

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahlab Blida -1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Option : Biochimie

Thème

**Etude de l'expression immunohistochimique de  
TTF 1 et Thyroglobuline dans les cancers  
thyroïdiens**

**Présenté par :**

**MAKHLOUF Yasmine**

**ROUMANE Rania**

**SELAMI Sabrina**

**Date de soutenance : 14 septembre 2020**

**Devant le jury :**

<b>Mme</b>	<b>BELKHITER S.</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB1</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mme</b>	<b>AMOKRANE A.</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB1</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mme</b>	<b>CHALAL N.H.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB1</b>	<b>Promotrice</b>
<b>Mme</b>	<b>BOUDOUR H.</b>	<b>MA</b>	<b>EPH Koléa</b>	<b>Co-promotrice</b>

**2019-2020**



## Remerciements


*Avant tous Nous remercions le dieu qui nous a créés et nous avoir accordé la vie et la force nécessaire afin de réaliser ce travail.*

*Nous adressons nos vifs remerciements au **Mme Belkhitir S** Maitre assistante **A** qui a eu la bonté d'accepter d'être présidente de ce jury, on reste convaincue que votre présence nous assurera de la valorisation et de la teneur de notre projet. Veuillez accepter notre profond respect.*

*Nos remerciements à **Mme Amokrane A** Maitre assistante **A** d'avoir accepté d'examiner ce travail, nous comptons sur vos remarques sans doute enrichissantes. Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect.*

*On remercie tout particulièrement notre promotrice **Mme Chalal N.H** Maitre de conférences **B** pour la confiance qu'elle nous a accordée en acceptant d'encadrer ce travail, nous lui sommes reconnaissantes pour sa patience, ses corrections et ses qualités scientifiques qui ont été très précieuses pour mener à bien ce travail. Nous infiniment heureuses d'avoir fait notre travail sous sa direction.*

*Nos remerciements s'adressent à notre Co-promotrice **Dr Boudour H** Médecin assistante qui a consacré son temps pour nous donner ses précieux conseils et son aide durant la période de travail.*





*Nous tenons à remercier le médecin chef **Dr Akhil G** et chef de service **Mme Lamroussi M** qui ont accepté pour faire notre stage pratique au sein de laboratoire d'anatomopathologie.*

*Nos remerciements à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de notre travail, les techniciens de laboratoire d'anatomopathologie **Mde Benderadji L, Chamma F, Belhouane M, Aimeur S, Boudjila Ch, Habibache N, Haddouche F** et **Rakeche M**.*

*Nous adressons également nos remerciements à tous nos enseignants qui ont donné les bases de la science tout au long de nos cursus.*

*Nous exprimons également toutes nos reconnaissances à tous ceux qui ont contribué de loin ou de près, à l'aboutissement de ce travail.*

***Merci ...***





## *Dédicace*

*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A ma mère, à qui aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'éprouve pour elle. Puisse ce travail être la récompense de tes soutiens moraux et de tes sacrifices. Que dieu te garde et t'accorde. Une parfaite santé et bonheur en permanence. Pour que tu restes la splendeur de ma vie.*

*A mon père, qu'ils trouvent dans ce travail le fruit de ses sacrifices consentis pour mon éducation et l'expression de mon amour et de ma gratitude pour bienveillance dont m'a toujours entourés. Puisse dieu te prêter longue vie, santé et bonheur.*

*Une spéciale dédicace à ma sœur Loubna. Je lui souhaite le bonheur, la chance, les succès et la santé.*

*A toute la famille **MAKHLOUF**, **MAZOUNI** et **HAMMACHE**.*

*A tous mes amis : Besma, Sara, Rania, Kadidja, Soumia, Nadjet, Sirine.*

*A mes trinômes Sabrina et Rania.*

*A tous mes collègues de la promotion de master II Biochimie 2019/2020.*

***MAKHLOUF Yasmine***



# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail*

*A mes très chers parents ma mère et mon père pour leur patience, leur amour, leur soutien et leur encouragement et les sacrifices qu'ils ont consenties pour mon éducation, mes études et mon bien-être.*

*Que dieu leur procure sante, bonheur et longue vie*

*A mes chers sœurs Sara et Manel qui n'ont pas cessé de m'encourager et soutenir tout au long de mes études.*

*Que dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.*

*A toute ma famille, mes chers oncles et tantes, mes grandes mères, mes cousins et mes cousines.*

*Et tous les membres de la famille Roumane et Korichi, Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au long de ces années.*

*A mes trinômes Sabrina et Yasmine pour leur patience et leur compréhension tout au long de ce travail.*

*A toute la promo biochimie 2019/2020.*

**ROUMANE Rania**



## Dédicace

*Toutes les lettres ne seraient trouver les mots qu'il faut*

*Je dédie ce modeste travail*

*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

*A ceux qui m'ont donné la vie, le symbole de tendresse, qui ont sacrifié pour mon bonheur et ma réussite, à mes chers parents Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon bien être, et la poursuite de mes études dans de bonnes conditions. Aucune dédicace, ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond amour que je vous porte. Dieu, vous procure santé, bonheur et longue vie.*

*A mes frères : Abderrahmène, Zakaria.*

*A mes amis: Amina, Ahlem, Ilhem, Houcem, Nabila, Yousra.*

*A mes trinôme : Rania, Yasmine.*

*A toute la famille ELAICHI et SELAMI.*

*A toute la promo biochimie 2019/2020.*

*Pour leur encouragement à la cour de réalisation de ce travail.*

*A tous qu'ils ont été derrière moi, qui m'ont soutenu, et m'ont toujours aidé.*

*SELAMI Sabrina*

## Résumé

Les carcinomes thyroïdiens sont des tumeurs malignes rares représentant 1% des cancers. Néanmoins, en Algérie, ce type est le troisième cancer le plus fréquent chez la femme.

L'étude qu'on a menée vise à mettre en lumière la réalité du cancer thyroïdien dans la région de Koléa, en déterminant sa fréquence et les facteurs qui lui sont associés. De plus, notre travail a pour objectif d'investiguer prospectivement l'expression immunohistochimique du facteur de transcription thyroïdien 1 (TTF1) et la thyroglobuline (Tg) dans les carcinomes thyroïdiens, tout en révélant leurs intérêts diagnostiques.

Une étude rétrospective allant du 2014 au 2019, a été effectuée sur les patients atteints de carcinomes thyroïdiens, colligés au sein du laboratoire d'anatomie pathologique de l'établissement public hospitalier de Koléa (Tipaza). En outre, une étude anatomopathologique a été faite prospectivement sur certains cas de carcinomes thyroïdiens, durant la période allant du 2 Février au 9 Mars 2020. L'étude histologique a été réalisée sur des coupes colorées à l'hématoxyline-éosine, et la confirmation immunohistochimique a été effectuée aux moyens des anticorps anti-TTF1 et anti-Tg.

Au total, 39 cas de cancer thyroïdien ont été recensés. L'âge moyen des patients était de 40 ans pour les deux sexes, avec une prédominance du sexe féminin (92%). Le sexe ratio (F/H) était de 12. La prévalence du cancer thyroïdien était 12% et ce dernier survient le plus souvent sur un goitre multi-nodulaire avec un taux de 82%. 85% des patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale. L'examen histologique a révélé que la majorité de nos patients avait des carcinomes papillaires soit 74% des cas. Pour ce qui est de l'étude prospective, les résultats de l'étude immunohistochimique faite sur 6 cas, ont révélé que tous les types de carcinome thyroïdien ainsi que la thyroïde normale prennent la coloration nucléaire de TTF1. Le marquage cytoplasmique de la thyroglobuline était positif dans la thyroïde normale ainsi que dans les carcinomes papillaires et le carcinome anaplasique et était négatif pour le carcinome médullaire.

En conclusion, ce travail a pu mettre en évidence les particularités épidémiologiques du cancer thyroïdien dans la région de Koléa. De plus, notre étude a démontré que le TTF1 et la Tg n'étaient pas suffisants en tant que biomarqueurs pour distinguer les différents types de cancers thyroïdiens.

**Mots-clés:** carcinome thyroïdien, TTF1, Tg, immunohistochimie, biomarqueurs, intérêt diagnostique.

## Abstract

Thyroid carcinomas are rare malignant tumors representing 1% of all cancers. However, in Algeria, this type of cancer is the third most common cancer in women.

This study aims to shed light on the reality of thyroid cancer in Koléa region by determining its frequency and its risk factors. Furthermore, our work aims to investigate the immunohistochemical expression of thyroid transcription factor-1 (TTF1) and thyroglobulin (TG) in thyroid carcinomas while revealing their diagnostic utility.

A retrospective study from 2014 to 2019 was carried out on patients with thyroid carcinomas, admitted in the pathological anatomy laboratory of the public hospital center of Koléa (Tipaza). Moreover, an anatomopathological study was carried out prospectively on certain cases of thyroid carcinoma, during the period from February 2nd to March 9th, 2020. The histological study was conducted on sections stained with hematoxylin-eosin, and immunohistochemistry confirmation was done using anti-TTF 1 and anti-Tg antibodies.

Overall, 39 cases of thyroid cancer have been noted. The mean age of the patients was 40 years for both sexes, with a female predominance (92%). The sex ratio (F / M) was 12. The prevalence of thyroid cancer was 12% and the latter most commonly occurred in multi-nodular goiter with a rate of 82%. 85% of patients underwent a total thyroidectomy. Histological examination revealed that the majority of our patients had papillary carcinoma (74%) of cases. As for the prospective study, the results of the immunohistochemical study carried out on 6 cases, revealed that all types of thyroid carcinoma as well as the normal thyroid take the nuclear staining of TTF1. Cytoplasmic thyroglobulin staining was positive in normal thyroid as well as in papillary carcinoma and anaplastic carcinoma and was negative for medullary carcinoma.

In conclusion, this work was able to highlight the epidemiological features of thyroid cancer in koléa region. Additionally, our study demonstrated that TTF1 and Tg were not sufficient as biomarkers to distinguish between the different types of thyroid cancer.

**Keywords:** thyroid carcinoma, TTF1, Tg, immunohistochemistry, biomarkers, diagnostic utility.



## ملخص

إن سرطانات الغدة الدرقية هي أورام خبيثة نادرة تمثل 1٪ من السرطانات. ومع ذلك، في الجزائر، هذا النوع هو ثالث أكثر أنواع السرطانات شيوعاً بين النساء.

تهدف الدراسة التي أجريناها إلى إلقاء الضوء على واقع سرطان الغدة الدرقية في منطقة القليعة ، وتحديد مدى تكراره والعوامل المرتبطة به. بالإضافة إلى ذلك ، يهدف عملنا إلى التحقق المستقبلي في التعبير الكيميائي المناعي لعامل نسخ الغدة الدرقية 1 (TTF1) و غلوبولين درقي "ثيروغلوبولين" (Tg) في سرطان الغدة الدرقية ، مع الكشف عن اهتماماتهم التشخيصية.

تم إجراء دراسة بأثر رجعي من 2014 إلى 2019 على مرضى سرطان الغدة الدرقية ، تم جمعها في مختبر التشريح المرضي في المستشفى العام في القليعة (تتيازة). بالإضافة إلى ذلك ، تم إجراء دراسة تشريحية مرضية مستقبلياً على حالات معينة من سرطان الغدة الدرقية ، خلال الفترة من 2 فبراير إلى 9 مارس 2020. أجريت الدراسة النسيجية على أقسام ملونة بهيماتوكسيلين ايوزين. و التأكيد المناعي باستخدام الأجسام المضادة لـ TTF1 والأجسام المضادة لـ Tg.

تم تحديد 39 حالة مصابة بسرطان الغدة الدرقية. وكان متوسط عمر المرضى 40 سنة لكلا الجنسين مع غلبة للإناث (92٪). كانت نسبة الجنس 12. انتشار سرطان الغدة الدرقية كان 12٪ وهذا الأخير يحدث غالباً في تضخم الغدة الدرقية متعدد العقيدات بمعدل 82٪. خضع 85٪ من المرضى لاستئصال كامل للغدة الدرقية. أظهر الفحص النسيجي أن غالبية مرضانا مصابون بسرطان الحليمي، أي 74٪ من الحالات. أما بالنسبة للدراسة الاستباقية ، فقد أظهرت نتائج الدراسة الكيميائية المناعية التي أجريت على 6 حالات ، أن جميع أنواع سرطان الغدة الدرقية وكذلك الغدة الدرقية الطبيعية تأخذ الصبغة النووية لـ TTF1. كان التلطيخ السيتوبلازمي للثيروغلوبولين موجباً في الغدة الدرقية الطبيعية وكذلك سرطان الحليمي وسرطان الكشمي ، وكان سالباً في السرطان النخاعي .

في الختام ، كان هذا العمل قادراً على تسليط الضوء على السمات الوبائية لسرطان الغدة الدرقية في منطقة القليعة. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت دراستنا أن TTF1 و Tg لم تكن مؤشرات حيوية كافية للتمييز بين أنواع مختلفة من سرطان الغدة الدرقية.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الغدة الدرقية ، TTF1 ، Tg ، الكيمياء المناعية ، المؤشرات الحيوية ، اهتمامات التشخيص.

## Glossaire

---

**Adénome** : Tumeur bénigne qui se développe au niveau d'une glande.

**Adénopathie** : Augmentation, douloureuse ou non, de la taille d'un ganglion lymphatique qui devient dur et parfois, enflammé. Une adénopathie peut être provoquée par une infection ou par la migration de cellules cancéreuses qui proviennent d'un organe ou d'un tissu voisin.

**Carcinome** : est une tumeur développée à partir des cellules d'un épithélium. Un carcinome est aussi qualifié de tumeur solide puisqu'il forme un bloc de cellules plus ou moins soudées entre elles par opposition aux cellules leucémiques qui se déplacent librement dans le sang.

**Cellule folliculaire** : Cellule spécialisée de la thyroïde qui produit les hormones thyroïdiennes T3 et T4. On parle aussi de cellule vésiculaire.

**Cellule parafolliculaire** : Cellule spécialisée de la thyroïde qui produit une hormone, la calcitonine. On parle aussi de cellule C ou cellule paravésiculaire.

**Curage ganglionnaire** : Ablation chirurgicale d'un groupe de ganglions lymphatiques. Un curage ganglionnaire est indiqué dans la chirurgie des cancers. En effet, lorsque le cancer a commencé à s'étendre, les cellules cancéreuses de l'organe atteint sont drainées par la lymphe jusqu'aux ganglions les plus proches.

**Cytoponction** : Prélèvement de cellules à travers la peau à l'aide d'une aiguille fine afin de les examiner ensuite au microscope. On parle également de ponction cytologique.

**Échographie** : Examen qui permet de regarder à l'intérieur du corps à travers la peau. Le médecin fait glisser sur la zone du corps à examiner une sonde qui produit des ultrasons (vibrations non audibles par l'oreille humaine). Quand ils rencontrent les organes, les ultrasons émettent un écho. Capté par un ordinateur, l'écho est transformé en images sur un écran de télévision.

**Épigénétique** : Le terme épigénétique désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes, mais qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN. Ces modifications épigénétiques (acétylation des histones et méthylation

de l'ADN) participent à la tumorigenèse par l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur. Les modifications épigénétiques sont dynamiques et réversibles.

**Goitre** : Augmentation de taille de la thyroïde.

**Hyperthyroïdie** : Excès d'hormones thyroïdiennes dans le corps, provoqué par une activité excessive de la thyroïde ou par un traitement hormonal.

**Hypothyroïdie** : Insuffisance en hormones thyroïdiennes dans le corps, provoquée par une activité insuffisante de la thyroïde.

**Iode 131** : Iode radioactif qui endommage les cellules thyroïdiennes et qui, au bout de plusieurs semaines ou plusieurs mois, les détruit.

**Lobectomie** : Une lobectomie est une intervention chirurgicale au cours de laquelle on enlève un côté de la thyroïde, appelé lobe. La lobectomie est aussi appelée thyroïdectomie partielle ou hémithyroïdectomie.

**Lobe-isthmectomie** : Ablation d'un lobe et de l'isthme thyroïdien

**Maladie de Basedow** : La maladie de Basedow est une maladie auto-immune se manifestant par une hyperthyroïdie. Elle est due à une surproduction d'anticorps antirécepteurs de la TSH, qui stimulent la thyroïde en permanence conduisant à la production excessive d'hormones T3 et T4.

**Marqueur tumoral** : Les marqueurs tumoraux sont des substances que fabriquent les cellules cancéreuses ou les tissus normaux qui sont le siège d'une tumeur cancéreuse. Elles sont à un taux anormalement élevées dans le sérum au cours du développement d'un cancer. Ces marqueurs sont spécifiques de la nature cellulaire du cancer.

**Métastase** : Tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur et ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps où elles se sont installées.

**Néoplasme :** Tumeur constituée de cellules qui prolifèrent de façon excessive. Un néoplasme peut être cancéreux ou non. On parle aussi de néoplasie ou de néoformation.

**Nodule :** Formation anormale, généralement arrondie et de petite taille, cancéreuse ou non, dans un organe ou à sa surface.

**Récidive :** Réapparition de cellules cancéreuses, au même endroit ou dans une autre région du corps. Une récidive peut survenir très tôt après la fin des traitements, mais aussi après une longue période de rémission. On parle aussi de rechute.

**Scanner :** Examen qui permet d'obtenir des images du corps en coupes fines au moyen de rayons X. Les images sont reconstituées par ordinateur, ce qui permet une analyse précise de différentes régions du corps. Les radiologues parlent aussi de tomодensitométrie, abrégée en TDM. Le terme scanner désigne aussi l'appareil utilisé pour réaliser cet examen.

**Scintigraphie :** Examen qui montre des images des cellules thyroïdiennes dans le corps. Cette technique d'imagerie utilise de l'iode faiblement radioactif, non toxique, qui, une fois injecté, se fixe sur les cellules thyroïdiennes qui sont repérées sur un écran. Une scintigraphie permet de contrôler l'absence ou la présence de cellules thyroïdiennes cancéreuses dans le corps.

**Syndrome de néoplasie endocrinien :** Trouble génétique rare associé à la présence de tumeurs dans plus d'une glande endocrine et à un risque accru de développer des cancers du système endocrinien.

**Thyroïdectomie :** Opération chirurgicale qui consiste à enlever la thyroïde.

**Thyroïdites :** Une thyroïdite est une infection inflammatoire de la glande thyroïde.

**TSH :** Hormone produite par l'hypophyse qui agit sur la thyroïde en stimulant la production d'hormones thyroïdiennes. On parle aussi de thyroïdostimuline.

## Liste des abréviations

---

**Ac** : Anticorps

**ACE** : Antigène carcino-embryonnaire

**Ag**: Antigènes

**ALK**: Lymphome kinase anaplasique

**ATA** : Association américaine de la thyroïde

**BRAF** : Fibrosarcome rapidement accéléré de type B

**CAT** : Carcinome anaplasique de la thyroïde

**CDT** : Carcinomes différenciés de la thyroïde

**CFT** : Carcinome folliculaire de la thyroïde

**CMT** : Carcinome médullaire de la thyroïde

**CPT** : Carcinome papillaire de la thyroïde

**CT** : Carcinome de la thyroïde

**CVT** : Carcinome vésiculaire de la thyroïde

**DAB** : Diaminobenzidine

**ERK** : Kinase régulée par le signal extracellulaire

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**HE**: Coloration hémato éosine

**HRP** : Peroxydase de raifort

**HT**: Hormones thyroïdiennes

**IHC** : Immunohistochimie

**IMC** : Indice de masse corporelle

**ITK** : Inhibiteurs des tyrosines kinases

**IκB** : Inhibiteur du kB kinase

**MAPK** : Protéine kinase activée par un mitogène

## Liste des abréviations

---

**mTOR** : Cible mécaniste de la rapamycine

**NF- $\kappa$ B** : Facteur nucléaire  $\kappa$ B

**NIS** : Symporteur d'iodure de sodium

**NTRK** : Récepteur neurotrophique tyrosine kinase

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**P53** : Le supprimeur de tumeur

**PBS**: Solution tampon phosphate salin

**PI3K**: Phosphatidylinositol-3-kinase

**PIP2**: phosphatidylinositol biphosphate

**PIP3**: phosphatidylinositol triphosphate

**PPAR** : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes

**RAS** : Sarcome de rat

**RET** : Réorganisé pendant la transfection

**T3** : triiodothyrosine

**T4** : Thyroxine

**TERT** : Transcriptase inverse de la télomérase

**Tg** : Thyroglobuline

**TPO** : Peroxydase thyroïdienne

**TSH** : Hormone stimulant la thyroïde

**TTF 1** : Facteur de transcription thyroïdien 1

## Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : Carcinome papillaire de la thyroïde .....	5
<b>Figure 2</b> : Carcinome vésiculaire à invasion minimale .....	6
<b>Figure 3</b> : Carcinome thyroïdien peu différencié .....	7
<b>Figure 4</b> : Carcinome anaplasique de la thyroïde .....	8
<b>Figure 5</b> : Carcinome médullaire de la thyroïde .....	9
<b>Figure 6</b> : Signalisation dépendante des MAPK dans le cancer thyroïdien.....	10
<b>Figure 7</b> : Altération de la voie PI3K dans les cancers thyroïdiens .....	11
<b>Figure 8</b> : Réarrangements du récepteur tyrosine kinase dans les carcinomes thyroïdiens.....	12
<b>Figure 9</b> : Mutations Ras dans le carcinome thyroïdien .....	13
<b>Figure 10</b> : Mutation BRAFV600E dans le carcinome thyroïdien .....	14
<b>Figure 11</b> : Voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse thyroïdienne .....	15
<b>Figure 12</b> : Arbre décisionnel pour l'évaluation diagnostique des nodules thyroïdiens .....	16
<b>Figure 13</b> : Mode d'action des inhibiteurs des Tyrosine Kinases .....	18
<b>Figure 14</b> : Structure de la thyroglobuline humaine .....	22
<b>Figure 15</b> : Structure du gène et de l'ARNm de TTF1 humain .....	23
<b>Figure 16</b> : Immunohistochimie de Tg dans les différents types de cancer thyroïdien .....	24
<b>Figure 17</b> : Immunohistochimie de TTF-1 dans les différents types de cancer thyroïdien .....	25
<b>Figure 18</b> : Répartition des patients selon le sexe.....	35
<b>Figure 19</b> : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	36
<b>Figure 20</b> : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	37
<b>Figure 21</b> : Répartition des patients selon l'année de diagnostic.....	38

## Liste des figures

---

<b>Figure 22</b> : Répartition selon la fréquence des carcinomes thyroïdiens.....	39
<b>Figure 23</b> : Répartition des patients selon le traitement chirurgical.....	40
<b>Figure 24</b> : Répartition selon le nombre de nodule.....	41
<b>Figure 25</b> : Répartition selon le type histologique du cancer de la thyroïde.....	42
<b>Figure 26</b> : Photographie de tissu thyroïdien normal ( <b>G×100</b> ).....	44
<b>Figure 27</b> : Photographie de carcinome papillaire ( <b>G×10</b> ). ....	45
<b>Figure 28</b> : Photographie de carcinome papillaire ( <b>G×40</b> ). ....	45
<b>Figure 29</b> : Photographie de carcinome papillaire ( <b>G×100</b> ). ....	46
<b>Figure 30</b> : Photographie de carcinome papillaire à variante vésiculaire ( <b>G×10</b> ). ....	46
<b>Figure 31</b> : Photographie de carcinome papillaire à cellule haute ( <b>G×40</b> ). ....	47
<b>Figure 32</b> : Photographie de microcarcinome papillaire ( <b>G×10</b> ). ....	48
<b>Figure 33</b> : Photographie de carcinome anaplasique ( <b>G×10</b> ). ....	48
<b>Figure 34</b> : Photographie de carcinome anaplasique ( <b>G×40</b> ). ....	49
<b>Figure 35</b> : Photographie de carcinome médullaire ( <b>G×40</b> ). ....	49
<b>Figure 36</b> : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire à le TTF1 de tissu thyroïdien normal ( <b>G×10</b> ). ....	51
<b>Figure 37</b> : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire à le TTF1 du carcinome papillaire ( <b>G×40</b> ). ....	52
<b>Figure 38</b> : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire modérée à le TTF1 du carcinome papillaire à variante vésiculaire ( <b>G×10</b> ). ....	52
<b>Figure 39</b> : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire à le TTF1 du carcinome papillaire à cellule haute ( <b>G×10</b> ). ....	53



## Liste des figures

---

- Figure 40** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire à le TTF1 de microcarcinome papillaire (**G×4**). .....53
- Figure 41** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire à le TTF1 de carcinome anaplsique (**G×40**). .....54
- Figure 42** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité modérée à le TTF1 de carcinome médullaire (**G×40**). .....54
- Figure 43** : Photographie de l'immunohistochimie à la thyroglobuline de tissu thyroïdien normal (**G×40**). .....55
- Figure 44** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité cytoplasmique à la thyroglobuline du carcinome papillaire (**G×40**). .....56
- Figure 45** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité cytoplasmique modérée à la thyroglobuline du carcinome papillaire à variante vésiculaire (**G×40**). .....56
- Figure 46** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité faible à la thyroglobuline du carcinome papillaire à cellule haute (**G×10**). .....57
- Figure 47** : Photographie de l'immuohistochimie montrant la positivité à la thyroglobuline du microcacinome papillaire (**G×10**). .....57
- Figure 48** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité cytoplasmique à la thyroglobuline de carcinome anaplsique (**G×40**). .....58
- Figure 49** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la négativité à la thyroglobuline de carcinome médullaire (**G×10**). .....58

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau I :</b> Niveau d'expression des marqueurs tumeurs.....	50
<b>Tableau II :</b> Résultats de l'immunohistochimie.....	50

# Sommaire

---

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Partie I : Partie bibliographique</b>	
<b>Chapitre I. GENERALITE SUR LE CANCER THYROÏDIEN</b>	
I.1.Définition.....	2
I.2.Epidémiologie.....	2
I.3.Facteurs de risque des cancers thyroïdiens.....	3
I.4.Classification.....	4
I.4.1. Carcinome papillaire.....	4
I.4.2. Carcinome vésiculaire ou folliculaire.....	5
I.4.3 Carcinome cellulaire Hürthle (carcinome peu différencié) .....	6
I.4.4. Carcinome anaplasique .....	7
I.4.5. Carcinome médullaire .....	8
I.5. Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse thyroïdienne.....	9
I.6. Diagnostic .....	15
I.6.1. Examen clinique .....	15
I.6.2. Examen paraclinique .....	16
I.6.3. Examen anatomopathologique .....	17
I.6.4. Techniques de biologie moléculaire en pathologies thyroïdiennes .....	17
I.7.Traitement .....	17

# Sommaire

---

I.8.Suivie .....19

I.9. Facteurs pronostiques .....19

## **Chapitre II. Implication de la thyroglobuline et du facteur de transcription thyroïdien 1 dans le développement du cancer thyroïdien**

II.1. Structure et fonction de la thyroglobuline .....21

II.2. Structure et fonction du facteur de transcription thyroïdien 1 .....22

II.3. Rôle de Tg et de TTF1 dans la carcinogenèse thyroïdienne.....24

## **Partie II : Partie pratique**

### **Chapitre III. Matériel et méthodes**

III. 1.Matériel .....26

III.1.1. Matériel biologique.....26

III.1.2. Matériel non biologique.....26

III.2. Méthodes.....26

III.2.1. Enquête rétrospective.....27

III.2.2. Etude anatomopathologique .....27

### **Chapitre IV. Résultats et discussion**

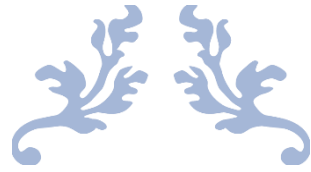
IV.1. Enquête épidémiologique ..... 35

IV.2.Résultats anatomopathologiques .....44

# Sommaire

---

IV.2.1.Résultats histologiques .....	44
IV.2.2.Résultats immunohistochimiques.....	50
<b>Conclusion</b> .....	59
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	



# *Introduction*



## Introduction

---

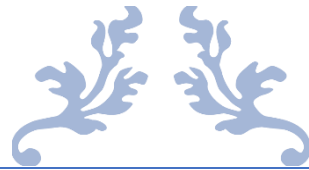
Bien que, les cancers de la thyroïde exprimés sont relativement peu fréquents soit 1 % de tous les cancers [1], en Algérie, le cancer thyroïdien est le troisième cancer le plus fréquent chez la femme. Le Centre Pierre et Marie Curie d'Alger a enregistré plus de 250 nouveaux cas de cancer de la thyroïde par an, entre 2007 et 2011 [2].

Les principaux facteurs de risque de ce cancer sont: l'exposition aux radiations durant l'enfance, les facteurs hormonaux et nutritionnels, la résidence dans une zone d'endémie goitreuse, les antécédents de maladie thyroïdienne ainsi que la prédisposition génétique. Les connaissances en oncogénétique thyroïdienne ont évolué très rapidement ces dernières années. Ainsi, les altérations génétiques et les différentes mutations observées en pathologie thyroïdienne sont nombreuses, variant selon le sous-type histologique. En outre, plus récemment, différents polluants semblent également impliqués comme facteurs de risque de cancer thyroïdien [3, 4].

Le rôle de l'immunohistochimie dans la pathologie thyroïdienne, comprend de multiples aspects du diagnostic ainsi que des biomarqueurs qui servent à fournir des informations sur le pronostic, la prédiction et la prédisposition génétique. Certains biomarqueurs sont utiles pour classer correctement une tumeur thyroïdienne d'origine cellulaire connue [5]. En effet, l'efficacité diagnostique de ces marqueurs tels que, TTF1 et Tg, diffère en fonction de plusieurs paramètres particulièrement, le type histologique.

Sur ce et en raison des problèmes diagnostiques posés par ce type de cancer, plusieurs travaux ont été réalisés à travers le monde, en vue d'évaluer l'efficacité de ces marqueurs pour le diagnostic des carcinomes thyroïdiens.

C'est dans cette optique que nous avons effectué une étude à la fois rétrospective et prospective, en vue de comparer nos données aux résultats déjà obtenus par d'autres investigations effectuées dans ce sens. Mis à part, le profil épidémiologie du cancer thyroïdien abordé par notre étude, l'objectif principal de notre travail était d'investiguer prospectivement, l'expression immunohistochimique de TTF1 et Tg dans les carcinomes thyroïdiens, tout en démontrant leurs intérêts diagnostiques. De plus, les résultats obtenus par ces deux marqueurs ont été comparés pour évaluer leur efficacité diagnostique vis-à-vis des carcinomes thyroïdiens.



---

# *Partie I*

---

## *Partie bibliographique*





## Chapitre I. GENERALITES SUR LE CANCER THYROÏDIEN

### I.1.Définition

Le cancer de la thyroïde est une tumeur ou une excroissance qui se forme à l'intérieur de la glande thyroïdienne. Les cancers de la thyroïde sont des cancers relativement rares mais ce sont les cancers les plus fréquents des glandes endocrines [6]. Ce type de cancers est une multiplication anormale, anarchique et permanente des cellules de la glande thyroïde, qui finissent par la formation d'une masse appelée tumeur maligne. Ces cellules nocives peuvent migrer vers d'autres tissus en formant des tumeurs dites : Métastases [7].

### I.2.Epidémiologie

Le cancer thyroïdien (CT) est le cancer endocrinien le plus fréquent. Son incidence continue d'augmenter dans le monde entier, principalement en raison de l'utilisation accrue de l'imagerie diagnostique et de la surveillance. Son incidence augmente depuis une trentaine d'années telles que le reflète le taux d'incidence internationale ajusté sur l'âge qui a été multiplié par cinq chez l'homme et par dix chez la femme [8, 9]. Toutefois, durant cette même période, la mortalité n'a pas augmenté [1].

Ce type de cancer occupe une position intermédiaire entre les pays d'Europe et d'Amérique du Nord et les pays asiatiques. En Afrique du Nord, le taux d'incidence est similaire à celui du Maroc mais plus important que les autres pays, la Tunisie, la Libye et l'Égypte et le nord de Sétif qui sont fortement endémiques à la maladie du goitre [10].

En Algérie, 1710 nouveaux cas de CT ont été signalés en 2014. Le taux d'incidence brut pour 100 000 habitants est de 8,4, tandis que les taux d'incidence standardisés sont de 10,1 / 100 000. Cette tumeur touche 4,6 fois plus de femmes que d'hommes. L'âge médian est de 56 ans. La répartition des cas n'est pas aléatoire, et il existe une concentration inhabituelle de cas de cancer de la thyroïde dans certaines wilayas d'Algérie, notamment à Alger, Chlef, Bejaia, Blida, Bouira, Tizi-ouzou, Médéa, M'sila, Bordj Bouarrerij, Boumerdes, Tipaza, Ain defla, Tiaret, Tissemsilt [2, 10].

### **I.3. Facteurs de risque des cancers thyroïdiens**

#### **I.3.1. Radiations ionisantes**

Seules les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance à forte dose et à débit de dose élevé ont une responsabilité clairement établie dans la survenue d'un CT. Les cancers thyroïdiens des enfants ukrainiens et biélorusses survenus secondairement à l'accident de Tchernobyl [3]. Le Japon a mis en place dans les mois suivant l'accident de la centrale de Fukushima un dépistage. Les premiers résultats de ce dépistage montrent cependant une incidence du cancer de la thyroïde chez les enfants plusieurs fois supérieure à celle observée dans d'autres préfectures japonaises [11].

#### **I.3.2. Alimentation et apport iodé**

La supplémentation en iode dans les zones de goitre endémique semble favoriser l'apparition de cancers papillaires de la thyroïde, au détriment des formes vésiculaires [3].

#### **I.3.3. Prédisposition génétique**

Les formes familiales de cancers sont bien décrites pour les rares formes médullaires du cancer de la thyroïde. En revanche, le cancer papillaire est le plus souvent sporadique, mais des formes familiales non médullaires ont également été décrites [12].

#### **I.3.4. Facteurs ethniques et études des migrants**

Le CT est moins fréquent chez les noirs que chez les personnes de descendance blanche, et il a été le plus commune chez les Asiatiques / les îles du Pacifique jusqu'à récemment [13]. Entre 2007 et 2014, il y a eu 93 607 diagnostics microscopiques confirmés de cancer thyroïdien malin aux États-Unis, la majorité impliquant des Blancs, suivis des Hispaniques, des Asiatiques, des Afro-Américains et des Amérindiens [14].

#### **I.3.5. Facteurs hormonaux et obésité**

De multiples facteurs hormonaux sont suspectés de jouer un rôle dans le cancer de la thyroïde, du fait de l'incidence plus élevée de ce cancer chez la femme que chez l'homme [15].

Le risque de cancer de la thyroïde pourrait augmenter avec le nombre de grossesses (supérieur à 4). L'allaitement pourrait jouer un rôle propre dans l'augmentation transitoire du risque de cancer thyroïdien [16]. Le risque augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC) et aussi un lien entre la surface corporelle et cancer thyroïdien [17].

### **I.3.6. Polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne**

Les pesticides, les organochlorés sont incriminés comme facteurs de risque de cancer de la thyroïde, mais sans preuve formelle [18].

### **I.3.7. Maladies liées à la thyroïde**

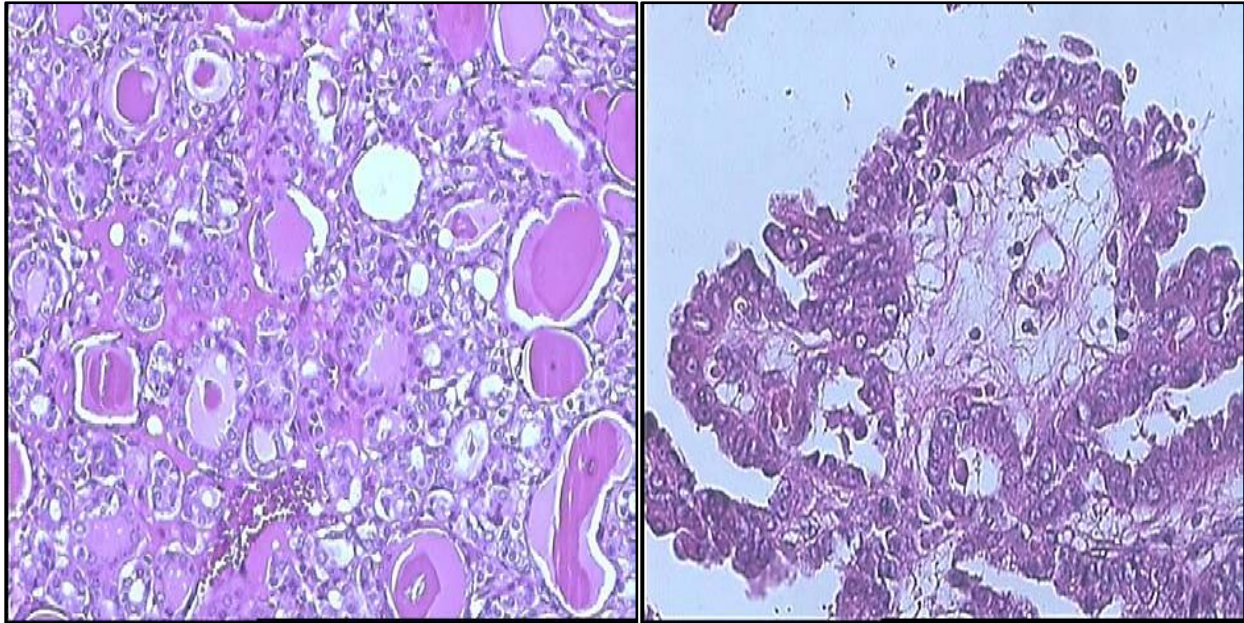
Les nodules, le goitre et les maladies auto-immunes de la thyroïde (la thyroïdite, l'hypo et l'hyper-thyroïdie,) sont fortement associées à un risque élevé de la survenue d'un cancer [1].

## **I.4. Classification**

La classification des tumeurs thyroïdiennes n'a pas beaucoup évolué depuis les publications de l'organisation mondiale de la santé (OMS) de 1988 complétée en octobre 2004 [19].

### **I.4.1. Carcinome papillaire**

Le carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) est une tumeur maligne épithéliale, manifestation de souche vésiculaire, typiquement constituée de formations papillaires et vésiculaires et comportant des modifications nucléaires caractéristiques (**figure 1**) ; [20]. C'est de loin la plus fréquente des tumeurs thyroïdiennes, représentant près de 80 % de l'ensemble des carcinomes thyroïdiens. Elle survient à tout âge (enfant, adulte, vieillard), avec une nette prédominance féminine [21]. Les carcinomes papillaires comportent de nombreuses variantes morphologiques, dont les micro-carcinomes papillaires, qui représentent une tumeur de taille inférieure à 1cm [1].



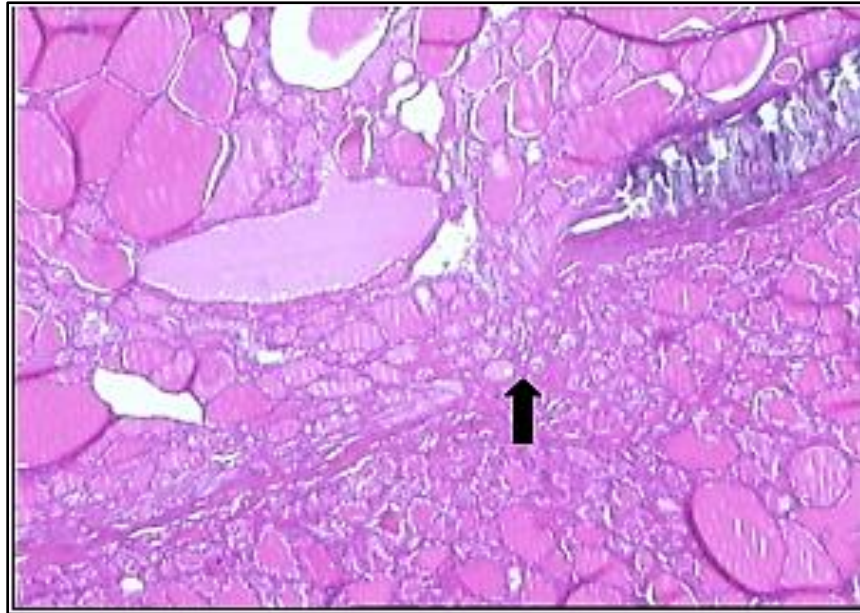
**Figure 1** : Carcinome papillaire de la thyroïde [22].

1 : Prolifération de cellules carcinomateuses agencées en vésicules de taille variable. Les cellules sont munies d'atypies nucléaires à type de rainures et d'images en verre dépoli [G×200 coloration hémato éosine (HE)].

2 : Prolifération de cellules carcinomateuses agencées en papilles [G×200 HE].

#### **I.4.2. Carcinome vésiculaire ou folliculaire**

Le cancer vésiculaire ou folliculaire de la thyroïde (CVT/CFT) défini comme une « tumeur maligne épithéliale, à l'évidence de souche vésiculaire ne possédant pas les caractéristiques diagnostiques des CPT », ce cancer peut ressembler à la thyroïde normale. Il n'existe aucun critère cellulaire ou architectural qui, à lui seul, permette d'en affirmer la malignité. Seule la présence d'une invasion capsulaire et/ou vasculaire est synonyme de malignité. Il faut distinguer deux groupes de pronostic différent : les CVT dits à « invasion minime » (**figure 2**), les CVT manifestement invasifs [20]. Ce cancer survient plus tard, vers l'âge de 50 ans en moyenne. Les personnes atteintes de cancers vésiculaires bien différenciés ont une survie à 10 ans de plus de 90 % et une mortalité spécifique liée au cancer thyroïdien de d'ordre de 1–2 % [23].

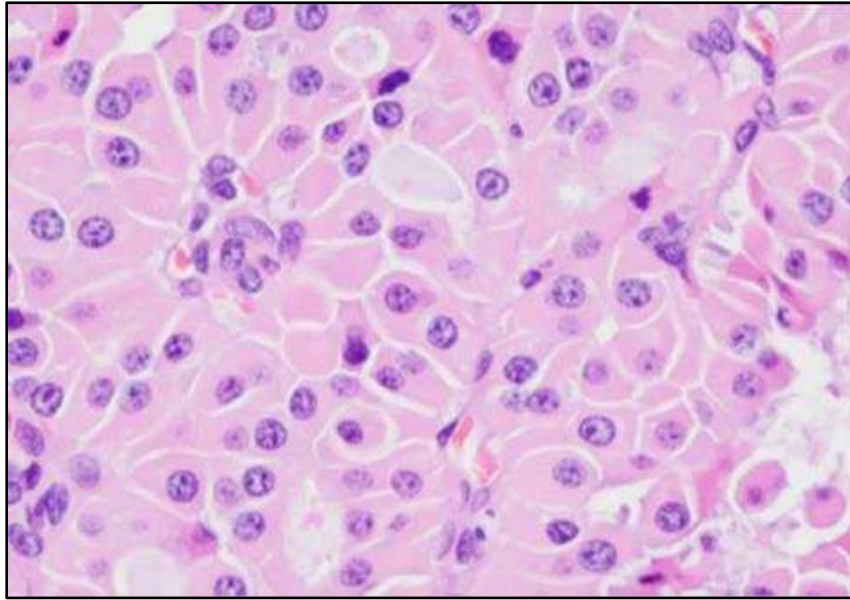


**Figure 2 :** Carcinome vésiculaire à invasion minime [22].

Prolifération carcinomateuse agencée en vésicules de taille variable [G×40 HE].

#### **I.4.3 Carcinome cellulaire Hürthle (carcinome peu différencié)**

Le carcinome cellulaire Hürthle est présumé être une variante de la CFT, mais son pronostic est considéré comme pire que la CFT habituelle. Une variante du CPT est rare et a un pronostic similaire à celui de la CFT. Plus de 75% de cellules folliculaires présentant des caractéristiques oncocytaires sont incluses dans la tumeur cellulaire Hürthle (**figure 3**). Les cellules oxyphiles ou oncocytaires se caractérisent par leur forme polygonale, leur cytoplasme granulaire éosinophile, leurs noyaux hyperchromatiques ou vésiculaires à gros nucléoles et leurs mitochondries abondantes [24].

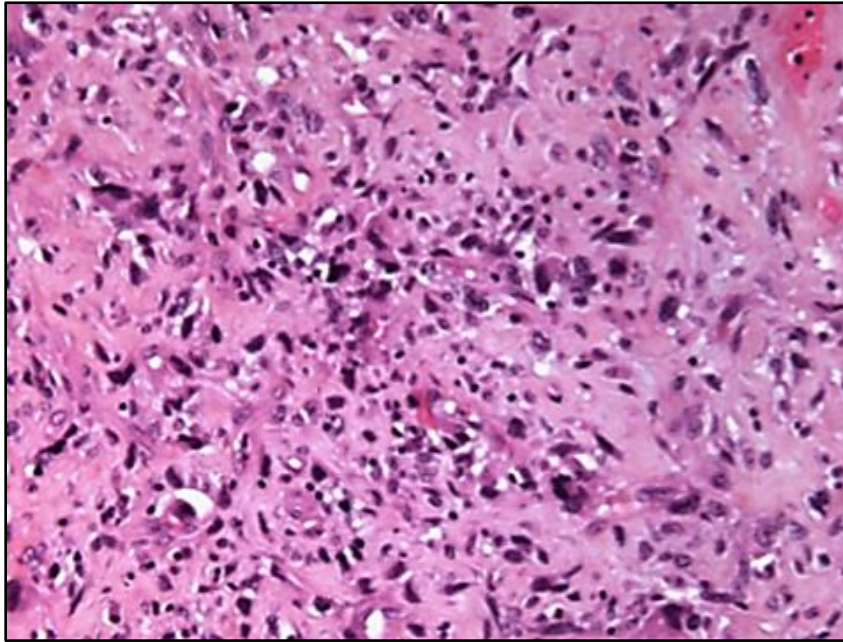


**Figure 3:** Carcinome thyroïdien peu différencié [25].

Cellules tumorales de taille petite à moyenne , comparant des noyaux avec une chromatine dense  
(G ×400 HE)

#### **I.4.4. Carcinome anaplasique**

Le carcinome anaplasique de la thyroïde (CAT) est un cancer extrêmement agressif. Il peut être partiellement ou totalement indifférencié, mais il doit comporter une différenciation épithéliale qui parfois n'est mise en évidence que par les techniques immunohistochimiques ou ultrastructurales. Ces tumeurs sont habituellement, massivement invasives, mesurant plus de 5 cm de grand axe, remplaçant en grande partie le tissu thyroïdien, avec rupture de la capsule thyroïdienne et extension dans les tissus périthyroïdiens (**figure 4**) ; [20]. Cette tumeur est rare, les cancers anaplasiques représentent environ 1,6% des cancers de la thyroïde et leur incidence annuelle est de l'ordre deux par million d'habitants [26]. La plupart des cancers anaplasiques proviennent de la dédifférenciation d'un cancer thyroïdien papillaire ou vésiculaire méconnu chez des patients porteurs d'anciens goitres. Certains cas de CAT peuvent toutefois se développer chez des sujets sans pathologie thyroïdienne préexistante [23]. Avec près de 100% de mortalité, et plus de 70% des patients sont des femmes [27].

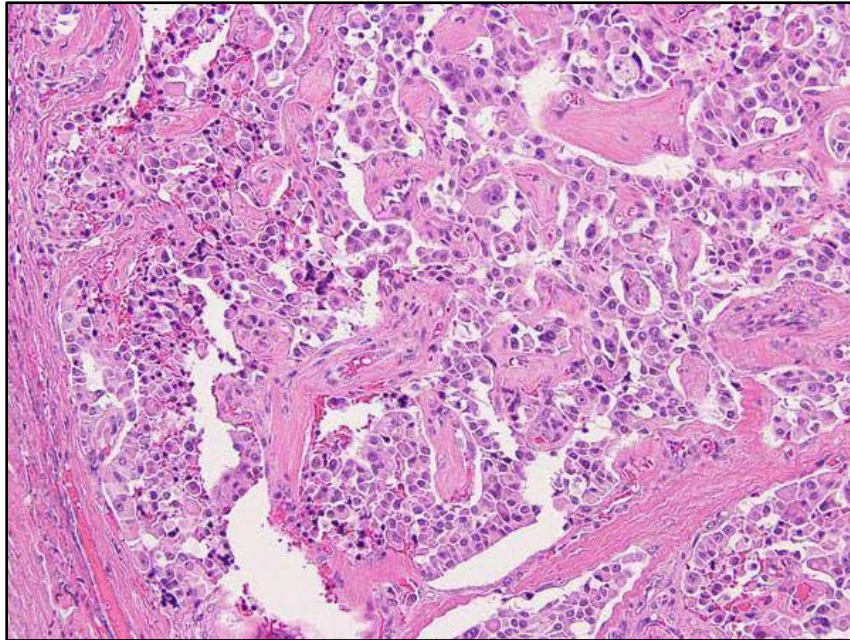


**Figure 4 :** Carcinome anaplasique de la thyroïde [26].

La tumeur est constituée par la prolifération de cellules fusiformes, polygonales ou géantes (G x 200 HE).

#### **I.4.5. Carcinome médullaire**

Le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) est une tumeur rare, qui se développe aux dépens des cellules C para folliculaires de la thyroïde [28]. Le CMT représente 5–10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 % [29]. Il se présente le plus souvent comme un nodule thyroïdien solitaire chez les patients dans la quatrième à la sixième décennie de la vie. Un quart des cas de CMT se produit chez les patients atteints d'un syndrome de néoplasie endocrinien multiple héréditaire (**figure 5**) ; [24]. La tumeur est de taille variable, de 2/3 cm à 8/12 cm, souvent bien limitée, à contours arrondis mais sans capsule nettement identifiable, de consistance ferme avec de nombreuses calcifications, sans nécrose (ou très rare) ou remaniements hémorragiques [30].



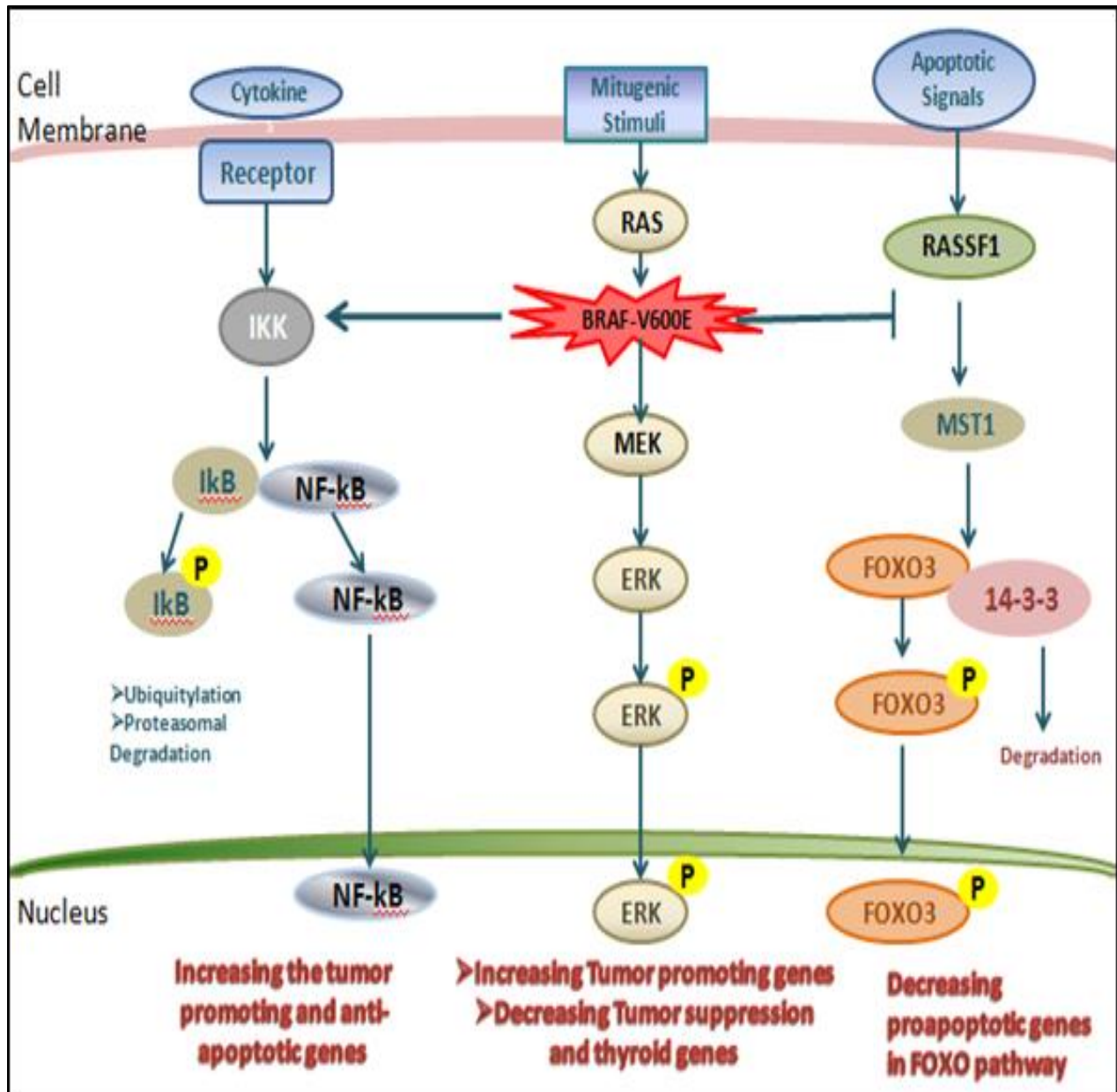
**Figure 5 :** Carcinome médullaire de la thyroïde [24].

Les cellules CMT sont rondes à ovales, en fuseau ou polyédrique. De larges bandes fibro-vasculaire séparent les tumeurs en nodules (G x 200 HE).

### **I.5. Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse thyroïdienne**

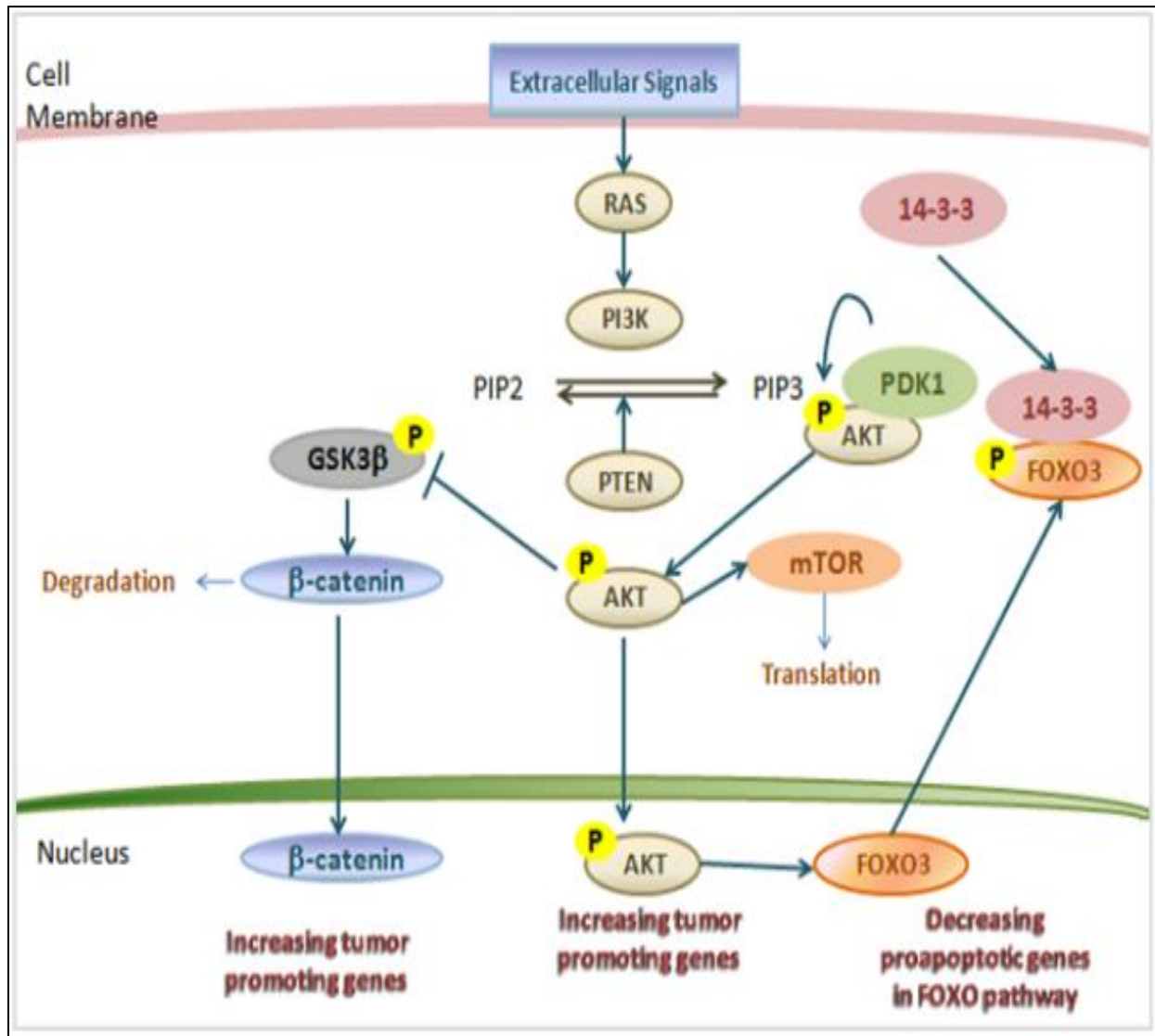
Les progrès rapides dans la connaissance des anomalies moléculaires impliquées dans la tumorigenèse thyroïdienne donnent de nouvelles perspectives pour le diagnostic, le traitement mais aussi l'évaluation du pronostic [8]. Les approches de séquençage du génome entier ont fourni des informations sur les lésions génétiques responsables de l'apparition, de la progression et de la dédifférenciation de divers types de carcinomes thyroïdiens. Grâce à ces efforts, les cascades de signalisation Protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) et phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) sont devenues les principales voies d'activation impliquées dans la tumorigenèse thyroïdienne (**figure 6,7**) ; [31].





**Figure 6 :** Signalisation dépendante des MAPK dans le cancer thyroïdien [32].

Voie du facteur nucléaire  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) qui conduit à l'activation de l'inhibiteur du  $\kappa B$  kinase (I $\kappa B$ ), entraînant la phosphorylation d'I $\kappa B$  et la dissociation de NF- $\kappa B$ . Le NF- $\kappa B$  libre pénètre ensuite dans le noyau pour favoriser l'expression de gènes promoteurs de tumeurs. Sur le côté droit de la figure se trouve la voie de la protéine kinase 1 (MST1), le FOXO3 phosphorylé pénètre dans le noyau pour favoriser l'expression de gènes pro-apoptotiques dans la voie FOXO. Au milieu de la figure se trouve un mécanisme unique et puissant de genèse de la tumeur thyroïdienne entraîné par BRAF V600E.



**Figure 7 :** Altération de la voie PI3K dans les cancers thyroïdiens [32].

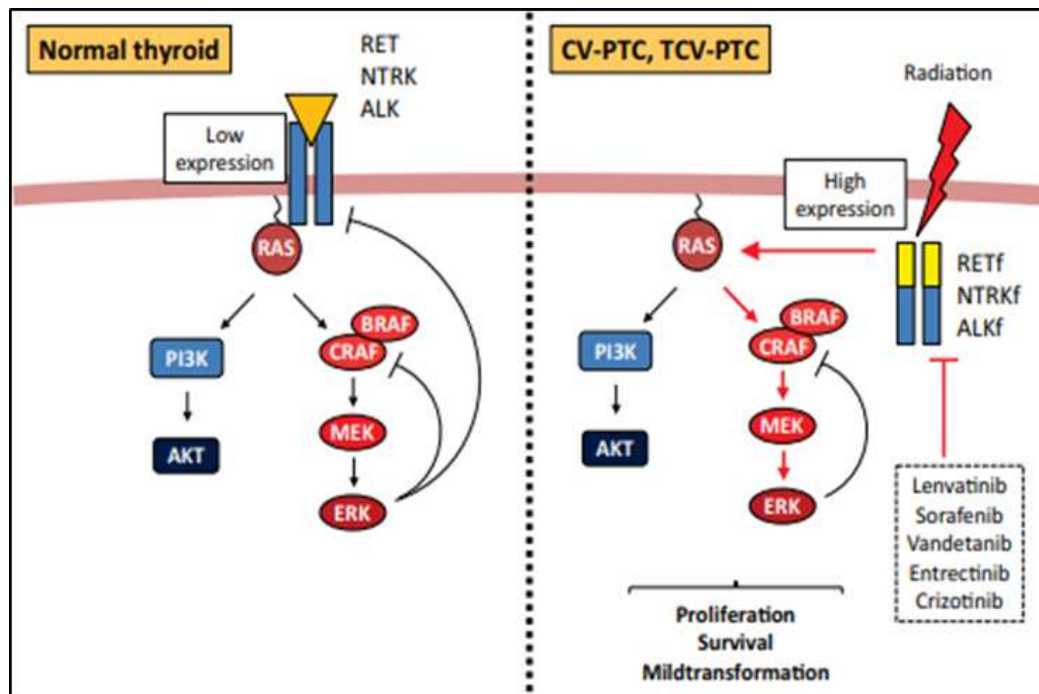
La PI3K peut agir avec les récepteurs à activité tyrosine kinase ou par l'intermédiaire de RAS.

L'activation de la PI3K entraîne la conversion du phosphatidylinositol biphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol triphosphate (PIP3) qui recrute la sérine/thréonine kinase qui phosphoryle et active de nombreuses cibles d'aval, dont cible mécaniste de la rapamycine (mTOR). Ces deux cascades de signalisation aboutissent à l'activation de Kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK) ou mTOR, qui à leurs tours activent différentes cibles dont des facteurs de transcription contrôlant l'expression de nombreux gènes, et notamment certains impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire [33]. La voie PI3K / Akt activée pourrait également activer d'autres voies, notamment les voies Wnt-β-caténine et FOXO3 [34].

### I.5.1. Principales anomalies moléculaires responsables de la survenue des cancers thyroïdiens

#### ✚ Les carcinomes papillaires

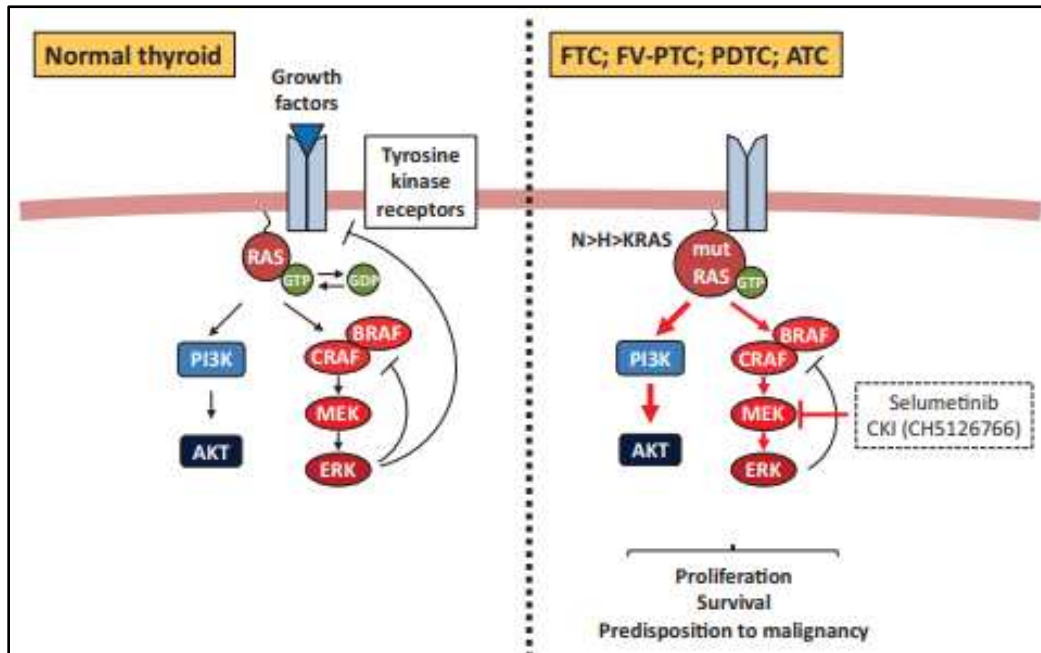
Le cancer papillaire est principalement lié à des mutations qui activent la voie de signalisation MAPK. Les principales altérations peuvent ainsi toucher les récepteurs RET (Réorganisé pendant la transfection), NTRK (récepteur neurotrophique tyrosine kinase) et ALK (lymphome kinase anaplasique) ; (**figure 8**). La voie RAS (sarcome de rat), est principalement impliquée dans la carcinogenèse thyroïdienne papillaire (**figure 9,10**) ; [31].



**Figure 8** : Réarrangements du récepteur tyrosine kinase dans les carcinomes thyroïdiens [31].

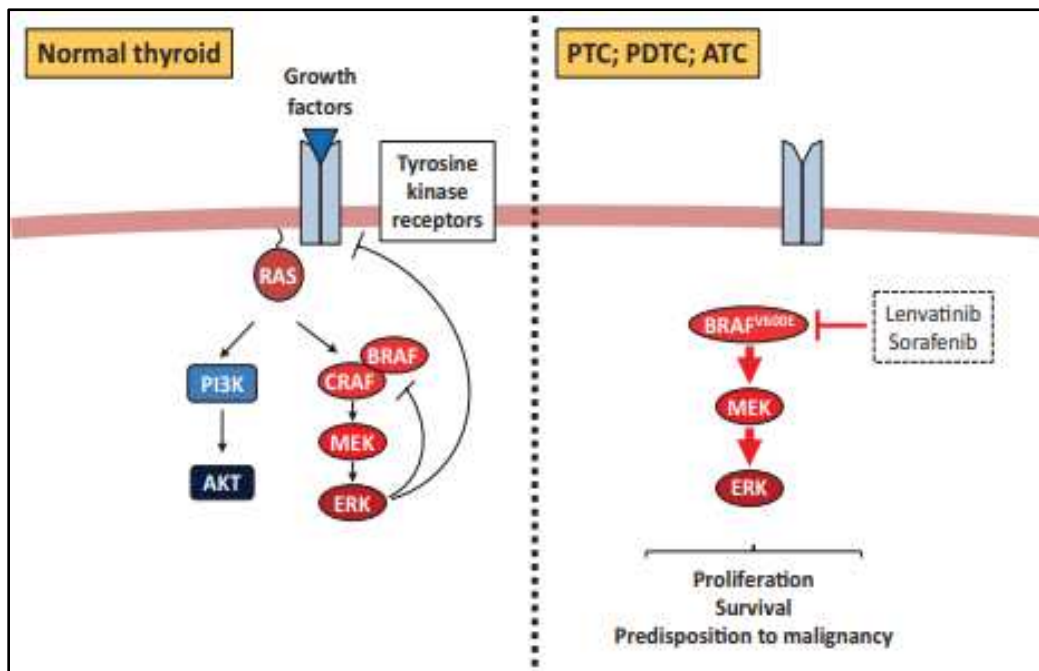
Dans le tissu thyroïdien normal, l'expression des récepteurs RET, NTRK et ALK est très faible.

L'exposition aux rayonnements induit la formation de récepteurs chimériques localisés de manière aberrante dans le cytoplasme, avec une expression accrue et une activité kinase constitutive en absence des agonistes récepteurs. Les inhibiteurs kinases contre les récepteurs de la tyrosine kinase sont indiqués dans des encadrés en pointillés.



**Figure 9** : Mutations Ras dans le carcinome thyroïdien [31].

Dans le tissu thyroïdien normal, les protéines RAS assurent la médiation de l'activation des récepteurs de la tyrosine kinase (à gauche). NRAS est l'isoforme la plus fréquemment mutée, suivie par HRAS et /8KRAS. Les formes mutantes de RAS (mutRAS) sont actives en absence de stimulus extracellulaire et sont capables d'activer avec une plus grande force les voies MAPK et PI3K (à droite). On trouve des mutations RAS associées à CFT, CDT et CAT. Puisqu'aucun inhibiteur utilisé pour cibler directement RAS n'est disponible, la figure montre les inhibiteurs de kinase qui ciblent l'effecteur MEK dans des cases en pointillés



**Figure 10 :** Mutation BRAFV600E dans le carcinome thyroïdien [31].

Les protéines RAF sont l'un des principaux effecteurs du RAS et sont soumises à une régulation négative dans les tissus normaux. L'oncogène BRAFV600E active la voie MAPK indépendamment des stimuli extracellulaires et ne nécessite pas de dimérisation. Par conséquent, il n'y a pas de régulation négative d'ERK, induisant une forte activation de la voie. Les inhibiteurs de kinase contre BRAF sont indiqués dans des encadrés en pointillés

#### ✚ Les carcinomes folliculaires

Les principaux moteurs de cancer folliculaire sont les mutations RAS et réarrangement PPAR/PAX8 « PPAR (récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes)» [31].

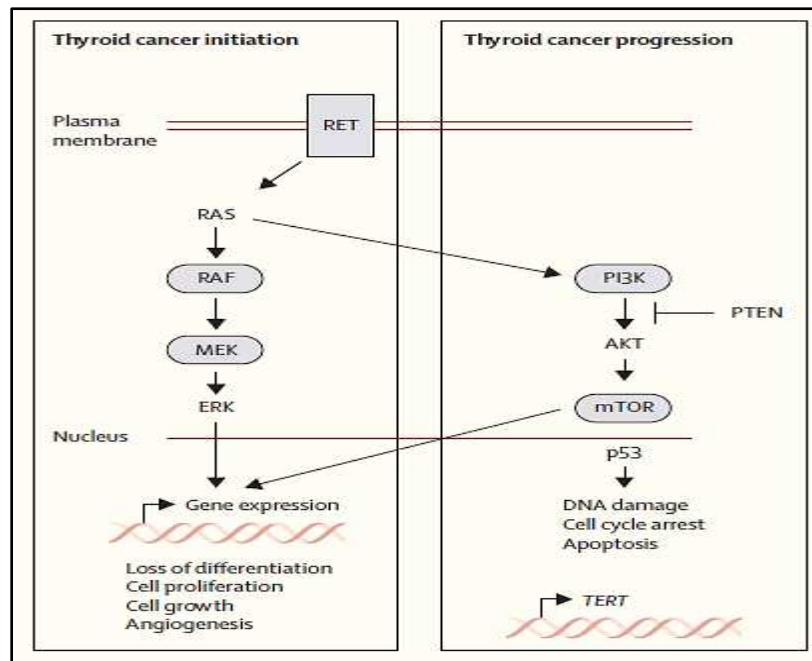
#### ✚ Les carcinomes anaplasiques et peu différenciés

Ils se caractérisent par une mutation du gène P53 « Le suppresseur de tumeur » (70 % des cas) ainsi que par des modificateurs ou mutations épigénétiques dans le promoteur du gène TERT (Transcriptase inverse de la télomérase). De plus, une activation des voies des MAPK et de la PI3K était également associée au développement de ces carcinomes [35].

## ✚ Les carcinomes médullaires

La majorité des formes familiales se développe dans le contexte de mutations germinales du gène codant pour le récepteur RET qui active la voie MAPK [35].

Certaines de ces mutations interviennent précocement, d'autres sont de survenue plus tardive au cours de la tumorigenèse (**figure 11**) ; [8].



**Figure 11** : Voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse thyroïdienne [9].

A gauche : la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes dans la plupart des cancers de la thyroïde. A droite les voies modifiées dans les cancers thyroïdiens avancés, qui favoriseraient la progression tumorale. Cela comprend la voie PI3K – mTOR, le suppresseur de tumeur p53 et les altérations du promoteur de TERT

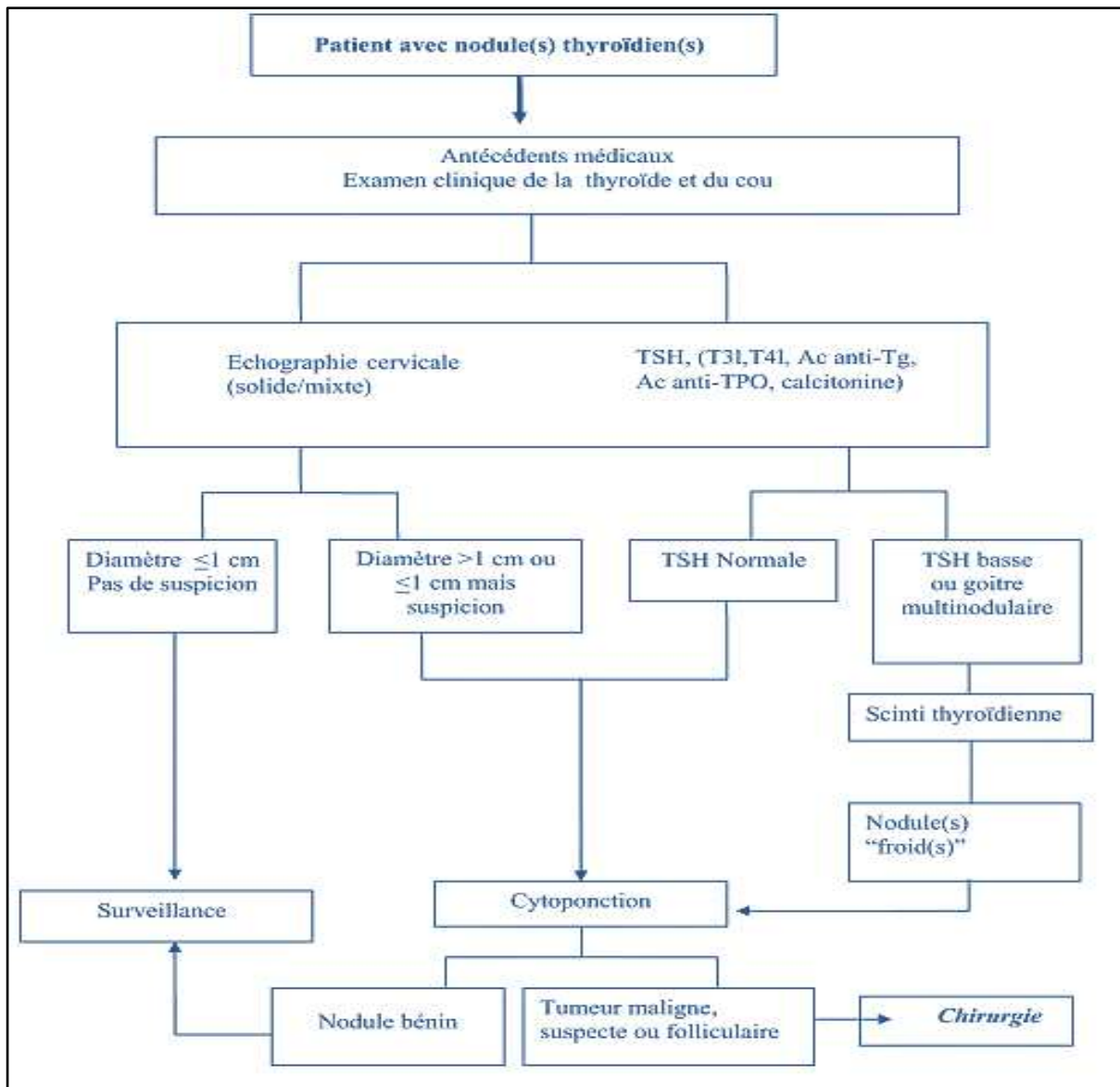
## I.6. Diagnostic

### I.6.1. Examen clinique

C'est le premier examen. Le médecin va pouvoir, en appliquant les doigts de ses deux mains sur la base de votre cou, apprécier les caractéristiques de la thyroïde et déceler un goitre ou la présence de nodules [36].

### I.6.2. Examen paraclinique

La majorité des patients atteints de CT a un nodule thyroïdien asymptomatique, mais des métastases ganglionnaires cervicales peuvent être révélatrices. Actuellement, un nodule thyroïdien est souvent mis en évidence par un examen morphologique (échographie, scanner) et un dosage hormonal [37]. La démarche paraclinique est clairement illustrée dans la figure ci-dessous (**figure 12**) :



**Figure 12 :** Arbre décisionnel pour l'évaluation diagnostique des nodules thyroïdiens [37].

### I.6.3. Examen anatomopathologique

Examen anatomopathologique morphologique complété d'une analyse immunohistochimie (IHC) réalisée sur une biopsie ou sur une pièce opératoire sont nécessaires et peuvent fortement orienter vers la tumeur primitive. Afin d'éliminer une origine thyroïdienne, il est nécessaire d'utiliser un panel de marqueurs IHC comportant la thyroglobuline, le TTF1, la calcitonine et le PAX 8 [38].

### I.6.4. Techniques de biologie moléculaire en pathologies thyroïdiennes

Les deux principales techniques pour rechercher une mutation en pathologie thyroïdienne sont actuellement le séquençage direct et le pyroséquençage [4].

#### ➤ Le séquençage direct

C'est la méthode « gold standard ». Cette méthode est en particulier largement utilisée pour la détection des mutations de BRAF, de RAS, et de RET [4].

#### ➤ Le pyroséquençage

C'est une méthode plus récente, mais les différentes mutations citées ci-dessus peuvent être aussi recherchées. Certains réarrangements, comme les réarrangements de PAX8/PPAR $\gamma$  et de RET/CPT, sont à rechercher par une technique d'hybridation in situ en fluorescence. Le type d'échantillon à analyser (en particulier produit de cytoponction ou prélèvement tissulaire) conduit à une quantité d'acide nucléique à extraire très variable [4].

## I.7. Traitement

### ❖ La chirurgie

C'est le traitement de première intention et l'intervention de choix des cancers de la thyroïde. Elle vise à une résection chirurgicale macroscopiquement complète [39]. Un curage ganglionnaire, une lobo-isthméctomie ou une lobectomie peuvent aussi être effectués [40].

### ❖ Le traitement par iode 131

C'est le traitement adjuvant plus efficace. Son objectif est de réduire le risque de récurrence et d'améliorer la survie globale [41].



### ❖ L'hormonothérapie

L'hormonothérapie thyroïdienne par lévothyroxine à doses suppressives est imposée chez tous les patients opérés d'un cancer thyroïdien papillaire ou vésiculaire afin d'assurer les besoins en hormones thyroïdiennes et d'obtenir un freinage de l'éventuel tissu cancéreux résiduel persistant en dépit de la chirurgie et de la radiothérapie. Ce freinage, apprécié par les concentrations de la TSH circulante, va être modulé en fonction de l'agressivité des carcinomes thyroïdiens différenciés CDT [42].

### ❖ La chimiothérapie

La chimiothérapie dans les cancers différenciés de la thyroïde, que ce soit en monothérapie (adriamycine, cisplatine,) ou en association (adriamycine et cisplatine) [43]. La chimiothérapie est proposée chez les patients présentant un cancer anaplasique et la molécule de référence reste la doxorubicine [26].

### ❖ La thérapie ciblée par les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK)

Ils agissent en bloquant la liaison intracellulaire de l'ATP ou du substrat au domaine catalytique de la kinase. Il n'y a donc pas de phosphorylation et pas d'activation de la voie de signalisation. Au cours de ces dernières années, plusieurs ITK (sorafénib, sunitinib, vandetanib, axitinib, motesanib, imatinib, XL-184, pazopanib, etc.) ont fait l'objet d'études dans le cadre de carcinomes thyroïdiens métastatiques en progression (figure13) ; [35].

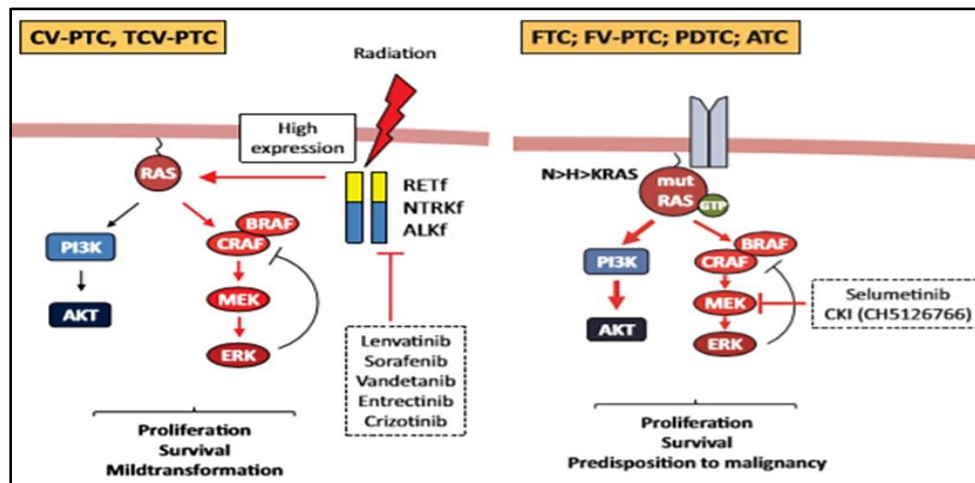


Figure 13 : Mode d'action des inhibiteurs des Tyrosine Kinases [31].

## I.8. Suivre

Dans le cas de cancer papillaire et vésiculaire une surveillance clinique basée sur une palpation attentive du cou. En plus la surveillance biologique est basée sur la mesure de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH), de la thyroglobuline (Tg). Le seuil de positivité de la Tg diffère selon les trousse de dosage utilisées, ce seuil est ordinairement de l'ordre de 1 ng/mL [23].

Dans le cas des carcinomes différenciés de la thyroïde (CDT) le dosage de la calcitonine basal permet de dire si l'acte chirurgical a été complet ou non, une valeur inférieure à 10 pg/ml attestant de la rémission couplée au dosage d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et du bilan d'extension radiologique. Le test Pentagastrine est indiqué pour la surveillance lorsque la calcitonine basale est au minimum 100 pg/ml pour pouvoir mettre en évidence du tissu tumoral résiduel avec les explorations actuelles [23,29].

En cas d'apparition de signes cliniques de suspicion (nodule dur, adhérent, présence d'adénopathie homolatérale...), une nouvelle ponction est nécessaire pour une bonne caractérisation cytologique [44].

## I.9. Facteurs pronostiques

De nombreuses études multivariées ont individualisé, lors du traitement initial, quatre catégories de facteurs ayant un impact pronostique indépendant sur le risque de rechutes et de décès par cancer [37] :

### Age du patient

Le risque de rechute et de décès par cancer augmente avec l'âge du patient lors du diagnostic, et notamment au-delà de 45 à 50 ans. Chez les enfants, le risque de rechute est élevé.

### Type histologique

Les cancers papillaires et les cancers folliculaires ont un pronostic favorable. Celui-ci est plus sévère en cas de cancer folliculaire peu différencié.

### **Etendue de la maladie**

Le risque de rechute et/ou de décès augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne, en cas d'effraction de la capsule thyroïdienne, de métastases ganglionnaires lorsqu'elles sont multiples, en rupture capsulaire et siègent dans le compartiment central du cou. Le risque de décès augmente en cas de métastases à distance.

### **Caractère complet de l'exérèse chirurgicale**

C'est un facteur pronostique favorable essentiel. Un taux de thyroglobuline indétectable le jour de l'administration post-chirurgicale de l'iode 131, a une excellente valeur prédictive sur l'absence de maladie résiduelle.

Enfin, tous les facteurs pronostiques préalablement cités sont liés entre eux : par exemple, les patients âgés ont des tumeurs souvent plus étendues et moins différenciées que les sujets jeunes.

## Chapitre II. Implication de la thyroglobuline et du facteur de transcription thyroïdien 1 dans le développement du cancer thyroïdien

### II.1. Structure et fonction de la thyroglobuline

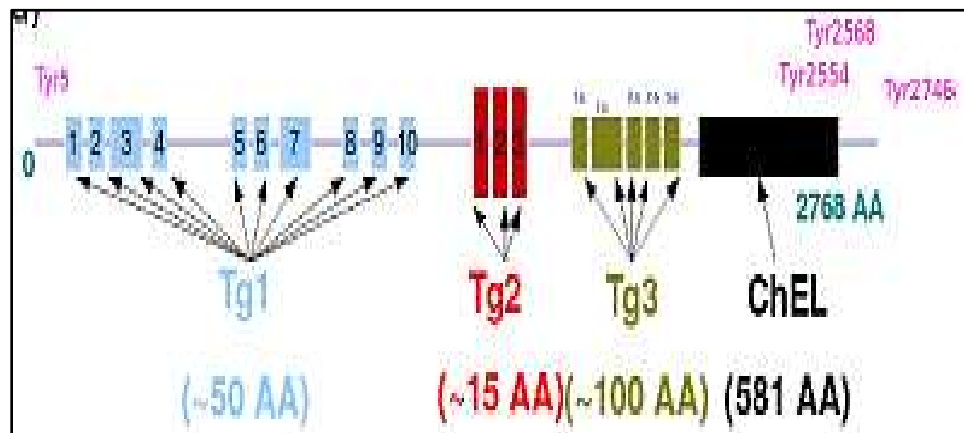
La thyroglobuline (Tg) est un précurseur des hormones thyroïdiennes « triiodothyrosine (T3) et Thyroxine (T4) » qui sont essentielles à la croissance, au développement et au contrôle du métabolisme chez les vertébrés. C'est une glycoprotéine synthétisée dans le réticulum endoplasmique des cellules folliculaires, modifiée dans le complexe de Golgi, transportée à la surface apicale et sécrétée dans les follicules, constituant la principale composante des colloïdes [45-47].

Les tentatives d'élucider la structure du Tg remontent aux années 1950 [47]. La Tg est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (660 kDa) constituée de deux sous-unités identiques reliées par des ponts di-sulfures et elle est composée de 2750 résidus d'acides aminés (après le clivage du peptide signal). Son gène est situé sur le chromosome 8 et différentes isoformes de Tg sont sécrétées sous l'influence de facteurs de transcription (TTF1, TTF2 et Pax8) ; [48, 49].

La Tg se compose en grande partie de domaines répétitifs, et de nombreux résidus tyrosyl. Les deux tiers N-terminaux de la protéine, connue sous le nom de région Tg 1-2-3. La Tg possède environ 120 résidus cystéine, et pendant sa maturation conformationnelle, environ 60 liaisons disulfures intramoléculaires sont formées [48].

Ces types de domaines sont : le type 1, composé d'environ 50 résidus qui se répètent 10 fois entre les acides aminés 1 et 1200 ; le type 2 composé de 14-17 résidus qui se répètent trois fois entre les positions 1436 et 1483 ; et le type 3 qui est composé de deux sous-types (A et B) qui se répètent cinq fois entre les positions 1583 et 2170. Les trois régions sont riches en résidus cystéine, ce qui leur permet de former des liaisons disulfures. A l'inverse, la région C-terminale « ChEL » (environ 581 résidus) ne présente pas d'homologie interne, mais elle est similaire à une protéine de la famille des acétylcholinestérases (carboxylestérase, type B) ; (Figure 14) ; [46, 47].

Ses fonctions principales comprennent le stockage de l'iodure et l'hormonogénèse thyroïdienne. Les niveaux d'hormones thyroïdiennes (HT) déterminent le taux basal de métabolisme et la dépense énergétique globale. De plus, la Tg joue également un rôle dans la modulation de l'expression des gènes impliqués dans la synthèse d'autres protéines thyroïdiennes (symporteur d'iodure de sodium [NIS] et peroxydase thyroïdienne [TPO]) et des facteurs de transcription impliqués dans la physiologie thyroïdienne normale (TTF 1, TTF 2 et PAX 8). En plus de ces rôles physiologiques, la Tg est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs maladies thyroïdiennes, en particulier la thyroïdite auto-immune (dans laquelle elle agit comme un antigène). La Tg est utilisée comme marqueur de maladie résiduelle ou de récurrence tumorale après thyroïdectomie totale [46- 48].



**Figure 14 :** Structure de la thyroglobuline humaine [48].

Bleu : domaines Tg1, rouge : domaines Tg2, vert : domaines Tg3, noir : le domaine ChEL /  
Magenta : l'emplacement des sites de synthèse des hormones thyroïdiennes sur les protéines (résidus de tyrosine)

## II.2. Structure et fonction du facteur de transcription thyroïdien 1

Le facteur de transcription thyroïdien 1 (TTF 1), également connu sous le nom de NKX2-1, est un facteur de transcription contenant une homéobox que l'on retrouve habituellement au sein des cellules embryonnaires et matures des tissus thyroïdiens et pulmonaires ainsi qu'une

partie restreinte du cerveau. Il est localisé dans le noyau et il a été isolé pour la première fois en 1989 dans une lignée de cellules d'une thyroïde de rat [50- 52].

TTF1 est une protéine nucléaire, d'environ 38 kDa, composée d'un seul polypeptide qui comprend deux domaines d'activation de transcription indépendants situés aux régions amino-terminale (domaine N) et carboxy-terminale (domaine C) par rapport à homéodomaine de liaison à l'ADN central. Le TTF1 humain est situé sur le chromosome 14q13, et le gène comprend trois exons codant pour une protéine de 371 acides aminés (**figure15**) ; [45, 53, 54].



**Figure 15** : Structure du gène et de l'ARNm de TTF1 humain [55].

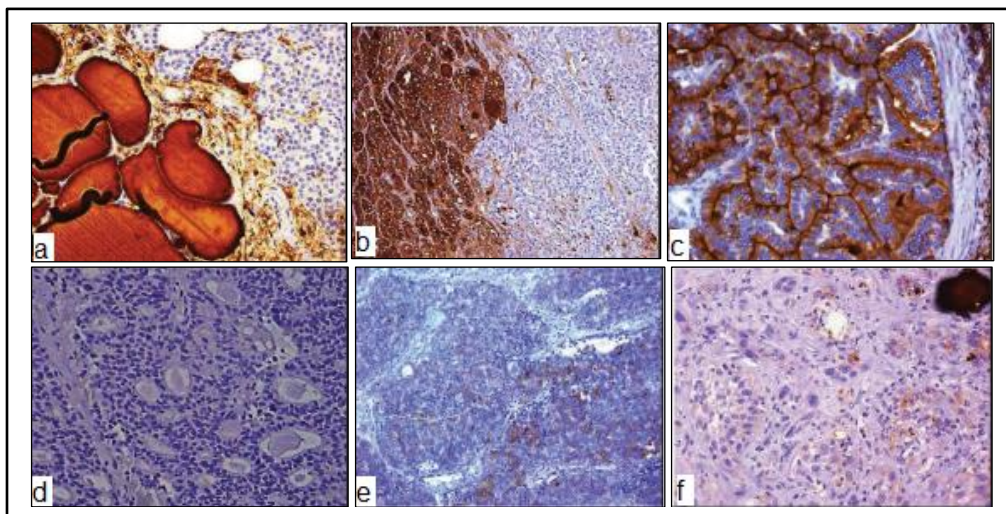
NKX2-1 est régulé par deux régions promotrices : la première est située dans l'intron 1 (5' de l'exon 1, régulation de NKX2-1 dans les cellules pulmonaires et thyroïdiennes). Le second est situé dans la région flanquant 5' de l'exon 1, c'est une région sans TATA de 330 paires bases contenant plusieurs palindromes et des éléments riches en G / C.

TTF 1 est très exprimé dans les phases précoces du développement de la thyroïde, il participe à son organogenèse, à son développement et à sa différenciation. Il contrôle l'expression de plusieurs gènes codant pour des protéines, dont le récepteur de la thyrotropine, la Tg, le co-transporteur sodium / iodure, la peroxydase thyroïdienne et la double oxydase 1 et 2, en se fixant sur le promoteur proximal de ces gènes. Il est intéressant de noter que le TTF 1 est

exprimé dans les cellules épithéliales folliculaires de la thyroïde. Ces cellules épithéliales jouent un rôle important dans la structure du follicule, qui est le principal type de cellule dans le tissu thyroïdien et à la relation la plus étroite avec la synthèse des HT [52, 56].

### II.3. Rôle de Tg et de TTF1 dans la carcinogenèse thyroïdienne

La Tg sécrétée dans les cancers différenciés de la thyroïde est peu iodée et présente une altération de la glycosylation. Elle est donc immunologiquement différente. Elle est le principal marqueur proposé dans le suivie des CDT. Dans les carcinomes thyroïdiens primaires, l'expression du Tg, à la fois au niveau de l'ARN messager et au niveau des protéines, a montré un certain degré de corrélation avec la différenciation tumorale. En effet la thyroïde étant le seul organe synthétisant la Tg. La mise en évidence de Tg chez les patients thyroïdectomisés, permet de dépister les récidives ou métastases (**figure16**) ; [45, 49, 57].

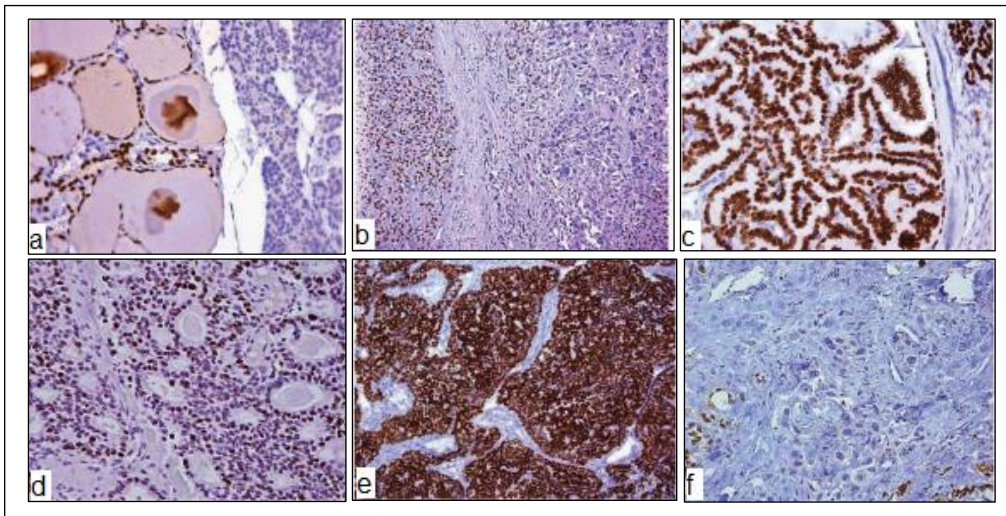


**Figure 16** : Immunohistochimie de Tg dans les différents types de cancer thyroïdien [58].

La coloration de la thyroglobuline était diffuse et forte pour les colloïdes, mais faible et focale pour le cytoplasme des cellules folliculaires de la thyroïde normal (a), une coloration cytoplasmique de la thyroglobuline dans le carcinome folliculaire (b), carcinome papillaire (c), carcinomes peu différenciés (e), et négatifs dans le carcinome médullaire (d), et le carcinome anaplasique (f). (G x200 pour a, b, c, d, e ; x400 pour f).

Le TTF 1 semble avoir un rôle complexe dans la biologie du cancer [59]. Des mutations, des modifications épigénétiques et des polymorphismes dans TTF1 ont été associées au cancer de la thyroïde [60]. TTF 1 a été retrouvé par immunohistochimie (IHC) dans tous les néoplasmes dérivés des cellules folliculaires : adénomes et carcinomes folliculaires, carcinomes papillaires. Seuls les carcinomes anaplasiques/indifférenciés se révèlent négatifs pour TTF 1 (**figure 17**) ; [52]. L'expression de TTF-1 peut être un marqueur fonctionnel non seulement pour les cellules folliculaires et les tumeurs des cellules folliculaires, mais aussi pour les cellules C et carcinomes médullaires à cellules C [61].

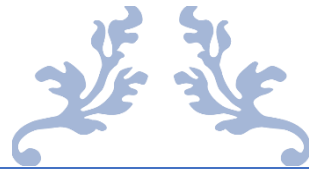
La perte des fonctions de différenciation est une étape cruciale de la carcinogenèse. Une diminution des niveaux de TTF1 dans les tissus malins comparés aux tissus sains a été constatée. TTF 1 peut donc être considéré comme un bon marqueur diagnostique mais n'a de valeur pronostique que dans les cancers thyroïdiens [53].



**Figure 17** : Immunohistochimie de TTF1 dans les différents types de cancer thyroïdien [58].

TTF 1 présente une forte coloration nucléaire diffuse des cellules folliculaires ; mais une faible coloration focale du colloïde de la thyroïde normale (a). TTF1 était diffuse et fortement positive dans le carcinome folliculaire (b), de carcinome papillaire (c), de carcinome médullaire (d) et de carcinome peu différencié(e), mais négatif dans le carcinome anaplasique (f). (G x200 pour a, b, c, d, e; Gx400 pour f).





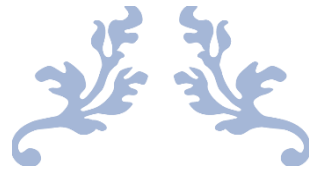
---

# *Partie II*

---

## *Partie pratique*





# *Matériel et Méthodes*



## Objectifs

La visée fondamentale de notre étude est de :

- ✚ Elucider la réalité du cancer thyroïdien dans la région de koléa à Tipaza, tout en évaluant sa fréquence et les facteurs de risque qui lui sont corrélés.
- ✚ Investiguer l'expression immunohistochimique de TTF1 et de Tg dans les carcinomes thyroïdiens par rapport aux témoins.
- ✚ Révéler l'intérêt diagnostique de ces deux marqueurs vis-à-vis des carcinomes thyroïdiens.

## III.1. Matériel

### III.1.1. Matériel biologique

Notre étude a porté sur les patients ayant subi une thyroïdectomie totale ou une lobectomie. Ainsi, cette étude a été faite sur des blocs de paraffine issus de thyroïdectomie totale ou partielle, réalisées au sein du laboratoire d'anatomie pathologique de l'établissement public hospitalier de Koléa. Mis à part l'examen histologique, certains cas inclus dans cette étude ont bénéficié d'une analyse immunohistochimique à l'aide des anticorps anti-TTF1 et anti-Thyroglobuline, afin de confirmer le diagnostic de cancer thyroïdien.

### III.1.2. Matériel non biologique

Une variété d'appareillages et de réactifs était indispensable à la réalisation de notre étude. L'ensemble du matériel est clairement démontré dans l'annexe 1.

## III.2. Méthodes

L'étude qu'on a menée sur le cancer thyroïdien comportait deux principaux volets en l'occurrence, une enquête épidémiologique rétrospective et une étude anatomopathologique.

### **III.2.1. Enquête rétrospective**

Il s'agit d'une étude rétrospective ciblant les patients atteints de cancer thyroïdien, recensés dans le laboratoire d'anatomie pathologique de l'établissement public hospitalier de Koléa, sur une période de 6 ans. L'étude menée a porté sur 39 cas atteints de cancer thyroïdien, dont l'âge varie de 17 à 66 ans.

Les patients inclus dans cette étude, sont ceux dont le diagnostic de cancer thyroïdien s'est confirmé par les techniques histo-chimiques, durant la période allant du 19 mai 2014 au 31 décembre 2019. Toutefois, ceux diagnostiqués en dehors de notre période d'étude ou dont les dossiers étaient inexploitable, ont été exclus. De plus, on a exclu toute autre affection de la thyroïde à savoir : le goitre hyperplasique ou multi-nodulaire, les adénomes vésiculaires, les thyroïdites et la maladie de Basedow.

Les données concernant l'âge et le sexe des patients ainsi que l'aspect macroscopique, histologique et la classification de la tumeur ainsi que d'autres paramètres jugés utiles pour cette étude, ont été retenus à la suite de l'examen des dossiers médicaux. L'analyse des données, les calculs et les illustrations graphiques ont été réalisés par le logiciel Excel 2010.

### **III.2.2. Etude anatomopathologique**

L'étude anatomopathologique a été menée au sein du laboratoire d'anatomopathologie de l'établissement public hospitalier de Koléa, durant la période allant du 2 Février au 9 Mars 2020. L'étude prospective a été faite sur 6 patients via une analyse histologique et immunohisto-chimique au moyen des anticorps anti-TTF1 et anti-Thyroglobuline, afin de confirmer le diagnostic de cancer thyroïdien.

Le protocole adopté pour l'étude anatomopathologique, s'est opéré en plusieurs étapes.

#### **III.2.2.1. Prélèvements tissulaires**

Il s'agit principalement de prélèvements de la thyroïdectomie et lobectomie réalisés par le médecin spécialiste.

### III.2.2.2. Analyse anatomopathologique

Le diagnostic anatomopathologique découle d'une cascade des étapes interdépendantes.

#### III.2.2.2.1. Examen histologique

L'examen histologique représente l'étape cruciale de l'analyse anatomopathologique. Dans notre étude, cette analyse déterminante comportait plusieurs étapes permettant l'affirmation ou non du diagnostic de malignité.

##### A) Fixation

La fixation représentait une étape primordiale et essentielle dans la détermination de la qualité de tout le processus du diagnostic et la rapidité du résultat. Elle a permis de garder les structures tissulaires à étudier dans un état aussi proche que possible de l'état vivant. La durée de fixation de 24h à 72h a dépendu principalement de la taille du prélèvement. Au cours de cette phase, il a fallu utiliser une quantité suffisante de fixateur afin qu'il soit 10 fois plus volumineux que la pièce. Les pièces reçues ont été fixées dans un liquide fixateur, le formaldéhyde (HCHO à 10 %, pH = 4), en raison de ses bonnes qualités de fixation et de conservation.

##### B) Etude macroscopique

La macroscopie consistait en un examen à l'œil nu, soigneux, des différentes altérations tissulaires. Ce type d'analyse a été pratiqué par le médecin pathologiste. L'examen macroscopique s'est effectué en se basant sur plusieurs aspects à savoir :

- ✚ Orientation de la pièce de thyroïdectomie ou lobectomie, qui dépend des repères (fils, clips...) mis par le chirurgien sur le prélèvement.
- ✚ Mesure dans les plans de l'espace de la taille de la pièce transmise (largueur, longueur, diamètre).

- ✚ Analyse macroscopique de la pièce opératoire visuelle et au toucher (palpation), et la description de son état (exemple : Thyroïdectomie totale, lobectomie... ), de sa consistance (dure, kystique...), sa couleur, ses remaniements nécrotiques et hémorragiques, et la recherche des ganglions en précisant le nombre et l'aspect macroscopique.
- ✚ Encrage de la surface profonde de la pièce opératoire à l'encre de chine.
- ✚ Découpage des prélèvements en tranches fines de 2 à 3 mm sur 1 à 2 cm et les placer dans des cassettes spéciales en plastique bien immatriculées selon le numéro d'examen, puis les plonger dans un bac à formol à 10 %.

### **C) Déshydratation**

Cette étape a été effectuée automatiquement à l'aide d'un appareil de traitement des tissus comportant 12 bains en cercle. Cet appareil a permis le transfert automatique de panier d'un bain à un autre, avec une agitation constante. Durant cette phase, l'appareil a été réglé sur un cycle d'environ 23 heures.

### **D) Enrobage**

L'enrobage était l'étape qui a suivi la déshydratation, et a consisté à mettre les différents prélèvements au sein des moules et les remplir de paraffine. Les prélèvements ont été par la suite refroidis sur la plaque froide puis dans le congélateur. Le résultat s'est traduit par l'obtention des blocs de paraffine.

### **E) Coupe par microtome et étalement**

La coupe a été faite au moyen d'un microtome, qui a permis la réalisation de fins rubans tissulaires (2 à 3  $\mu$ m). Ces derniers ont été mis dans un bain marie (40°C- 42°C) pour éviter leurs plissements, puis les étaler sur des lames codée. Les lames ont été ensuite placées dans un portoir et mises dans une étuve à 92 °C pendant 30 minutes.

## **F) Coloration**

La coloration était primordiale dans l'analyse histopathologique. Dans notre étude, la coloration utilisée était celle de l'hématoxyline éosine (HE).

Cette coloration topographique a permis l'identification des caractères histologiques des tissus en associant une coloration nucléaire par l'hématoxyline de Harris à une coloration cytoplasmique par l'éosine. L'hématoxyline de Harris, un colorant basique a coloré le noyau en bleu tandis que l'éosine de nature acide a coloré le cytoplasme en rose. La phase de coloration s'est généralement déroulée en 1 heure et 20 minutes.

Après la coloration, les lames devaient rester dans le xylène pour au moins 30 min, avant le montage.

## **G) Montage**

Cette phase consistait à recouvrir l'étalement histologique avec une lamelle en utilisant un milieu de montage permanent qui est la résine synthétique, appelée : d'Eukitt® (colle biologique). Des petites pressions ont été ensuite exercées sur la lamelle permettant ainsi, l'élimination des bulles d'air pouvant gêner l'observation microscopique. Enfin les lames ont été séchées à l'air libre.

En effet, le montage a permis d'une part, l'obtention d'un degré de transparence élevé de point de vue optique, et d'autre part, la protection de l'étalement qui ne supporte pas le dessèchement. De plus, cette étape a permis de conserver l'éclat des colorations aussi longtemps que possible.

## **H) Lecture microscopique**

La lecture de l'ensemble des lames a été faite à l'aide d'un microscope optique par le médecin pathologiste. Grâce à cette étape, le caractère tumoral des différentes lésions a été bien affirmé aboutissant ainsi à l'identification de la tumeur, en s'appuyant sur son phénotype cellulaire et tissulaire.

Cette étape nous a permis donc, de juger si seule l'interprétation des coupes colorées par l'HE était suffisante pour le diagnostic de malignité ou bien d'autres techniques complémentaires histochimiques et /ou immunohistochimiques, étaient indispensables.

### **III.2.2.2.2. Analyse immunohistochimique**

L'immunohistochimie (IHC) est très largement utilisée avec de multiples indications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques à savoir : la classification précise de nombreuses tumeurs par la mise en évidence d'antigènes de différenciation cellulaire et la différenciation d'une lésion bénigne d'une lésion maligne, la mise en évidence de protéines impliquées dans la prolifération cellulaire, ainsi que la mise en évidence de cibles thérapeutiques.

Ce type d'analyse nous a permis de localiser des protéines données dans les cellules d'une coupe de tissus par détection d'antigène grâce à un anticorps (Ac) spécifique couplé à une enzyme. La méthode immunoenzymatique appliquée dans notre étude, était de type indirect. L'Ac spécifique primaire a été déposé sur le tissu, puis il a été révélé par un 2<sup>ème</sup> Ac couplé à une enzyme. La réaction colorée a ensuite été révélée et visualisée via la microscopie suivant l'interaction qui a eu lieu entre le couple anticorps/enzyme et le substrat.

Dans notre étude, la technique IHC s'est déroulée suivant une succession d'étapes. Après avoir préparé les différents prélèvements, en effectuant une fixation avec du formol 10%, une inclusion en paraffine, une réalisation des coupes de 4-5µm de diamètre par le microtome, une fixation ultérieure sur des lames silanisées ainsi qu'une incubation à 42°C pendant une nuit, le protocole ci- dessous a été bien adopté.

#### **A) Déparaffinage**

Il a été effectué dans plusieurs bains à savoir :

- ✚ 3 bacs de xylène (5 min chacun) pour déparaffiner.
- ✚ 3 bacs d'alcool absolu (99%) (5 min chacun), pour chasser l'excès de xylène et réhydrater.
- ✚ 1 bac d'eau distillée stérile pour rinçage, pendant 5 min.



**B) Démasquage thermique**

Il a été réalisé comme suit :

- ✚ Préparation de la solution de démasquage (5 mL pH= 6 (rouge) pour TTF1 ou 5 mL pH= 9 pour Tg (bleu)) et 250 mL d'eau distillée).
- ✚ Préchauffage dans le bain marie.
- ✚ Enfoncement des lames dans les bacs et remise de l'ensemble dans le bain marie à 93°C pendant 50 min.
- ✚ Retrait à l'aide d'une pince et refroidissement pendant 10 min dans un bain froid afin de mettre en évidence les antigènes Ag (libérer les épitopes ou les récepteurs).
- ✚ Rinçage dans une solution tampon phosphate salin PBS (préparation de solution : 1.5 L d'eau distillée +75 mL solution de PBS (1/20 : 19 volume d'eau distillée + 1 volume de solution PBS), pendant 5 min, pour éliminer les liaisons non spécifiques.
- ✚ Essuyage des lames et encerclement des coupes histologiques par stylo Dako (Dakopen), qui est hydrophobe, afin de diminuer la quantité des solutions utilisées et de traiter aisément plus d'une coupe sur une lame.

**C) Blocage de peroxydase endogène**

Cette étape a été effectuée via :

- ✚ Ajout d'environ 100 µL à 200 µL de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) sur la zone délimitée.
- ✚ Incubation pendant 5 à 8 min à l'abri de la lumière dans la chambre humide (une réaction photosensible).
- ✚ Mise dans 2 bacs de PBS (pendant 5 min pour chacun).
- ✚ Egouttement des lames verticalement.

Cette étape avait pour but de bloquer la peroxydase endogène pour qu'elle n'intervienne pas dans la réaction immunohistochimique.

**D) Marquage à un anticorps primaire**

Il a été fait par :

- ✚ Ajout d'environ 100 mL de l'Ac Anti-TTF1 « maison Leica » ou Anti-Thyroglobuline « maison DAKO».
- ✚ Incubation pendant 30 min, dans la chambre humide à l'abri de la lumière.
- ✚ Rinçage dans 2 bacs de PBS (5 min chacun).

**E) Révélation par le système la peroxydase de raifort (HRP)**

La révélation a été réalisée comme décrit ci-dessous :

- ✚ Ajout de quelques gouttes de l'HRP (Ac non spécifique « secondaire » (IgG anti-souris ou anti-lapin)).
- ✚ Incubation pendant 30 min à l'abri de la lumière dans la chambre humide, cela permet d'amplifier les signaux et détecter les molécules cibles.
- ✚ Rinçage dans 2 bacs de PBS (5 min chacun).

**F) Application du chromogène Diaminobenzidine (DAB)**

Cette application a été faite via :

- ✚ Préparation d'une solution de 1 mL de substrats buffer contenant l'enzyme peroxydase et d'une goutte de DAB contenant un chromophore.
- ✚ Application sur les lames.
- ✚ Incubation pendant 5 à 8 min pour la mise en évidence de la présence d'une réaction entre l'Ac et l'Ag qui se manifeste par l'apparition d'une couleur marron.
- ✚ Rinçage dans 3 bacs de PBS (5 min chacun).

**G) Contre coloration**

Elle a été faite par :

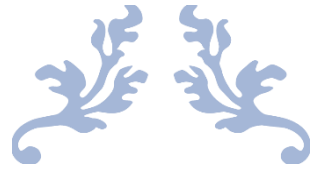
- ✚ Plongement des lames dans un bac de l'Hématoxyline de Mayer pendant 5 min, afin de colorer le reste du fragment qui n'est pas coloré par le chromogène DAB en bleu violet (noyaux, cytoplasme).
- ✚ Rinçage à l'eau du robinet jusqu'à ce que l'eau soit claire.

**H) Montage**

Le montage a consisté à recouvrir l'étalement histologique avec une lamelle en utilisant de l'eau distillée avec de la colle de type DAKO FARAMOUNT. Il s'agissait donc, d'un montage aqueux.

**I) Observation, lecture et interprétation microscopique**

La dernière étape de l'immunohistochimie était la lecture qui a été faite à l'aide d'un microscope optique à différents grossissements, par le médecin pathologiste. Celui-ci a rédigé par la suite, un compte rendu basé sur l'interprétation des résultats.



# *Résultats et discussion*



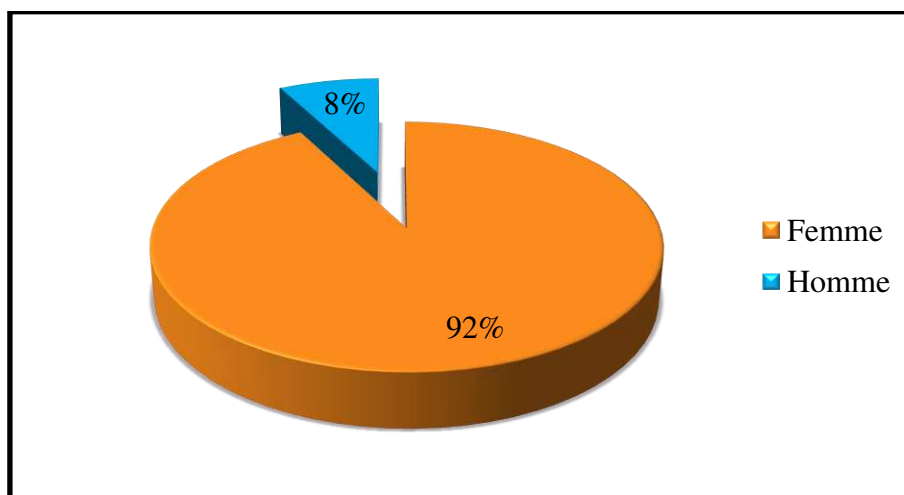
## IV. Résultats et discussion

### IV.1. Enquête épidémiologique

L'étude épidémiologique a été réalisée en s'appuyant sur sept paramètres différents, à savoir : le sexe, l'âge, l'année de diagnostic, la prévalence des carcinomes thyroïdiens, le traitement chirurgical, le nombre de nodules et le type histologique des carcinomes thyroïdiens. Cette étude a exploité les données cliniques des cas recueillis, durant la période comprise entre 2014 et 2019.

#### IV.1.1. Répartition des patients selon le sexe

L'analyse de nos résultats a montré une nette prédominance du sexe féminin soit 92% des cas, avec un sexe ratio F/H de 12, en faveur des femmes (**figure18**).

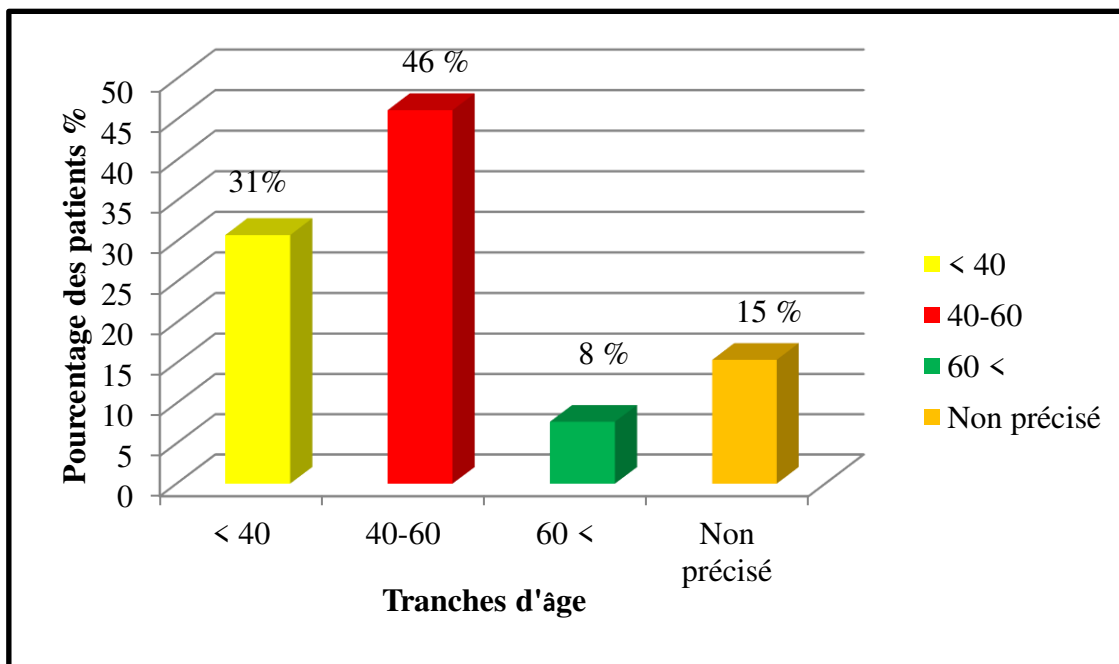


**Figure 18** : Répartition des patients selon le sexe.

Nos résultats concordent avec ceux obtenus par **Ntyonga-pono et al [62]** qui ont trouvé une prédominance féminine (93,12 %) avec un sex ratio de 13,5 femmes pour 1 homme. D'autre part, nos résultats étaient supérieurs à ceux notés par **Benouis [36]**, **Touati et al [63]** et de **Pascal et Ruello [64]** qui ont révélé respectivement des sex-ratios de 6.7, 3.17 et 2.5 , en faveur des femmes. L'origine de cette inégalité sexuelle est due à des changements hormonaux que la femme subit tout au long de sa vie notamment, durant le cycle de reproduction (puberté, grossesse et ménopause) et l'influence de ces hormones sur les organes cibles. Ces hormones et particulièrement l'œstrogène qui augmente la prolifération des cellules thyroïdiennes et engendre la formation de néoplasies thyroïdiennes malignes ou bien accentue l'agressivité du cancer de la thyroïde (invasion et métastase) ; **[36]**.

#### IV.1.2. Répartition selon la tranche d'âge

La tranche d'âge la plus touchée était entre 40 ans et 60 ans avec un pourcentage de 46%. L'âge moyen pour les deux sexes était de 40 ans avec des extrêmes allant de 17 à 66 ans. De plus, 15% des patients, dont l'âge n'est pas précisé, ont été enregistrés. En se basant sur ces résultats, l'âge constitue un facteur de risque du cancer thyroïdien (**figure 19**).

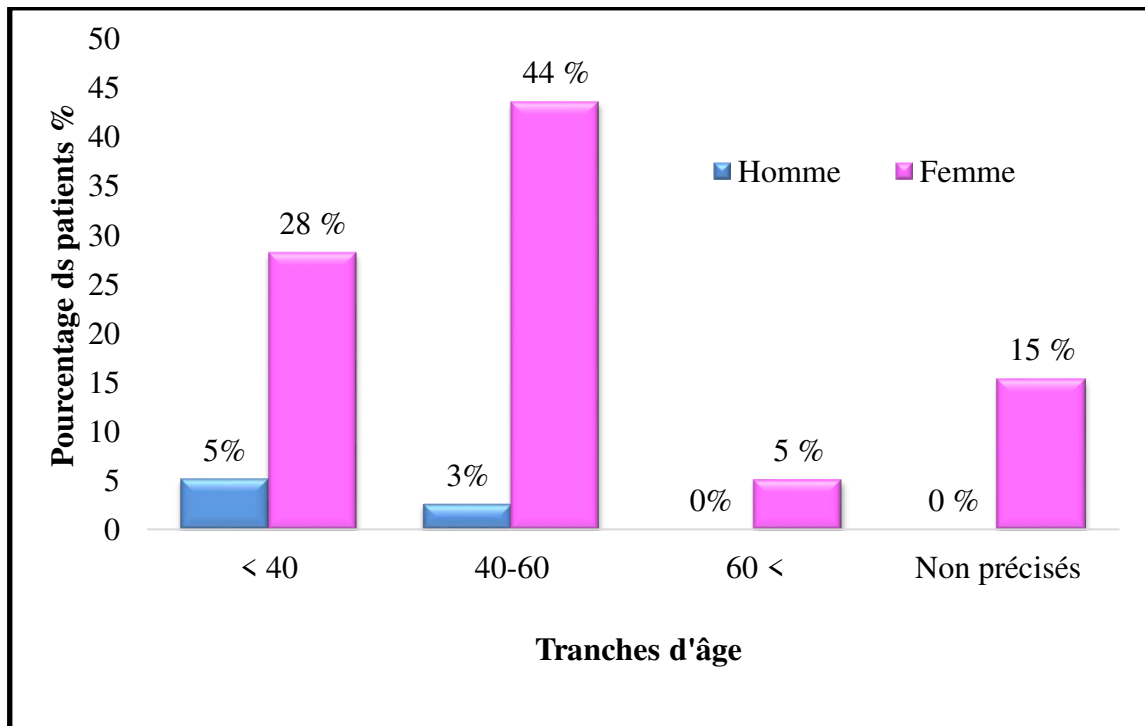


**Figure 19** : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Ces résultats concordent avec ceux de **Midhat [65]**, qui a montré un pic de fréquence des cancers thyroïdiens dans la tranche d'âge comprise entre 41 et 60 ans, avec une fréquence de 64,38 %. Par ailleurs, nos résultats diffèrent de ceux trouvés par l'étude de **Mba Assoumou [66]**, qui a révélé que la tranche d'âge la plus touchée était celle comprise entre 31 et 40 ans avec 26,4% des cas dont l'âge moyen était de 45,7 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 18 ans à 91 ans. En outre, les résultats obtenus par notre investigation diffèrent également de ceux enregistrés par l'étude de **Benouis [36]**, qui a noté que la tranche d'âge la plus touchée par le cancer thyroïdien était comprise entre 20-40 avec une fréquence de 60,41%. Enfin, nos résultats étaient inférieurs à ceux obtenus par **Touati et al [63]**, qui ont trouvé une moyenne d'âge de 45,76 ans, avec des extrêmes allant de 27 à 69 ans.

#### IV.1.3. Répartition des cas selon l'âge par sexe

Selon nos résultats, la moyenne d'âge chez les femmes était de 44 ans et de 36 ans pour les hommes (**figure 20**).

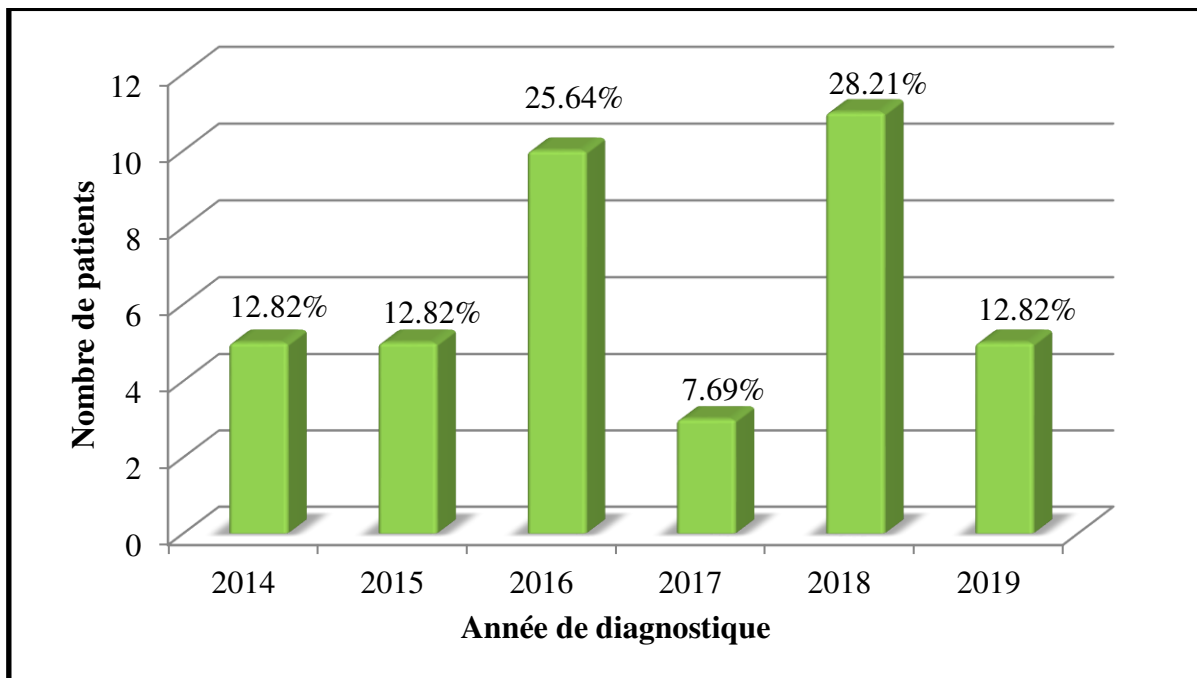


**Figure 20** : Répartition des cas selon l'âge par sexe.

Nos résultats portant sur la moyenne d'âge chez les femmes étaient proches à ceux notés par **Benouis [36]** et **Touati et al [63]**, qui ont trouvé respectivement, un âge moyen de 45 ans et de 42,42 ans. En revanche, la moyenne d'âge chez les hommes était inférieure à celle trouvée par **Midhat [65]** et **Touati et al [63]** qui ont trouvé respectivement, un âge moyen de 42.53 ans et 56.33 ans.

#### IV.1.4. Répartition des patients selon l'année de diagnostic

Nos données révèlent que la majorité des patients ont été diagnostiqués en 2018, avec 11 cas (28.21%) et en 2016 avec 10 cas (25.64 %). Alors qu'en 2017, seulement 3 cas (7.69 %), ont été notés (**figure21**).



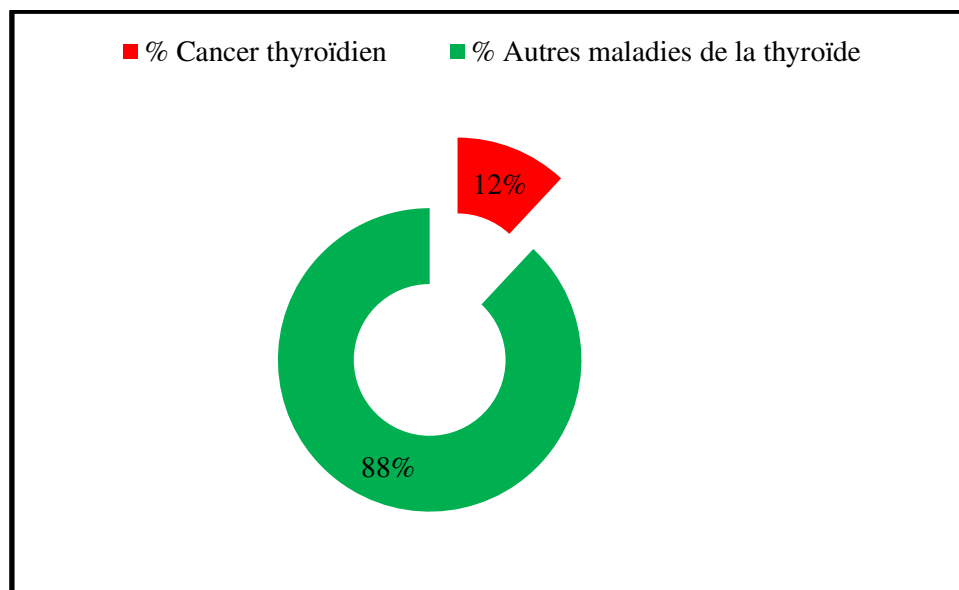
**Figure 21** : Répartition des patients selon l'année de diagnostic.

Au total 39 cas de cancer de la thyroïde ont été recensés au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique de l'établissement public hospitalier de Koléa, durant la période entre 2014 et 2019. La répartition des cas par année nous a donné une moyenne de 6.5 cas par an. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par **Rachid** [67] qui a trouvé une moyenne supérieure à 6 cas par an, durant la période entre 2002 et 2009. Par ailleurs, nos résultats se rapprochent de ceux obtenus par **Adama** [68], qui a trouvé une moyenne de 5,8 cas par an entre 1996 et 2005.



#### IV.1.5. Répartition selon la fréquence des carcinomes thyroïdiens

L'analyse anatomopathologique des 361 pièces thyroïdiennes, a permis de déceler la présence de 12% de cancers thyroïdiens et 88% de pathologies thyroïdiennes bénignes : le goitre hyperplasique ou multi-nodulaire, les adénomes vésiculaires, les thyroïdites et la maladie de Basedow (**figure 22**).

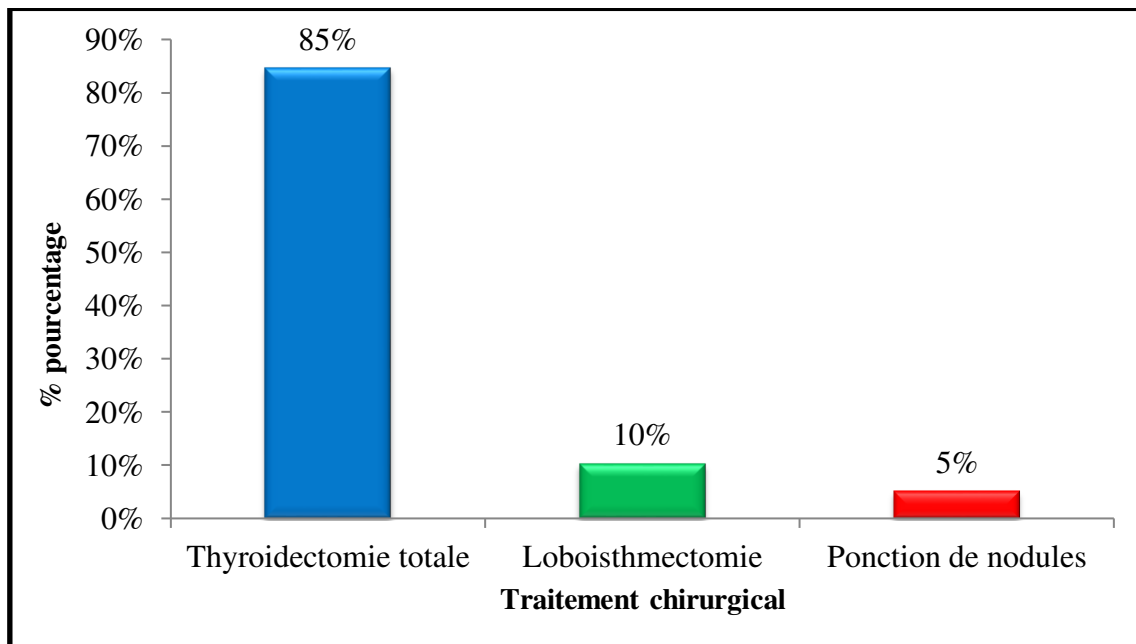


**Figure 22** : Répartition selon la fréquence des carcinomes thyroïdiens.

Les résultats qu'on a trouvés concordent avec ceux de **Rachid et Ammar [69]** qui ont trouvé une fréquence de 12,16% de carcinomes thyroïdiens. Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus par une étude chinoise, réalisée en 2011 par **Yang et al [70]**, qui ont montré que la plupart des lésions étaient bénignes 86,82%, tandis que 13,18% étaient malignes. Cependant, nos résultats étaient inférieurs à ceux retrouvés par **Benouis [36]**, qui a révélé une fréquence de 42% de tumeurs malignes et de 58% de pathologies tumorales bénignes. Toutefois, nos résultats étaient supérieurs à ceux de **Moussaoui [22]**, qui a trouvé une fréquence de cancer thyroïdien de 7,68% parmi toute la pathologie thyroïdienne opérée.

#### IV.1.6. Répartition selon le traitement chirurgical

La majorité des patients opérés a subi une thyroïdectomie totale soit 85 % des cas, tandis que, 10 % ont bénéficié d'une lobo-isthmectomie et seulement 5% ont subi une ponction des nodules (**figure 23**).



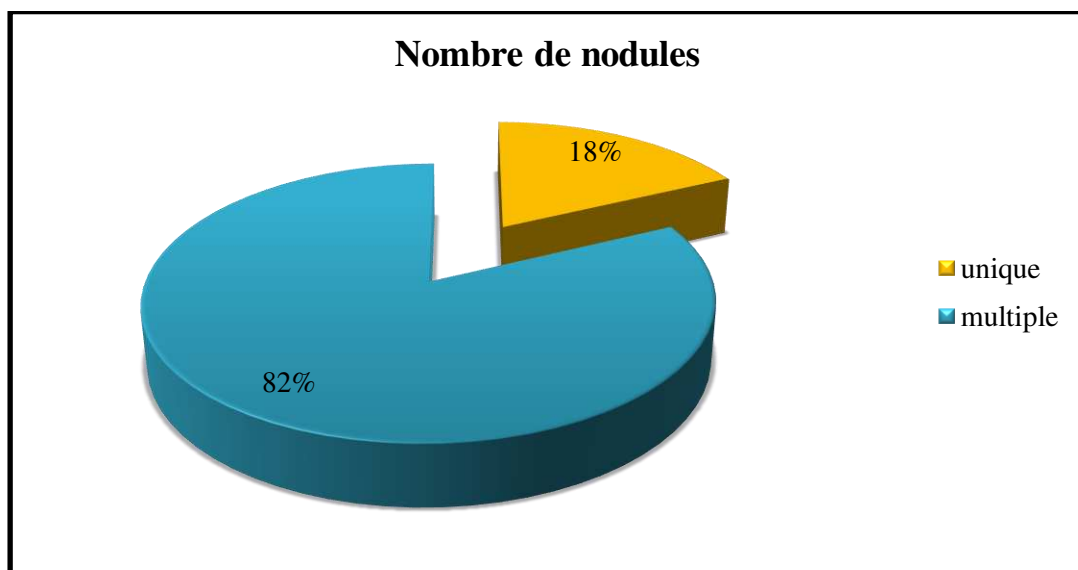
**Figure 23** : Répartition des patients selon le traitement chirurgical.

Comme démontré sur le graphe, 85 % ont bénéficié d'une thyroïdectomie. Les recommandations de l'Association américaine de la thyroïde (ATA) sont en faveur de cette pratique chirurgicale [63]. Nos résultats s'apparentent à ceux de **Hajar** [71] qui a trouvé que la thyroïdectomie totale était bénéficiée par 73.3% des patients. Par contre, selon l'étude d'**Adama** [68], la thyroïdectomie totale n'a été pratiquée que chez 13,9% des patients.

D'autre part, dans notre étude la lobo-isthmectomie a été réalisée uniquement sur 10% des patients. Ce résultat se rapproche de celui d'**El hachemi** [72], qui a noté ce geste opératoire chez 17% des cas. Une autre étude faite par **Poumale et al** [73] a démontré que la lobo-isthmectomie, a été l'acte chirurgical le plus utilisé avec 75% des cas.

#### IV.1.7. Répartition selon le nombre de nodules

Nos données ont montré que la fréquence du goitre multi-nodulaire était de deux à trois fois plus grande par rapport au nodule thyroïdien unique. Ainsi, 82% de nos patients ont présenté un goitre multi-nodulaire et seulement 18% des cas présentaient un goitre à un seul nodule (**figure 24**).



**Figure 24** : Répartition selon le nombre de nodules.

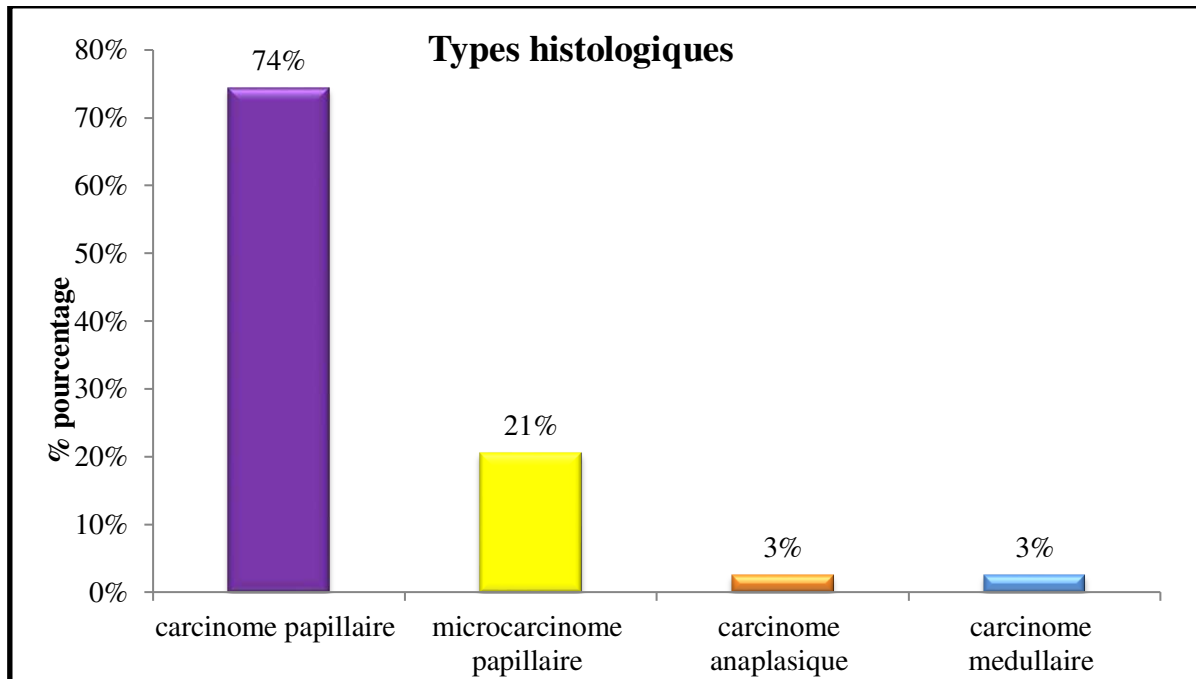
Nos résultats étaient comparables à ceux trouvés par **Midhat [65]** et **Touati et al [63]**, qui ont décrit que la plupart des patients opérés pour un carcinome thyroïdien avaient un goitre multi-nodulaire avec des pourcentages respectifs de 57.5% et 64%.

Il est intéressant de citer l'étude réalisée par **Mihailescu et Schneider [74]** qui a démontré que les patients avec plusieurs nodules étaient plus susceptibles d'avoir un cancer de la thyroïde que ceux avec des nodules solitaires. De plus, les travaux de **Leenhardt et Grosclaude [3]** ont démontré que la présence d'un goitre ou de nodules thyroïdiens est très fortement associée au risque de cancer thyroïdien.

En revanche, et contrairement à ce qui a été trouvé par notre étude, **Bendouida [75]** a souligné une prédominance de nodules uniques chez 55.1% des patients.

#### IV.1.8. Répartition selon le type histologique de la tumeur

Une prédominance du carcinome papillaire a été notée chez 74% des cas. Les pourcentages les plus bas étaient relatifs aux carcinomes anaplasique et médullaire avec 3 % pour chacun (**figure 25**).



**Figure 25** : Répartition selon le type histologique du cancer de la thyroïde.

Le carcinome papillaire était le plus répandu dans notre population puisqu'il a caractérisé 74% des cas. Nos résultats se rapprochent de ceux trouvés par **Belmaati [76]** qui a enregistré 70% des carcinomes papillaires. Néanmoins, nos résultats étaient inférieurs à ceux de **Touati et al [62]**, **Rebaï et al [77]** qui ont trouvé des pourcentages respectifs de 90% et 91.3%.

En revanche, une absence des carcinomes vésiculaires a été notée dans notre étude. Cette absence est due à une meilleure reconnaissance des carcinomes papillaires à forme vésiculaire [78]. Ce type de carcinome a caractérisé, selon les études d'**El hachemi [72]**, **Cho et al [79]**, 15% et 7.3% des cas.

Nos résultats étaient différents de ceux obtenus par **Adama [68]**, qui a trouvé que les carcinomes folliculaires ont constitué le type histologique le plus fréquent chez 45,5% des cas, tandis que, le carcinome papillaire a représenté 40% de l'ensemble des cas.

Le micro-carcinome a caractérisé 21% de nos cas. Nos résultats étaient supérieurs à ceux retrouvés par **El hachemi [72]** qui a révélé que ce type de carcinomes a caractérisé 10% des cas. Toutefois, nos résultats étaient inférieurs à ceux de **Xiang et al [80]** et de **Touati et al [63]** qui ont trouvé des pourcentages respectifs de 35,7% et de 38%.

Pour ce qui est du carcinome anaplasique, ce type rare a été fréquent chez 3% de nos cas. Ce résultat se rapproche de celui de **Belmaati [76]**, qui a enregistré une fréquence de 2% de ce carcinome. La fréquence trouvée par notre étude a été supérieure à celle enregistrée par **Cabanillas et al [9]** qui ont trouvé une proportion <1%. Alors que, notre résultat a été inférieur à celui d'**Adama [68]** qui a noté que le carcinome anaplasique représentait 5,5% de l'ensemble des cas.

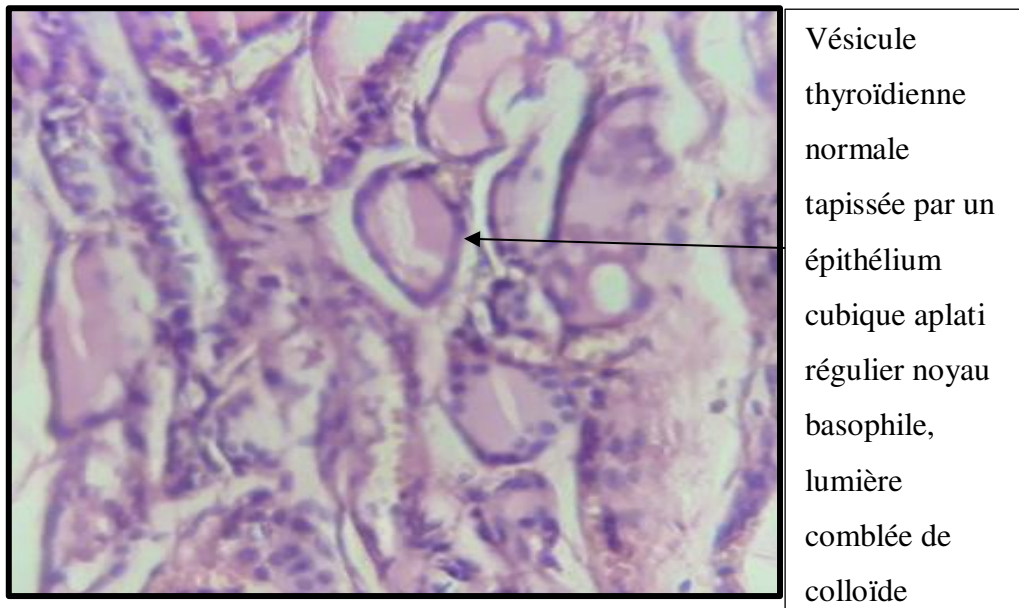
Enfin, les cancers médullaires étaient moins fréquents dans notre étude, représentant ainsi 3 % de l'ensemble des cas. Ce résultat était inférieur par rapport à la plupart des fréquences rapportées par d'autres travaux. En effet, l'étude d'**El hachemi [72]** a enregistré un pourcentage de 5 à 10 %, pour le cancer médullaire. Nos résultats concordent avec ceux trouvés par **Cabanillas et al [9]**, qui ont démontré que le cancer médullaire représentait 1 à 2% des cas.

## IV.2. Résultats anatomopathologiques

### IV.2.1. Résultats histologiques

Parmi les 39 cas recensés, on a sélectionné six cas présentant différents types histologiques de carcinomes thyroïdiens. Les résultats sont illustrés ci-dessous :

➤ **Thyroïde normale (Témoin)**



**Figure 26** : Photographie de tissu thyroïdien normal (G×100). (Originale)

➤ **Cas n° 1**

Il s'agit d'une femme de 30 ans, cette patiente présente un nodule blanchâtre dans le lobe gauche. Elle a bénéficié d'une thyroïdectomie totale et l'étude anatomopathologique montre la présence d'un carcinome papillaire du lobe gauche intra- thyroïdien classe PT1b, (TNM 2017).

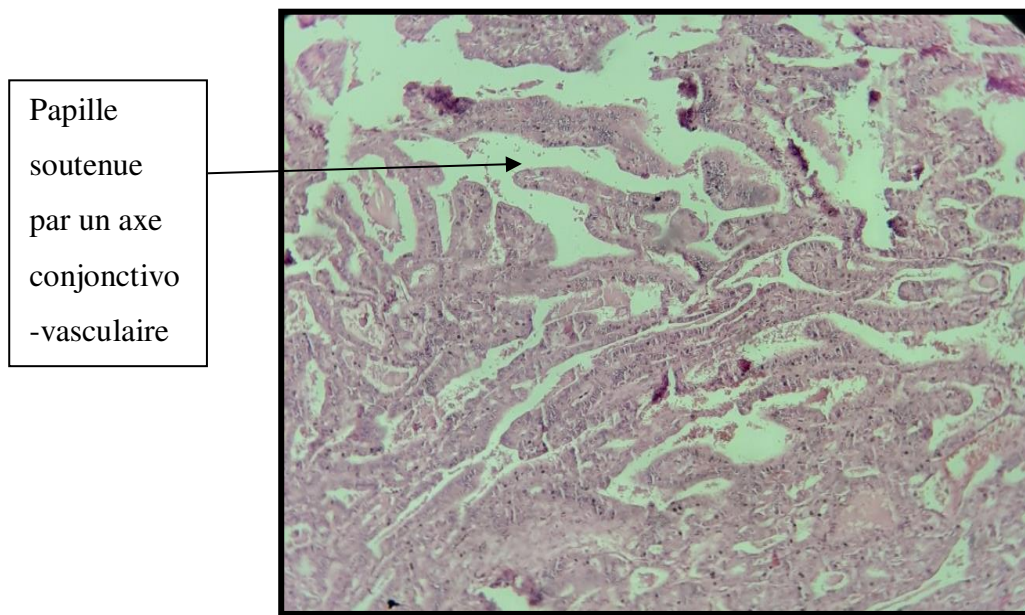


Figure 27 : Photographie de carcinome papillaire (G×10). (Originale)

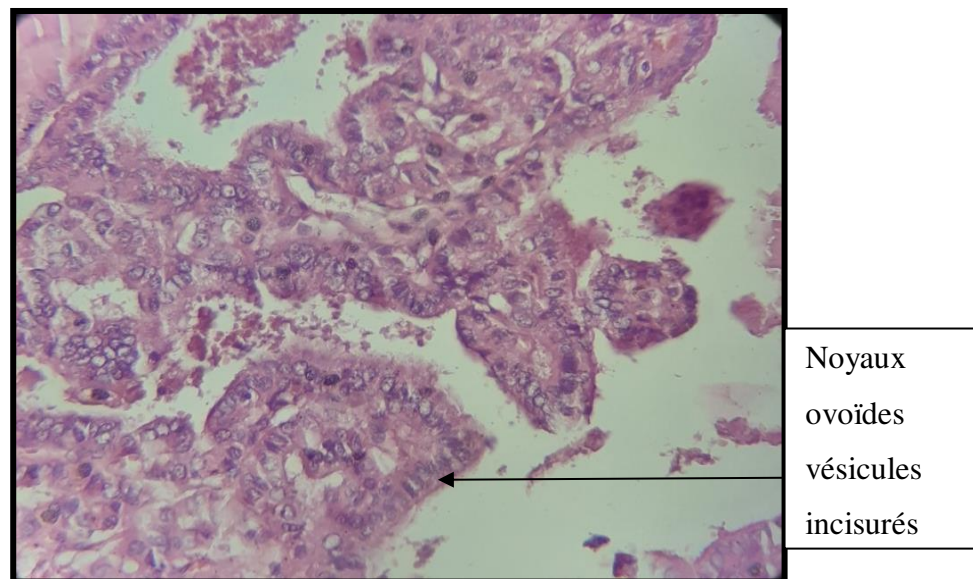
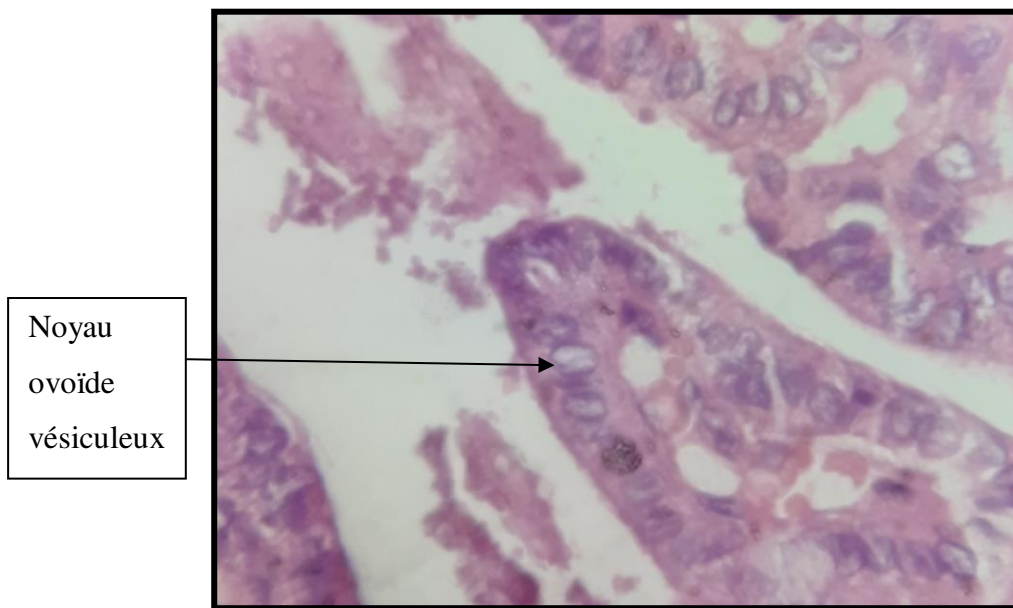


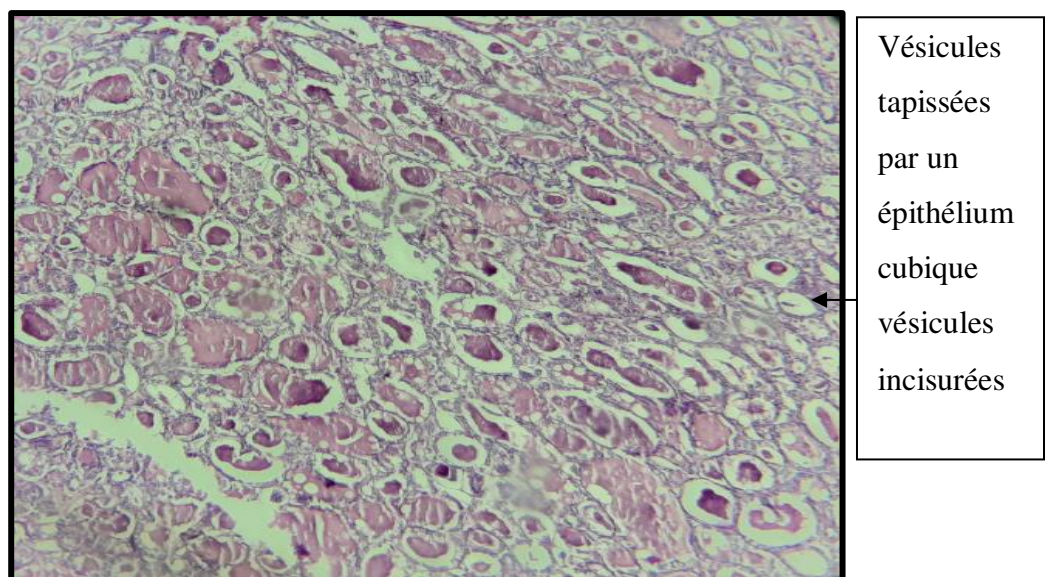
Figure 28 : Photographie de carcinome papillaire (G×40). (Originale)



**Figure 29** : Photographie de carcinome papillaire ( $G\times 100$ ). (Originale)

➤ **Cas n° 2**

Il s'agit d'une femme âgée de 35 ans, cette patiente présente un goitre multi-nodulaire. Elle a bénéficié d'une thyroïdectomie totale et l'étude anatomopathologique montre la présence d'un carcinome papillaire de la thyroïde dans sa variante vésiculaire encapsulé du lobe thyroïdien gauche classe PT1aNxMx selon PTNM2017 avec hyperplasie nodulaire.

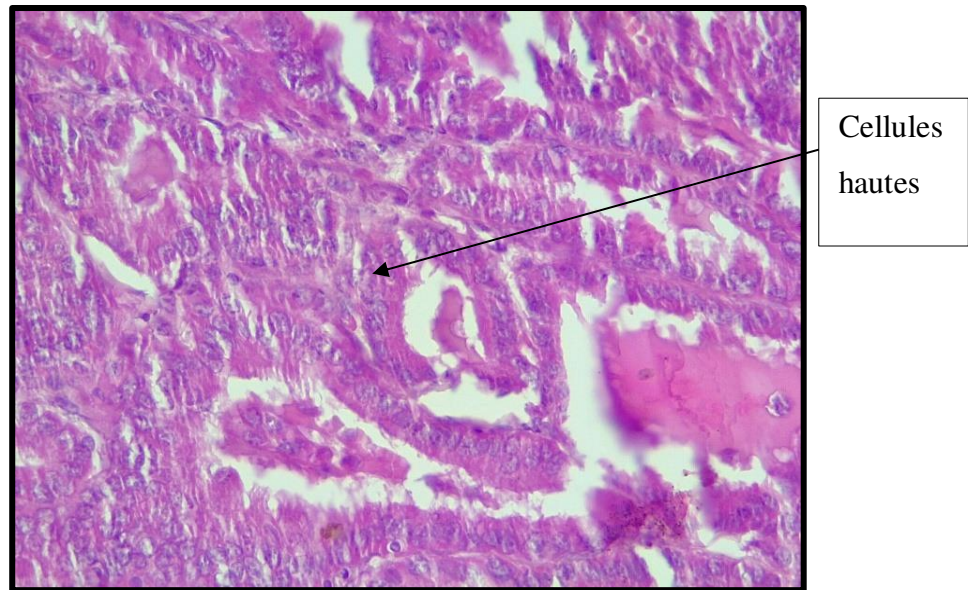


**Figure 30** : Photographie de carcinome papillaire à variante vésiculaire ( $G\times 10$ ). (Originale)



➤ **Cas n° 3**

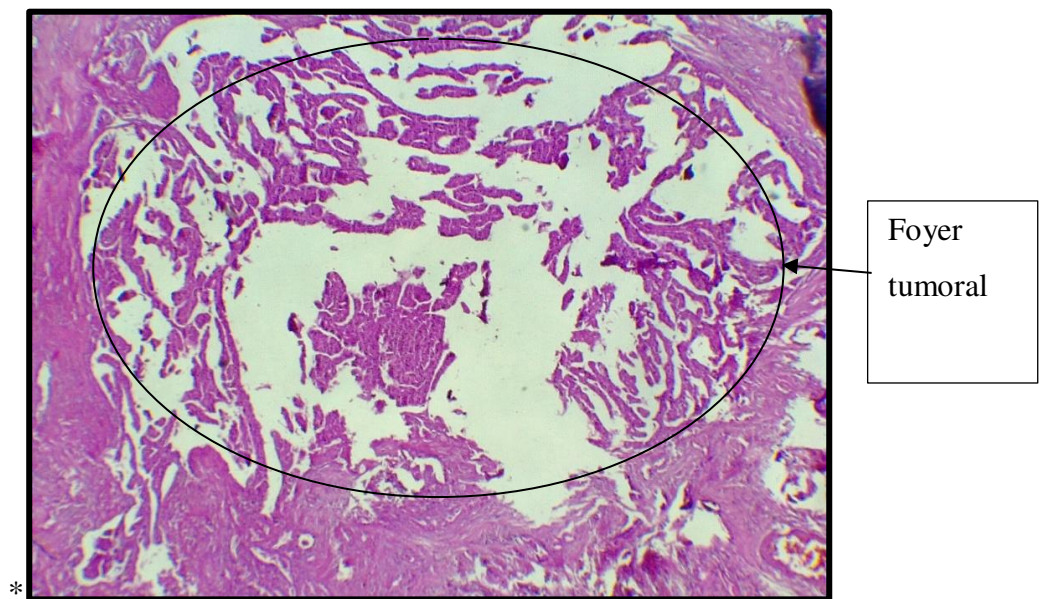
Il s'agit d'une femme de 45 ans, cette patiente présente un nodule blanchâtre au niveau du pôle supérieur gauche. Elle a bénéficié d'une thyroïdectomie totale et l'étude anatomopathologique montre la présence d'un carcinome papillaire à cellules hautes, infiltrant microscopiquement la capsule classe PT3a, (TNM2017).



**Figure 31** : Photographie de carcinome papillaire à cellule haute (G×40). (Originale)

➤ **Cas n° 4**

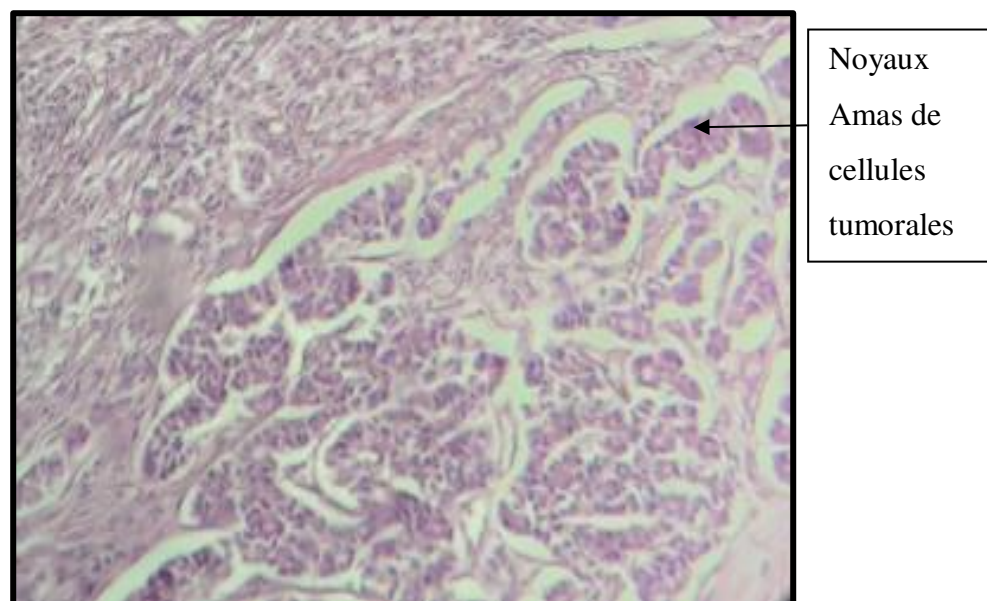
Il s'agit d'une femme âgée de 66 ans, cette patiente présente un goitre multi-nodulaire. Elle a bénéficié d'une thyroïdectomie totale et l'étude anatomopathologique montre la présence d'un micro-carcinome papillaire infiltrant de la thyroïde.



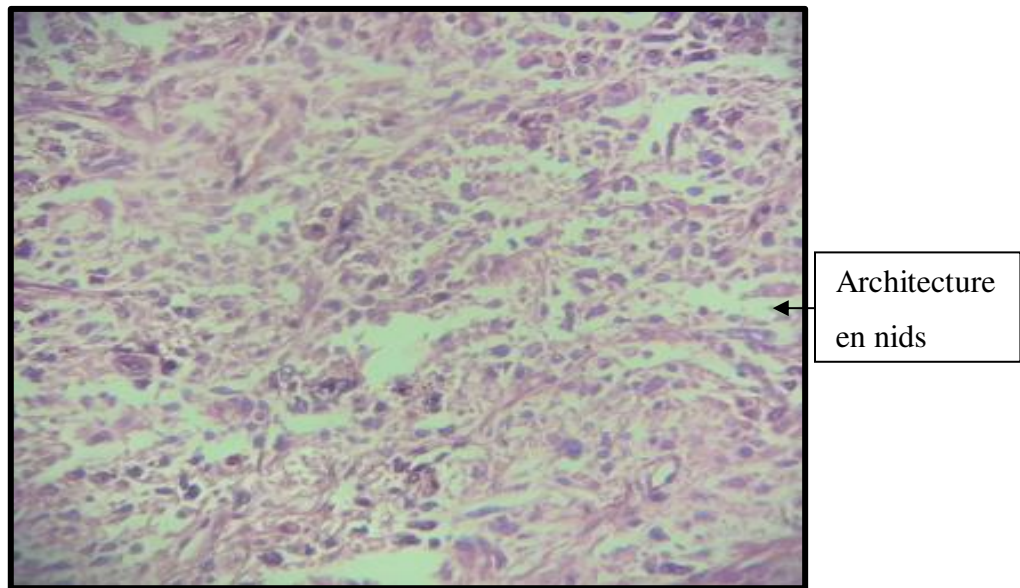
**Figure 32** : Photographie de microcarcinome papillaire (G×10). (Originale)

➤ **Cas n° 5**

Il s'agit d'une femme âgée de 65 ans, cette patiente présente un goitre multi-nodulaire. Elle a bénéficié d'une thyroïdectomie totale et l'étude anatomopathologie montre la présence d'un carcinome anaplasique de la thyroïde 30 % du lobe thyroïdien droit développé sur un carcinome papillaire dans sa forme trabéculaire solide 45% avec un secteur de carcinome peu différencié 25%. Tumeur classe PT4a selon la classification PTNM 2000.



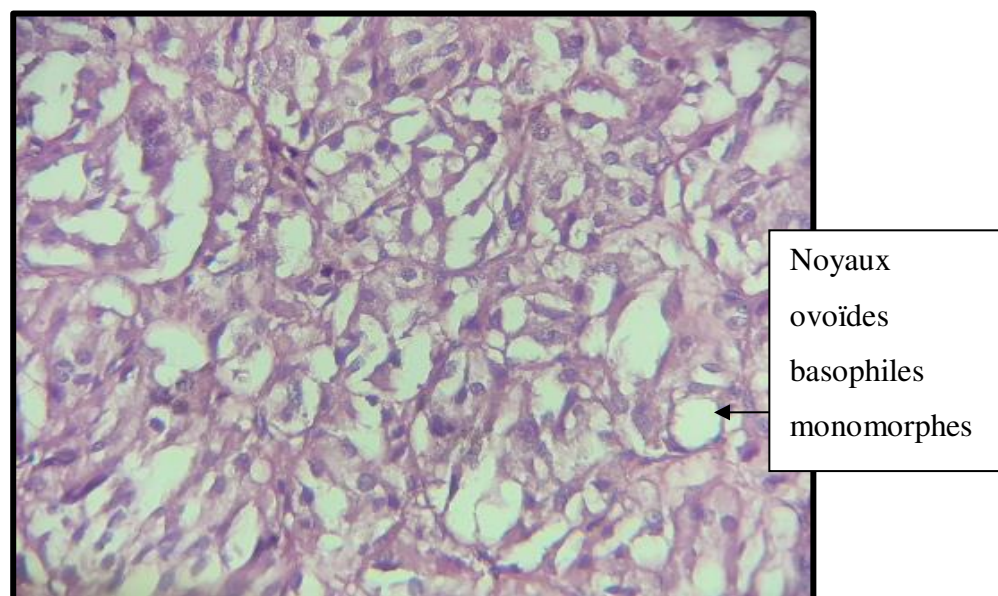
**Figure 33** : Photographie de carcinome anaplasique (G×10). (Originale)



**Figure 34** : Photographie de carcinome anaplasique (G×40). (Originale)

➤ **Cas n° 6**

Il s'agit d'une femme âgée de 38 ans, cette patiente présente un nodule thyroïdien droit en euthyroidie. Elle a bénéficié d'une lobo-isthmectomie thyroïdienne et l'étude anatomopathologique montre d'un carcinome médullaire à cellules oncocytaires encapsulées avec l'absence d'infiltration de la capsule et emboles vasculaire.



**Figure 35** : Photographie de carcinome médullaire (G×40). (Originale)

#### IV.2.2. Résultats immunohistochimiques

Cette étude a été réalisée prospectivement sur six cas atteints de cancer thyroïdien. Les tumeurs thyroïdiennes présentent des lésions inhabituelles ou métastatiques, nécessitent une confirmation immunohistochimique. Pour cela on a utilisé 2 marqueurs tumoraux, TTF1 et Tg pour améliorer la précision diagnostique des tumeurs thyroïdiennes et voir la différence de l'intensité de marquage entre le témoin et la tumeur.

Les résultats sont illustrés dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau I :** Niveau d'expression des marqueurs tumoraux.

Marqueur	Site de marquage
<b>Thyroglobuline</b>	La coloration de la thyroglobuline était cytoplasmique
<b>TTF 1</b>	La coloration de TTF1 était limitée aux noyaux.

**Tableau II :** Résultats de l'immunohistochimie.

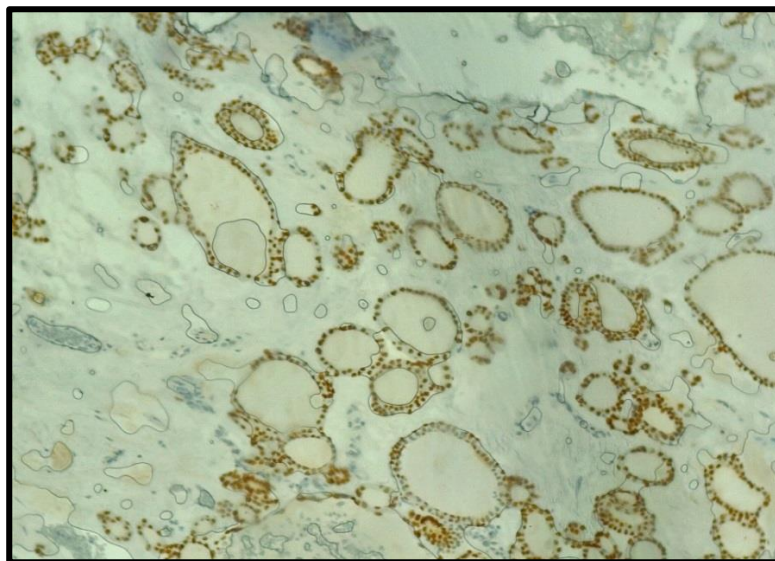
	TTF 1			Thyroglobuline		
	Résultats de marquage	L'intensité de marquage	L'étendu de marquage	Résultats de marquage	L'intensité de marquage	L'étendu de marquage
<b>Cas 1</b>	Positive	Faible	Focal	Positive	Faible	Diffuse
<b>Cas 2</b>	Positive	Modéré a marqué	Diffuse	Positive	Modéré	Diffuse
<b>Cas 3</b>	Positive	Modéré a marqué	Diffuse	Positive	Modéré	Diffuse
<b>Cas 4</b>	Positive	Marqué	Diffuse			
<b>Cas 5</b>	Positive	Faible	Focal	Positive	Faible à Modéré	Focal à endroit bien différenciée
<b>Cas 6</b>	Positive	Modéré	Diffuse	Négative	/	/
<b>Témoin</b>	Positive	Modéré	Diffuse	Positive	Modéré	Diffuse

Comme clairement démontré sur le tableau, l'expression nucléaire de TTF1 était positive dans le tissu thyroïdien normal ainsi que dans tous les cas de carcinomes papillaires (cas 1, cas 2 et cas 3), de micro-carcinome papillaire (cas 4), de carcinome anaplasique (cas 5) et de carcinome médullaire (cas 6).

Ces résultats étaient comparables à ceux de l'étude de **kato** *et al* [61] qui ont trouvé que l'immuno-marquage avec un anticorps anti-TTF1, a révélé que les tissus thyroïdiens normaux présentaient des produits de réaction positifs dans les noyaux de la plupart des cellules folliculaires. Une forte positivité nucléaire de la protéine TTF1 a également été observée dans les carcinomes papillaires, tandis qu'une positivité faible et isolée a été démontrée dans l'un des quatre carcinomes indifférenciés. En outre, l'étude de **Cimino-mathwes et al** [81] a montré que toutes les lésions thyroïdiennes primaires (thyroïde normale et carcinomes papillaires de la thyroïde) étaient fortement et diffusément marquées pour TTF1.

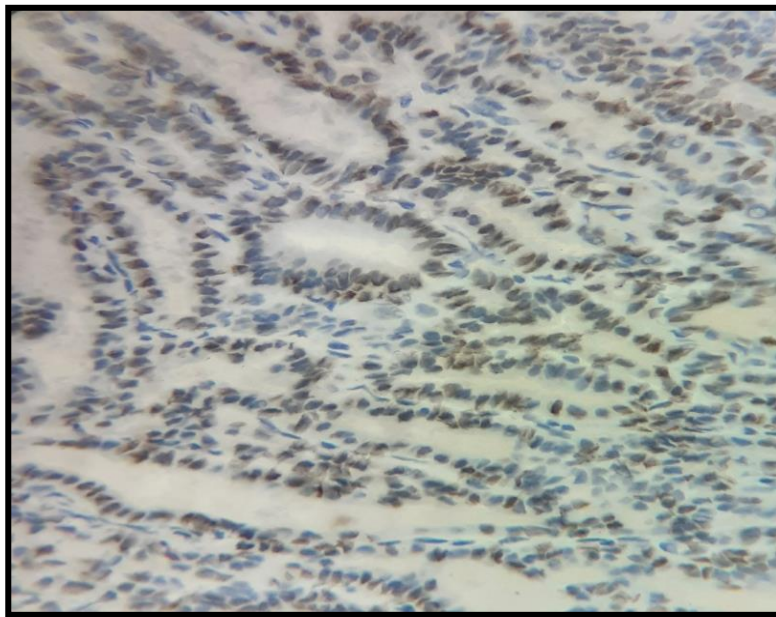
Selon l'étude de **Ramos-vara et al** [82] portant sur le carcinome médullaire, la majorité des cellules néoplasiques avaient un marquage nucléaire modéré pour TTF 1. Nos résultats étaient différents à ceux de **Tavernier** [83] qui a remarqué que l'expression de ce marqueur pouvait être positive dans certains carcinomes médullaires mais elle restait négative dans les carcinomes anaplasiques. Enfin, l'étude de **Fischer et al** [84] a montré que la plupart des carcinomes anaplasiques manquent de réactivité au TTF1.

➤ **Tissu thyroïdien normal (Témoin)**



**Figure 36** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire au TTF1 de tissu thyroïdien normal (G×10). (Originale)

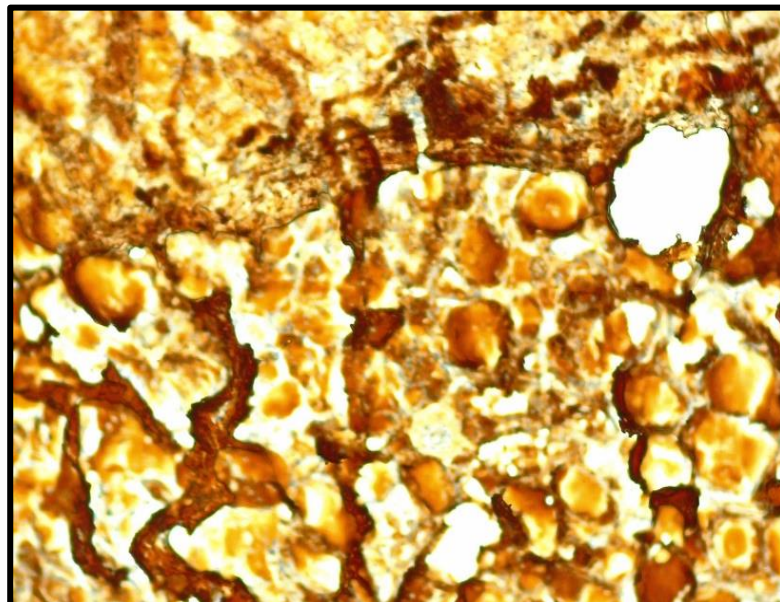
## ➤ Cas 1 :



Positivité  
nucléaire  
au TTF1

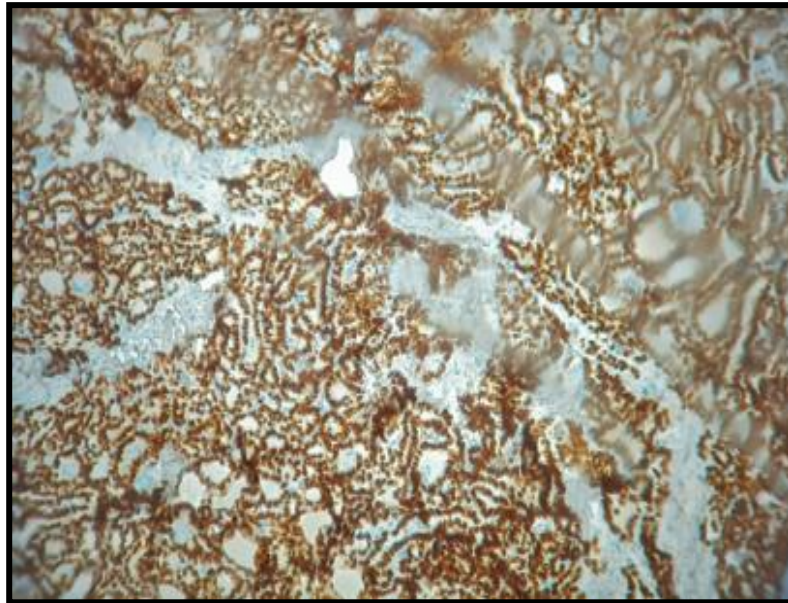
**Figure 37** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire au TTF 1 du carcinome papillaire (G×40). (Originale)

## ➤ Cas 2 :



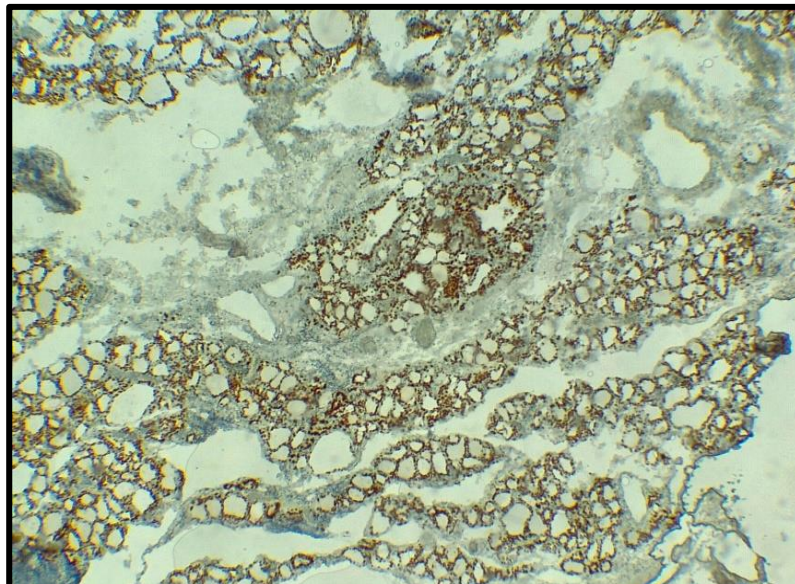
**Figure 38** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire modérée au TTF1 du carcinome papillaire à variante vésiculaire (G×10). (Originale)

## ➤ Cas 3



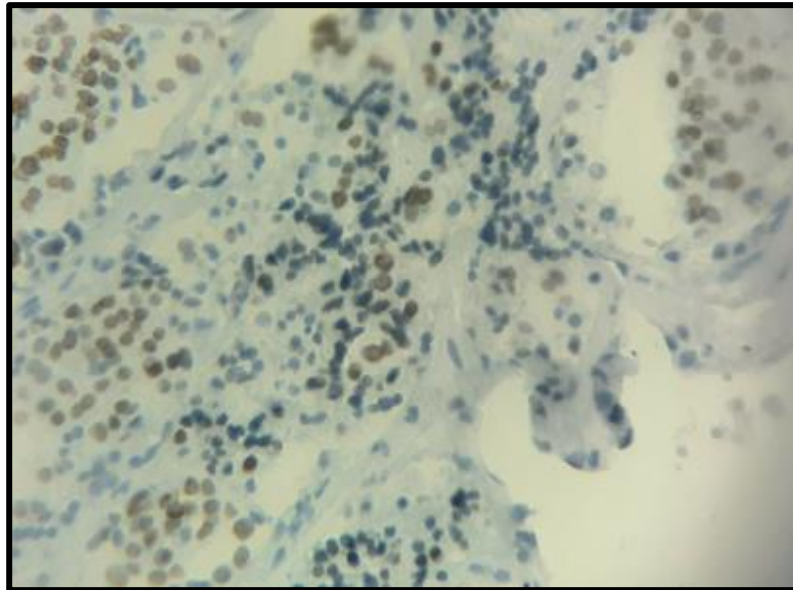
**Figure 39** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire au TTF1 du carcinome papillaire à cellule haute (**Gx10**). (**Originale**)

## ➤ Cas 4



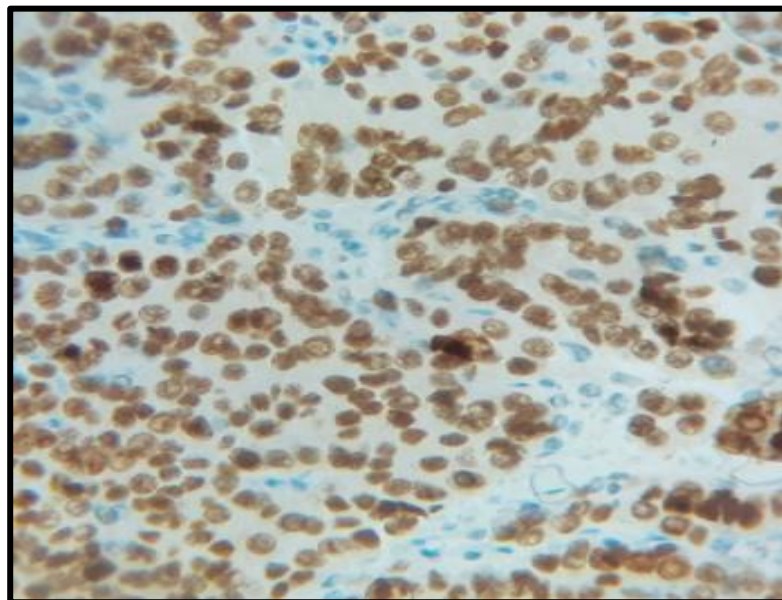
**Figure 40** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire au TTF1 de micro-carcinome papillaire (**Gx 4**). (**Originale**)

## ➤ Cas 5 :



**Figure 41** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité nucléaire au TTF1 de carcinome anaplasique (G×40). (Originale)

## ➤ Cas 6 :



**Figure 42** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité modérée au TTF1 de carcinome médullaire (G×40). (Originale)



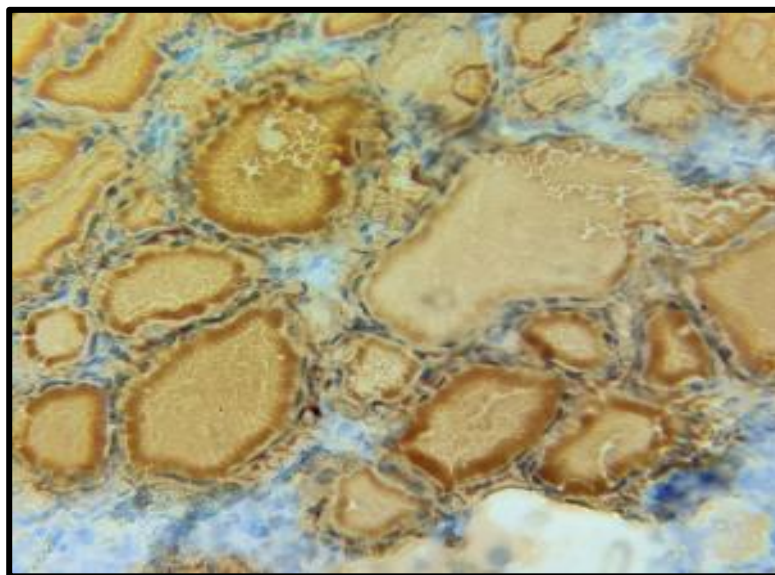
Dans notre étude, la coloration cytoplasmique de Tg était positive dans le tissu thyroïdien normal tous les cas de carcinomes papillaires (cas 1, cas 2 et cas 3), de micro-carcinome papillaire (cas 4) et de carcinome anaplasique (cas 5). Cependant, elle était négative dans le carcinome médullaire (cas 6).

Ces résultats ont pu être confirmés par l'étude de **Cimino-mathwes et al [81]** qui ont montré que toutes les thyroïdes normales et carcinomes papillaires de la thyroïde étaient fortement et diffusément marquées pour la Tg.

Les résultats obtenus par **Song et al [85]** et **Baloch et al [5]** sur l'expression de la Tg dans les carcinomes papillaires, étaient comparables à notre résultat. Ils ont donc, approuvé que la Tg ait montré une expression cytoplasmique forte et diffuse.

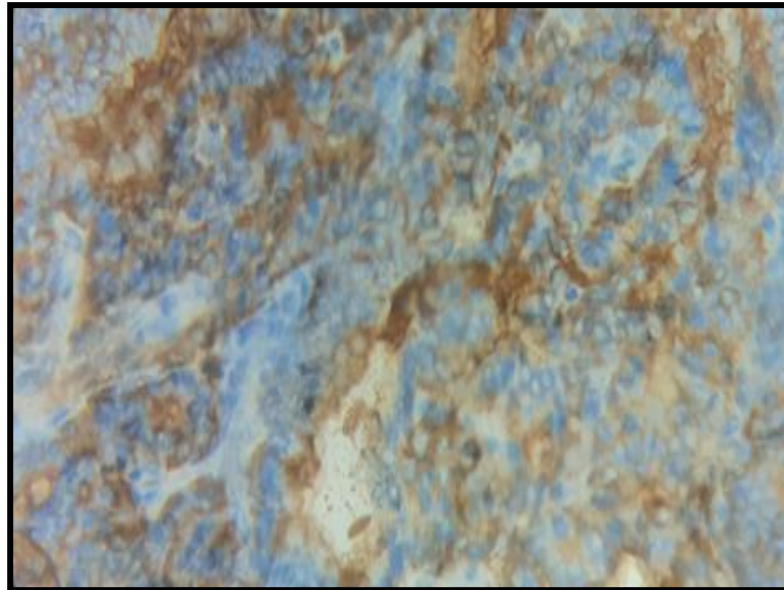
Toutefois, les études de **Baloch et al [5]**, **Ozcan et al [58]** avaient trouvé un manque d'expression de la Tg dans les carcinomes anaplasiques, et de façon inattendue. La thyroglobuline était positive dans certains cas des carcinomes médullaires. La thyroglobuline n'est pas produite par des carcinomes médullaires. Cependant, l'interprétation doit être prudente car la Tg est bien connue pour diffuser à travers les tissus locaux, ce qui entraîne une coloration artéfactuelle qui peut entraver le diagnostic de carcinome médullaire. L'interprétation de l'immunoréactivité dans ces lésions doit reconnaître la nature géographique de la diffusion [84].

➤ **Thyroïde normale (Témoin)**



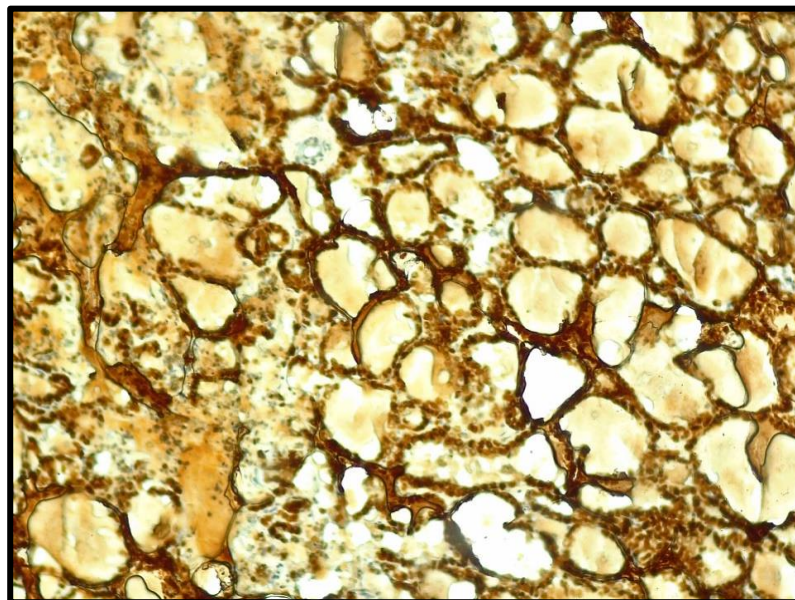
**Figure 43** : Photographie de l'immunohistochimie à la thyroglobuline de tissu thyroïdien normal (G×40). (Originale)

## ➤ Cas 1 :



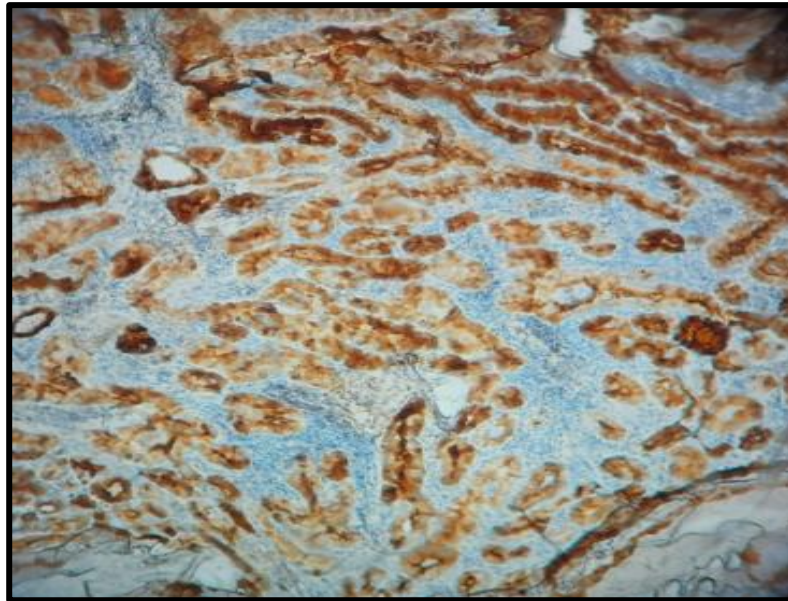
**Figure 44** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité cytoplasmique à la thyroglobuline du carcinome papillaire (G×40). (Originale)

## ➤ Cas 2 :



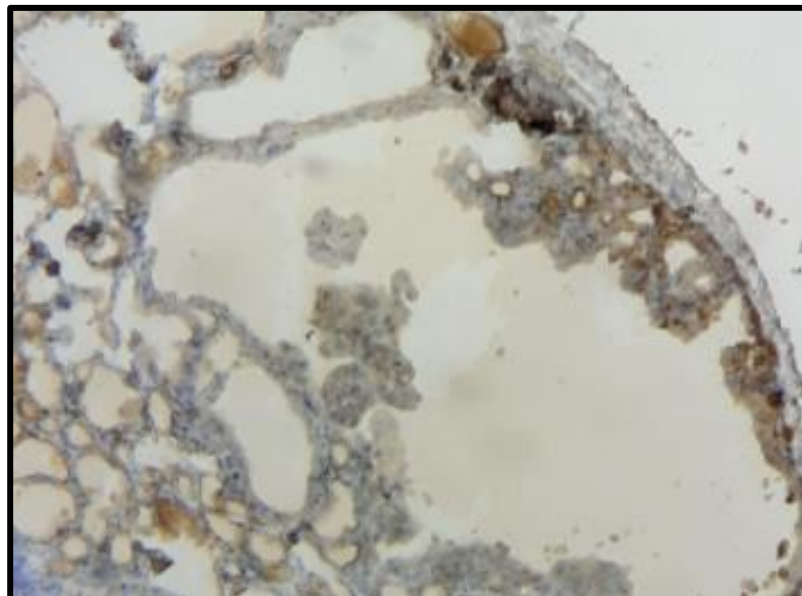
**Figure 45** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité cytoplasmique modérée à la thyroglobuline du carcinome papillaire à variante vésiculaire (G×40). (Originale)

## ➤ Cas 3 :



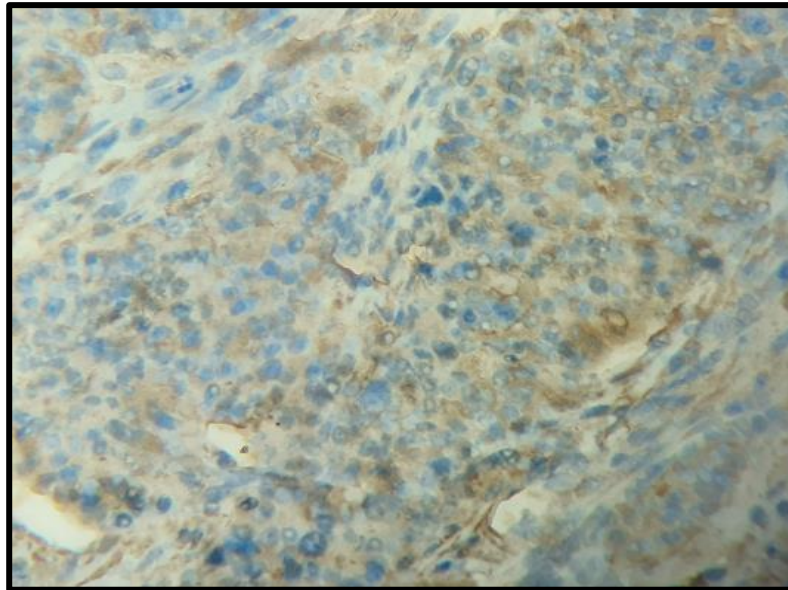
**Figure 46** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité faible à la thyroglobuline du carcinome papillaire à cellule haute (G×10). (Originale)

## ➤ Cas 4



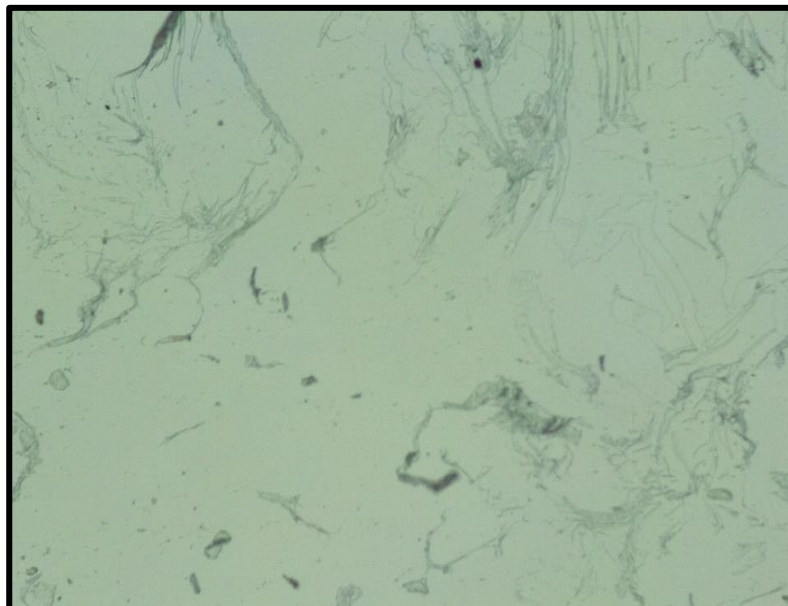
**Figure 47** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité à la thyroglobuline du microcarcinome papillaire (G×10). (Originale)

## ➤ Cas 5 :

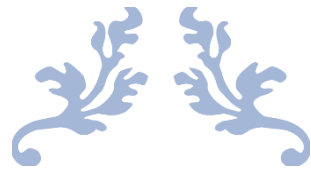


**Figure 48** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la positivité cytoplasmique à la thyroglobuline de carcinome anaplasique (**Gx40**). (**Originale**)

## ➤ Cas 6 :



**Figure 49** : Photographie de l'immunohistochimie montrant la négativité à la thyroglobuline de carcinome médullaire (**Gx10**). (**Originale**)



# *Conclusion*



## Conclusion

---

Au terme de notre étude il en ressort que les cancers de la thyroïde restent peu fréquents dans la région de Koléa. Notre travail a permis de recenser les cas de cancers thyroïdiens diagnostiqués après examen anatomo-pathologique et immunohistochimique pour lesquels diverses caractéristiques tumorales ont été précisées. De plus, cette recherche nous a permis de maîtriser les techniques anatomopathologiques : histologiques et immunohistochimiques, et de répertorier microscopiquement les différents types histologiques des cancers thyroïdiens.

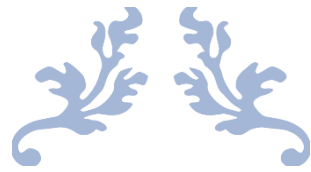
A travers ce travail portant sur 39 cas de cancer thyroïdiens, on a pu mettre en évidence les particularités épidémiologiques du cancer thyroïdien.

Notre investigation a révélé que ce type de cancer est prédominant chez les femmes soit 92% des cas. En outre, cette étude montre que la tranche d'âge la plus touchée est située entre 40 et 60 ans. Ainsi, on a constaté que le cancer de la thyroïde se développe généralement sous la forme d'un nodule thyroïdien sur un goitre nodulaire unique ou multi-nodulaire.

Du point de vue histologique, les carcinomes papillaires ont été les plus fréquents, caractérisant ainsi, 74% des cas. Le micro-carcinome est moins fréquent et les cancers médullaires et anaplasiques restent très rares, avec une absence de carcinomes vésiculaires.

L'immunohistochimie est une méthode couramment utilisée pour compléter l'évaluation morphologique. Par contre, dans notre étude, le facteur de transcription thyroïdien 1 (TTF1) et la thyroglobuline (Tg) n'étaient pas suffisants en tant que biomarqueurs pour distinguer les différents types de cancers thyroïdiens.

L'une des limites de notre étude était le nombre très réduit de cas, la courte durée de l'étude ainsi que le manque de données cliniques et thérapeutiques des patients. Sur ce, s'il y avait une continuité à ce travail, il serait très intéressant d'élargir notre étude aux autres CHU et de travailler sur un échantillon plus important, pour une bonne évaluation des taux d'expression de TTF1 et de Tg, chez les cas de cancers thyroïdiens. De plus, il serait souhaitable, d'investiguer l'expression de marqueurs plus récents et de comparer leur spécificité et fiabilité par rapport aux TTF1 et Tg, chez les cas souffrant de cancer thyroïdien.



*Références  
bibliographiques*



## Références bibliographiques

---

1. Schneiter, R., Weber, M., Zulewski, H., & Meier, C. (2014). Diagnostic et traitement du cancer différencié de la thyroïde. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 14, No. 09, pp. 171-176). EMH Media.
2. Moussi, O., Boudrissa, N., Bouakline, S., Semrouni, M., & Hasbellaoui, F. (2015). Detection of thyroid cancer clusters in Algeria. *Journal of Biometrics and Biostatistics*, 6(0), 1.
3. Leenhardt, L., & Grosclaude, P. (2012). Épidémiologie et facteurs de risque des cancers thyroïdiens. *Médecine Nucléaire*, 36(1), 3-12.
4. Hofman, P. (2011). Apport de la biologie moléculaire en pathologie thyroïdienne. *Revue francophone des laboratoires*, 2011(428), 49-56.
5. Baloch, Z., Mete, O., & Asa, S. L. (2018). Immunohistochemical biomarkers in thyroid pathology. *Endocrine pathology*, 29(2), 91-112.
6. Singer, S., Lincke, T., Gamper, E., Bhaskaran, K., Schreiber, S., Hinz, A., & Schulte, T. (2012). Quality of life in patients with thyroid cancer compared with the general population. *Thyroid*, 22(2), 117-124.
7. Viudez, N., Delavigne, V., Duperray, M., Mazeau-woynar, V. (2013). Les traitements des cancers de la thyroïde. *Cancer info. Institut national du cancer*.84p.
8. Lalmi, F., Sadoul, J. L., & Rohmer, V. (2015). Les cancers de la thyroïde: de l'épidémiologie à la biologie moléculaire. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol.76, No.6, pp. S19-S28). Elsevier Masson.
9. Cabanillas, M. E., McFadden, D. G., & Durante, C. (2016). Thyroid cancer. *The Lancet*, 388(10061), 2783-2795.



## Références bibliographiques

---

10. Hamdi-Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., Mahnane, A., Zaidi, Z., Boukharouba, H., ... & Bouchaïbi, I. (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*, 3(9), 100-104.
11. Bourdillon, F., & Repussard, J. (2016). CANCER DE LA THYROÏDE ET ACCIDENT NUCLÉAIRE: OÙ EN SOMMES-NOUS 30 ANS APRÈS TCHERNOBYL ET 5 ANS APRÈS FUKUSHIMA. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire BEH*, 11-12.
12. Cléro, É., Leux, C., Brindel, P., Truong, T., Anger, A., Teinturier, C., ... & de Vathaire, F. (2011). Pooled analysis of two case–control studies in New Caledonia and French Polynesia of body mass index and differentiated thyroid cancer: The importance of body surface area. *Thyroid*, 20(11), 1285-1293.
13. Magreni, A., Bann, D. V., Schubart, J. R., & Goldenberg, D. (2015). The effects of race and ethnicity on thyroid cancer incidence. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 141(4), 319-323.
14. Weeks, K. S., Kahl, A. R., Lynch, C. F., & Charlton, M. E. (2018). Racial/ethnic differences in thyroid cancer incidence in the United States, 2007-2014. *Cancer*, 124(7), 1483-1491.
15. Brindel, P., Doyon, F., Rachédi, F., Boissin, J. L., Sebbag, J., Shan, L., ... & Paoaafaite, J. (2008). Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology*, 167(2), 219-229.
16. Brindel, P., Doyon, F., Rachédi, F., Boissin, J. L., Sebbag, J., Shan, L., ... & Teuri, J. (2009). Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case–control study. *Cancer Causes & Control*, 20(5), 581-590.

## Références bibliographiques

---

17. Kitahara, C. M., Platz, E. A., Freeman, L. E. B., Hsing, A. W., Linet, M. S., Park, Y., ... & De González, A. B. (2011). Obesity and thyroid cancer risk among US men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer*.
18. Leux, C., & Guenel, P. (2010). Risk factors of thyroid tumors: role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 58(5), 359-367.
19. Ronald, A. Delelli, S., Ricardo, V. Lloy, D., PHILIPP, U. HEITZ., CHARIS, ENG.(2004).pathology & genetics. Tumours of endocrine organs. World health organization classification of tumours.322p.
20. Leenhardt, L., Ménégau, F., Franc, B., Hoang, C., Salem, S., Bernier, M. O., ... & Chérié-Challine, L. (2005). *Cancers de la thyroïde*. EMC-Endocrinologie, 2(1), 1-38.
21. Berger, N., Borda, A., Decaussin-Petrucci, M., & Bénite, P. (2003). *Cancers thyroïdiens différenciés: données actuelles en Anatomie Pathologique*. Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique, 27(3).
22. Moussaoui, K. (2008). *LES CANCERS THYROIDIENS: aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs* (Doctoral dissertation, Thèse Doctorat Médecine, Marrakech).
23. Do Cao, C., & Wémeau, J. L. (2009). Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens. *La Presse Médicale*, 38(2), 210-219.
24. Katoh, H., Yamashita, K., Enomoto, T., & Watanabe, M. (2015). Classification and general considerations of thyroid cancer. *Ann Clin Pathol*, 3(1), 1045.

## Références bibliographiques

---

25. Schatz-Siemers, N., Brandler, T. C., Oweity, T., Sun, W., Hernandez, A., & Levine, P. (2019). Hürthle cell lesions on thyroid fine needle aspiration cytology: Molecular and histologic correlation. *Diagnostic cytopathology*, 47(10), 977-985.
26. Wemeau, J. L., & Do Cao, C. (2008). Cancers anaplasiques de la thyroïde Anaplastic thyroid carcinoma. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 69, pp. 174-180).
27. Sobrinho-Simoes, M., Eloy, C., Magalhaes, J., Lobo, C., & Amaro, T. (2011). Follicular thyroid carcinoma. *Modern Pathology*, 24(2), S10-S18.
28. Ainahi, A., Kebbou, M., Timinouni, M., Benabdeljalil, N., Fechtali, T., & El Antri, S. (2010). Cancer médullaire de la thyroïde familial isolé. *Oncologie*, 12(1), 18-20.
29. Niccoli-Sire, P., & Conte-Devolx, B. (2007). Cancer médullaire de la thyroïde. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 5, pp. 325-331). Elsevier Masson.
30. Imad, M. O. CARCINOME MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE (A PROPOS DE 13 CAS). (2017). Thèse.
31. Zaballos, M. A., & Santisteban, P. (2017). Key signaling pathways in thyroid cancer. *Journal of Endocrinology*, 235(2), R43-R61.
32. Khatami, F., & Tavangar, S. M. (2018). A Review of Driver Genetic Alterations in Thyroid Cancers. *Iranian journal of pathology*, 13(2), 125.
33. Nikiforov, Y. E., & Nikiforova, M. N. (2011). Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(10), 569.
34. Jin, S., Borkhuu, O., Bao, W., & Yang, Y. T. (2016). Signaling pathways in thyroid cancer and their therapeutic implications. *Journal of clinical medicine research*, 8(4), 284.

## Références bibliographiques

---

35. Missana, A., & Meyer, P. (2012). Traitement médicamenteux pour la maladie de cushing. *Rev Med Suisse*, 8, 18-22.
36. Benouis A. (2018). Cancer de la thyroïde : aspect familial et mutation du proto-oncogène RET. Thèse.
37. Schlumberger, M. (2007). Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 2-3, pp. 120-128). Elsevier Masson.
38. Kharrat, G., Mannoubi, T., Najahi, L., Charrada, K., Mansour, S., Hamouda, R. B., ... & Chelbi, E. (2019). Métastase intra-thyroïdienne révélant un cancer à grandes cellules indifférenciées.
39. Sun, X. S., Guevara, N., Fakhry, N., Sun, S. R., Marcy, P. Y., Santini, J., ... & Thariat, J. (2013). Place de la radiothérapie externe dans les cancers de thyroïde. *Cancer/radiothérapie*, 17(3), 233-243.
40. Haute Autorité de Santé et Institut National du Cancer. (2010). La prise en charge du cancer de la thyroïde. France: Haute Autorité de Santé. 8 p.
41. Leboulleux, S., Déandreis, D., Lumbroso, J., Baudin, E., & Schlumberger, M. (2014). Cancers de la thyroïde et traitement par iode 131. *Médecine Nucléaire*, 38(3), 172-178.
42. Massart, C. (2012). Suivi au long cours du traitement freinateur des cancers thyroïdiens différenciés. *Médecine Nucléaire*, 36(1), 39-43.
43. Faugeras, L., Pirson, A. S., Donckier, J., Michel, L., Van der Vorst, S., & D'Hondt, L. (2019). Les cancers thyroïdiens avancés bénéficient-ils également de l'émergence des nouvelles molécules?. *Hemato-Oncologie*, 13, 22.

## Références bibliographiques

---

44. Wémeau, J. L., Sadoul, J. L., d'Herbomez, M., Monpeyssen, H., Tramalloni, J., Leteurtre, E., ... & Do Cao, C. (2011). Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Med*, 40(9 Pt 1), 793-826.
45. Liu, H., & Lin, F. (2015). Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 139(1), 67-82.
46. Belkadi, A., Jacques, C., Savagner, F., & Malthièry, Y. (2012). Phylogenetic analysis of the human thyroglobulin regions. *Thyroid research*, 5(1), 3.
47. Xavier, A. C. W., Maciel, R., Vieira, J. G. H., Dias-da-Silva, M. R., & Martins, J. R. (2016). Insights into the posttranslational structural heterogeneity of thyroglobulin and its role in the development, diagnosis, and management of benign and malignant thyroid diseases. *Archives of endocrinology and metabolism*, 60(1), 66-75.
48. Di Jeso, B., & Arvan, P. (2016). Thyroglobulin from molecular and cellular biology to clinical endocrinology. *Endocrine reviews*, 37(1), 2-36.
49. d'Herbomez, M., Lion, G., Béron, A., Wémeau, J. L., & DoCao, C. (2016). Avancées dans les dosages de thyroglobuline et leur impact dans la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 74, No. 1, pp. 21-27).
50. Yamaguchi, T., Hosono, Y., Yanagisawa, K., & Takahashi, T. (2013). NKX2-1/TTF-1: an enigmatic oncogene that functions as a double-edged sword for cancer cell survival and progression. *Cancer cell*, 23(6), 718-723.
51. Kunstmann, L., & Fénelon, P. (2007). Goitre ovarien: une forme particulière de tératome de l'ovaire. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 35(1), 49-54.

## Références bibliographiques

---

52. Gilbert-Sirieix, M., & Massaad-Massade, L. (2011). TTF-1: ni ange ni démon. *médecine/sciences*, 27(2), 183-186.
53. Ngan, E. S., Lang, B. H., Liu, T., Shum, C. K., So, M. T., Lau, D. K., ... & Khoo, U. S. (2009). A germline mutation (A339V) in thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKX2.1) in patients with multinodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(3), 162-175.
54. Montanelli, L., & Tonacchera, M. (2010). Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys- and agenesis due to PAX8 and TTF1 mutations. *Molecular and cellular endocrinology*, 322(1-2), 64-71.
55. Wilbertz, T., Maier, S., Perner, S. (2010). atlas of genetics and cytogenetics in oncology and hematology. <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/NKX2-1ID44015ch14q13.html>. Visité le 13 Avril 2020.
56. Gao, Y., Chen, F., Niu, S., Lin, S., & Li, S. (2015). Replication and meta-analysis of common gene mutations in TTF1 and TTF2 with papillary thyroid cancer. *Medicine*, 94(36).
57. Izembart, M., Gaillard, O., Charrie, A. (2013). Thyroglobuline. *biomnis. précis de biopathologie analyses médicales spécialisées*. 3p.
58. Ozcan, A., Khan, A., Shen, S. S., & Truong, L. D. (2017). PAX8 Expression in Thyroid Tumors: Comparison with PAX2, TTF-1, and Thyroglobulin. *Journal of Interdisciplinary Histopathology*, 5(2), 29-35.
59. Xu, B., O'Donnell, M., O'Donnell, J., Yu, J., Zhang, Y., Sartor, M. A., & Koenig, R. J. (2016). Adipogenic differentiation of thyroid cancer cells through the Pax8-PPAR $\gamma$

## Références bibliographiques

---

- fusion protein is regulated by thyroid transcription factor 1 (TTF-1). *Journal of Biological Chemistry*, 291(37), 19274-19286.
60. Nikiforov, Y. E., Biddinger, P. W., & Thompson, L. D. (Eds.). (2012). *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology*. Lippincott Williams & Wilkins.
61. Katoh, R., Miyagi, E., Nakamura, N., Li, X., Suzuki, K., Kakudo, K., ... & Kawaoi, A. (2000). Expression of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in human C cells and medullary thyroid carcinomas. *Human pathology*, 31(3), 386-393.
62. Ntyonga-Pono, M. P., Nguizi-Ogoula, S., Mabika-Mabika, B., Adeginka-Ayola, A., Mougougou, A., & Minko-Mi-Etoua, D. (1998). LES TUMEURS THYROIDIENNES OPERES AU GABON Données anatomo-pathologiques et épidémiologiques A propos de 131 cas. *Médecine d'Afrique Noire*, 45(6), 409-411.
63. Touati, M. M., Aljalil, A., Darouassi, Y., Chihani, M., Lahkim, M., Fihri, J. A. F., ... & Ammar, H. (2015). Les carcinomes de la thyroïde: profils épidémiologique, clinique et thérapeutique, à propos de 102 cas. *Pan African Medical Journal*, 21(1).
64. Pascal L, Ruello M. (2019). Estimation de l'incidence du cancer de la thyroïde, 1998-2011, Corse, France. Saint-Maurice : Santé publique France. 45 p. Disponibles à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)
65. Midhat, M. I. (2019). Les cancers thyroïdiens: expérience de l'Hôpital Militaire Avicenne.
66. Mba Assoumou, I. (2019). Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des pathologies thyroïdiennes au Mali (Doctoral dissertation, USTTB).

## Références bibliographiques

---

67. Rachid, O. (2012). Les *carcinomes* de la thyroïde : à propos de 50 cas avec revue *de* littérature. Thèse.
68. Adama, K. (2007). Le cancer de la thyroïde au Mali: Aspects épidémiologiques et anatomocliniques (Doctoral dissertation, Thèse de médecine).
69. RACHID, O., & AMMAR, H. (2012) Les carcinomes de la thyroïde: à propos de 50 cas avec revue de la littérature.
70. Yang, Y., Li, Q., Guo, L., Cui, M., Bao, T., Zhang, Z., ... & Zhang, J. (2011). A retrospective analysis of thyroid cancer in China. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(9), 2245-2249.
71. Hajar, M. L. (2018). CANCER PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE (A PROPOS DE 30 CAS).Thèse.
72. El hachemi Y.2020.LES CANCERS DIFFERENCIÉS DE LA THYROÏDE : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, PARACLINIQUES, HISTOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES (A propos de 52 cas). Thèse.
73. Poumale, F., Doui, A. D., Nghario, L., Mapouka, P. I., Malendoma, J. R., Kossinda, F., & Nali, N. M. (2017). La Chirurgie Thyroïdienne à Bangui: Indications et Suites Opératoires à Propos de 135 Cas. *Cancer*, 5(3), 7.
74. Mihailescu, D. V., & Schneider, A. B. (2008). Size, number, and distribution of thyroid nodules and the risk of malignancy in radiation-exposed patients who underwent surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(6), 2188-2193.



## Références bibliographiques

---

75. BENDOUIDA, A. F. (2017). L'intérêt du diagnostic biologique; radiologique et anatomo-pathologique dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs de la thyroïde dans l'ouest algérien (Doctoral dissertation).
76. BELMAATI R. 2017. Profil épidémiologique et anatomopathologique des carcinomes thyroïdiens au service d'Anatomie Pathologique CHU Mohammed VI Marrakech Etude rétrospective 2004-2014. these.
77. Rebai, A., Rebaï, M., Kallel, I., Hamza, F., Charfeddine, S., & Kaffel, R. (2016). Retrospective study of a cohort of Tunisian patients with thyroid cancer. *Int J Transl Community Dis*, 4, 79-84.
78. Berger F., Berger N., Borda A., Decaussin-Petrucci M., Loghin A., Paşcanu L et Traverse-Glehen A. (2010). Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne. France : Sauramps médical.
79. Cho BY, Choi HS, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, et al. (2013) Changes in the clinicopathological characteristics and outcomes of thyroid cancer in Korea over the past four decades. *Thyroid*. 23(7): 797-804.
80. Xiang J, Wu Y, Li DS, Shen Q, Wang ZY, Sun T et al. Actual epidemiology of thyroid cancer in eastern China Right. *J Chir*. 2010; 147 (1):57-60.
81. Cimino-Mathews, A., Sharma, R., & Netto, G. J. (2011). Diagnostic use of PAX8, CAIX, TTF-1, and TGB in metastatic renal cell carcinoma of the thyroid. *The American journal of surgical pathology*, 35(5), 757.
82. Ramos-Vara, J. A., Frank, C. B., DuSold, D., & Miller, M. A. (2016). Immunohistochemical detection of Pax8 and Napsin A in canine thyroid tumours:

## Références bibliographiques

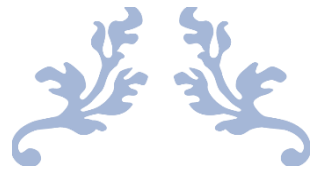
---

comparison with thyroglobulin, calcitonin and thyroid transcription factor 1. *Journal of comparative pathology*, 155(4), 286-298.

83. Tavergnier, C. (2013). Etude pronostique des nodules thyroïdiens de cytologie indéterminée à suspecte (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

84. Fischer, S., & Asa, S. L. (2008). Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 132(3), 359-372.

85. Song, Q., Wang, D., Lou, Y., Li, C., Fang, C., He, X., & Li, J. (2011). Diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China. *Diagnostic pathology*, 6(1), 126.


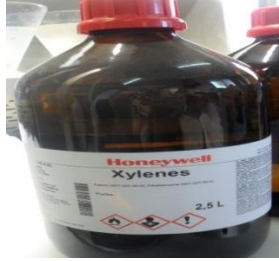

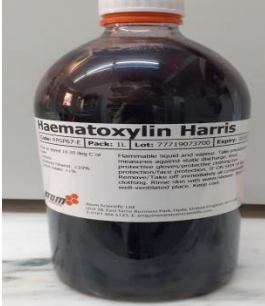



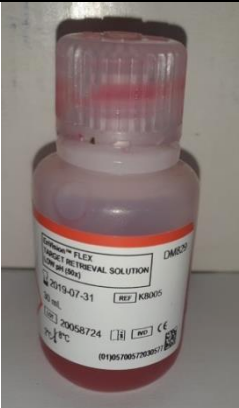
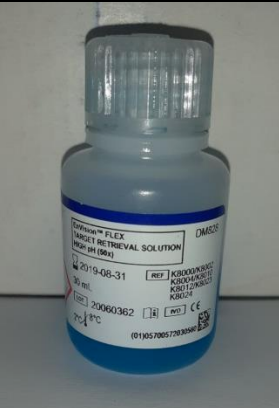



# *Annexes*






# Annexes

## Annexe I. REACTIFS, MATERIEL ET APPAREILLAGES




REACTIFS		
Paraffine	Alcool	Xylène
		
Formol 10%	Hématoxyline	ammoniac
		
Eosine	Eukitt	Eau distillée
		
Solution de démasquage (ph 6) rouge	Solution de démasquage (ph 9) bleu	Solution de rinçage (PBS) Solution washing buffer
		

# Annexes

Peroxyde d'hydrogène H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Anticorps Anti TTF1	Anticorps Anti Tg
		
HRP	Solution de buffer	Diaminobenzidine (DAB)
		
Hématoxyline de meyer	Colle FARAMOUNT	
		

<b>MATERIEL</b>		
Cassette en plastique	Erlenmeyer	Moule
		

## Annexes

Dako pen (stylo hydrophobe)	Lames silanisée	Chambre humide
		
Bacs	Lames	lamelles

## APPAREILLAGES

Appareil de traitement des tissus (leica)



Séries d'enrobage



## Annexes

---

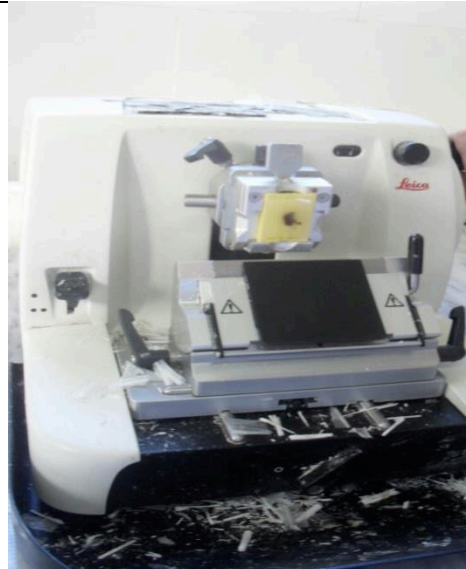
Etuve 1 (pour coloration HE)



Etuve 2 (pour immunohistochimie)



Microtome



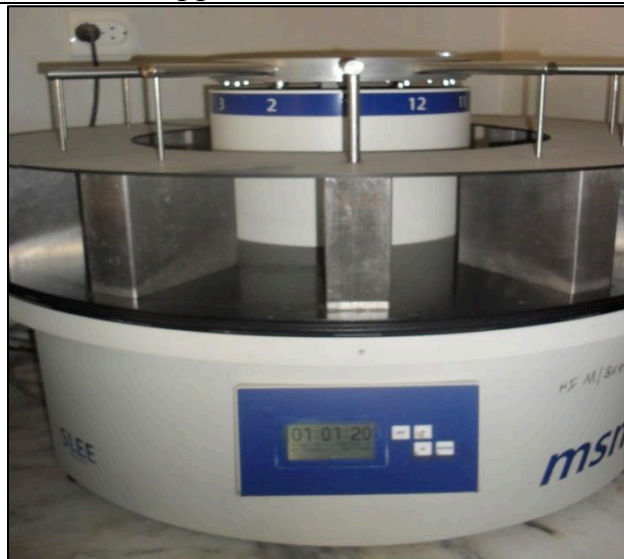
## Annexes

---

Bain marie



Appareil de coloration



Microscope optique (leica)

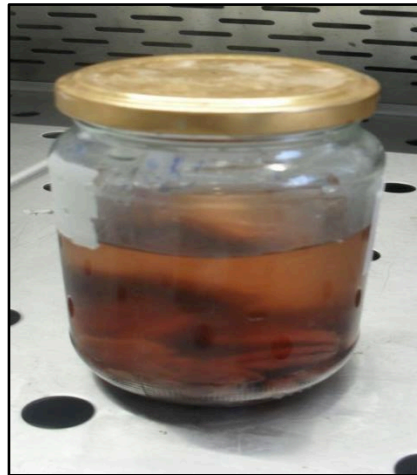




**Annexe II. PROTOCOLE DE MANIPULATION**

**III.1. la coloration par l'hématoxyline éosine HE**

**A. Fixation**



**Figure 1 : Thyroïdectomie totale dans le formol 10%. (Originale)**

**B. Etude macroscopique**



**Figure 2 : Examen macroscopique d'une thyroïdectomie totale. (Originale)**

### C. Déshydratation

**Tableau I** : Cycle de l'appareil de traitement des tissus.

Station	Réactifs	Temps	But
01	Formol	1 heure	<b>Fixation.</b>
02	éthanol 70 %	2 heures	<b>Déshydratation</b> en douceur : Les prélèvements misés dans des cassettes, contiennent de grandes quantités d'eau intra et extracellulaire, vont passer successivement dans 6 bacs d'alcool éthylique (éthanol « C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH ») à titrage croissant de 70% à 100%.
03	éthanol 80 %	2 heures	
04	éthanol 95 %	2 heures	
05	éthanol 100 %	2 heures	
06	éthanol 100 %	2 heures	
07	éthanol 100 %	2 heures	
08	Xylène	2 heures	<b>Désalcoolisation</b> : Les prélèvements sont ensuite plongés dans trois bacs de xylène dans le but d'éliminer toute trace d'éthanol utilisé lors de la déshydratation, puisque celui-ci n'est pas miscible à la paraffine, et d'autre part, pour éclaircir les pièces.
09	Xylène	2 heures	
10	Xylène	2 heures	
11	Paraffine	2 heures	<b>Inclusion</b> : dans 2 bacs de paraffine chaude à température de 56°C.
12	Paraffine	2 heures	

**D. Enrobage**



**Figure 3 : Illustration des étapes d'enrobage. (Originale)**

**E. Coupe par microtome et étalement**



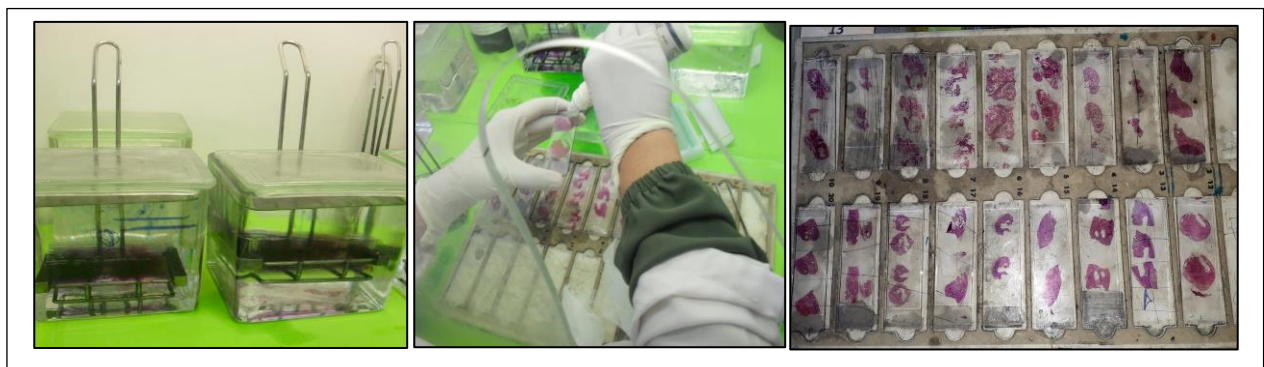
**Figure 4 : Coupe par microtome et l'étalement. (Originale)**

### F. Etapes de la coloration

**Tableau II** : les différentes étapes de coloration HE.

Produit	Temps	But
Xylène	20 min	Déparaffiner pour que les colorants puissent pénétrer le tissu.
Alcool 100 %	1 min	Pour enlever l'excès du xylène.
Alcool 95 %	30 sec	
Alcool 70 %	30 sec	
Eau de rinçage	10 min	blanchissement (faire disparaître la couleur jaune des lames).
hématoxyline	02 min	Coloration des noyaux.
Eau de rinçage	05 min	disparition de la couleur bleu des bords des lames.
Ammoniac	15 sec	Enlever les impuretés.
Eau de rinçage	05 min	Enlever l'excès de l'ammoniac.
Eosine	05 min	Coloration de cytoplasme.
Eau de rinçage	10 min	disparition de la couleur rouge sur les bords des lames.
Alcool 90 %	30 sec	Déshydratation.
Xylène	20 min	Eclaircissement des lames.

### G. Montage



**Figure 5** : Illustration de l'étape de montage. **(Originale)**

### III.2. L'immunohistochimie

#### A. Déparaffinage



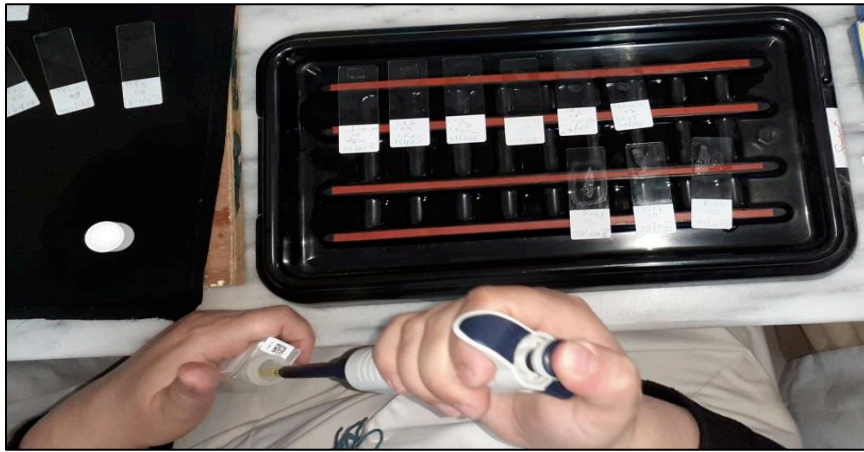
Figure 6 : Etape de déparaffinage. (Originale)

#### B. Démasquage thermique



Figure 7 : Illustration des étapes de démasquage thermique. (Originale)

**C. Blocage de peroxydase endogène**



**Figure 8** : Addition de quelques gouttes de peroxyde d'hydrogène. (Originale)

**D. Marquage par l'anticorps primaire**



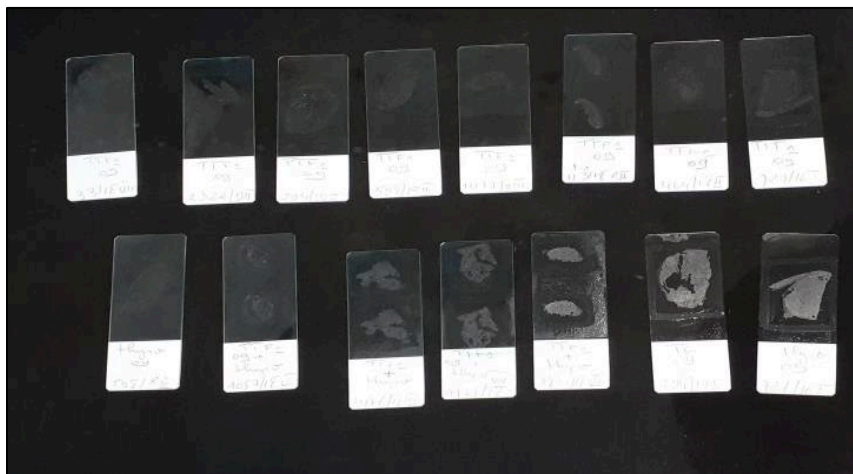
**Figure 9** : Addition de quelques gouttes d'Ac primaire Anti-TTF1 ou Anti-Tg.  
(Originale)

**E. Révélation par le système (HRP)**



**Figure 10** : Addition de quelques gouttes de la peroxydase de raifort. **(Originale)**

**F. Application du chromogène DAB**



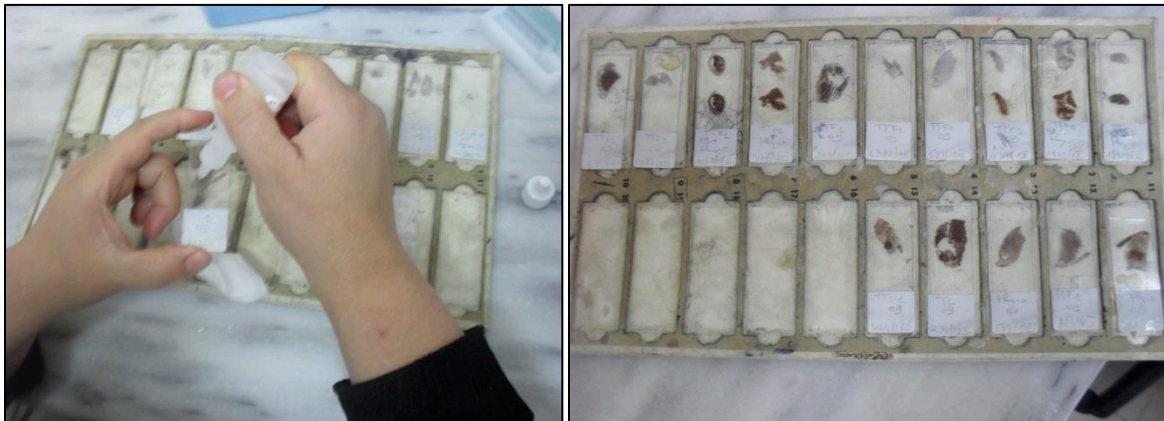
**Figure 11** : Addition de quelques gouttes du chromogène Diaminobenzidine. **(Originale)**

**G. Contre coloration**



**Figure 12** : Plongement des lames dans un bac de l'Hématoxyline de Mayer. **(Originale)**

**H. Montage**



**Figure 13** : Montage des lames avec lamelle avec la colle et l'eau distillée. **(Originale)**