiennes (Schmitz, 2000).

5.1.1. Causes de la thyroïdite de Hashimoto

Plusieurs causes sont décrites :

- Défaut congénital (absence de la glande thyroïde à la naissance).
- Ablation chirurgicale de la glande thyroïde (traitement du cancer de la thyroïde).
- Affection de l'hypophyse ou l'hypothalamus
- Thyroïdite post-partum
- Infection bactérienne ou virale de la glande (**Gariépy, 2007**).

5.1.2. Symptôme de la maladie de Hashimoto

Les symptômes de la thyroïdite de Hashimoto sont similaires à ceux de l'hypothyroïdie en général, qui sont souvent subtiles. Ils ne sont pas spécifiques et sont souvent attribués au vieillissement. Les patients ayant une hypothyroïdie légère peut avoir aucun signe ou symptôme.

- Fatigue
- Dépression
- Gain de poids modeste
- Intolérance au froid
- La somnolence excessive
- Cheveux secs et épais
- Constipation
- La peau sèche
- Crampes musculaires
- L'augmentation des taux de cholestérol
- Diminution de la concentration
- Maux et des douleurs vagues
- Enflure des jambes

Comme l'hypothyroïdie devient plus sévère, il peut y avoir

- Les poches autour des yeux,
- Un ralentissement du rythme cardiaque,

- Une baisse de la température du corps, et l'insuffisance cardiaque. **(Ruchi M et al., 2012).**

5.1.3. Anatomopathologie

Une forme plus modérée de maladie de Hashimoto peut correspondre à une thyroïdite focale, caractérisée par une destruction modérée et locale de l'architecture thyroïdienne normale, avec un infiltrat lymphocytaire focal, préservant des zones folliculaires normales et fonctionnelles. Un certain degré de fibrose est souvent associé **(Amino N et al., 1982).**

5.1.4. Physiopathologie

La thyroïdite de Hashimoto, maladie auto-immune spécifique d'organe, est la conséquence d'une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux.

Les mécanismes immuno pathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale.

-Immunité humorale

L'activation des cellules B provenant de thyroïde de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto est montrée par leur capacité à sécréter spontanément in vitro des anticorps anti-thyroïde

*Les anticorps anti-TPO, qui sont majoritairement des immunoglobulines (Ig) G1 et des IgG3, peuvent inhiber l'activité de l'enzyme Entraîner la lyse des thyrocytes, soit par activation du complément, soit par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) **(Chiovato L et al., 1993).**

*Les anticorps anti-Tg n'ont pas d'effet cytotoxique.

Ils peuvent former avec la Tg des complexes immuns fixés in situ ou circulants, mais leur rôle pathogène n'est pas clairement établi **(Tomer Y, 1997).**

*Les anticorps anti-RTSH peuvent stimuler ou bloquer ces récepteurs.

Dans les thyroïdites auto-immunes, deux types d'anticorps bloquants ont été individualisés, inhibant la synthèse hormonale et responsable d'une hypothyroïdie, ou inhibant la croissance cellulaire conduisant à une atrophie thyroïdienne.

Ces anticorps bloquants reconnaissent plutôt des épitopes proches de l'extrémité C-terminale (Nagayama Yet al., 1991). Enfin, les anticorps anti-NIS peuvent inhiber le captage de l'iode.

-Immunité cellulaire

Les cellules T jouent un rôle important dans la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes. Les lymphocytes T sont vraisemblablement au premier plan des mécanismes d'activation des cellules B et T auto-réactives effectrices, avec la mise en évidence de plusieurs types de clones T CD4+ spécifiques pour certains antigènes tels que la Tg et plus récemment la TPO. Les cellules Th1 prédominent (Fisfalen ME et al., 1997)

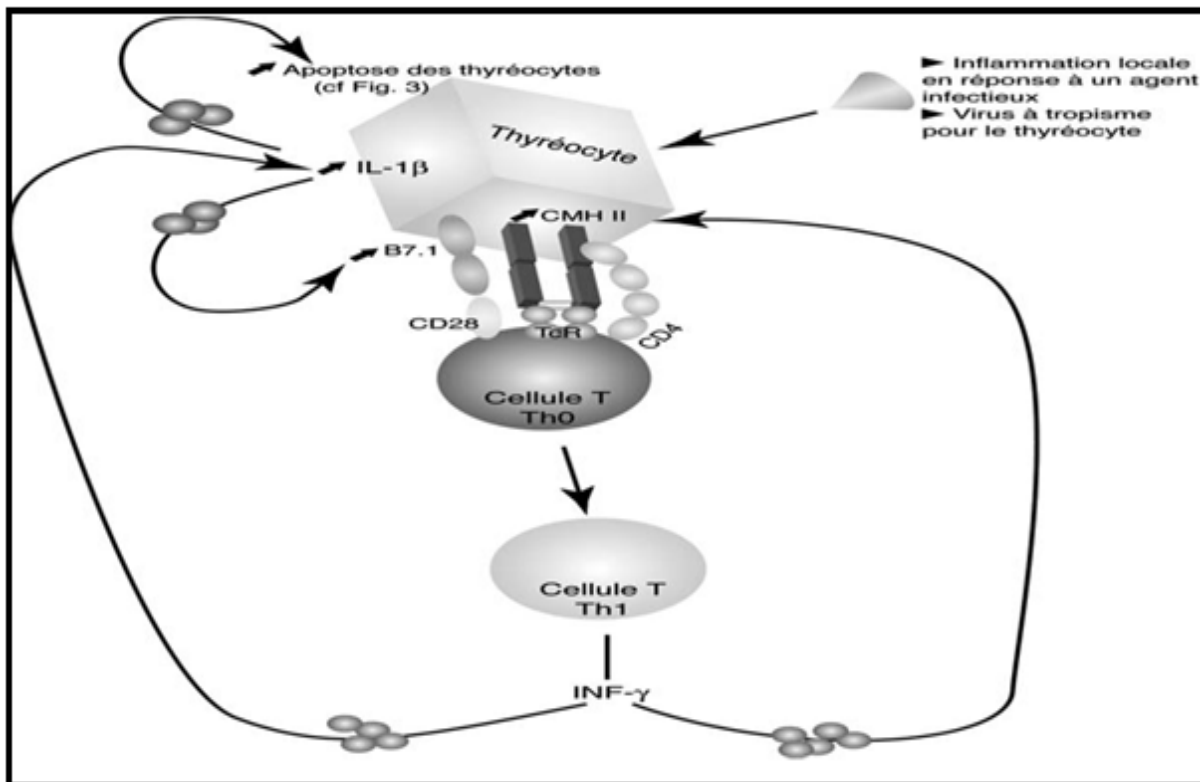


Figure 10: Immunité cellulaire dans la thyroïdite de Hashimoto. (Duron F et al., 2004)

5.1.5. Traitement

Souvent, la thyroïdite auto-immune peut être asymptomatique ou ne peut pas exiger un traitement médical. Dans les cas où les symptômes deviennent gênants, thyroïdite auto-immune peut être traitée avec une hormone thyroïdienne synthétique, tels que la lévothyroxine (Levoxyl , Synthroid). Dans certains cas, auto-immunes symptômes de la maladie de la thyroïde, telles que le goitre, peut se résoudre au fil du temps.

5.2. Thyroïdite du post-partum

La Thyroïdite du post-partum (TPP) est une variété de thyroïdite silencieuse, définie comme une dysfonction thyroïdienne transitoire ou permanente survenant dans la première année suivant un accouchement et due à une inflammation thyroïdienne d'origine auto-immune (**Muller AF et al., 2001**). Elle peut aussi survenir après une fausse couche (**Stagnaro-Green A, 1992**). Elle est caractérisée par la survenue quelques semaines après l'accouchement d'une thyrotoxicose modérée et fugace, suivie d'un retour à l'euthyroïdie, puis d'une phase d'hypothyroïdie plus ou moins symptomatique et prolongée. Il existe en général un petit goitre homogène et ferme. La présence d'anticorps antithyroperoxydase permet le diagnostic. A la phase de thyrotoxicose, la scintigraphie est blanche (du fait de la lyse des thyrocytes) et la thyroïde est hypoéchogène. L'évolution peut se faire vers le retour à l'euthyroïdie ou la persistance d'une hypothyroïdie définitive. La récidive après chaque grossesse est possible (**Wemeau, 2012**).

5.3. La thyroïdite atrophique

La thyroïdite atrophique est la première cause des hypothyroïdies acquises de l'adulte. Elle survient électivement chez la femme après la ménopause, ou à distance des accouchements, mais n'épargne pas l'homme et l'enfant. Elle peut constituer l'évolution ultime d'une thyroïdite de Hashimoto passée initialement inaperçue. L'hypothyroïdie peut être de degré variable et les anticorps anti-thyroperoxydase sont assez constamment retrouvés. L'hormonothérapie thyroïdienne substitutive est indiquée à vie (**Wemeau, 2012**).

CHAPITRE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES

II-1- Matériel

Notre travail porte sur étude rétrospective de 247 cas thyroïdectomies colligées au service d'Anatomie et de Cytologie pathologiques du Centre Hospitalo-universitaire Mustapha Alger Centre, sur une période de deux ans (de 2011 jusqu'à 2012).

Les paramètres étudiés (renseignements cliniques) sont recueillis à partir des fiches de renseignements accompagnant les prélèvements.

Les sujets

Ils sont représentés par les 247 cas regroupant toute la pathologie thyroïdienne. Cette dernière inclus 24 cas de thyroïdite lymphocytaire répartis en 20 femmes et 4 hommes. ces patients sont de sexe et d'âge différents.

Les paramètres sont :

- L'âge
- Le sexe
- Les signes cliniques
- Examen anatomopathologique
 - Etape macroscopique (taille, aspect)
 - Etape microscopique

Echantillonnage

Les prélèvements ont été obtenus à partir de pièce opératoire. Ces prélèvements ont été mis dans des flacons contenant un liquide fixateur, le formol dilué à 10%, ensuite, acheminés vers le laboratoire d'anatomie pathologie dans un bref délai, accompagnés d'une fiche de renseignement correspondante au patient et remplie par le médecin préleveur.

Appareillage (Annexe 1)

Verrerie et autres matériel (Annexe 1)

Réactifs et solutions (Annexe 1).

II-2-Méthodes

A leur arrivée au laboratoire, les prélèvements tissulaires fixés au formol tamponné à 10%, ont été identifiés grâce à la fiche de renseignement et enregistrés avec attribution d'un matricule qui suivra la prélèvement durant toutes les étapes technique jusqu'à l'archivage de comptes rendus, des blocs en paraffine et des lames.

La fixation permet de préserver les tissus dans un état aussi proche que possible de leur état vivant, à savoir la conservation des structures et des constitutions cellulaires et leur immobilisation. Elle s'oppose à l'autolyse tissulaire et à la putréfaction ; ainsi les tissus subiront et supporteront toute manipulation.

II.2.1. Examen macroscopique

La description macroscopique est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire. La pièce est examinée, mesurée, palpée par un médecin anatomopathologiste, et ensuite mis directement dans des cassettes en plastique préalablement numérotées (chaque numéro correspondant au patient pour une date donnée).

II.2.2. Examen microscopique

Pour pouvoir réaliser l'étude histologique sous microscope photonique, il faut pratiquer de coupes fines au sein des prélèvements. La résistance des tissus à la pression de l'arête de l'instrument coupant (lame) n'est pas suffisante et entraîne des détériorations qui rendent l'observation microscopique inexploitable. Pour cette raison, il est nécessaire de suivre un protocole permettant de mieux rigidifier les tissus, dont les étapes sont les suivantes :

2.2. Techniques histopathologiques

2.2.1. Fixation

Les cassettes contenant les prélèvements sont émergées rapidement dans un fixateur le formol tamponné à 10%. C'est une étape qui permet l'immobilisation des structures cellulaires dans un état aussi proche que possible de l'état vivant.

2.2.2. Circulation

La nécessité de changer le liquide a donné lieu à l'élaboration d'une opération appelée circulation, qui se fait grâce à un automate, elle s'effectue en trois étapes :

- Déshydratation : elle est réalisée par un passage des cassettes dans six bains d'alcool éthylique de concentration croissante (75°, 80°, 85°, 90°, 95°, 100°). Chaque bain dure une heure, tant dis que le cinquième et le sixième bain durent deux heures chacun.
- Eclaircissement : se fait grâce à un passage dans trois bains de xylène de cinq heures (deux bains de 1h30 chacun et un de 2 heures).
- Imprégnation : les prélèvements sont imprégnés dans la paraffine liquéfiée qui remplace le xylène.

II.2.3. Inclusion ou enrobage

L'inclusion est procédée manuellement dans un appareil d'inclusion, conduit à la mise en disposition de blocs en paraffine contenant les tissus qui serviront à la réalisation des coupes fines.



Figure 11 : inclusion en paraffine

II.2.4. Confection des coupes

Elle se fait grâce à un microtome rotatif qui permet l'obtention de rubans de $3\mu\text{m}$ d'épaisseur. Les coupes sont ensuite déposées à la surface d'un bain marie réglé à 50°C puis montées sur lames silanisées. Les lames sont mises dans l'étuve à 60°C afin d'éliminer le maximum de paraffine du prélèvement et d'augmenter l'adhérence des coupes.



Figure 12 : confection des coupes

II.2.5. Coloration des coupes (Coloration Hématoxyline-Eosine H&E)

C'est une coloration de routine. Le colorant basique, l'hématoxyline, colore les structures acides en bleu violacé. Les noyaux, les ribosomes et le réticulum endoplasmique rugueux ont une forte affinité pour ce colorant en raison de leur richesse en ADN et en ARN.

En revanche, l'éosine est un colorant acide qui colore les structures basiques en rouge ou en rose. La plupart des protéines cytoplasmiques sont basiques, le cytoplasme des cellules apparaît habituellement coloré en rose ou en rouge rosé. En général, lorsque la coloration par l'H&E est appliquée à des cellules animales, les noyaux sont colorés en bleu violet et les cytoplasmes en rose ou rouge.

Cette coloration rend visible les structures cellulaires et tissulaires : d'une part, elle accentue le contraste pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation histologique, d'autre part, elle permet d'établir le type histologique de la tumeur. En effet les

colorants sont hydrophiles, tandis que la paraffine est hydrophobe, pour cette raison la coloration des coupes comporte une étape de déparaffinage et de réhydratation.

II.2.6. Le montage des lames

Les lames sont montées pour préserver les colorations (plus difficile avec les marquages, pour lesquels on utilise généralement des photos). Les lames sont déshydratées grâce à des bains en toluène, puis on colle des lamelles de verre par-dessus (grâce à des résines synthétiques) afin de préserver les préparations. Les lames ainsi montées peuvent être conservées pendant plusieurs dizaines voire plusieurs centaines d'années.

Ces techniques sont cependant mises en défaut pour un certain nombre d'analyse, car l'alcool dissout les graisses.



Figure 13 : montage des lames

II.2.7. Interprétation au microscope

La lecture des lames se fait par un anatomopathologiste à l'aide d'un microscope photonique aux différents grossissements : X40, X100, X400.

Nous avons revu les lames des différents cas de notre série.

2.3. Techniques immunohistochimiques

Les techniques immunohistochimiques permettent de localiser des antigènes dans des tissus, cellules, organites cellulaires, bactéries, virus, etc. Le réactif principal est un anticorps dirigé contre l'antigène à marquer ; des traceurs (molécules fluorescentes, enzymes etc) fixés directement ou indirectement sur l'anticorps permettent de visualiser la réaction.

L'immunohistochimie est née à la fin des années 1930 - début des années 1940 : pour la

première fois en effet des anticorps marqués avec un traceur fluorescent, la fluoresceine, étaient utilisés pour révéler des antigènes cellulaires. Plusieurs méthodes sont utilisées, dont celle réalisée dans notre étude, la *Méthode streptavidine-peroxydase* ; elle consiste à mettre en évidence un antigène grâce à la fixation d'un anticorps primaire puis celle d'un anticorps secondaire biotinylé. Ce dernier fixe ensuite la streptavidine (avidine élaborée par *Streptomyces avidinii*) complexée à la peroxydase grâce à la grande affinité de la streptavidine pour la biotine

II.1. Mode opératoire

□ Déparaffinage et réhydratation

Les rubans sont étalés dans un bain-marie contenant de l'eau distillée et sont ensuite recueillis sur des lames silanisées. La particularité de ces lames est le fait qu'elles soient recouvertes de silane qui est une sorte de colle, ce qui empêche le décollement des tissus lors du prétraitement créant ainsi des liaisons hydrophobes entre le tissu et la lame. Les lames sont ensuite mises dans une étuve à 90° pendant une nuit pour faire fondre la paraffine puis placées dans 3 bains de xylène pendant 5mn chacun pour éliminer toute trace de paraffine qui se trouve encore dans l'échantillon. Par la suite on fait passer les lames dans 3 bains d'alcool à concentration décroissante (100%-90%-70%) de 5mn chacun afin de réhydrater le tissu sans pour autant créer un choc. Enfin pour le blanchissement, les lames sont mises dans de l'eau distillée.

□ Démasquage antigénique

Le démasquage antigénique sert à augmenter l'affinité de l'anticorps envers son antigène en utilisant une solution de démasquage « Target Retrieval Solution » (TRS) à pH entre 6 et 9 appliquée sur les lames pendant 40mn. Ces dernières sont ensuite mises dans un bain-marie à 95° pendant 40mn, refroidies sur la paillasse pendant 20 mn puis transférées dans un bain d'eau distillée deux fois (2x5 mn) et enfin lavées dans du « Tris Buffered Saline » (TBS) pendant 5mn.

□ Immunomarquage

L'immunomarquage est une étape qui sert à marquer un antigène recherché par l'utilisation d'un anticorps primaire dirigé contre cet antigène et un anticorps secondaire dirigé contre le

premier anticorps et qui est couplé à un révélateur. Les coupes sont cerclées avec un marqueur DAKO PEN afin que les anticorps restent concentrer sur l'échantillon du fait que ce marqueur créé un milieu hydrophobe pour le réactif. Les peroxydases endogènes sont bloquées avec une quantité suffisante d'eau oxygénée (H₂O₂) qui recouvre le tissu pendant 5mn afin de libérer les sites antigéniques, puis les lames sont rincées en eau distillée. Les lames sont par la suite placées dans un bain de TBS propre. Nous procédons alors à une incubation des lames en présence du 1^{er} anticorps de 30 mn à 4°C suivie d'un rinçage au TBS et d'un bain de TBS propre. Les lames sont de nouveaux incubées pendant 30 mn à 4°C en présence d'un 2^{ème} anticorps LABELLED Polymer-HRP puis rincées au TBS.

➤ Révélation

La révélation permet la mise en évidence du marquage par une coloration marron. Nous appliquons quelques gouttes de la solution DAB+Chromogene (substrat chromogène contenant le 3,3'-dibenzidine) pendant 30 mn sur les coupes.

➤ Contre coloration et montage

La contre coloration sert à mettre en évidence les noyaux en leur donnant une coloration bleue par immersion des lames dans une solution d'hématoxyline de Mayer pendant 5mn puis les lames sont parfaitement rincées dans un bain d'eau courante puis trempées dans un bain d'ammoniaque afin d'éliminer l'excès de l'hématoxyline. Les lames sont finalement rincées avec de l'eau distillée puis bien séchées avant de pratiquer le montage grâce à un milieu de montage aqueux (EukittFaramount).

Tableau II.1 : Caractéristiques des anticorps utilisés dans notre étude immunohistochimique

AC	Clone	Marquage	Dilution	Démasquage	Ref	
CD3	UCHT1	Cytoplasmique	1/25 ou 1/50	Chaleur, pH= 9	A0452	LT
CD20	L26	Membranaire	1/200 ou 1/400	Chaleur, pH= 9	M0755	LB
Thyroglobuline	DAC- Tg6	Cytoplasmique	1/100 ou 1/200	Chaleur, pH= 9	M 0781	

--	--	--	--	--	--	--

CHAPITRE III : RESULTATS

L'étude rétrospective est représentée par 247 cas représentant différentes pathologies thyroïdiennes colligées, au service d'Anatomopathologie du centre Hospitalo-universitaire Mustapha Alger centre sur une période de 2 ans de 2011 jusqu'à 2012.

Parmi les 247 cas inclus 24 cas de thyroïdite lymphocytaire ont été identifiés réalisant un taux de 10%. Les autres lésions correspondent dans 69% des cas à des lésions dystrophiques d'hyperplasie parenchymateuse ou « goitre », et dans 26% des cas de Cancers (Tableau 3.1).

Tableau 3.1 : Répartition de la pathologie thyroïdienne (n247)

lésions	Nombre	%
Goitre	170	69
Thyroïdite Lymphocytaire	24	10
Cancer	63	26
	247	100

Nous avons travaillé sur les patients de thyroïdites lymphocytaires.

Nos résultats sont présentés en deux parties ; la première partie est consacrée à l'étude clinique c'est-à-dire tous les signes et les symptômes cliniques.

Dans la deuxième partie, nous avons étudié les aspects histopathologiques et l'expression immunohistochimique de l'anticorps CD20, CD3 et de la thyroglobuline.

III.1. Etude anatomo- clinique :

III.1.1. Répartition selon le sexe :

Nos 24 patients sont répartis en 20 femmes (83%) et 4 hommes (17%).

La répartition des patients selon le sexe montre une nette prédominance féminine avec un taux de 83%. Comme l'indique (Figure III.1).

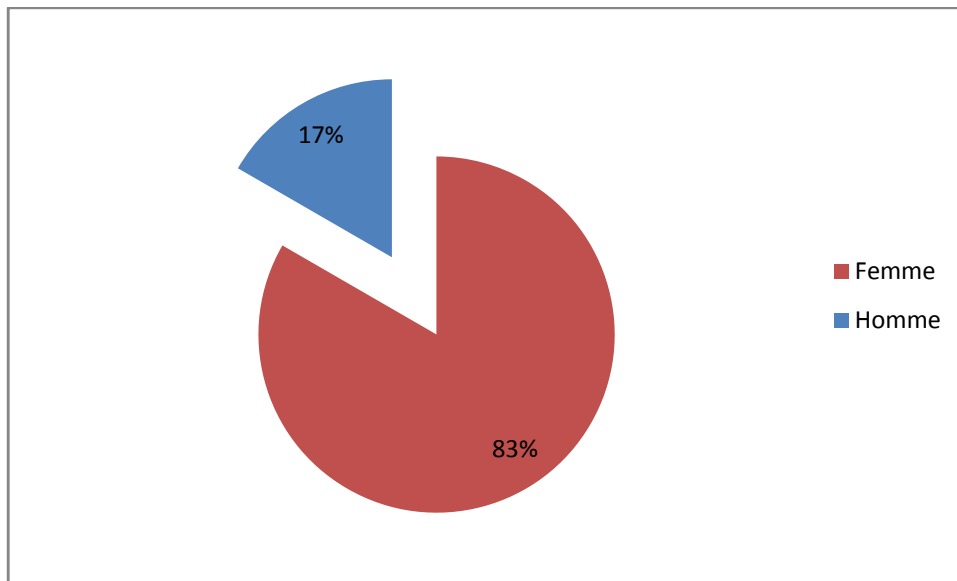


Figure III.1 : Répartition selon le sexe

III.1.2. Répartition selon l'âge :

Les âges extrêmes des patients sont de 20 et 70 ans.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 49 ans comme il est montré dans (Figure III.2).

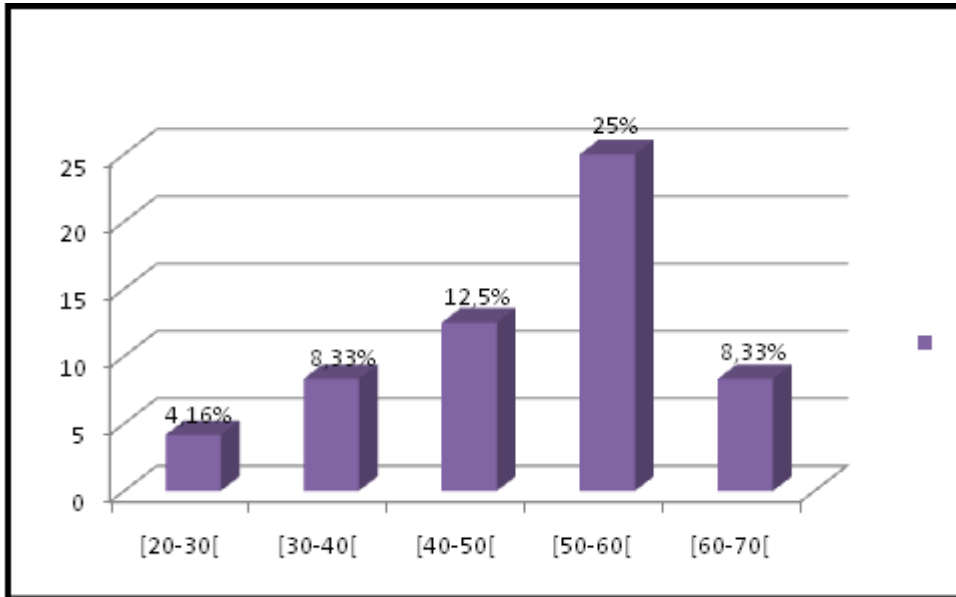


Figure III.2 : Répartition selon l'âge

Une répartition par une tranche d'âge de 10 ans de patients âgés montre un pic très important d'environ 25% de cas dans l'intervalle d'âge de 50-60 ans et un autre pic moins important représentant 12.5% de cas est observé au niveau de l'intervalle d'âge 40-50 ans.

Une très faible proportion de l'ordre de 4.16% est enregistrée entre l'âge de 20 et 30 ans (Figure 4).

La plupart des cas étudiés sont euthyroïdie clinique et biologique, 1 cas d'hypothyroïdie a été noté.

Il n'a pas été précisé sur les fiches de renseignements une association à une autre pathologie auto-immune.

III.2. Etude anatomopathologique :

III.2.1. Macroscopie :

Sur le plan macroscopique, la glande thyroïdienne augmente de volume, sa taille varie de (4x3x1.5cm) à (15x4x2cm). La tranche de section montre un aspect plein, finement lobulé, colloïde, ponctué de petites granulations blanchâtres, une atteinte diffuse du parenchyme qui est d'aspect nodulaire, de consistance ferme mais non dure, sans extension aux organes adjacents, pas de nécrose ni de calcification. Poids > 40 g, jusqu'à 200 g. (Figure III.3)



Figure III.3 : Macroscopie

III.2.2. Histologie :

Infiltrat lymphoïde +/- marqué avec ou sans centres germinatifs. Il s'y associe une métaplasie oncocytaire des cellules folliculaires +/- marquée dont les noyaux peuvent montrer un certain degré d'atypies (augmentation de volume, hyperchromasie).

Les noyaux peuvent être vésiculaires et se chevaucher, en verre dépoli.

Parfois présence de pseudopapilles.

Bien que la plupart des cas soient diffus, quelques cas apparaissent macroscopiquement nodulaires.

Associations lésionnelles:

Les 24 cas de thyroïdite lymphocytaire étaient parfois associés à d'autres pathologies thyroïdiennes : prédominance des hyperplasies multi nodulaire hétérogènes qui représentent 18 cas (75%) des cas, suivis des carcinomes papillaires 4 cas (16.66%), plus rare 1 cas pour kyste colloïde et 1 cas pour adénome oncocytaire (Tableau III.2)

Tableau 3.2 : Répartition histologique (n= 24)

Types histologique	Nombre de cas	%
Hyperplasie Multi-Nodulaire hétérogène	18	75
Carcinome papillaire	4	16.66
Kyste colloïde	1	4.16
Adénome oncocytaire	1	4.16

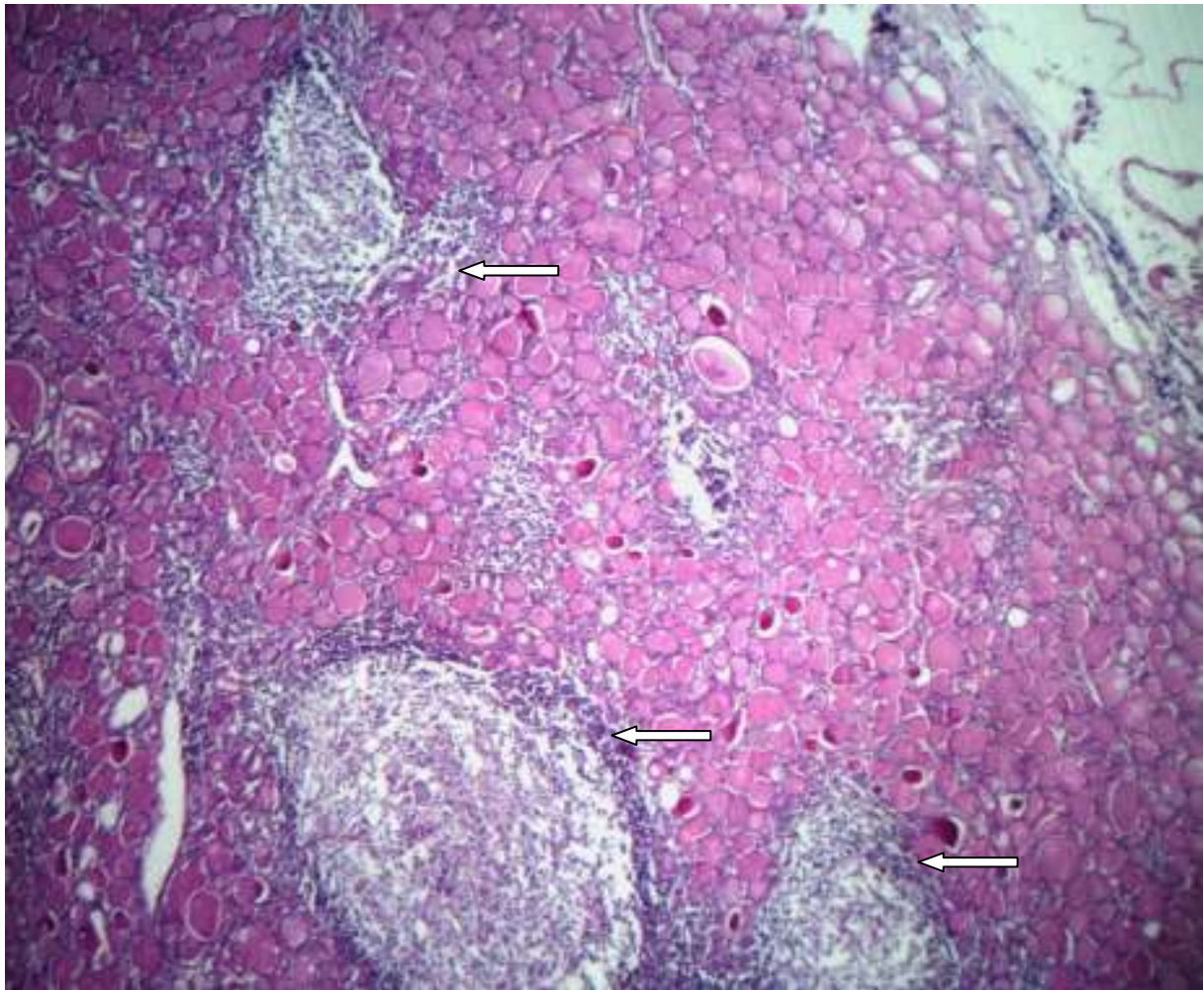


Figure 4.1 : Thyroïdite d'Hashimoto : Parenchyme thyroïdien siège de nombreux follicules lymphoïdes à centre germinatif hyperplasique. HEx250.

Un parenchyme thyroïdien reconnu par la présence des vésicules thyroïdiennes comportant dans leur lumière la substance colloïde qui contient les hormones thyroïdiennes.

Ce parenchyme thyroïdiens est siège de nombreux follicules lymphoïdes hyperplasique, cete infiltrat détruit quelque vésicules thyroïdiennes.

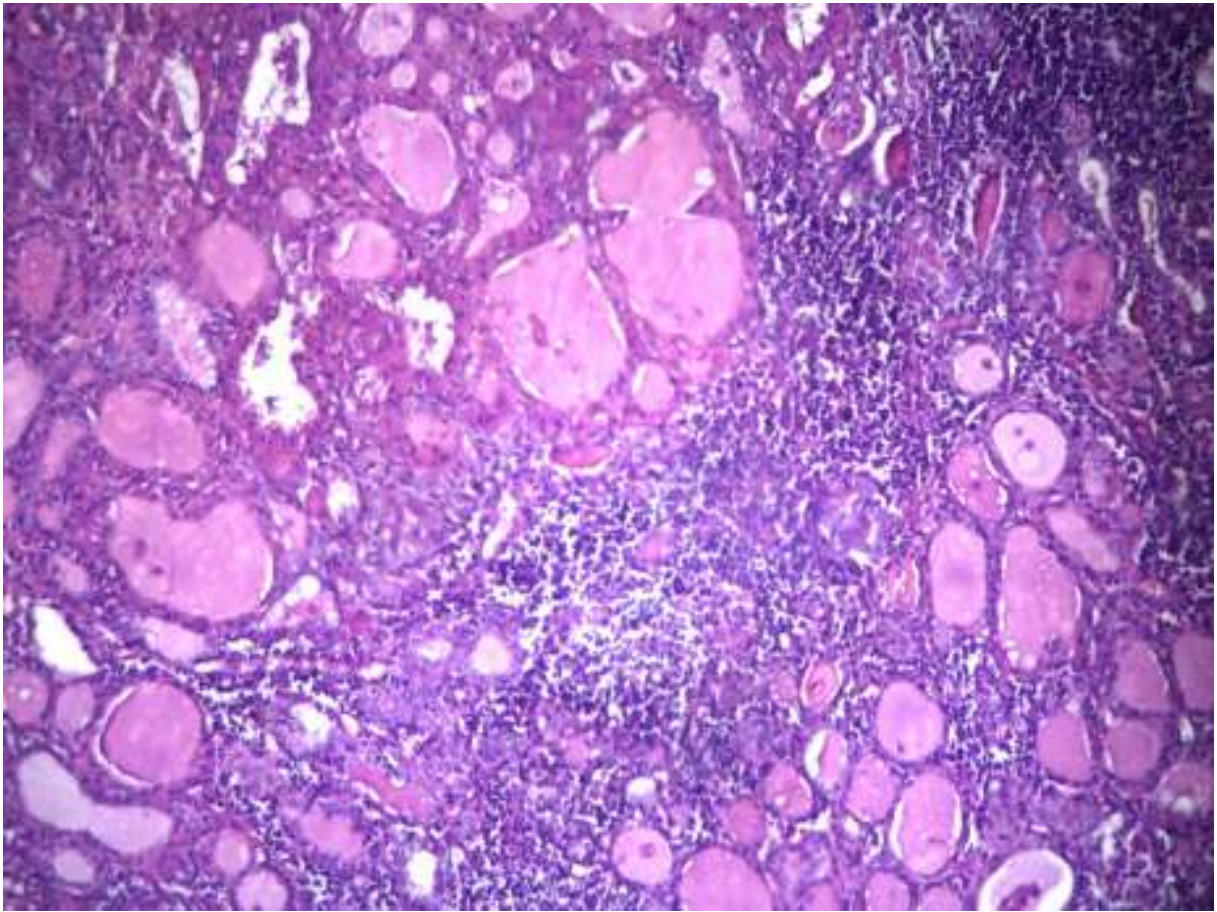


Figure 4.2 : Thyroïdite d'Hashimoto : Parenchyme thyroïdien siège d'un infiltrat lymphocytaire modéré diffus ou en agrégats dissociant les vésicules thyroïdiennes. HEx400.

Au fort grossissement, on a se même infiltrat qui dissocie les vésicules thyroïdiennes.

Etude immunohistochimique :

L'examen immunohistochimique confirme l'aspect polyclonal de la lésion, celui-ci se traduit par une expression des cellules lymphoïdes aussi bien à l'anticorps CD 20 (figure) qu'à l'anticorps CD3 (figure).

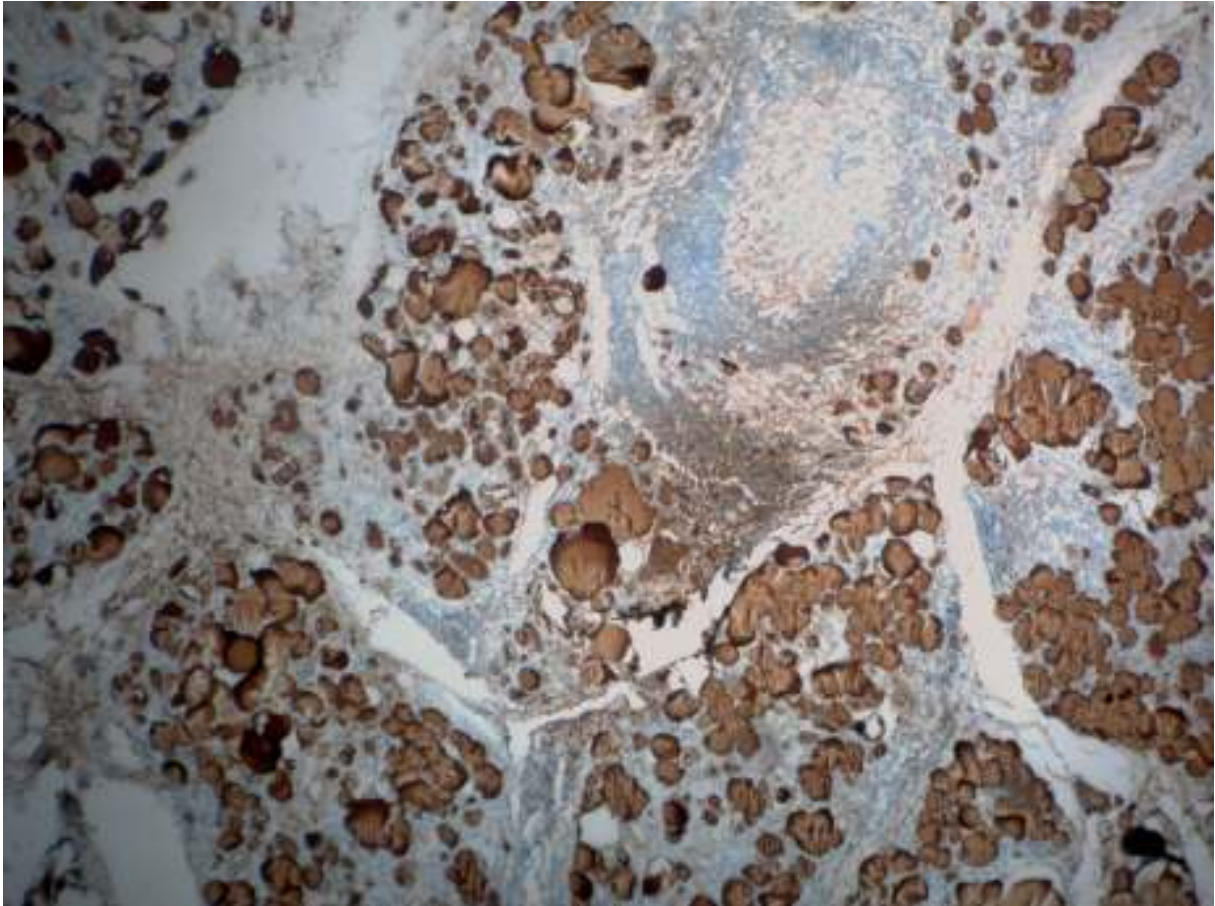


Figure 4.3 : Marquage cytoplasmique intense des cellules folliculaires et de la substance colloïde à l'anticorps anti-Thyroglobuline. IHCX 200.

Marquage à l'anticorps anti thyroglobuline qui montre une forte positivité brunâtre des cellules et la substance colloïde à cette anticorps.

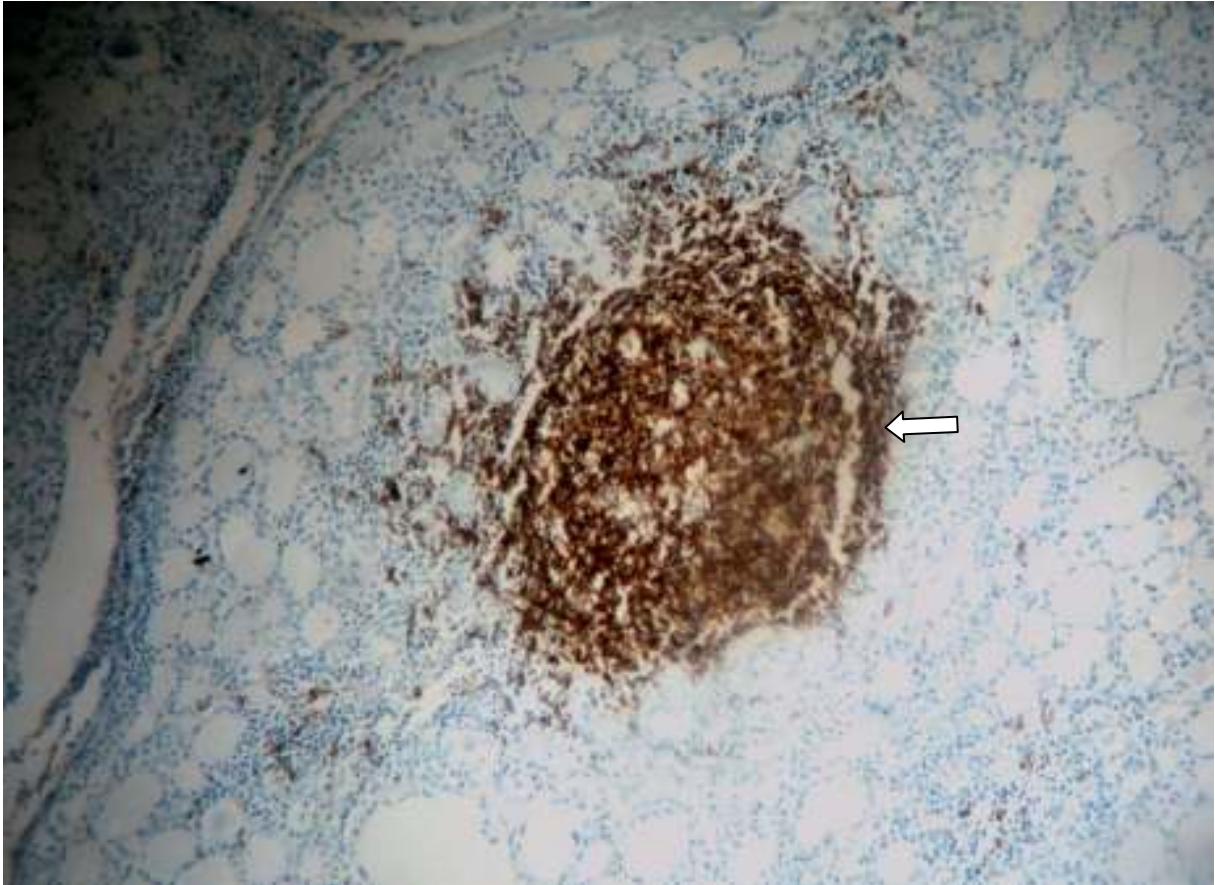


Figure 4.4 : Marquage membranaire intense des lymphocytes B du centre germinatif folliculaire au CD20. IHCx 400.

Cette figure montre un follicule lymphoïde au sein d'une thyroïdite d'Hashimoto constitué de lymphocyte B marquées à l'anticorps anti CD20.

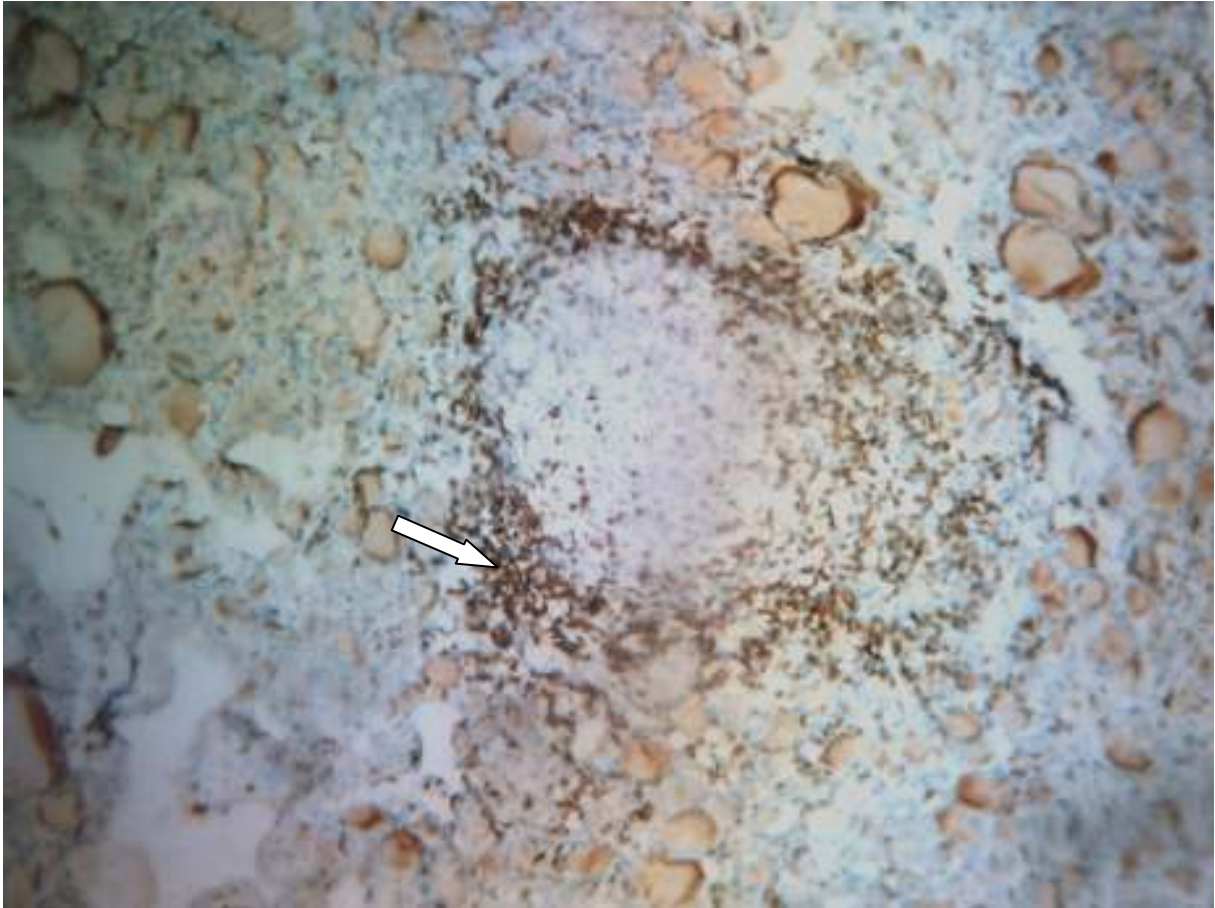


Figure 4.5: Marquage cytoplasmique intense des lymphocytes T au CD3 en périphérie du centre germinatif. IHCx 200.

Le même cas c'est un follicule lymphoïde au sein d'une thyroïdite d'Hashimoto qui montre la présence de lymphocyte T marquées par l'anticorps anti CD3.

Notre étude sur les thyroïdites auto-immunes nous a permis de recenser 24 cas de thyroïdite de Hashimoto ; nos résultats sont similaires à ceux de la littérature qui décrivent la thyroïdite de Hashimoto comme la principale cause des hypothyroïdies (**canaris et al., 2000**). La thyroïdite de Hashimoto constitue aussi la principale affection auto-immune chez les femmes. (**Kuby, 1997 ; Stockigt, 2001**).

Dans notre courte série, les thyroïdites représentent la troisième étiologie dans la pathologie thyroïdienne venant après le goitre simple et les hyperthyroïdies ; elles touchent tous les âges surtout entre 30 et 60 ans et avec une nette prédominance féminine (**Heim J et al., 1981**). Kuby (1997) estime que les femmes sont 2.7 fois plus susceptibles que les hommes de développer une maladie auto-immune.

La prédominance féminine observée dans notre série est en accord avec les données de la littérature. Le sex-ratio dans la population générale est de 1/7 (**Leznoff A et al., 1983**). Avec l'âge, on a une augmentation de la fréquence de l'hypothyroïdie ainsi que de la thyroïdite de Hashimoto. Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients diagnostiqués avoir une thyroïdite de Hashimoto est de 49 ans.

Les signes cliniques qui amènent les patients à consulter sont en général, la présence d'un goitre ; les symptômes d'hypothyroïdie étant souvent plus insidieux et souvent méconnus ; de nombreuses études ont souligné que la maladie de Hashimoto échappe fréquemment au diagnostic (**Hollowell JG et al., 2002**) et c'est surtout les symptômes d'hyperthyroïdie qui amènent patients à consulter .

A la présentation, le goitre est parfois très discret, les malades se plaignent d'une vague gêne dans le cou ou d'une sensation de plénitude ou de douleur de la gorge. Souvent, le premier élément de diagnostic provient d'une palpation de routine de la thyroïde [9]. A ce stade, la plupart ont un bilan thyroïdien normal (4,16% seulement ont un bilan biologique évoquant l'hypothyroïdie) (**Biondi B et al., 2007**)(**Rallison ML et al., 1991**).

il est donc souhaitable, pour certains auteurs, d'inclure la détection des auto-anticorps thyroïdiens dans l'exploration biologique initiale (**Biondi B et al., 2007**).

La thyroïdite d'Hashimoto est caractérisée par un goitre récemment apparu, indolore, de consistance solide (**Heim J et al., 1981**), par une prédominance des cas d'hyperthyroïdie

clinique et biologique initiale (Amino N et al., 1978) (Inada M et al., 1979) et par l'existence permanente d'une élévation marquée des anticorps anti-microsomaux et anti-thyroglobuline (Volpe R, 1981) (Weetman A, 1984).

En effet, il y aurait diminution des lymphocytes cytotoxiques et activation des lymphocytes B sécréteurs d'anticorps antithyroïdiens qui sont supposés détruire la glande (Amino N et al., 1978).

Dans notre série, la thyroïdite d'Hashimoto est associée à l'hypothyroïdie dans 4,16 % des cas ; elle est due à la destruction du corps thyroïdien par le processus auto-immun incriminé dans la pathogénie de cette thyroïdite (Takasu N T et al., 1992) (Volpe R, 1981).

D'après notre étude histologique et immunohistochimique de parenchyme thyroïdien, confirme l'origine auto-immune de la TH : le parenchyme thyroïdien interfolliculaire est infiltré par des lymphocytes, la plupart de phénotype CD3. Il y a formation de follicules lymphoïdes avec présence de lymphocytes B à différents stades de maturation (porteurs ou non d'immunoglobulines membranaires) de nombreux plasmocytes.

Cette série de 24 cas de thyroïdites d'Hashimoto confirme la nette prédominance féminine de cette maladie auto-immune. Caractérisées par activation des lymphocytes B sécréteurs d'anticorps antithyroïdiens qui sont supposés détruire la glande.

la présentation clinique est peu spécifique; et les aspects histologiques sont caractéristiques.

Les résultats immunohistochimique de thyroïdite lymphocytaire confirme l'aspect polyclonal de la lésion, celui-ci se traduit par une expression des cellules lymphoïdes aussi bien à l'anticorps CD 20 qu'à l'anticorps CD3.

Le traitement des TH est médical ou chirurgical (en cas de complications ou en cas de doute diagnostique) ; dans cette série, la chirurgie a permis de découvrir 4 cas de carcinome papillaires associés à la Thyroïdite.

Le pronostic de l'affection est favorable.

A

1. **Amino M, Mori H, Iwatani O, Kawashima M, Tsuge I, Ibagari K, et al.** High prevalence of transient post partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1982;**306**: 849–852.
2. **Amino N., Y. Yabu, K. Miyai** differentiation of thyrotoxicosis induced by thyroid destruction from grave diseases. *Lancet*, 1978, 2 : 344-346.
3. **Au-Fliegner, M., E. Helmer, J. Casanova, B.M. Raaka, and H.H. Samuels.** 1993. The conserved ninth C-terminal heptad in thyroid hormone and retinoic acid receptors mediates diverse responses by affecting heterodimer but not homodimer formation. *Mol Cell Biol.* 13:5725-37.
4. **Ashizawa K., Mephie P., Lin K.H. et Cheng S.Y. et al., 1991**-An in vitro novel mechanism of regulating. The activity of pyruvate kinase M₂ by thyroid hormone and fructose 1,6-bisphosphate. *Bio-Chemistry*, 30: pp. 7105-7111.

B

5. **Basset J.H., Nordstrom K., Boyde A., Howell P.G., Kelly S., Vennstrom B et Williams G.R., 2007**-thyroid status during skeletal development determines adult bone structure and mineralization. *Mol. Endocrinol.*; 21: pp. 1893-1904.
6. **Baili L, B. Ben Dhaou, Z. Aydi, F. Boussema, Faouzi El Mezni, L. Rokbani.** Hémorragie intra-alvéolaire au cours d'une thyroïdite de Hashimoto. *J Fran Viet Pneu* 2012; 03(08): 1-65.
7. **Biondi B, Cooper DS.** The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2007 ; 29 (1) : 76-131.

C

8. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC** 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526–534.
9. **Chiamolera M.I. et Wondisford F.E., 2009**-Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*; 150: pp. 1091-101096.
10. **Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, et al.** Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atropic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77: 1700–1705.
11. **Christensen B. et Birn H., 2002**-Megalin And Cubilin: Multifunctional Endocytic Receptors. *Nat. Rev. Mol. Cell. Boil.*, 3: pp. 256-266.
12. **Criqui A., 2006**-Influence de la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques sur l'homéostasie de la fonction thyroïdienne ; 1 : pp. 27-29.

D

13. **Dai G., Levy O. et Carrasco N., 1996**-Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature*; 379: pp. 458-460.
14. **Duron F., Dubosclard E., Ballot E., Johanet C., 2004**- Thyroïdites EMC- *Endocrinologie* 1 (2004) 3–18.

E

15. **Elaine-Marieb N., 1999**- Anatomie et Physiologie Humaines. 4^{ème} Ed. De Boeck université, pp. 607-608.

F

- 16. Fisfalen ME, Palmer EM, Van Seventer GA, Straus FH, Diaz M, Ober C, et al.**
Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:3655–3663.

G

- 17. Gariépy-Sophie. 2007.** Les symptômes de la thyroïdite d'HASHIMOTO.
- 18. Gould V.E. et al., 1999-**The Thyroid Gland: Electron Microscopy In Human Medicine. Endocrine Organs, New York. Mc Grow Hill; 10: pp. 29-107.
- 19. Guillet J. 2001.** AFMT : Site officiel de l'Association Française des Maladie de la thyroïde ; Article : Maladie de Hashimoto.

H

- 20. Hatipoglu R.A. et Schneider A.B., 1999-**Selective endocytosis of thyroglobulin g a review of potential mechanisms for protecting riew lysynthesized molecules from premature degradation. *Biochimie*; 81: pp. 549-555.
- 21. Heim J., J. CorneC, J.Y. Henry, H.** Allanic Thyroïdites : aspects diagnostiques et thérapeutiques. (En dehors du Basedow et du myxoedème), treize observations. *Sem. Hôp. Paris*, 1981, 57, (37-38) : 1494-1498.
- 22. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al.** Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinoln Metab* 2002 ; 87 : 489-99.

I

- 23. Inada M., Nishikawa, M. Oishi, Sakurata, H. Imura** Transient thyrotoxicosis associated with painless thyroiditis. Arch. Int. Med., 1979, 139 : 597-599.
- 24. Ingrand J., 1999**-Physiologie et biochimie de la glande thyroïde. Cahier de formation. L'exploration de la thyroïde ; 13 : 155p.

J

- 25. Julie Rigaut.**2010. La thyroïde : signes et causes de mauvais fonctionnements.

K

- 26. Kahaly G.J. et Dillmann W.H., 2005**-thyroid hormone action in the heart. Endocr. Rev.; 26: pp. 704-28.
- 27. Klein I. et Danzi S., 2007**-thyroid disease and the heart. Cardiovascular involvement in general medical conditions. American heart association; 116: pp. 1725-1735.
- 28. Kuby J.**1997. Immunology.3rd edn,W.H.Freeman, Oxford.402-518.

L

- 29. Leclere J., Orgiazzi J., Rousset B., Schlienger J.L. et Wemeau J.L., 2001**- La thyroïde : des concepts à la pratique Clinique. 2^{ème} Ed. Scientifiques et médicales Elsevier S.A.S. paris ; 618 : pp.11-12.
- 30. Leger et al., 2010**-pathologie auto-immune thyroïdienne. Pediatric thyroid autoimmunity. Elsevier Masson S.A.S; 17: 595-596.
- 31. Legrand J., 1999**-Hormone thyroïdienne et maturation du système nerveux /physiol/ ; 78: pp.603-652.

- 32. Leonard J.L., 2008**-Non-genomic actions of thyroid hormone in brain development. *Steroids*; 73: pp.1008-1012.
- 33. Leznoff A, Sussman GL.** Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity : a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 84 : 66-71.

M

- 34. Martin C., Bruno R. et Benoit V., 2006**-Physiologie humaine appliquée. Ed. wolters Kluwer France ; 1098 : pp.511-512, 519-520.
- 35. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A.** Post partum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of child bearing age: recent insights and consequences for antenatal and post natal care. *Endocr Rev* 2001 ;**22:605**–630.

N

- 36. Nagayama Y, Wadsworth HL, Russo D, Chazenbalk GD, Rapoport B.** Binding domains of stimulatory and inhibitory thyrotropin (TSH) receptor auto-antibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors. *J Clin Invest* 1991;**88:336**–340.

P

- 37. Pacifico F., Laviola L., Ulianich L., Porcellini A., Ventra C., Consiglio E. et al., 1995**-Differential Expression Of The Asialogly Coproteine Receptor In Discret Brain Areas, In *Kidney And Thyroid. Biochem. Biophys. Res. Commun*, 210: pp. 138-144.
- 38. Perez-Martin A., 2007**-Physiologie de la glande thyroïde. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes ; 9 : pp.3-9.

- 39.Psarra A.M. et Sekeris C.E., 2009**-Glucoronocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and functions. *Biochem. Biophys. Acta.*; 1787: pp. 431-436.

R

- 40.Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W.** Natural history of thyroid abnormalities : prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991 ; 91 : 363-70.
- 41.Royaux et al, 2008**-Pendrin, the protein encoded by pendrin syndrome gene (PDS), is an apical portor of iodide in the thyroid and is regulated by the thyroglobulin in FRTL-cells. *Endocrinology*; 141: pp.839-845.

- 42.Ruchi Mathur,MD, FRCP William C. Shiel Jr., MD, FAC, FACR.** La thyroïdite d'Hashimoto : Symptômes, Causes, Diagnostic, Traitement.../ **Mercredi 28 Novembre 2012** / posted in thyroïde.

S

- 43.Schlienger J.L.**2001. Hypothyroïdie acquise de l'adulte. *Encycl Méd et Chir.* Endocrinologie-nutrition, Editions scientifique et médicale Elsevier SAS, Paris.10-005 B10. 4-10.
- 44.Silva J.E., 1995**-Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid*; 5: pp.481-492.
- 45.Singer PA.** Thyroiditis; acute, subacute and chronic. *Med Clin North Am.* 1991;75:61-77.
- 46.Smanick P.A., Liu Q., Furminger T.L., Ryu K., Xing S., Mazzaferri E.L. et al., 1996**-Cloning oh the human sodium iodide symporter. *Biophys. Res. Commun*; 226: pp.339-345.
- 47.Stagnaro-Green A.** Post miscarriage thyroid dysfunction .*Obstet Gynecol* 1992;80:490-492.

- 48. Sterling, K. 1991.** Thyroid hormone action: identification of the mitochondrial thyroid hormone receptor as adenine nucleotide translocase. *Thyroid*. 1:167-71.
- 49. Stockigt J.R. 2001.** Case finding and screening strategies for thyroid dysfunction. *Clinica chimica acta* 111-124.

T

- 50. Takasu N., T. Yamada, M. Takasu, I. Komiya, Y. Nagasawa, T. Asawa, T. Shinoda, T. Aizawa, Y. Koizumi.** Disappearance of thyropin- blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyrooditis. *N. Engl. Med.*, 1992, 326 (8) : 513 -517.
- 51. Thierry Schmitz, 2000.** Docteur en médecine. Secrets de santé et de Bien-etre.
- 52. Tomer Y.** Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune diseases: cross reactive or pathogenic? *Clin Immunol Immunopathol* 1997;**82**:3–11.

V

- 53. Vinzio S. et al., 2005-**Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur. J Endocrinol*; 154: pp. 197-212.
- 54. Vleaminck-Guillem V., 2003-**Structure et physiologie thyroïdiennes. *Endocrinologie-Nutrition* ; 10-002-B-10, 13p.
- 55. Volpe R.** Aspects immunologiques des maladies auto-immunes de la thyroïde. *Ann. Endocr. Paris*, 1981, 42 : 169-194.

W

- 56. Wemeau J.L., 2010**-Les maladies de la thyroïde. Ed. Elsevier Masson S.A.S; 190: pp.10, 25, 112.
- 57. Wemeau J.L., 2012.** *LES THYROIDITES* De Quervain, Hashimoto, post-partum, auto-immunes : approche et suivi. (??? j c po lecriture esk ele est juste)
- 58. Weetman A P, A.M. MC Gregor.** Autoimmune thyroid disease : development in our understanding. *Endocr. Rev.* 1984, 5 : 309-355.

Y

- 59. Yamada M., Radovick S., Wondisford F.E., Nakayama Y., Weintraub B.D. et al., 1990**-Cloning And Structure Of Human Genomic DNA And Hypothalamic cDNA Eneoding Human prepro Thyrotropin-Releasing hormone. *Mol. Endocrinol.*; 4: pp. 551-556.
- 60. Yen P.M., 2001**-Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol. Rev.*, 81: pp. 1097- 1142.
-

REFERENCES BIBLIOGRZPHIQUES

ANNEXE 01 :

1. Appareillage



Microtome



Appareil à circulation



Etuve thermo statées



Automate



Cassettes



Montage des lames



Microscope optique



Bain d'alcool et de xylène (coloration)



Bain mari



Bain marie servant à l'étalement Leica



Plaque chauffante Leica



Bain marie Memmert

ANNEXES 02 : TECHNIQUES

Coloration de routine (HE)

Cette coloration des coupes a été effectuée selon les étapes suivantes :

1. Mettre le portoir des lames dans l'Hémalun 2mn: coloration des noyaux
2. Rinçage à l'eau
3. Passage dans l'acide chlorhydrique: ce qui conduit à l'élimination de l'excès d'Hémalun
4. Rinçage à l'eau
5. Passage dans l'ammoniaque : qui différencie le noyau du cytoplasme.
6. Rinçage à l'eau
7. Passage dans l'éosine : coloration du cytoplasme en rose.
8. Rinçage à l'eau
9. Séchage



Coloration usuelle

2. Réactifs et solutions

- Formol à 10%
- Ethanol de différentes concentrations.
- Eau (distillée, courante)
- Eau oxygénée (H₂O₂)
- Eosine
- Paraffine
- Phosphate Buffered Saline (PBS) pH=7,4.
- Xylène
- Hémalum
- Chlorure (Hcl)
- Amoniaque (NH³⁺)
- Eukit de type Monting Medium
- Hématoxylène de Mayer
- Substrat chromogène 3-3' Diaminobenzidine (DAB)
- Solution de montage aqueuse de type faramount
- Anticorps primaires
- Anticorps secondaires

3. verrerie et autre matériel

- Cassettes en plastique
- Crayon
- Gants stérilisés
- Pincés, pinceau
- Moules en métal
- Lames coupantes
- Lames et lamelles
- Porte lame en bois
- Portoirs inoxydables
- Bacs de rinçage
- Micro-pipette
- Daco pen
- Eprouvette graduée

Technique d'immunohistochimie

Cette technique utilisée pour des cas sélectionnés a été effectuée sur coupes déparaffinées selon la technique D.A.B qui comporte les étapes suivantes :

- Etaler les rubans dans un bain-marie contenant de l'eau distillée et repêchés sur des lames silanisées

- Mettre les lames dans une étuve à 58°C pendant une nuit pour faire fondre la paraffine

- Faire passer chaque lame dans 3 bains de xylène pendant 5mn pour éliminer toute trace de paraffine qui se trouve encore sur l'échantillon

- Faire passer chaque lame dans 3 bains d'alcool pendant 5 min chacun.

- Mettre chaque lame dans de l'eau distillée

- Démasquage antigénique : Immerger les lames dans une solution TRS à pH 6-9 et mises au bain-marie à 95° pendant 40 min.

- Refroidissement : retirer les bacs du bain-marie, puis les laisser refroidir sur la pailleasse à température ambiante pendant 20 min.

- Cercler les échantillons avec un marqueur DAKO PEN

- Blocage de la peroxydase avec de l'eau oxygénée H₂O₂

- Rincer à l'eau distillée

- Faire passer les lames dans 2 bains de PBS pendant 5mn à chaque fois.

- Application de l'anticorps primaire pendant 40mn.

- Faire passer lames dans un bain du tampon PBS pendant 5mn

- Application de l'anticorps secondaire pendant 30 mn. (polymère HRP anti mouse)

- Effectuer 2 lavages de 5 mn chacun au PBS

- Révélation : Mettre quelques gouttes de la solution DAB+ Chromogène et laisser incuber pendant 30 min

- Contre coloration : immerger les lames pendant 5 min dans une solution d'hémalum de Mayer

- Rincer parfaitement dans un bain d'eau courante, puis tremper les lames dans un bain d'ammoniaque, puis rincer à l'eau distillée

- Montage

Préparation de TBS Tampon :

1L d'eau distillé +3sachet de produit de TBS

Révélation :

DAB