



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique
et Populaire



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la
recherche scientifique

Université des Frères Mentouri Constantine

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biologie Animal

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie moléculaire et cellulaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Aspect cliniques, épidémiologiques et biologiques des maladies
auto-immunes de la thyroïde dans la région de Constantine**

Présentée soutenu par : LEHOUYER Khaoula

Le : 16/ 09/ 2021

BOULAHBEL Fatima al Zahra

ZEROUAL Roumaïssa

Jury d'évaluation:

Président : MESSAOUDI Saber - MAB- Université des Frères Mentouri,
Constantine 1

Encadreur : CHETTOUM Aziez - MCA- Université des Frères Mentouri,
Constantine 1

Examineur : MECHATI Chahinez - MAA- Université des Frères Mentouri,
Constantine 1.

**Année universitaire
2020 -2021**

Résumé

La glande thyroïde est la cible de deux pathologies auto-immunes principales ; la maladie de graves-Basedow et la thyroïdite de Hashimoto.

La thyroïdite de Hashimoto est une thyroïdite chronique auto-immune particulièrement fréquente caractérisée notamment par la présence d'anticorps anti-TPO et par une infiltration lymphoïde de la glande thyroïde.

La maladie de grave basedow est une hyperthyroïdie auto-immune. La personne atteinte produit des anticorps anormaux stimulant le récepteur de la TSH dirigés contre les cellules folliculaires de la thyroïde.

Pour définir les caractéristiques et les particularités de ces deux maladies, nous avons réalisé une étude épidémiologique et anatomopathologique comparative.

Les résultats obtenus montrent une prédominance féminine avec une prévalence (Hashimoto 91,43% ; Basedow 87%), La tranche d'âge la plus touchée chez ces femmes est celle comprise entre [41-62ans] Hashimoto ; [20-40ans] Basedow.

Le symptôme le plus fréquent chez la catégorie hypothyroïdienne est l'asthénie présentant un pourcentage de 20,40%, suivi par la dyspnée et le goitre avec une fréquence de 11,22%

Le symptôme dominant chez la tranche hyperthyroïdienne est le goitre avec un pourcentage de 14,28%, suivi par l'asthénie avec une fréquence de 9,52%.

L'étude anatomopathologique montre que Hashimoto contient des infiltrations lymphocytaires et des bandes fibreuses, avec leur absence dans la maladie de Basedow.

Mots clés : thyroïdite de Hashimoto, maladie de graves-basedow, épidémiologie, hyperthyroïdie, hypothyroïdienne, anticorps anti TPO, récepteur de la TSH.

Abstract

The thyroid gland is the target of two main autoimmune pathologies; Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis.

Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune disease characterized in the particular by the presence of anti-TPO antibodies and by lymphoid infiltration of the thyroid gland.

Graves' disease is an autoimmune hyperthyroidism. The affected person produces abnormal antibodies that stimulate the TSH receptor to the follicular cells of the thyroid.

In order to define the characteristics and the particularities of this two disease, we carried out a comparative epidemiological and anatomopathological study.

The results showed that female predominance with (Hashimoto 91,43%; Graves 87%) and the most affected age is between [41-62ans] Hashimoto; [20-40ans] Graves.

The most common symptom in the hypothyroid category is asthenia with percentage of 20, 40%, followed by dypnea and goiter with a frequency of 11, 22%.

The dominant symptom in the hyperthyroid slice is goiter with a percentage of 14, 28%, followed by asthenia with a frequency of 9, 52%.

Anatomopathological study shows Hashimoto contains lymphocyte infiltration and fibrous bands, but Basedow does not.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, epidemiology, hyperthyroidism, hypothyroid, anti-TPO antibodies, TSH receptor.

ملخص

تعتبر الغدة الدرقية من أمراض المناعة الذاتية الرئيسية : مرض باسدو و التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو.

إلتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو هو أحد أمراض المناعة الذاتية يتميز بوجود الأجسام المضادة ضد TPO و التسلل اللمفاوي للغدة الدرقية.

مرض باسدو هو عبارة عن زيادة أولية في وظائف الغدة سببه إلتهاب الدرقية و هو إضطراب في المناعة الذاتية الذي يهاجم فيه جهاز المناعة الغدة الدرقية عن طريق الخطأ و إحتواء الدم على أجسام مضادة تهاجم الغدة الدرقية و ارتفاع مستويات الفعالية لهرمونات الغدة الدرقية في الدم غير طبيعية.

لتحديد خصائص هذه الأمراض، قمنا بدراسة إحصائية و تشريحية للمقارنة بينهما .

أظهرت النتائج أن النساء هن الأكثر إصابة بهذا المرض بنسبة 91،43% هاشيموتو و 87% باسدو ، و الفئة العمرية الأكثر تضررا هي ما بين 41-62 سنة هاشيموتو ، 20-40 باسدو.

أكثر الأعراض شيوعاً في فئة قصور الغدة الدرقية هو الوهن بنسبة 20.40% ، يليه ضيق التنفس وتضخم الغدة الدرقية بمعدل 11.22%.

العَرَض السائد في شريحة فرط نشاط الغدة الدرقية هو تضخم الغدة الدرقية بنسبة 14.28% ، يليه الوهن بنسبة 9.52%

أظهرت الدراسة التشريحية أن هاشيموتو يحتوي على تسلل للخلايا اللمفاوية وعصابات ليفية، لكن باسدو لا يحتوي عليها.

الكلمات المفتاحية: التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، مرض باسدو، دراسة احصائية، فرط نشاط

الغدة الدرقية، أجسام مضادة ضد TPO المستقبلات TSH



Remerciement

***Nous** remercions **Dieu** tout-puissant de nous avoir donné la santé et le courage d'accomplir ce travail.*

***Nous** tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre cher professeur et encadreur Mr **Chettoum Aziez** pour son suivi et pour son énorme soutien, pour le temps qu'il a consacré et pour les précieuses informations qu'il nous a prodigué avec intérêt et compréhension.*

***Aux** membres de **jury** pour avoir bien voulu examiner et juger ce travail*

A** madame : **Mechati Chahinez

A** Monsieur : **Messaoudi Saber

Nos** vifs remerciements s'adressent à nos familles, nos chères **amies** et nos **collègues

***Enfin,** nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de ce travail.*

Dédicace

Je dédie ce travail aux étoiles qui éclairent ma vie, à ma source de tendresse ...

« Ma famille »

À mon père Kamel

Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence, j'aurais aimé que vous soyez à mes côtés ce jour que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.

À ma mère Nedjma

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement.

À ma chère sœur Amina

Je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de mes études, je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur avec ton mari.

À ma chère sœur Meriem

Merci beaucoup ma sœur pour ton encouragement permanent, je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

À mes très chères Amies Rania et Soulef

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles, je vous souhaite une vie pleine de succès, de bonheur et de santé.

À monsieur Bilel

Merci beaucoup pour votre aide

Chaque ligne de cette thèse, chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci.

Khaoula

Dédicace

Louange à Allah de m'avoir donné et permis ce modeste travail de recherche, que je dédie :

À ma chère mère :

Affable, honorable, aimable : tu représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, puisse dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon cher père :

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as pas cessé de me donner depuis ma naissance durant mon enfance et même à l'âge adulte , que dieu vous protège pour nous.

À mes chers frères :

Dirar, iskandar, yasser, merci beaucoup pour vos encouragements permanents, je vous souhaite un avenir plein de joie.

À mes très chers amis :

Widyen, houyem, romeissa, hakou, halla en souvenirs de moments heureux passés ensemble avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité

À ma grande famille de près et de loin, mes grands parents mouhamed et yamina que dieu vous bénisse, mes oncles, mes cousins et mes collègues.

FATIMA AL ZAHRA

Dédicace

Je dédie ce travail a ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

*À l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect:
mon cher père Azzedine.*

À la femme qui a souffrit sans me laisse souffrir, qui n'a jamais dit mon âmes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse mon adorable mère Leïla.

À mon adorable petite sœur Sérine et mes frères Lamine, Anis qui m'ont pas cessés de me conseiller encourager et soutenir tout au long de mes études .que dieu les protège et leurs offres la chance et le bonheur.

À mes grandes mères mes oncles et mes tontes que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

À mes chères ami(e)s : Darine, Haçou, Sara, Hasna, qui m'ont accompagnés dans les péripéties de ma vie.

Roumaïssa

SOMMAIRE

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

Chapitre I : Le système thyroïdien

I. La glande thyroïde2

I-1. Définition de la glande thyroïde2

I -2. Anatomie de la thyroïde2

I-2-1. situation2

I-2 -2. forme et dimensions3

I-3. Vascularisation4

I-3-1. Artérielle4

I-3-2. Veineuse5

I-3-2. Lymphatique.....5

I-4. Innervation6

I-4-1. Nerf laryngé inférieur.....6

I-4-2. Nerf laryngé supérieur.....7

I-5. La glande parathyroïde7

I-6. Histologie8

I-6-1. Les cellules folliculaires ou thyrocytes8

I-6-2 . La colloïde	9
I-6-3. Les cellules parafolliculaires ou cellule C.....	9
I-7. Les hormones thyroïdiennes	9
I-7-1. Structure des hormones thyroïdiennes.....	10
I-7-2. Etapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes	10
I-7-2-1.iode	11
I-7-2-2. Captation des iodures par les thyrocytes	11
I-7-2-3. Formation de la thyroglobine	12
I-7-2-4. Oxydation de l'iode et iodation de la thyroglobuline	12
I-7-2-5. Couplage des radicaux iodo-thyrosines	12
I-7-2-6. Stockage des hormones thyroïdiennes	12
I-7-2-7. Désiodation (libération)	13
I-8. Régulation de la fonction thyroïdienne	14
I-9. Transport des hormones thyroïdiennes	16
I-10. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes	16
I-11. Effets des hormones thyroïdiennes	17

Chapitre II : La thyroïdite de Hashimoto

II-1. Définition	22
II-2. Historique	22
II-3. Épidémiologie	24
II-4. Les signes cliniques et symptômes	24
II-5. Les causes de la thyroïdite de Hashimoto	25
II-6 . Physiopathologie	27

II-6.1. Les antigènes thyroïdiens.....	27
a. Le Récepteur TSH	28
b. La Thyroperoxydase	28
c. La Thyroglobuline	29
d. Le symporteur sodium/ iode (NIS).....	29
e. La mégaline	29
f. La pendrine	29
g. Les protéines Duox.....	30
II-6-2. Réaction auto immune	30
II-6-3. Mécanisme pathogénique	31
II-6-4. Les anticorps antithyroïdiens	34
a. Les anticorps anti-thyroperoxydase	34
b. Les anticorps anti-thyroglobuline	35
c. Les anticorps anti-récepteur à TSH	33
d. Les anticorps anti-T3 et anti-T4	35
e. Les anticorps anti -symporteur sodium- iodure et anti-mégaline	35
II-2-7. La thyroïdite de Hashimoto et la grossesse	35
II-2-8. Le diagnostic	36
II-2-9. Le traitement	37
II-2-10. Evolution et complication	40

Chapitre III :La maladie de graves-Basedow

III-1. Définition	41
III-2. Historique	42

III-3. Épidémiologie	42
III-4. Les signes cliniques et symptômes	42
III-5. Les causes de la maladie de graves-Basedow	43
III-6. Physiopathologie	45
III-7. La maladie de graves-Basedow et la grossesse	46
III-8. Diagnostic	49
III-9. Traitement	51
III-10. Evolution et complications	53

Chapitre IV : Etude comparative entre les deux maladies

IV-1. Etude épidémiologique	55
IV-2. Etude histologique	62
IV-3. Relation Hashimoto/ Basedow.....	63
Conclusion.....	64
Références bibliographiques.....	65

Liste des abréviations

- **AAM**: Anticorps Anti Microsomaux
- **AC** : Anticorps
- **ADCC** : Cytotoxicité à Médiation Cellulaire Dépendant des Anticorps
- **Ag** : Antigène
- **AMPc** : Adénosine Monophosphate Cyclique
- **ARN** : Acide Ribonucléique
- **ATP**: Adénosine-Triphosphate
- **ATS** : Antithyroïdiens de Synthèse
- **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **CTL-4**: Cytotoxic TLymphocyte Antigen 4
- **D2** : Désiodase 2
- **DIT** : Di-Iodo-Tyrosine
- **EBV** : Epstein-Barr Virus
- **GB**: Graves Basedow
- **GH** : Growth Hormone
- **H₂O₂** : Peroxyde d'Hydrogène
- **HLA**: Human Leucocyte Antigen
- **HT** : Hormones Thyroïdiennes
- **I -** : Iodure
- **I₂** : Iode
- **Ig** : Immunoglobulines
- **IGF-1**: Insulin-Like Growth Factor-1
- **IgG** : Immunoglobuline G
- **IL-4** : Interleukine 4
- **IL-5** : Interleukine 5
- **IL-6** : Interleukine 6
- **INF- γ** : Interféron γ
- **K⁺**: Potassium
- **LB**: Lymphocyte B
- **LDL** : Low Density Lipoprotein
- **LT**: Lymphocyte T
- **MAI** : Maladie Auto Immune
- **MIT** : Mono-Iodo-Tyrosine
- **Na⁺** : Sodium
- **NIS** : Sodium Iodure Simporter
- **PTU** : Propylthio-Uracile
- **RT3** : Réverse Triiodothyroïne
- **RTSH** : Récepteur Thyroïde Stimulating Hormone
- **SBP** :Sex Binding Protein
- **SED** :Système Neuroendocrine Diffus

- **T3** :Triiodothyronine
- **T4** :Tétraiodothyronine
- **TBG** :Thyroxin- **B**inding- **G**lobulin
- **TBPA** :Thyroxin-**B**inding-**P**realbumin
- **Tg** :Thyroglobuline
- **TH** :Thyroidite de **H**ashimoto
- **TPO** :Thyroperoxidase
- **TRAb** : Anticorps **A**nti-**R**écepteur de la TSH
- **TRH** :Thyrotropine **R**eleasing **H**ormone

- **TR α** : Thyroid **H**ormone **R**eceptor- **α**
- **TR β** :Thyroid **H**ormone **R**eceptor-**B**eta
- **TSH**:Thyroïde **S**timulating **H**ormon

Liste des figures

Figure 1 : la situation de la glande thyroïde	3
Figure 2 : anatomie et situation de la glande thyroïdienne.....	4
Figure3 : Vascularisation thyroïdienne.....	5
Figure 4 : Innervation de la thyroïde	7
Figure 5 :Histologie de la thyroïde	9
Figure 6 : Structure des hormones thyroïdiennes.....	10
Figure7 : Transport des ions iodures au travers du thyrocyte	11
Figure 8 : La désiodation des hormones T3 et T4	13
Figure9 : les étapes de la biosynthèse	14
Figure 10 : Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien	16
Figure 11 : Immunité cellulaire dans la thyroïdite de Hashimoto (mode d'action d'INF σ ,d' IL-1 β et CMH)	32
Figure 12 : voie apoptotique Fas /Fas L dans la thyroïdite de Hashimoto	33
Figure 13 : Processus immunologique à l'origine de la maladie de Basedow et de la thyroïdite de Hashimoto.....	46
Figure 14 : Dans la maladie de Basedow, les auto-Ac dirigés contre le récepteur de la TSH causent une surproduction d'HT.....	48
Figure 15 : répartition des patients selon le sexe (Hashimoto) (Basedow).....	54
Figure 16 : répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge (Hashimoto)..	55
Figure 17 : répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge (Basedow).....	55
Figure 18 : Les symptômes notés chez les patients hypothyroïdiens (Hashimoto).....	57
Figure 19 : Les symptômes notés chez les patients hyperthyroïdiens (Basedow)	58
Figure 20 : L'association de diabète type 1 avec les thyroïdites auto-immunes.....	60

Figure 21 : Aspect histologique montrant le bouleversement architectural au cours de la thyroïdite de Hashimoto (X40).....	61
Figure 22 : Coupe histologique de la maladie de Basedow	62

Liste des tableaux

Tableau 1 : signes cliniques et symptômes de la thyroïdite de Hashimoto.....	25
Tableau 2 : Signes cliniques et symptômes de la maladie de Basedow	42
Tableau 3 : Prévalences des différents auto-anticorps « antithyroïdiens » chez les individus souffrants de thyroïdites auto-immunes.....	59
Tableau 4 : Classification clinique des maladies thyroïdiennes auto-immunes.....	59



Introduction

La thyroïde est une glande endocrine située respectivement à la base du larynx et le long du duodénum. La thyroïde est responsable de la synthèse de deux hormones iodées (T3 et la T4) qui interviennent dans toutes les fonctions vitales de l'organisme (**Kress E.,2008**).

Parfois, notre glande thyroïde s'emballa ou au contraire devient trop paresseuse. Ce dysfonctionnement thyroïdien est généralement associé à une atteinte auto-immune (**Ghislaine et Trabacchi., 2019**).

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont fréquentes. Elles représentent 30% des maladies spécifiques d'organes et un large spectre de manifestations cliniques parfois totalement opposées telles que l'hyperthyroïdie ou **maladie de Basedow** et l'hypothyroïdie ou **thyroïdite de Hashimoto (Orgiazzi J., 1999)**.

La thyroïdite de Hashimoto est l'une des maladies auto-immunes les plus fréquentes caractérisée par la présence d'un goitre et le plus souvent d'une hypothyroïdie. Elle touche avec prédilection le sexe féminin : 3 à 10 femmes/1 homme, (**Leclère J et al., 2001**).

Les causes précises de l'apparition de la maladie de Hashimoto ne sont pas encore suffisamment étudiées ; on suppose que la cause est multifactorielle (**Tolf A., 2008**).

La maladie de Basedow est une maladie auto-immune de la thyroïde qui se manifeste par une hyperthyroïdie, un goitre homogène associés ou non à des manifestations extrathyroïdiennes dont la plus fréquente est l'ophtalmopathie (**Philippe J., 2009**).

Il est clair que la cause exacte du déclenchement de la maladie de Basedow reste mal comprise, mais les facteurs génétiques et environnementaux prédisposant à son apparition donnent une vision globale sur le déroulement de la maladie (**Philippe J., 2009**).

Notre travail s'articule sur quatre chapitres : *Un chapitre consacré Le système thyroïdien.

*Un chapitre pour La thyroïdite de Hashimoto.

*Un chapitre pour La maladie de Basedow.

*Un chapitre pour L'étude comparative entre les deux maladies



Chapitre I

I. La glande thyroïde**I-1. Définition :**

La glande thyroïde (du grec «thyreoeides», qui signifie « en forme de bouclier », c'est l'une des plus grosses glandes endocrines, c'est-à-dire un organe qui produit des hormones, substances transportées dans le sang et qui diffusent dans toutes les parties du corps. Elles agissent comme des messagers, capables d'ordonner des actions à distance de la thyroïde (**Sanlaville CH et Bensilon CH., 2012**).

Elle sécrète principalement 2 hormones :

- T3 (triiodothyronine).
- T4 (thyroxine ou tétraïodothyronine).

Hormones thyroïdiennes qu'elle sécrète, interviennent chez l'embryon et le jeune enfant dans le développement du système nerveux et dans la croissance. À tous les âges de la vie, elles contribuent au bon fonctionnement de nombreux organes (**Schlumberger M et Amandine B., 2017**).

I -2. Anatomie de la thyroïde**I -2-1 .Situation**

La thyroïde est une glande médiane unique, située à la face antérieure du cou dans la région sous-hyoïdienne à la base du cou et en avant de la trachée. (**Schlumberger M et Amandine B., 2017**) (**Barral JP et Croibier A., 2009**) (**Shindo M et Wu J., 2005**) (**Laanani A., 2017**)(Figure 1).

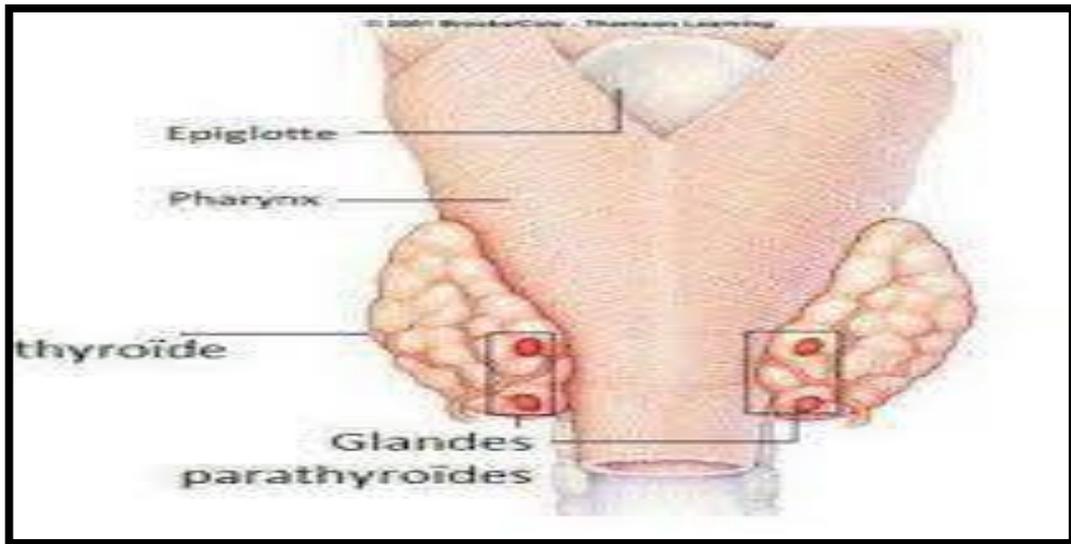


Figure 1 : la situation de la glande thyroïde (Jean-Tramalloni et Herve Monpeysse., 2006).

I-2-2. Forme et dimensions

Avec la forme d'un papillon les lobes latéraux sont réunis par un isthme large et mince donnant à l'ensemble un aspect en H avec un lobe droit plus volumineux que le gauche (Shindo M et Wu J., 2005) (Laanani A., 2017).

Les lobes latéraux ont la forme d'une pyramide arrondie et sont plaqué contre la trachée : ils s'étendent depuis le cartilage thyroïde jusqu'à 2 cm au-dessus du sternum. L'isthme recouvre les 2ème, 3ème et 4ème anneaux trachéaux. Il peut s'en détacher une petite languette de parenchyme glandulaire qui montre devant la trachée: la pyramide de Lalouette (Menche N., 2009) (figure 2).

La coloration de la thyroïde est rose, de consistance molle, avec une surface légèrement mamelonnée (Laanani A., 2017).

La glande thyroïde mesure en hauteur de 6 à 8 cm au niveau de ses lobes et de 1 à 2 cm au niveau de l'isthme. Elle pèse entre 20 et 30 grammes. Elle est naturellement plus volumineuse chez la femme que chez l'homme, augmente de volume durant la grossesse et diminue de volume chez le vieillard (Chevrel JP et Fontaine C., 1996).

Les parathyroïdes sont au nombre de 4, une inférieure et une supérieure pour chaque lobe. Elles n'interviennent pas dans le système thyroïdien mais dans le

métabolisme phosphocalcique en produisant la parathormone (Duron F et Coll S., 2006) (figure 1).

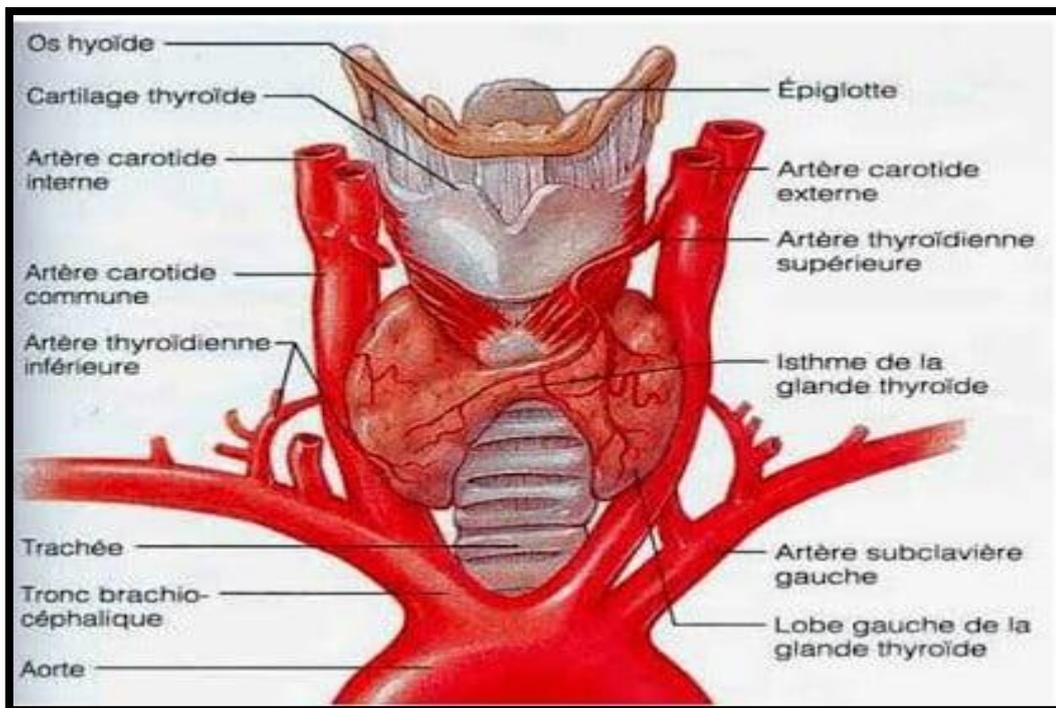


Figure 2 : anatomie et situation de la glande thyroïdienne (Elaine-Marieb N., 1999).

I-3 .Vascularisation

La thyroïde est la plus grande des glandes endocrines et son irrigation est extrêmement abondante, ce qui complique énormément les interventions chirurgicales à son niveau.

I-3 -1 .Artérielle

La vascularisation de la thyroïde est assurée par :

- ❖ **L'artère thyroïdienne supérieure** : est la plus volumineuse issue de la première collatérale de la carotide externe chemine vers le bas pour rejoindre le pôle supérieur du lobe thyroïdien au contact duquel elle se trifurque en branches interne, postérieure et supérieure.
- ❖ **L'artère thyroïdienne moyenne** : est inconstante, elle naît de la crosse aortique ou du tronc brachio-céphalique et se termine dans l'isthme.

- ❖ **L'artère thyroïdienne inférieure** : est une collatérale du tronc bicervico-scapulaire né de l'artère sous-clavière. Elle se divise aussi en trois branches au contact du lobe inférieur du lobe latéral. (Graeppi-Dulac J et Orgiazzi J., 2015).

I-3 -2. Veineuse :

Elle est essentiellement assurée par la veine jugulaire interne qui reçoit le tronc thyro-linguo-facial dans lequel se déverse la veine thyroïdienne supérieure. Latéralement au lobe naît la veine thyroïdienne moyenne se jette elle aussi dans la veine jugulaire interne. Les veines thyroïdiennes inférieures drainent la partie inférieure des lobes et de l'isthme et gagnent le tronc veineux brachio-céphalique (Graeppi-Dulac J et Orgiazzi J., 2015) (figure 3).

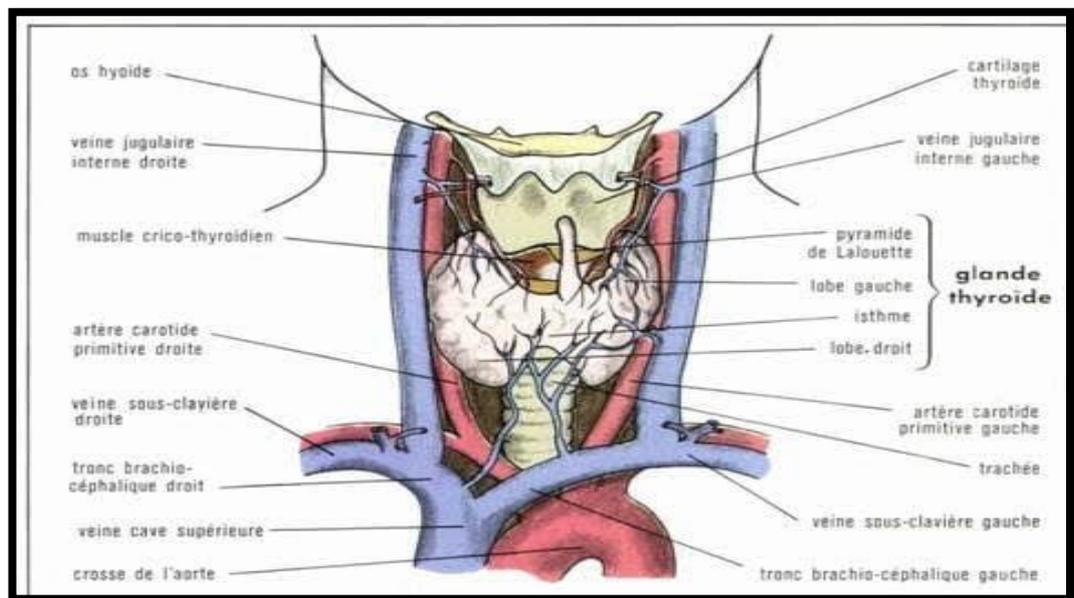


Figure3 : Vascularisation thyroïdienne (Catala M et al., 2007).

I-3 -3. Lymphatique

Autour des vésicules thyroïdiennes existe un réseau fin serré de capillaires.

De ce réseau profond, la lymphe se déverse dans un réseau superficiel sous capsulaire qui s'étend à la surface du corps thyroïdien et donne naissance aux troncs collecteurs (Barral JP et Croibier A., 2009).

I-4 .Innervation

L'innervation de la glande est gérée par le système nerveux autonome dont le parasympathique est délivré par le nerf

Laryngé (branche de nerf vague) tandis que le sympathique est distribué par le ganglion cervical supérieure, moyen et inférieure. Leur action serait exclusivement sur la modulation de la vaso-motion ce qui affecte directement la perfusion de la thyroïde, et qui est un autre moyen de régulation de l'activité thyroïdienne (**Schlumberger M et Amandi B., 2017**).

I-4 -1.Nerf laryngé inférieur

L'étroit rapport anatomique du nerf laryngé inférieur et de la glande thyroïde est essentiel à connaître car il joue un rôle majeur lors de toute chirurgie thyroïdienne (**Chougnat C et al., 2010**).

Cette branche du nerf vague, monte dans le cou depuis le médiastin supérieur. Le nerf laryngé inférieur effectue sa récurrence dans le thorax, sous la crosse de l'aorte. Dans la région cervicale, le nerf est classiquement plus postérieur et plus vertical dans l'angle trachéo-oesophagien, ce nerf réalise une boucle autour de l'artère sous-clavière et remonte médialement dans la gouttière trachéo-oesophagienne en arrière du ligament thyro-trachéal de Gruber. Il pénètre dans le larynx en passant sous le bord inférieur du muscle constricteur inférieur du pharynx. Au cours de son trajet ascendant, il abandonne des filets à destinée œsophagienne, pharyngienne et trachéale. Il peut être bi ou tri-furqué. Il croise la direction transversale de l'artère thyroïdienne inférieure ; ce croisement peut, d'après blondeau, S'effectuer de 28 façons différentes avec l'entremêlement fréquent du nerf et des branches de l'artère (**Gupta-Abramson V et al., 2008**).

On peut retrouver plusieurs variations anatomiques telles qu'un nerf laryngé inférieur non récurrent, le plus souvent du côté droit (2-3%) traversant médialement à partir du nerf vague. Cette anomalie est associée à une artère sous-clavière droite en position rétro-œsophagienne (**Kloos RT et al., 2009**) (**figure 4**).

I-4 -2. Nerf laryngé supérieur

Le nerf laryngé supérieur donne une première branche interne qui pénètre dans le larynx à travers la membrane hyo-thyroïdienne. Elle véhicule la sensibilité de la muqueuse laryngée.

La branche externe du nerf laryngé supérieur, moteur du muscle crico-thyroïdien (tenseur de la corde-vocale) est en relation étroite avec le pédicule laryngé supérieur, il doit être soigneusement identifié et préservé lors de la ligature de l'artère et de la veine laryngée supérieure. Il est particulièrement vulnérable lors d'une ligature en masse du pôle supérieur à laquelle il faut préférer une ligature sélective. Une lésion du nerf ou de sa branche externe peut entraîner une modification de la voix avec une perte des tonalités aiguës et une voix plus grave due à une perte de la tension des cordes vocales (**Kloos RT et al., 2009**). (figure 4).

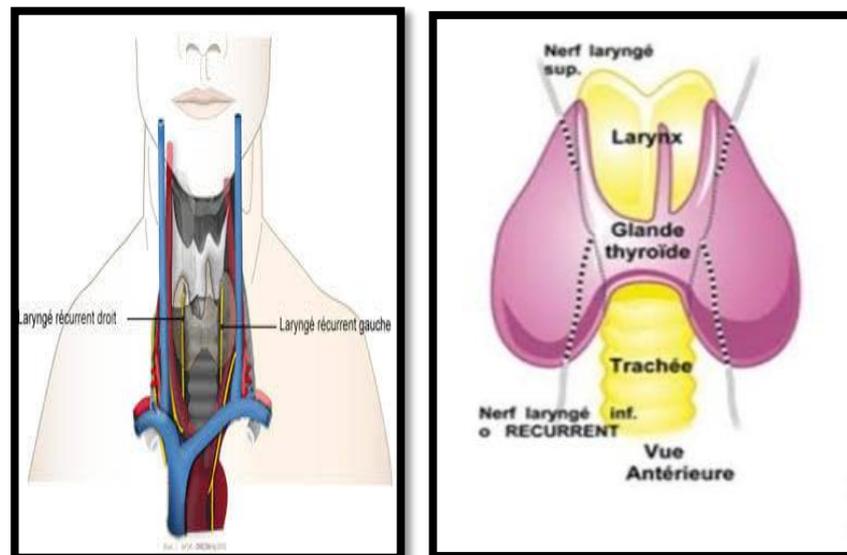


Figure 4 : Innervation de la thyroïde (**Brooker C., 2001**).

I-5 .La glande parathyroïde

Les glandes parathyroïdes sont des petites glandes endocrines de 5mm de grand axe, généralement au nombre de quatre, situées habituellement dans la loge thyroïdienne au bord postéro-médial des lobes thyroïdiens.

La vascularisation des glandes parathyroïdes est assurée par les artères parathyroïdienne supérieure issue de l'artère thyroïdienne inférieure (ou parfois de l'artère thyroïdienne supérieure) et parathyroïdienne inférieure. L'innervation assurée par des rameaux venant du nerf récurrent et du nerf thyroïdien inférieur issu du ganglion cervical inférieur (**Ahmed M et al., 2011**).

I-6 .Histologie

La thyroïde est constituée de lobules, eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules. Ce follicule thyroïdien, ou vésicule, est l'unité anatomique et fonctionnelle. Ces follicules sont constitués d'une paroi épithéliale délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée colloïde. Deux types de cellule composent l'épithélium:

Les cellules folliculaires ou thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Les cellules C ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine (**Brouet C., 2011**).

I-6-1.Les cellules folliculaires ou thyrocytes

Sont des cellules polarisées reposant sur une lame basale et s'assemblant en une assise unistratifiée réalisant une formation sphérique : le follicule (ou vésicule), d'environ 200 µm de diamètre.

Ces cellules représentent 99% du contingent cellulaire thyroïdien, assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline. Le pôle apical des thyrocytes projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient la colloïde. Une Substance amorphe et jaunâtre, lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes. Celles-ci peuvent ensuite être déversées dans la circulation sanguine via le pôle basolatéral. Lui-même en contact avec les capillaires. Les faces sont réunies entre elles par des complexes de jonction. L'aspect des thyrocytes varie selon leur état d'activité. au repos les cellules sont aplaties avec une colloïde abondante devenant très acidophile. A l'inverse, en cas d'hyperactivité les cellules prennent une forme cylindrique, les organites de synthèse protéique sont plus nombreux tandis que la substance colloïde se raréfie et se colore moins vivement. (**Wémeau JL., 2010**) (**figure 5**).

I-6-2.La colloïde

La colloïde est une masse pâteuse jaune plus ou moins abondante selon l'activité de la glande, contenue dans la lumière folliculaire. Elle constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes (Tramaloni J., 2011) (figure 5).

I-6-3.Les cellules parafolliculaires ou cellule C

Ces cellules font partie du système neuroendocrine diffus (SED), elles représentent 1% du parenchyme et sont concentrés à la jonction du tiers moyen de chaque lobe.

Elles sont situées entre la membrane basale et les cellules vésiculaires, n'ayant donc pas de contact direct avec la substance colloïde. Ce sont des cellules de taille et de forme variable avec un cytoplasme clair. Facilement observées après marquage immunohistochimique, Ces cellules sont détectées par les marqueurs généraux de toutes les cellules du SED (chromatogranine et synaptophysine) et par un marquage spécifique (l'anticalcitonine CT) (Dadoun JP., 2007) (figure 5).

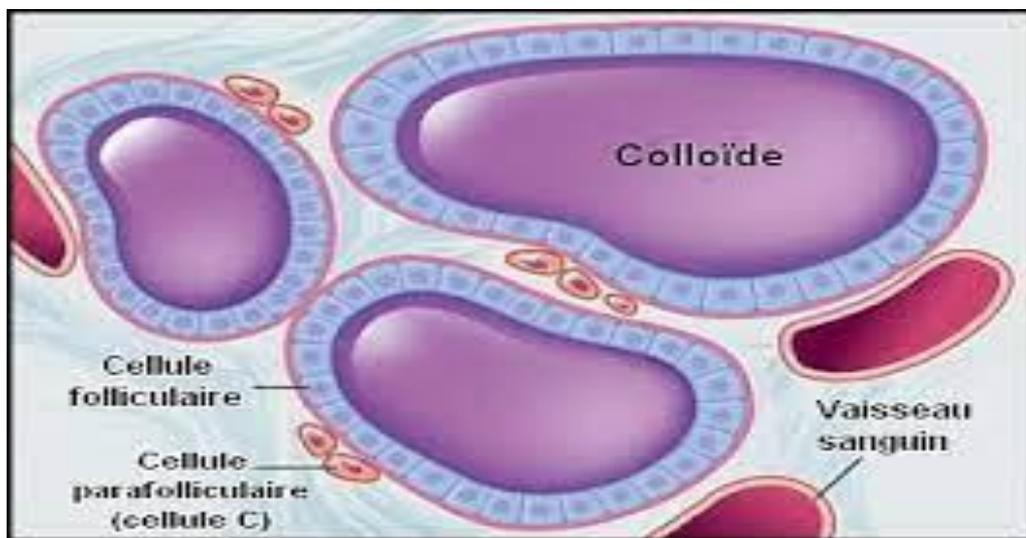


Figure 5 :Histologie de la thyroïde (Hazard J et Parlemuter L., 2000).

I-7. Les hormones thyroïdiennes

- Les hormones thyroïdiennes sont sécrétées par les follicules thyroïdiens.

I-7-1 .Structure des hormones thyroïdiennes

Ce sont des hormones peptidiques dérivent d'un acide aminé, la tyrosine, et contiennent plusieurs molécules d'iode (**figure.6**).

- Trois pour la tri-iodothyronine ou T3.
- Quatre pour la tétra-iodothyronine ou T4.

C'est cette dernière, qui constitue l'essentiel de la sécrétion thyroïdienne.

La T3 est obtenue par dégradation périphérique de la T4 au niveau des tissus cible et va agir sur les récepteurs (**Tramalloni J et Monpeyssen H., 2013**).

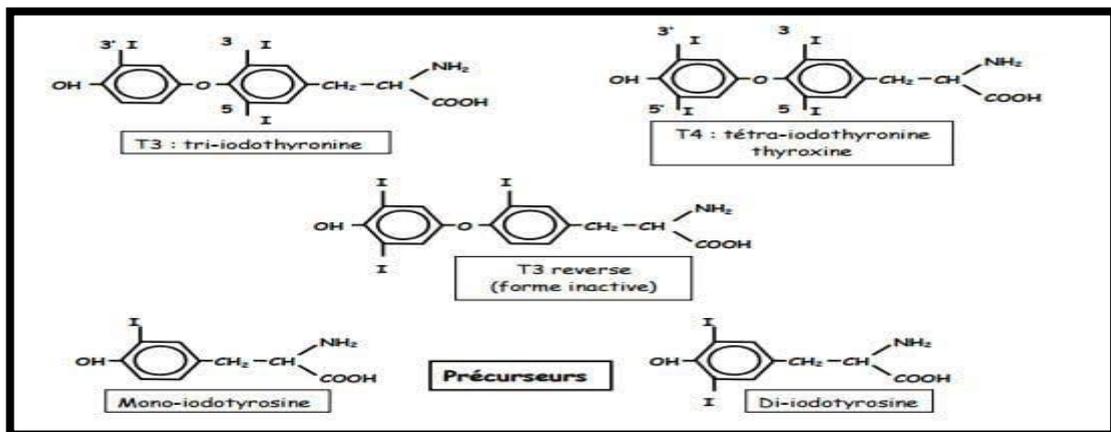


Figure 6 : Structure des hormones thyroïdiennes (**Beaudeau J-L et Durand G., 2011**).

I-7-2. Etape de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Les hormones sont des messagers chimiques sécrétées dans le sang par des cellules spécialisées. Elles assurent de nombreuses fonctions du corps, notamment celles dites à long terme, comme la croissance et le développement, le métabolisme, la régulation du milieu intérieur (température, équilibre en eau, ions) et la reproduction (**Silverthorn D U et al., 2007**).

I-7-2-1.Iode

Dans la plupart des régions du monde, l'iode est un constituant rare du sol et donc présent en faible quantité dans les aliments, oligoélément capté par les thyrocytes au niveau du pôle basal, sans l'iode il n'y a pas d'hormonoseynthèse (Gaborit B., 2014).

L'iode alimentaire se trouve sous forme d'iode organique qui se transforme en iodure (I^-) directement assimilée au niveau de l'estomac, l'apport journalier doit être de 150 à 200 $\mu\text{g/j}$. L'iode (I_2) peut également être récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intra-thyroïdiennes. L'élimination de l'iode se fait dans les urines et le lait maternel (Willem J P., 2010).

I-7-2-1.Captation des iodures par les thyrocytes

La captation des ions iodures se fait par les thyrocytes au niveau de leur pôle basolatéral, en contact avec le réseau capillaire grâce au transporteur sodium/iodure, également appelé symporteur. Une captation active de l'iode circulant nécessite une pompe Na^+/K^+ ATPase, en expulsant des ions sodium et en entrant les ions de potassium. L'iodure contenu dans le thyrocyte migre vers le pôle apical où il est expulsé dans la lumière folliculaire grâce à un transporteur appelé pendrine. L'ensemble du mécanisme d'entrée des iodures dans le thyrocyte est stimulé par la TSH (Thyroid Stimulating Hormone ou Thyrotrophin) (Edouard A., 2010). (figure 7)

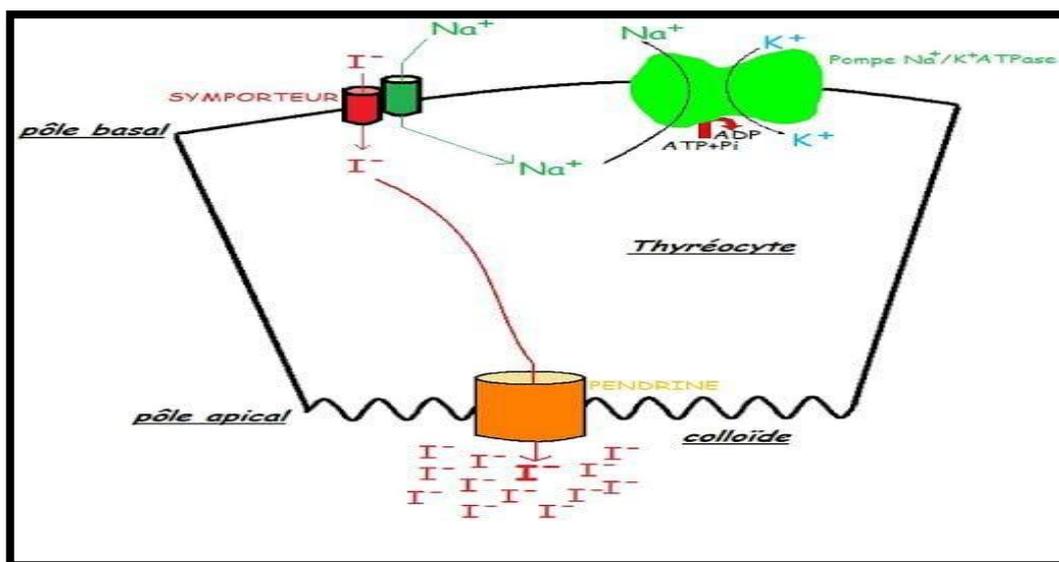


Figure7: Transport des ions iodures au travers du thyrocyte (Edouard A., 2010).

I-7-2-2. Formation de la thyroglobuline

La thyroglobuline est le constituant majeur de la glande thyroïde, c'est une glycoprotéine dont le poids moléculaire est de 660 KDa. Elle est formée de deux chaînes polypeptidiques (330 KDa chacune) ; l'iode se fixe sur les résidus thyrosyls pour former les hormones T3 et T4. Sa synthèse se fait dans les polyribosomes. Sa glycosylation a lieu dans l'appareil de golgi. Elle est ensuite (Gaillard O., 2000).

I-7-2-3. Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline

Une fois captée par les thyrocytes, l'iodure est oxydé en I₂ (iode organique) grâce à la thyroperoxydase en présence de l'H₂O₂ (eau oxygénée) ; l'iode sera fixé sur les radicaux thyrosyls de la thyroglobuline de la colloïde ; ceci aboutit à la formation du mono-iodotyrosine (MIT). La fixation d'un autre atome d'I₂ donne le di-iodo-tyrosine (DIT) ; la TSH accélère la vitesse d'organification de l'iode. L'iode peut être bloqué par les antithyroïdiens de synthèse comme le propylthiouracile et le carbimazole (Willem J P., 2010) (figure 6).

I-7-2-4. Couplage des radicaux iodo –tyrosines

Les molécules de thyroglobuline iodotyrosylée dans la colloïde entrent en contact avec la thyroperoxydase qui catalyse le couplage des résidus iodotyrosines.

- MIT+DIT= T3 (tri-iodothyronine) : formée de trois atomes d'iode, elle est biologiquement active, il existe également la rT3 (réverse T3) qui est une hormone inactive de durée de vie beaucoup plus courte 24h. (figure 6)
- DIT+DIT=T4 (tétra-iodothyronine ou thyroxine) : c'est une pro-hormone elle a une durée de vie d'environ une semaine (Gaborit B., 2014) (Willem JP., 2010) (figure 6).

I-7-2-5. Stockage des hormones thyroïdiennes

Le stockage des hormones thyroïdiennes se fait dans la cavité colloïde. Cette dernière constitue une réserve thyroïdienne en hormones pour environ 2 mois (Willem JP., 2010) (figure 9).

I-7-2-6. Désiodation (libération)

Après son passage par micro endocytose du colloïde dans la cellule épithéliale, la thyroglobuline hydrolysée par des enzymes protéolytiques libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui sont ensuite sécrétées dans le plasma. La DIT et la MIT ainsi libérées par hydrolyse de la thyroglobuline sont en grande partie désiodées dans la cellule épithéliale et l'iodure récupéré pour une nouvelle synthèse hormonale ; une partie de la T3 libérée par les thyrocytes provient de la transformation de T4 en T3 sous l'influence de la 5' désiodase (**Karapano O., 2011**) (**figure 9**).

- ❖ La 5' désiodase transforme la T4 en T3.
- ❖ La 5 désiodase transforme la T4 en rT3 (**Gaborit B., 2014**) (**figure 8**).

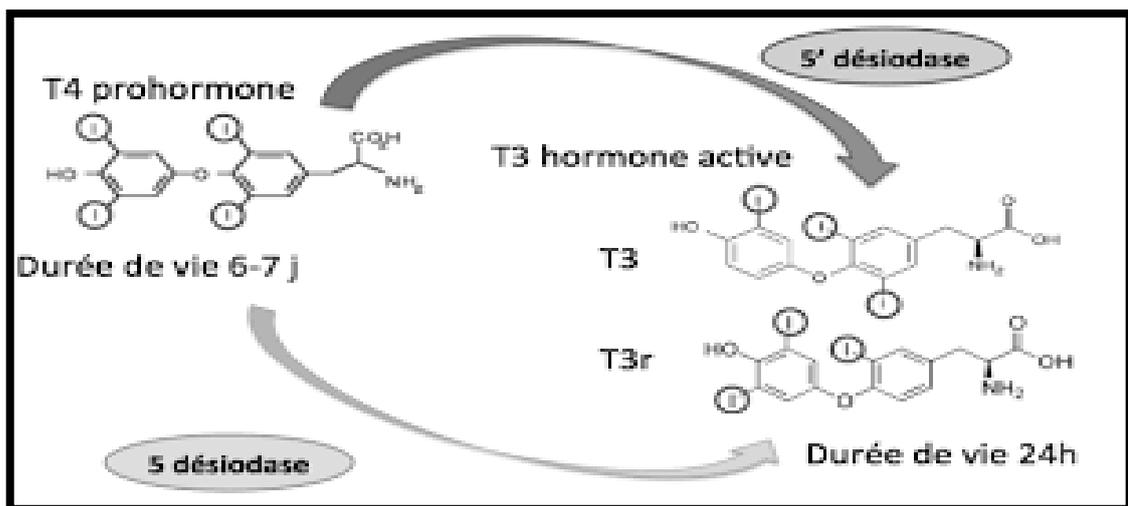


Figure 8: La désiodation des hormones T3 et T4 (**Bénédict Gaborite., 2014**).

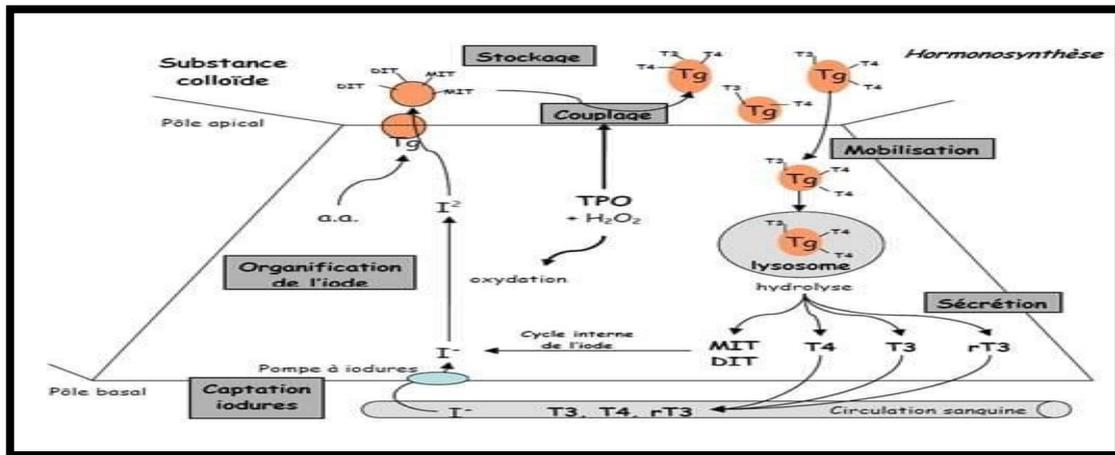


Figure9: les étapes de la biosynthèse (Shlumbergerm J et al., 2003).

I-8.Régulation de la fonction thyroïdienne

- **Axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (Figure 10).**

Le contrôle homéostatique de la fonction thyroïdienne se fait, principalement, par l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (Joffe RT., 2017).

Dans ce système, la thyrotropin-releasing hormone (TRH) est sécrétée, essentiellement, par les neurones hypophysiotropes du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (Ortiga-Carvalho TM., 2016). Ces neurones sont capables de détecter les niveaux circulants des HTs, ces derniers se lient à l'isoforme TR β 2 au niveau des cellules du noyau paraventriculaire et affecte l'expression du gène de la TRH par un rétrocontrôle négatif, ainsi quand le niveau des HTs est élevé, l'expression de TRH est diminuée et vice versa (Norman AW et Henry HL., 2015) (Sorencen JM et Gauger GP., 2015). TRH est libérée dans la circulation portale pituitaire, puis atteint la glande pituitaire antérieure où elle stimule la synthèse et la sécrétion de la thyroid-stimulating hormone (ou TSH), cette étape est également, régulée par les HTs par un rétrocontrôle négatif (Sorencen JM et Gauger GP., 2015). En plus de l'action des HTs sur l'hypothalamus, d'autres interactions neuroendocrines ont lieu, y compris l'augmentation β -adrénergique de la sécrétion de TRH en réponse au froid ou au stress, la somatostatine et la dopamine, deux hormones hypothalamiques connues pour leurs rôles dans le contrôle de l'hormone de croissance et de la sécrétion de prolactine, respectivement, exercent elles aussi une action inhibitrice sur la sécrétion de TSH (Norman AW et Henry HL., 2015).

Au niveau des cellules de la glande pituitaire, responsables de la sécrétion de la TSH, la TRH interagit avec son récepteur couplé à la protéine G, ce qui conduit à la stimulation de la transcription de TSH β . La production de cette sous-unité de l'hétéro-dimère de TSH est l'étape limitant la vitesse de l'assemblage de TSH et ainsi sa sécrétion. Après libération dans la circulation sanguine, la TSH se lie aux récepteurs TSH (TSHR) sur la membrane basale des cellules folliculaires, ce qui déclenche une cascade intracellulaire, comprenant l'activation de l'adénylatecyclase. L'augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) stimule presque toutes les étapes de la synthèse des HTs, y compris l'absorption d'iode, la synthèse de la thyroglobuline, l'organification et le couplage et l'absorption des cellules folliculaires de la thyroglobuline de la colloïde (**Norman AW et Henry HL., 2015**).

Les niveaux circulants de T3 et de T4 exercent des effets de rétrocontrôle négatifs classiques sur la sécrétion pituitaire de la TSH. En effet, les cellules thyrotropes (cellules sécrétrices de la TSH) de l'hypophyse contiennent des taux élevés de D2 de sorte que T4 est facilement converti en T3 qui interagit ensuite avec le récepteur d'hormone thyroïdienne (TR), pour inhiber la transcription des deux sous-unités α et β de la TSH (**Norman AW et Henry HL., 2015**).

La TSH régit tous les processus qui conduisent de l'iode aux hormones thyroïdiennes :

- Favorise la captation de l'iode par le thyrocyte.
- Stimule l'iodation de la thyroglobuline.
- Endocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion des hormones thyroïdiennes.
- Synthèse de la thyroglobuline, de la pompe à iodure et de la thyroperoxydase (**Willem J P., 2010**).

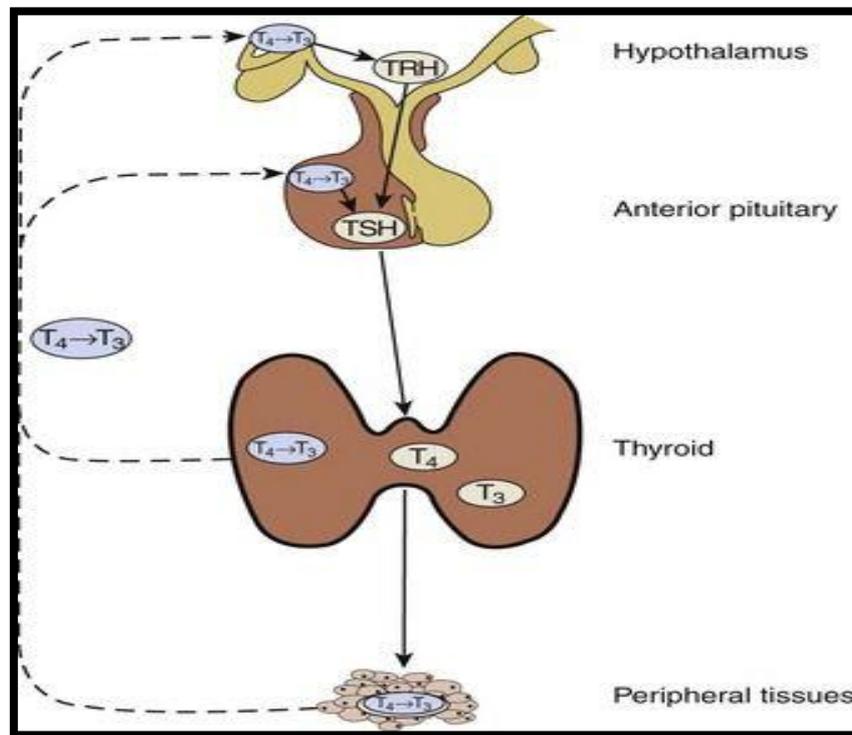


Figure 10 : Axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (Norman AW et Henry HL., 2015).

I-9. Transport des hormones thyroïdiennes

Les hormones seront libérées dans le compartiment sanguin. On se rappelle que ce sont des hormones peu solubles dans l'eau donc pour être transportées dans le sang. Donc on trouvera une majorité d'hormones associées à des protéines de transport d'origine hépatique.

Les 3 globulines principales intervenant dans ce transport sont :

- La Thyroïde Binding Globulin (TBG), Elle est spécifique et fixe 75% de la T4 et T3.
- La Thyroïde Binding Pré Albumine (TBPA), spécifique, fixe 15% de la T4.
- l'Albumine, non spécifique, fixe 10% de la T4 (Gauchez AS., 2014).

I-10. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont un mécanisme d'action intranucléaire en se liant à des récepteurs spécifiques selon les cellules cibles. La T3, dont l'affinité pour ces récepteurs est bien plus importante que celle de la T4. Pour cette raison, elle est la forme

métaboliquement active. Cette transformation de T4 en T3 va se faire essentiellement au niveau des cellules cibles et, selon le type de cellule dans lequel on se trouve, la quantité d'enzymes capables d'effectuer cette désiodation sera plus ou moins importante en fonction de la capacité de réponse attendue. La réponse de la cellule à la stimulation thyroïdienne va se faire en deux temps:

- **La réponse précoce** : fixation de T3 aux récepteurs (TR α et TR β essentiellement), activation de gènes particuliers permettant la production de protéines primaires qui vont agir sur le reste du génome. Les récepteurs TR α activent préférentiellement des zones du génome contenant des gènes codant pour des protéines agissant majoritairement sur la fonction cardiaque. Les récepteurs β , eux, activent plutôt des zones codant pour des protéines jouant sur le métabolisme.
- **La réponse secondaire (ou retardée)** : stimulation ou inhibition de la production d'autres protéines par action des protéines primaires sur les gènes codant pour cette deuxième série de protéines. On peut donc remarquer que les hormones thyroïdiennes, même une fois éliminées et donc non détectables, vont continuer à agir sur l'organisme par l'intermédiaire de la réponse secondaire et des protéines produites au cours de celle-ci. Cet effet est très important, car on peut avoir une persistance de l'effet de ces protéines alors même que la sécrétion thyroïdienne est altérée. On peut de plus avoir fixation des hormones thyroïdiennes sur des récepteurs cytoplasmiques de faible affinité, mais cette liaison ne sert qu'à garder un pool d'hormones au voisinage de leur site d'action. On peut enfin citer aussi la possibilité d'action des hormones T3 et T4 sur les différents organites cytoplasmiques, comme les mitochondries (**Grammer D K., 1995**) (**Harriet M et al., 2007**).

I-11. Effets des hormones thyroïdiennes

➤ Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

✓ Effets sur la croissance et le développement

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et au développement, en particulier pour le système nerveux central et pour l'os.

a. Croissance et développement du système nerveux central

Sur le système nerveux central, leur rôle est primordial en particulier durant les premiers mois de vie. Elle participe aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation. Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). L'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale. Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes participent également au fonctionnement du système nerveux central, l'hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence, l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité (**Raven P.H et al., 2011**).

b. Croissance et développement du squelette

Pendant la période fœtale, les hormones thyroïdiennes ne sont pas nécessaires à la croissance mais à la différenciation et à la maturation osseuse, leur absence s'accompagnant d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires.

Durant la période postnatale, les HT deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogenèse et la croissance du cartilage. En outre, elles favorisent la sécrétion de GH et potentialise les effets de **IGF-1**.

L'hypothyroïdie durant l'enfance aboutit à un nanisme disharmonieux.

Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes sont également impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse, l'hyperthyroïdie s'accompagnant d'ostéoporose (**Raven P.H et al., 2011**).

✓ Actions métaboliques

a. Effet sur le métabolisme basal

Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme basal, c'est-à-dire le taux de la consommation d'oxygène dans les conditions normales (chez l'individu éveillé, au repos et à jeun) en stimulent l'utilisation de l'oxygène cellulaire pour la production d'ATP. Lorsque le métabolisme basal croît, le métabolisme cellulaire des glucides, des lipides et des protéines augmente (**Tortora et Derrickson., 2007**).

b. Effet calorigène

Un rôle essentiel des hormones thyroïdiennes est de favoriser la calorigénèse en augmentant la consommation d'oxygène et la synthèse d'adénosine tri-phosphate (ATP) dans de nombreux organes dont, le foie et les muscles. Parallèlement ces hormones stimulent la synthèse de l'enzyme $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase membranaire qui fait fonctionner les pompes à sodium/potassium. Ces pompes utilisent une grande quantité d'ATP pour expulser continuellement des ions sodium du cytosol dans le liquide extracellulaire et pour faire passer des ions potassium du liquide extracellulaire dans le cytosol. C'est ainsi, que lorsque les cellules produisent et consomment plus d'ATP ; elles libèrent plus de chaleur et la température corporelle s'élève (**Tortora et Derrickson., 2007**).

C .Effet sur le métabolisme glucidique

Les hormones thyroïdiennes ont des effets sur le métabolisme des glucides, même si leur rôle est moindre que celui d'autres hormones métaboliques comme l'insuline. Néanmoins, elles stimulent l'absorption des glucides par l'intestin grêle. Ces hormones potentialisent l'action hyperglycémiant de l'adrénaline (**Widmaier E et al., 2013**). Et augmentent la production hépatique de glucose par modulation de la glycogénogénèse et glycogénolyse (**Wémeau J-L., 2010**).

d. Effet sur le métabolisme lipidique

Leur effet sur le métabolisme lipidique est complexe. Théoriquement, elles stimulent le métabolisme lipidique (c'est-à-dire la synthèse, la mobilisation et le catabolisme). C'est d'avantage la dégradation qui est favorisée. Donc, elles sont lipolytiques. Elles augmentent la lipolyse dans le tissu adipeux par l'intermédiaire de l'adénylcyclase et indirectement en sensibilisant ces tissus à l'action d'autres agents lipolytique tels que les catécholamines et l'hormone de croissance. Elles diminuent les concentrations du LDL et de cholestérol donc exercent un effet hypocholestérolémiant. Leur action dans l'élimination du cholestérol s'exerce à deux niveau : l'excrétion du cholestérol et sa conversion en acides biliaires (**Moussard., 2010**) (**Martin C et al., 2017**)

e. Effet sur le métabolisme protéique

A dose physiologique, les hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse des protéines. Donc, elles sont anabolisantes. A dose trop élevées, elles ont un effet

catabolisant (C'est ce qui responsable de l'amaigrissement chez les hyperthyroïdiens). Elles augmentent la synthèse d'enzymes protéolytiques (enzymes lysosomiales musculaires) et l'excrétion urinaire de l'azote (**Martin C et al., 2017**).

✓ **Effets tissulaires**

a. Effets cardiovasculaires

Ils comprennent une accélération de la fréquence cardiaque (effet chronotrope), une augmentation de sa contractilité (effet inotrope), de la vitesse de conduction (effet dromotrope) et une accélération de la relaxation ventriculaire (effet lusitrope). Il en résulte une augmentation du débit cardiaque. S'y ajoutent des effets périphériques sous forme d'une diminution des résistances vasculaires par relâchement des muscles lisses (**Ryndak-Swiercz A., 2010**).

b. Au niveau cutané

L'hypothyroïdie entraîne la diminution de la dégradation des glycosaminoglycanes (en particulier mucine), ce qui conduit à la formation de dépôts dans divers tissus et donne à la peau une consistance flasque. De plus, la peau est sèche en raison d'une diminution de la sécrétion des glandes sudoripares et sébacées.

Les hormones thyroïdiennes Favorisent l'hydratation de la peau et stimulent son activité sécrétrice (**Marieb E. N et Hoehn K., 2015**).

c. Au niveau musculaire

Les hormones thyroïdiennes contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. L'hypothyroïdie s'accompagne d'une augmentation du volume des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes). L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères,

Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme musculaire (**Ganong et al., 2012**).

d. Au niveau du tube digestif

Les hormones thyroïdiennes favorisent le transit et le tonus gastro-intestinaux. Et accroissent la sécrétion des sucs digestifs (**Marieb E.N et Hoehn K., 2015**).

e. Au niveau de l'appareil génital

La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité (**Hazard J et Perlemuter L., 2000**) (**Leclère J et al., 2001**) (**Gallois M., 2008**).

f. Rénal

La T3 favorise la réabsorption rénale du sodium et de l'eau en stimulant la libération de la rénine et de Na⁺ / K⁺ ATPase dans les tubules rénaux proximaux. Inversement, la T3 stimule également la transcription génique de peptides natriurétiques, entraînant l'excrétion de sodium et d'eau (**Matthew J et al., 2018**).

✓ Effet immunologique

La T3 peut directement augmenter l'activité phagocytaire des cellules immunitaires, la prolifération des lymphocytes, la production d'anticorps, la production de cytokines, l'expression des récepteurs des cytokines, et la génération de l'oxygène. La libération locale d'iodothyronines sur les sites d'infection peut avoir des effets antimicrobiens locaux dus aux ions iodure libérés (**Matthew J et al., 2018**).

A decorative scroll-like frame with a black outline and small circular details at the corners, containing the chapter title.

Chapitre II

II. La thyroïdite de Hashimoto

II-1. Définition

La thyroïdite de Hashimoto ou la thyroïdite lymphocytaire chronique ou la thyroïdite auto-immune est une maladie auto-immune connue depuis un siècle. Elle porte le nom du japonais qui en a décrit (**Guillet J., 2001**).

La thyroïdite de Hashimoto est spécifique d'organe la plus fréquemment observée. Elle est caractérisée par l'association d'une infiltration lymphocytaire diffuse de la glande thyroïde, d'anticorps antithyroïdiens dans le sérum et de signes cliniques de dysthyroïdie de type d'intensité variable (**Baili L et al., 2012**). Est caractérisée par la présence d'anticorps antithyroïdiens : il s'agit d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti TPO) dans 90% de patients et d'anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG) dans 20-50% (**Singer PA., 1991**) et par un manque de sécrétion d'hormones thyroïdiennes .

Sa définition clinique classique correspond à l'existence d'un goitre et plus souvent d'une hypothyroïdie (**Akamizu T et al., 2012**).

II- 2.Historique

La thyroïdite de Hashimoto est une thyroïdite chronique auto-immune. La première description de cette maladie est classiquement attribuée à Hakaru Hashimoto, en 1912, le médecin japonais qui en a fait une caractérisation anatomopathologique précise (**Amino N et Tada H., 1995**) ;(**Dayan C.M et Daniels G.H., 1996**).

Cependant, il semblerait que la première description soit en fait rapportée par Ord en 1877 puis 1888 qui a décrit le « myxœdème » comme étant « dépendant d'une affection destructive de la thyroïde » , qui apparaît « réduite en taille, de couleur pâle, ferme, indurée, fibreuse et déstructurée... » (**Davies T.F., 2003**).

Le premier cas diagnostiqué chez l'enfant est mentionné par Hewig en 1938 (**Malvaux et Paula., 1982**).

Des études cliniques et pathologiques de cette maladie sont fréquemment apparues depuis la description originale de Hashimoto. La maladie a été appelée thyroïdite d'Hashimoto (TH), thyroïdite chronique, thyroïdite lymphocytaire, goitre lymphadenoïde et, récemment, thyroïdite auto-immune. Classiquement, la maladie se manifeste par un élargissement diffus et indolore de la glande thyroïde chez une femme jeune ou d'âge moyen. Il est souvent associé à l'hypothyroïdie. La maladie était considérée comme rare pendant de nombreuses années et le diagnostic était généralement posé par le chirurgien au moment de l'opération ou par le pathologiste après une thyroïdectomie. L'utilisation croissante de la biopsie à l'aiguille et les tests sérologiques pour les anticorps ont conduit à une reconnaissance beaucoup plus fréquente, et il y a des raisons de croire que sa fréquence augmente. Elle est actuellement l'un des troubles thyroïdiens les plus courants (**McConahey WM et al., 1962**).

La première indication d'une anomalie immunologique dans cette maladie était une élévation de la fraction de gamma globuline plasmatique détectée par Fromm et *al* (**Fromm G et al., 1953**).

Cette découverte, associée à des anomalies des résultats des tests de floculation sérique indiquait que la pathologie est en rapport avec une réaction auto-immune prolongée (**Luxton R et Cooke R., 1956**).

L'année 1956 est fondamentale dans l'histoire des thyroïdites auto-immunes avec la réalisation d'une thyroïdite expérimentale chez le lapin par Rose et Witebsky (**Rose NR et Witebsky E., 1956**) qui ont montré que l'immunisation de lapins avec des extraits de thyroïdes de lapin provoquait des modifications histologiques dans les glandes thyroïdiennes ressemblant à celles observées dans la thyroïdite de Hashimoto. Ils ont également trouvé des anticorps anti-thyroglobuline dans le sang des animaux. Par la suite, Roitt et *al* ont observé qu'un précipité s'était formé lorsqu'un extrait de thyroïde humaine avait été ajouté au sérum d'un patient atteint de thyroïdite de Hashimoto.

1956, c'est également la découverte des anticorps antithyroïdiens dans le sérum des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto par Doniach et Roitt (**Roitt IM et al., 1956**).

Ainsi, il est apparu que le sérum contenait des anticorps dirigés contre un constituant de la thyroïde humaine et que ces anticorps pourraient être responsables du

processus pathologique. Ces observations originales ont conduit directement à des concepts entièrement nouveaux de la causalité de la maladie par auto-immunisation (Mimouni et Mohammed Amine., 2019).

II-3. Epidémiologie

Selon la publication de l'OMS, il s'agit de la maladie thyroïdienne la plus répandue dans le monde et la deuxième maladie la plus détectable parmi toutes les maladies du système endocrinien (après le diabète sucré). Cependant, il n'y a pas de statistiques exactes, car la maladie à une étiologie complexe. Certains scientifiques pensent que près de 50% de la population souffre de thyroïdite, La prévalence de la maladie dépend des critères de définition. Sur des critères anatomopathologiques (infiltration lymphocytaire de la thyroïde à l'autopsie) (Dayan C.M et Daniels G.H., 1996).

Le rapport des femmes aux hommes est 20 à 1. La maladie est plus fréquente chez les femmes d'âge moyen, mais elle peut affecter tous les groupes d'âge, y compris les enfants, La prévalence augmente avec l'âge, près de 10 % des personnes de plus de 75 ans ayant une hypothyroïdie modérée (Violettes B et al., 1993).

II-4. Les signes cliniques et symptômes

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

Les principaux signes cliniques sont les suivants : (Tableau I)

Tableau I : signes cliniques et symptômes de la thyroïdite de Hashimoto (Brouet C., 2011)

Signes cliniques	Symptômes
Signes cutané-muqueux	Peau froide, sèche, pâleur jaunâtre, des muqueuses par atteinte du pharynx, cheveux secs, cassants, les poches des yeux.
Signes généraux	Fatigue, Asthénie jusqu'à apathie, trouble de la mémoire, frilosité, diminution de la température corporelle, prise de poids, Voix plus grave et plus enrouée, Maux et douleurs vagues, L'augmentation des taux de cholestérol, La somnolence excessive.
Signes cardio-vasculaires	Bradycardie/hypotension, augmentation du volume cardiaque due à l'infiltration du péricarde
Signes musculaires	Faiblesse musculaire, crampes, enraidissement, Enflure des jambes. Syndrome du canal carpien, syndrome dépressif.
Signes neurologiques	Lenteur intellectuelle, paresthésie des extrémités.
Signes endocriniens	Spanioménorrhée / aménorrhée, galactorrhée liée à une hyperprolactinémie.
Signes digestifs	Constipation

- L'Apparition d'un goitre : augmentation de volume de la glande thyroïde ; n'indique pas toujours la présence d'une affection (**Frohlich E et Wahl R., 2017**) (**Ruchi M et al., 2012**).

II-5. Les causes de la thyroïdite de Hashimoto

On ne sait pas précisément ce qui cause la maladie d'Hashimoto ni ce qui fait que le système immunitaire appréhende soudain la thyroïde comme un corps étranger et commence à l'attaquer (**Kurland N., 2017**).

➤ La cause génétique

Elle est suggérée par l'agrégation familiale des cas de dysthyroïdies auto-immunes, avec une prévalence de 20 à 30 % de cas similaires et de 50 % de positivité des anticorps anti thyroïde dans la fratrie d'un cas index.

Les gènes associés à la susceptibilité de la maladie thyroïdienne auto-immune sont les gènes HLA DR-3 et HLA DR-5. Certains polymorphismes du gène CTL-4 (cytotoxic T

lymphocyte antigen 4) semblent être impliqués dans la prédisposition à la maladie de Hashimoto. CTL-4 est un immunomodulateur exprimé à la surface des cellules T qui contrôle leur activité ; Le polymorphisme découvert situé dans les régions régulatrices de ce gène, résulterait probablement en une modification de l'auto-activité des lymphocytes.

➤ L'iode

L'iode est un oligo-élément essentiel pour le corps humain, il intervient dans la biosynthèse et la libération des hormones thyroïdiennes ; Une carence en iode peut donc conduire lorsqu'elle est sévère à une inflammation de la thyroïde (**Reinhardt W et al., 1998**).

- ✓ Un changement conséquent dans les concentrations d'hormones sexuelles
- ✓ Lors de la grossesse et de la ménopause peut également être un facteur prédisposant au développement de la maladie de Hashimoto (**Kurland N., 2017**).

➤ Des infections chroniques virales et bactériennes

Exemple Epstein-Barr virus (EBV) est l'une des causes d'infection les plus courantes de la thyroïdite de Hashimoto. L'EBV est en fait, un virus d'herpès contracté par la plupart des gens quand ils sont jeunes causant une mononucléose, qui se traduit par des ganglions lymphatiques enflés et de la fatigue (**Desailloud R et Hober D., 2009**).

➤ Les radiations

L'effet des radiations ionisantes sur l'apparition des thyroïdites chroniques auto-immunes est controversé. Certaines études réalisées sur les populations exposées à l'accident de Tchernobyl, ou sur les survivants des bombes atomiques au Japon ont retrouvé une association entre l'exposition à l'irradiation et l'augmentation de fréquence de positivité des anticorps antithyroïdiens (**Eheman C.R et al., 2003**).

➤ Le stress

Le stress tend à déprimer les fonctions immunosuppressives et pourrait entraîner la stimulation neuroendocrine de la production de cytokine, ce qui conduirait à l'expression des molécules HLA sur les cellules thyroïdiennes, les rendant capables de présenter l'antigène, il pourrait aussi activer les cellules T indépendamment de antigènes (Perelman R., 1991).

➤ **Le tabac**

Enfin le risque d'évolution vers l'hypothyroïdie patente est supérieur chez les fumeurs, possiblement en relation avec la présence de thiocyanates dans le tabac (Pearce E.N et al., 2003).

➤ **Le sexe féminin**

La prédominance féminine des maladies thyroïdiennes auto-immunes pourrait s'expliquer par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'immunité. Les œstrogènes favorisent la réponse immunitaire humorale par un effet régulateur sur la lymphopoïèse T et B illustré par une prolifération des lymphocytes B et des lymphocytes helper (Th2), induisant ainsi une production de certaines lymphokines (IL-4, IL-5 et IL-6) et des anticorps. A noter aussi, les perturbations de la vie génitale féminine induisant une variation de sécrétion des hormones sexuelles telles que la grossesse, la ménopause et la prise de contraceptifs oraux, sont reconnues comme des facteurs déclenchant des MAI (Miyakis S., 2006).

Une hypothèse récente insiste sur le rôle des facteurs épi-génétiques dans la prédominance de l'auto-immunité thyroïdienne dans le sexe féminin, parmi lesquels le biais d'inactivation de l'X (Brix TH et al., 2009).

I-6. Physiopathologie

I-6-1. Les antigènes thyroïdiens

Trois antigènes thyroïdiens, agents essentiels de la différenciation et de la fonction thyroïdienne, sont particulièrement impliqués : la thyroglobuline (Tg), la peroxydase thyroïdienne (thyroperoxidase (TPO) et le récepteur de la thyroïdostimulating hormone (RTSH) et plus récemment, le Symporteur de l'iodure ou Symporteur Na⁺/I⁻ (NIS) et la mégaline.

➤ Le Récepteur TSH

Le récepteur-TSH est une glycoprotéine de 764 acides aminés (**Roger et Tabarin, 1989**).

Le R-TSH, exprimé à la membrane baso-latérale des cellules thyroïdiennes, est le régulateur principal de la sécrétion des hormones thyroïdiennes et de la croissance du tissu thyroïdien. Il fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Il comporte un vaste domaine extra-cellulaire avec neuf segments répétitifs riches en leucine, un domaine transmembranaire à sept segments et un domaine C-terminal intracellulaire. Le R-TSH mature comprend deux sous-unités, A (55kDa) extracellulaire et B (40 kDa) transmembranaire, réunies par des ponts disulfures **Y (Tonacchera M et al., 1996) (Kajita Y et al., 1985)**. Le clivage des deux sous-unités libère la sous-unité A ce qui pourrait avoir des conséquences immunologiques (**Loosfelt H et al., 1992**). Le R-TSH est exprimé dans des tissus non thyroïdiens, en particulier le tissu adipeux, plus spécifiquement les pré-adipocytes, ce qui est la base d'une hypothèse physiopathologique actuelle pour l'orbitopathie basedowienne. Les TRAbs interagissent avec des épitopes hautement conformationnels du R-TSH. L'analyse détaillée des sites et des modalités d'interaction entre les TRAbs et le R-TSH bénéficie actuellement de l'utilisation de TRAbs monoclonaux, stimulants ou bloquants et de la cristallisation récente de complexes R-TSH-TRAb (**Sanders P et al., 2011**). Ainsi, le TRAb monoclonal bloquant se lie à la concavité de la sous-unité extracellulaire du R-TSH en situation plus proche de l'extrémité N-terminale que le TRAb monoclonal stimulant ou la TSH. Ces comparaisons sont évidemment essentielles pour élucider la mécanique inframoléculaire de l'activation du R-TSH et identifier les voies potentielles de manipulation thérapeutique du R-TSH.

➤ La thyroperoxydase

La thyroperoxydase (TPO) est une glycoprotéine transmembranaire de 933 acides aminés localisée essentiellement au pôle apical des thyrocytes. Cette enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes joue un rôle essentiel dans l'iodination de la Tg et des iodotyrosines. Deux formes différentes de la TPO sont produites par épissage alternatif, toutes deux reconnues par les autoanticorps et plusieurs déterminants antigéniques ont été identifiés (**Tonacchera M et al., 1995**).

➤ La thyroglobuline

La thyroglobuline (Tg) est une macromolécule de 2748 acides aminés, précurseur des hormones thyroïdiennes et représentant le constituant essentiel de la colloïde. Son immunoréactivité est conditionnée par sa glycolylation et son degré d'iodation. Elle présente une grande diversité antigénique puisqu'une quarantaine d'épitopes ont pu être identifiés. Enfin, il a récemment été montré que le gène de la Tg pourrait être un gène de susceptibilité majeur dans le développement des thyroïdites auto-immunes (**Tomer Y et al., 2002**).

➤ **Le symporteur sodium/ iode (NIS)**

NIS est une grosse protéine membranaire de 618 acides aminés exprimée au pôle basal des thyrocytes mais aussi d'autre tissus (glandes mammaires, salivaire, lacrymales, muqueuse gastrique, pancréas) il assure le captage actif de l'iode et son transport jusqu'aux pôles apical où il est organisé par la TPO (**Christine S et John C., 2002**).

➤ **La mégaline**

Lipoprotéine exprimée au pôle apical des thyrocytes est un récepteur de haute affinité pour la TG 50% des patients ayant une hypothyroïdie auto-immune présentent des anticorps antimégaline mais leur rôle dans la pathogénie de la maladie reste encore à établir. (**Cardot-Bauters C et al., 2016**).

➤ **La pendrine**

La pendrine aurait un rôle similaire au NIS, une mutation au niveau du gène est responsable d'une surdité congénitale associée à un goitre et à une hypothyroïdie (**Kondo T et al., 2003**).

➤ **les protéines Duox**

Les protéines Duox sont des glycoflavoprotéines impliquées dans la génération d'eau oxygénée, associée à la TPO. Aucun autoanticorps dirigé contre ces protéines n'a été mis en évidence.

La pendrine et les protéines Duox sont exprimées au pôle apical des thyrocytes. (Caillou B *et al.*, 2001).

II-6-2. Réaction auto immune

➤ Immunité humorale

L'activation des cellules B provenant de thyroïde de patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto, est démontrée par leur capacité à sécréter spontanément *in vitro* des anticorps antithyroïde. Ces autoanticorps ont des modes d'action variés et peuvent agir à différents niveaux du métabolisme hormonal. Les anticorps anti-TPO, qui sont majoritairement des immunoglobulines (Ig) G1 et des G3, peuvent inhiber l'activité de l'enzyme ou entraîner la lyse des thyrocytes, soit par activation du complément, soit par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) (Chiovato L *et al.*, 1993). La toxicité directe de ces anticorps est cependant controversée. En effet, les anticorps maternels anti-TPO, qui passent la barrière placentaire, ne sont pas pathogènes pour le fœtus. Les anticorps anti-Tg n'ont pas d'effet cytotoxique. Ils peuvent former avec la Tg des complexes immuns fixés *in situ* ou circulants, mais leur rôle pathogène n'est pas clairement établi (Tomer y., 1997) Les anticorps antiRTSH peuvent stimuler ou bloquer ces récepteurs. Dans les thyroïdites auto-immunes, deux types d'anticorps bloquants ont été individualisés, inhibant la synthèse hormonale et responsable d'une hypothyroïdie, ou inhibant la croissance cellulaire conduisant à une atrophie thyroïdienne. Ces anticorps bloquants reconnaissent plutôt des épitopes proches de l'extrémité C-terminale (Nagayama Y *et al.*, 1991). Enfin, les anticorps anti-NIS peuvent inhiber le captage de l'iode.

➤ Immunité cellulaire

Comme dans la majorité des maladies auto-immunes, il est probable que les auto-anticorps n'aient pas un rôle pathogénique majeur dans la thyroïdite de Hashimoto. À l'inverse, les cellules T jouent un rôle important dans la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes.

Les lymphocytes T sont vraisemblablement au premier plan des mécanismes d'activation des cellules B et T auto-réactives effectrices, avec la mise en évidence de plusieurs types de clones T CD4+ spécifiques pour certains antigènes tels que la Tg et plus récemment la TPO.

Les cellules T helper (Th) 1 prédominent (**Fisfalen ME et al., 1997**) et des clones de lymphocytes T capables de lyser in vitro les cellules thyroïdiennes autologues ont pu être caractérisés chez des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto. Des anomalies de régulation immunitaire ont également été rapportées avec une diminution des lymphocytes T CD8+ circulants. Une diminution des fonctions lymphocytaires suppressives est observée in vitro.

II-6-3. Mécanisme pathogénique

- **Les mécanismes responsables de la maladie d'Hashimoto**

Plusieurs mécanismes pathogéniques ont été proposés dans la thyroïdite de Hashimoto. Ces mécanismes sont communs à de nombreuses maladies auto-immunes.

a. Mimétisme moléculaire

-Des anticorps ou des cellules T, produits en réponse à un agent infectieux, réagiraient par une réaction croisée avec des antigènes du soi exprimés sur les thyrocytes.

b. Expression des molécules HLA classe II et induction d'une activité de costimulation

L'inflammation locale en réponse à un agent infectieux pourrait induire l'expression de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et de molécules de costimulation.

En effet, il existe une expression massive d'antigènes de classe II du CMH sur les thyrocytes de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto alors que ces molécules du CMH ne sont pas exprimées sur les thyrocytes normaux.

Il a été montré que cette expression pouvait être induite par l'interféron γ (l'INF- γ) et que les cellules thyroïdiennes étaient capables de présenter l'antigène à des clones de lymphocytes T spécifiques.

Certains virus à tropisme sélectif pour les thyrocytes peuvent induire directement l'expression de molécules de classe II par ces cellules (**Davies T.F., 2002**).

Les thyrocytes expriment également fortement les molécules de costimulation B7.1 (CD80). L'interaction CD80/CD28 représente un puissant signal nécessaire à l'activation des lymphocytes infiltratives qui se différencient en thyrocyte 1 (Th1) sécrétant de cytokines permettant le maintien du processus auto-immun (**Battifora M et al., 1998**) (**Salmaso C et al., 2002**).

L'interleukine 1 β (IL1 β), cytokine produite par les cellules présentatrices d'antigènes, jouerait un rôle important dans la destruction des thyrocytes en induisant l'expression de ces molécules de costimulation B7.1. Les thyrocytes eux-mêmes pourraient produire l'IL1 β après action de l'INF- γ et des cytokines produites par les cellules Th1. (**Paolieri F et al., 1999**) (**figure 11**).

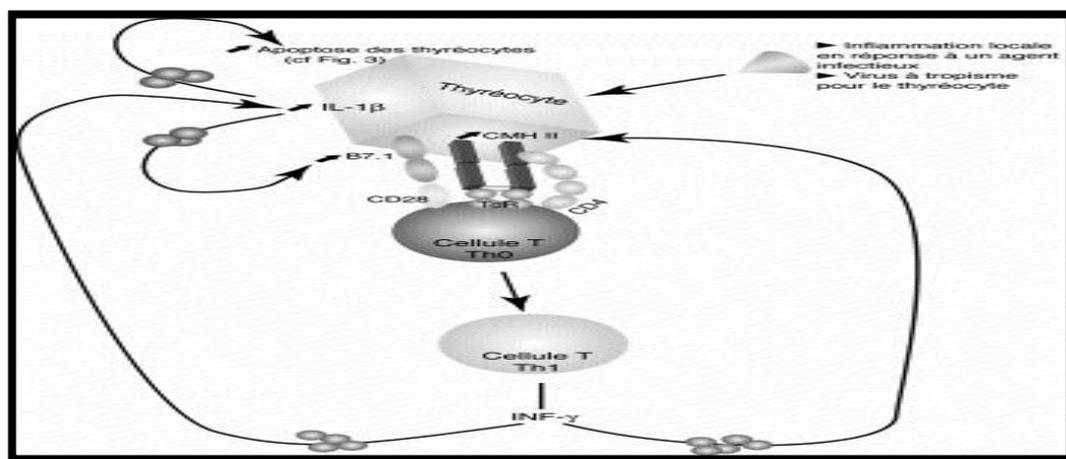


Figure 11: Immunité cellulaire dans la thyroïdite de Hashimoto (mode d'action d'INF σ , d'IL-1 β et CMH) (**Burmester G R et Pezzutto A., 2005**).

c. Anomalies de l'apoptose

L'activation de la voie apoptotique Fas (CD95)/Fas Ligand (CD95L) est un mécanisme habituel des processus pathologiques auto-immuns. Cette voie majeure de l'apoptose cellulaire implique l'interaction entre un récepteur membranaire Fas porté par la cellule cible et son ligand Fas-L porté par la cellule cytotoxique. Cette voie apoptotique jouerait un rôle important dans le contrôle du volume thyroïdien. En effet, c'est l'équilibre entre l'action trophique de la TSH et l'apoptose des thyrocytes (qui, à l'état normal, expriment Fas mais très peu Fas-L) qui permet le maintien du volume de la glande (**Duron F et al., 2004**).

Dans la thyroïdite de Hashimoto, la disparition des thyrocytes résulterait d'un déséquilibre entre la régénération cellulaire restée normale et une apoptose fortement

augmentée (Giordano C *et al.*, 1997) (Vlaeminck *et al.*, 2001). L'expression aberrante de Fas-L par les thyrocytes, probablement due à la synthèse de cytokines par les cellules Th1, induit leur apoptose fratricide (apoptose induite par les thyrocytes adjacents).

L'IL1 β qui induit l'expression de Fas sur les thyrocytes participe aussi à l'activation de cette voie apoptotique (Paolieri F *et al.*, 1999).

L'expression de Fas-L par les thyrocytes et celle de Fas par les lymphocytes infiltratifs pourraient aboutir à la destruction lymphocytaire.

En fait, les lymphocytes infiltratifs résistent à l'apoptose en sur-exprimant la protéine antiapoptotique Bcl2 et peuvent accroître indirectement l'apoptose des thyrocytes par la production de cytokines proapoptotiques (INF- γ , TNF- α , IL2, IL8).

D'autres voies apoptotiques sont probablement impliquées, cependant cette voie Fas/FasL semble particulièrement importante dans le mécanisme physiopathologique à l'origine de la destruction des thyrocytes dans la thyroïdite de Hashimoto (Duron F *et al.*, 2004) (figure 12).

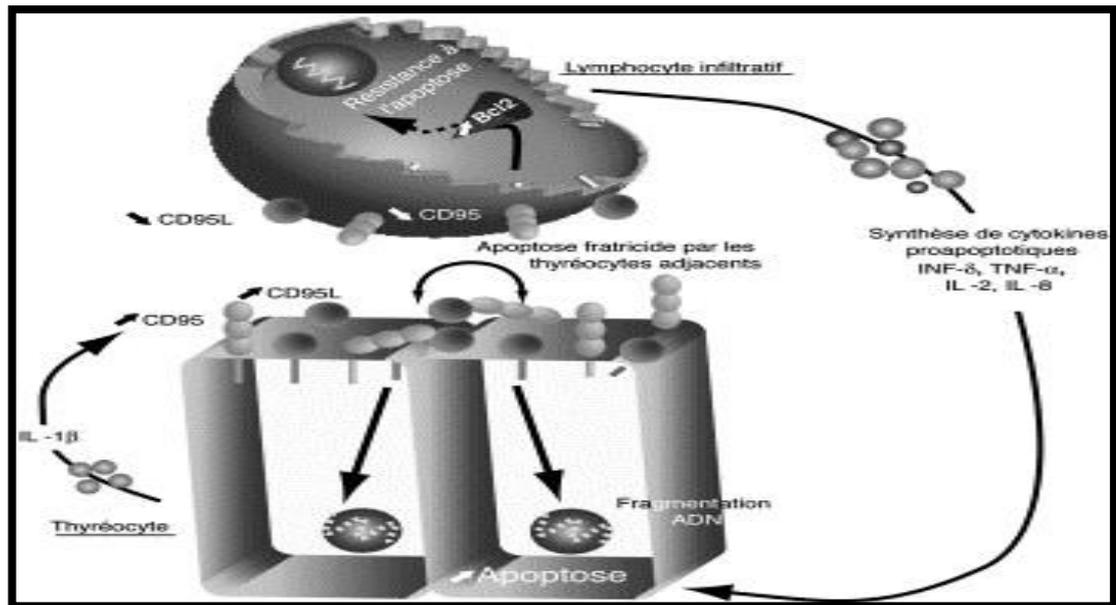


Figure 12: voie apoptotique Fas /Fas L dans la thyroïdite de Hashimoto (Burmester G R etPezutto A ., 2005).

II-6-4. Les anticorps antithyroïdiens

➤ Les anticorps anti-thyroperoxydase TPO

Ce sont des IgG qui fixent le complément et ont la capacité de médier des réactions de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Leur taux est corrélé à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien.

Ces auto-anticorps sont surtout présents en cas de thyroïdite de Hashimoto à des titres très élevés, mais peuvent se voir également dans d'autres pathologies thyroïdiennes auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophique, thyroïdite du post-partum, thyroïdite auto-immune asymptomatique. Ils sont détectables chez 95% à 100% des patients porteurs d'une thyroïdite de Hashimoto et chez 50% environ des patients atteints de la maladie de Basedow ; elle est plus importante chez la femme et augmente avec l'âge (**Charrié A., 2005**).

➤ Les anticorps anti-thyroglobuline

Les AC anti-Tg sont habituellement des IgG, moins fréquemment des IgA ou des IgM. Comme mentionné ci-dessus, les AC anti-Tg spontanés ne reconnaissent qu'un nombre limité d'épitopes sur la molécule de Tg. le rôle pathogène de ces AC n'est pas apparent. Ils peuvent constituer des complexes immuns circulants ou fixés dans le tissu thyroïdien. (**Duron F et al., 2004**).

Ces anticorps sont présents environ 10% chez les sujets sains plus souvent chez les femmes que les hommes (**Wesley P S et Maia R., 2004**).

La prévalence des anticorps anti-Tg dans la thyroïdite de Hashimoto est de 20 à 25% à comparer à celle des anticorps anti-TPO 90% (**Orgiazzi J., 2013**).

➤ Les anticorps anti-récepteur TSH

Des anticorps monoclonaux de type IgG1, se lient au domaine extra-cellulaire du récepteur. Leur dosage permet la confirmation du diagnostic clinique d'une maladie de Basedow (prévalence de 80%) mais il est également très utile dans le diagnostic de certaines formes atypiques d'hyperthyroïdie. Le complexe AC anti-RTSH/ RTSH peut avoir un rôle agoniste ou antagoniste sur la fonction thyroïdienne selon l'épitope. Généralement les AC anti-RTSH stimulants sont prépondérants dans la maladie de

Basedow alors que ce sont les anticorps bloquants qui dominant dans la thyroïdite d'Hashimoto.

Ils sont présents dans 60 – 90% des maladies de Basedow (**Tunbridge WMG et al., 1977**).

➤ Les anticorps anti-T3 et anti-T4

Les anticorps anti-T4 et anti-T3 sont détectés chez environ 5% des patients atteints de thyroïdite ou de maladie de Basedow. Les anticorps sont responsables d'artefacts dans les dosages de T4 et de T3, dont l'intensité et le sens dépendent de la méthode employée. Ils sont habituellement sans effet sur l'action biologique des hormones. Ces anticorps représentent en fait des spécificités particulières d'anticorps anti-Tg (**Duron F et al., 2004**).

➤ Les anticorps anti -symporteur sodium- iodure et anti-mégaline

Les anticorps anti symporteur sodium-iodure (NIS) et anti mégaline ont été retrouvés dans le sérum de sujets porteurs de pathologie auto immune thyroïdiennes (maladie de Basedow et 0 à 20% dans la maladie de Hashimoto) leur rôle dans la pathologie reste encore inconnu (**Cardot Bauters C et al., 2016**).

II-7. La thyroïdite de Hashimoto et la grossesse

L'état gestationnel exerce sur une thyroïdite lymphocytaire chronique un effet « immunosuppresseur » bénéfique qui peut s'exprimer par une diminution ou une négativation du taux des anticorps anti-thyroglobuline et des anticorps anti microsomaux , et/ou par une rémission clinique, suivie d'une rechute dans le post-partum (**Becks GP et Burrow GN., 1991**). En dehors des risques fœtaux liés à une hypothyroïdie mal substituée, une thyroïdite lymphocytaire chronique chez la mère peut induire une hypothyroïdie néonatale transitoire du fait du passage transplacentaire d'anticorps anti récepteurs de la TSH bloquants ou une hyperthyroïdie néonatale transitoire du fait du passage transplacentaire d'anticorps thyroïdostimulines (**Becks Gp et Burrow GN., 1991**) (**Hoffman WH et al., 1982**).

Une femme enceinte souffrant d'une thyroïdite de Hashimoto non traitée est à l'origine de fausse couche. Au cours de la grossesse il y a un passage trans-placentaire des anticorps antiTPO vers le fœtus et peuvent causer une symptomatologie thyroïdienne, et il a été démontré qu'ils affectent la capacité à maintenir une grossesse (l'avortement). Le risque de faire une fausse couche est deux fois plus grand chez les femmes qui ont des anticorps antithyroïdiens que celles qui n'en n'ont pas (**Galofre J C et Davies T F., 2009**).

II-8. Diagnostic

➤ Diagnostic clinique

Le diagnostic de la maladie de Hashimoto est basé sur les symptômes et signes cliniques.

➤ Diagnostic biologique

A-Test TSH :est un test de sang qui est l'un des tests de dépistage du diagnostic de la thyroïdite de Hashimoto. L'objectif du test de TSH est de déterminer si le taux de TSH se situe dans la gamme normale. Si elles sont plus élevées qu'elles ne le devraient pas, cela peut indiquer la thyroïdite de Hashimoto (**Benhaberon-Brun D., 2014**).

B- Test de thyroxine : Consiste à mesurer le niveau de T4 libre dans le sang pour aider à confirmer un diagnostic de thyroïdite de Hashimoto (**Benhaberon-Brun D., 2014**).

C- Test des anticorps anti-TPO : Comme la maladie de Hashimoto est une maladie auto-immune, la cause implique la production d'anticorps anormaux. Un test sanguin peut confirmer la présence d'anticorps contre la peroxydase de la thyroïde. Ce test confirme la présence de cette pathologie (**Benhaberon-Brun D., 2014**).

➤ Diagnostic topographique

❖ Echographie thyroïdienne

Retrouve un goitre ou une thyroïde atrophique, avec des plages hypoéchogènes diffuses dans l'ensemble du parenchyme contrastant avec une hyperéchogénicité de la trame, pouvant donner un aspect de « pseudo nodules ». Ces images correspondent à des zones d'infiltrats inflammatoires et ne sont observées que chez 20 % des patients, L'échographie peut avoir un intérêt diagnostique chez les patients pour lesquels la recherche d'AAM est négative.

Il peut également exister de vrais nodules individualisables, dont la surveillance est la même que celle d'un goitre multinodulaire classique.

L'examen échographique fournit aussi des informations pronostiques sur le degré d'atteinte de la fonction thyroïdienne les patients, chez lesquels on observe une hypoéchogénicité marquée, ont presque tous une hypothyroïdie patente ou infra clinique, et ceux chez lesquels l'échogénicité est normale ou diminuée en foyers, sont presque tous euthyroïdiens (**Marcocci C et al., 1991**) (**Sostre S et Reyes MM., 1991**).

❖ Scintigraphie thyroïdienne

Elle n'est pas utile, mais si elle est réalisée, elle se caractérise par une captation normale ou augmentée du traceur et un aspect typique en « damier » ou en « Patchwork ».

En effet, certaines zones du parenchyme restent fonctionnelles, et ont une captation du traceur normale ou augmentée, alors que d'autres zones hypo- ou non fonctionnelles apparaissent « froides » (**Dayan C.M et Daniels G.H., 1996**).

II-9. Traitement

Le traitement de la maladie d'Hashimoto a connu des progrès, ainsi, deux volets thérapeutiques méritent d'être discutés une fois le diagnostic de la maladie d'Hashimoto est établi :

- **La stratégie médicale** : repose sur l'hormonothérapie substitutive par la lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie avérée. En cas d'hypothyroïdie « infra clinique » (TSH modérément élevée, T4 libre normale), l'indication est discutée mais la présence d'anticorps incite beaucoup d'auteurs à traiter (**Dayan C.M et Daniels G.H., 1996**).

- **La stratégie chirurgicale** : actuellement, certains les auteurs privilégient le traitement chirurgical pour la maladie d'Hashimoto. Les différents arguments médicaux et économiques de choix thérapeutiques seront développés.

✓ **Le traitement médical**

L'objectif : obtenir des taux de T4 et de TSH dans les valeurs normales Le traitement médical de la maladie d'Hashimoto repose sur une hormonothérapie substitutive par la lévothyroxine sodique. Une corticothérapie n'est pas justifiée, sauf dans les rares cas où une autre pathologie auto-immune doit en bénéficier et dans les formes subaiguës douloureuses (**Shaw PJ et al., 1991**).

La décision de traiter est prise après confirmation du diagnostic par un nouveau dosage de TSH et après une évaluation de la gravité de l'hypothyroïdie (répercussions cliniques, électro cardiographiques et degré de diminution de T4L). Les variations des besoins hormonaux liées l'état physiologique, la prise d'autres médicaments, d'éventuels troubles de l'absorption intestinale, l'existence d'une affection intercurrente sont les principales causes de difficultés thérapeutiques (**Ogawa D et al., 2000**) (**Sapin R et al., 1996**).

La lévothyroxine sodique est commercialisée sous trois formes (**Barakate MS et al., 2002**).

- Lévothyrox, comprimé à 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg.
- L-thyroxine, comprimé à 100 µg et goutte (1 goutte = 5 µg).
- Euthyral, qui associe LT3 et LT4, comprimé à 20 µg

✓ **Le traitement chirurgical**

Au XIXe siècle, la chirurgie de la thyroïde était reconnue pour sa difficulté avec un taux de mortalité approchant 40%, ce qui a fait dire à Samuel Gross en 1848: «no honest and sensible surgeon would ever engage in it» (**Dubose J et al., 2004**).

Dès 1870, notamment grâce aux travaux de Theodore Kocher de l'Université de Berne, le pronostic s'est nettement amélioré, profitant des innovations touchant l'anesthésie, la prophylaxie anti-infectieuse et l'hémostase (**Dubose J et al., 2004**).

De nos jours, la chirurgie reste une option importante dans le traitement de certaines affections thyroïdiennes, en particulier en cas de cancer thyroïdien, mais aussi de volumineux nodule, de goitre multinodulaire et d'hyperthyroïdie.

Dans la thyroïdite d'Hashimoto, la thyroïdectomie est habituellement proposée dans les cas suivants :

- Présence d'une hypofixante non complètement régressive sous traitement freinateur.
- Progression de la thyromégalie sous traitement hormonal.
- Présence d'une adénopathie cervicale ou de signes de compression.
- Apparition de douleurs thyroïdiennes.
- Résultat d'une cytoponction douteuse (lymphome).
- Antécédent d'irradiation du cou.

S'il existe des indications strictes à la thyroïdectomie totale, comme un nodule thyroïdien suspect de néoplasie, le goitre multihétéronodulaire, et l'hyperthyroïdie, la thyroïdectomie totale prendra actuellement une place de plus en plus importante dans la maladie d'Hashimoto.

L'essentiel dans le geste étant de préserver les organes nobles, vasculaires, nerveux et glandulaires.

De façon globale, la thyroïdectomie totale reste une chirurgie à risque, elle exige de celui qui la pratique une approche multidisciplinaire : parfaite maîtrise de l'anatomie cervicale pour savoir en déjouer les pièges ; compréhension claire des phénomènes endocriniens pour apprécier les symptômes et guider la prescription tant pré- que postopératoire ; notions précises d'explorations fonctionnelles et de laryngologie ; précision microchirurgicale dans la recherche des pédicules vasculo-nerveux (**Dubose J et al., 2004**).

La chirurgie dans la maladie d'Hashimoto sera traitée plus en détail ultérieurement (**Dubose J et al., 2004**).

II-10. Evolution et complication

L'évolution naturelle de la thyroïdite de Hashimoto est l'apparition progressive d'une hypothyroïdie patente, dont l'incidence est de 4,3 à 5% par an (**Davies TF., 2002**) ; (**Dayan CM et Daniels GH., 1996**).

Le risque d'évolution vers une hypothyroïdie patente est plus important chez l'homme que chez la femme et en cas de tabagisme (**Pearce EN et al., 2003**). La prévalence de l'hypothyroïdie est donc plus élevée avec l'âge. Le risque est également corrélé aux taux initiaux de TSH (risque supérieur si TSH initiale ≥ 10 mUI/l) et à la présence d'anticorps anti-TPO (**Huber G et al., 2002**).

Certains patients ont successivement une maladie de Basedow puis une thyroïdite de Hashimoto ou vice versa. En effet, environ 11% des patients ayant une maladie de Basedow sont porteurs d'anticorps anti-RTSH bloquants avec un changement de cytokines et des facteurs inflammatoires, qui deviennent moins stimulants mais plus infiltratifs et destructeurs pour le parenchyme thyroïdien (**Amino N et Tada H., 1995**).

Une complication rare mais grave de la thyroïdite auto-immune est la survenue d'un lymphome thyroïdien : Sa prévalence chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto est 67 à 80 fois supérieure à celle de population générale (**Dayan CM et Daniels GH., 1996**) ; (**Pearce EN et al., 2003**).

Parmi les patients ayant un lymphome thyroïdien, certaines études ont démontré que 80 à 100% des patients ont des lésions de thyroïdite chronique dans le tissu avoisinant la tumeur, et 67 à 80% des patients ont des anticorps antithyroïdiens. Les lymphomes sont le plus souvent de type B, non hodgkiniens, et apparaissent plus souvent chez la femme âgée. Le traitement est principalement la chimiothérapie, associée ou non à la radiothérapie externes (**Dayan CM et Daniels GH., 1996**).



Chapitre III

III. La maladie de graves-Basedow

III-1. Définition

La maladie de Basedow est une maladie chronique auto-immune. Le système immunitaire du patient va produire d'anticorps activateurs anti-récepteurs de la TSH (80 à 100% des cas), responsables d'une hypertrophie de la glande avec goitre et d'une hyperproduction et hypersécrétion hormonale. Cet auto-Ac est stimulant, provoquant ainsi la synthèse et la sécrétion continue en excès de T4 et de T3 (**Groza L., 2011**).

III-2. Historique

ROBERT JAMES GRAVES (1797-1853), est un médecin et chirurgien irlandais, qu'est officiellement attribuée la description, en 1835, de la « maladie de Graves » est aux anglo-saxons l'équivalent de la « maladie de Basedow» (**Laccourreye O et Werner A., 2007**).

Puis, KARL ADOLPH VON BASEDOW (1799 - 1854) fut le premier allemand à décrire en 1840 une hyperfonction de la thyroïde, désormais connue sous le nom de maladie de Basedow.

Si ce sont surtout BASEDOW et GRAVES qui ont laissé leur nom au goitre exophtalmique avec hyperthyroïdie, il faut cependant savoir que, huit cent ans avant Graves, un médecin perse, SAYYID ISMAIL AL JURJANI, avait mentionné l'association goitre exophtalmie dans un ouvrage intitulé « THESAURUS DU SHAH DE KHWARAZM » (le trésor de KHAWARAZM SHAH) (**Laccourreye O et Werner A., 2007**).

De même, le tableau clinique de cette affection avait été décrit dans le monde occidental, en 1802, par le chirurgien italien GIUSEPPE FLAJANI (1741 - 1808), puis par l'anglais CALEB HILLIER PARRY (1755 - 1822) et publié par son fils en 1825 (**Laccourreye O et Werner., 2007**).

La maladie de Graves est la principale cause d'hyperthyroïdie dans le monde. Même si cette maladie a une composante héréditaire, tous les membres d'une même famille qui en est atteinte, n'en souffriront pas nécessairement. La fréquence de la maladie est de moins de 1% avec une prédominance féminine de 5-10/1 homme et elle peut

toucher tout le monde, mais essentiellement les individus entre 40 et 60 ans et plus rarement à l'adolescence (Weetman AP., 2000).

III-3 . Épidémiologie

Elle représente 50 à 80 % des causes d'hyperthyroïdie. Elle prédomine chez la femme, souvent dans un contexte familial de maladie thyroïdienne. Bien qu'elle puisse être observée à tout âge, le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans. Sa prévalence se situe autour de 2% de la population féminine. Elle touche moins fréquemment l'homme (prévalence de 0,5 %), l'enfant et le sujet âgé (Wolff J et Chaikoff IL., 2015).

III-4 .Les signes cliniques et symptômes

Puisque l'hyperthyroïdie de la maladie de graves Basedow (GB) est due à des auto-Ac dirigés contre les auto-Ag de la thyroïde, la maladie associe, donc, des signes de thyrotoxicose à des signes liés à la dysimmunité ou à des signes spécifiques de la maladie de Basedow. Cette dernière est alors associée à des manifestations cliniques variées qui peuvent atteindre n'importe quel système. Les mécanismes expliquant ces manifestations ne sont pas complètement connues mais doivent impliquer une augmentation de la sensibilité aux catécholamines (Mallard B., 2010) (Stanley M et Beare P.G., 2005).

Tableau II : Signes cliniques et symptômes de la maladie de Basedow (Mallard B., 2010) ; (Stanley M et Beare P.G., 2005) ; (Gorochov et Papo, 2000).

Signes cliniques	Symptômes
Signes généraux	Asthénie, Amaigrissement (fonte de la masse musculaire et fonte graisseuse) contrastant avec une augmentation de l'appétit, Thermophobie accompagnée d'une main chaude et moite lors de la pognée de main, et d'une hypersudation.
Signes cardiovasculaires	Tachycardie permanente, Palpitations, Trouble du rythme cardiaque, Insuffisance cardiaque.
Signes digestifs	Diarrhée motrice par poussées.

Signes neuromusculaire	Tremblements diffus (principalement aux extrémités, majorés par l'émotion),Asthénie majorée à l'effort, Troubles psychiques : nervosité, irritabilité, agitation, anxiété, troubles de l'attention et de l'humeur, état dépressif ou, au contraire, état maniaque voire délirant (hallucination etc.) chez les sujets âgés.
Signes endocriniens	Baisse de la libido,Troubles de la menstruation,Gynécomastie chez l'homme, Les signes liés à la dysimmunité
Un goitre	Diffus,Homogène,Mobile,Indolore,Thrill vasculaire à la palpitation (sensation de vibration),Souffle systolique à l'auscultation,Non compressif, Sans adénopathie.
Une ophtalmopathie	Une exophtalmie bilatérale (yeux exorbités) et symétrique permet de porter le diagnostic. Elle s'accompagne de signes qui accentuent l'aspect tragique du regard Rétraction de la paupière supérieure, Fixité du regard,Cedème palpébral.Pigmentation palpébrale, Cedème conjonctival.
Une dermopathie	Un myxœdème pré tibial (aspect peau d'orange, peau dure et éventuellement brune) localisé à la face antérieure des jambes.
Une acropathie	Épaississement des doigts et des orteils avec hippocratisme digital et ostéoarthropathie.

III-5 .Les causes de la maladie de graves-Basedow**➤ Les radiations**

L'irradiation externe cervico-médiastinale, pour maladie de Hodgkin par exemple, induit l'apparition ultérieure d'anticorps antithyroïde et de MTAI, thyroïdite avec hypothyroïdie aussi bien que maladie de Basedow. De même, l'iode radioactif en

traitement d'un goitre toxique peut favoriser l'apparition, plusieurs années plus tard, de maladie de Basedow et même d'orbitopathie basedowienne (**Dunkelmann S et al., 2004**). Dans un contexte différent, les enfants ayant subi une irradiation lors de l'accident de Tchernobyl ont eu une prévalence d'anticorps antithyroïde significative, sans évolution vers l'hypothyroïdie toutefois (**Agate L et al., 2008**).

➤ Le Tabac

La consommation de cigarettes a été associée à la maladie de Basedow et, plus fortement, à l'orbitopathie Basedowienne (**Prummpel M.F et Wiersinga W.M**) (**Bartalena L et al., 1998**). Cependant, au contraire, le tabac diminue le risque de passage en hypothyroïdie avérée chez les sujets en hypothyroïdie infraclinique, ainsi que la prévalence de anticorps antithyroïde (**Carlé A et al., 2012**) (**Effraimidis G et al., 2009**). Ces effets apparemment contradictoires, observés lors de l'arrêt du tabac, sont inexplicables, mais suggèrent un effet immunodépresseur du tabac.

➤ Les infections

² Il n'y a pas de lien évident entre quelque infection que ce soit et les MTAI humaines. L'implication de rétrovirus a été envisagée mais jamais prouvée. Au contraire, la thyroïdite subaiguë « virale », en lien, direct ou indirect, avec plusieurs types de virus, ne conduit qu'exceptionnellement à une MTAI. Des études épidémiologiques et sérologiques ont suggéré la possibilité d'un lien entre maladie de Basedow et infection à *Yersinia enterocolitica*, avec même possibilité de mimétisme moléculaire entre un antigène de l'agent infectieux et le R-TSH (**Cover T.L et Aber R.C., 1989**). Toutefois, ceci est en contradiction avec la « théorie hygiéniste » fondée sur l'observation d'une corrélation positive entre le niveau général d'hygiène d'une population et la prévalence des anticorps antithyroïde suggérant un effet protecteur des infections vis-à-vis de l'auto-immunité (**Kondrashova A et al., 2008**).

➤ Le stress

En dépit du rôle spectaculaire d'une intense frayeur dans l'un des tout premiers cas décrits de maladie de Basedow, et d'une abondante littérature, le rôle du stress dans l'émergence ou le déclenchement de la maladie reste controversé d'où une grande incertitude dans les expertises d'éventuelles demandes d'indemnisation (**Mizokami T et al., 2004**).

➤ Médicaments

Le traitement par le lithium s'accompagne d'une prévalence accrue d'anticorps antithyroïde, d'hypothyroïdie et, à un moindre degré, de maladie de Basedow. Toutefois, les MTAI induites par le lithium doivent être distinguées des hypothyroïdies au lithium, plus fréquentes, en rapport avec l'effet inhibiteur du médicament sur la sécrétion thyroïdienne (**Lazarus J.H., 2009**).

L'un des effets indésirables les plus fréquents, jusqu'à 40 % des cas, de l'interféronalpha utilisé en particulier en traitement de l'hépatite C est la thyroïdite auto-immune, plus rarement de type toxique non immunologique. Des cas de maladie de Basedow peuvent aussi s'observer. Le rôle propre du virus de l'hépatite C virus a été suggéré (**Tomer Y et Menconi F., 2009**).

Deux autres situations thérapeutiques peuvent induire une MTAI, dans ces cas, une maladie de Basedow. Il s'agit d'une part du traitement de la sclérose en plaques par le campath, anticorps monoclonal anti-cellule T, d'autre part du traitement du SIDA par trithérapie. Dans les deux cas, la maladie de Basedow apparaît lors de la reconstitution lymphocytaire, ce qui suggère, lors de cette étape, un déséquilibre en faveur d'une réponse immunitaire de type Th2 associée à un défaut de la régulation immunitaire (**Weetman A.P., 2009**).

➤ Un changement hormonal

Par exemple : la puberté, la ménopause ou une grossesse Elle touche généralement les femmes et les fumeurs, et elle peut être déchainée par un traumatisme psychologique, même s'il existe un caractère héréditaire. Bien que cette maladie puisse survenir à tout moment, on observe un pic d'incidence entre 40 et 60 ans (**Nguyen L et al., 2002**).

III-6 .Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie de Basedow est mal connue et cette méconnaissance résulte largement de l'absence jusqu'à ces dernières années de modèle animal convaincant. Ce qui est évident c'est que la maladie de Basedow survient sur un terrain génétiquement prédisposé. Des facteurs de l'environnement tels qu'une infection capable de déclencher une stimulation non spécifique du SI, ou des agressions diverses vont entraîner une réponse auto-immune pathologique, par suite d'un déficit latent d'une

variété des LT, les LT supresseurs. Des LT dirigés contre les Ag thyroïdiens vont apparaître, activant les LB qui vont produire des immunoglobulines stimulant la thyroïde (Gorochov G et Papo T., 2000).

Les deux affections majeurs auto-immune de la thyroïde, la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow, partagent un mécanisme immunitaire similaire mais, sur le plan histologique, une infiltration inflammatoire lymphocytaire de degré variable. La communauté de mécanisme explique la variabilité du cours respectif de ces affections, une maladie de Basedow pouvant évoluer vers une thyroïdite de Hashimoto, l'inverse étant aussi possible

Dans la maladie de Basedow, la réponse auto-immune est dominée par les cellules Th2 CD4⁺, l'infiltrat lymphocytaire est moindre et la destruction tissulaire relativement faible (Pharm P et Masson P.L., 2003) Les anomalies biologiques thyroïdiennes rencontrées sont une TSH infranormale et l'apparition d'Ac anti-RTSH (95% des cas), anti-TPO (80%) et anti-Tg (25%) (Eyquem A et al., 2000).

La réponse immunitaire à l'origine de la maladie est détaillée dans la figure ci-dessous Figure 13.

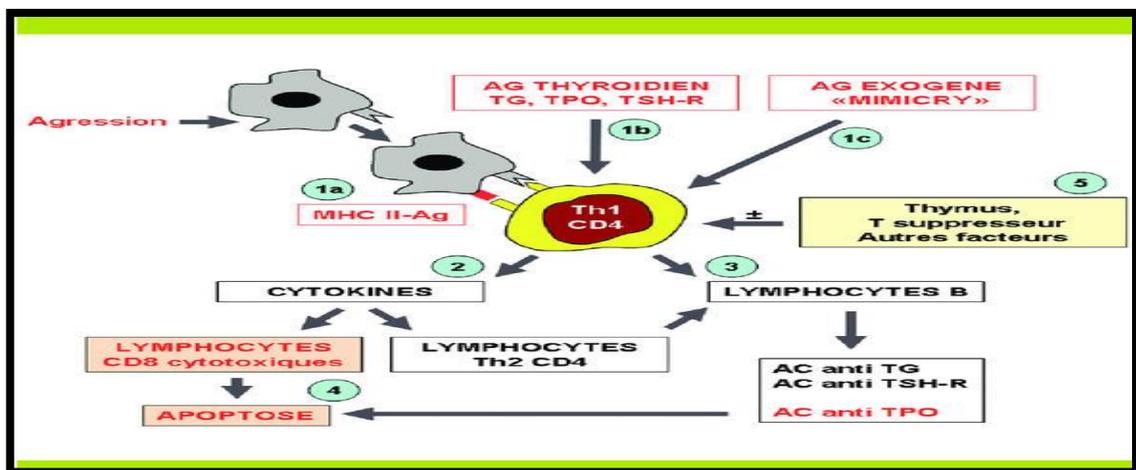


Figure 13 : Processus immunologique à l'origine de la maladie de Basedow et de la thyroïdite de Hashimoto (Parham P et Masson P.L., 2003).

L'activation des LT auxiliaires (T helper, Th1 CD4⁺) se fait par l'agression d'une cellule présentatrice d'Ag (par exemple, un macrophage) qui induit l'expression de l'Ag MHC de classe II, permettant ainsi la présentation d'un Ag auquel répond le T

helper (**Figure 13, 1a**). Cette activation peut aussi être stimulée par des Ag thyroïdien (**Figure 13, 1b**), ou des Ag ressemblant à un Ag thyroïdien, par exemple, viral. Les cellules *T* helper activées induisent la sécrétion de cytokines (**Figure 13, 2**) et activent les lymphocytes B (**Figure 13, 3**). Les cytokines stimulent différentes populations de lymphocytes dont les CD8⁺ qui provoquent l'apoptose du thyrocyte (**Figure 13, 4**). Les LB produisent des Ac antithyroïdiens dont les Ac anti-TPO qui ont une propriété cytotoxique. La perturbation des éléments modulateurs (**Figure 13, 5**) de la réponse immunitaire peut contribuer à l'apparition de la thyroïdite de Hashimoto ou de la maladie de Basedow

Si les facteurs de prédisposition à la maladie de Basedow sont encore mal cernés, et si les stades initiaux de l'auto-immunisation contre la cellule thyroïdienne sont largement méconnus, le mécanisme d'apparition de l'hyperstimulation de la thyroïde et de l'hyperthyroïdie paraît clair. Parmi les Ac antithyroïdiens présents au cours de la maladie de Basedow, on trouve des Ac dirigés contre le R-TSH capables de stimuler ce récepteur, en particulier par son fragment Fab, et donc d'activer, en l'absence de TSH, la synthèse et la libération des HT.

La réponse auto-immune dans la maladie de Basedow repose principalement sur la production d'Ac, les symptômes étant dus à la fixation des Ac aux récepteurs de TSH (**Figure 14.**). En mimant le ligand naturel, les Ac fixés déclenchent une surproduction chronique d'HT qui est indépendante de la régulation par la TSH et insensible aux besoins métaboliques de l'organisme.

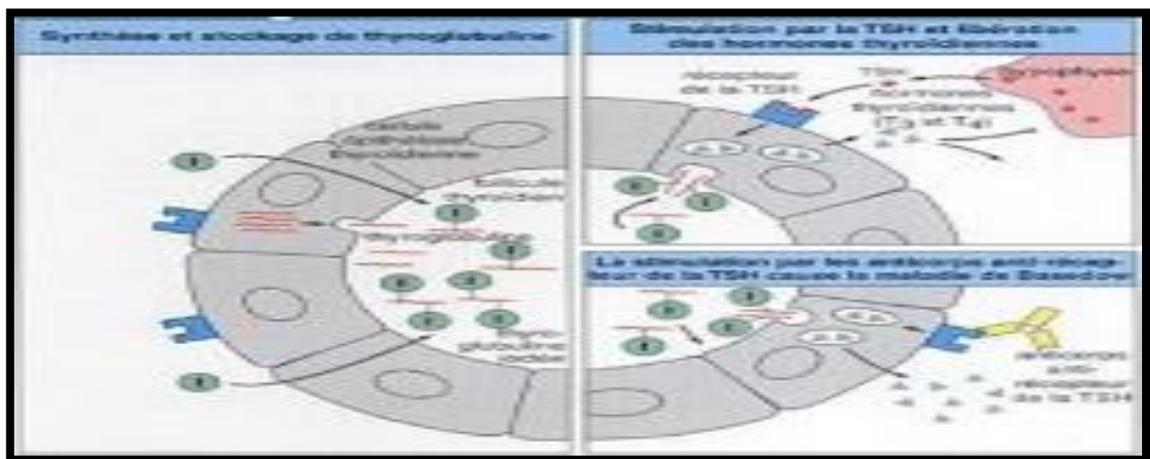


Figure 14 : Dans la maladie de Basedow, les auto-Ac dirigés contre le récepteur de la TSH causent une surproduction d'HT (**Parham P et Masson P.L., 2003**).

La Figure 14 représente des follicules thyroïdiens entourés de cellules épithéliales. La partie gauche de la figure montre l'absorption d'iodure (cercles verts), l'iodation de la thyroglobuline et son stockage dans les follicules quand les HT ne sont pas nécessaires. Le panneau en haut à droite montre ce qui suit en cas de besoin d'HT. La TSH de l'hypophyse induit l'endocytose et la dégradation de la Tg iodée, ce qui produit la T₃ et la T₄. En plus de l'effet qu'elles exercent sur le métabolisme, T₃ et T₄ signalent à l'hypophyse d'arrêter la sécrétion de TSH. Le panneau en bas à droite montre ce qui se passe dans la maladie de Basedow. Les auto-Ac miment l'action de la TSH et entraînant de manière continue la (Gorochov G et Papo T., 2000) (Fundenberg H.H et al., 1986).synthèse et la libération d'HT. Chez les patients souffrant de la maladie de Basedow, la production d'HT devient indépendante de la TSH (Parham P et Masson P.L., 2003).

Les mécanismes immunologiques responsables de l'apparition et de l'évolution des symptômes spécifiques de la maladie de Basedow, notamment ophtalmo-pathique et dermique, sont encore obscurs (Gorochov G et Papo T., 200).

L'apparition de l'exophtalmie lors de la maladie de Basedow est peut être liée à un processus différent. Enfin, des arguments ont été présenté en faveur de l'existence d'Ac stimulant les récepteurs pour la TSH situés sur les cellules rétro-orbitaires. On privilégie l'hypothèse d'une auto-immunité croisée entre un ou des Ag thyroïdiens et un ou des Ag de l'orbite, et en particulier des muscles oculomoteurs. Le récepteur de la TSH est un Ag candidat. Certaines équipes ont montré la présence de son ARN dans les cellules des tissus orbitaires. Mais la démonstration de la présence de la protéine elle-même n'est pas faite

III-7 .La maladie de graves Basedow et la grossesse

La grossesse se complique de maladie de basedow dans 0,5 à 1 pour 1000 cas. Il est impératif de ne pas méconnaître une hyperthyroïdie basedowienne sous peine de complications gravidique et fœtales. Le diagnostic est rendu plus difficile par la similitude des troubles fonctionnels de la grossesse et symptômes d'hyperthyroïdie (Cooper DS et al., 2013) Du fait de la grossesse les explorations radioactive sont interdites. Le traitement fait appel au antithyroïdien (carbimazole essentiellement). Tout fois, en raison de syndrome malformatifs (aplasia cutis, atrésie des choanes et autres malformations) observés chez des nouveau-nés exposés au carbimazole en période périconceptionnelle ou au court du premier

trimestre, il est recommandé de ne pas utiliser le carbimazole mais plutôt le PTU dans cette période (**Laurberg P et Andersen SL., 2014**). Les antithyroïdiens traversent le placenta de sorte que, en excès, ils peuvent induire une hypothyroïdie fœtale. Par conséquent, la dose de l'antithyroïdien doit être maintenue au minimum, adaptée pour maintenir le taux maternel de T4 libre à la limite supérieure de la normale (**Mandel SJ et Cooper DS., 2001**). L'association d'un anti thyroïdien et de L-thyroxine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse : L'effet de l'antithyroïdien serait mal compensé par celui de L-thyroxine dont le passage transplacentaire est moindre que celui de l'antithyroïdien. Dans la majorité des cas, l'activité de la maladie de basedow décroît spontanément pendant la grossesse, autorisant ainsi une diminution importante de la posologie de l'antithyroïdien ou même sans arrêt dans un tiers des cas la persistance d'un titre élevé d'anticorps anti- récepteur de la TSH stimulant dans le sang maternel induit un risque d'hyperthyroïdie fœtale et néonatale qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire (**De Groot L et al., 2012**).

III-8 .Diagnostic

➤ Clinique positif

L'exophtalmie donne au regard de la maladie une fixité et un éclat particuliers. Inconstante, elle se traduit à son plus faible degré par un éclat un peu tragique du regard

La tachycardie est le signe le plus constant et peut être le plus important de la tétrade classique. Elle peut s'accompagner d'érythisme circulatoire et de quelques troubles du rythme, qui sont parfois le premier signe d'une atteinte cardio-vasculaire plus grave

La tachycardie basedowienne est une tachycardie sinusale, régulière, permanente

Le tremblement est fin, petit, menu, rarement intense. Pour le mettre en évidence, il faut demander au sujet d'étendre le bras dans l'attitude du serment et, au besoin, placer une feuille de papier sur ses doigts écartés en éventail. Ce tremblement prédomine, en effet, aux extrémités. Il augmente peu à l'effort, mais beaucoup sous l'influence de l'émotion.

Les troubles psychiques se traduisent par une émotivité, une irritabilité et une instabilité particulière à la maladie. Sur ce fond mental se greffe souvent une insomnie rebelle.

Les troubles vasomoteurs et sécrétoires sont de constatation banale: bouffées de chaleur, sudations profuses des extrémités

Les troubles digestifs: diarrhée, troubles de la faim, anorexie ou boulimie

Les règles deviennent souvent irrégulières

Une soif souvent intense et entraînant de la polyurie et une asthénie musculaire assez particulière (Ndour O., 2004).

➤ paraclinique

• Échographie avec doppler cervicale

Elle visualise le goitre diffus et homogène et montre une hyper vascularisation lorsqu'elle est coupée ou doppler plus qu'un examen diagnostique, l'échographie thyroïdienne permet de suivre précisément la taille de la glande au cours de l'évolution (Gyton .Hall., 2003).

• courbe de fixation de l'iode radioactif

Peu utile l'apparition des dosages hormonaux et immunologique elle mesure la fixation thyroïdienne de l'iode 131, et elle montre une courbe caractéristique avec fixation importante et précoce de l'iode injecté et élimination rapide. Cet examen reste surtout indiqué pour les diagnostics différentiels et surtout pour calculer la dose d'iode radioactif à administrer en cas de traitement isotopique (Stefan.Silpernaf., 2008).

➤ biologique

Les dosages biologiques d'attachent à mettre en évidence une hyper hormonémie et une auto-immunité thyroïdienne .

• l'hyperhormonémie

Se caractérise par :

- Une diminution constante de la TSH plasmatique
- Augmentation de la T4 libre et de la T3 libre
- Dans les cas difficiles (hyperthyroïdie discrète ou avec sécrétion prédominante de T3) un test au TRH est réalisé qui sera négatif. En fait depuis l'avènement de la TSH, d'autres données biologique qui ont une valeur d'orientation sont l'élévation de la sex binding protéine (SBP), la leuco-neutrepémie l'élévation de diverses enzymes, hypercalcémie. De plus l'hyperhormonémie est révélée par deux dosages radio immunologique :

- Le dosage des fractions libres de la thyroxine (FT4)
- Le dosage de fractions libres de la tri-iodothyronine (FT3), en revanche le dosage de la TSH montre un abaissement de celle-ci (**Perlementer L et Thomas J.L., 2003**).

- **l'auto-immunité thyroïdienne**

Elle est mise en évidence par la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens, anti-thyroglobine (TG) et anti-thyropéroxydase(TPO) sont de la positivité inconstante et à taux faibles, en revanche les anti-récepteurs de la thyroestimuline (TSH) sont positifs dans 60 à 80 % (**Leclère J et al., 2001**).

III-9 .Traitement

Trois types de traitement sont proposés aux patients :

➤ **Traitement médical**

Le traitement médical de la maladie de Basedow repose sur la réduction de la synthèse hormonale et sur l'inhibition des effets périphériques des HT. Ce traitement comporte un traitement par :

- **ATS** :le plus utilisé est, surtout, le carbimazole (Néo-mercazole) ; plus rarement, on utilise le propyl-thio-uracile (PTU). La posologie, élevée au début du traitement (2 à 3 comprimés de Néomercazole soit 20 mg par jour), est ensuite progressivementt diminuée. Outre les mesures purement symptomatiques, sédatifs, bêtabloquants, etc., ce traitement doit être précédé d'un bilan hépatique et s'accompagner d'une surveillance hématologique (NFS toutes les semaines pendant les deux premiers mois, puis NFS tous les 3 mois) (**Rouquette C., 2002**).

Ces drogues bloquent l'action de la TPO et donc l'iodation de la Tg indispensable à la synthèse des HT. Le traitement doit être prolongé, de 12 à 18 mois. Après la phase d'induction du traitement, la posologie est réduite et l'on tente de maintenir l'euthyroïdie avec une petite dose ; le maintien de l'euthyroïdie est facilité par une substitution en HT.

Il est discuté un effet immunosuppresseur propre des antithyroïdiens, ce qui a justifié le recours à de fortes doses pour favoriser l'induction d'une rémission, voire d'une guérison, de la maladie. Cet effet immunosuppresseur n'a pas été prouvé, et les protocoles associant de fortes doses de méthimazole ou carbimazole en traitement prolongé à une substitution en HT afin de ne pas plonger le patient en hypothyroïdie n'ont pas fait la preuve de leur supériorité sur les traitements classiques (**Gorochov G et Papo T., 2000**).

- **Bétabloquants** : ils agissent essentiellement sur les symptômes cardiovasculaires (tachycardie, palpitations) à un degré moindre sur les sueurs, la thermophobie, le tremblement. Le propranolol est souvent utilisé. Associés aux bétabloquants et aux ATS, sont souvent prescrits des anxiolytiques, des hypnotiques avec un conseil pour un repos total : physique, psychique, émotionnel (**Molinier A., 2007**).

➤ Chirurgie

On propose la chirurgie en première intention s'il existe des contre-indications aux ATS (leucopénie ou hypersensibilité au benzylthiouracile ou au carbimazole) ou en cas de goitre compressif. L'intervention devra être programmée en euthyroïdie. La thyroïdectomie est subtotale. Il peut exister une hyperthyroïdie postopératoire, nécessitant alors une supplémentation par Levothyroxine à vie. On peut proposer la chirurgie en deuxième intention en cas de récurrence après arrêt des ATS, de façon préférentielle s'il existe une exophtalmie, un goitre volumineux ou des nodules (**Molinier A., 2007**).

➤ Iode radioactif

On peut proposer un traitement par iode 131 en première intention pour les malades de Basedow sans exophtalmie, avec un goitre de petit volume, et une T4 inférieur à deux fois la normale (éventuellement après un traitement par ATS). Les complications du traitement par iode radioactif sont une majoration de l'exophtalmie, une thyrotoxicose par lyse transitoire des thyrocytes, une hypothyroïdie d'apparition progressive. Il faut donc surveiller la TSH à distance de la prise d'iode pendant plusieurs années, compte tenu du risque tératogène, contre-indication à une éventuelle grossesse dans les 6 mois suivant l'irathérapie.

Indication formelle à une contraception efficace (Molinier A., 2007).

III-10. Évolution et complications :

- ✓ L'évolution de la maladie de Basedow est variable, la poussée pouvant guérir sous un traitement médical par ATS pendant une durée recommandée de 12 à 18 mois. Le risque de récurrence n'est pas négligeable, concernant environ 50 % des cas, et justifie une surveillance jusqu'à 1 an après l'arrêt du traitement. Un avis spécialisé peut être utile. Un traitement radical peut s'envisager en l'absence de guérison (dans 15 % des cas). L'évolution de l'atteinte oculaire et sa sévérité ne sont pas corrélées au degré et à l'évolution de l'hyperthyroïdie. Elle justifie une prise en charge spécifique par des ophtalmologistes expérimentés.
- ✓ Complications
 - Cardiaque : troubles du rythme , fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque
 - Oculaire : exophtalmie maligne
 - Rhumatologique : ostéoporose
 - Grossesse : on peut observer une rémission au cours de 2ème et 3ème trimestre et un rebond en post-partum il y'a des risques d'hyperthyroïdie néonatale (Molinier A., 2007).

A decorative scroll with a black outline and small circular details at the corners, containing the text 'Chapitre IV' in a black serif font.

Chapitre IV

IV. Etude comparative entre la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de graves-Basedow

Objectif de l'étude :

Le but de cette étude est d'éclaircir certaines des différences entre les deux maladies (graves Basedow et Hashimoto) en comparant certains indicateurs épidémiologiques et biologiques des deux maladies à travers les données disponibles dans les dossiers au niveau de l'hôpital militaire de Constantine et du laboratoire AL -Aziza à Constantine.

Résultats et discussion

IV-1. Etude épidémiologique :

Selon les études effectuées au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine et au niveau du laboratoire AL-AZIZA à Constantine nous avons atteint les résultats suivants :

IV-1-1. Répartition des patients selon le sexe :

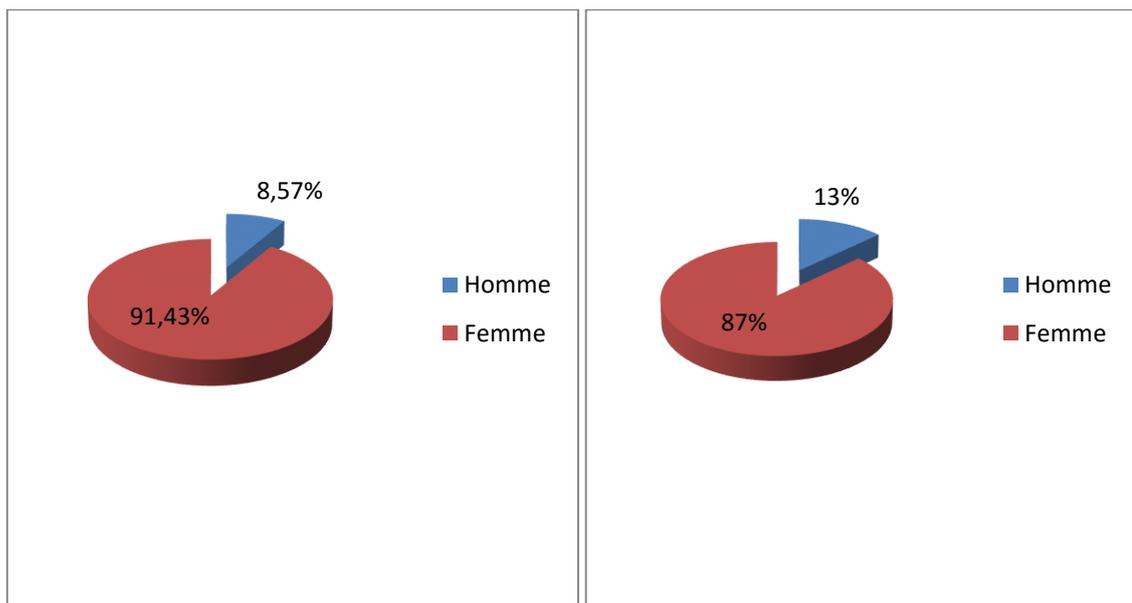


Figure 15 : répartition des patients selon le sexe (**Hashimoto**) et (**Basedow**).

D'après la figures 15 , On remarque que le la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de basedow sont des pathologies qui touchent les deux sexes, mais avec une prédominance féminine « Hashimoto (91.43%), Basedow (87%) » Par rapport aux hommes « Hashimoto (8.57%), Basedow (13%) ».

La prédominance féminine des maladies thyroïdiennes auto-immunes n'est pas complètement expliquée. Elle pourrait s'expliquer par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'immunité. De nombreuses études ont notamment constaté le rôle aggravant des œstrogènes et bénéfique des androgènes sur les maladies auto-immunes (MAI). Les œstrogènes favorisent la réponse immunitaire humorale par un effet régulateur sur la lymphopoïèse T et B illustré par une prolifération des lymphocytes B et des lymphocytes helper (Th2), induisant ainsi une production de certains lymphokines (IL-4, IL-5 et IL6) et des anticorps (Miyakis S., 2006). A noter aussi, les perturbations de la vie génitale féminine induisant une variation de sécrétion des hormones sexuelles telles que la grossesse, la ménopause et la prise de contraceptifs oraux, sont reconnues comme des facteurs déclenchant des MAI.

IV-1-2. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

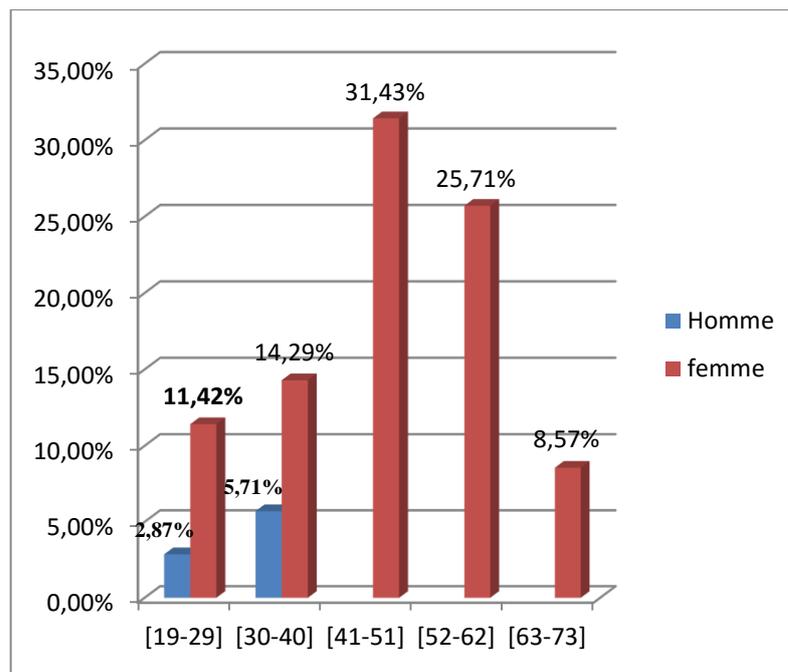


Figure 16 : répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge (Hashimoto).

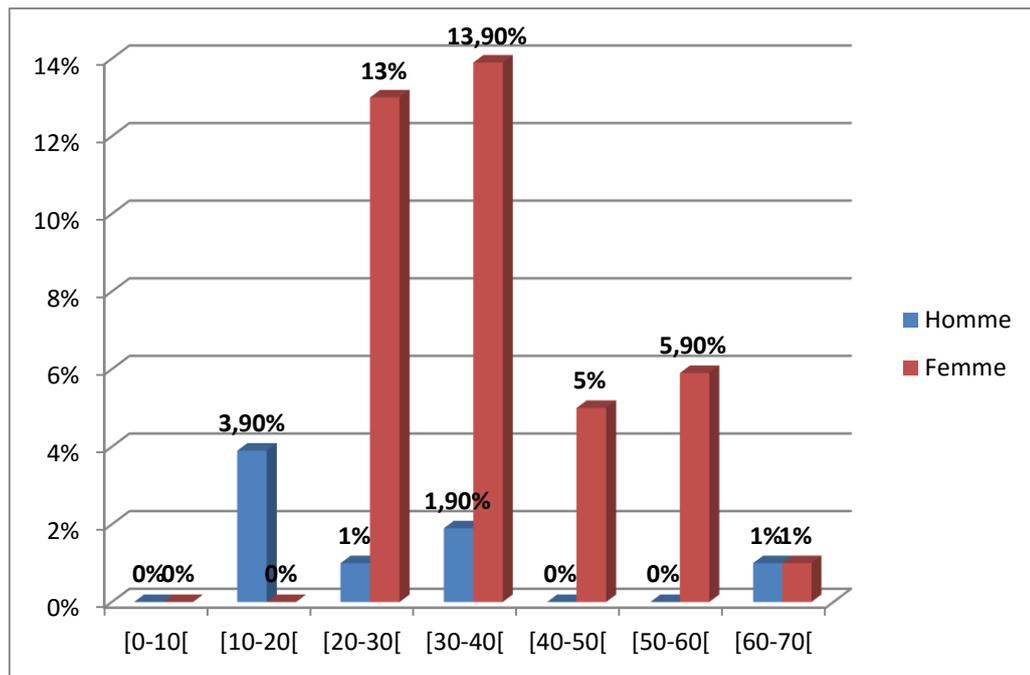


Figure 17 : répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge (Basedow).

D'après les figures 16 et 17 : On a constaté que La thyroïdite de Hashimoto affecte les femmes à tous âge mais la tranche d'âge la plus touchée est celle de [41 à 51 ans] avec une prévalence de 31,43%, par contre la maladie de basedow affecte les femmes âgées entre [10 ans à 70 ans] mais la tranche d'âge la plus touchée est celle de [30 à 40 ans] avec une prévalence de 13,90%.

Chez les hommes on a constaté que :

La thyroïdite de Hashimoto affecte les hommes âgés entre [19 à 40 ans], mais la tranche d'âge la plus touchée est celle de [30 à 40 ans] avec une prévalence de 5,71%.

La maladie de basedow affecte les hommes âgés entre [10 à 40ans], mais la tranche d'âge la plus touchée est celle de [10 à 20 ans] avec une prévalence de 3,90%.

IV-1-3. Paramètres cliniques

Dans cette partie on s'est intéressé que par la symptomatologie. Après le questionnaire réalisé par le médecin ainsi la palpation de la loge thyroïdienne. Les symptômes révélant sur les patients hypothyroïdiens ainsi les patients hyperthyroïdiens sont présentés dans les figures 18 et 19 respectivement.

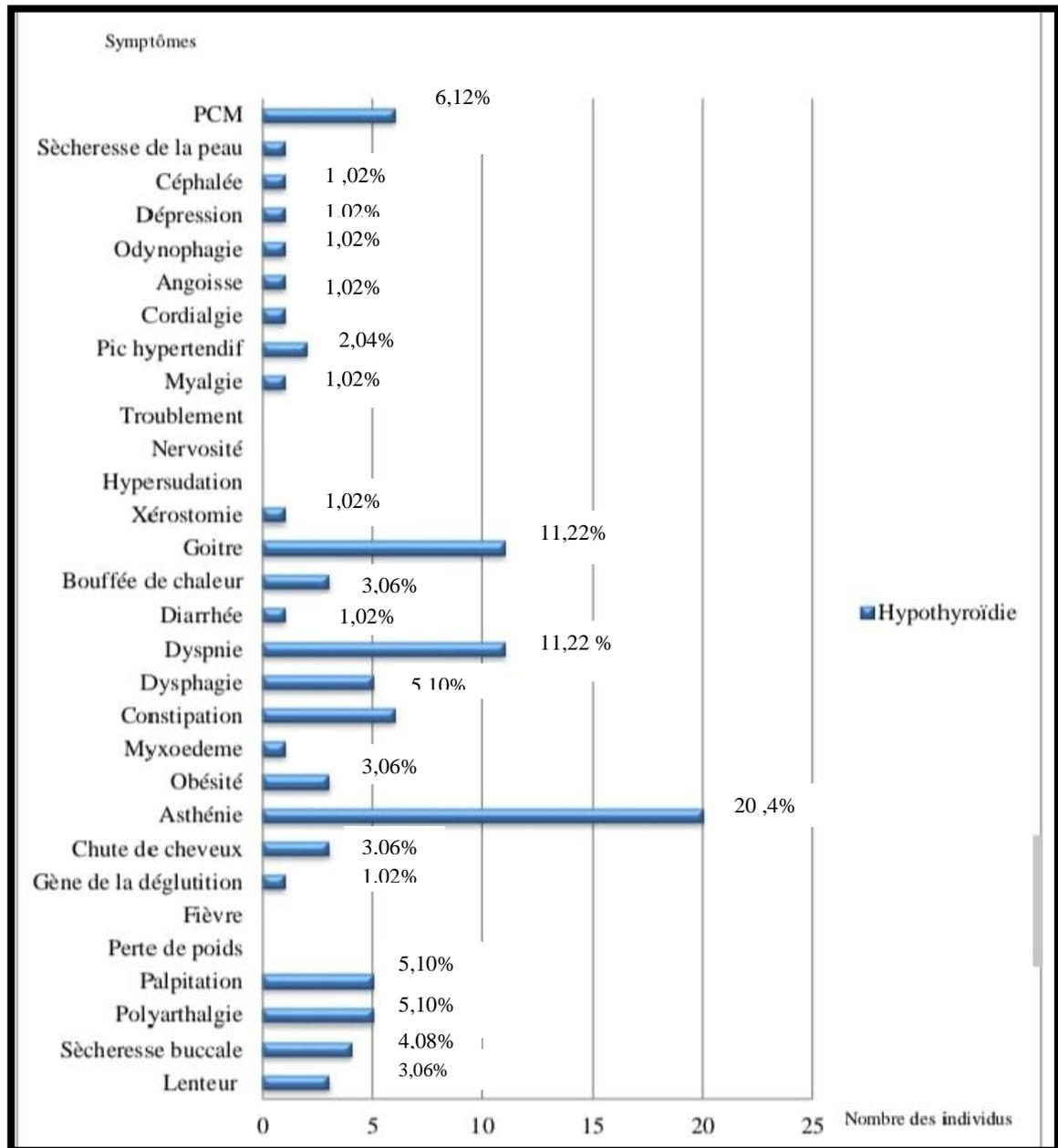


Figure 18 : Les symptômes notés chez les patients hypothyroïdiens (Hashimoto)

Le symptôme le plus fréquent chez la catégorie hypothyroïdienne est l’asthénie présentant un pourcentage de 20,40%, suivi par la dyspnée et le goitre avec une fréquence de 11,22% pour chaque symptôme, ensuite vient la constipation ainsi le PCM avec un pourcentage de 6,12% pour les deux. La polyarthralgie, la palpitation et la dysphagie ont révélés avec 5,10% pour chaque symptôme. La sèche buccale a été observée chez 4,08%, outre la lenteur, la chute des cheveux, l’obésité et les bouffées de chaleur ont présenté une fréquence de 3,06% pour chaque une, le pic hypertensif a été trouvé dans 2,04% des cas, le reste des symptômes s’a été trouvé dans 1,02% des patients pour chaque patient.

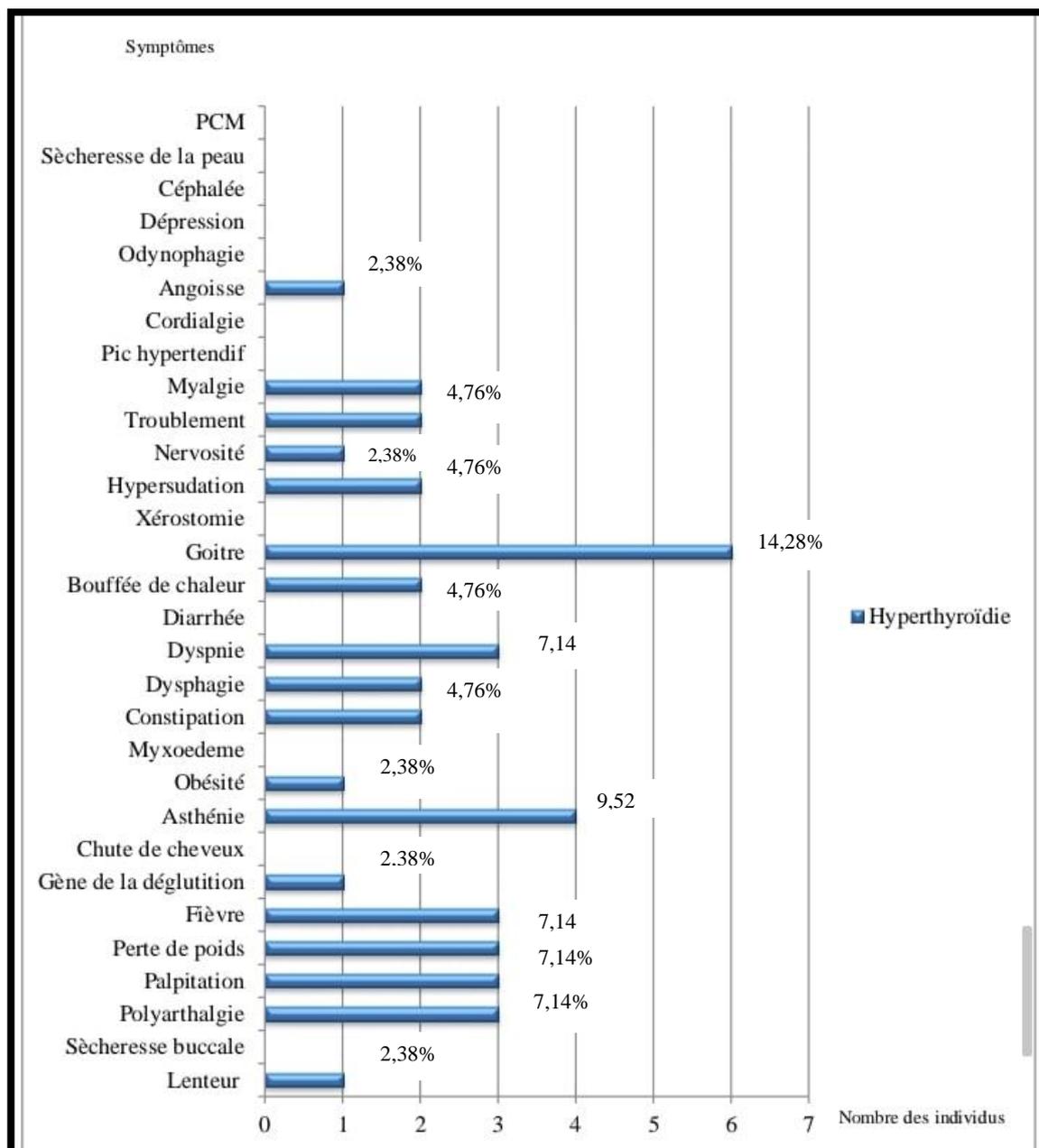


Figure 19: Les symptômes notés chez les patients hyperthyroïdiens (Basedow).

Le symptôme dominant chez la tranche hyperthyroïdienne est le goitre avec un pourcentage de 14,28%, suivi par l’asthénie avec une fréquence de 9,52%, ensuite la polyarthralgie, la palpitation, la perte de poids, la fièvre et la dyspnée présentant une fréquence de 7,14% pour chaque symptôme. La constipation, la dysphagie, les bouffés de chaleur, l’hypersudation, les tremblements et la myalgie ont révélés avec 4,76% pour chaque un des symptômes. La lenteur, le gène de la déglutition, l’obésité, la nervosité et l’angoisse ont été observée avec 2,38% pour chaque symptôme.

IV-1-4. Prévalences des différents auto-anticorps « antithyroïdiens » :

Tableau III : Prévalences des différents auto-anticorps « antithyroïdiens » chez les individus souffrants de thyroïdites auto-immunes (AI J., 2003).

Auto-anticorps	Thyroïdite de Hashimoto	Maladie de Basedow
Ac anti-Tg	90%	30%
Ac anti-TPO	90%	86%
Ac anti R-TSH	10%	90-100%
Ac anti- NIS	0-24%	22%
Ac anti-mégaline	50%	
Ac anti-T3 et anti-T4	14-35%	

D’après le Tableau III : On a constaté que :

- ✓ le taux des Ac anti-Tg et les Ac anti-TPO est très élevé chez les patients affectés par la thyroïdite de Hashimoto avec une prévalence de 90%
- ✓ le taux des Ac anti R-TSH est très élevé chez les patients affectés par la Maladie de Basedow avec une prévalence de 90-100%.

IV-2. Classification clinique des maladies thyroïdiennes auto-immunes

Tableau IV : Classification clinique des maladies thyroïdiennes auto-immunes (Quarantino S., 2004).

Thyroïdite de Hashimoto	Maladie de basedow
Prise de poids Sensibilité au froid Crétinisme Motricité ralentie Peau sèche Cheveux secs et cassants	Perte de poids Exophtalmie Tachycardie Tremblements Ophtalmopathie
Augmentation de la concentration sérique de TSH Diminution de la concentration sérique de T4	Diminution de la concentration sérique de TSH Augmentation marqué des titres sériques de T4 Sérologie anti-R-TSH positive
Infiltrat inflammatoire de la thyroïde constitué de lymphocytes T	Infiltrat inflammatoire de la thyroïde constitué de lymphocytes T et B

IV-3.L’association de diabète type 1 avec les thyroïdites auto-immunes :

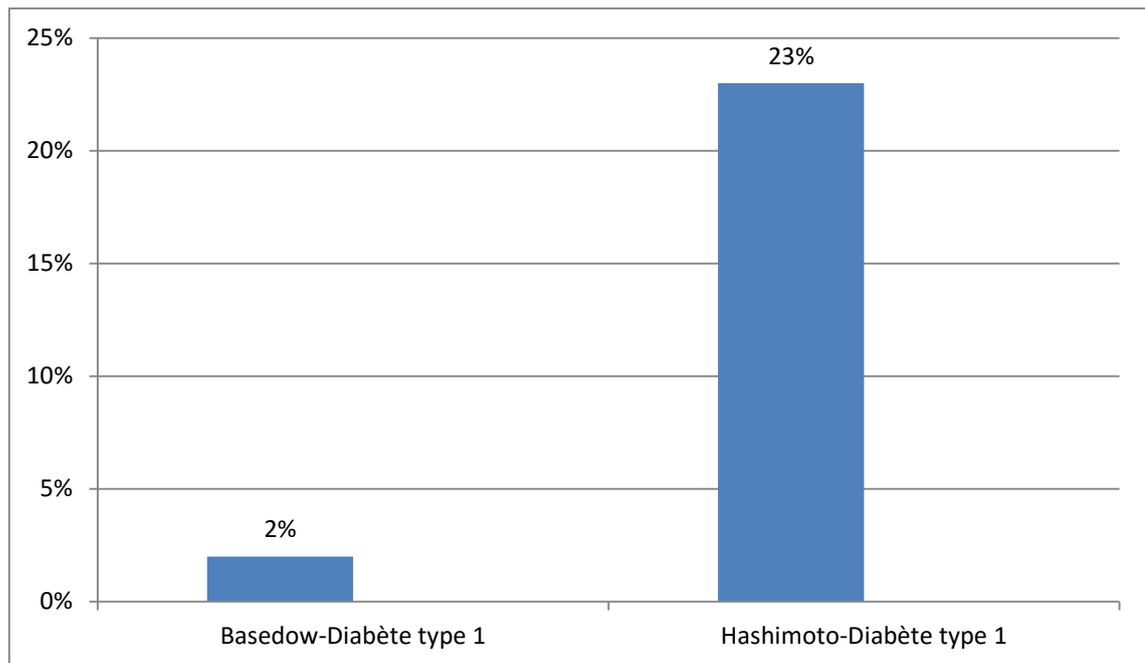


Figure 20 : L'association de diabète type 1 avec les thyroïdites auto-immunes

L'atteinte auto-immune de la thyroïde est la maladie la plus fréquemment associée au diabète type 1, mais aussi la moins grave et la plus facile à soigner.

Il est important de bien différencier l'hypothyroïdie (Thyroïdite de Hashimoto), beaucoup plus fréquente de l'hyperthyroïdie (Maladie de Basedow).

La thyroïdite auto-immune est présente chez 13 à 23% des personnes vivant avec un diabète de type 1 (**Hughes J.W et al., 2016**), et ce risque augmente avec l'âge. Selon les études, près de 40% des femmes auraient des auto-anticorps (utilisés pour le diagnostic) positif (**Kordonouri O et al., 2002**).

Aujourd'hui, le diagnostic d'hypothyroïdie par thyroïdite d'Hashimoto, est désormais rarement fait en phase de grande hypothyroïdie, comme c'était le cas par le passé à l'aide des symptômes classiques tels qu'une sécheresse cutanée, une pâleur, une frilosité et chez les plus jeunes, une cassure de la courbe de croissance.

Le diagnostic se fait désormais le plus souvent par un dépistage systématique du dosage de la TSH, élevé en situation d'hypothyroïdie. Il est recommandé de se faire dépister au moment du diagnostic du diabète de type 1, puis tous les 1 ou 2 ans en présence de symptômes évoquant un dysfonctionnement de la thyroïde.

L'hyperthyroïdie est plus rare et touche environ 2% des personnes vivant avec diabète de type 1 (**Hughes J.W et al., 2016**). L'hyperthyroïdie se caractérise généralement par une perte de poids inexplicée, L'irritabilité, la tachycardie, et on retrouve parfois un goitre et une exophtalmie. Deux pathologies peuvent être responsable d'une hyperthyroïdie : la maladie de Basedow et la thyroïdite de Hashimoto dans sa phase initiale.

IV-2. Etude histologique :

II-1-1. La thyroïdite de Hashimoto

- **Macroscopie** : La glande thyroïde est de taille augmentée, ferme, blanchâtre et élastique à la coupe.
- **Microscopie** : Des plages ou bandes fibreuses larges très inflammatoires délimitent les nodules contenant des vésicules atrophiques massivement infiltrées de lymphocytes. Elle peut se compliquer d'un lymphome ou d'un carcinome papillaire (apparition d'un nodule), mais la fréquence des carcinomes papillaires n'est pas augmentée par rapport à la population générale. Il n'y a pas d'indication à une chirurgie prophylactique.

Le tissu thyroïdien normal composé de structure folliculaire est détruit et remplacé par une infiltration lymphoplasmocytaire (IF), et des follicules lymphoïdes (FL) contenant des centres germinatifs (CG). (**Figure 21**).

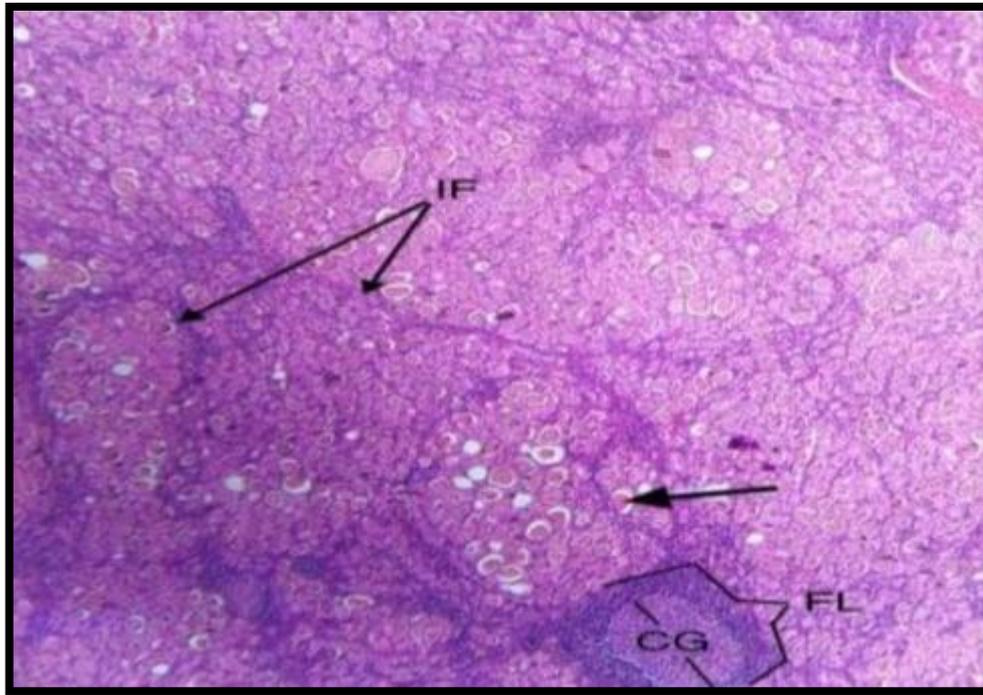


Figure 21 : Aspect histologique montrant le bouleversement architectural au cours de la thyroïdite de Hashimoto (X40) (**Curie, F.d.m.P.e.M**).

IV-2-2. La maladie de graves-Basedow

- **Macroscopie** : La glande thyroïde est augmentée de volume. De couleur brune/rouge, et homogène et finement lobulé à la coupe.
- **Microscopie** : Aspect lobulaire collagénique accentué avec présence de quelques îlots lymphoïdes pourvus parfois de centres clairs ; de vésicules hyperactives à bordure épithéliale haute, cylindrique et présence de festons épithéliaux saillant

dans la lumière. Présence d'une colloïde fortement diluée, pâle et de nombreuses gouttelettes de cette colloïde résorbée autour des cellules bourdantes. (Figure 22).

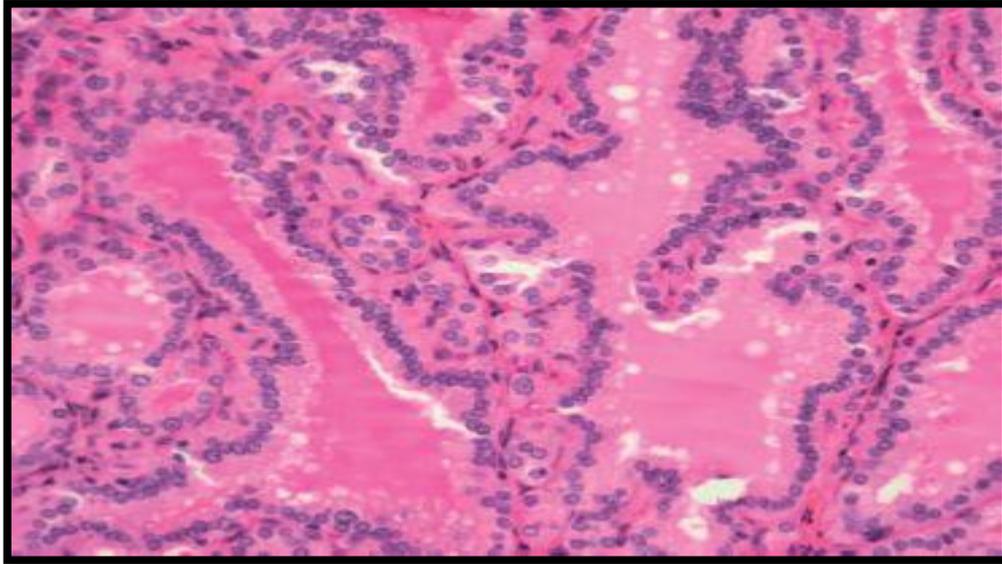


Figure 22 : Coupe histologique de la maladie de Basedow (Curie, F.d.m.P.e.M).

IV-3. La relation entre la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de basedow :

En bonne théorie, les maladies de Hashimoto et de Basedow s'opposent en tous points.

Au sujet du terrain, on connaît l'association familiale des deux types de pathologie, et les observations privilégiées de jumeaux homozygotes dont ceux de volpé atteints l'un de Basedow, l'autre d'un Hashimoto, et en l'occurrence d'haplotype HLA DR3.

Une phase de thyrotoxicose peut être le prélude d'une thyroïdite de Hashimoto cette phase initiale correspondant tout simplement à des phénomènes de vidange de la glande un peu plus prolongés que ceux des thyroïdites lymphocytaires subaiguës en raison de l'importance des stocks susceptibles d'être libérés.

Mais chez certains patient coexistent réellement des éléments appartenant aux deux maladies, et l'on, et l'on utilise alors le terme plus ou moins élégant d'Hashitoxicose : maladie de Basedow avec une ophtalmopathie, voire myxœdème pré tibial, goitre volumineux, taux élevé des anticorps anti-TPO, thyrotoxicose pendant quelques mois (avec hypercaptage de l'iode 131) puis passage en hypothyroïdie après une dose d'iode 131 calculée au plus juste ou une thyroïdectomie partielle.

De tels faits existent, mais il ne faut pas pour autant surestimer ce concept d'association maladie de Basedow-Thyroïdite de Hashimoto : de nombreux basedowiens passent à long terme en hypothyroïdie, même en l'absence de traitement dit radical (chirurgie), et pour certains auteurs, la destruction ou l'autodestruction de la thyroïde reste, au prix d'une hormonodépendance, le traitement idéal de la maladie de Basedow.

A l'inverse, certains patients sont hypothyroïdiens pendant quelques mois, puis installent une maladie de Basedow.

Cinquante observations de ce type ont été publiées mais le fait n'est sans doute pas exceptionnel. Dans un de ces cas, ont pu être mis en évidence d'abord des anticorps bloquants (TSBA_b) puis des anticorps stimulants (TSA_b).

En pratique, on doit interrompre l'hormonothérapie présentée comme définitive, et traiter la maladie de Basedow. Ces observations démontrent de façon exemplaire que l'hypothyroïdie n'est pas toujours la conséquence d'une destruction du parenchyme thyroïdien (**Leclère J et al., 1992**) ; (**Cho BY et al., 1989**) ; (**Ducornet B et Duprey J., 1991**).



Conclusion

La thyroïde intervient sur l'ensemble du fonctionnement de l'organisme par la synthèse de deux hormones. Il existe de nombreuses pathologies perturbant cette synthèse hormonale, classées en deux types : celles qui stimulent la production d'hormones, les hyperthyroïdies, et celles qui diminuent la synthèse hormonale, les hypothyroïdies.

La thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow représentent la majeure partie de présentations cliniques dans un large éventail de maladies auto-immunes thyroïdiennes, qui aboutissent à un dysfonctionnement de la thyroïde.

D'autres maladies ne peuvent pas être classées en hypo- ou hyperthyroïdies, même si elles engendrent un dysfonctionnement de la synthèse hormonale : les goitres, les nodules et les cancers thyroïdiens. Les prises en charge de toutes ces pathologies sont diverses : surveillance, chirurgie, traitement médicamenteux ou l'iode radioactif.

D'après les études, ces pathologies sont rares dans notre région, Elles touchent les deux sexes avec une prédominance du sexe féminin.

La thyroïdite de Hashimoto se manifeste par les signes classiques d'une hypothyroïdie : Prise de poids, Sensibilité au froid, Crétinisme, Motricité ralentie, Peau sèche, Cheveux secs et cassants. En revanche, la maladie de Basedow se manifeste par les signes classiques d'une hyperthyroïdie : Perte de poids, Exophtalmie, Tachycardie, Tremblements, Ophtalmopathie.

La maladie de Basedow peut être associées à la thyroïdite de Hashimoto et il existe des formes de passage entre ces deux maladies, on parle ainsi de « Hashitoxicose ».

Nous clarifions sur l'intérêt de la mise en place d'un processus d'éducation et profondeur de l'analyse médicale du patient ainsi que subissent un traitement différent, y compris les médicaments ou le traitement par la chirurgie.

Enfin, La prise en charge de la maladie de Basedow et la thyroïdite de Hashimoto nécessite un diagnostic précis ainsi qu'un traitement approprié.

Références Bibliographiques

A

Agate, L., Mariotti, S., Elisei, R., Mossa, P., Pacini, F., Molinaro, E., Grasso, L., Masserini, L., Mokhort, T., Vorontsova, T., Arynchyn, A., Tronko, M. D., Tsyb, A., Feldt-Rasmussen, U., Juul, A., & Pinchera, A. (2008). Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to chernobyl fallout during childhood: Evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(7), 2729–2736.

Ahmed, M., Barbachano, Y., Riddell, A., Hickey, J., Newbold, K. L., Viros, A., Harrington, K. J., Marais, R., & Nutting, C. M. (2011). Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. *European Journal of Endocrinology*, 165(2), 315–322.

Ai, J., Leonhardt, J. M., & Heymann, W. R. (2003). Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 48(5), 641–662.

Akamizu T, Amino N, Leslie J. (2012). Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid disease manager* 2-30.

Amino N., Tada H. (1995). Auto immune thyroid disease thyroiditis. *LJDe Groot Endocrinology Philadelphia WB Saunders*; (1995) 726-741.

B

Baili, L., Dhaou, B. Ben, Aydi, Z., Boussema, F., Mezni, F. El, & Rokbani, L. (2012). Alveolar hemorrhage in Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Functional Ventilation and Pulmonology*, 3(8), 60–65.

Barakate. MS, Agarwal. G, Reeve. TS. (2002). Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves disease *ANJ* ; 72 : 321 -324.

Barral J P, Croibier A. (2009). Manipulations vasculaires viscérales. Elsevier Masson. ch.22 P.257.

Bartalena L., Marocci C., Tanda M.L., Manetti L., Dell'Unto E., Bartolomei M., (1998). Cigarette smoking and treatment outcomes in Gravesophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine*, 129(8), 632–635.

Battifora M., Pesce G., Paolieri F., Fiorino N., Giordano C., Riccio A.M. (1998). B7.1 costimulatory molecule is expressed on thyroid follicular cells in Hashimoto's thyroiditis, but not in Graves' disease, *83(11)*, 4130–4139.

Références bibliographiques

- Beaudeau J-L., Durant G. (2011).** Biochimie médicale, Marqueurs actuels et perspectives. 2^{ème} édition Lavoisier. *Jean-Louis Beaudeau Médecine Sciences Publications*. p. 141, 462, 464, 469.
- Becks, G. P., Burrow, G. N. (1991).** Thyroid disease and pregnancy. *Medical Clinics of North America*, 75(1), 121–150
- Bénédict Gaborit. (2014).** Action physiologique des hormones thyroïdiennes. 31(6) ; 1-12 pages.
- Benhaberon-Brun D. (2014).** Hypothyroïdie l'épidémie silencieuse. Pratique clinique Les signes "AINEES" partie 2. *Perspective Infirmière : Revue Officielle de l'Ordre Des Infirmières et Infirmiers Du Québec*, 11(3), 48–54.
- Brent, G. A. (2008).** Clinical practice. Graves' disease. *The New England Journal of Medicine*, 358(24), 2594–2605.
- Brix, T. H., Hansen, P. S., Knudsen, G. P. S., Kringen, M. K., Kyvik, K. O., Ørstavik, K. H., & Hegedu, L. (2009).** No Link Between X Chromosome Inactivation Pattern and Simple Goiter in Females : Evidence from a Twin Study. 19(2), 165-169.
- Brooker, C. (2001).** Le corps humain : Etude, Structure et fonction (De Boeck supérieur). (3) :16-19.
- Brouet, C., (2011).** universitehenripoincare - nancy 1. faculte de pharmacie t h e s e les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients. 12-14.
- Burmester G R, Pezzutto A .(2005).** Atlas de poche d'immunologie. Médecine science Flammarion .2^{ème} édition. 321.

C

- Caillou B, Dupuy C, Lacroix L, Nocera M, Talbot M, Ohayon Re,(2001).** Expression of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (ThoX, LNOX, Duox) genes and proteins in human thyroid tissues. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. =86(7),3351-8.
- Cardot-Bauters C, Ladsous M, Benomar K.(2016).** Thyroiditis. *Korean J Intern Med*.1(1); 7-13. Auto-immunité antithyroïdienne. *EMC-Endocrinologie-Nutrition*.13(1) ,1-17.
- Carlé A., Bülow Pedersen I., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Rasmussen L.B.(2012).** Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism — A population-based case-control study. *Clin. Endocrinol.*, 2012 Oct;167(4):483-90.

Références bibliographiques

Catala M, André JM, Katsanis G, Poirier J.(2007). Histologie : organes, systèmes et appareils. Université Paris-VI:102.

Charrié A.(2005). Le point sur l'auto-immunité thyroïdienne, Spectra Biologie n° 143 Janvier -Février 2005.

Chevrel JP, Fontaine C. (1996). Anatomie Clinique Tome 3 Tête et Cou, Springer. france.(13)8 -16- 29.

Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P.(1993). Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis.The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.77(6):1700-5.

Cho BY., Shong YK., Lee HK. (1989). Grave's hyperthyroidism following primary hypothyroidism: Segmental changes in various activities of thyrotropin receptor antibodies. Aca.Endocrinol., 120, p. 50-447.

Chougnat C., Brassad M., Leboulleux S., Bauin E., Schlumberger M.(2010). Molecular targete therapies for patients with refractory thyroid cancer, 22:48-55

Christine S ,John C (2002).Sodium Iodide Symporter (NIS) and Thyroid.Hormones. 1(1); 22-34.

Cooper DS, Weiping T, Zhongyan S., Komal PS.(2013) .Lancet Diabetes Endocrinol . 1(3): 238-49 .

Cover T.L., Aber R.C. (1989).Yersinia enterocolitica. N. Engl. J. Med.1989 Jul 6;321(1):16-24.

D

Dadoune J P. (2007). Histologie. Lavoisier. 2 émeédition. Paris. 2007. 319

Davies T.F. (2003).Ord-Hashimoto'sdisease : renaming a common disorder again. Thyroid ; 13: 317-318.

Davies TF.(2002).Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). 01.04.2002;87(1):404-.

Dayan CM, Daniels GH. (1996). Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996;335:99–107.

De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. (2012). J ClinEndocrinolMetab; 2012 Aug;97(8):2543-65.

Desaillood R, Hober D. (2009).Viruses and thyroiditis.Virology journal. 6(5); 1-14

Références bibliographiques

Dubose J, Barnett R, Ragsdale T(2004).The history of thyroid surgery. *CurrentSurgery*; 61(2):213–9.

Ducornet B., Duprey J. (1991). Maladie de Hashimoto et hyperthyroïdie. *Ann. Med. Interne*, 1991, 142, p. 96-181.

Dunkelmann S., Wolf R., Koch A., Kittner C., Groth P., Schuemichen C.(2004). Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2004, 31, 1428-34.

Duron F, Coll S. (2006).Endocrinologie. Université Pierre et Marie Curie : 311.

E

Edouard A. (2010). Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine. ThèsePrésentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie. Faculter de pharmacie de Grenoble.

Effraimidis G., Tijssen J.G.P., Wiersinga W.M.(2009).Discontinuation of Smoking Increases the Risk for Developing Thyroid Peroxidase Antibodies and/or Thyroglobulin Antibodies: A Prospective Study. *J. Clin. Endocrinol.Metab*, 94, 1324-28.

Eheman C.R., Garbe P.(2003). Tuttle R.M. Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation. *Thyroid*; 13: 453-464.

Elaine-Marieb N.(1999).Anatomie et Physiologie Humaine.4ème Ed. De Boeck université, pp. 607-608.

Eyquem A, Alouf J, Montagnier L (2000). In : *Traité de microbiologie clinique: deuxièmes mises à jour et compléments*, Piccin, Italie.401-408.

F

Fisfalen ME, Palmer EM, van Seventer GA, Soltani K, Sawai Y, Kaplan E,(1997). Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.*; 82(11):3655-63.

Frohlich E, Wahl R. (2017). Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Frontiers in immunology*. 8(521); 1-6.

Fromm G, Lascano E, Bur G, Escalante D.(1953).Tiroiditiscronicainespecifica. *Rev Assoc Med Arg*; 67:162.

Fudenberg H.H, Stites D.P, Caldwell J.L et Welles J.V (1986).Experimental immunotherapy. . *Basic and Clinical Immunology*.Los Altos, CA: Lange Medical Pubs 1986; 3rd Ed: 722–36.

Références bibliographiques

Æ

- Gaborit B. (2014).** Action physiologique des hormones thyroïdiennes. 31(6) ; 1-12
- Gaillard O. (2000).** La thyroglobuline. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 15 (1) ; 14-18.
- Gallois M. (2008).** L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ? thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2.
- Galofre J C, Davies T F. (2009).** Autoimmune thyroid disease in pregnancy. *Women's health*.18(11); 1856-1874.
- Ganong, Barret, Barman, Biotano, Brooks. (2012).** Physiologie médicale. De boeck. p .311 .
- Gauche AS. (2014).** Thyroxine (totale et libre) et tri-iodothyronine (totale et libre). *EMC-Biologie médicale ; 0(0) :1-6 .*
- Ghislaine, Trabacchi.(2019).** Les principaux symptômes d'un dérèglement thyroïdien [en ligne]. In : Doctissimo santé, 2017.
- Giordano C., Stassi G., DE Maria R., Torado M., Richiusa P., Papoff G., et al.(1997) .** Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto thyroiditis. *Science ; 275 : 960-963.*
- Gorochov G et Papo T. (2000).** Thyroïdites et maladie de Basedow. *In : Immunologie pp 222-226.*
- Graepi-Dulac J, Orgiazzi J. (2015).** Thyroïdites. *EMC - Endocrinologie-Nutrition ; 12(2):1-12.*
- Grammer D K. (1995).** Hormones thyroïdiennes, in Précis de biochimie 8ème édition, HARPER. p200.
- Groza, L. (2011).** “ Urticaire et auto-immunité thyroïdienne-à propos d'une série Nancéenne de 109 cas Intérêt du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs-à propos de 13 cas”. Thèse de médecine. Université d'Henri Poincaré, NANCY 1. 117.
- Guillet J. (2001).** AFMT : Site officiel de l'association française des Maladie de la thyroïde ; Article : Maladie de Hashimoto.10-9 .
- Gupta-Abramson V., Troxel AB., Nellore A.(2008).** Phase II trial of sorafenib in advance thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:471-9
- Gyton.(2003).**Hall.Precis de physiologie médicale .p913 .

Références bibliographiques

H

Harriet M, Syme BSC, BvetMed, PHD, MRCVS. (2007). Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37: 724-743.

HHoffman WH, Sahasrananan P, Ferandos SS, Burek CL, Rose NR.(1982). Transient thyrotoxicosis in an infant delivered to a long-acting thyroid stimulator (LATS) and LATS protector-negative, thyroidstimulating antibody-positive woman with Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol.Metab* ; 54 : 354-356.

Huber G, Staub JJ, Meier C, Mittrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE.(2002). Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J ClinEndocrinolMetab* 2002;87:3221–3226.

Hughes JW.,Ridlesworth TD., Dimeglio, LA ., Miller KM., RickelsMR.,McGill JB.(2016). Autoimmune diseases in children and adults with type 1 Diabetes from the T1D Exchange clinic registry 101, 12 pp. 4931-4937.

J

Jean-Tramalloni, Herve Monpeyssen, (2006). *Echographie De La Thyroïde*.4 émeédition.Paris : Modus Vivendi. 2008. 124.

Joffe, R.T., (2017).4.07 - Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis A2 - Pfaff, Donald W, in *Hormones, Brain and Behavior (Third Edition)*, M. Joëls, Editor. 2017, Academic Press: Oxford. p. 179-188.

K

Kajita Y., Rickards C.R., Bucckland P.R., Howells R.D., Rees Smith B. (1985). Analysis of thyrotropin receptors by photoaffinity labelling. Orientation of receptor subunits in the cell membrane. *Biochem.J.* (2017), 227, 413-20.

Karapano O. (2011). Thyroid hormone transporters in the human. *Hormones*. 10(4); 270-279.

Kloos RT., Ringel M., Knoop MV.(2009). phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J ClinOncol* 2009; 27:1675-84

Kondo T, Nakamura N, Suzuki K, Murata S-i, Muramatsu A, Kawaoi A .(2003). Expression of human pendrin in diseased thyroids. *Journal of Histochemistry&Cytochemistry*.(2003);51(2):167-73.

Références bibliographiques

Kondrashova A., Viskari H., Haapala A.M., Seiskari T., Kulmala P., Ilonen J. (2008). Serological evidence of thyroid autoimmunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, (2008), 93, 729-34.

Koronouri, O., Klinghammer, A., Lang EB., Gruters-kieslich A., Grabert M., HollRw. (2002). Thyroid Autoimmunity in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A multicenter survey, *Diabetes Care* 25, 8 pp. 1346-1350,

Kress, E. (2008). Etude du rôle du récepteur aux hormones thyroïdiennes TR α 1 dans la prolifération normale et pathologique de l'épithélium intestinal. Thèse de doctorat en Biologie Moléculaire intégrée et Cognitive. Université de Lyon Ecole Normale Supérieure de Lyon .92.

L

Laanani A. (2017). Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surgery (Oxford)*. 25(11): p.467-468.

Laanani A. (2017). Chirurgie des hyperthyroïdies étude rétrospective (À propos de 60 cas). Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Faculté de médecine et pharmacie ; Marrakech. 20(1): p.7-6.

Laccourreye O. (2007). Werner A. Une histoire de la thyroïde et de ses éponymes. *J Chir.* 2007;144(3):256-257.

Lacombe M. (2015). L'abrégé d'anatomie et physiologie humaine. 7^{ème} édition Lamarre .p. 208-209.

Laurberg P, et al. (2014). *Eur J Endocrinol* .2014: 1:R13-20.

Lazarus J.H. (2009). Lithium and thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 23, 723-33.

Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B. (1992). La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions, des concepts à la pratique clinique. Paris 6^{ème} : Expansion scientifique française, 537 p.

Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B. (2001). La thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2^{ème} édition, Éditions Elsevier(2001) ,617 pages, passim.

Loosfelt H., Pichon C., Jolivet A., Misrahi M., Caillou B., Jamous M. (1992). Two subunit structure of the human thyrotropin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 3765-9.

Luxton R. (1956). Cooke R. Hashimoto's Struma lymphomatosa diagnostic value and significance of serum-flocculation reactions. *The Lancet*. (1956); 268 (6934):105-9.

Références bibliographiques

M

Mallard B (2010). Hyperthyroïdie In: *Endocrinologie, principaux processus page 38-41*, Estem

Malvaux, Paul. (1982). Hormones thyroïdiennes. In : Bertrand. J, Rappaport. R, Sizonenko.P.C. *Endocrinologie pédiatrique*. Edition Payot Lausanne (Suisse), Doin éditeurs (Paris), (1982).

Mandel SJ , et D S Cooper (2001). *J ClinEndocrinol Metab.*(2001); 86:2354-9.

Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. (1991). Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab* (1991); 72 : 209-213

Marieb E .N, Hoehn K. (2015). *Anatomie et physiologie humaine .9ème édition* Pearson. p.713-714-715 .

Martin C., Riou B., Vallet B. (2017). *Physiologie humaine appliquée. 2ème édition* Arnette .P .400 ,406-407 .

Matthew J, Maiden BSc, David J, Torpy MBBS.(2018). Thyroid Hormones in Critical Illness. *Crit Care Clin.* 14, p :5.

Mcconahey WM, Keating Jr FR, Behrs OH, Woolner LB. (1962). On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism.* (1962); 22(5) :542-4.

Menche N. (2009). *Anatomie physiologie biologie.* Elsevier. 4 ème Edition. Paris : Maloine. (2009). 465.

Mimouni, Mohammed Amine.(2019). Thyroïdite d'Hashimoto : Actualités sur la physiopathologie et perspectives thérapeutiques [en ligne]. Thèse Médecine. Rabat : Université Mohammed V de Rabat Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, 2019, 109p.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;(4):295–306.

Mizokami T., Wu Li A., El-Kaissi S., Wall J.R. (2004). Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid*, (2004), 14, 1047-55.

Molinier A (2007). Partie 4 : Endocrinologie In : *Pathologie médicale et pratique infirmière: Tome 2 page 204*, Wolters Kluwer France.

Moussard.(2010). *Biochimie et biologie moléculaire .Edition de Boeck.*p.159, 317.

Références bibliographiques

N

Nagayama Y, Wadsworth H, Russo D, Chazenbalk G, Rapoport B.(1991). Binding domains of stimulatory and inhibitory thyrotropin (TSH) receptor autoantibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors. *The Journal of clinical.investigation.* (1991);88(1):336-40.

Ndour, O. (2004).Traitement chirurgical de la maladie basedow”. Thèse de médecine.Universitécheikh Anta diop.67.

Nguyen L.Q., Arseven O.K., Gerber H. (2002).Cloning of the Cat TSH Receptor and Evidence Against an Autoimmune Etiology of Feline Hyperthyroidism. *Endocrinology,* (2002), 143 (2), 395-402.

Norman, A.W. and H.L. Henry.(2015). Chapter 5 - Thyroid Hormones, in *Hormones (Third Edition).*(2015), Academic Press: San Diego. p. 89-107.

O

Ogawa D, Otsuka F, Mimura U, Ueno A, Hashimoto H, Kishida M .(2000).Pseudomalabsorption of levothyroxine: a case report. *Endocr J* (2000): 47: 45-50.

Orgiazzi J. (2013).Autoimmunitéthyroïdienne. *Bull AcadNatlMéd.* 197(1); 43-63.

Orgiazzi, J. (1999). The Spectrum of auto immune thyroïddiseases (AITD): Dossier thématique: Maladies endocrines auto-immunes (2e partie). In *Annales de médecine interne (Paris)* (Vol. 150, No. 4, pp. 294-300).

Ortiga-Carvalho, T.M.,Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE.(2016).Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis, in *Comprehensive Physiology.* 2016 Jun 13;6(3):1387-428.

P

Paolieri F., Salmaso C.,Battifora M., Montagna P., Pesce G., Bagnasco M. (1999).Possible pathogenetic relevance of interleukin-1 beta in "destructive" organ-specific autoimmune disease (Hashimoto's thyroiditis). *Ann N Y AcadSci*(1999) ; 876 : 221-228

Parham P, Masson P.L (2003).Maladie auto-immune. In : *Le système immunitaire page 304,* Traduction de l'anglaise, De Boeck, Italie.

Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. (2003).Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646–2655.

Perelman R. (1991).Pédiatrie pratique, maladie des glandes endocrines, maladies thyroïdiennes acquises. Ed Maloine, (1991), 96-110.

Perlementer .L . Thomas.J-L. (2003). *Endocrinology.* (2003).p124 .

Références bibliographiques

Philippe J.(2009). La maladie de Basedow en2009. Rev Med Suisse. (2009);5(198):764-8.

Proust-Lemoine E. (2010). Chapitre 11 - Maladie de Basedow. In: Wémeau J-L, éditeur. Les maladies de la thyroïde [Internet]. Paris: Elsevier Masson; p.89-98.

Prummpel M.F., Wiersinga W.M.(1993).Smoking and Risk of Graves' disease.JAMA, (1993), 269, 479-82.

Q

Quaratino S. (2004).Models of Autoimmune thyroiditis. Drug Discovery Today: Disease Models, 2004, 1 (4), 417-423.

R

Rame A, Therond S. (2009).Anatomie et Physiologie. chap10 : Le système endocrinien, Muriel Chabret, Italie, (2009) : 227-242.

Raven, P.H., Johnson, G.B ., Mason, K.A., Losos, J.B., and singer, S.S. (2011).Coelomate Invertebrates In: Biology (9th ed.). New York, NY: McGraw-Hill. 2011: p.666-92.

Reinhardt W, Luster1 M, Rudorff K H .(1998). Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency.European Journal of Endocrinology. 139; 23-28.

Roger P, Tabarin A.(1989). Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde. EncyclopédieMédico-Chirurgicale. Paris. (1989). 7

Roitt IM, Doniach D, Campbell P, Hudson RV.(1956).Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoidgoitre).The Lancet. (1956); 268(6947): 820-1.

Rokbani.Hémorragie intra-alvéolaire au cours d'une thyroïdite de Hashimoto. J Fran Viet Pneu; 03(08) : 1-65.

Rose NR, Witebsky E. (1956).Studies on organe specificity changes in the thyroid gland of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts.J Immunol, 1956, 76, 417-427.

Rouquette C (2002). Endocrinologie. In : *Médecine, chirurgie et soins infirmiers page 181,*

RuchiMathur, MD, FRCP William C. Shiel Jr., MD, FAC, FACR.(2012). La thyroïdite d'Hashimoto : Symptôme, Cause, Diagnostic, Traitement, /Mercredi 28 novembre (2012) / posted in thyroïde.

Ryndak-Swiercz A (2010). Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde ; Les maladies de la thyroïde. Ed Elsevier Masson SAS, 62, Paris, France: 3-11.

S

Salmaso C., Olive D., Pesce G., Bagnasco M. (2002). Co stimulatory molecules and autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* (2002); 35: 159-167

Sanders P., Young S., Sanders J., Kabelis K., Baker S., Sullivan A. (2011). Crystal structure of the TSH receptor (TSHR) bound to a blocking-type TSHR autoantibody. *J. Mol. Endocrinol.*, (2011), 46, 81-99.

Sanlaville CH, Bensilon CH. (2012). La physiologie endocrinienne et reproductrice, la glande thyroïde. In : *physiologie médicale*. 3^{ème} édition. Italie. 2012. 301-315.

SAPIN R, D'herbomez M, Gasser F, Wemeau JL, Schlienger JL. (1996). Analytical limitations of thyrotropin assays. *J Clin Ligand Assay* (1996); 19: 198-204.

Schlumberger M, Amandine B. (2017). Le cancer de la thyroïde. Marie Lanta. article de revue (janvier 2017) sur www.ligue-cancer.net consulté le 15/11/18.

Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE. (1991). Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. *Neurology* (1991); 41: 228-233.

Shindo M, Wu J. (2005). Recurrent laryngeal nerve anatomy during thyroidectomy revisited. *Otolaryngol Head Neck Surgery*. 131(2): p.514-519.

Shlumbergerm J, Filletti S, Hayid, Kronenberg H M. (2003). Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP. *William's textbook of Endocrinology*. 10^{ème} édition. Philadelphia. (2003). 457-490.

Silverthorn D U, Ober W C, Garrison C W. (2007). Les hormones. In : *Physiologie humaine, une approche intégrée*. Pearson Education. 4^{ème} édition. Paris. (2007). 196-198.

Singer PA. (1991). Thyroiditi; acute, subacute and chronic .*Med Clin North Am.* (1991); 75: 61-77.

Sorensen, J.M. and G.P. Gauger. (2015). Thyroid Physiology, in *Surgical Endocrinopathies: Clinical Management and the Founding Figures*, L.J. Pasielka and A.J. Lee, Editors. (2015), Springer International Publishing: Cham. p. 3-11.

Sostre S, Reyes MM. (1991). Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. *J. Endocrinol. Invest* (1991); 14

Stanley M, Beare P.G, (2005). Hyperthyroïdie. In : *Soins infirmiers en gériatrie: Vieillesse normale et pathologique pp 204-206*. Traduction de la 2^e édition américaine, De Boeck, Belgique.

Stefan. Silpernaf . (2008). ATLELS DE PROCHE PHISIOLOGIE. (2008).p288 .

Références bibliographiques

T

Tolf A.(2008). Comprendre la glande thyroïde. Medcinefamili. 4 éme édition. Paris : Modus Vivendi. 2008. 124.

Tomer Y, Greenberg DA, Concepcion E, Ban Y, Davies TF. (2002).Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.(2002); 87(1):404-.

Tomer Y. (1997). Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune thyroid diseases: cross-reactive or pathogenic? Clinical immunology and immunopathology. 1997; 82(1):3-11.

Tomer Y., Menconi F. (2009).Interferon induced thyroiditis, Best Pract. Res. Clin. Endocrinol.Metab.,(2009), 23, 703-12.

Tonacchera M, Cetani F, Costagliola S, Alcalde L, Uibo R, Vassart G. (1995).Mapping thyroid peroxidase epitopes using recombinant protein fragments. European journal of endocrinology.(1995); 132(1):53-61.

Tonacchera M., Van Sande J., Parma J., Duprez L., Cetani F., Costagliola S. (1996).TSH receptor and disease. Clin. Endocrinol. (Oxf), (1996), 44, 621-33.

Tortora, Derrickson. (2007). Principes d'anatomie et de physiologie. 4ème Edition de de Boeck. p. 680, 681,1045.

Tramalloni J., Monpeyssen H. (2013). Echographie de la thyroïde. 2 éme édition Elsevier Masson. p. 9-10.

Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F. (1977). The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. ClinEndocrinol. (1977) Dec; 7(6):481–93.

V

Vialettes B., Guillerand M.A., Viens P., Stoppa A.M., Baume D., Sauvan R.(1993).Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukine-2 therapy in advanced malignancies. Acta Endocrinol 1993 ; 129 : 31-38.

Vlaeminck-Guillem V., D'herbomez-Boidein M., Decoux M., Wemeau J.L. (2001).Apoptose et thyroïde : le face à face. PresseMéd (2001) ; 30 : 74-80

W

Weetman A.P. (2009).Immune reconstitution syndrome and the thyroid. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol.Metab.,(2009), 23, 693-702.

Références bibliographiques

Weetman, AP. (2000).«Graves' disease » N Engl J Med.; 343:1236-48.

Wemeau J L. (2011). Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde EMC Elsevier Masson Les maladies de la thyroïde. Ch. 1 p 9-11.

Wemeau J-L. (2010). Les maladies de la thyroïde. Edition Elsevier Masson.p. 3, 186, 5, 9.

Wesley P S, Maia R . (2004). Antithyroglobulin Antibodies in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: Methods of Detection, Interference With Serum Thyroglobulin Measurement and Clinical Significance. Arq Bras EndocrinolMetab. 48(4); 487-492.

Widmaier E., Raff H., Strang K. (2013). Physiologie humaine. Editions Maloine. 6ème édition, p. 334-335.

Willem J P.(2010). Les pathologies de la thyroïde. Dauphin.3ème édition. Paris. (2010). 172.

Wolff, J., &Chaikoff, I. L. (2015). *PLASMA INORGANIC IODIDE , A CHEMICAL REGULATOR OF NORMAL THYROID*, 468–471.

Année universitaire : 2020/2021

Présenté par : Lehouyer Khaoula.

Boulahbel Fatima Zahra.

Zeroual Romeissa.

Aspect cliniques, épidémiologiques et biologiques de maladies auto-immunes de la thyroïde dans la région de constantine.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire cellulaire et oncologie.

Résumé

La glande thyroïde est la cible de deux pathologies auto-immunes principales ; la maladie de graves-Basedow et la thyroïdite de Hashimoto.

La thyroïdite de Hashimoto est une thyroïdite chronique auto-immune particulièrement fréquente caractérisée notamment par la présence d'anticorps anti-TPO et par une infiltration lymphoïde de la glande thyroïde.

La maladie de grave basedow est une hyperthyroïdie auto-immune. La personne atteinte produit des anticorps anormaux stimulant le récepteur de la TSH dirigés contre les cellules folliculaires de la thyroïde.

Pour définir les caractéristiques et les particularités de ces deux maladies, nous avons réalisé une étude épidémiologique et anatomopathologique comparative.

Les résultats obtenus montrent une prédominance féminine avec une prévalence (Hashimoto 91,43% ; Basedow 87%), La tranche d'âge la plus touchée chez ces femmes est celle comprise entre [41-62ans] Hashimoto ; [20-40ans] Basedow.

Le symptôme le plus fréquent chez la catégorie hypothyroïdienne est l'asthénie présentant un pourcentage de 20,40%, suivi par la dyspnée et le goitre avec une fréquence de 11,22%.

Le symptôme dominant chez la tranche hyperthyroïdienne est le goitre avec un pourcentage de 14,28%, suivi par l'asthénie avec une fréquence de 9,52%.

L'étude anatomopathologique montre que Hashimoto contient des infiltrations lymphocytaires et des bandes fibreuses, avec l'absence dans la maladie de Basedow.

Mots clés :thyroïdite de Hashimoto, maladie de graves-basedow, épidémiologie, hyperthyroïdie, hypothyroïdienne, anticorps anti TPO, récepteur de la TSH.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Messaoudi Saber.

Rapporteur : Chettoum Aziez.

Examineur : Mechati chahinez.

Date de soutenance : 16/09/2021.

