



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la  
Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية عاوم الطبيعة و الحياة

Département : **BIOLOGIE ANIMALE**

قسم بيولوجيا حيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : **IMMUNO-ONCOLOGIE**

---

**RECHERCHE DE CORRELATION ENTRE LE TAUX PLASMATIQUE DE  
L'HOMOCYSTEINE ET LE TAUX DES MARQUEURS TUMORAUX  
UTILISES DANS LE DIAGNOSTIC ET LA SURVEILLANCE DU CANCER  
PAPILLAIRE DE LA TYHROIDE**

---

Présenté par : **BOUSNINA SOUMAIA**

*SOUTENU LE : 12/06/2016*

**RAMOUL FATIMA ZAHRA**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Dr **CH.AGGOUNE** : (MCB , Département de Biologie Animale , UFM )

**Rapporteur :** Pr **D.NAIMI** : (Professeur a l'Ecole Nationale Supérieure de Biotechnologie Constantine).

**Examineurs :** Dr **I.EL OUAR** ( MCA , Département de Biologie Animale , UFM )

*Année universitaire  
2015 - 2016*

# REMERCIEMENTS

*Avant tout , on doit remercier ALLAH le tout puissant qui nous a donné le courage et la force pour mener à terme ce travail .*

*En premier lieu nous tenons a exprimer notre profonde reconnaissance à notre encadreur Professeur NAIMI DALILA pour son encadrement, son orientation, ses conseils et son appui permanent durant la réalisation de ce travail.*

*Nous remercions vivement Docteur BEN MOUHAMED, Maitre Assistante à l'hôpital CHUC IBN BADIS de Constantine pour son aide précieuse*

*Nous exprimons nos remerciements à la présidente de jury :*

*Docteur AGGOUN. CHERIFA ,Maitre de conférence B*

*Et à l'examinatrice :*

*Docteur I. EL-OUAR, Maitre de conférences A*

*Pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Nous remercions Docteur NOURI.N ainsi que les résidents du service d'endocrinologie ,Docteur BOUZIANE.H , et Docteur SAIDI S*

*Une reconnaissance particulière à Monsieur le Médecin chef ,Professeur LEZZAR pour nous avoir autorisé à accéder au service.*

*nous remercions ainsi toute l'équipe médicale et paramédicale avec laquelle nous avons eu le plaisir de travailler.*

# DEDICACE

*A la mémoire de ma grand-mère maternelle. Qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur*

A

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude*

A

*Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

*Merci PAPA et MAMAN pour tout ce que vous avez investi dans ma personne*

A

*Mon fiancé IMED , pour son soutien son aide et sa compréhension*

A

*Mes Frères ; Amir, Chouaib, Ilyes, Oussama, Anis, Radhouan, et le petit ange WAIL*

*Mes sœurs :Houda ,Amira et Lina , pour leur encouragements et leur amour*

A

*Ma très chère copine MANAR pour son aide et son soutien*

A

*Mes tantes mes oncles mes grand parent paternels, mes cousines Abir et Bouthaina*

*je leur dédie ce travail.*

**SOUMAIA**

# DEDICACE

*A la plus belle créature qu'ALLAH à créer sur terre, à cette source de tendresse , de patience et de générosité, à ma mère Nadia .*

*A mon cher père Cherif .*

*A mes sœurs Amina et Asma , sans oublier mon neveu Moundji, Forkane et ma nièce Essil .*

*A toute ma famille , et mes amis Youcef Yakoub , Soumia et Lina.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible.*

*Je vous dis grand merci .*

**FATIMA ZAHR**

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	
<b>DEDICACE</b> .....	
<b>DEDICACE</b> .....	
<b>SOMMAIRE</b> .....	
<b>LISTES DE FIGURES</b> .....	
<b>LISTES DES TABLEAUX</b> .....	
<b>ABRÉVIATION</b> .....	
<b>DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>13</b>
<b>CHAPITRE - I :</b> .....	<b>14</b>
<b>ANATOMIE ET FONCTIONNEMENT DE LA GLANDE THYROÏDE</b> .....	<b>14</b>
1.1 Rappels anatomo-histologiques .....	15
1.2 Vascularisation : .....	17
1.3 Innervation : .....	17
1.4 Drainage Lymphatique : .....	18
1.5 Physiologie de la glande thyroïde : .....	19
1.6 Effets des hormones thyroïdiennes : .....	21
1.7 Régulation de la fonction thyroïdiennes système : .....	21
l'axe hypothalamo-hypophysaire : .....	21
<b>CHAPITRE II :</b> .....	<b>23</b>
<b>LE CANCER THYROÏDIEN</b> .....	<b>23</b>
2.1 Le cancer de la thyroïde : .....	24
2.2 Classification TNM : .....	26
2.3 Les différentes altérations génétiques qui se manifestent dans le CPT.....	27
2.4 Les facteurs de risques du cancer de la thyroïde : .....	29
2.5 Circonstance de découverte du cancer de la thyroïde: .....	29
2.6 diagnostic : .....	29
2.7 Traitement .....	32
<b>CHAPITRE - III :</b> .....	<b>35</b>
<b>HOMOCYSTEINE</b> .....	<b>35</b>
3.1 Homocystéine : .....	36
3.2 Les différentes formes physicochimiques d'homocysteine circulantes : .....	38

3.3	Valeurs normales et pathologiques d'homocysteine : .....	39
3.4	Facteurs déterminants de la concentration de l'homocysteine dans la population générale : .....	39
<b>PARTIE PRATIQUE .....</b>		<b>45</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>		<b>46</b>
1.1	Matériels et méthodes : .....	46
	Matériels de l'étude : .....	46
1.2	Etude de dossiers : .....	47
1.3	Etude biochimique : .....	48
1.4	Etude anatomo-pathologique : .....	51
1.5	Etude statistique : .....	55
<b>RESULTATS .....</b>		<b>56</b>
1.6	Résultats .....	57
<b>DISSCUSSION .....</b>		<b>71</b>
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>74</b>
<b>SUMMARY .....</b>		<b>.....</b>
<b>ملخص .....</b>		<b>.....</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>.....</b>
<b>REFERENCES .....</b>		<b>.....</b>

# LISTES DE FIGURES

Figure 1: La glande thyroïde [13].	15
Figure 2: histologie de la glande thyroïde [13].	16
Figure 3: La vascularisation et l'innervation de la glande thyroïde	18
Figure 4 : les hormones thyroïdiennes [12].	19
Figure 5: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes ( Vlaeminck-Guillem V Structure et physiologie thyroïdiennes Encycl Med Chir Endoc, 2003.1: 10-002-B-10.)	20
Figure 6 : Coupe histologique d'un un carcinome papillaire (coloration par l'hématoxyline-éosine-safran) [21].	25
Figure 7 : Coupe histologique d'un un carcinome folliculaire (coloration par l'hématoxyline-éosine-safran) [21].	25
Figure 8 : Détection de la mutation BRAFV600 par séquençage directe. . [22].	27
Figure 9: la détection de la mutation NRA par séquençage direct. [22].	28
Figure 10: image échographique d'un nodule thyroïdien. [15].	31
Figure 11: Structure de l'homocystéine	36
Figure 12: Métabolisme de l'homocystéine (D'après Lawrence de Koning et al., 2003) [35].	37
Figure 13 : Formes circulantes de l'Hcy [37].	38
Figure 14: Automate (IMMULITE 2000)	47
Figure 15 : Centrifugation et séparation du sang	49
Figure 16 la mise des prélèvements dans des cassettes	52
Figure 17 : déshydratation des prélèvements dans l'automate LEICA TPS 1200	53
Figure 18 : l'inclusion en paraffine dans l'automate	53
Figure 19 : réalisation d'une Coupe et l'étalement sur la lame	54
Figure 20 : la plaque chauffante	54
Figure 21 : batterie de coloration	55
Figure 22: des lames colorées	55
Figure 25: répartition des patients selon le sexe	57
Figure 26 : répartition des patients selon la circonstances de découverte	58
Figure 27 : répartition des patients selon le type de chirurgie initial	58
Figure 28 : répartition des patients selon le type de chirurgie initial	59
Figure 29 : répartition des patients selon le type d'anapath	59
Figure 30 : répartition des patients selon la tumeur primitive	60
Figure 31: répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire	60
Figure 32: répartition des patients selon les métastases	61
Figure 33: répartition des patients selon l'indication de l'IRA thérapie	61
Figure 34: répartition des patients selon l'application ou non de l'IRA thérapie	62
Figure 35: répartition des patients selon l'évolution ou non de l'IRA thérapie	62
Figure 36: répartition des patients selon le sexe	63
Figure 37: les différentes tranches d'Age des sujet étudiés	64
Figure 38: répartition des patients selon l'origine	64
Figure 39: répartition des patients selon leur groupage	65

Figure 40: taux de TSH obtenu après dosage chez les patients et les contrôles _____	66
Figure 41: taux de T4 obtenu après dosage chez les patients et les contrôles _____	66
Figure 42: taux de TG obtenu après dosage chez les patients et les contrôles _____	67
<i>Figure 43 : taux d'Anti TG obtenu après dosage chez les patients et les contrôles _____</i>	<i>67</i>
<i>Figure 44: taux d'Anti TPO obtenu après dosage chez les patients et les contrôles _____</i>	<i>68</i>
<i>Figure 45: taux d' hcy obtenu après dosage chez les patients et les contrôles _____</i>	<i>68</i>
Figure 46 : Coupe histologique d'un carcinome papillaire $G \times 400$ _____	70



# LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1:Classification anatomo-pathologique des cancers thyroïdiens (OMS 2004) : .....	26
Tableau 2 :Valeurs normales et pathologiques de l'homocysteine[38]. .....	39
Tableau 3. Principales causes d' hyperhomocysteinemie [37].....	40
Tableau 4. Substances médicamenteuses influençant les taux d'Hcy plasmatique [56 - 57]..	43
Tableau 5:cycle d'incubation et volume nécessaire des échantillon pour le dosage .....	50
Tableau 6:répartition des patients selon le sexe.....	63
Tableau 7: les différentes tranches d'Age des sujet étudié .....	63
Tableau 8:répartition des patients selon l'origine.....	64
Tableau 9: répartition des patients selon leur groupage.....	65
Tableau 10:corrélacion entre HCY et TG .....	69
Tableau 11:corrélacion entre HCY et Anti TG.....	69
Tableau 12 :correlation entre HCY et Anti TPO .....	70

# ABRÉVIATION

5-10MTHFF :METHYLENE TETRAHYDRO FOLATE reductase

5MTHF : 5 METHYL TETRAHYDRO FOLATE

AC :anti corp

Anti TPO :anti corp anti thyroperoxydase

Anti,, TG : anti corps anti thyroglobuline

CBS :cystathionine –B-synthèse

CMT : cancer médullaire thyroïde

CMT :cancer médullaire thyroïdien

CPT : cancer papillaire thyroïdien

CPT : carcinome papillaire de la thyroïde

CT :cancer thyroidien

DIT : diiodothyrosine

GTP : guanosine triphosphate

H Ras : harvey rat sarcoma viral oncogène homolog

HCY :homocysteine

I :iode

I- :iodure

IRA thérapie :therapie par l'iode radioactif

K Ras : V-KI-ras2 Kirsten rat sacroma viral oncogène homolog

KC :carcinome

L'OMS : organisation mondiale de la santé

LAL: leucemie aigue lymphoblastique

LT4 : lévothyroxine

MAPK : mitogen – activated proteine kinase

MAT :méthionine – adenosyl – transférase

MIT : monoiodothyrosine

MS :méthionine synthèse

N Rras : neuroblastom RAS viral oncogène homolog

Na+ :sodum

RAF : rapidly accelerated fibrosarcoma

REG : réticulum endoplasmique granuleux  
RET ; récepteur de la tyrosine kinase  
SAH :S-Adenosine –L-homocysteine  
SAM :S- Adenosyl –L- méthionine  
SNI :symport Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>  
T1 : hormone thyroïdienne monoiodothyronine  
T2 : 3,5 diiodo-L-thyronine  
T3 : 3,5,3' triiodothyronine  
T4 : 3,5,3',5' tetraiodothyronine  
TBP :thyrosine binding proteine  
TG :thyroglobuline  
tHCY : totale homocystéine  
TNM :tumeur primitif envahissement ganglionnaire métastase  
TPO :thyropéroxydase  
TPO :tyropyroxydase.  
TRH :thyreotroping releasing hormone  
TSH : thyroïde stimulating hormone  
TTR :trans -thyretine

## Introduction :

Le cancer de la thyroïde (CT) est le cancer endocrinien le plus fréquent. Son incidence augmente depuis une trentaine d'années tel que le reflète le taux d'incidence internationale ajusté sur l'âge qui a été multiplié par cinq chez l'homme et par dix chez la femme [1].

Ce cancer est au quatrième rang des tumeurs solides, alors qu'il n'occupait que le 15e rang en 1980. [2].récemment, Pellegriti et al. rapportaient une nette prédominance des cancers papillaires, et des formes localisées à la thyroïde [3]. Plusieurs facteurs favorisant l'évolution de ce cancer ont été évoqués, la plupart d'entre eux ont été déterminés à partir d'études observationnelle .Parmi les plus anciennement admis on retiendra, une exposition aux radiations ionisantes dans l'enfance pour, qu'elles aient été à visée thérapeutique (radiographie par exemple) [4] ou dans le cadre d'accidents nucléaires [5], une maladie thyroïdienne bénigne préexistante induisant ou non une hausse des taux de TSH [6-7].et enfin une carence en iode. Ainsi dans le cadre de la prévention de ce cancer il est recommandé de limiter les exposition aux radiations thérapeutiques et surtout la surveillance de notre alimentation pour prévenir les carences en iode qui peuvent être responsables non seulement du cancer mais aussi d'une hypo /hyper thyroïdie.

Des recherches ont été menées dans ce sens et elles ont révélé l'existence d'un lien entre hypothyroïdie et l'hyperhomocystéinémie[8] qui est-elle même peut être du à des carences nutritionnelle (carence vitaminique B9 ,B6 et B12).

Dans d'autres recherches, ils a été suggéré l'existence d'un lien entre l' hyperhomocystéinémie et le cancer colorectal [9,10].

En partant de ce lien entre ce cancer colorectal (tumeur solide) nous avons tenté d'évaluer le taux d'hcy chez les malades souffrant de cancer papillaire thyroïdien et de rechercher une éventuelle corrélation entre les marqueurs tumoraux confirmés dans ce type de cancer et l'hcy.

L' homocysteine est une amino-acide soufré issu du métabolisme de la méthionine.

L'homocysteine est une molécule qui possède une action pro-oxydante, son groupement thiol étant oxydé pour former des espèces réactives de l'oxygène qui sont responsables de lésions et de dysfonctionnements cellulaires notamment au niveau de l'ADN et donc des gènes [11].

Parmi ces gènes, on peut rencontrer ceux qui codent pour des facteurs de croissance ou des récepteurs aux facteurs de croissance qui sont généralement des proto oncogènes.

Des mutations induites au niveau de ces gènes par l'homocysteine pourraient causer des surexpressions qui auraient comme conséquence des proliférations anarchiques et incontrôlés des cellules .

Ainsi, dans le présent travail nous somme fixés les objectifs suivants :

- Rechercher le nombre de cas de cancer thyroïdien déclaré au niveau du CHU IBN BADIS CONSTANTINE.
- Nous initier à coté des médecins au diagnostic de ce cancer.
- De comprendre l'intérêt du dosage des marqueurs tumoraux pour pouvoir suivre l'évolution de la tumeur avant et après IRA thérapie.
- D'évaluer le taux d'homocysteine chez les patients comparativement aux contrôles afin de proposer l'homocysteine comme marqueur de surveillance de cette pathologie, en recherchant une possible corrélation entre le taux de l'homocysteine plasmatique et le taux des marqueurs tumoraux confirmés dans le cancer papillaire de la thyroïde .

# **DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES**

**CHAPITRE - I :**

**ANATOMIE ET FONCTIONNEMENT DE  
LA GLANDE THYROÏDE**

## 1.1 Rappels anatomo-histologiques

### Anatomie :

La glande thyroïdienne est l'une des plus grosses glandes endocriniennes du corps humain. Le nom thyroïde vient du grec « thyros » qui signifie « bouclier ». La thyroïde est une glande en forme de papillon, située dans la partie antérieure du cou à cheval sur la trachée juste sous la peau. On peut la palper au-dessus de la fourchette sternale, en dessous du cartilage thyroïde : cartilage de la pomme d'Adam. La thyroïde est composée d'un mince corps central et de deux lobes latéraux (droit et gauche) réunis par l'isthme, dont la face supérieure peut porter le lobe pyramidal, qui lui est un reliquat de la migration à partir de la base de la langue vers la région cervicale. Elle est en contact avec l'axe laryngo-trachéal. [12,13].

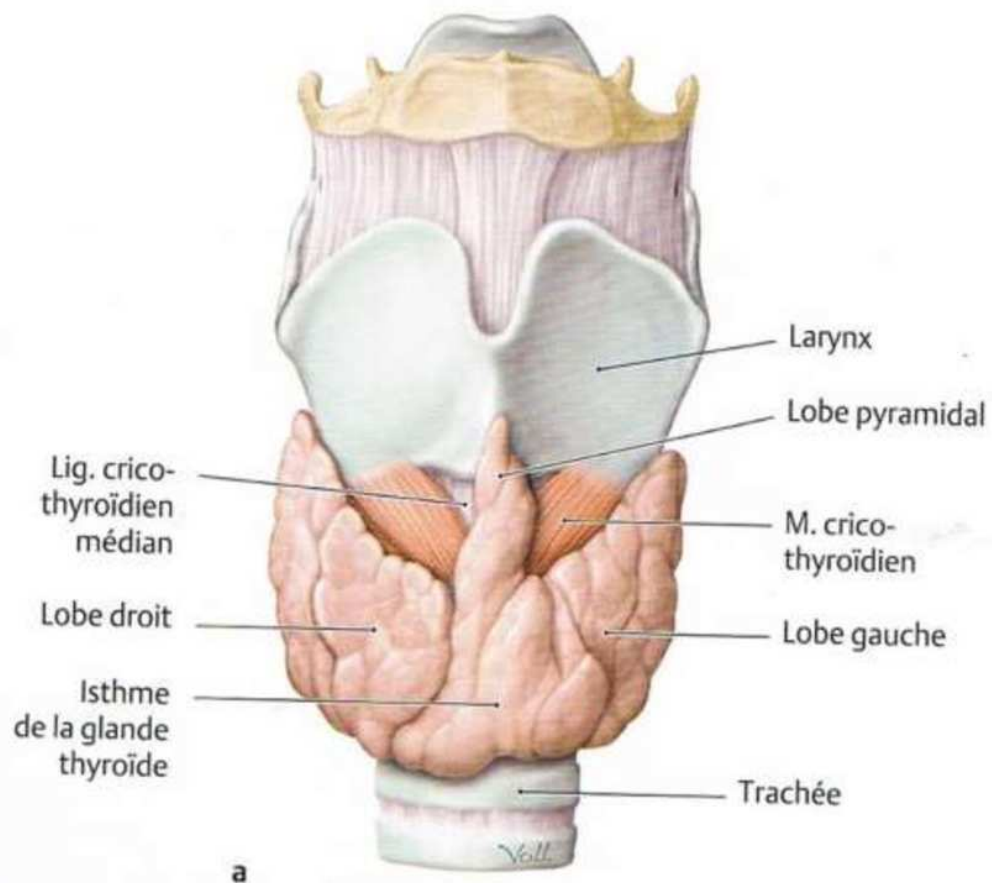


Figure 1: La glande thyroïde [13].



## Histologie :

### Macroscopie :

La glande thyroïde est formée de deux lobes dont chacun a la forme d'une pyramide triangulaire au sommet effilé et d'une base arrondie, sa coloration est rose, sa consistance est molle, avec une surface légèrement mamelonnée, mesurant 6 à 8 cm en hauteur au niveau de ses lobes et 1 à 2 cm au niveau de l'isthme. Son poids normal est compris entre 25 à 30 grammes, son volume est variable en fonction de l'âge et de la grossesse ; en effet, son volume diminue avec l'âge et augmente lors de la grossesse. [12,13,14].

### Microscopie :

La glande thyroïde est entourée d'une capsule conjonctive formée d'une lame interne et d'une lame externe, entre les deux se trouve un plan de clivage.

La lame interne envoie des expansions conjonctivo-vasculaires qui divisent aussi la glande en lobules. Chaque lobule est fait de vésicules dont la paroi est formée par une seule couche de cellule remplie de colloïdes, séparées les uns des autres par un tissu conjonctif riche en réticuline et très vascularisé.

L'épithélium des vésicules est variable :

- Pavimenteux : cellules aux repos .
- Cylindrique : cellules en activité.

Il existe deux types de cellules thyroïdiennes ou cellules vésiculaires :

- Thyrocytes : synthèse de protéine avec REG au pôle basal, grains de sécrétions et microvillosité .
- Cellules C ou cellules claires : situées au pôle apical ou en amas entre les vésicules. [12,13,14].

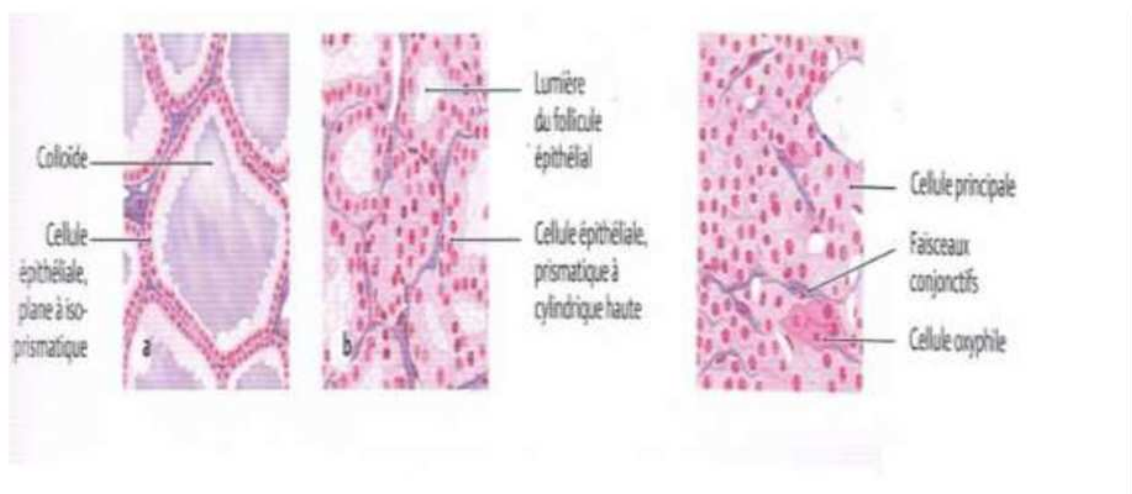


Figure 2:histologie de la glande thyroïde[13]

## 1.2 Vascularisation :

### Artérielle :

La glande thyroïde est richement vascularisée et a l'un des débits sanguins les plus élevés par gramme de tissu de tous les organes du corps. [13]. L'irrigation artérielle est assurée par trois branches : artère thyroïdienne supérieure, inférieure et moyenne :

- Artère thyroïdienne supérieure : première branche de l'artère carotide externe qui atteint la glande cranialement et dorsalement puis se divise en trois rameaux : interne, postérieur et externe.
- Artère thyroïdienne inférieure : branche longue provenant du tronc thyro-cervical, elle rejoint la glande caudalement .
- Artère thyroïdienne moyenne (ima) : inconstante, naît de la crosse aortique ou du tronc brachio-céphalique et se termine dans l'isthme.

Par leurs anastomoses sus-sous isthmiques et postérieures, ces artères constituent un véritable cercle artériel et participent également à la vascularisation des parathyroïdes. Lors d'une thyroïdectomie, les artères rejoignant la glande à droite et à gauche doivent toujours être liées. [12,13,15].

### Veineuse :

Les veines thyroïdiennes se forment à la surface du corps de la thyroïde, le plexus thyroïdien :

- Veine thyroïdienne supérieure : elle donne sur le pôle supérieur du lobe et se jette dans la veine jugulaire interne .
- Veine thyroïdienne inférieure : se détache du pôle inférieur du lobe et du bord inférieur de l'isthme pour se drainer dans la veine brachio-céphalique gauche .
- Veine thyroïdienne moyenne : inconstante, elle se jette dans la veine jugulaire interne et est transversale sur un lobe de taille normale. [12,13,15].

## 1.3 Innervation :

Le corps de la thyroïde reçoit :

- Une innervation sympathique par des rameaux vasculaires des ganglions cervicaux supérieurs moyens accompagnant l'artère thyroïdienne supérieure et inférieure .
- Une innervation parasympathique : par des filets des nerfs laryngés supérieurs et inférieurs.

Le nerf laryngé inférieur ou le récurrent gauche est une branche du nerf vague qui passe en arrière de la glande thyroïde.

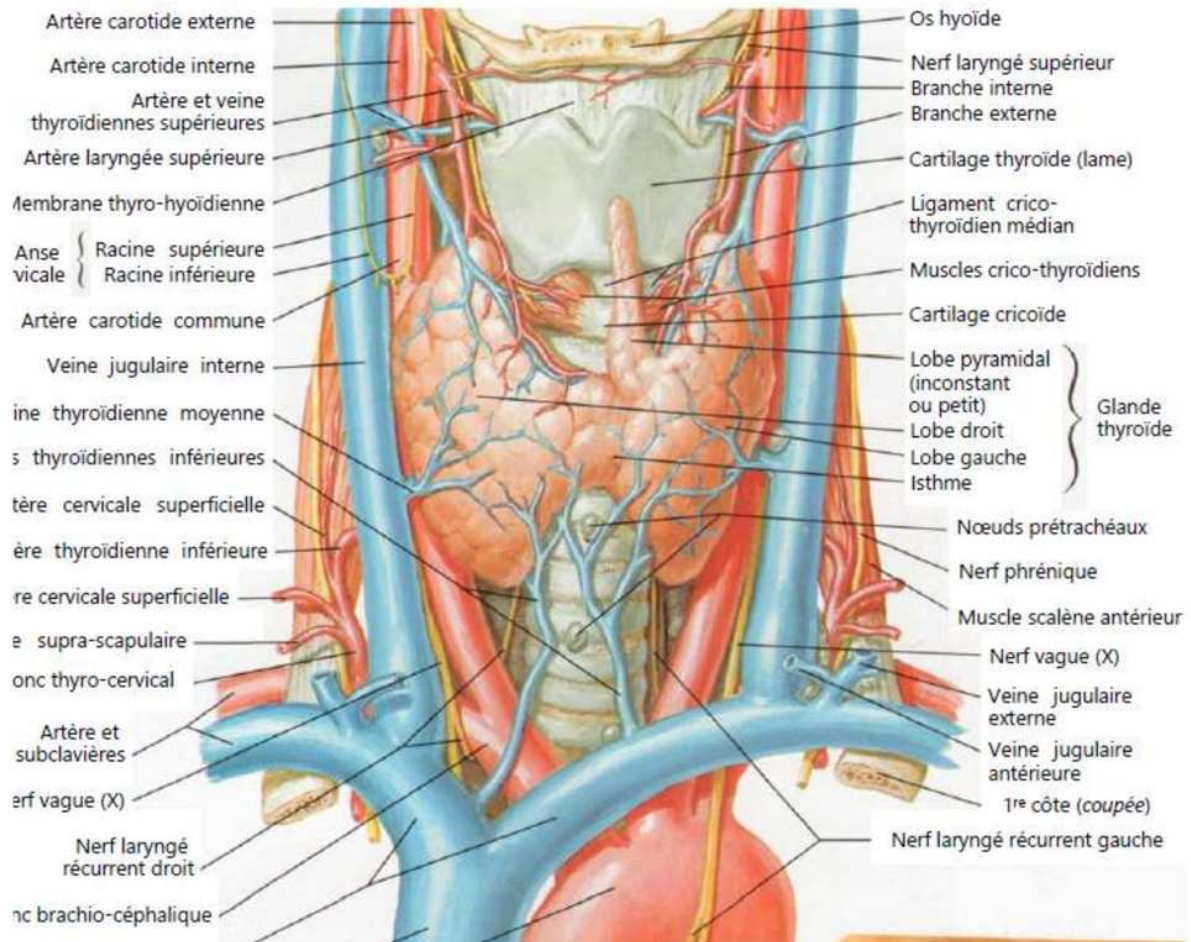


Figure 3: La vascularisation et l'innervation de la glande thyroïde

(Atlas d'anatomie humaine 4<sup>ème</sup>  
édition FRANK H. NETTER , MD )

## 1.4 Drainage Lymphatique :

On distingue deux drainages lymphatiques :

- Superficiel : suit les veines jugulaires internes et externes .
- Profond : trois parties,
  - Les collecteurs médians (supérieurs) : ils drainent la partie supérieure de l'isthme et la partie adjacente des lobes thyroïdiens, puis ils vont se drainer dans les ganglions supérieurs de la chaîne jugulaire interne . Les médians inférieurs drainent la partie inférieure de l'isthme pour gagner les ganglions prétrachéaux ; [16,17].
  - Les collecteurs latéraux : ils se dirigent vers les ganglions inférieurs et externes de la jugulaire interne .Pour ce faire, ils passent par l'arrière de la veine jugulaire interne ;
  - Les collecteurs postérieurs : ils drainent vers la chaîne récurrentielle et les ganglions retro-pharyngé latéraux. [16].

## 1.5 Physiologie de la glande thyroïde :

Les principales hormones thyroïdiennes sont la thyroxine (**T4**) et la tri iodothyronine (**T3**). Ce sont des acides aminés contenant de l'iode et dont la synthèse dépend de façon critique de l'apport exogène de ce dernier

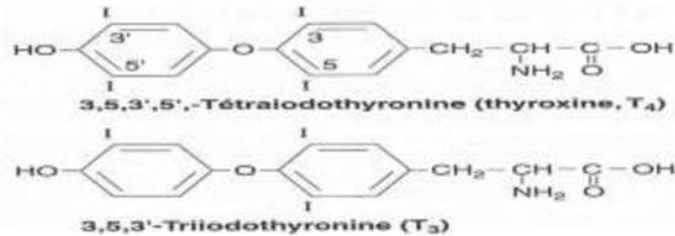


Figure 4 : les hormones thyroïdiennes[ 12].

### Biosynthèse des hormones thyroïdienne :

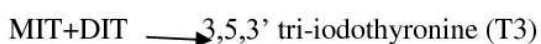
1. L'apport d'iode : le corps humain ne possède pas d'iode sous forme de réserve, il l'obtient par les apports alimentaires en tant qu'iode organique qui se transforme en iodure. L'apport minimal pour maintenir une activité thyroïdienne normal est de 150 mg/j.

2. Captation de l'iodure par le thyrocyte : la membrane basolaterale des thyrocytes contient un symport (SNI) qui transporte activement 2 ions  $\text{Na}^+$  et un ion  $\text{I}^-$  (iodure) dans la cellule à chaque cycle et cela de façon saturable.

3. La formation de la thyroglobuline : il s'agit d'une glycoprotéine formée de deux sous-unités polypeptidiques de poids moléculaires de 660KDA, elle est synthétisée dans les thyrocytes et sécrétée dans le colloïde par exocytose.

4. L'oxydation des iodures et iodation de la thyroglobuline : une fois captée par les thyrocytes, l'iodure ( $\text{I}^-$ ) est oxydée en iode ( $\text{I}_2$ ) grâce à la thyroperoxydase. Une fois oxydée, l'iode se fixe sur la thyroglobuline par ces radicaux tyrosyls et aboutit à la formation du **Mono-Iodo-Thyrosine (MIT)**. La MIT est iodée sur le carbone 5 pour former l'iodothyrosine (DIT).

5. Couplage des résidus : l'iodothyrosine est catalysée par thyroperoxydase



#### 6. Stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes produites restent fixées à la thyroglobuline iodée qui est une forme de réserve des hormones dans le colloïde. En cas de besoin le colloïde est phagocyté par l'apex de thyrocytes par endocytose ou elle va être dégradée par les lysosomes aboutissant à la décharge de T3 et T4 dans le cytosol puis dans les capillaires.

#### 7. Désiodation des MIT et des DIT et recyclage de l'iodure :

La MIT et la DIT ne sont pas secrétées ; elles sont désiodées par une iodo-thyrosine-désiodase .C'est un mécanisme qui permet de récupérer l'iode et les thyrosines et les recycler pour un autre cycle.

#### 8. Transport de la glande aux tissus :

Se fait par liaison réversible avec des protéines plasmatiques ; thyrosine binding protéine (TBP), préalbumine (transthyretine : TTR) et albumine. Seule la forme libre de l'hormone pénètre dans la cellule. [12].

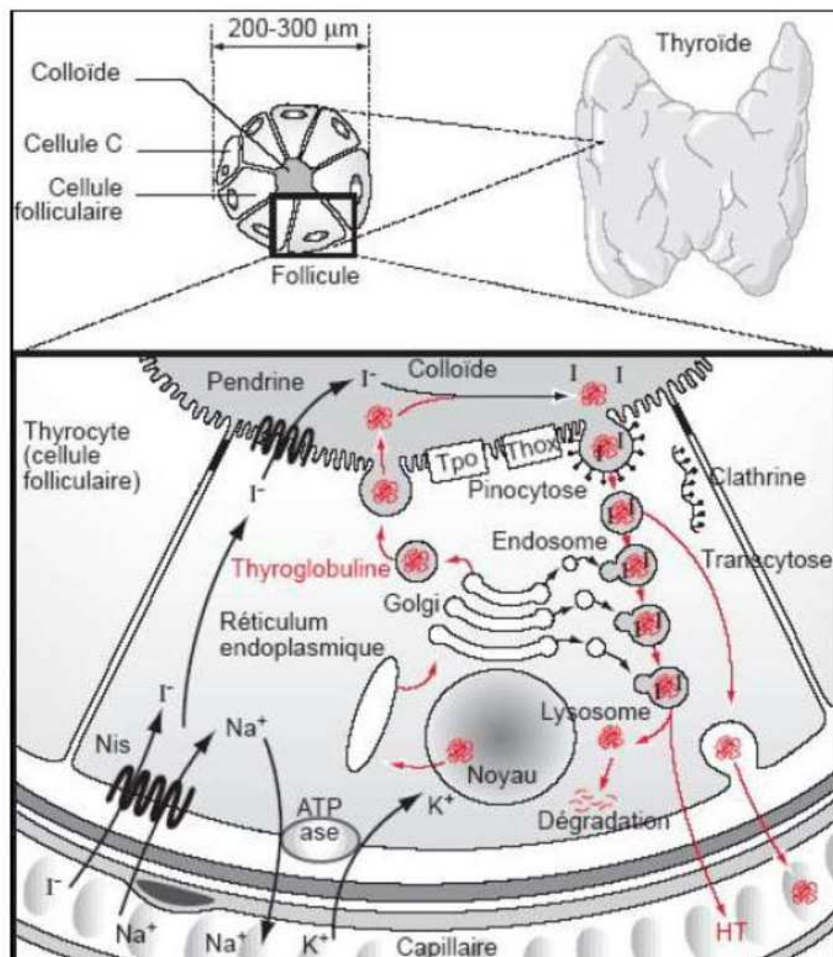


Figure 5: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes ( Vlaeminck-Guillem V Structure et physiologie thyroïdiennes Encycl Med Chir Endoc, 2003.1: 10-002-B-10.)

## 1.6 Effets des hormones thyroïdiennes :

Les effet des hormones sur :

- Système nerveux central :  
les premiers mois de vie : maturation et mise en place des connexions neuronales et la myelinisation  
chez l'adulte :ils ont un effet sur le fonctionnement du système nerveux central)
- Croissance et développement du squelette :
- nécessaire à la maturation et la différenciation osseuse . Durant la période post-natale, elles deviennent indispensables à la croissance osseuse et continuent de contrôler la maturation et la différenciation.

### Effet métabolique :

La T3 et la T4 augmentent la consommation d'o<sub>2</sub> et la thermogénèse . A dose physiologique, elles potentialisent l'action hyper glycemiante de l'adrénaline et les effets de l'insuline sur la synthèse de la glycogénèse et sur l'utilisation du glucose (les hormones thyroïdienne inhibent l'action de l'insuline en accélérant sa dégradation).Les hormones thyroïdiennes régulent le métabolisme lipidique ; c'est-à-dire la synthèse des lipides, leur métabolisation et leur catabolisme .En effet, l'excès d'hormones provoque une diminution des réserves lipidiques et des taux plasmatiques de triglycérides phospholipides et cholestérol (elles exercent un effet hypocholestérolémiant). Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique.

### Effet tissulaire :

Au niveau cardiaque, les hormones thyroïdiennes exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif. Elles contrôlent également la contraction et le métabolisme de la créatine, ces derniers favorisent aussi le transit sur le tube digestif. [12].

## 1.7 Régulation de la fonction thyroïdiennes système :

### l'axe hypothalamo-hypophysaire :

La fonction thyroïdienne est essentiellement régulée par des variations de la concentration de la TSH hypophysaire et de la TRH hypothalamique . L'hypothalamus secrète la TRH qui active la sécrétion par l'hypophyse de la TSH qui va stimuler la synthèse et la libération de T3 et T4 par la thyroïde. Elle a également un effet sur la croissance thyroïdienne. La sécrétion de la TSH est soumise à 2 rythmes : nyctéméral (maximum à 23h et minimum à 11h) et circannuel (maximum printemps et minimum automne). [12,18].

D'Autre part, la sécrétion de la TSH est inhibée par un rétrocontrôle négatif exercé par la T3 et T4 libres circulantes. [19,20].

Autorégulation thyroïdienne : à fortes doses, l'iode joue le rôle d'un inhibiteur de la synthèse des hormones thyroïdiennes. [12].

# **CHAPITRE II :**

# **LE CANCER THYROÏDIEN**



## 2.1 Le cancer de la thyroïde :

Le cancer de la thyroïde est l'un des principaux cancers endocriniens. Dans 95% des cas, il se présente sous la forme d'un nodule thyroïdien qui est souvent associé à goitre dit « multi nodulaire ». [15].

La plupart des cancers conservent au microscope un aspect qui ressemble à celui du tissu thyroïdien normal, même certaines propriétés des cellules folliculaires normales (la production de la thyroglobuline et la fixation de l'iode radioactif); c'est pour ça ces cancers sont appelés des cancer différencié, ils ont généralement une évolution lente et un bon pronostic ce groupe englobe les deux types principaux :Le cancer papillaire et les cancer folliculaire :

### Cancers papillaires :

C'est la lésion maligne la plus fréquente, 70-90 %, selon les séries statistiques [16,18,21]. Il est composé de cellules folliculaires, et est défini par son architecture papillaire et/ou des anomalies nucléaires typiques. Les papilles centrées par un axe conjonctivo-vasculaire, des structures vésiculaires sont très souvent associées. Les noyaux sont volumineux, ovoïdes ou à contours anguleux. On retrouve les mêmes rainures et inclusions cytoplasmiques éosinophiles que sur l'examen cytologique [18].La chromatine est condensée, le centre du noyau prenant un aspect clair. Les noyaux semblent souvent se recouvrir partiellement. Calcosphérites, métaplasie malpighienne et stroma fibreux vont souvent compléter l'aspect histologique

Les métastases sont essentiellement ganglionnaires et se développent dans les ganglions proches de la thyroïde puis dans les plus éloignées. Les métastases à distance sont rares et siègent au niveau des poumons.

Tous les carcinomes papillaires sont très lymphophiles. Selon l'OMS ceux moins de 1 cm sont considérés comme des micro cancers papillaires. Dans certains cas des problèmes de reconnaissance peuvent se poser et nécessiter un complément immunohistochimique[21].

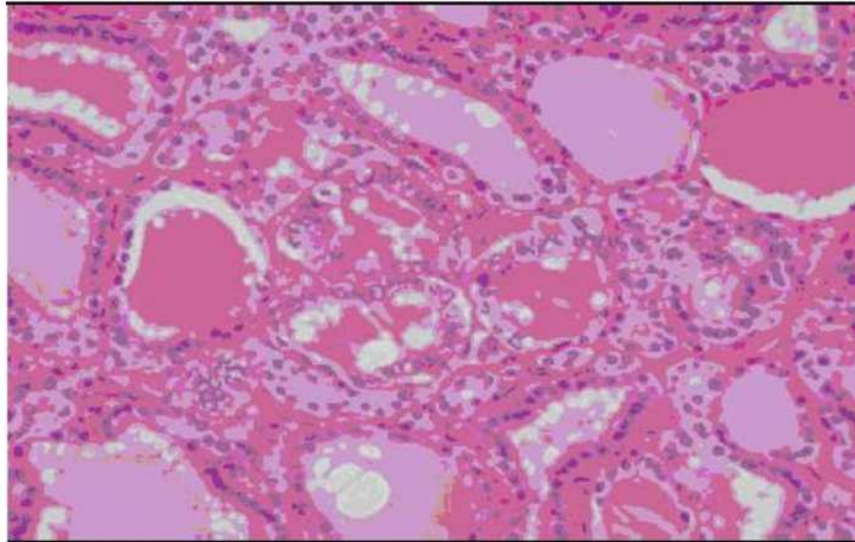


Figure 6 : Coupe histologique d'un un carcinome papillaire (coloration par l'hématoxyline-éosine-safran) [21].

### **Cancers folliculaire :**

Il est bien plus rare : 5-15 %. Il s'agit d'une tumeur maligne constituée de cellules folliculaires n'ayant pas les caractéristiques nucléaires des carcinomes papillaires [10, 33]. Les deux formes principales sont la forme à invasion minime et la forme largement invasive. La distinction et donc le diagnostic de malignité reposent sur l'identification d'une invasion capsulaire ou vasculaire. Un variant oxyphile est également décrit (plus de 75 % de cellules oxyphiles). Certains carcinomes vésiculaires pourraient provenir de l'évolutivité d'un adénome folliculaire [18,21].

Les métastases ganglionnaires sont rares. Les métastases à distance sont peu fréquentes et siègent au niveau du squelette et des poumons.

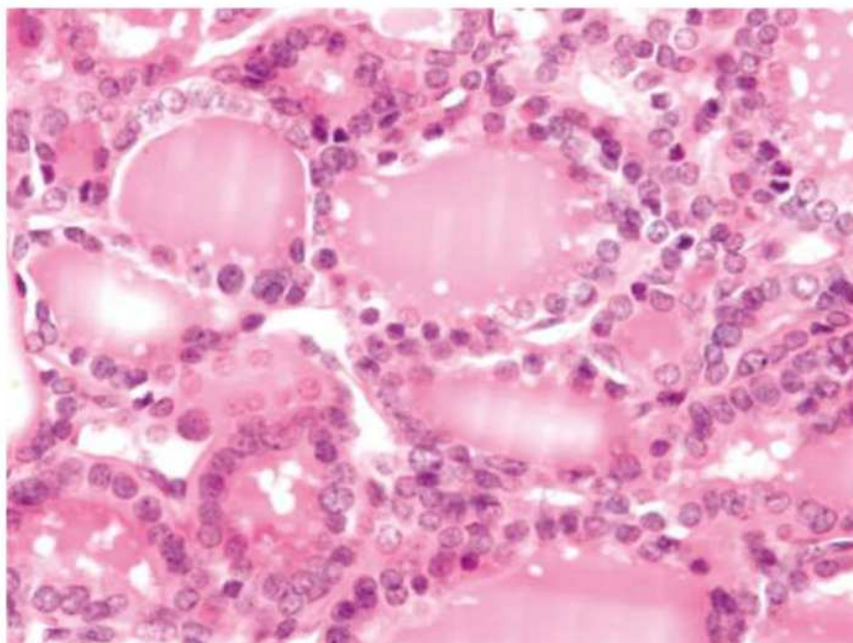


Figure 7 : Coupe histologique d'un un carcinome folliculaire (coloration par l'hématoxyline-éosine-safran) [21].

## Cancers indifférenciés ou anaplasiques :

Ce carcinome se présente cliniquement comme une tuméfaction d'évolution rapide de la région cervicale et se développe classiquement sur une lésion préexistante ancienne. D'un point de vue architectural, les cellules sont isolées ou regroupées en larges placards [16]. Leur évolution est très rapide et correspond à un très mauvais pronostic.

Ils conservent peu de caractéristiques fonctionnelles, la fixation de l'iode radioactif étant absente et la production de la thyroglobuline est faible. Ils sont heureusement rares et surviennent souvent chez les sujets âgés. Leur traitement repose sur la chirurgie et sur l'association de la chimiothérapie et de la radiothérapie. [16,18].

## Les cancers médullaires (CMT) :

Il est également rare : 4-8 %. Il est développé aux dépens des cellules parafolliculaires qui sécrètent la calcitonine. Le plus souvent, dans deux tiers des cas, il s'agit d'une affection sporadique. Ces cancers produisent la calcitonine et ne fixent pas l'iode  $^{131}$ .

Les métastases ganglionnaires cervicales présentes chez 90% des patients, et un potentiel métastatique à distance (foie, poumons ..). [16,18,21]

## 2.2 Classification TNM :

Tableau 1: Classification anatomo-pathologique des cancers thyroïdiens (OMS 2004) :

T	TUMEUR PRIMITIVE
Tx	Non évalué
T1	Tumeur de diamètre <2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
T2	Tumeur de diamètre >2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
T3	Tumeur de diamètre >4 cm ou avec extension extrathyroïdienne minimale
T4	Tumeur dépassant largement la capsule thyroïdienne -T4a vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent -- T4b vers aponévrose pré-vertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide
N	ADENOPATHIES REGIONALES
Nx	Non évalué
N0	Absence de métastases ganglionnaires
N1a	Adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou
N1b	Adénopathies métastatiques régionales, cervicales, uni, bi ou controlatérales ou médiastinales supérieures
M	METASTASES
M1	Absence de métastases
M2	Présence de métastase(s)

-**Très faible** : pT1 (sous-groupe  $\leq 1$  cm) Uni focal, N0-Nx

-**Faible** : pT1 (sous-groupe  $>1$  cm et  $< 2$  cm) ou pT2 N0-Nx ou pT1 N0-Nx, multifocal

-**Elevé** : Tout pT3 et pT4 ou tout pT N1, ou tout M1 Histologie agressive ou angio-invasion massive Résection tumorale macroscopique incomplète [15].

### -Le degré de différenciation :

GX - on ne peut pas se prononcer sur le degré de différenciation

G1 - bien différencié

G2 - modérément différencié

G3 - mal différencié

G4 - non différencié[15].

## 2.3 Les différentes altérations génétiques qui se manifestent dans le CPT

### La mutation de BRAF

La mutation BRAF est un marqueur spécifique des CPT, on peut jamais la retrouver ni dans les carcinomes folliculaires ni dans les tumeurs bénignes de la thyroïde. Les mutations activatrices sur le gène BRAF sont les altérations génétiques les plus communes des carcinomes papillaires de la thyroïde (CPT). La plupart de ces mutations survient sur le nucléotide 1799 et résultent de la substitution d'une valine par une glutamine sur le résidu 600 (V600E). ce qui conduit à l'activation constitutive de la kinase BRAF, une stimulation chronique de la voie MAP kinase, et apparaît tumorigénique pour les cellules thyroïdiennes. Il existe d'autres mutations du gène BRAF dans certains CPT associés à des antécédents d'exposition à des radiations ionisantes ou dans des types histologiques rares. [22].

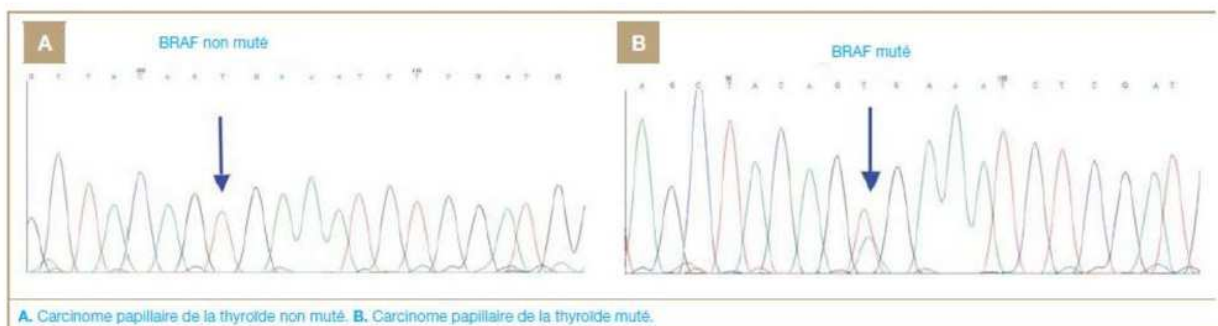


Figure 8 : Détection de la mutation BRAFV600 par séquençage direct. . [22].

### Le réarrangement du GENE RET/PTC

On peut également trouver d'autre altération génétique dans le CPT comme Le réarrangement de RET/PTC. Ce réarrangement est formé par la fusion entre la portion 3' du récepteur tyrosinekinase RET et la portion 5' de plusieurs autres gènes. Les deux réarrangements les plus communs, RET/PTC1 et RET/PTC3 sont des inversions paracentriques, *puisque* RET et son partenaire de fusion, H4 ou

NCOA4 (ELE1, RFG), résident sur le bras long du chromosome 10. RET/PTC2 et neuf autres types identifiés de RET/PTC sont tous des translocations inter-chromosomiques. Toutes les fusions contiennent le domaine tyrosine kinase intact de RET et permettent à la protéine chimérique RET/PTC d'activer la cascade RAS-RAF-MAPK, initiant ainsi la tumorigenèse. Le réarrangement de RET/PTC est détecté dans environ 20 % des cas sporadiques de CPT de l'adulte.

Il est important de signaler que la distribution topographique du réarrangement de RET/PTC à l'intérieur de la même tumeur est très hétérogène allant d'une atteinte quasi complète de toutes les cellules tumorales (« RET/PTC dit clonal ») jusqu'à une détection observée dans seulement quelques cellules tumorales (« RET/PTC dit non clonal »). . [22].

### La mutation de RAS :

Les mutations du gène RAS ne sont pas spécifiques d'un type particulier de tumeur de la thyroïde et sont ainsi observées dans les CPT, les carcinomes et les adénomes folliculaires. Les mutations surviennent sur HRAS, KRAS et NRAS.

Dans sa forme inactivée, la protéine RAS est liée au guanosine-diphosphate. Après activation, la protéine RAS se dissocie de la guanosine-diphosphate et se lie ainsi au guanosine triphosphate (GTP), activant la voie MAPK et d'autres voies de signalisation, comme la voie PI3K/AKT.

Les points de mutation dans le domaine spécifique du gène RAS augmentent l'affinité de la protéine RAS-GTP pour le GTP (mutation dans les codons 12 et 13) ou bien inactivent sa fonction auto-catalytique GTPase (mutation dans le codon 61). La résultante de ces mutations est que la protéine mutée devient activée de façon permanente et stimule de façon chronique les cibles situées en aval. En pathologie thyroïdienne, les mutations affectant le codon 61 de NRAS et HRAS sont les plus fréquentes dans les CPT. . [22].

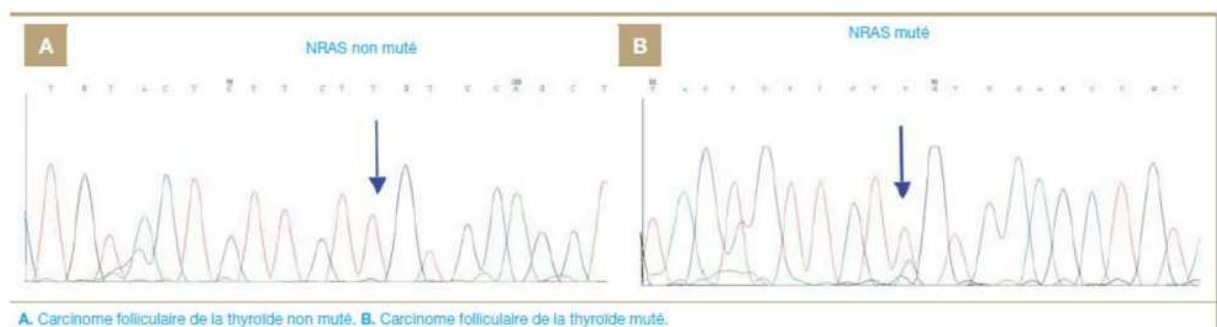


Figure 9: la détection de la mutation NRA par séquençage direct. [22].

## 2.4 Les facteurs de risques du cancer de la thyroïde :

- L'exposition aux radiations ionisantes est le facteur de risque le plus fréquent L'irradiation favoriserait le survenue de cancer de la thyroïde comme le laissent supposer les travaux menés autour des catastrophes de Tchernobyl, d'Hiroshima et de Nagasaki , et chez les patients ayant subi une irradiation externe a visé médicale de la tête et du cou . [23].
- Les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde.
- Les antécédents de pathologie thyroïdienne bénigne ; de nombreuses études cas-témoins montrent que la présence de goitre ou de nodules thyroïdiens est associée à un risque accru de cancer de la thyroïde avec un risque relatif élevé supérieur
- Les facteurs hormonaux : le cancer de la thyroïde est deux a trois fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme , l'augmentation du risque avec le nombre de grossesses est un facteur fréquemment observé . [15,23].
- Les facteurs nutritionnels : la carence en iode pourrait favoriser la survenue de cancer vésiculaire alors que des apports élevés diode pourraient augmenter le risque de cancer papillaire[5].

Certains médicaments sont suspectés ( pentobarbitol . griséofubrine .....).. [15].

## 2.5 Circonstance de découverte du cancer de la thyroïde:

Le cancer de la thyroïde peut engendrer les signes et symptômes suivants :

- masse à la partie antérieure et inférieure du cou
- voix enrouée
- difficulté à avaler
- difficulté à respirer
- ganglions lymphatiques du cou enflés
- toux persistante qui n'est pas due à un rhume
- mal de gorge qui n'est pas dû à un rhume
- douleur au cou qui persiste

## 2.6 diagnostic :

Le diagnostic d'un carcinome papillaire débute par :

### L'examen clinique

- L'anamnèse l'interrogatoire du patient le médecin recherche :

le sexe, l'âge , les facteurs de risques , les antécédents personnels médicaux et chirurgicaux et les antécédents familiaux .

- Les circonstances de découverte : ( le début , évolution ,des symptômes .)
- L'inspection : Le médecin observe l'aspect du cou , le volume et la présence des nodules
- Les palpations .

### **Bilan biologique :**

Bilan thyroïdien est systématiquement demandé par le médecin, cela est réalisé à partir d'une prise du sang .

Ce dernier ne permet pas de préjuger de la nature maligne ou bénigne du nodule mais ces analyses fournissent des renseignements sur le fonctionnement de la glande thyroïde , durant ce bilan la concentration des différentes hormones thyroïdiennes (principalement , T4 ) et l'hormone qui les contrôle (TSH) est mesurée.

### **Dosage de TSH :**

La thyrotropine (TSH) est une hormone hypophysaire qui par son action sur la thyroïde, joue un rôle essentiel dans la régulation des taux normaux circulants des hormones thyroïdiennes T4 et T3.

L'intervalle de TSH normale :0.400-4.00uIU/mL.

### **Dosage de T4 :**

La principale hormone thyroïdienne la thyroxine T4 circule presque entièrement sous forme liée a des protéines de transport, cependant, la concentration de T4 libre est une meilleure indication de l'état thyroïdien que la concentration de T4 totale

L'intervalle de T4 libre normal : 11.5 - 22.7 pmol/L.

Si la T4 libre sérique reflète l'activité sécrétoire de la glande thyroïde, la TSH constitue un indicateur des effets biologiques des hormones circulantes. Ces deux paramètres apportent des informations complémentaires sur la normalité de la glande et de sa fonction, mais la TSH est l'indicateur le plus sensible pour évaluer un dysfonctionnement thyroïdien car une variation minimale de la T4 libre provoque une réponse très amplifiée de la TSH[18,24]. Cependant, il faut prendre en compte ,en cas de traitement substitutif, que la réponse de la TSH se produit avec un temps de latence important [16].

### **L'échographie :**

L'échographie apporte des informations très précieuses sur les caractéristiques du nodule et du reste du parenchyme thyroïdien. Les nodules, s'ils sont isolés, hypoéchogènes, hyper vasculaires, sans halo complet, en périphérie sont particulièrement suspects. La présence de micro calcifications est suggestive des calcosphérites, que l'on observe dans les cancers

papillaires. L'examen peut détecter d'éventuelles adénopathies. [Figure 9]. Elle est nécessaire pour guider la cytoponction des nodules difficiles ou impossible à palper. [15].

Les critères de malignité d'un nodule sont: une taille supra centimétrique ; un caractère solide et/ou hypoéchogène ; des microcalcifications intranodulaires ; des contours irréguliers et flous une vascularisation centrale ; une rupture du halo clairpériphérique ou la présence d'une adénopathie [ 16,18,24,25,26].

Lorsque le nodule mesure plus de 1cm de diamètre et qu'une origine maligne n'est pas écartée par l'échographie le médecin oriente le patient vers la cytoponction



Figure 10: image échographique d'un nodule thyroïdien. [15].

### La cytoponction sur nodule :

L'examen se fait par ponction du nodule (sans anesthésie) avec une aiguille très fine, puis aspiration et étalement sur lame. Si le nodule est difficile à palper la ponction doit être guidée par échographie. La cytoponction est le meilleur examen pour distinguer un cancer d'un nodule bénin (spécificité et sensibilité >95%). Très performante pour le carcinome papillaire (grâce aux anomalies nucléaires), elle peut être prise en défaut dans les carcinomes vésiculaires, et médullaires. Quatre résultats sont possibles : bénin (environ 70%), malin (environ 5%), suspect (environ 10%) et non informatif (environ 15% : la cytoponction n'a pas ramené suffisamment de cellules). Les résultats malins et suspects conduisent à une thyroïdectomie, les non informatifs doivent être ponctionnés sans délai. Par principe les nodules dits bénins seront reponctionnés une fois, dans un délai d'un an. . [15,27].

Lorsque la malignité des nodules est confirmée une opération chirurgicale est proposée c'est l'analyse du nodule retiré pendant la thyroïdectomie qui permet de confirmer avec certitude le diagnostic du cancer



## 2.7 Traitement

### La chirurgie :

La **thyroïdectomie totale**, c'est-à-dire l'ablation de toute la glande thyroïde, est aujourd'hui l'intervention chirurgicale recommandée pour toutes les tumeurs malignes avérées, l'objectif étant l'élimination de tous les tissus thyroïdiens. ce geste donne un taux de récurrence loco régionale plus faible qu'un geste unilatéral. L'intervention chirurgicale se déroule sous anesthésie générale avec intubation pour permettre la respiration du patient. Elle n'entraîne pas de perte sanguine notable et n'exige donc pas de transfusion de sang. L'incision se fait à la base du cou, horizontalement. La durée de l'intervention est de une à deux heures.

Dans les cancers papillaires le geste thyroïdien est complété parfois d'un curage ganglionnaire cervical homolatéral, récurrentiel et sus-claviculaire systématique, jugulo-carotidien haut si le précédent est positif ou si il y a des adénopathies palpables dans cette région. Dans les cancers vésiculaires ou l'invasion lymphatique est plus rare le curage ganglionnaire est moins systématique et guidé sur les éventuelles adénopathies palpables. Dans tous les cas le curage bilatéral n'est nécessaire que si le cancer est bilatéral.

Lorsqu'il y a eu thyroïdectomie totale, le geste est complété par une destruction (totalisation) isotopique à l'iode 131[15,27,28,29].

### Destruction isotopique à l'iode 131 :

L'iode 131 est un isotope radioactif qui émet des rayonnements en se désintégrant.

À l'intérieur de l'organisme, il se comporte de la même façon que l'iode stable qui se trouve dans la nature et se fixe dans les tissus thyroïdiens. Les rayonnements émis permettent à la fois de localiser les tissus thyroïdiens et d'agir localement pour les détruire

Cette irradiation se fait généralement un mois après la chirurgie (la dose est en général 100 mCi), sans avoir donné de traitement substitutif. En effet le patient est alors en hypothyroïdie avec TSH élevée, ce qui stimule la captation de l'iode des résidus cervicaux et des éventuelles métastases (on rappelle que les cellules carcinomateuses sont généralement sensibles à la TSH). L'administration d'Iode 131 après chirurgie permet de révéler d'éventuelles métastases locorégionales ou à distance passées inaperçues avant la chirurgie. Lorsque ces métastases sont de petites tailles, l'iode 131 permet également de les traiter. Si elles sont de grande taille il faut discuter une nouvelle chirurgie, éventuellement radioguidée[12,30].

### Mode d'administration :

Au départ, la gélule d'iode radioactif est apportée dans un récipient protégé par du plomb. Il faut être à jeun trois heures avant la prise. Une boisson chaude non laiteuse est alors proposée pour favoriser l'absorption du produit radioactif, puis le patient reste à jeun pendant 3 heures. Par la suite, il lui sera conseillé de boire abondamment pour favoriser l'élimination urinaire et limiter la rétention d'iode

radioactif par les tissus sains, et de mâcher du chewing-gum et bonbons acidulés tout en buvant de l'eau citronnée pour entretenir la salivation et protéger les glandes salivaires. La perte de goût est fréquente mais transitoire.

Cependant, l'iode 131, rappelons- le, ne doit pas être administré aux femmes enceintes. De même, un délai d'au moins 6 mois après traitement doit être respecté avant d'engager une grossesse.

### **Traitement freinateur par levothyroxine :**

Le traitement chirurgical et/ou isotopique est suivi d'un traitement médical freinateur par levothyroxine (LT4) sa durée d'action est suffisamment longue pour qu'on puisse se contenter d'une seule prise quotidienne, le matin à jeun, au moins 20 minutes avant le petit déjeuner. En effet, l'absorption de la thyroxine par le tube digestif est diminuée d'un tiers par la présence d'aliments.,: il s'agit donc d'administrer de la LT4 non pas seulement à une dose substitutive qui remplace la sécrétion thyroïdienne après thyroïdectomie, mais à une dose suffisante pour freiner la sécrétion de TSH (TSH <0,1 uUI/ml) : il est donc nécessaire de donner une dose légèrement supérieure à la dose substitutive ; on crée une thyrotoxicose périphérique très modérée. Le but de ce traitement est d'empêcher la stimulation de la croissance d'éventuelles micro métastases (on rappelle une nouvelle fois qu'elles ont généralement des récepteurs à la TSH). Il ne faut pas pour autant mettre les patients en thyrotoxicose franche ; les objectifs sont d'avoir une TSH <0,1 uUI/ml avec T4 libre doit être à la limite supérieure de la normale, ou T3 libre normale. La dose nécessaire de levothyroxine varie de 1,8 à 2,4 ug/kg/j (elle diminue avec l'âge).[12,].

### **La surveillance :**

#### **Dosage de La thyroglobuline (Tg) circulante :**

Les carcinomes thyroïdiens différenciés secrètent de la thyroglobuline, mais pas plus que les thyrocytes normaux. Le dosage de la Tg n'a donc aucun intérêt pour le diagnostic de malignité d'un nodule ; avant thyroïdectomie ce dosage est inutile. Par contre après thyroïdectomie totale (suivi d'une destruction isotopique des reliquats) pour cancer différencié la Tg constitue un excellent marqueur pour le suivi. En effet si le patient a une sécrétion détectable de thyroglobuline alors qu'il n'a plus de thyroïde, c'est qu'il y a une métastase. Pour que le dosage de thyroglobuline soit interprétable il faut s'assurer de l'absence d'anticorps anti- Thyroglobuline, qui peuvent interférer dans le dosage et être à l'origine de faux négatifs. Le dosage d'Anticorps anti thyroglobuline doit donc être demandé systématiquement en même temps que le dosage de la Tg. [12,].

#### **Dosage des AC Anti-TG :**

La recherche des AC anti-TG est très utile sur les échantillons pour lesquels un dosage de thyroglobuline a été prescrit, car ils peuvent interférer dans le dosage de la thyroglobuline.

La recherche des anticorps anti thyroglobuline permet la validation d'un dosage de [31].

Intervalle de l'anti- Tg normale :20-40 IU/ML.

### **Dosage des AC Anti- TPO :**

Les anticorps dirigés contre la thyropéroxydase (TPO) sont des auto-anti-corp dirigés contre une enzyme la peroxydase thyroïdienne, cette enzyme catalyse l'iodination de la tyrosine au niveau de la thyroglobuline durant la biosynthèse de la T3 et de la T4.

Le dosage de ces anticorps peut aider aussi à la décision thérapeutique lorsque la TSH est marginalement élevée et à l'appréciation de l'origine d'une élévation modérée de la calcitonine [18,24].

L'intervalle de l'anti- TPO normale :10.0-35.0IU/ML.

# **CHAPITRE - III :**

# **HOMOCYSTEINE**

### 3.1 Homocystéine :

#### Métabolisme de l'homocystéine :

L'Hcy est un acide amine soufré formé au niveau intracellulaire à partir de la méthionine apportée par l'alimentation.

L'Hcy n'est pas codée génétiquement et est absente des protéines. Elle est synthétisée par toutes les cellules de l'organisme.

Le catabolisme de l'Hcy se produit principalement dans le foie et dans les reins par deux voies : voie de la réméthylation et la voie de la transulfuration. [32].

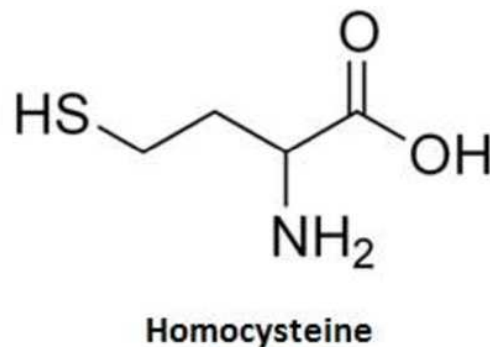


Figure 11: Structure de l'homocysteine

#### Les voies de la reméthylation :

Elles assurent la reméthylation de l'Hcy en méthionine selon deux réactions enzymatiques distinctes. La principale réaction fait intervenir deux enzymes : (5MTHF), donneuse de groupement méthyl. Sa formation est sous la dépendance d'une enzyme, la 5,10-MTHFR et la Méthionine Synthèse (MS) dont le cofacteur est la vitamine B12. Ce transfert du groupe méthyle, qui permet la synthèse de la méthionine, n'est possible qu'en présence de méthyl-cobalamine ; d'où la synergie d'action entre la vitamine B9 et la vitamine B12.

La deuxième réaction se déroule en grande partie au niveau du foie. Elle est de faible activité, et fait intervenir une enzyme hépatique, la bêtaïne-homocystéine méthyltransférase. La bêtaïne est la molécule donneuse de groupement méthyl. L'importance relative de ces deux voies de reméthylation varie en fonction du tissu considéré et du statut protéique. En cas d'apport protéique excessif la voie de la transulfuration est favorisée, à l'inverse en cas de déficit protéique, la voie de la reméthylation est favorisée afin de maintenir un pool cellulaire suffisant en méthionine [33].

### La voie de la transulfuration :

La majorité d' Hcy n'est pas reméthylée mais catabolisée en cystéine par la voie de la transulfuration. Cette voie permet à la méthionine, d'apporter un atome de soufre pour la formation de cystéine. L'activation de la méthionine en S-Adénosyl-L-Méthionine (SAM) se fait sous l'influence de la Méthionine-Adénosyl-Transférase (MAT). La SAM, principal donneur de groupement méthyl de l'organisme, cède ensuite ce groupement pour donner naissance à la S-Adénosine-L-Homocystéine (SAH). Cette molécule est hydrolysée en adénosine et en homocystéine par la S-Adénosyl-L-Homocystéine Hydrolase. Sous l'influence de la (CBS), l'Hcy se condense ensuite avec la sérine pour former la cystathionine, elle-même clivée et désaminée en cystéine et en  $\alpha$ -céto butyrate (par la Cystéine  $\gamma$  Lyase [CGL]). Ces deux réactions nécessitent la présence d'un cofacteur enzymatique, le phosphate de pyridoxal ou vitamine B6[34].

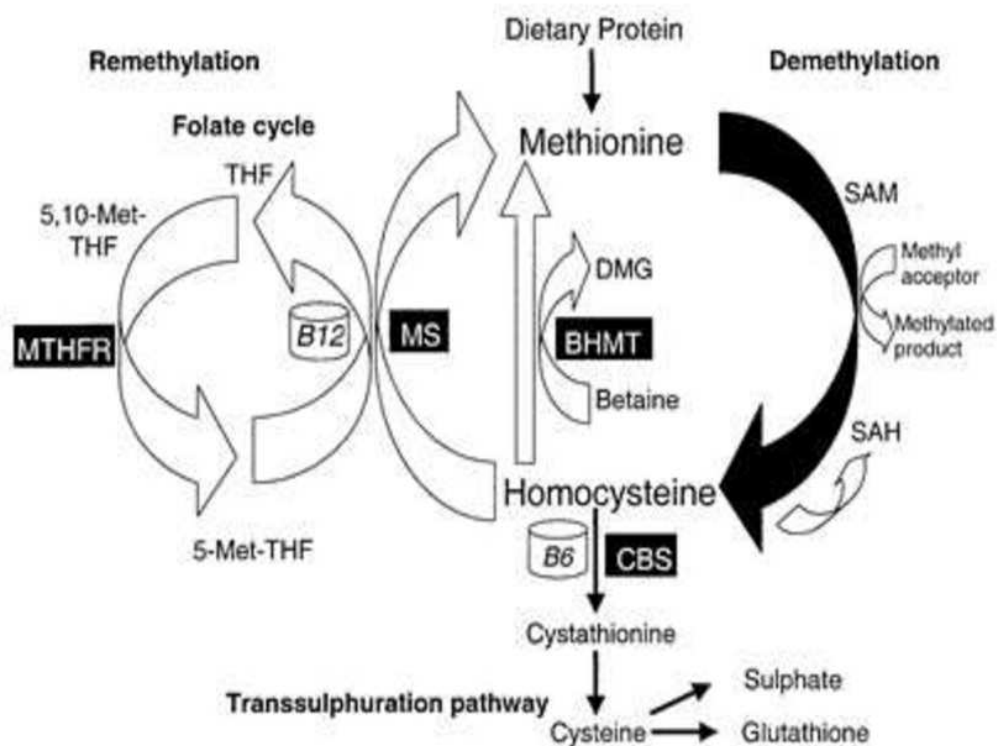


Figure 12: Métabolisme de l'homocystéine (D'après Lawrence de Koning et al., 2003) [35].

### 3.2 Les différentes formes physicochimiques d'homocystéine circulantes :

La présence de groupement sulfhydryle rend l'Hcy sensible aux réactions d'oxydation au pH physiologique et entraîne la formation de ponts disulfure avec d'autres thiols ; Dans le plasma humain, elle existe sous forme libre et liée aux protéines. Environ 70 à 80% de l'Hcy plasmatique totale sont liées aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine ; les 20 à 30% restant sont dits « libres », comprenant le disulfure mixte homocystéine-cystéine, des traces d'Hcy (disulfure Hcy-Hcy) et un faible pourcentage (2 à 5%) d'Hcy sous forme réduite.

L'Hcy libérée par traitement par des composés réducteurs est appelée Hcy totale (tHcy) ; c'est elle qui est dosée classiquement [36].

En raison de cette répartition, seulement 20% de l'Hcy plasmatique totale peut être filtrée par le rein. Par ailleurs, la majorité de ces 20% étant catabolisés par les cellules tubulaires, L'excrétion urinaire d'Hcy est très faible (3,5 à 10 µmol/24 heures) [37].

	<b>« REDUITE »</b>	
Homocystéine	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\   \\ \text{-OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-SH} \end{array}$	1 %
	<b>« OXYDÉE »</b>	
Homocystine	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\   \\ \text{-OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\   \\ \text{-OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5 – 10 %
Homocystéine liée aux protéines	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\   \\ \text{-OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\   \\ \text{Protéine} \\   \\ \text{S} \end{array}$	80 – 90 %
Homocystéine-cystéine	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\   \\ \text{-OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\   \\ \text{-OOCCHCH}_2\text{-S} \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5 – 10 %

Figure 13 :Formes circulantes de l'Hcy [37].

### 3.3 Valeurs normales et pathologiques d'homocysteine :

Les valeurs normales d'Hcy varient légèrement entre les différents laboratoires et suivant les techniques utilisées. Sur la base des travaux menés, la gamme de la concentration totale en Hcy dans le plasma des adultes en bonne santé est de 5 à 15  $\mu\text{mol/l}$ [38].

Tableau 2 : Valeurs normales et pathologiques de l'homocysteine[38].

	Homocystéine ( $\mu\text{mol/l}$ )
Normale	5 – 15
Souhaitable	<10
Hyperhomocystéinémie	
• Modérée	16 - 25
• Intermédiaire	26 - 100
• Sévère	>100

### 3.4 Facteurs déterminants de la concentration de l'homocysteine dans la population générale :

Les déterminants de l'Hcy plasmatique sont complexes et impliquent des facteurs environnementaux, nutritionnels et génétiques:



Tableau 3. Principales causes d'hyperhomocystéinémie [37].

	Hyperhomocystéinémie sévère ( $>100 \mu\text{mol/l}$ )	Hyperhomocystéinémie intermédiaire et modérée (16 à $100 \mu\text{mol/l}$ )
<b><u>Causes</u></b>		
<b>Génétiques</b>	Déficit homozygote en CBS  Déficit homozygote en MTHFR (Excepté la mutation C677T)  Déficit en méthionine synthase	Déficit hétérozygote en CBS  Déficit homozygote en MTHFR C677T  Déficit hétérozygote en MTHFR (ensemble des mutations décrites)
<b>Nutritionnelles</b>		Déficits en vitamines B6 et B12  Déficits en folates et en bétaine
<b>Thérapeutiques</b>		Anticonvulsivants  Méthotrexate, Azaribine  Théophylline, monoxyde d'azote
<b>Etats pathologiques</b>		Insuffisance rénale chronique  Hypothyroïdie  Psoriasis, Arthrite rhumatoïde  Anémie pernicieuse, Diabète type II  Cancers (pancréas, sein, ovaire), LAL
<b><u>Fréquence</u></b>	Faible	Elevée
<b><u>Signes cliniques</u></b>	Précoces  Sévères  Ubiquitaires	Tardifs  Ténus  Système cardiovasculaire

Les principaux facteurs environnementaux qui contribuent à une hyperhomocystéinémie modérée incluent l'âge, le sexe, certains médicaments et différentes conditions pathologiques.

### **L'âge :**

Selon Selhub et al [39], la prévalence de l'hyperhomocysteinémie atteignait en moyenne 30% chez les sujets âgés (65 à 80 ans) et 40 à 60% chez les sujets très âgés (au-delà de 80 ans). Cette plus grande fréquence de l'hyperhomocysteinémie dans la population gériatrique a été expliquée par une prévalence également accrue de déficit en vitamines du groupe B, évaluée à 29% chez les sujets âgés et à 55% chez les sujets très âgés [40].

Les hommes ont une Hcy plus élevée que les femmes, dues à une plus grande masse musculaire ou aux effets sur les hormones sexuelles [41], ce qui a été confirmé par une étude réalisée sur des hommes et des femmes transsexuels [42]. Une part de la relation entre l'âge des femmes et l'hyperhomocysteinémie pourrait s'expliquer par la ménopausée.

En effet, les concentrations élevées en tHcy ont été retrouvées chez les femmes en post ménopause comparées à des femmes en pré-ménopausée [43].

### **Habitudes de vie toxiques :**

#### **Café :**

La consommation de café est positivement corrélée avec les concentrations en tHcy chez les hommes et les femmes dans la majorité des études d'observation [44 - 45].

La caféine est un facteur qui élève les concentrations en tHcy car elle inhibe la conversion de l'Hcy en cystéine en agissant comme antagoniste de la vitamine B6 [46]. De plus, l'étude d'Olthof et al [47] a montré que l'acide chlorogénique, un poly phénol présent dans le caféine même proportion que la caféine, est responsable de l'augmentation des concentrations de tHcy. En effet, pour être métabolisés, les poly phénols nécessitent les groupements méthyle de la méthionine ce qui entraîne la formation excessive d'Hcy. La caféine et l'acide chlorogénique sont également présents dans le thé mais à faibles doses ce qui explique l'absence d'une association positive entre l'Hcy et la consommation de thé.

#### **Alcool :**

Les données épidémiologiques concernant les relations entre alcool et Hcy sont assez nombreuses, mais s'avèrent peu claires [48-49]. Le sujet est pourtant d'importance compte tenu des données épidémiologiques établissant qu'une consommation modérée régulière d'une boisson alcoolisée contribue à réduire la mortalité cardiovasculaire [48]. La consommation d'alcool est un modulateur de la concentration d'Hcy, mais ses effets sont variables, voire discordants. Saw et al. [45] rapportent une corrélation positive entre alcool et Hcy alors que d'autres décrivent une association inverse [50]. Le mode de consommation et la nature des boissons alcooliques consommées pourraient expliquer ces résultats contrastés.

Dans cinq études de population, la relation entre consommation d'alcool et Hcy est positive avec des variations suivant la quantité consommée ou le sexe des consommateurs. Dans quatre études, elle est

négative, suggérant que la consommation d'alcool pourrait contribuer à diminuer l'Hcy. Dans trois autres études enfin, aucune relation n'a été observée entre ces deux paramètres [48].

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'élévation de l'Hcy induite par la consommation excessive d'alcool. Le premier est d'ordre nutritionnel et tient à la perturbation du statut vitaminique. L'alcool interfère avec le métabolisme des folates et augmente leur excrétion urinaire. Une diminution des concentrations en folates érythrocytaires, en vitamine B6 et B12 plasmatiques a été rapportée dans l'alcoolisme chronique. L'alcool pourrait également interférer avec la reméthylation de l'Hcy comme le suggèrent les études expérimentales chez le rat où l'alcool inhibe la méthionine synthase [49 - 50].

L'impact de la génétique n'est pas négligeable. L'élévation de l'Hcy due à l'alcool est respectivement 1,5 fois et 3 fois plus fréquente chez les consommateurs porteurs du polymorphisme CT ou TT de la MTHFR par rapport à la forme commune CC. Chez ces patients où l'Hcy est corrélée inversement avec les concentrations de vitamines B12, B6 et folates, il n'y a pas de relation avec l'intensité de l'alcoolisme, le statut nutritionnel ou la présence d'une cirrhose. Le polymorphisme de la MTHFR facilite l'expression des effets délétères de l'alcool sur l'Hcy. La carence en folates et l'apport d'alcool ont un effet synergique sur l'augmentation de l'Hcy et sur l'apparition d'une hépatopathie alcoolique dans divers modèles animaux [45] [51].

### **Tabac :**

Le tabagisme est positivement corrélé avec les concentrations de tHcy [52 - 53]. Les fumeurs pressentent un faible appétit surtout pour les légumes riches en vitamines du groupe B. Le mécanisme exact derrière l'augmentation de l'Hcy n'est pas identifié, mais le tabac peut changer le statut redox des groupements thiols ou inhibe les enzymes comme la méthionine synthase [54]. Fumer des cigarettes interfère également avec la synthèse du pyridoxal de phosphate, et il a été reporté que les fumeurs ont des concentrations significativement inférieures de pyridoxal de phosphate que les non-fumeurs [55].

### **Produits pharmaceutiques :**

Différents médicaments peuvent agir sur le métabolisme de l'Hcy, en augmentant ou en diminuant son taux. Certains d'entre eux sont reportés dans le tableau

Tableau 4. *Substances médicamenteuses influençant les taux d'Hcy plasmatique [56 - 57].*

Nom du produit	Action	Effet
Méthotrexate	Diminution du 5 méthyl tétrahydrofolate	Augmente l'Hcy
Phénytoïne	Interférence avec les folates	-
Carbamazépine	Interférence avec les folates	-
Monoxyde d'azote (NO)	Inactivation de la méthionine synthase	-
Protoxyde d'azote (N <sub>2</sub> O)	Inactivation de la méthylcobalamine	-
Contraceptifs (Œstrogènes)	Diminution du taux de vitamine B6	-
Azauridine	Analogue de la vitamine B6	-
Hydralazine	Analogue de la vitamine B6	-
Isoniazide	Analogue de la vitamine B6	-
Cyclosérine	Analogue de la vitamine B6	-
Phénelzine	Analogue de la vitamine B6	-
Procarbazine	Analogue de la vitamine B6	-
Pénicillamine	Analogue de la cystéine	Diminue l'Hcy

### Homocysteine et cancer :

L'hypométhylation de l'ADN serait une « caractéristique » des cancers, or le génotype MTHFR C677T (TT) « protecteur de certains cancers » s'associe chez l'homme à une hypométhylation de l'ADN génomique des leucocytes. Les cellules cancéreuses présentent une anomalie fréquente du métabolisme de la méthionine dénommée méthionine-dépendance.

Ces cellules sont incapables de proliférer dans un milieu où la méthionine est remplacée par l'Hcy, alors que les cellules normales peuvent dans ces conditions réaliser une synthèse endogène de méthionine à partir d'Hcy [52]. Les cellules cancéreuses présentent un déséquilibre entre consommation et formation de méthionine : 1. une transméthylation S - adenosylméthionine-dépendante accrue :

2. une reméthylation réduite du fait d'un déficit relatif en méthylcobalamine, cofacteur de la MS.
3. une exportation vers le milieu extracellulaire d'Hcy. La carence en méthionine provoquée sur des tumeurs méthionine- dépendantes permet d'obtenir un effet anti tumoral potentialisé par des analogues de la méthionine et peut sensibiliser des tumeurs réfractaires à la chimiothérapie.

# **PARTIE PRATIQUE**

# MATERIELS ET METHODES

## 1.1 Matériels et méthodes :

### Matériels de l'étude : :

- Seringues de prélèvement
- Tubes héparines
- Centrifugation
- Automate d'analyse (IMMULITE 2000)
- Flacons
- Cassettes en plastiques
- Automate de dyésidratation LEICA TPS 1200
- Automate d'inclusion LEICA EG 1160
- lames de verre
- plaque chauffante
- lamelle
- Microtome RM2125RTS
- Microscope

### Réactifs :

- hématoxyline
- Ethanol alcool
- xylène
- Formols
- Paraffine
- L'eau de robinet



Figure 14: Automate(IMMULITE 2000)

## 1.2 Etude de dossiers :

### Population :

Le service d'endocrinologie du CHU Constantine assure depuis son ouverture en 1988 la prise en charge des cancers de la thyroïde des patients venant des wilayas de l'est.

Cette prise en charge est assurée depuis 2013 par une consultation spécialisée hebdomadaire et d'un registre spécialisé des cancers de la thyroïde. Après avoir obtenu l'accord du médecin chef et du médecin responsable de l'unité cancer du service d'endocrinologie (Constantine), nous avons eu accès aux dossiers des patients, ce qui nous a permis d'effectuer notre étude épidémiologique. Parmi ces dossiers, nous avons sélectionné 33 patients.

### Sujet d'études :

Il s'agit d'une étude portant sur la corrélation entre le taux de l'homocystéine et les marqueurs tumoraux dans le cancer de la thyroïde. Portant sur 33 sujets (29 femmes et 4 hommes) atteints de cancer de la thyroïde de type papillaire âgés de 26 à 60 ans sélectionnés sur les critères suivants



**Critères d'inclusion :**

- Age : inférieur à 60 ans ;
- Type anatomo-pathologique : carcinome papillaire ;
- Thyroïdectomie sans IRA thérapie.

**Critères d'exclusion :**

- Age : supérieur à 60 ans ;
- Présence de maladies cardio-vasculaires ;
- Grossesse ;
- Alcoolisme et tabagisme ;
- Prise des médicaments augmentant le taux d'homocystéine cités dans le tableau au paravent ;
- Les patients avec thyroïdectomie et ira thérapie ;
- Les patients souffre de carence vitaminique (vitamine B6 et B12).

L'étude a été menée au niveau du service d'endocrinologie du CHU Ibn badis de Constantine de la période allant de Février à Mai 2016.

**Fiche de renseignement :**

Afin d'organiser, de faciliter notre travail et de bien nous renseigner sur les patients sélectionnés pour l'étude, chaque patient a répondu à un questionnaire (annex)

**La fiche de consentement :**

Afin de donner un aspect légal à notre travail, nous avons préparé pour chaque patient une fiche de consentement afin de les renseigner de la nature des bilan qui allaient être effectués et le but de ces derniers :

## 1.3 Etude biochimique :

**Conditions de prélèvement :**

. Le sang des sujets a été prélevé sur tube hépariné au niveau du service d'endocrinologie du CHU de Constantine. Le culot cellulaire et le plasma ont été séparés après centrifugation (temps : 5MIN ,3250/RPM). Les sérums sont ensuite séparés et transférés dans des tubes secs congelés à -20°C jusqu'à leurs transport au laboratoire d'hormonologie au niveau du CHU de Constantine. Ce transport a été effectué dans des glacières hermétiques pour le respect de la chaîne de froid évitant ainsi la décongélation.

Au niveau du laboratoire et juste avant le dosage, nous avons refait la centrifugation.



Figure 15 : Centrifuration et separation du sang

### **Dosage de la T4 et, TSH ET TG :**

#### **Principe du test :**

Le dosage des hormones T4 T3 TSH ET TG par IMMULITE 2000 se fait à l'aide d'une méthode d'immuno-analyse compétitive.

Les hormones dans l'échantillon entrent en concurrence avec les hormones associées à l'enzyme dans le réactif pour un nombre limité de sites de liaisons de l'anticorps sur la bille

### **Dosage de l'anti -TPO et anti TG :**

#### **Principe de test :**

L'IMMULITE 2000 anti-TPO et anti TG est un test immuno-métrique chimiluminescent par amplification enzymatique.

Les immuno-dosages ont été réalisés par le système IMMULITE 2000 qui utilise comme méthode la chimiluminescence.

La chimiluminescence est une réaction chimique qui émet de l'énergie sous forme de lumière. Quand elle est utilisée dans la technologie des immuno-dosages, la lumière émise traduit la quantité d'analyte (substance qui subit une analyse ou qui est mesurée) présente dans l'échantillon. Les réactions de chimiluminescence directes mesurent l'énergie lumineuse sans utiliser d'étapes supplémentaires.

Ces instruments permettent de réaliser des tests diagnostiques *in vitro* à partir d'échantillons de sérum, de plasma ou d'urine.

### Principes de fonctionnement :

L'instrument utilise comme phase solide des billes de polystyrène recouvertes d'antigène ou d'anticorps spécifique au dosage. Une bille est distribuée dans un godet réactionnel spécifiquement conçu qui sert de récipient pour l'incubation, le lavage et le développement de la réaction. Lorsque l'échantillon a été incubé avec un réactif marqué à la phosphatase alcaline, le mélange réactionnel est séparé de la bille par centrifugation verticale du godet réactionnel grande vitesse. Le liquide est transféré vers une chambre coaxiale intégrée à la station de lavage des billes/godets. Quatre lavages discrets sont effectués en quelques secondes afin que les godets réactionnels puissent être traités séquentiellement avec une synchronisation uniforme. La bille demeure dans le godet réactionnel sans marqueur non lié résiduel. Le marqueur lié est alors quantifié à l'aide d'un substrat dioxétane afin de produire de la lumière.

De la lumière est émise lorsque le substrat chimiluminescent entre en réaction avec le marqueur phosphatase alcaline qui est lié à la bille. La quantité de lumière émise est proportionnelle à la quantité d'analyte présente initialement dans l'échantillon. Cette émission de lumière est détectée par le tube photomultiplicateur (PMT) et les résultats sont calculés pour chaque échantillon.

Tableau 5: *Tableau récapitulatif des cycle d'incubation et volume nécessaire des échantillon pour le dosage*

dosage	Cycle d'incubation	Volume nécessaire au dosage
T4 (plasmatique)	30 min	10 µl
TSH (plasmatique)	1 x 60 min	75 µl
TPO (sérique)	2 x 30 min	54 µl
Anti TG (sérique)	2 x 30 min	54 µl
TG (sérique)	60 min	54 µl

## Dosage de l'homocysteine :

### Principe du test :

Immunodosage par compétition L'IMMULITE 2000 réalise un cycle de prétraitement à bord des échantillons plasmatiques ou sériques par la solution de S-adenosyl-L-homocystéine (SAH) hydrolase et de dithiothreitol (DTT) dans un godet réactionnel ne contenant pas de bille.

Après une incubation de 30 minutes, l'échantillon prétraité est transféré dans un second tube contenant une bille de polystyrène revêtue de SAH et un anticorps spécifique de SAH. Pendant une incubation de 30 minutes, le SAH modifié provenant de l'échantillon prétraité entre en compétition avec le SAH fixé pour se lier à l'anticorps anti-SAH marqué à la phosphatase alcaline. Le conjugué non lié est éliminé par lavage et séparation par ultracentrifugation. Le substrat est ajouté et la procédure continue comme décrite pour les immuno-dosages classiques.

Cycles d'incubation : 2 x 30 minutes. 2 positions d'incubation par dosage ; 1 godet pour le prétraitement; 1 godet pour la réaction immunologique.

Cycle 1:libération de l'homocystéine liée et transformation en SAH.

Cycle 2:réaction immunologique.

Volume nécessaires : 15ul de sérum.

## 1.4 Etude anatomo-pathologique :

L'anatomie pathologique est l'étude des altérations morphologiques observées au cours des maladies, qu'il s'agisse de lésions macroscopiques ou microscopiques.

L'anatomie pathologique en cancérologie permet de :

- Dépister certains états précancéreux ;
- Poser le diagnostic positif de tumeur et d'en préciser le caractère bénin ou malin ;
- Typifier la tumeur et de préciser éventuellement certains facteurs pronostiques ;
- Rechercher l'origine de métastase prévalente.

-Un examen anatomopathologique est réalisé à deux moments clés de la prise en charge d'un cancer :

- Au moment du diagnostic : lorsque l'on réalise un examen anatomopathologique de la biopsie .
- Après la chirurgie : lorsqu'un examen anatomopathologique de la pièce opératoire est demandé.

Les biopsies sont des échantillons tissulaires prélevés par voie cutané à l'aide d'une pince qui ramène des petits fragments .Ces derniers sont fixés dans le formol selon les techniques classique de routine en anatomopathologie.

- La biopsie comporte les étapes décrites ci-dessous :

### **A-Enregistrement :**

La biopsie doit être enregistrée et reçoit un numéro d'identification unique .Celui-ci sera retranscrit sur les blocs et les lames qui seront examinés au microscope. Chaque biopsie doit être accompagnée d'une fiche de renseignement remplie par le médecin prescripteur mentionnant : l'identité du patient, la date et la nature de prélèvement (biopsie), l'aspect macroscopique ou endoscopique des lésions (compte rendu opératoire), l'aspect d'imagerie notamment pour les tumeurs osseuses, les antécédents pathologiques du patient ainsi que les noms et coordonnées du médecin prescripteur et du préleveur.

### **B-La fixation :**

La pièce numérotée est placée dans un ou plusieurs flacons de volume suffisant contenant du formol. La durée de la fixation est en fonction de la taille de la pièce : de 2a 5 heures pour une biopsie ,48 heures pour une pièce opératoire volumineuse.

### **C-Macroscopie et la préparation du prélèvement :**

Après la fixation, les fragments prélevés sont examinés macroscopiquement. Il existe des protocoles de macroscopie répertoriant la taille, l'aspect et la consistance des lésions tumorales et leur rapport avec le tissu sain avoisinant, toutes ces données sont consignées sur une fiche de macroscopie et chaque prélèvement est de ce fait individualisé et placé dans des cassettes en plastique numéroté



Figure 16 la mise des prélèvement dans des cassettes

### **D-Déshydratation:**

ces prélèvements vont subir un cycle de déshydratation imprégnation en paraffine .Cette étape est effectuée à l'aide d'un automate qui est LEICA TPS 1200 c'est un grand appareil qui contient 12 récipients, 7 pour l'éthanol .3 pour l'xylène , et les deux derniers contiennent de la paraffine . les cassettes sont introduites dans la machines a inclusion ou elles sont traitées durant la nuit .

Les prélèvements passent par la déshydratation dans 7 alcools à degré croissant de 70° jusqu'à l'éthanol absolu à 100°. Cette étape est suivie par l'utilisation des 3 xylènes pendant 1h30mn pour éliminer l'alcool. L'avant dernière étape permet d'inclure les fragments dans la paraffine granulée à 56° pendant 1h pour obtenir des fragments rigides.

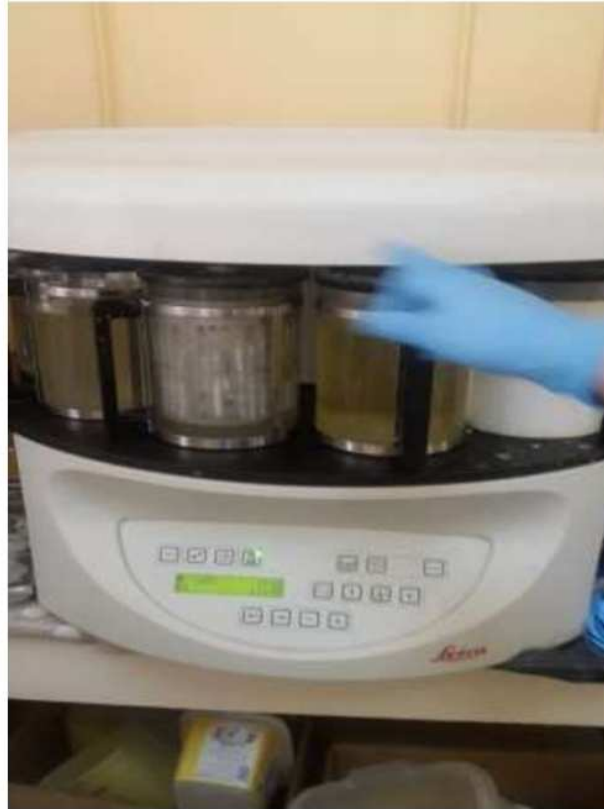


Figure 17 : déshydratation des prélèvements dans l'automate LEICA TPS 1200

### **E : Inclusion en paraffine :**

Le prélèvement déshydraté et imprégné de paraffine est coulé dans de la paraffine liquide chaude, rendue solide au froid dans l'automate LEICA EG 1160 (appareil d'inclusion)



Figure 18 : l'inclusion en paraffine dans l'automate

### **F : réalisation d'une Coupe et l'étalement sur la lame**

Chaque bloc de paraffine est coupé manuellement au microtome (LEICA RM2125RTS ) par un technicien de façon à réaliser des coupes a environ 3 microns d'épaisseur qui sont placées sur des lames de verre et séchées pour que le prélèvement adhère à la surface du verre.



Figure 19 : réalisation d'une Coupe et l'étalement sur la lame

-Le déparaffinage des coupes est réalisé sur une platine chauffante pour les préparer à la coloration.



Figure 20 : la plaque chauffante

### **G :Coloration Hématoxyline-Eosine (HE) :**

La coloration est basée sur les étapes suivantes :

- Mettre les lames dans les trois bains d'xylène pendant 15 mn chacune (déparaffinage) ;
- Plonger les lames dans deux bains successifs d'alcools (éthanol absolu 100%) pendant 15 mn pour la déshydratation ;
- Colorer les lames durant 3 à 6 mn par hématoxyline (colore les noyaux en violet foncé) ;
- Rincer après coloration pendant 5 mn ;
- Colorer après par éosine de 4 à 6 mn ;
- Rincer encore une fois à l'eau du robinet pendant 5 mn ;
- Plonger les lames dans deux bains d'éthanol absolu 100 % pendant 5 mn ;
- Passer les lames dans trois bains d'xylène pendant 5 mn.



Figure 21 :batterie de coloration

### **Etiquetage :**

Les lames colorées sont recouvertes d'une lamelle de verre ou d'un film plastique et portent le même numéro que l'examen afin de retrouver les données du patients.

Il ne reste plus au pathologiste qu'à interpréter au microscope les lésions.



Figure 22: des lames colorées

## **1.5 Etude statistique :**

Après avoir terminé les différentes dosages (TSH , T4, TG, Anti TG, Anti TPO ,Hcy) pour les patients et les contrôles, on a analysé les résultats par le logiciel statistique SPSS .

on a commencé par une étude de comparaison entre les taux des moyennes de dosage obtenus chez les patients et les contrôles par le test T et les résultats ont été significatifs ou non par rapport au seuil  $p= 0.05$ . (La valeur doit être inférieure à 0.05 pour qu'elle soit significative)

On a établi aussi une étude de corrélation entre le taux plasmatique de l'Hcy et le taux des marqueurs tumoraux afin de rechercher une éventuelle corrélation entre ces deux paramètres



# RESULTATS

## 1.6 Résultats

### Epidémiologie :

#### Période :entre 1988 et 2013 :

Le premier cas hospitalisé dans le service d'endocrinologie CONSTANTINE s'est effectué en 1991, patiente X, KC papillaire métastasé: décédée lors de son hospitalisation.

Depuis, et jusqu'à juin 2013 :

105 cas de cancers Thyroïdiens ont été hospitalisés avant 2013:39 CMT, 61 kC différenciés, 5 Kc INDIFFÉRENCIÉ :

- 6 cas décédés: 1 CMT, 5 autres KC.
- 6 cas suivis en consultation.
- 93 cas perdus de vue: 38 CMT, 61 KC différencié.

#### Période rétrospective :juillet 2013 jusqu'à mars 2016 :

2013:	2014:
• 13 cas	• 61 cas
• 2015:	• 2016:
• 51cas	• 14 cas

141 cas/ Age moyen : 45 ans

### Répartition des patients selon le sexe:



Figure 23:répartition des patients selon le sexe

Plus de 2/3 de l'ensemble des patients sont des femmes.

**Répartition des patients selon la circonstances de découverte :**

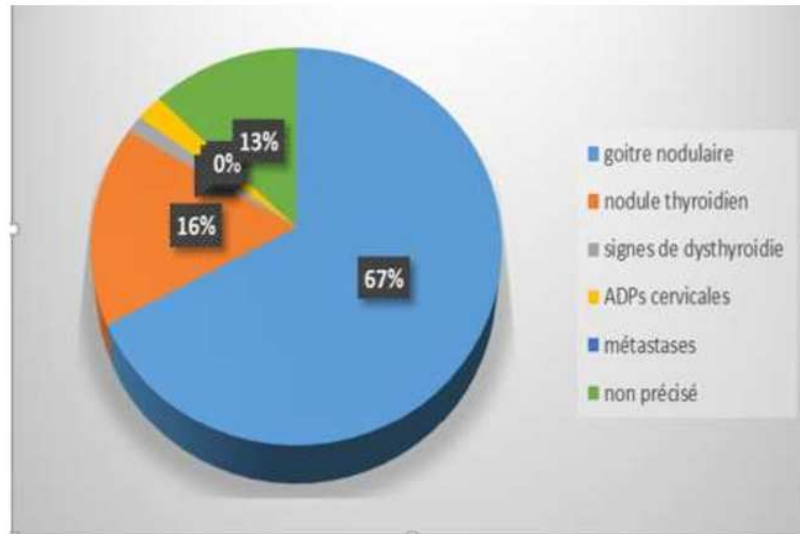


Figure 24 :répartition des patients selon la circonstances de découverte

Le suivit d'un goitre a permet de découvrir un cancer thyroïdien dans plus de 60% c'est pour ca le goitre est la circonstance de découverte la plus fréquente

**Répartition des patients selon le type de la chirurgie initial :**

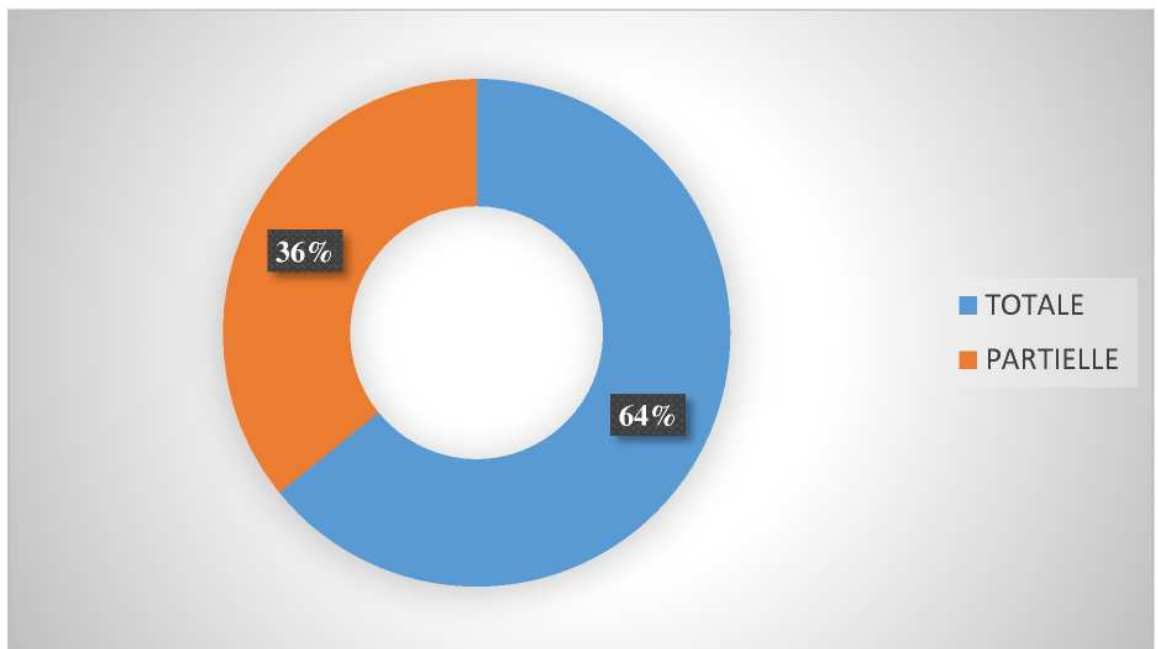


Figure 25 :répartition des patients selon le type de chirurgie initial

Dans 64% des cas l'envahissement du foyer tumorale conduit les chirurgiens à une ablation totale de la thyroïde la majorité de ce cas se manifeste lors de la présence d'un goitre multi nodulaire

**Répartition des patients selon le curage ganglionnaire :**

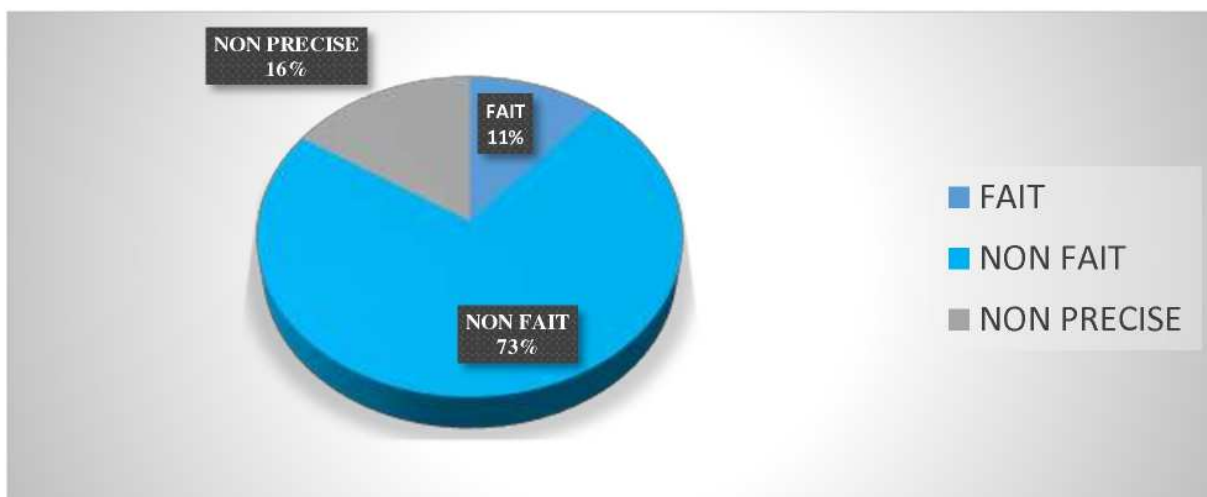


Figure 26 : répartition des patients selon le type de chirurgie initial

Le curage ganglionnaire n'est pas indiqué systématiquement il est recommandé seulement, chez les patients avec tumeurs multifocales et pour les tumeurs avec extension extra thyroïdienne

**Répartition des patients selon type anapath :**

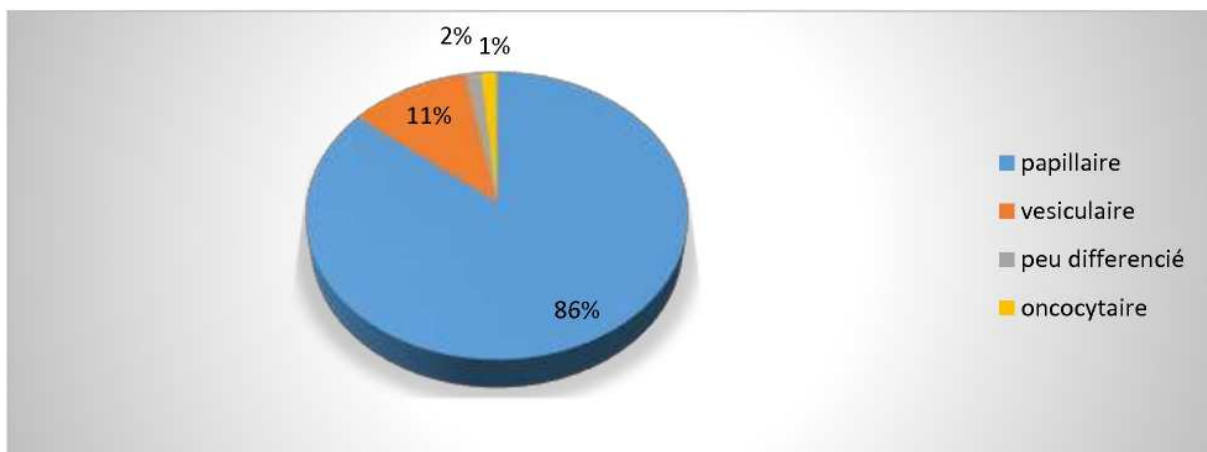


Figure 27 : répartition des patients selon le type d'anapath

-Le carcinome papillaire est de loin le plus fréquent des cancers endocriniens différenciés

**Classification TNM :**

**Répartition des patients selon tumeur primitive**

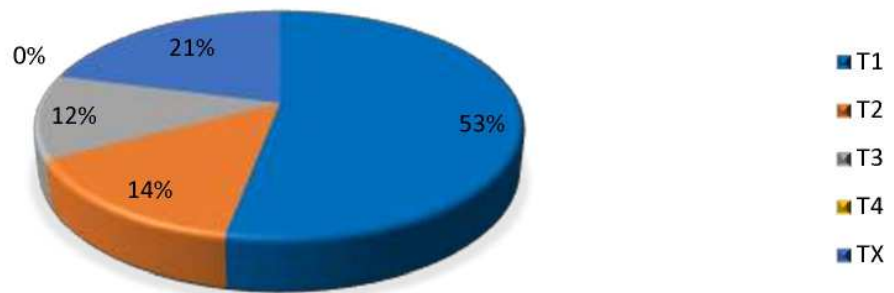


Figure 28 : répartition des patients selon la tumeur primitive

- 53% des patients représente un T1 dont la tumeur est de diamètre  $\leq 2$  cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne.
- 14% des patients T2 tumeur de diamètre de 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
- 12% des patients T3 tumeur de diamètre  $> 4$  cm ou avec extension extra-thyroïdienne minime (muscle sterno-cléido-mastoïdien, tissus péri-thyroïdiens).
- Tx: (l'état ganglionnaire n'est pas évalué)

**Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire :**

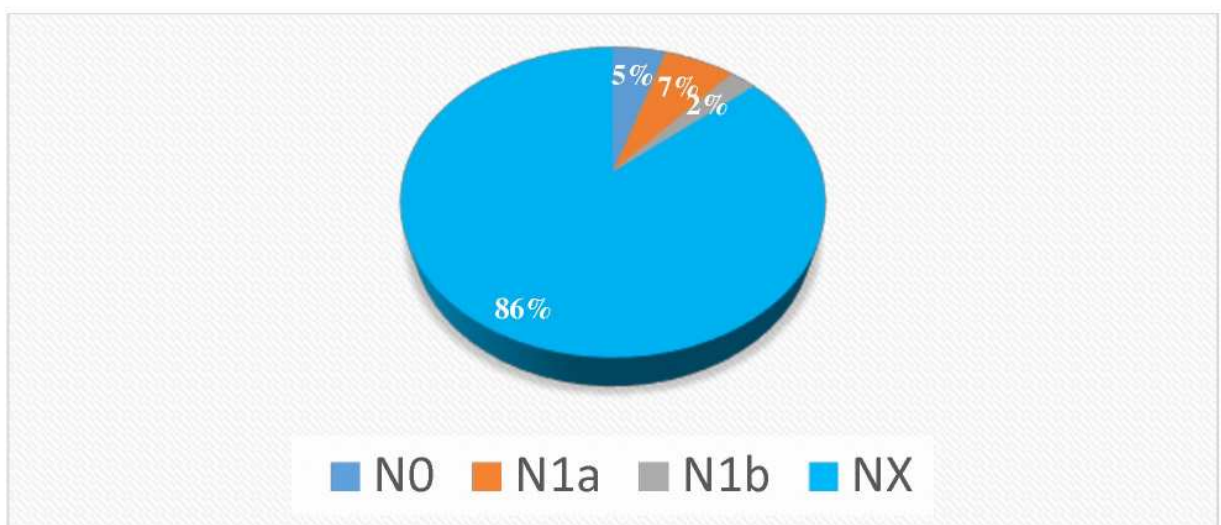


Figure 29: répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire

- 86% des patients ont Nx : l'état ganglionnaire n'est pas défini

- 5% N0 : les patients n'ont aucune métastase ganglionnaire
- 7% N1a : les patients ont des adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou
- 2 % N1b : les patients ont des adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni, bi ou controlatérales ou médiastinales supérieures.

**Répartition des patients selon les métastases :**

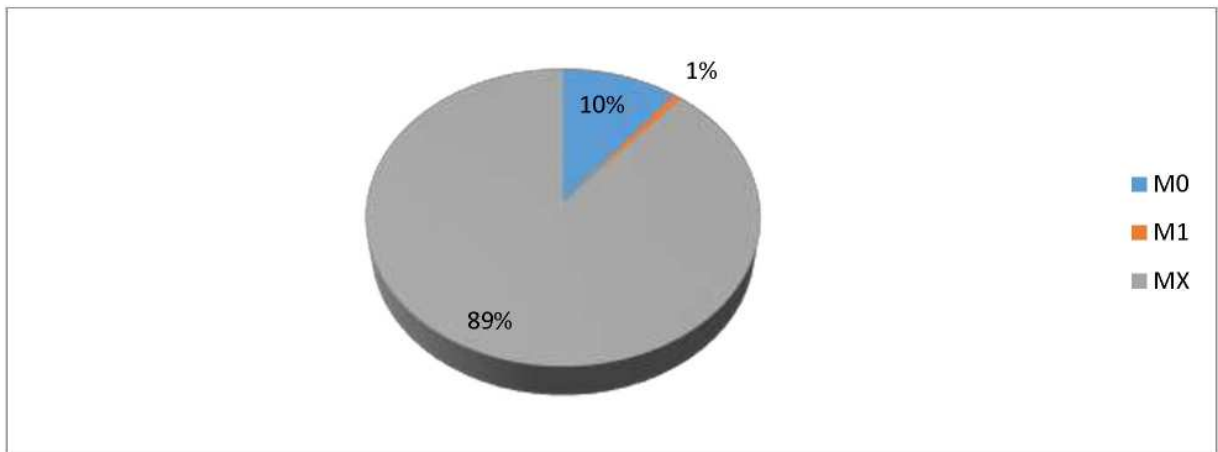


Figure 30:répartition des patients selon les métastases

- **Mx** :89%état ganglionnaire non défini
- **M0** : 1% des patients n'ont pas eu de métastase
- **M1** : chez 1% des patients on a trouvée la présence de métastase(s).

**Répartition des patients selon l'indication de l'IRA thérapie :**

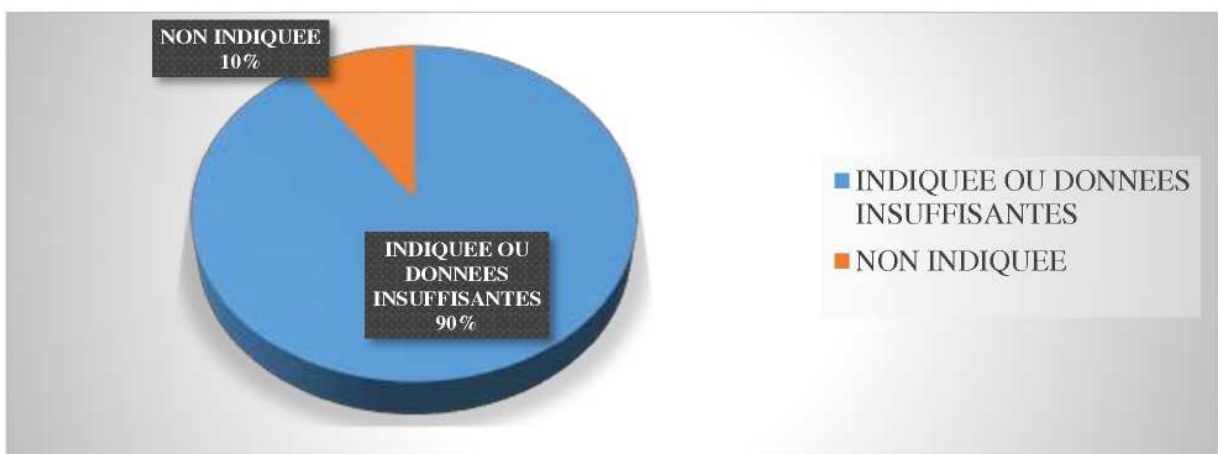


Figure 31:répartition des patients selon l'indication de l'IRA thérapie

Après une thyroïdectomie une IRA thérapie est toujours indiquée dans 90% des cas afin d'irradier toute cellule échappée de la chirurgie.

par ailleurs 10% des cas ne sont pas concernée par l'IRA thérapie parcequ' ils représentent un cancer a faible risque

**Répartition des patients selon l'application ou non de l'IRA thérapie:**

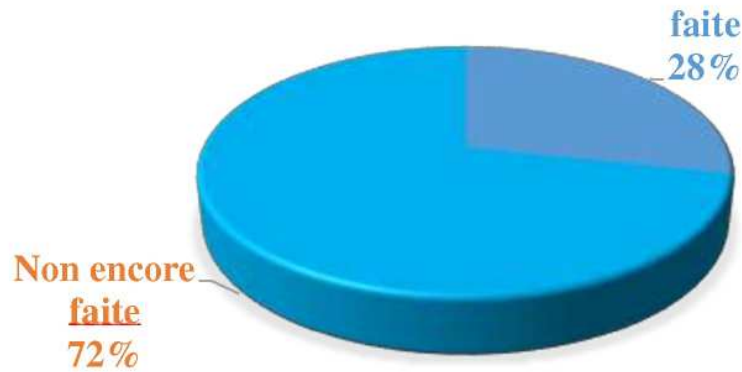


Figure 32:répartition des patients selon l'application ou non de l'IRA thérapie

Malgré l'obligation et l'importance du traitement de l'ira thérapie dans un délai qui ne dépasse pas les 8mois les statistiques prouvent que 72% des patients non pas eu ce traitement

**Répartition des patients selon l'évolution ou non de l'IRA thérapies :**

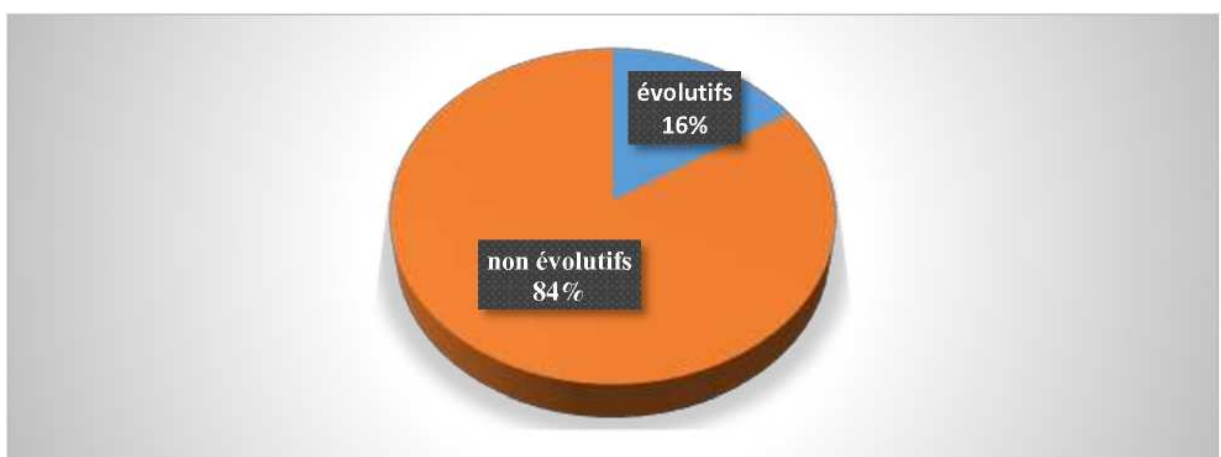


Figure 33:répartition des patients selon l'évolution ou non de l'IRA thérapie

Les 16% des patients qui ont eu une évolution du cancer après IRA thérapie on les classe dans la catégorie du cancer a risque élevé

**Résultats de l'étude transversale :**

Notre étude a porté sur 34 patients (4hommes et 29 femmes) âgé de 26 a 60 ans

**Répartition des patients selon sexe :**

Tableau 6:répartition des patients selon le sexe

sexe	homme	femme
patients	4	29

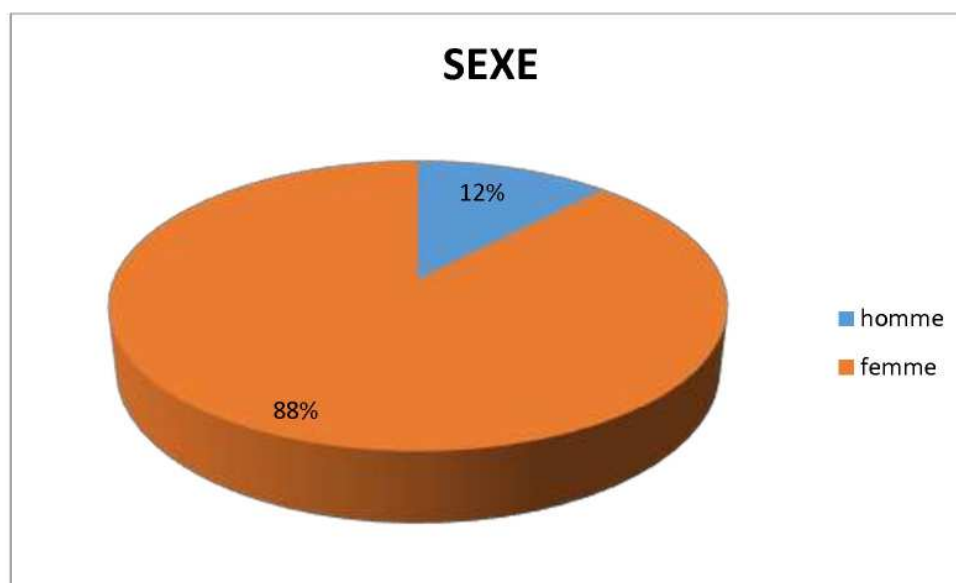


Figure 34:répartition des patients selon le sexe

Nous avons trouvé dans cette étude que la prédominance est féminine avec un pourcentage de 88% .

**les différentes tranches d'Age des sujet étudié**

Tableau 7: les différentes tranches d'Age des sujet étudié

Age (ans)	]20_30]	]30_40]	]40_50]	]50_60]
patients	4	4	16	9



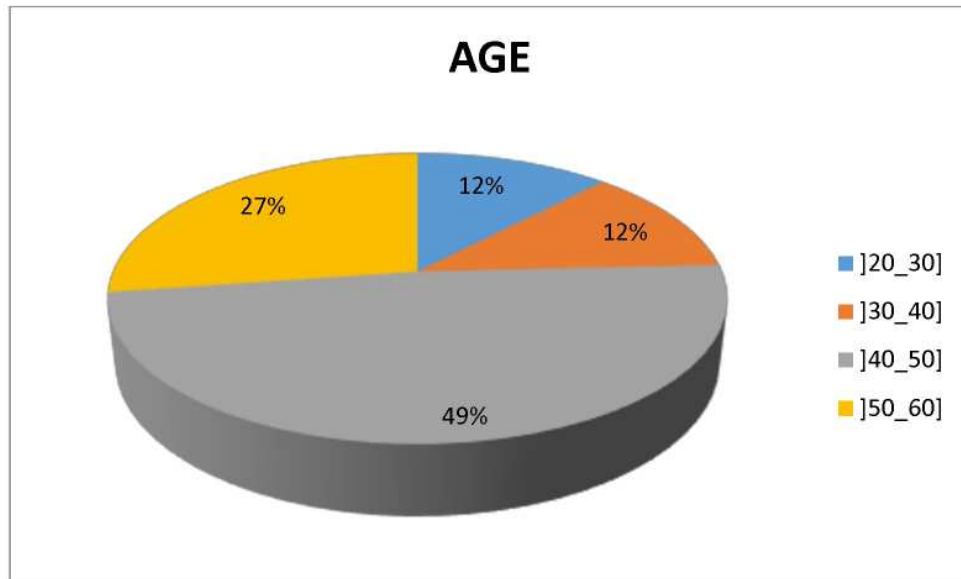


Figure 35: les différentes tranches d'Age des sujet étudiés

Dans notre série, on note une prédominance du Kc papillaire pour la tranche d'âge entre 40 et 50 ans.

**répartition des patients selon l'origine:**

Tableau 8:répartition des patients selon l'origine

Origine	Constantine	Ain kercha	Mila	Ain baida	Sétif	Batna	Guelma	Skikda
patients	19	2	3	2	2	2	1	2

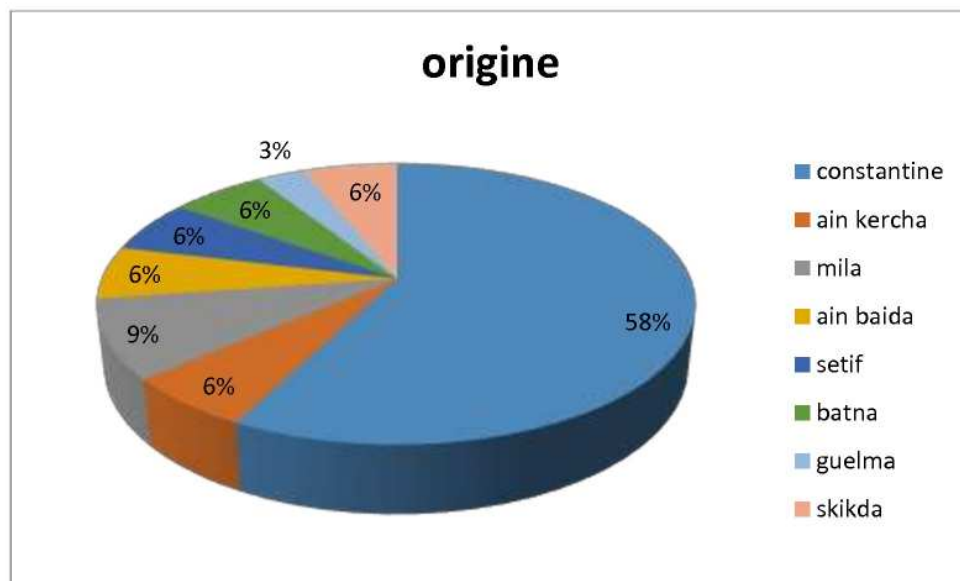


Figure 36:répartition des patients selon l'origine

La majorité des patients de notre série sont originaires de Constantine soit 58% des cas.

**répartition des patients selon leur groupage:**

Tableau 9: répartition des patients selon leur groupage

groupage	A+	O+	B+	AB+	B-	A-
patients	16	10	4	1	1	1

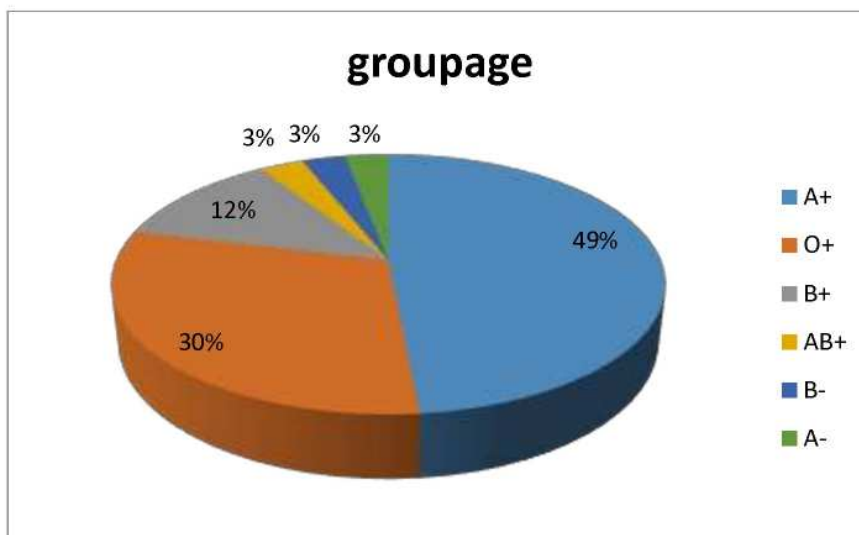


Figure 37: répartition des patients selon leur groupage

- 49% :sont de groupe A+
- 30% : sont de groupe O+
- 12% sont B+
- 3% sont B- A- et AB+

On note une prédominance du kc papillaire de la thyroïde chez les patients de groupe sanguin A+ et O+.

**Taux de TSH obtenu après dosage chez les patients et les contrôles:**

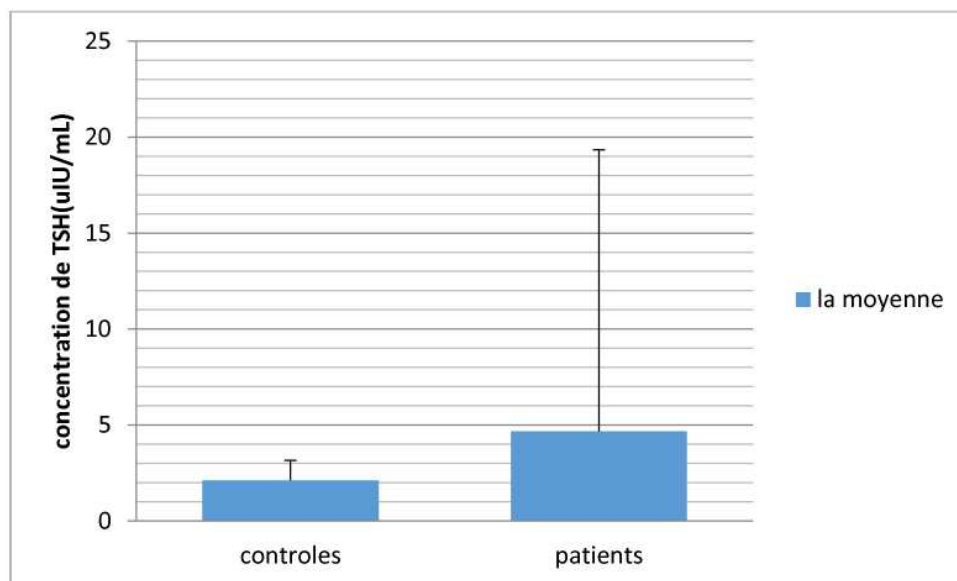


Figure 38: taux de TSH obtenu après dosage chez les patients et les contrôles

La moyenne  $\pm$ écart type de TSH est plus élevé chez les patients que chez les contrôles

La comparaison entre les deux moyenne par le test T été significative.

**Taux de T4 obtenu après dosage chez les patients et les contrôles:**

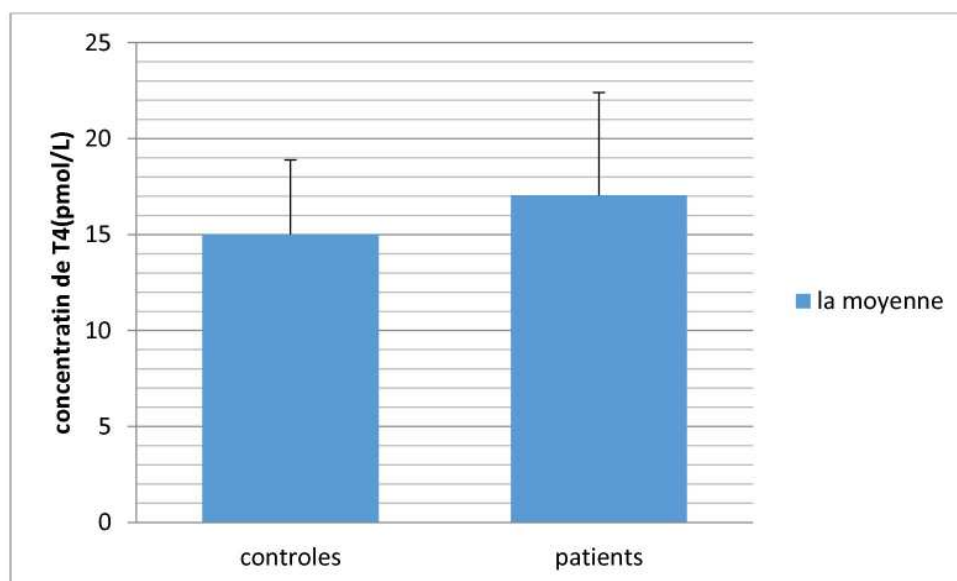


Figure 39: taux de T4 obtenu après dosage chez les patients et les contrôles

La moyenne  $\pm$ écart type de T4 est plus élevé chez les patients que chez les contrôles

La comparaison entre les deux moyenne par le test T n'est pas significative .

**Taux de TG obtenu après dosage chez les patients et les contrôles:**

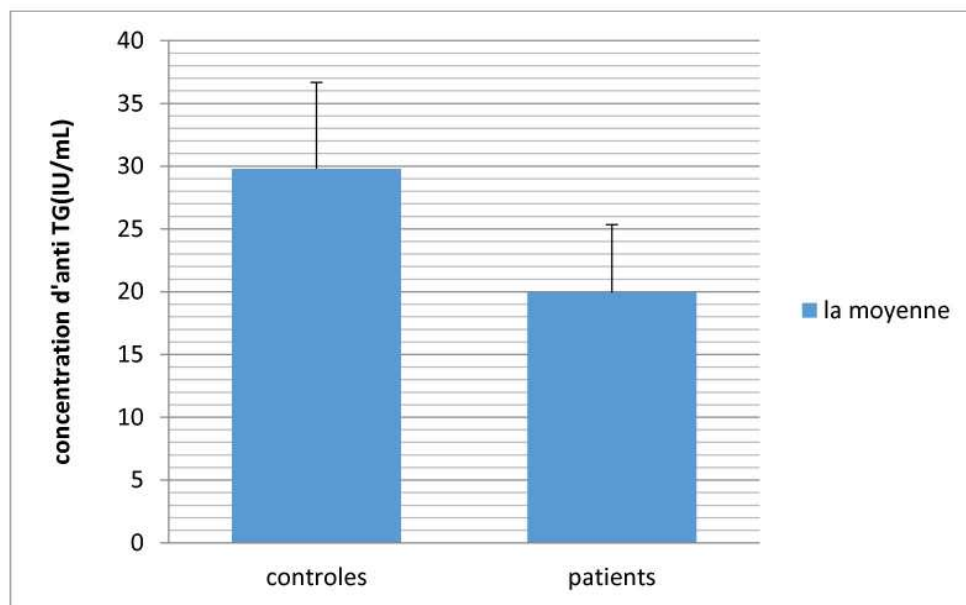


Figure 40: taux de TG obtenu après dosage chez les patients et les contrôles

La moyenne  $\pm$ écart type de TG est plus élevé chez les contrôles que chez les patients.

La comparaison entre les deux moyennes par le test T est significative .

**Taux d'Anti TG obtenu après dosage chez les patients et les contrôles**

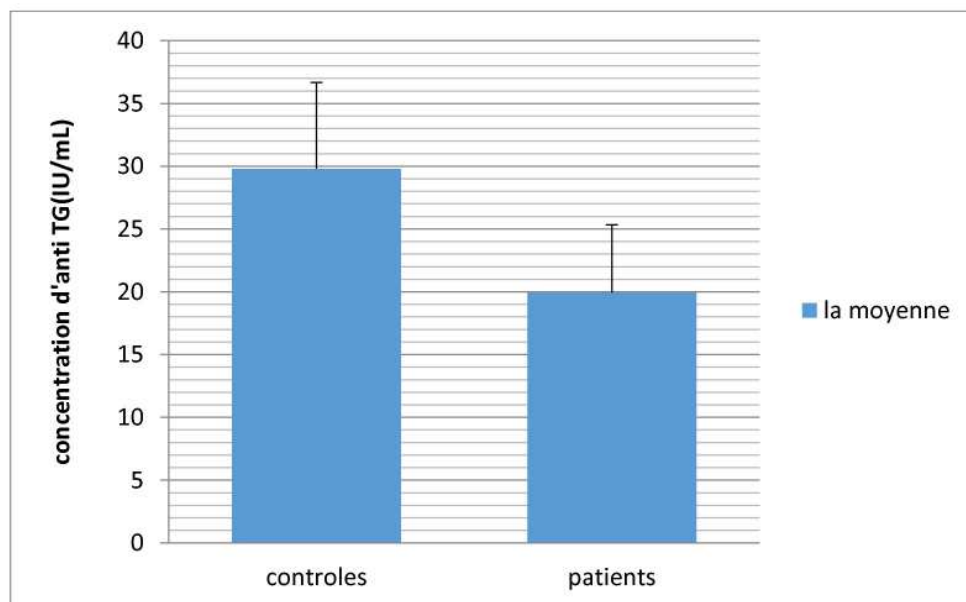


Figure 41 : taux d'Anti TG obtenu après dosage chez les patients et les contrôles

La moyenne  $\pm$ écart type de d'ANTI TG est plus élevé chez les contrôles que chez les patients

La comparaison entre les deux moyennes par le test T n'est pas significative.

**Taux d'Anti TPO obtenu après dosage chez les patients et les contrôles :**

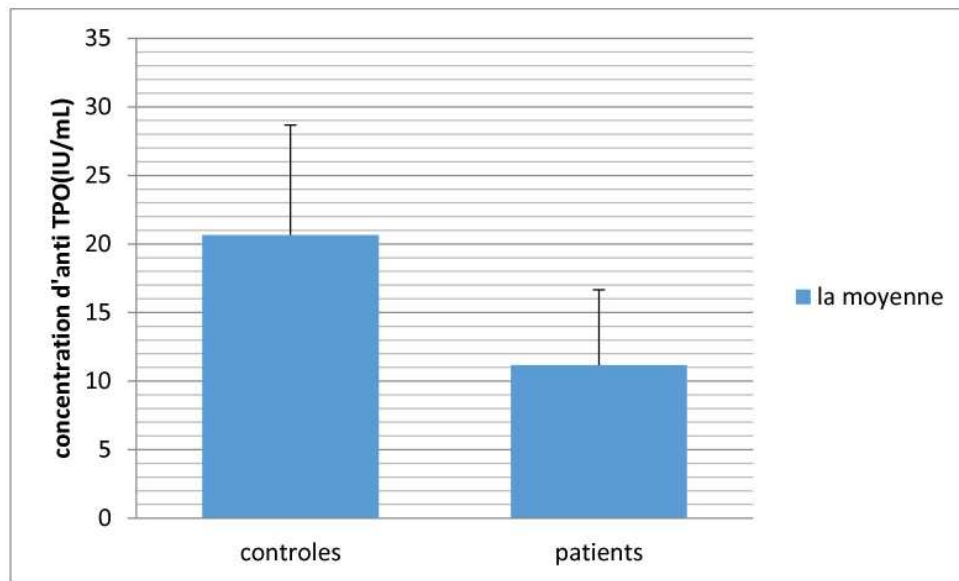


Figure 42: *taux d'Anti TPO* obtenu après dosage chez les patients et les contrôles

La moyenne  $\pm$ écart type de d'ANTI TPO est plus élevé chez les contrôles que chez les patients

La comparaison entre les deux moyenne par le test T est significative.

**Taux d' hcy obtenu après dosage chez les patients et les contrôles :**

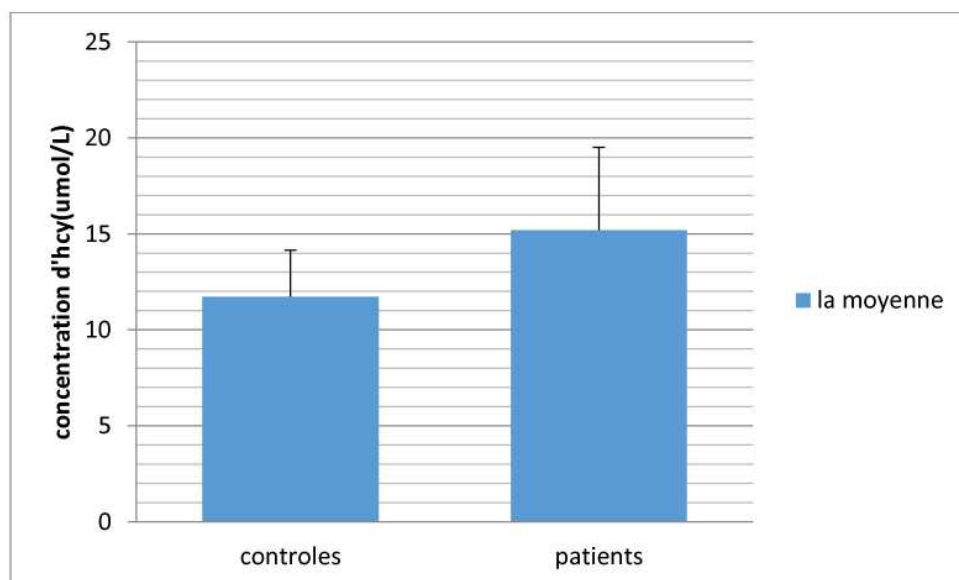


Figure 43: *taux d' hcy* obtenu après dosage chez les patients et les contrôles

La moyenne  $\pm$ écart type d'Hcy est plus élevé chez les patients que chez les contrôles

La comparaison entre les deux moyenne par le test T est significative.

**L'étude de corrélation:**

**L'étude de corrélation a été faite par logiciel SPSS:**

**Corrélation entre homocysteine et TG :**

Tableau 10:corrélation entre HCY et TG

		hcy	TG
hcy	Corrélation de Pearson	1	
	Sig. (bilatérale)		,016
	N	33	33
TG	Corrélation de Pearson	<b>,416*</b>	1
	Sig. (bilatérale)	,016	
	N	33	33

\*. La corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatéral).

Nous avons trouvé une forte corrélation entre l'homocysteine et le marqueur tumorale TG Parce que le facteur de corrélation 0,416\* est supérieur a 0.05

**Corrélation entre homocysteine et anti TG :**

Tableau 11:corrélation entre HCY et Anti TG

		hcy	ANTITG
hcy	Corrélation de Pearson	1	-,239
	Sig. (bilatérale)		,180
	N	33	33
ANTITG	Corrélation de Pearson	-,239	1
	Sig. (bilatérale)	,180	
	N	33	33

Il n'y a pas corrélation entre Hcy et Anti TG parce que le facteur de corrélation -0,239 est inférieur a 0.05

## Corrélation entre homocysteine et anti TPO

Tableau 12 :correlation entre HCY et Anti TPO

		Corrélations	
		hcy	ANTITPO
hcy	Corrélation de Pearson	1	,009
	Sig. (bilatérale)		,961
	N	33	33
ANTITPO	Corrélation de Pearson	,009	1
	Sig. (bilatérale)	,961	
	N	33	33

Il n'ya pas de corrélation entre HCY et Anti TPO parce que le facteur de corrélation 0,009 est inférieur a 0.05

## Interprétation des coupes au microscope (LEICA ICC50 )

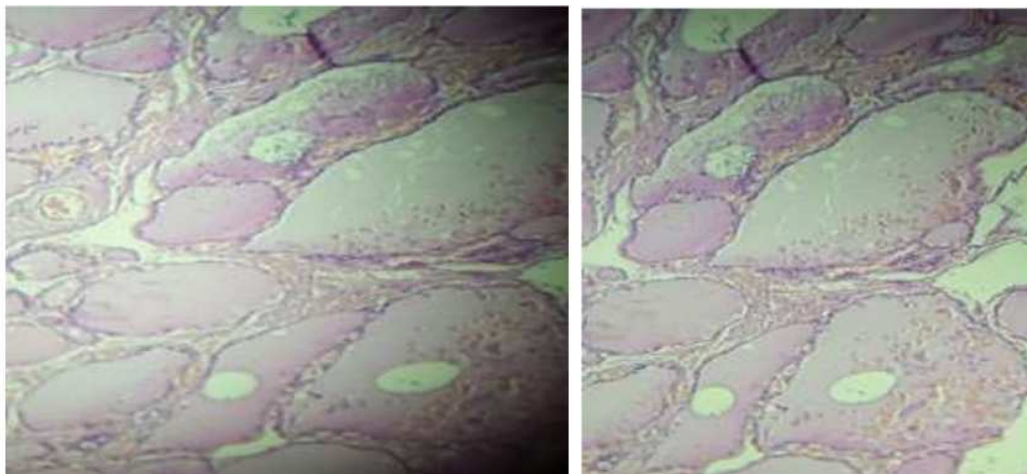


Figure 44 : Coupe histologique d'un carcinome papillaire  $G \times 400$

L'interprétation des coupes a été faite au microscope (LEICA ICC50 ) qui a montré l'existence de formations papillaires associées à des altérations nucléaires .

Les structures papillaires sont bordées par une monocouche de cellules malignes s'adossant à un axe fibreux et vasculaire. Le noyau est plus volumineux par rapport aux cellules normales, avec un contour irrégulier.

# DISCUSSION



# DISCUSSION

Notre étude a révélé que l'incidence du cancer thyroïdien a augmenté, cela est due d'une part à un dépistage plus actif ce qui a permis un diagnostic plus précoce de ce cancer. Dans notre étude, la tranche d'âge se situe entre 40 et 50 ans et d'autre part par les modifications et l'évolution des pratiques cliniques (échographie, cytoponction, thyroïdectomie totale des goitres et l'histopathologie) a révélé que cette augmentation touche surtout les femmes, cela peut être expliqué par l'influence du statut hormonal féminin. Il existe une prédominance de ce cancer chez les patients dont le groupe sanguin est A+ alors qu'il n'existe presque pas de patients de rhésus négatif.

En terme de ce cancer, nous avons constaté au cours de nos études que la biopsie et le curage ganglionnaire ne sont pas demandés de manière systématique dans le KC papillaire ce qui rend leur classification difficile et leur bilan d'extension incomplet, de plus au niveau du CHU de Constantine les patients ne bénéficient pas d'IRA thérapie depuis 2013 ce qui amène à une prise en charge incomplète.

Dans notre série d'études les résultats de dosage de TSH obtenus montrent que 37% des patients ayant une TSH freinée inférieure à 0.1 mUI/ml correspond à des patients à haut risque selon la classification pronostique TNM, de même pour les 33% ayant une TSH comprise entre 0.1 et 0.4 mUI/ml qui correspondrait à des patients à risque moyen.

Quant aux 23% ayant une TSH élevée entre 2 et 60 mUI/ml, ils correspondraient à des patients en défreination ou en hypothyroïdie postopératoire.

Et pour la T4 70% des patients sont sous dose non seulement frénatrice mais aussi substitutive. Cette dose est maniable en fonction de la symptomatologie clinique de sous ou surdosage ainsi que le taux de FT4. Par ailleurs on a noté la présence de TG chez 27% de nos patients ce qui indique qu'il y a une récurrence et une production d'hormones thyroïdiennes du parenchyme thyroïdien que se soit normal ou cancéreux, ces résultats ont été de plus confortés et validés par les résultats d'Anti TG et d'Anti TPO.

Pour conforter nos résultats nous avons établi une comparaison entre les moyennes des différents dosages de nos patients avec celle des contrôles et ces dernières ont été significatives.

En parallèle les résultats de dosage de HCY ont prouvé une hyperhomocystéinémie modérée. Chez la majorité de nos patients.

Le but de notre étude était de mettre en évidence un lien entre cette hyperhomocysteinémie et la TG qui est le marqueur tumoral dans le cancer thyroïdien .Grace au logiciel SPSS la corrélation a été confirmée entre la TG et HCY qui a été précédemment évoqué.

On partant de ces constatations : et en se référant à des études qui ont porté sur le cancer colorectal et le cancer secondaire du foie, effectué parallèlement a notre étude et dans la même perspective , eux aussi ont soulevé une corrélation entre leur marqueurs tumoraux et HCY , cela nous a permis de proposer l' HCY comme un marqueur tumoral de surveillance dans le cancer thyroïdien .

Cette étude reste préliminaire et nécessite un plus grand volume d'échantillons pour confirmer que l'homocysteine pourrait être proposée comme marqueur essentiellement de surveillance et probablement dans la prévention des récives .

# CONCLUSION

# CONCLUSION

La prévalence du carcinome thyroïdien ne cesse d'augmenter d'où l'intérêt de recherché de nouveau moyen de prévention aussi bien dans le dépistage afin de détecter des lésions précancéreuses ou cancéreuses à un stade très précoce, avant même que le patient n'en ressente les premiers symptômes que dans le suivit

A l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve suffisante pour recommander le dosage de l'homocysteine dont les taux varient en fonction de nombreux critères (tabac, alcool, fonction rénale. Maladie cardiovasculaire ) sans définition claire d'un seuil de risque Mais Cette approche peut être révolutionné par l'intégrations du dosage de ce dernier comme marqueur de surveillance au cours du cancer thyroïdien comme il a été supposé dans notre étude .

# SUMMARY

The thyroid cancer usually develops as a nodule located within the thyroid and it is more common in young subject than the female. its incidence increased since thirty years as reflected in the international incidence rates,

The aim of this study is to raise homocysteine (is a sulfur amino acid) as a mean in surveillance for patients suffering of papillary carcinoma.

Our study included 34 patients (4 men and 29 women) average 45 years at the CHU Ibn Badis CONSTANTINE

The plasma homocysteine concentration and tumor markers were determined by immunoassay. (Technical chemiluminescence) .The results were analyzed by SPSS(2010) software that confirmed the correlation between the two parameters.

This allowed us to propose HCY as a mean of surveillance in the thyroid cancer that findings should be considered and confirmed with a larger number of samples.

## ملخص

سرطان الغدة الدرقية يتطور عادة على شكل عقيدات تقع على مستوى الغدة الدرقية يكون منتشر عند فئة الكهول و أكثر شيوعا عند الإناث ازداد معدل الإصابة به منذ ثلاثين عاما كما هو مبين في معدل تأثير الدولي. الهدف من هذه الدراسة هو طرح الهوموسيسستيين الذي هو حمض أميني كبريتي كوسيلة لمراقبة المرضى الذين يعانون من سرطان الغدة الدرقية شملت الدراسة 33 مريضا (4 رجال و امرأة29) مع متوسط العمر 45 عام على مستوى مستشفى ابن باديس بقسنطينة تم تحديد تركيز الهوموسيسستيين و علامات الورم في البلازما حسب تقنية (التوهج الفني) و تحليل النتائج وفقا لبرنامج spss الذي أكد على وجود علاقة بينهما

وهذا ما سمح لنا اقتراح الهوموسيسستيين كوسيلة يمكن اعتبارها مؤشرا لرصد و تتبع سرطان الغدة الدرقية يجب النظر في هذه النتيجة و التأكد منها من خلال معاينة عدد أكبر من المرضى

# **ANNEXES**

# **ANNEXES**



CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE Dr IBN BADIS CONSTANTINE  
 SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE-DIABETOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES PR LEZZAR  
 UNITE D'ENDOCRINOLOGIE : Dr BENMOHAMMED  
 REGISTRE DES CANCERS DE LA THYROÏDE

**FICHE DE SURVEILLANCE DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROÏDE DE SOUCHE FOLLICULAIRE**

Médecins responsables : N. KAOUACHE, B. ZOURAGHEN, S. AMERAOU, A. BOUZIANE

Date de la première consultation : / / Dr : N° DOSSIER : /

NOM :	PRENOM :	SEXE : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
DATE DE NAISSANCE : / /	AGE : ans	ORIGINE (wilaya) :
ETAT CIVIL :	PROFESSION :	
ADRESSE :	N° TEL :	

<b>ANTECEDANTS PERSONNELS :</b>	Médicaux : ATCD d'irradiation cervicale : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Chirurgicaux :
<b>ANTECEDANTS FAMILIAUX :</b>	Médicaux : Chirurgicaux : Thyroïdectomie : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui Histologie : Cas similaires : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui lien de parenté :

**Circonstances de découverte :**

- Nodule thyroïdien  Goitre multi nodulaire  Euthyroïdie  Hypothyroïdie  Hyperthyroïdie
- Adénopathie cervicale métastatique  Métastase à distance
- Signes de compressions : oui  non  Fortuite  Dépistage familial  non précisée

**EXAMEN DU COU :** Normal  nodule (s) palpable (s)  goitre stade : ADP (s) palpable (s)  non précisé

**EXAMENS DEMANDE AVANT CHIRURGIE :**

- Bilan biologique : fait : oui  non  TSH = FT4 = FT3 = Anticorps = TCT =
- ECHO cervicale (écho/TDM) : faite mais non disponible  Résultats :

TIRADS : N1  N2  N3  ADPs : oui  non  non précisé

- TDM cervicale : faite : oui  non  résultats : goitre plongeant : oui  non
- Scintigraphie thyroïdienne : oui  non  si oui résultat :
- Cytoponction : oui  non  si oui résultat : BETHESDA : non précisée

**CHIRURGIE** initiale faite le : / / au niveau de : par Dr :

**TYPE DE CHIRURGIE :** Thyroïdectomie totale  Lobo-isthmectomie  Lobectomie

**CURAGE GONGLIONNAIRE :** OUI  NON  si OUI : homolatéral  central  bilatéral  non précisé

**COMPLICATIONS PER ET POST-OPERATOIRES :** OUI  NON  si OUI TYPE :

- Hypocalcémie transitoire : oui  non  Hypoparathyroïdie définitive : oui  non
- Traitement vitamino-calcique substitutif : oui  non
- Paralysie récurrentielle unilatérale / dysphonie : oui  non  si oui : transitoire  définitive
- Paralysie récurrentielle bilatérale / détresse respiratoire : oui  non
- Hématome post-op : oui  non  Infection : oui  non  AUTRES :

**Etude histologique :**

1<sup>ère</sup> lecture :

2<sup>ème</sup> lecture : faite : oui  non  si faite : Mêmes résultats  Résultats différents

**CADRE NOSOLOGIQUE :**

- ✓ Familial : oui  non  données insuffisantes  si oui :
  - Non syndromique (isolé) : oui  non  données insuffisantes
  - Syndromique : oui  non  données insuffisantes  si oui :
    - Polypose adénomateuse familiale / syndrome de GARDNER :
    - Syndrome des hamartomes multiples / syndrome de COWDEN :
    - Syndrome de PEUTZ-JEGHERS :  Complex de CARNEY :  Syndrome de WERNER :
    - AUTRES :
- Sporadique : oui  non  données insuffisantes

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DR IBN BADIS  
CONSTANTINE

SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE -DIABETOLOGIE

ETMALADIES METABOLIQUES PR LEZZAR

UNITE D'ENDOCRINOLOGIE : DR BENMOUHAMED

## Etude biologique sur la tumeur thyroïdienne

Etudiantes : ramoul fatima zahra et bousnina soumia

### Fiche de consentement

je soussigné(e) ,....., reconnais avoir été informé par les étudiantes indiqués ci-dessus sur les études biologiques concernant la tumeur thyroïdienne et donne mon consentement pour un prélèvement sanguin afin d'effectuer les études biologiques qui peuvent aider au diagnostic ou a la prévention de la malade ( dosage d'homocysteine )

°sur moi-même

°sur mon enfant mineur :nom et prénom :.....

°sur la personne placé sous ma tutelle : nom et prénom .....

**\*je donne mon accord** pour que la partie de mon prélèvement non utilisé soit a la disposition de la communauté scientifique a des fins de recherche biomédicale

**\*je m'oppose** a ce que la partie de mon prélèvement non utilisé soit a la disposition de la communauté scientifique

Signature

# LES TABLEAUX DE TEST T :

## TSH :

### Données récapitulatives

	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne d'erreur standard
Sample 1	33,000	4,670	14,660	2,552
Sample 2	15,000	2,120	1,020	,263

### Test des échantillons indépendants

	Différence moyenne	Différence d'erreur standard	t	ddl	Sig. (bilatérale)
Hypothèse de variances égales	2,550	3,812	,669	46,000	,507
Hypothèse de variances inégales	2,550	2,566	,994	32,677	,328

Test Hartley à variance égale : F = 206.570, Sig. = 0.0000

## ANTI TG :

### Données récapitulatives

	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne d'erreur standard
Sample 1	33,000	19,930	5,390	,938
Sample 2	15,000	29,800	6,870	1,774

### Test des échantillons indépendants

	Différence moyenne	Différence d'erreur standard	t	ddl	Sig. (bilatérale)
Hypothèse de variances égales	-9,870	1,831	-5,390	46,000	,000
Hypothèse de variances inégales	-9,870	2,007	-4,919	22,171	,000

Test Hartley à variance égale : F = 1.625, Sig. = 0.1202

# ANTI TPO :

**Données récapitulatives**

	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne d'erreur standard
Sample 1	33,000	11,160	5,480	,954
Sample 2	15,000	20,660	8,010	2,068

**Test des échantillons indépendants**

	Différence moyenne	Différence d'erreur standard	t	ddl	Sig. (bilatérale)
Hypothèse de variances égales	-9,500	1,980	-4,799	46,000	,000
Hypothèse de variances inégales	-9,500	2,278	-4,171	20,191	,000

Test Hartley à variance égale : F = 2.137, Sig. = 0.0340

# T4

**Données récapitulatives**

	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne d'erreur standard
Sample 1	33,000	10,400	5,350	,931
Sample 2	15,000	15,010	3,870	,999

**Test des échantillons indépendants**

	Différence moyenne	Différence d'erreur standard	t	ddl	Sig. (bilatérale)
Hypothèse de variances égales	-4,610	1,540	-2,993	46,000	,004
Hypothèse de variances inégales	-4,610	1,366	-3,375	36,754	,002

Test Hartley à variance égale : F = 1.911, Sig. = 0.0912

# TG :

## Données récapitulatives

	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne d'erreur standard
Sample 1	33,000	1,610	2,950	,514
Sample 2	15,000	19,240	4,440	1,146

## Test des échantillons indépendants

	Différence moyenne	Différence d'erreur standard	t	ddl	Sig. (bilatérale)
Hypothèse de variances égales	-17,630	1,081	-16,307	46,000	,000
Hypothèse de variances inégales	-17,630	1,256	-14,035	19,833	,000

Test Hartley à variance égale :  $F = 2.265$ , Sig. = 0.0247

# Hcy :

## Données récapitulatives

	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne d'erreur standard
Sample 1	33,000	15,190	4,310	,750
Sample 2	15,000	11,720	2,420	,625

## Test des échantillons indépendants

	Différence moyenne	Différence d'erreur standard	t	ddl	Sig. (bilatérale)
Hypothèse de variances égales	3,470	1,194	2,906	46,000	,006
Hypothèse de variances inégales	3,470	,976	3,554	43,715	,001

Test Hartley à variance égale :  $F = 3.172$ , Sig. = 0.0102

# REFERENCES

- 1-Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control CCC* 2009;20:525- 31.
- 2- M.Colonna, A.V. Guizard, S. Dabakuyo, C.Schwartz.-. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. [Internet]. 2013 Juillet p. 96-9. Available from: <http://www.invs.sante.fr/> (consulté le 27 août 2015).
- 3- Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increase in incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013:965212.
- 4-Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-77.
- 5-Baverstock K, Egloff B, Pinchera A, Ruchti C, Williams D. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992;359:21-2.
- 6-Fiore E, Latrofa F, Vitti P. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur Thyroid J* 2015;4:26-35.
- 7-Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, Terranova R, Marturano I, Vigneri R, et al. Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1014-21
- 8-F. Barbé(1), M. Klein(2), A. Ayav(3), I. Abdelmoutaleb(1), M. Merten(1), G. Weryha(2), J.-P. Nicolas(1), J.-L. Guéant(1)
- 9-X. Roblin \*, E. Germain, J.M. Phelip, V. Ducros, J. Pofelski, F. Heluwaert, P. Oltean, J.L. Faucheron, B. Bonaz Hyperhomocystéinémie et facteurs associés au cours des MICI 2006
- 10-Feng-Fan Chiang a, Hwei-Ming Wang a, Yu-Chun Lan b,c, Min-Hsiu Yang b,c, Shih-Chien Huang d, Yi-Chia Huang High homocysteine is associated with increased risk of colorectal cancer independently of oxidative stress and antioxidant capacities, 2013.
- 11- Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 5-7.
- 12- physiologie médicale, 3 édition, Ganong, Barrent, barman, Boitano, Brooks, p301-3014
- 13-Atlas D' anatomie ,2prométhée cou et organes internes ,M schunke. E schulte. U. schumacher, M.voll,K.wesker.p22-23
- 14-Chapuis Y ,Anatomie du corps thyroïde, *Encycl Med Chir Endoc*,1997.1:10-002-A-10.

- 15-cancer de la thyroïde, Bouklikha choayb ,Sefiane djamel,Mémoire pour l'obtention de Diplôme du Doctorat en Médecine, Université Aboubakr Belkaid Tlemcen Faculté de Médecine,2014
- 16-Guerrier B, Zanaret MChirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde.Les monographies amplifon, 2006. n° 41.
- 17-Qubain S Distrubition of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma.Surg, 2002.131(3):p.249-56.
- 18-Sadoul L.Nodules du corps thyroïde J.Encycl Med Chir Endoc,2005.2:10-009-A-10.
- 19- Schlienger J, Goichot B Iode et fonction thyroïdienne Rev Med Int 1997. 18:p.709-716.
- 20-Caron Pet l'allaitement.Carence iodée : épidémiologie, conséquences, prophylaxie au cours de la grossesse J Pediatr ,2007. 20:p. 9–13.
- 21-Cochand-Priollet B, Wassef M Tumeurs de la thyroïde : corrélations cytologiques et histologiques ; apport des nouvelles technologies.Encycl Med Chir ORL,2004.1:p. 113–125
- 22-Apport de la biologie moléculaire en pathologie thyroïdienne, Paul Hofmana,b,\* , REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JANVIER 2011 - N°428.
- 23-Les cancers de la thyroïde : de l'épidémiologie à la biologie moléculaire Thyroid cancers: from epidemiology to molecular biology F. Lalmia,\* , J.-L. Sadoulb, V. Rohmera Annales d'Endocrinologie 76 (2015) S19-S28
- 24-George H. George Perosa S Thyroid nodules: Does the suspicion for malignancy really justify the increased thyroidectomy rates? Surg Oncol, 2006. 15 :p. 43–55
- 25-Makeieff M, Marlier F Les goitres plongeants. À propos de 212 cas Ann de Chir, 2000 . 125 :p. 18–25.
- 26-Mathonnet M Exploration des nodules thyroïdiens : rôle de l'échographie préopératoire Ann chir, 2006. 131 :p.577–582.
- 27-Moisson-Meerl A, Franc B, Dupreyl J Fiabilité de la cytoponction des nodules thyroïdiens solitaires en vue des indications opératoires .Rev Med Int,1996.17:p.732-737.
- 28-Olson S, Starling J Symptomatic benign multinodular goiter: Unilateral or bilateral thyroidectomy? Surg, 2007.142:p.458-62.
- 29-Lopez-Fronty S, Archambeaud-Mouveroux F Intérêt de la cytoponction thyroïdienne échoguidée dans le dépistage des cancers thyroïdiens : résultats préliminaires d'une étude de 613 nodules.Communication 098 Service de médecine interne B-endocrinologie-diabétologie,hopital du Cluzeau.
- 30— Hoeffel C, Clément A Imagerie normale et pathologique de la thyroïde. Editions
- 31-Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). Encycl Med Chir endoc

32-étude de l'origine génétique et nutritionnelle des hyperhomocystéinémies (facteur de risque des maladies cardiovasculaires) abdessemed samira, Pour obtenir le titre docteur en sciences biologiques, Université El Hadj Lakhdar -Batna-

33-Effets de l'homocystéine sur les processus angiogéniques et l'invasion tumorale du tissu endothélial in vivo et in vitro, AGGOUN Chérifa, en vue de l'obtention du diplôme de doctorat en science, Université des Frères Mentouri Constantine, 2015

34- [18] Chen J, Giovannucci EL, Hunter DJ. MTHFR polymorphism, methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S men and women : an example of gene-environment interactions in colorectal tumorigenesis. *J Nutr.* 1999; 129 : 560S- 564S.

35-Lawrence de Koning AB., Werstuck GH., Zhou J and Austin RC. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem.* 2003; 36 (6) : 431-41

36-Ducros V, Candito M, Causse E, Couderc R, Demuth K, Diop ME, Draï J, Gachon AM, Garcia I, Gerhart MF. Dosage de l'homocystéine plasmatique : étude des facteurs de variations préanalytiques sur la concentration de l'homocystéine plasmatique totale. *Ann Biol Clin.* 2001; Volume 59(1) : 33-39.

37-Delattre J, Durand G, Jardillier JC. Biochimie pathologique, aspects moléculaires et cellulaires. Ed Médecine et Sciences. 2003 ; Flammarion. 317pages.

38-Ueland PM, Refsum H , Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocystéine in plasma or serum : methods and clinical applications. *Clin Chem.* 1993; 39 : 1764 - 1779.

39-Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocystéinémie in an elderly population. *JAMA.* 1993; 270 : 2563-2568.

40- Hermann W, Quast S, Ulrich M, Schiltze H, Bodis M, Geisel J. Hyperhomocystéinémie in high-aged subjects : relation of B-vitamins, folic acid, renal function and the méthyltétrahydrofolate reductase mutation. *Atherosclerosis.* 1999; 144 : 91 - 101.

41-Norland L, Grubb A, Fex G , Leksell H, Nilson JE, Schenk H, Hultberg B. The increase of plasma homocystéine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med.* 1998; 36 : 175-178.

42-Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asschemen H, Stehouwer CD. Effects of sex steroids on plasma total homocystéine levels : a study in transsexual males and females. *Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 : 550-553.

43-Wounters MG, Moorrees MT, Van der Mooren MJ, Blom HJ, Boers GH, Schellekens LA, Thomas CM, Eskers TK. Plasma homocystéine and menopausal status. *Eur J Clin Investig.* 1995; 25 : 801-805.

44-Stolzenberg Solomon RZ, Miller ER, Maguire MG, Selhub J, Appel LJ. Association of dietary protein intake and coffee consumption with serum homocystéine concentrations in an older population. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69 : 467-475.

45-Saw SM, Yuan JM, Ong CN, Arakawa K, Lee HP, Coetzee GA, Yu MC. Genetic, dietary and other lifestyle determinants of plasma homocystéine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73 : 232-239



- 46-Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, Broekhuisen R, de Jong R, Van Rijt J, de Ruijter E, Swinkels DW, Nagengast FN, Katan MB. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71 : 480-484 .
- 47- Olthof MR, Hollman PC, Zock PL, Katan MB. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in human. *Am J Clin Nutr.* 2001 ; 73 : 532-538.
- 48- Schlienger JL. Alcool et homocysteinémie plasmatique: un effet spécifique de la bière? *Cah Nutr Diet.* 2004; 39 : 1S30-1S35.
- 49- Hillman RS, Steinberg SE. The effect of alcohol on folate metabolism. *Ann Rev Med.* 1982; 33 : 345-354.
- 50-Halstedt CH, Villanueva JA, Devlin AM, Chandler CJ. Metabolic interactions of alcohol and folate. *J Nutr.* 2002; 132 : 2367-2372.
- 51-Wright M, Francis K, Cornell P. Effect of acute exercise on plasma homocysteine . *J Sports Med Phys Fitness.* 1998; 38 : 262-265.
- 52-de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D. Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Epidemiol.* 2001; 154 : 150-154.
- 53- Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ, Allen RH, Stabler SP, Rimm EB. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73 : 628-637.
- 54-Bergmark C, Mansoor MA, Svoldal A, de Faire U. Redox status of plasma homocysteine and related aminothiols in smoking and nonsmoking young adults. *Clin Chem.* 1997; 43 : 1997-1999.
- 55- George N, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998; 338(15) : 1042-1050
- 56- Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med.* 1989; 114 : 473-501.
- 57-Refsum H, Ueland PM. Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism. *Trends Pharmacol Sci.* 1990; 11 : 411-416.

## THÈME

# RECHERCHE DE CORRELATION ENTRE LE TAUX PLASMATIQUE DE L'HOMOCYSTEINE ET LE TAUX DES MARQUEURS TUMORAUX UTILISE DANS LE DIAGNOSTIC ET LA SURVEILLANCE DU CANCER PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en  
Immuno-oncologie

Le cancer de la thyroïde se développe habituellement sous la forme d'un nodule situé au niveau de la glande thyroïde .Il est plus fréquent chez les sujets jeunes avec une prédominance féminine, son incidence augmente depuis une trentaine d'années tel que le reflète le taux d'incidence international.

L'objectif de cette étude est de proposer l'homocysteine, qui est un acide aminé soufré, issu du métabolisme de la méthionine, comme moyen de surveillance chez les patients atteints de carcinome thyroïdien.

Notre étude a porté sur 33 patients (4 hommes et 29 femmes) d'âge moyen 45 ans au niveau du CHU IBN BADIS CONSTANTINE

Les concentrations de homocysteine plasmatique et des marqueurs tumoraux ont été déterminés par un dosage immunologique .(technique chimiluminescence). Les résultats ont été analysés par le logiciel SPSS(2010) et ont confirmé qu'il existe une corrélation entre les deux marqueurs :l'homocystein et la TG.

Ceci nous a permis de proposer l HCY comme facteur qui pourrait être considéré comme marqueur de surveillance et suivi dans le cancer thyroïdien ; cette constatation doit être prise en considération pour la confirmer chez les patients avec un nombre d'échantillon plus élevé.

**Mots clés :** homocysteine ,cancer thyroïdien ,cancer papillaire, thyroglobuline ,Anti TG ,TSH ,T4, IRA thérapie,

**Laboratoires de recherches :** Laboratoire de recherche de l'ENSB  
, laboratoire de biochimie . CHU CONSTANTINE  
,Laboratoire d'anatomopathologie . CHU CONSTANTINE

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** Dr CH.AGGOUNE : (MCB , Département de Biologie Animale , UFM )

**Rapporteur :** Pr D.NAIMI : (Professeur a l'Ecole Nationale Supérieure de Biotechnologie Constantine).

**Examinatrice :** Dr I.EL OUAR: ( MCA , Département de Biologie Animale , UFM )

**Date de soutenance :** 12/06/2016