



جامعة قسنطينة 1  
UNIVERSITE CONSTANTINE 1



جامعة قسنطينة 1  
UNIVERSITE CONSTANTINE 1

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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

Université des Frères Mentouri Constantine 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1  
كلية علوم الطبيعة والحياة

**Département : Biologie animale**

**قسم : بيولوجيا الحيوان**

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

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

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Immunologie et Oncologie**

Intitulé :

---

## **Etude épidémiologique et histopathologique de la thyroïdite de Hashimoto dans l'Est algérien**

---

**Présenté et soutenu par : Lamamri Boutheina**

**Le : 04/07/2017.**

*Benchiheb Rayene*

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** ZERIZER Sakina Professeur - UFM Constantine 1.

**Rapporteur :** HADDAD Souâd Maître assistante A - UFM Constantine 1.

**Examineur :** ARIBI Boutheyna Maître assistante B - UFM Constantine 1.

**Année universitaire**  
**2016 - 2017**

## **Résumé :**

La thyroïdite de Hashimoto est une maladie auto immune causée par l'interaction d'une variété de facteurs génétiques et environnementaux.

Pour définir les caractéristiques et les particularités de cette maladie dans notre région, nous avons réalisé une étude anatomopathologie et épidémiologique à l'hôpital militaire régional de Constantine sur une période d'un mois.

Les résultats obtenus montrent une prédominance féminine avec 91,43%, la tranche d'âge la plus touchée chez ces femmes est celle comprise entre [41-62ans]. Nous avons constaté une baisse du taux des hormones thyroïdiennes T4 et T3 et une élévation du taux de la TSH chez tous les malades. Cette maladie est souvent accompagnée d'un goitre (chez 45.71%), d'une bradycardie (chez 31.43%), d'une asthénie (chez 17,14%) et d'une frilosité (chez 5,72 %) et d'un taux élevé d'anticorps anti TPO.

Cette thyroïdite est associée le plus souvent avec le diabète de type1, la maladie cœliaque et l'insuffisance surrénalienne.

L'étude anatomopathologique montre que le parenchyme thyroïdien normal composé de structures folliculaire est remplacé par un infiltrat formé de lymphocytes T et B organisés en centres germinaux lymphoïdes.

**Mots clés : thyroïdite de Hashimoto, anatomie pathologique, épidémiologie, T4, T3, TSH, anticorps anti TPO.**

## **Abstract**

Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune disease caused by the interaction of a variety of genetic and environmental factors.

In order to define the characteristics and the particularities of this disease in our region, we carried out an anatomopathology and epidemiological studies at the regional military hospital of Constantine over a period of one month.

Our results showed that female predominance with 91.43%, and the most affected age is between [41-62 years]. We found a decrease in the level of thyroid hormones (T4 and T3) and an elevation of the TSH rate in all patients. This disease is often accompanied by goiter (in 45.71%), bradycardia (in 31.43%), asthenia (in 17.14%) and a weakness (in 5, 72%) and a high level of anti-TPO antibodies.

This thyroiditis is most commonly associated with type 1 diabetes, celiac disease and adrenal insufficiency.

The anatomopathological study showed that the normal thyroid parenchyma which is composed of follicular structures is replaced by an infiltrate composed of T and B lymphocytes organized in lymphoid germ centers.

**Key words: Hashimoto thyroiditis, pathological anatomy, epidemiology, T4, T3, TSH anti - TPO antibody.**

## ملخص

التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو هو أحد أمراض المناعة الذاتية الناجمة عن تفاعل مجموعة من العوامل الوراثية و البيئية. لتحديد خصائص هذا المرض , قمنا بدراسة إحصائية وتشريحية في المستشفى العسكري الجهوي بقسنطينة لمدة شهر. أظهرت النتائج أن النساء هن الأكثر إصابة بهذا المرض بنسبة 91,43 % , و الفئة العمرية الأكثر تضررا هي ما بين [ 41-62 سنة ]. لقد وجدنا انخفاض في هرمونات الغدة الدرقية (T3 و T4) و ارتفاع نسبة TSH عند كل المرضى . غالبا ما يترافق هذا المرض تضخم الغدة الدرقية بنسبة 45,71 % , انخفاض عدد نبضات القلب 31,43 % , الوهن العضلي 17,14 % و انخفاض درجة حرارة الجسم 5,72 % و ارتفاع في نسبة الأجسام المضادة ضد TPO. يرتبط هذا المرض بالسكري نوع 1, مرض السيلياك و قصور القشرة الكظرية . الدراسة التشريحية تظهر ضمور الجريبات الدرقية بحيث تعوض بنفاذية الخلايا للمفاوية T و B التي تنتظم على شكل مراكز لمفاوية.

**الكلمات المفتاحية : التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو , تشريح مرضي ,دراسة إحصائية , أجسام مضادة ضد TPO**

**. T3, T4**

## *Remerciements*

*«Nous tenons à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail ».*

*Nous tenons avant tout à exprimer nos remerciements les plus sincères à notre encadreur Mme Haddad S, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses précieux conseils, son aide, ses suggestions sur la rédaction de ce mémoire ainsi que la confiance qu'elle nous a témoigné tout au long de cette étude. Qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.*

*Nous tenons à remercier le Dr Hamada médecin chef de l'hôpital militaire régional de Constantine qui nous a aidé et soutenu pendant la période de notre stage.*

*Nous remercions ainsi Dr Bensalam S pour nous avoir accordé son temps et pour sa gentillesse sa disponibilité et ses pertinents conseils, on vous aime.*

*Nous remercions également toute l'équipe du service anatomopathologie de l'hôpital militaire régional de constantine pour leur aide, et leur soutien.*

*Nos vifs remerciements pour les membres du jury à commencer par Mme Zerizer S Professeur à UFM Constantine 1 qui nous a fait l'honneur de présider notre jury. Qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect.*

*A Mme Aribi B d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail et de l'attribuer des remarques et des corrections très intéressantes.*

*Nous aimerons également exprimer notre gratitude à tous nos professeurs de graduation de l'université de Constantine I, un grand merci pour vous nos enseignants d'immunologie que dieu vous bénisse et vous donne la santé.*

*Un grand merci pour toute personne qui a participé de près ou de loin pour l'accomplissement de ce modeste travail.*

*Merci à tous ...*

## ***Dédicace***

*Je Dédie ce travail :*

*A ma très chère mère « Zahra ».*

*Affable, honorable, aimable : tu représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, La source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*Je t'aime zahratiii*

*A mon très cher père « Mokhetar »*

*Pour son soutien constant, son amour et ses mots d'encouragement qui m'ont permis de me rendre ici aujourd'hui. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie*

*A mes chères sœurs « Ahlem, Souheila et Dounia »*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Ahlem t'es la source de ma joie, de ma confiance vraiment je n'arrive pas à trouver les mots qui expriment ce que je ressens pour toi. Sous ta prière et ta bénédiction mon aide à tracer mon chemin. Dina ton soutien et ton encouragement mon soutien. Merci infiniment mes chéries.*

*Je vous aime énormément.*

*A mes chers frères « Tarek, Karim et Hamza »*

*Que ce travail vous reflète ma profonde affection, que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.*

*A ma chère copine « Laagoune Sarah » qui était avec moi depuis mon enfance Jusqu'à maintenant que dieu préserve notre amitié.*

*A ma folle binôme « Rayene » t'es pas une amie mais une sœur, je n'oublierai jamais les bons moments et les aventures qu'on a vécu ensemble " siloulla...", sa reste des bons souvenirs. Je t'aime tréeeees fort.*

*A toute ma famille maternelle et paternelle. A tous ce qui me sont chers.*

*Boutheina.*

### ***Dédicace.***

Je tiens à dédier ce modeste travail à :

*Mon cher papa «Toufik» école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études et à mis à ma disposition tout les moyens nécessaire pour que je réussisse, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger, Ce travail est le fruit de tes sacrifices, Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérite.*

*Ma chère maman « Amina »*

*Qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, quoi que je fasse, je ne pourrais te rendre ce que tu as fait pour moi. Soyez fière de moi aujourd'hui et voyez à travers ce travail mon amour sincère et ma Gratitude profonde que dieu vous gardes et vous protèges pour moi inchalah*

*A mes petits frères «Amine, Mohsen et Anis.» je vous remercie que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.et j'espère que vous ferez mieux que votre grande sœur.*

*A toute ma famille : oncles, tantes, cousins et cousines,*

*A mes chères copines i «Chamss, Amina, Safa, Imen ,Houda , Ahlam» qui étaient avec moi depuis mon enfance Jusqu'à maintenant que dieu préserve notre amitié.*

*A mon binôme « bouti» la fille la plus folle que J'ai connu je t'aime beaucoup, avec toi j'ai vécu des moments inoubliables tu as partagé avec moi les moments difficiles au long de cette période tu es la sœur que je n'ai pas eu « batbouti »*

*A tous ceux qui m'aiment, a tous ceux que j'aime*

*Rayene.*

# SOMMAIRE

## Résumé

## Liste des abréviations

## Introduction .....1

### Chapitre I : Rappels bibliographiques

#### I-1. La glande thyroïde .....3

##### I-1-1. Définition de la glande thyroïde .....3

##### I -1-2. Anatomie de la thyroïde .....3

##### I-1-2-1. Localisation général .....3

##### I-1-2 -2. La forme de la glande thyroïde .....4

##### I-1-2-3. Poids et Dimension de la thyroïde .....5

##### I-1-3. Histologie de la thyroïde : .....5

##### I-1-3-1. Cellules folliculaires .....5

##### I-1-3-2. Cellules C ou cellules à calcitonine .....6

##### I-1-4. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes .....6

##### I-1-4-1. La synthèse d'iode .....6

##### I-1-4-2. Captation des iodures par les thyrocytes .....7

##### I-1-4-3. Formation de la thyroglobuline .....7

##### I-1-4-4. Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline .....7

##### I-1-4-5. Couplage des radicaux iodo -tyrosines .....7

##### I-1-4-6. Stockage des hormones thyroïdiennes.....8

##### I-1-4-7. Désiodation (libération) ..... 8



|  |    |
|--|----|
| <b>I-1-5. Régulation des hormones thyroïdiennes</b> .....                      | 10 |
| <b>I-1-6. Transport des hormones thyroïdiennes</b> .....                       | 11 |
| <b>I-1-7. Rôles des hormones thyroïdiennes</b> .....                           | 11 |
| <b>I-2. La thyroïdite de Hashimoto</b>   |    |
| <b>I-2-1. Définition</b> .....   | 14 |
| <b>I-2-2. Les signes cliniques et symptômes</b> .....                          | 14 |
| <b>I-2-3. Les causes de la thyroïdite de Hashimoto</b> .....                   | 15 |
| <b>I-2-4. Physiopathologie</b> .....   | 16 |
| <b>I-2-4-1. Les antigènes thyroïdiens</b> .....                                | 16 |
| <b>a. Le Récepteur TSH</b> .....   | 16 |
| <b>b. La Thyroperoxydase</b> .....   | 16 |
| <b>c. La Thyroglobuline</b> .....  | 16 |
| <b>d. Le symporteur sodium/ iode (NIS)</b> .....                               | 17 |
| <b>e. La mégaline</b> .....  | 17 |
| <b>I-2-4-2. Réaction auto immune</b> .....                                     | 17 |
| <b>I-2-4-3. Mécanisme pathogénique</b> .....                                   | 18 |
| <b>I-2-4-4. Les anticorps antithyroïdiens</b> .....                            | 20 |
| <b>a. Les anticorps anti-thyroperoxydase</b> .....                             | 20 |
| <b>b. Les anticorps anti-thyroglobuline</b> .....                              | 21 |
| <b>c. Les anticorps anti-récepteur à TSH</b> .....                             | 21 |
| <b>d. Les anticorps anti-T3 et anti-T4</b> .....                               | 21 |
| <b>e. Les anticorps anti -symporteur sodium- iodure et anti-mégaline</b> ..... | 21 |
| <b>I-2-5. La thyroïdite de Hashimoto et la grossesse</b> .....                 | 21 |
| <b>I-2-6. Le diagnostic</b> .....  | 22 |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| I-2-7. Le traitement ..... | 22 |
|----------------------------|----|

## **Chapitre II : Matériel et méthode**

|   |    |
|---|----|
| II-1. Etude statistique .....                                     | 24 |
| II-2. Etude anatomopathologique .....                             | 24 |
| II-2- 1. Les prélèvements tissulaires .....                       | 24 |
| II-2-1-a. La fixation .....                                       | 24 |
| II-2-1- b .Intérêts de la fixation .....                          | 25 |
| II-2-1-c. Rôle du fixateur .....                                  | 25 |
| II-2-2. Les différentes étapes de la technique d’histologie ..... | 25 |
| II-2-2-1. Enregistrement .....                                    | 25 |
| II-2-2-2.Etude macroscopique .....                                | 25 |
| II-2-2-3.La déshydratation .....                                  | 27 |
| II-2-2- 4. Inclusion en paraffine .....                           | 28 |
| II-2-2-5.La coupe .....   | 29 |
| II-2-2-6. La coloration des lames .....                           | 30 |
| II-2-2-7.L’étiquetage et le montage .....                         | 31 |
| II-2-2-8. Etude microscopique.....                                | 32 |

## **Chapitre III : Résultats et discussions**

|  |    |
|--|----|
| III-1.Etude épidémiologique .....                                | 34 |
| III-1-1. Répartition des malades selon le sexe .....             | 34 |
| III-1-2. Répartition des malades selon le sexe et l’âge .....    | 35 |
| III-1-3-Répartition des malades selon les signes cliniques ..... | 36 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>III-1-4. Concentration des hormones thyroïdiennes et la TSH .....</b>                                   | <b>37</b> |
| <b>a. Concentration de la Thyroxine (T4) .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>b. Concentration de la T3 .....</b>   | <b>38</b> |
| <b>c. Concentration de la TSH .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>III-1-5. Les concentrations des anticorps anti-thyropéroxydase .....</b>                                | <b>40</b> |
| <b>III-1-6. Répartition des malades selon les maladies associées avec la thyroïdite de Hashimoto .....</b> | <b>41</b> |
| <b>III-2. Etude histologique .....</b>   | <b>43</b> |
| <br>   |           |
| <b>Conclusion.....</b>   | <b>48</b> |
| <b>Références bibliographiques.....</b>  | <b>50</b> |

## Liste des abréviations

- **AAT** : Anticorp **Anti** Thyroïdien
- **ADCC** : Cytotoxicité à **M**édiation **C**ellulaire **D**épendante des **A**nticorps
- **ADN** : Acide **D**ésoxyribonucléique
- **ARN<sub>m</sub>** : Acide **R**ibonucléique **M**essenger
- **Br** : **B**rome
- **Ca<sup>2+</sup>** : Calcium
- **CCP** : Complément **C**ontrol **P**rotéine
- **CG** : Centre **G**erminatif
- **CMH** : Complexe **M**ajeur d'**H**istocompatibilité
- **CT** : Tissu **C**onjonctive
- **CTL-4** : Cytotoxic **T** Lymphocyte **A**ntigen **4**
- **DIT** : Diiodotyrosine
- **EBV** : Epstein-**B**arr –**V**irus
- **EGF** : Epidermal **G**rowth **F**actor
- **F** : Follicule
- **FL** : Follicule lymphoïde
- **GH** : **G**rowth **H**ormone
- **HE** : **H**émato Cyline éosine
- **HLA** : **H**uman **L**eucocyte **A**ntigen
- **I** : Iodure
- **I<sub>2</sub>** : Iode
- **IF** : Infiltration **L**ymphoplasmocytaire
- **IgG** : Immunoglobuline **G**
- **IL1** : Interleukine**1**
- **INF** : Interféron
- **LT4** : Lévothyroxine
- **MAI** : **M**aladie **A**uto **I**mmune
- **MIT** : Monoiodotyrosine
- **MPO** : Myéloperoxydase
- **NIS** : Sodium Iodure **S**importer
- **PTH** : **P**arathormone **H**ormone **P**arathyroïdienne
- **RT3** : **R**éverse **T**riiodothyroïne
- **RTSH** : **R**écepteur **T**hyroïde **S**timulating **H**ormone
- **SNC** : **S**ystem **N**erveux **C**entral
- **T3** : **T**riiodothyronine
- **T4** : **T**étraiodothyronine
- **TBG** : **T**hyroxin- **B**inding- **G**lobulin
- **Tg** : Thyroglobuline
- **TPO** : Thyroperoxydase
- **TRH** : **T**hyrotropine **R**eleasing **H**ormone

- **TSH** : Thyroïde Stimulating Hormone
- **TTR** : Transthyréline
- **VX** : Vaisseaux Sanguins

# Introduction

L'architecture de la glande thyroïde est dotée d'une machinerie exceptionnelle de la synthèse et de stockage des hormones thyroïdiennes. Ceux-ci s'adaptent aux multiples besoins de l'organisme afin de maintenir l'équilibre métabolique [1].

Les dysfonctionnements de la thyroïde sont plus fréquents qu'on le croit. De ce fait, des estimations indiquent quatre femmes sur cent souffrent d'une certaine forme de problème thyroïdien dû à une maladie auto-immune tel que **la thyroïdite de Hashimoto** [1].

Cette maladie est une maladie auto-immune et l'une des causes les plus fréquentes de l'augmentation du volume de la thyroïde, autrement dit des goitres évoluant généralement vers une hypothyroïdie [2].

Elle se traduit par une baisse de la quantité d'hormone thyroïdienne dans le sang, et la présence d'auto-anticorps spontanés dirigés contre des constituants ou des produits de sécrétion de la glande thyroïde [3].

Les causes précises de l'apparition de la maladie de Hashimoto ne sont pas encore suffisamment étudiées ; On suppose que la cause est multifactorielle [1].

On pense que l'existence d'une certaine prédisposition génétique attestée par un recrutement familial et aussi l'association éventuelle avec d'autres affections auto-immunitaires. L'expression clinique de la maladie paraît dépendre qualitativement ou quantitativement du type des anticorps produits et de la nature des lymphocytes qui envahissent le tissu [3].

Pour mieux comprendre cette pathologie et pour définir ses caractéristiques et ses particularités dans notre région, nous avons réalisé des études statistiques et pathologiques qui nous ont permis de mettre le point sur cette pathologie.

Notre travail s'articule en plusieurs chapitres :

\*Un chapitre consacré aux rappels bibliographiques ;

\*Un chapitre pour la méthodologie de recherche ;

\*Un chapitre pour exposer les résultats obtenus suivi par une conclusion.

# Rappels bibliographiques



## I-1: La glande thyroïde

### I-1-1. Définition

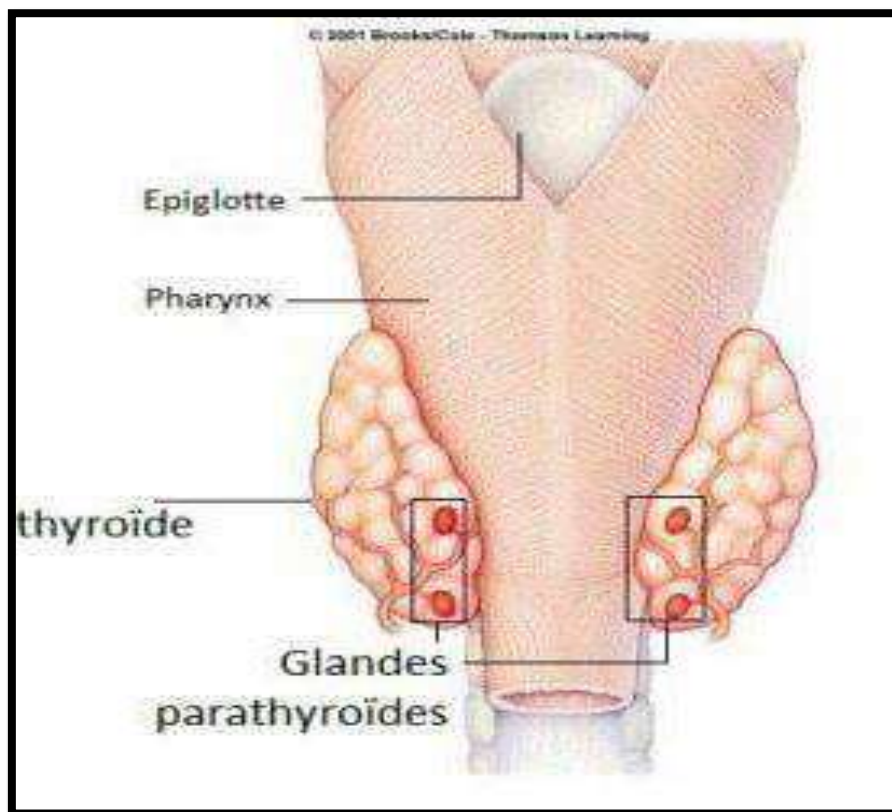
La glande thyroïde (du grec «thyreoeides», qui signifie « en forme de bouclier », c'est l'une des plus grosses glandes endocrines, c'est-à-dire un organe qui produit des hormones, substances transportées dans le sang et qui diffusent dans toutes les parties du corps. Elles agissent comme des messagers, capables d'ordonner des actions à distance de la thyroïde [4].

La glande thyroïdienne est la seule glande de l'organisme qui stocke son produit de sécrétion au sein de ses cellules [5].

### I -1-2 : Anatomie de la thyroïde

#### I-1-2-1 : Localisation général

La glande thyroïde est une glande endocrine située dans la partie médiane et superficielle de la région cervicale infra-hyoïdienne au-dessus de l'orifice supérieure du thorax [6] (**figure 1**).

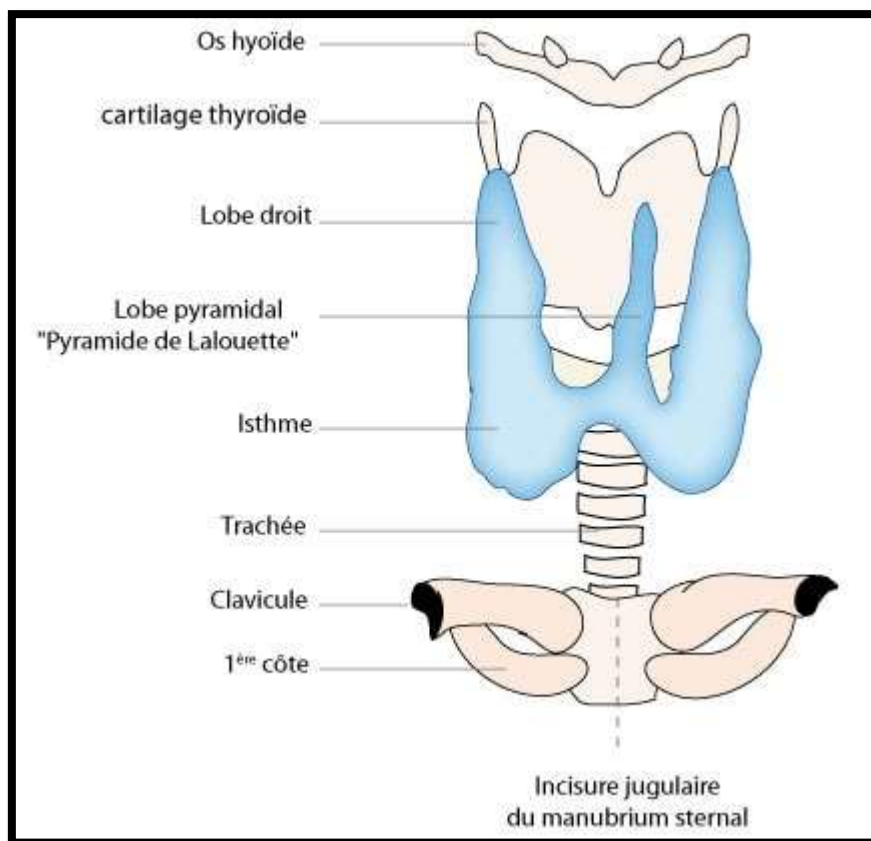


**Figure 1** : la situation de la glande thyroïde [7].

### I-1 -2-2.La forme de la glande thyroïde

La thyroïde a la forme d'un papillon avec deux lobes latéraux réunis par un isthme [8]. Les lobes latéraux ont la forme d'une pyramide arrondie et sont plaqué contre la trachée : ils s'étendent depuis le cartilage thyroïde jusqu'à 2 cm au-dessus du sternum. L'isthme recouvre les 2ème, 3ème et 4ème anneaux trachéaux. Il peut s'en détacher une petite languette de parenchyme glandulaire qui montre devant la trachée: la pyramide de Lalouette [9] (**figure 2**).

Les parathyroïdes sont des glandes situées dans le cou, en arrière ou en dessous de la thyroïde, sont généralement quatre [10] (**figure 1**). Elles sont responsables de la sécrétion de l'hormone Parathormone ou PTH. Dont la principale mission est de réguler le taux de phosphore et le taux de calcium contenus dans le système sanguin [11].



**Figure 2** : anatomie et situation de la glande thyroïdienne [12].

### I-1-2-3. Poids et dimension de la thyroïde

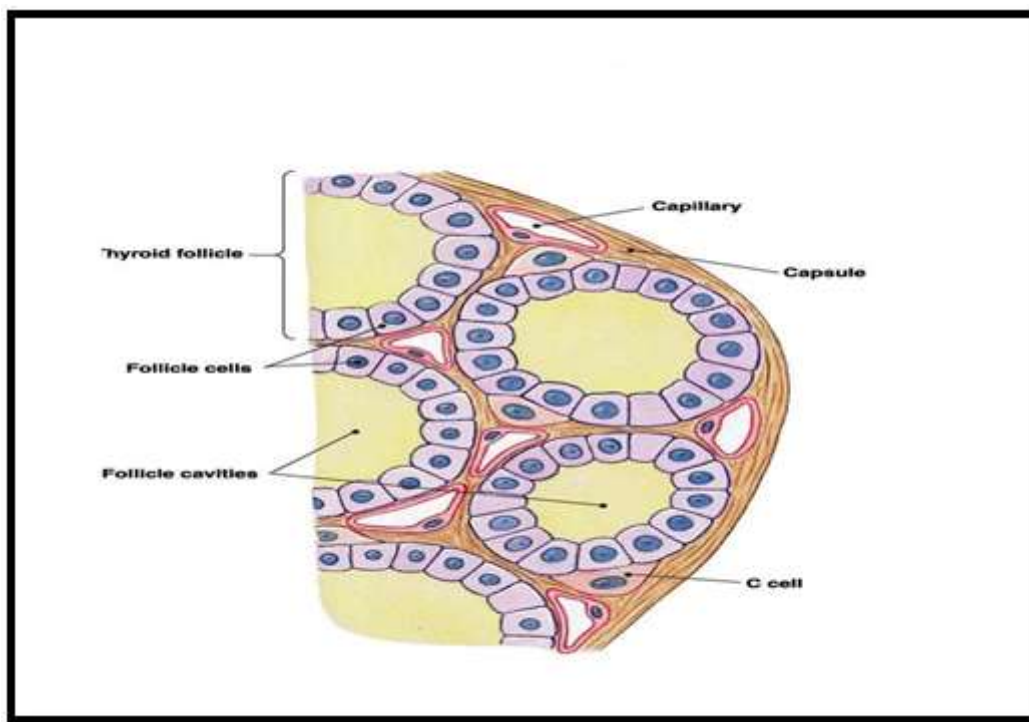
À l'état normal, la glande thyroïde pèse de 25 à 30 g [14]. Ces lobes thyroïdiens sont d'une hauteur d'environ 6 cm et d'une largeur de 2.5 cm à 3 cm chacun. L'isthme est d'une largeur de 1 cm et d'une hauteur de 10.5 cm [13].

### I-1-3. Histologie de la thyroïde

Le parenchyme thyroïdien est formé de milliers de structures creuses appelées follicules thyroïdiens qui emmagasinent une substance colloïdale collante contenant une protéine "la thyroglobuline (Tg)" [15], il est formé de deux types de cellules:

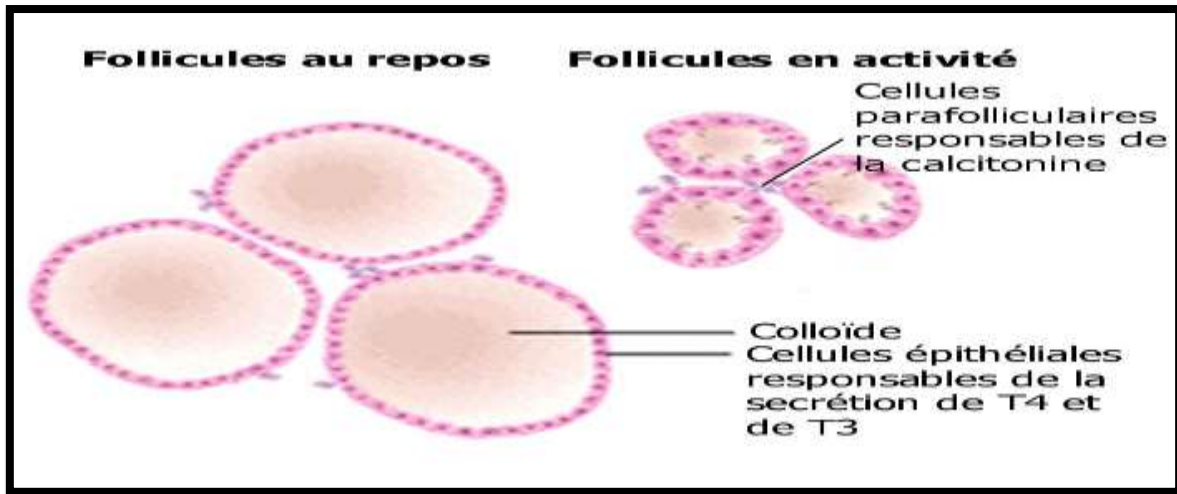
#### I-1-3-1. Cellules folliculaires

Appelées aussi cellules vésiculaires ou thyrocytes, d'origine endodermique, qui représentent 99% du parenchyme thyroïdien total, elles forment un épithélium uni-stratifié. Ces cellules sont responsables de la production d'hormones thyroïdiennes iodées, tri-iodothyronine (T3) et thyroxine (T4) à partir d'une pro-hormone "la thyroglobuline" [16] (**figure3**).



**Figure 3** : histologie de la thyroïde [17]

En microscope optique, les cellules folliculaires montrent des variations de taille et de forme en rapport avec l'activité fonctionnelle de la glande, les cellules de forme aplatie sont relativement inactives alors que les cellules cubiques traduisent un état fonctionnel moyen, leur fonction majeure étant la sécrétion du colloïde [18] (**figure 4**).



**Figure 4** : cellules folliculaires au repos et en activité [19].

**I-1-3-2. Les cellules C ou cellules à calcitonine** : appelées aussi cellules para folliculaires, cellules interstitielles ou cellules claires. Elles sécrètent un polypeptide (la calcitonine), elles représentent moins de 0.1% du parenchyme thyroïdien. Elles participent peu à la morphologie du follicule. Leur distribution n'est pas homogène, car elles sont situées préférentiellement à la partie postéro-latérale de chaque lobe. Elles sont situées dans l'épaisseur de la paroi du follicule, sans jamais être en contact avec la colloïde [6].

#### **I-1-4. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes**

Les hormones sont des messagers chimiques sécrétées dans le sang par des cellules spécialisées. Elles assurent de nombreuses fonctions du corps, notamment celles dites à long terme, comme la croissance et le développement, le métabolisme, la régulation du milieu intérieur (température, équilibre en eau, ions) et la reproduction [20].

##### **I-1-4-1. Iode**

Oligoélément capté par les thyrocytes au niveau du pôle basal, sans iode il n'ya pas d'hormonosynthèse, la principale source d'iode est l'alimentation [21].

L'iode alimentaire se trouve sous forme d'iode organique qui se transforme en iodure I<sup>-</sup> directement assimilée au niveau de l'estomac, l'apport journalier doit être de 150 à 200 µg/j. L'iode (I<sub>2</sub>) peut également être récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intra-thyroïdiennes. L'élimination de l'iode se fait dans les urines et le lait maternel [22].

### **I-1-4-2. Captation des iodures par les thyrocytes**

Elle se fait activement et de manière saturable grâce à la pompe à iodure située au niveau du pôle basal qui est en contact avec les capillaires sanguins, cette pompe est appelée NIS (Somport  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ ) dans les conditions d'apport normal en iode, cette pompe établit un gradient de concentration de 20 à 40. Ce gradient peut être inhibée par le brome ( $\text{Br}^-$ ), les ions sulfo-cyanures ( $\text{SCN}^-$ ) et les ions perchlorates ( $\text{ClO}_4^-$ ) [22] (**figure 7**).

### **I-1-4-3. Formation de la thyroglobuline**

La thyroglobuline est le constituant majeur de la glande thyroïde, c'est une glycoprotéine dont le poids moléculaire est de 660 KDa. Elle est formée de deux chaînes polypeptidiques (330 KDa chacune) ; l'iode se fixe sur les résidus thyrosyls pour former les hormones T3 et T4. Sa synthèse se fait dans les polyribosomes. Sa glycosylation a lieu dans l'appareil de golgi. Elle est ensuite transférée dans des vésicules et libérée au niveau du pôle apical par exocytose [23].

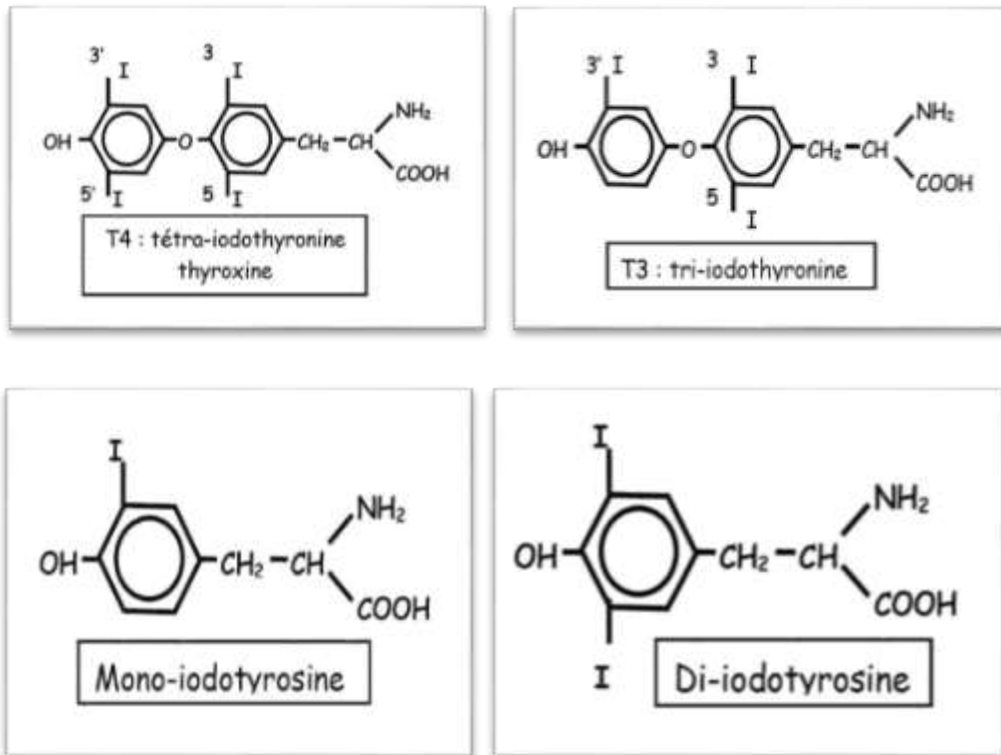
### **I-1-4-4. Oxydation de l'iode et iodation de la thyroglobuline**

Une fois captée par les thyrocytes, l'iode est oxydé en  $\text{I}_2$  ( iode organique) grâce à la thyroperoxydase en présence de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (eau oxygénée) ; l'iode sera fixé sur les radicaux thyrosyls de la thyroglobuline de la colloïde ; ceci aboutit à la formation du **mono-iodo-tyrosine (MIT)**. La fixation d'un autre atome d' $\text{I}_2$  donne **le di-iodo-tyrosine (DIT)** ; la TSH accélère la vitesse d'organification de l'iode. L'iode peut être bloqué par les antithyroïdiens de synthèse comme le propylthiouracile et le carbimazole [22] (**figure 5**).

### **I-1-4-5. Couplage des radicaux iodo -tyrosines**

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

- **MIT+DIT= T3** (tri-iodothyronine) : formée de trois atomes d'iode, elle est biologiquement active, il existe également la rT3 (réverse T3) qui est une hormone inactive de durée de vie beaucoup plus courte 24 h (**figure 5**).
- **DIT+DIT=T4** (tétra-iodothyronine ou thyroxine) : c'est une pro-hormone elle a une durée de vie d'environ une semaine [21,22] (**figure 5**).



**Figure 5** : la structure des hormones thyroïdiennes [24].

#### I-1-4-6. Stockage des hormones thyroïdiennes

Le stockage des hormones thyroïdiennes se fait dans la cavité colloïde. Cette dernière constitue une réserve thyroïdienne en hormones pour environ 2 mois [22] (**figure7**).

#### I-1-4-7. Désiodation (libération)

Après son passage par micro endocytose du colloïde dans la cellule épithéliale, la thyroglobuline hydrolysée par des enzymes protéolytiques libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui sont ensuite sécrétées dans le plasma. La DIT et la MIT ainsi libérées par hydrolyse de la thyroglobuline sont en grande partie désiodées dans la cellule épithéliale et l'iodure récupéré pour une nouvelle synthèse hormonale ; une partie de la T3 libérée par les thyrocytes provient de la transformation de T4 en T3 sous l'influence de la 5' désiodase [25] (**figure 7**).

- La **5' désiodase** transforme la T4 en T3.
- La **5 désiodase** transforme la T4 en rT3 [21] (**figure 6**).

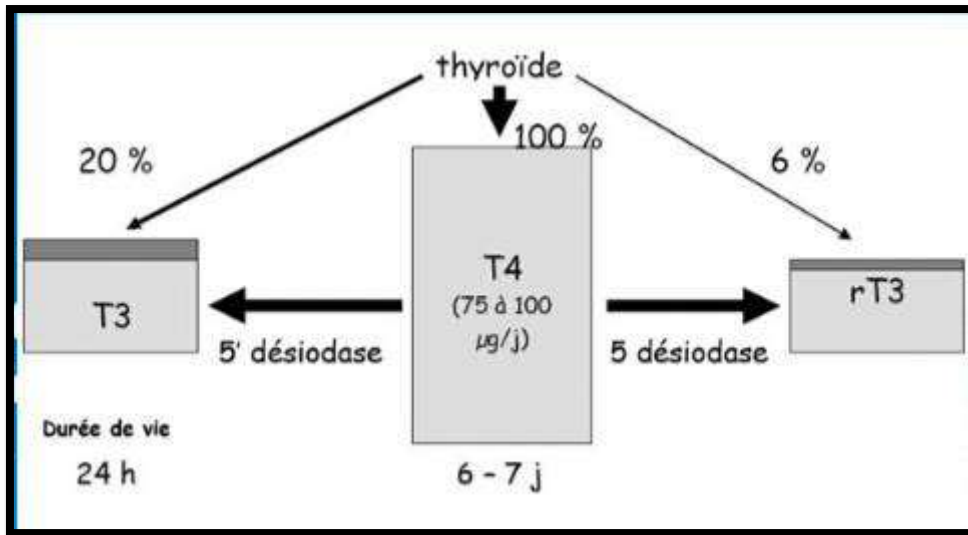


Figure 6: la conversion de la thyroxine en T3 et rT3 [26]

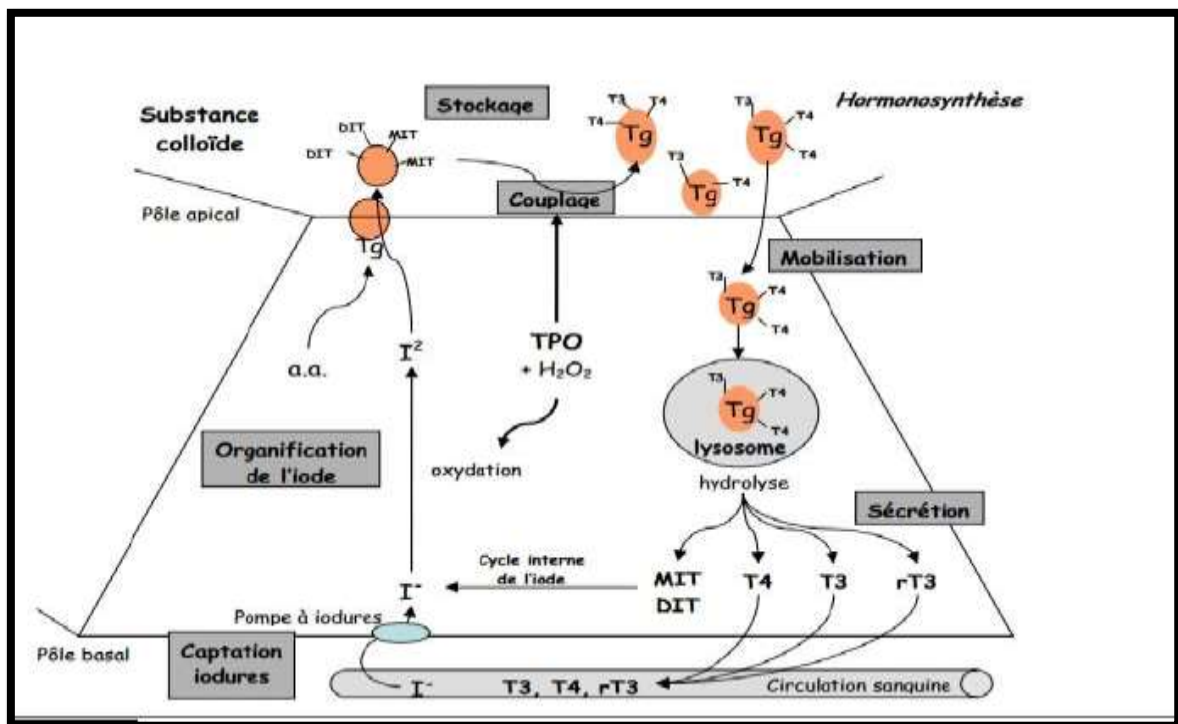


Figure 7: les étapes de la biosynthèse [27].

### **I-1-5. Régulation des hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes sont sécrétées par la thyroïde mais il ya un rétrocontrôle par l'axe hypothalamus-hypophysaire (**figure 8**).

1-L'hypothalamus sécrète la TRH (thyroïde releasing hormone).

2-La TRH stimule la sécrétion de la TSH (thyroïde stimulation hormone) par l'antéhypophyse.

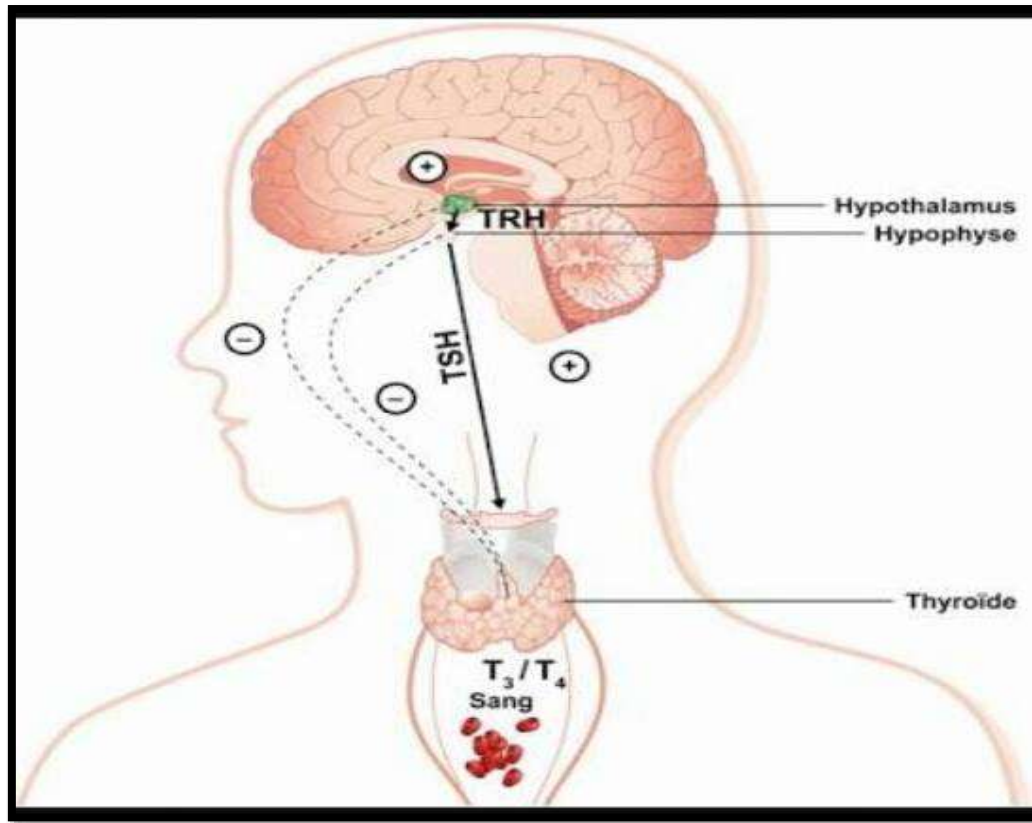
3-La TSH a un effet trophique sur la thyroïde et stimule la synthèse de T3 et T4 qui sont ensuite libéré dans le sang.

4-Les hormones thyroïdiennes vont exercer un **rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH et de TRH [28]**.

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

- Favorise la captation de l'iode par thyrocyte.
- Stimule l'iodation de la thyroglobuline.
- Synthèse de la thyroglobuline
- Active la pompe à iodure et la thyroperoxydase [22].





**Figure 8** : régulation des hormones thyroïdiennes [29].

### **I-1-6. Transport des hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes sont transportées de la glande aux tissus en association réversible avec les protéines plasmatiques : thyroxine binding globulin (TBG), préalbumine, transthyrétine (TTR) et albumine. Cette forme constitue un réservoir circulant et tampon qui maintient le taux d'hormones thyroïdiennes stable dans le sang, seul la forme libre de l'hormone pénètre dans les cellules [30].

### **I-1-7. Action des hormones thyroïdiennes**

#### ➤ **Action sur les récepteurs nucléaire**

La T<sub>3</sub> est 10 fois plus active que la T<sub>4</sub> et se lie plus facilement aux récepteurs. La plupart des tissus périphériques sont dotés des enzymes nécessaires à la conversion de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>. Étant liposolubles, les hormones thyroïdiennes diffusent dans la cellule cible et se lient à un récepteur nucléaire, cette interaction déclenche la transcription de l'ADN en ARNm qui est traduit par les ribosomes cytoplasmiques et produit des protéines spécifiques. Il peut s'agir d'enzymes qui favorisent l'activité métabolique de protéines structurales ou bien de protéines qui seront libérées par la cellule cible [21].

➤ **Action sur le développement du système nerveux**

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle fondamental dans :

- la maturation du cerveau ;
- la croissance des dendrites et des axones [21].

➤ **Action sur la croissance et le développement**

**a. Après la naissance**

Les hormones thyroïdiennes deviennent indispensables à la croissance.

Elles accélèrent la vitesse d'ossification des épiphyses. Les hormones thyroïdiennes ont une action synergique avec la GH. Elles agissent ensemble pour favoriser une croissance normale.

- la GH permet la chondrogenèse et la croissance des cartilages ;
- T3 et T4 permettent la maturation et l'ossification.

Il y a une sorte de potentialisation de l'effet de la GH par les hormones thyroïdiennes. La T3 et la T4 vont stimuler la sécrétion de la GH et potentialiser l'action des IGF1 (hormone périphérique sécrétée par le foie sous l'action de la GH et qui permet de stimuler la croissance) [21].

**b. Age adulte**

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle moins important qu'après la naissance. Elles agissent sur l'ostéosynthèse et la résorption osseuse [21].

➤ **Actions métaboliques**

**a. Métabolisme de base :** (énergie que l'on produit pour subvenir à nos besoins primaires)

Par leur action sur les récepteurs nucléaires, les hormones thyroïdiennes entraînent une production de chaleur et d'ATP via la molécule UCP1 au niveau mitochondrial → augmentation du métabolisme de base et de la calorigenèse :

- augmentation de la consommation en O<sub>2</sub> ;
- augmentation de la dépense énergétique de repos ;
- augmentation de la thermogenèse obligatoire [21].

**b. Métabolisme glucidique**

Les hormones thyroïdiennes ont un effet hyperglycémiant. Elles entraînent :

- une augmentation de l'absorption intestinale des glucides ;
- une augmentation de la production hépatique de glucose [21].

**c. Métabolisme lipidique**

Les hormones thyroïdiennes augmentent la lipogenèse (synthèse et oxydation des acides gras). Leur effet est assez complexe [21].

#### **d. Métabolisme protidique**

Les hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse ou le catabolisme des protides selon leur concentration [21].

#### **e. Métabolisme hydro-minéral**

Action assez complexe. Brièvement, les hormones thyroïdiennes :

- augmentent la filtration glomérulaire ;
- augmentent le débit sanguin rénal → stimulent la diurèse [21].

##### ➤ **Actions cardiovasculaires**

Les hormones thyroïdiennes ont un effet très important. Elles augmentent le débit cardiaque et la vitesse circulatoire. Elles ont une action :

- chronotrope positive (augmentation de la fréquence cardiaque).
- inotrope positive (augmentation de la contractilité ventriculaire) [21].

## **I-2. La thyroïdite de Hashimoto**

### **I-2-1. Définition**

La thyroïdite de Hashimoto connue aussi sous le nom de la thyroïde lymphocytaire chronique et la thyroïdite auto immune [31], elle porte le nom du médecin japonais qui l'a découverte et décrite pour la première fois en 1912 : le Dr Hakaru Hashimoto [32]. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique qui se caractérise par une infiltration lymphocytaire de la thyroïde et des titres élevés d'anticorps anti-TPO, elle est la plus fréquente et elle est 10 à 20 fois plus répandue chez les femmes que chez les hommes [33].

Sa définition clinique classique correspond à l'existence d'un goitre et plus souvent d'une hypothyroïdie [34].

### **I-2-2. Les signes cliniques et symptômes**

Les principaux signes cliniques sont les suivants :

- Un manque d'énergie (fatigue)
- Une frilosité
- Un gain de poids
- Un rythme cardiaque ralenti
- Une irritabilité et parfois un état dépressif
- Constipation
- Une peau pâle et sèche
- Des cheveux secs, perte de cheveux
- Une confusion, une difficulté à se concentrer et des pertes de mémoire
- Des périodes menstruelles irrégulières et des menstruations plus abondantes
- Voix plus grave et plus enrrouée.
- Apparition d'un goitre : augmentation de volume de la glande thyroïde ; n'indique pas toujours la présence d'une affection [35].

### **I-2-3. Les causes de la thyroïdite de Hashimoto**

On ne sait pas précisément ce qui cause la maladie d'Hashimoto ni ce qui fait que le système immunitaire appréhende soudain la thyroïde comme un corps étranger et commence à l'attaquer [36].

#### **✓ La cause génétique**

Elle apparaît parfois chez les membres d'une même famille ; près de 50% des apparentés de premier degré de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto sont porteurs d'anticorps antithyroïdiens transmis sur un mode dominant. Les gènes associés à la susceptibilité au maladie thyroïdienne auto-immune sont les gènes HLA DR-3 et le gène HLA DR-5 [37]. Certains polymorphismes du gène CTL-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) semblent être impliqués dans la prédisposition à la maladie de Hashimoto. CTL-4 est un immunomodulateur exprimé à la surface des cellules T qui contrôle leur activité ; Le polymorphisme découvert situé dans les régions régulatrices de ce gène, résulterait probablement en une modification de l'auto-activité des lymphocytes [38].

#### **✓ L'iode**

**L'iode est un oligo-élément essentiel pour le corps humain, il intervient dans la biosynthèse et la libération des hormones thyroïdiennes ; Une carence en iode peut donc conduire lorsqu'elle est sévère à une inflammation de la thyroïde [39].**

#### **✓ Un changement conséquent dans les concentrations d'hormones sexuelles**

Lors de la grossesse et de la ménopause peut également être un facteur prédisposant au développement de la maladie de Hashimoto [36].

#### **✓ Des infections chroniques virales et bactériennes**

Exemple Epstein-Barr virus (EBV) est l'une des causes d'infection les plus courantes de la thyroïdite de Hashimoto. L'EBV est en fait, un virus d'herpès contracté par la plupart des gens quand ils sont jeunes causant une mononucléose, qui se traduit par des ganglions lymphatiques enflés et de la fatigue [40].

## **I-2-4. Physiopathologie**

### **I-2-4-1. Les antigènes thyroïdiens**

Les thyrocytes expriment de nombreux antigènes, les principaux sont les RTSH, l'antigène majeur des microsomes thyroïdiens ou TPO, la Tg et plus récemment, le symporteur de l'iodure ou symporteur Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> (NIS) et la mégaline [41].

#### **➤ Le Récepteur TSH :**

Le récepteur-TSH est une glycoprotéine de 764 acides aminés, appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G comprenant cinq domaines extracellulaire participant à la formation du site de liaison avec la TSH et une portion transmembranaire de sept domaines hydrophobes, il est reconnu par plusieurs catégories d'anticorps. Ce récepteur est exprimé sur la face basal des thyrocytes mais également sur le tissu orbitaire rétrobulbaire et à un moindre degré sur de nombreuses cellules (adipocytes lymphocytes, cellules du muscle cardiaque, etc.) [42].

#### **➤ La Thyroperoxydase**

La thyroperoxydase (TPO) est une enzyme qui joue un rôle clé dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes [43]. C'est une glycoprotéine transmembranaire de 933 acides aminés localisée essentiellement au pôle apical des thyrocytes. Deux protéines différentes TPO1 et TPO2 sont produites par épissage alternatif du même gène. La partie N-terminale à la partie C-terminale de la TPO comporte trois domaines distincts : myéloperoxydase (MPO) like, complement control protein (CCP) like et epidermal growth factor (EGF) like. Les autos anticorps anti- TPO ne reconnaissent que deux à six épitopes de la molécule de TPO [41].

#### **➤ La Thyroglobuline**

La thyroglobuline (Tg) est la principale protéine trouvée dans la colloïde et au centre de la physiologie thyroïdienne, fonctionnant à la fois comme une pro-hormone et un site de stockage pour les hormones thyroïdiennes. Il s'agit d'une grande glycoprotéine d'un poids moléculaire de 660 KDa, et se compose de deux chaînes polypeptidiques ayant chacune un poids moléculaire approximatif de 330 KDa [44].

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

NIS est une grosse protéine membranaire de 618 acides aminés exprimée au pôle basal des thyrocytes mais aussi d'autre tissus (glandes mammaires, salivaire, lacrymales, muqueuse

gastrique, pancréas) il assure le captage actif de l'iode et son transport jusqu'aux pôles apical où il est organifié par la TPO [45].

➤ **La mégaline**

Lipoprotéine exprimée au pôle apical des thyrocytes est un récepteur de haute affinité pour la TG 50% des patients ayant une hypothyroïdie auto-immune présentent des anticorps anti-mégaline mais leur rôle dans la pathogénie de la maladie reste encore à établir [41].

## **I-2-4-2. Réaction auto immune**

Dans la thyroïdite de Hashimoto, qui est une maladie auto-immune spécifique d'organe, les mécanismes immuns pathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale [46].

❖ **Immunité humorale**

Les lymphocytes B provenant de la membrane thyroïdienne de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto sont activés et cela se montre par l'élévation des anticorps antithyroïdiens spontanés *in vitro* [47]. Ces auto anticorps ont des modes d'action variés et peuvent agir à différents niveaux du métabolisme hormonal. Les anticorps anti-TPO, qui sont majoritairement des immunoglobulines IgG1 et des IgG3, peuvent inhiber l'activité de l'enzyme ou entraîner la lyse des thyrocytes, soit par activation du complément, soit par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC). La toxicité directe de ces anticorps est cependant controversée [48].

❖ **Immunité cellulaire**

Comme dans la majorité des maladies auto-immunes, il est probable que les auto-anticorps n'aient pas un rôle pathogénique majeur dans la thyroïdite de Hashimoto. À l'inverse, les cellules T jouent un rôle important dans la destruction des cellules épithéliales thyroïdienne [48].

Les cellules T effectuent deux fonctions dans la pathogénèse de HT. T-helper type 2 cellules Th2 conduisent à une stimulation excessive et la production de cellules B et des cellules plasmiques qui produisent des anticorps contre les antigènes thyroïdiens conduisant à la thyroïdite [49].

### **I-2-4-3. Mécanisme pathogénique**

Plusieurs mécanismes pathogéniques ont été proposés dans la thyroïdite de Hashimoto. Ces mécanismes sont communs à de nombreuses maladies auto-immunes [48].

#### **❖ Mimétisme moléculaire**

Des anticorps ou des cellules T, produits en réponse à un agent infectieux, réagiraient par une réaction croisée avec des antigènes du soi exprimé sur les thyrocytes [48].

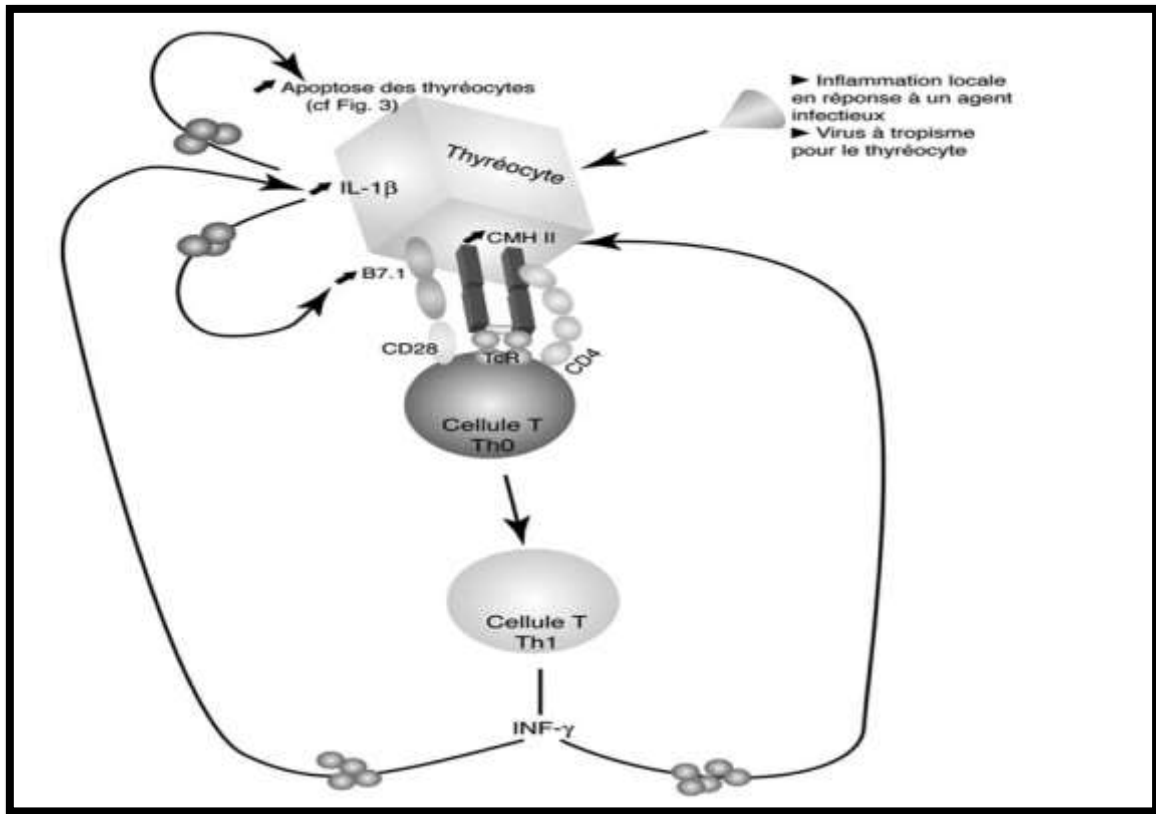
#### **❖ Expression des molécules HLA classe II et induction d'une activité de costimulation**

L'inflammation locale en réponse à un agent infectieux pourrait induire l'expression de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et de molécules de costimulation (figure2) [48].

En effet, il existe une expression massive d'antigènes de classe II du CMH sur les thyrocytes de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto alors que ces molécules du CMH ne sont pas exprimées sur les thyrocytes normaux. Il a été montré que cette expression pouvait être induite par l'INF- $\gamma$  et que les cellules thyroïdiennes étaient capables de présenter l'antigène à des clones de lymphocytes T spécifiques. Certains virus à tropisme sélectif pour les thyrocytes peuvent induire directement l'expression de molécules de classe II par ces cellules. Les thyrocytes expriment également fortement les molécules de costimulation B7.1 (CD80). L'interaction CD80/CD28 représente un puissant signal nécessaire à l'activation des lymphocytes infiltratifs qui se différencient en Th1 sécréteurs de cytokines permettant le maintien du processus auto-immun [48].

L'IL1 $\beta$ , cytokine produite par les cellules présentatrices d'antigènes, jouerait un rôle important dans la destruction des thyrocytes en induisant l'expression de ces molécules de costimulation B7.1. Les thyrocytes eux-mêmes pourraient produire l'IL1 $\beta$  après action de l'INF-c et des cytokines produites par les cellules Th1 [48] (**figure 9**).





**Figure 9** : immunité cellulaire dans la thyroïdite de Hashimoto.

(Modes d'action d'INF- $\gamma$ , d'IL-1 $\beta$  et CMH) [48].

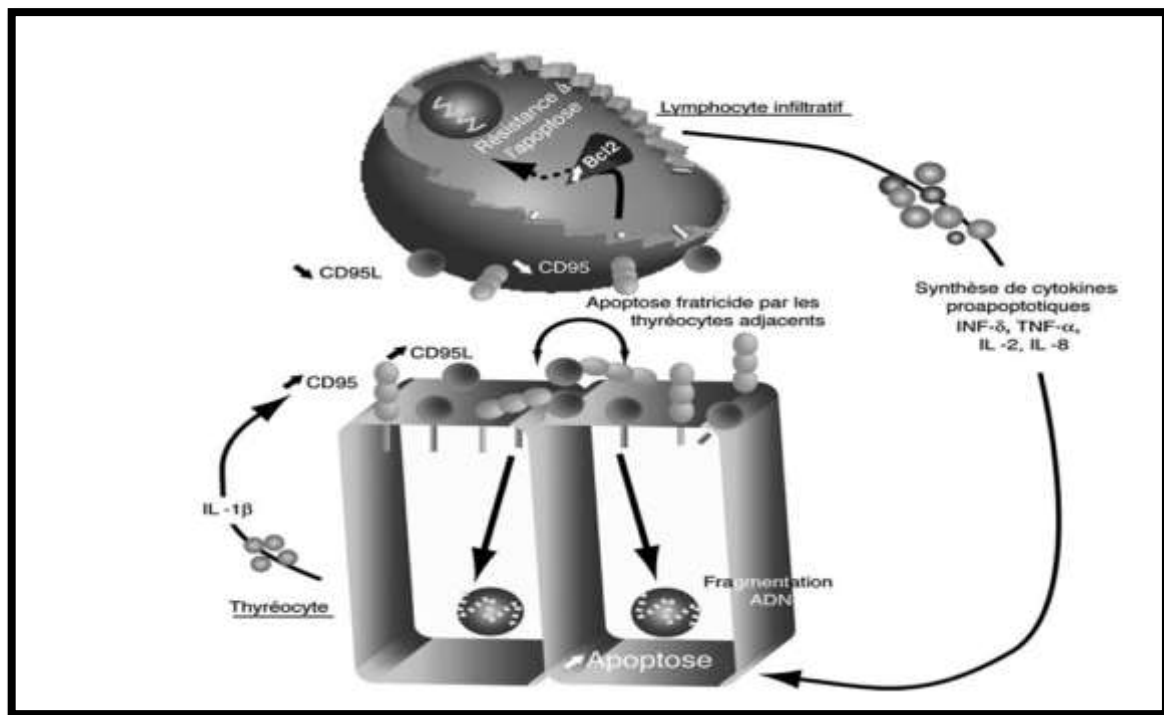
#### ❖ Anomalies de l'apoptose

L'activation de la voie apoptotique Fas (CD95) /Fas Ligand (CD95L) est un mécanisme habituel des processus pathologiques auto-immuns. Cette voie majeure de l'apoptose cellulaire implique l'interaction entre un récepteur membranaire Fas porté par la cellule cible et son ligand Fas-L porté par la cellule cytotoxique. Cette voie apoptotique jouerait un rôle important dans le contrôle du volume thyroïdien. En effet, c'est l'équilibre entre l'action trophique de la TSH et l'apoptose des thyrocytes (qui, à l'état normal, expriment Fas mais très peu Fas-L) qui permet le maintien du volume de la glande [48].

Dans la thyroïdite de Hashimoto, la disparition des thyrocytes résulterait d'un déséquilibre entre la régénération cellulaire restée normale et une apoptose fortement augmentée. L'expression aberrante de Fas-L par les thyrocytes, probablement due à la synthèse de cytokines par les cellules Th1, induit leur apoptose fratricide (apoptose induite par les thyrocytes adjacents). L'IL1 $\beta$  qui induit l'expression de Fas sur les thyrocytes participe aussi

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

En fait, les lymphocytes infiltratifs résistent à l'apoptose en sur-exprimant la protéine anti apoptotique Bcl2 et peuvent accroître indirectement l'apoptose des thyrocytes par la production de cytokines pro apoptotique (INF- $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor : TNF- $\alpha$ , IL2, IL8). D'autres voies apoptotiques sont probablement impliquées, cependant cette voie Fas/FasL semble particulièrement importante dans le mécanisme physiopathologique à l'origine de la destruction des thyrocytes dans la thyroïdite de Hashimoto [48] (**figure 10**).



**Figure 10** : voie apoptotique Fas/Fas-L dans la thyroïdite de Hashimoto [48].

#### I-2-4-4. Les anticorps antithyroïdiens

##### ➤ Les anticorps anti-thyroperoxydase TPO

Ce sont en général des immunoglobulines (IgG) polyclonales faisant parti des anticorps antithyroïdiens, comme son nom l'indique il s'attaque à la peroxydase (enzyme nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes) [50] essentiellement contre le domaine immunodominant B [41].

Ces anticorps sont les marqueurs les plus sensibles des maladies auto-immunes, ils sont mis en évidence plus précocement et avec une amplification plus importante que les anticorps Tg.

Ils fixent le complément ce qui leur donne un effet potentiel de cytotoxicité et également capable de médié l'ADCC, et dans certains cas ils sont capables d'inhiber l'activité de la thyroperoxydase [51].

Ils sont détectables chez 95% à 100% des patients porteurs d'une thyroïdite de Hashimoto et chez 50% environ des patients atteints de la maladie de Basedow [41].

➤ **Les anticorps anti-thyroglobuline**

Ces immunoglobulines sont des auto-anticorps dirigé contre certain épitope antigénique de la thyroglobuline. Ils sont parmi les anticorps marqueurs des maladies thyroïdiennes auto immunes associées plus souvent au anticorps anti-thyroperoxydase. Ces anticorps sont présents environ 10% chez les sujets sains plus souvent chez les femmes que les hommes [52]. La prévalence des anticorps anti-Tg dans la thyroïdite de Hashimoto est de 20 à 25% à comparer à celle des anticorps anti-TPO 90% [53].

➤ **Les anticorps anti-récepteur TSH**

Il s'agit des anticorps dirigés contre le récepteur de TSH, ils sont souvent de type IgG en se liant à des séquences du domaine extra nucléaire du RTSH appelé (éctodomaine). Ces anticorps ayant un effet bloquant ils sont plus souvent présents dans le sérum du patient atteint de la maladie de Basedow [54].

➤ **Les anticorps anti-T3 et anti-T4**

Les récepteurs anti-hormones thyroïdiennes la T3 et T4 sont présents chez 14 à 35 % ayant une hypothyroïdie auto immune. Ils sont habituellement sans effet sur les l'action biologique des hormones [55].

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

Les anticorps anti symporteur sodium-iodure (NIS) et anti mégaline ont été retrouvé dans le sérum de sujets porteurs de pathologie auto immune thyroïdiennes (maladie de Basedow et 0 à 20% dans la maladie de Hashimoto) leur rôle dans la pathologie reste encore inconnu [41].

## **I-2-5. La thyroïdite de Hashimoto et la grossesse**

Une femme enceinte souffrant d'une thyroïdite de Hashimoto non traitée est à l'origine de fausse couche. Au cours de la grossesse il y a un passage trans-placentaire des anticorps anti-TPO vers le fœtus et peuvent causer une symptomatologie thyroïdienne, et il a été démontré

qu'ils affectent la capacité à maintenir une grossesse (l'avortement). Le risque de faire une fausse couche est deux fois plus grand chez les femmes qui ont des anticorps antithyroïdiens que celles qui n'en n'ont pas. [56]

### **I-2-6 Le diagnostic**

Le diagnostic de la maladie de Hashimoto est basé sur :

- Les symptômes et signes cliniques.
- Les résultats d'analyses du sang qui mesurent les niveaux d'hormone thyroïdienne et d'hormone stimulant la thyroïde (TSH) [57].

**A-Test TSH :** est un test de sang qui est l'un des tests de dépistage du diagnostic de la thyroïdite de Hashimoto. L'objectif du test de TSH est de déterminer si le taux de TSH se situe dans la gamme normale. Si elles sont plus élevées qu'elles ne le devraient pas, cela peut indiquer la thyroïdite de Hashimoto [57].

**B- Test de thyroxine :** Consiste à mesurer le niveau de T4 libre dans le sang pour aider à confirmer un diagnostic de thyroïdite de Hashimoto [57].

**C- Test des anticorps anti-TPO :** Comme la maladie de Hashimoto est une maladie auto-immune, la cause implique la production d'anticorps anormaux. Un test sanguin peut confirmer la présence d'anticorps contre la peroxydase de la thyroïde. Ce test confirme la présence de cette pathologie [57].

### **I-2-7. Le traitement**

Le traitement de la maladie de Hashimoto consiste à remplacer l'hormone thyroïdienne naturelle, par un médicament synthétique est identique à la Thyroxine, connue sous le nom : Levothyroxine (L-T4) .Ce médicament oral rétablit les niveaux d'hormones adéquats et renverse tous les symptômes de la thyroïdite de Hashimoto [58].

# Matériel et méthode

## **II-1. Etude statistique:**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective concernant les cas de la thyroïdite d'Hashimoto sur une période de 1 mois menée aux services d'endocrinologie et d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC).

\* Notre étude a concerné 35 dossiers de malades atteints de la thyroïdite de Hashimoto diagnostiqués entre 2015 et 2017 dont l'âge varie entre 19 ans et 69 ans avec une moyenne d'âge de 42,22.

❖ Les données recueillies concernaient :

+ L'âge

+ Le sexe

+ Le bilan thyroïdien :

TSH ;

T3 ;

T4 ;

Anti corps anti-TPO.

## **II -2. Etude anatomopathologique**

L'anatomie pathologique (ou pathologie) est une discipline médicale qui étudie les lésions provoquées par les maladies, ou associées à celles-ci, sur les organes, tissus ou cellules, en utilisant des techniques principalement fondées sur la morphologie macroscopique et microscopique [59].

La prise en charge macroscopique doit décrire le type du prélèvement reçu (pièce opératoire).

### **II -2-1. Les prélèvements tissulaires**

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire sont obtenus, d'une pièce opératoire de la thyroïde préalablement fixée.

#### **II-2-1-a .La fixation**

C'est une étape dans la préparation tissulaire, et sous la responsabilité du clinicien. Son but est de conserver les structures. En effet, le prélèvement des tissus provoque leur mort : les cellules déversent leurs enzymes, ce qui provoque une autodigestion du tissu. De plus, à l'air

ambiant, les prélèvements peuvent être contaminés par des bactéries, ce qui entraîne une putréfaction des tissus [59].

#### **II-2-1- b .Intérêts de la fixation :**

- immobilisation des constituants tissulaires/cellulaires ;
- prévient l'autolyse cellulaire ;
- prévient de la putréfaction bactérienne post-mortem ;
- permet la technique histologique et les colorations ultérieures.

Le fixateur le plus couramment utilisé est le Formol tamponné à 10%, son principe repose sur le fait qu'il réagit avec les groupements aminés des protéines [59].

#### **II-2-1-c. Rôle du fixateur :**

- Précipitation, polymérisation, coagulation des protéines ;
- Mise en place des liaisons covalentes ;
- Tue les cellules ;
- Blocage des réactions enzymatiques.

La durée de fixation est variable et la quantité de fixateur utilisée doit être au moins dix fois plus importante que le volume de tissu à fixer : quelques heures suffisent donc pour fixer les petits fragments, alors que les grands fragments nécessitent généralement quelques jours [59].

### **II-2-2- Les différentes étapes de la technique d'histologie**

#### **II-2-2-1. Enregistrement :**

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique. Celui-ci sera retranscrit sur les blocs et les lames, qui seront examinées au microscope après le traitement technique du prélèvement. Chaque prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements remplie par le médecin prescripteur qui doit mentionner : l'identité du patient, le siège, la date (jour et heure) et la nature du prélèvement.

#### **II-2-2-2. Etude macroscopique :**

L'examen macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique suspect et limites d'exérèse.

Il est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire, la pièce est :

- ✓ Examiné
- ✓ Pesée

- ✓ Palpée
- ✓ Mesurée : Dimension et poids de chaque lobe :
  - Le lobe droit mesure 5\*3\*1.5 cm.
  - Lobe gauche 6\*3\*2 cm.
  - L'isthme de 1.5 cm.
- ✓ Décrit la pièce de thyroïdectomie totale :
  - La taille.
  - Aspect : homogène colloïdale
  - Limitation : encapsulée ou non, capsule épaisse, infiltrant.
  - Rapport avec la capsule thyroïdienne.
- ✓ Puis disséquée.

Après cette description, une réalisation des coupes, des zones macroscopiquement anormales et saines. Chaque coupe est placée dans une cassette numérotée (Figure B), avec la mention du nombre et nature des prélèvements réalisés.



**Figure1:** études macroscopiques d'une pièce opératoire.

\*L'étude macroscopique se fait dans la salle de macroscopie ou tous les prélèvements reçus se préparent sous l'Hôte. (figure2)





**Figure2** : l'hôte.

### **II-2-2-3. La déshydratation :**

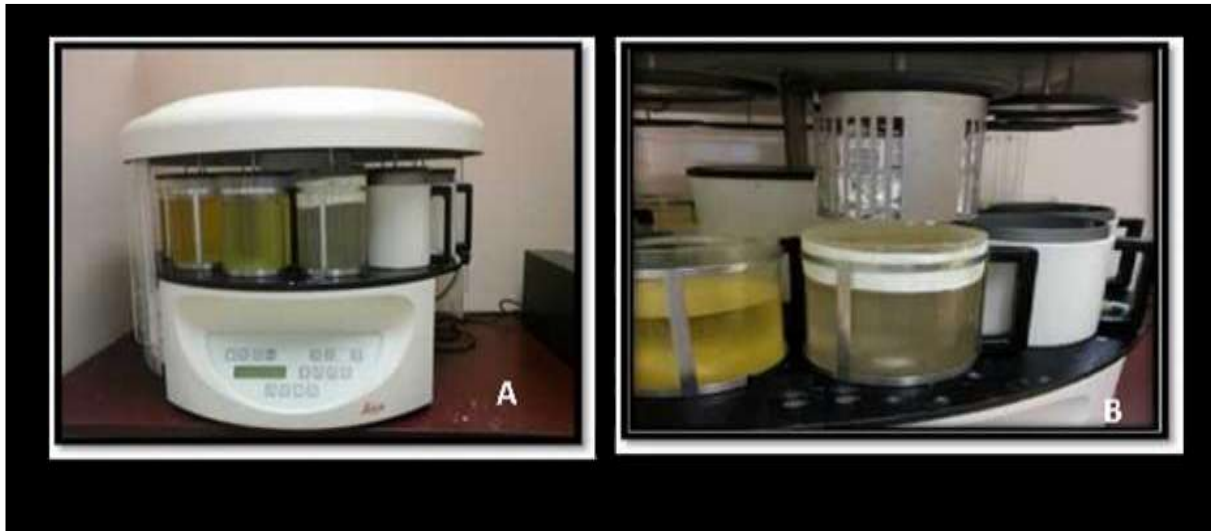
Les tissus fixés sont inclus dans la paraffine. Cette dernière n'est pas miscible à l'eau, la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine. La déshydratation se fait à l'aide d'un appareil : le technicum contenant 12 baquets (FigureA). Les cassettes, contenant les échantillons dans le flacon, sont placées dans le technicum durant 20 heures. Au cours de cette période de déshydratation, tous les flacons contenant les cassettes vont se déplacer d'un baquet à un autre (les 12 baquets) :

-1 baquet de formol (pour 2 heures) ;

-6 baquets d'éthanol (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ;

-3 baquets de xylène (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ;

-2 baquets chauds de paraffine (pour le reste de la nuit soit 7 heures).



**Figure3** : l'étape de déshydratation.

#### **II-2-2- 4. Inclusion en paraffine :**

Cette étape est manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine.

L'inclusion ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire.

L'inclusion se fait via un appareil spécial(figure4-D) suivant les différentes étapes :

- mettre la paraffine dans le moule métallique ;
- prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes ;
- placer les échantillons puis les fixer dans le moule métallique, contenant la paraffine, dans le sens de la coupe (figure4-A) ;
- couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce, et les laisser refroidir sur le côté froid de l'appareil (figure4- B) ;
- mettre les blocs dans le congélateur (-54 °C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupes (figure4-C).



**Figure 4:** les différentes étapes d'inclusion en paraffine.

### II-2-2-5.La coupe :

Les coupes du bloc de paraffine, réalisées à l'aide d'un microtome, permettent d'obtenir des tranches de section :

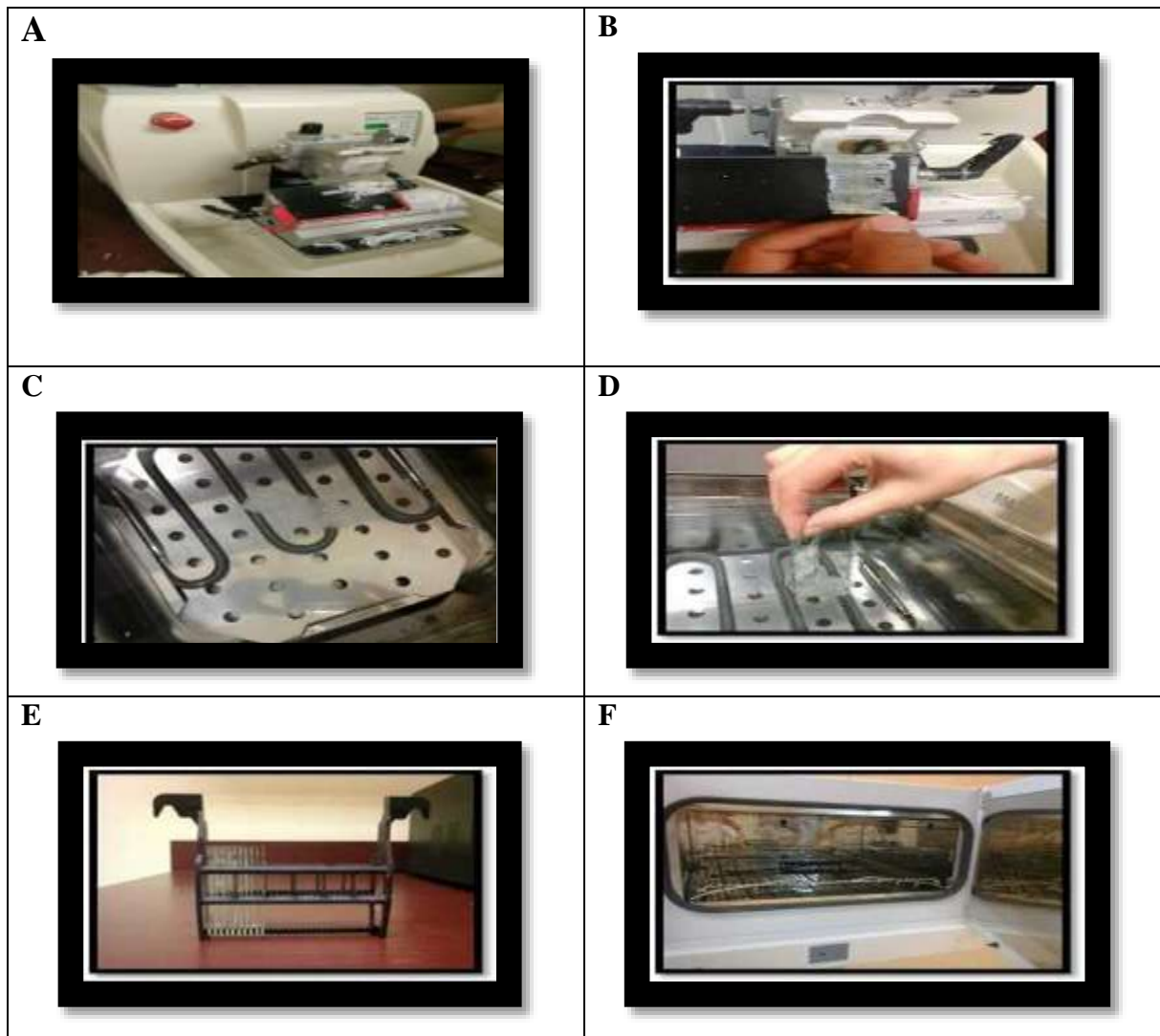
-Fixer les blocs dans le microtome et commencer la coupe (figure5 –A).

-Éliminer l'excès de paraffine, la coupe est démarrée à 25 $\mu$ m, le microtome est ensuite réglé à 3 $\mu$ m pour l'obtention des coupes tissulaires (figure5 –B).

-Mettre les films dans le bain marie pour faciliter leur étalement (figure5 –C).

-Plonger les lames dans le bain marie pour repêcher les films ; les lames doivent être marquées par le même numéro du bloc qui leur correspond (figure5 –D).

-Mettre les lames dans le porte lame et les placer dans une étuve à 56°C pour la déshydratation.



**Figure 5** : les différentes étapes de la coupe.

#### II-2-2-6. La coloration des lames :

Dans notre étude, la coloration est réalisée par l'hématoxyline Eosine (HE).

-**L'hématoxyline** : est une substance basique qui se fixe aux composants acides. Dans les cellules, l'hématoxyline se fixe sur les acides nucléiques. Les noyaux sont donc colorés en violet [59].

-**L'éosine** : est une substance acide qui se fixe aux composants basiques. Dans les cellules, l'éosine se fixe surtout aux protéines plasmatiques basiques. Le cytoplasme cellulaire sera donc coloré en rose [59].

Avant d'entamer cette coloration il faut éliminer toute paraffine contenant dans la coupe en passant les lames dans des bains de xylène puis une réhydratation des coupes en passant les lames dans des bacs d'éthanol pour que les colorants puissent infiltrer les coupes.

La coloration suit le protocole suivant :

- Déparaffinage : placer le porte lames dans le xylène (3 becs) pendant 30 minutes (10 min pour chacun) ;
- Réhydratation :mettre le porte lames dans l'éthanol (2 becs)à 70° pendant 10 minutes pour chacun ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- placer le porte lames dans l'hématoxyline pendant 10 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- installer le porte lames dans l'éosine pendant 3 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- mettre le porte lames dans l'éthanol pendant 10 minutes ;
- placer le porte lames dans le xylène pendant 30minutes.



**Figure 6:** appareil de coloration HE.

#### **II-2-2-7.L'étiquetage et le montage :**

Afin d'éviter toute sorte d'erreur entre les patients, l'étiquetage des lames est obligatoire. Le montage entre lame et lamelle est nécessaire pour l'examen au microscope ; la coupe colorée est protégée par une lamelle de verre à l'aide d'une résine (Figure7).



**Figure 7 :** montage et étiquetage des lames.

### **III-2-2-8. Etude microscopique :**

Le microscope photonique permet la lecture des lames, leur visualisation et l'enregistrement de l'image observée.

Au début on utilise un faible grossissement pour la capture d'une bonne vue de l'aspect histologique de la maladie et aussi de la thyroïde, puis on passe au fort grossissement pour mieux analyser les détails cellulaires.

Cette lecture permet de poser la rédaction du compte rendu descriptif de la maladie.



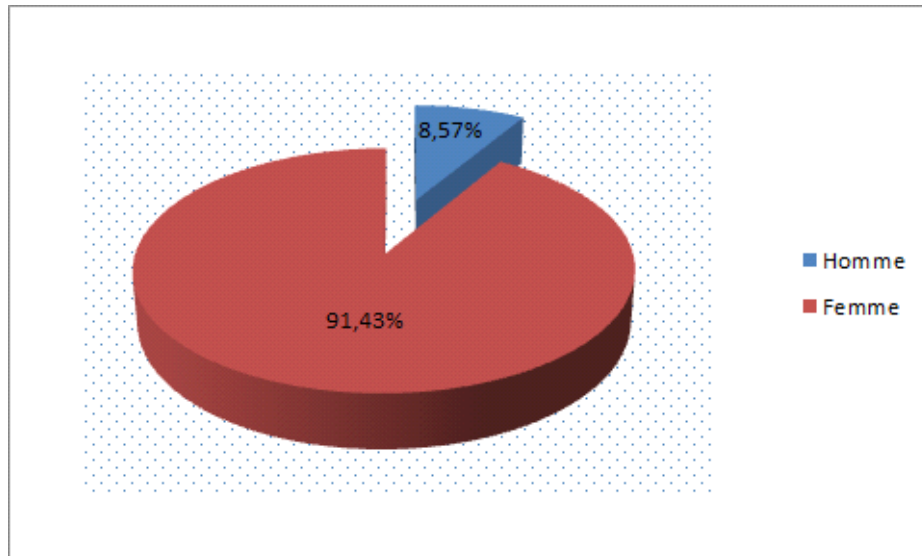
**Figure 8 :** visualisation des lames sous microscope optique.

# Résultats et discussions

### III-1.Etude épidémiologique

Les résultats des paramètres étudiés sont illustrés par les figures (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,8). Nous avons limité notre étude à cause des données des fiches incomplètes.

#### III-1-1.Répartition des malades selon le sexe



**Figure 1** : répartition des malades selon le sexe.

Les résultats obtenus montrent une prédominance des femmes avec un pourcentage de 91,43%, les hommes représentent 8,57%. Ces résultats sont en accord avec les résultats de la littérature [60, 61,62].

Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le changement hormonal que la femme subit le long de sa vie, notamment pour le cycle de reproduction (puberté, grossesse et ménopause) et aussi par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'autoimmunité [63].

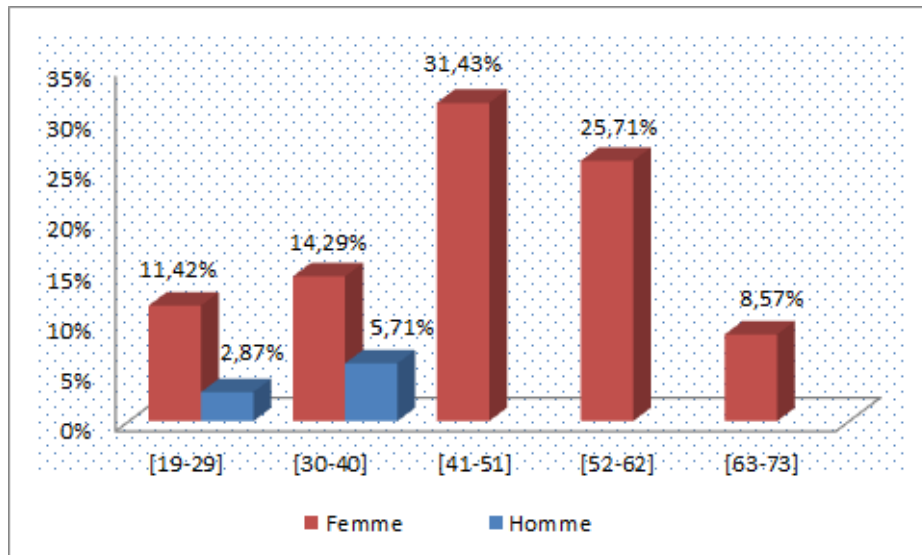
La fréquence des maladies auto-immunes chez la femme a fait aussi évoquer le rôle de certains gènes portés par le chromosome X qui code pour des protéines de l'immunité dont certains ont un rôle dans les maladies auto-immunes tel que le gène : TLR7, IRAK1, CD40.

Les femmes (XX) ont deux fois plus de chromosome X que les hommes (XY) les cellules féminines vont systématiquement inactiver de façon aléatoire l'un des deux chromosomes X, ce phénomène d'inactivation du 2<sup>ème</sup> chromosome est lié à une méthylation de l'ADN chromosomique, récemment il a été démontré que chez les femmes souffrant de MAI avaient un défaut de cette inactivation par méthylation, aussi ces femmes pourraient exprimer les gènes



de l'immunité par leur 2eme chromosome X donc les mettant dans un état de 'hyper immunité'. Ce phénomène très original illustre bien le rôle majeur de l'épi génétique c'est- à-dire un control de l'expression des gènes dans le déclanchement des MAI [63, 64, 65].

### III-1-2.Répartition des malades selon le sexe et l'âge



**Figure 2** : répartition des malades selon le sexe et les tranches d'âge.

D'après les résultats obtenus, la thyroïdite de Hashimoto affecte les femmes à tout âge mais la prévalence augmente surtout à la tranche d'âge [41-51] avec un pourcentage de 31.43%. Ces résultats sont concordants avec ceux de littérature [36, 33,43].

Chez les hommes la tranche d'âge [19-29] représente 2,87%, la tranche d'âge [30-40] représente 5,71%. Ces résultats nous confirment que les femmes sont plus touchées que les hommes par la thyroïdite de Hashimoto.

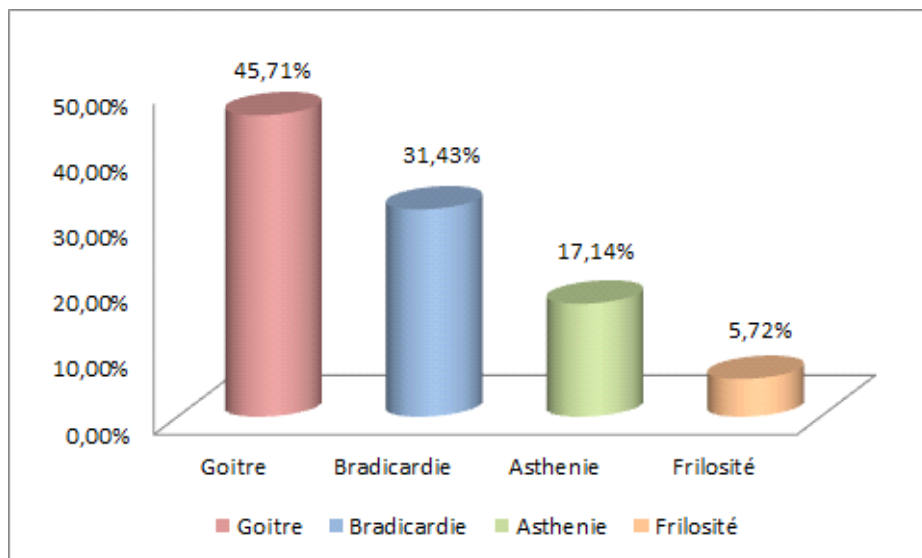
Comme la thyroïdite de Hashimoto survient souvent entre 40 et 60 ans chez des femmes, il n'est pas rare que l'apparition de cette maladie coïncide avec la survenue de la ménopause.

A la ménopause il ya une prédominance des œstrogènes, les œstrogènes en excès non contre balancés par un manque de progestérone provoquent une augmentation de la concentration de la protéine de transport : la thyroxin-binding- globulin (TBG) [36].

La liaison des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) à la TBG provoque une diminution du taux des T3 et T4 libres dans le sang, ce qui conduit à la libération de la TSH qui stimule à son tour la thyroïde pour produire plus d'hormones thyroïdiennes [36].

Ce qui conduit à l'apparition des symptômes de la thyroïdite de Hashimoto qui sont semblables à ceux de la ménopause [66].

### III-1-3-Répartition des malades selon les signes cliniques



**Figure 3 :** répartition des malades selon les signes cliniques.

Nos données indiquent que la plupart des patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto avaient un goitre (16 patients) avec un pourcentage de 45,71%, 11 patients avaient une bradycardie avec un pourcentage de 31,43% et 6 patients avec un pourcentage de 17,14% avaient une asthénie, 2 patients avec un pourcentage de 5,72% avaient une frilosité. Nos résultats sont corrélés avec ceux de la littérature [35,36].

Dans la thyroïdite de Hashimoto il y a destruction des thyrocytes qui captent l'iode au niveau du pôle basal. Donc quand l'iode est déficient, la thyroïde ne fabrique pas suffisamment d'hormones thyroïdiennes, c'est pourquoi elle augmente de volume afin de compenser le déficit de ces hormones. Cette hyperplasie est due à la stimulation continue de synthèse de la TSH par l'hypophyse (la T3 et la T4 n'exerce pas un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse) [67].

La T3 qui est une hormone active sur le tissu cardiaque, elle a un effet sur le rythme cardiaque.

La T3 augmente le débit cardiaque par augmentation de la fréquence cardiaque, elle traverse la membrane de la cellule cardiaque pour se lier au récepteur nucléaire (TR $\alpha$ 1).

Ce complexe ainsi formé intervient dans la régulation de la transcription des gènes impliqués dans la stimulation de l'activité ATPasique de la myosine et dans la libération du  $Ca^{2+}$  par le réticulum endoplasmique, ce qui provoque la contraction de la cellule cardiaque.

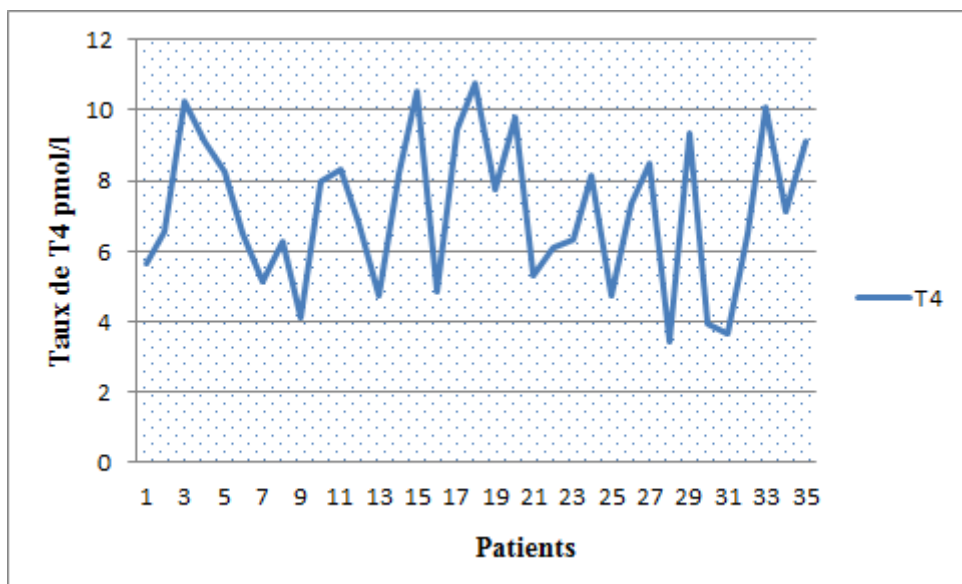
Dans la thyroïdite de Hashimoto il y a une diminution de la T4 secrétée par la thyroïde, par conséquence elle n'est pas convertie en T3 donc pas d'effet de la T3 sur la contraction du muscle cardiaque, on aura donc des battements plus lents (bradycardie) [68,69].

Les hormones thyroïdiennes régulent la température du corps, elles augmentent le métabolisme cellulaire et donc la température corporelle. La diminution des hormones thyroïdiennes la T3 et T4 provoquent un ralentissement des fonctions de l'organisme et donc pas de régulation de la température corporelle (frilosité) [70].

Lors de la thyroïdite de Hashimoto, le métabolisme est dérégulé à cause de la diminution des hormones thyroïdiennes ce qui provoque un épuisement général sans avoir fait d'effort (asthénie) [70].

### III-1-4. Concentration des hormones thyroïdiennes et la TSH :

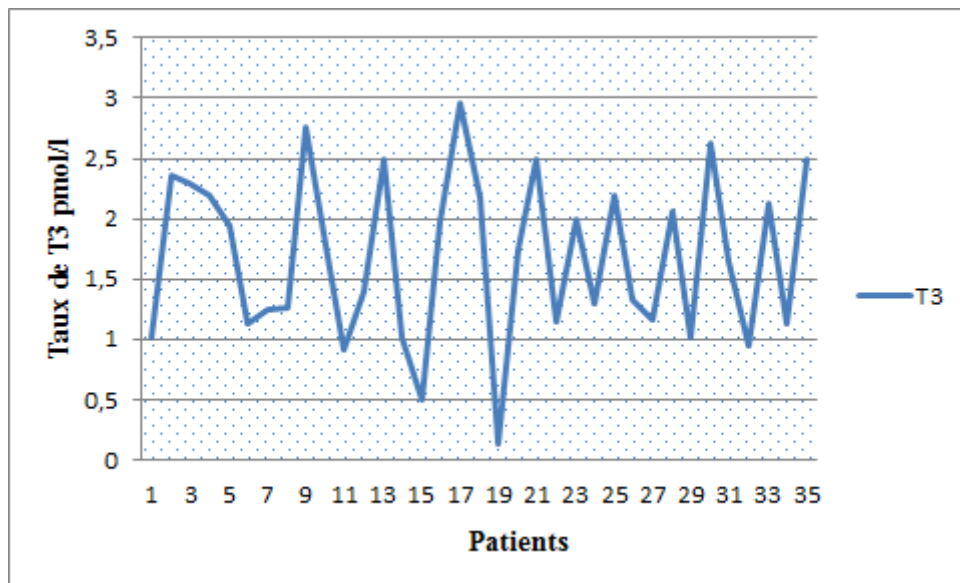
#### a-Concentration de la Thyroxine (T4) :



**Figure 4 :** courbe décrivant le taux de la thyroxine (pmol/l).

Selon les résultats obtenus, nous avons constaté que les taux de la Thyroxine sont faibles par rapport à la normale (11-20 pmol/l), ils ne dépassent pas 10,75 pmol/l ; Ces résultats sont en accord avec les résultats de la littérature [31]

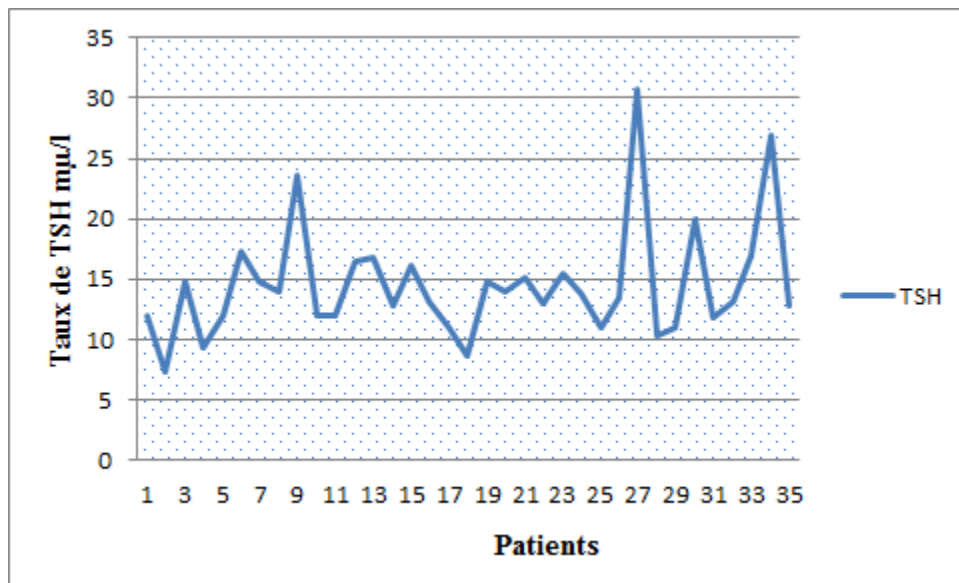
## b-Concentration de la T3



**Figure 5 :** courbe décrivant le taux de la T3 (pmol/l).

Selon les résultats obtenus, nous avons constaté que les taux de la T3 sont faibles par rapport à la norme (3-5.6pmol/l), ils ne dépassent pas 2.95pmol/l. Ces résultats sont en accord avec les résultats de la littérature [31].

### c-Concentration de la TSH



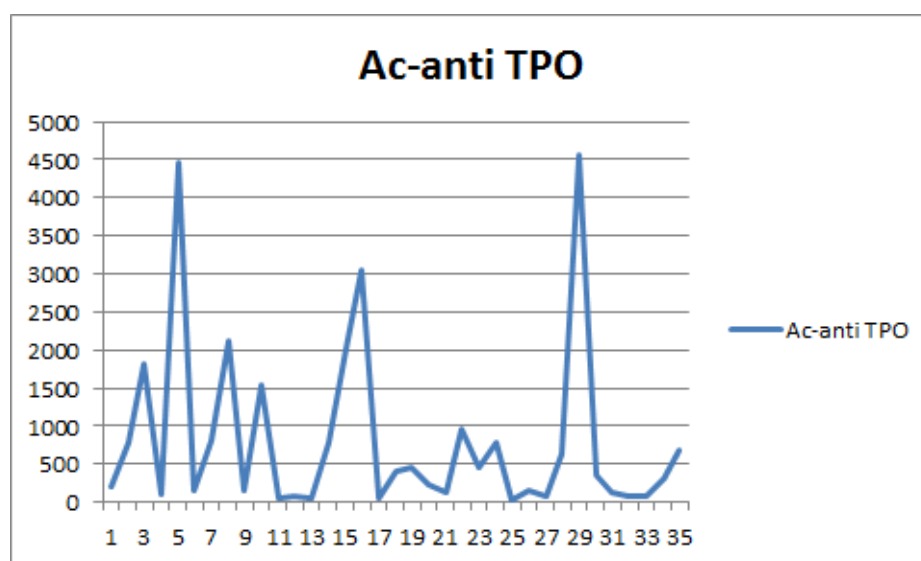
**Figure 6:** courbe décrivant le taux de la TSH (mµ/l)

Selon les résultats obtenus, un pic de TSH (30.82 mµ/l) est observé ; Les concentration de la thyrostimuline sont donc très élevés par rapport à la valeur normale (0.4-4 mµ/l). Ces résultats sont en accord avec les résultats de la littérature [31].

Dans le cas normal l'hypophyse fabrique la TSH qui stimule la thyroïde à fabriquer la T3 et la T4 qui exercent à leur tour un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamus-hypophysaire.

Dans la thyroïdite de Hashimoto il ya destruction des cellules thyroïdiennes (les thyrocytes) donc diminution de la T3 et la T4, et par conséquent, ces hormones n'exercent pas un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse pour l'inhiber à sécréter la TSH [21,36].

### I-1-5. Les concentrations des anticorps anti-thyropéroxydase



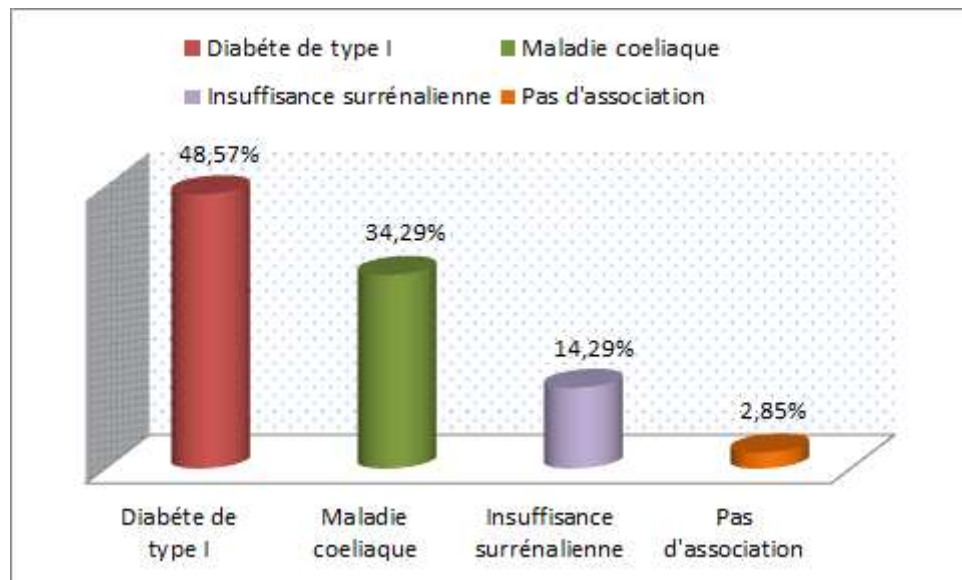
**Figure 7** : courbe décrivant le taux des anticorps anti-TPO (U/ml ).

Les résultats obtenus montrent une sécrétion très élevés des anticorps anti-péroxydase (4450 U/ml) qui dépassent les valeurs normales ( $\leq 34$  U/ml). Nos résultats sont concordants avec ceux de littérature [51,34].

Dans la thyroïdite de Hashimoto il y a activation des lymphocytes B qui secrètent des anticorps anti peroxydase (anti-TPO), dirigé contre la peroxydase plus précisément l'épitope B, impliqué dans les maladies thyroïdiennes auto immune (Hashimoto et Basedow).

Ces anti corps inhibent l'activité de l'enzyme ou entraînent la lyse des cellules thyroïdiennes soit par activation du complément soit par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) [48,41].

### III-1-6.Répartition des malades selon les maladies associées avec la thyroïdite de Hashimoto



**Figure 8:** répartition des patients selon les maladies associées avec la thyroïdite de Hashimoto

Dans notre étude nous avons dénombré 35 patients ; 17 patients avaient une thyroïdite de Hashimoto associée avec un diabète de type 1 avec un pourcentage de 48.57%, 12 patients avaient une thyroïdite de Hashimoto associée avec la maladie cœliaque avec un pourcentage de 34.29% ,5 patients avaient une thyroïdite de Hashimoto associée avec insuffisance surrénalienne avec un pourcentage de 14.29%.

Plusieurs études [61,34] montrent une thyroïdite de Hashimoto souvent associée au diabète de type 1. Les hormones thyroïdiennes aident les cellules à obtenir l'énergie dont ils ont besoin en améliorant l'entrée de glucose via des processus dépendants de l'insuline ; elles stimulent également la production de glucose dans le corps par des procédés connus comme la néoglucogenèse et la glycogénolyse.

Lors de la thyroïdite de Hashimoto, la diminution des hormones thyroïdiennes entraînent donc une diminution de la :

-Production du glucose dans le foie (néoglucogenèse hépatique) ;

-Circulation prolongée de l'insuline dans le sang [71].

Plusieurs études [61,72,73,74] montrent un lien fort entre la thyroïdite de Hashimoto et la maladie cœliaque (intolérance au gluten), il s'agit d'une usurpation d'identité, la structure moléculaire de la gliadine (une fraction protéique du gluten du blé) ressemble étroitement à celle de la thyroïde, lorsque la gliadine franchit la barrière de protection de l'intestin et pénètre dans la circulation sanguine le système immunitaire intervient pour la détruire, exacerbant ainsi les réactions auto-immune de l'organisme ; Les anti corps anti gliadine vont venir attaqué directement les tissus de la thyroïde [36,73,74].

Plusieurs études [36,34] montrent que toute personne atteinte de l'insuffisance surrénalienne développe une thyroïdite de Hashimoto.

Les surrénales sécrètent les hormones de stress : adrénaline, noradrénaline et le cortisol, mais ces hormones jouent d'autres rôles cruciaux, dont beaucoup sont directement liés au bon fonctionnement de la thyroïde. Lorsque les glandes surrénales sont affaiblies ou épuisées, la capacité des surrénales à gérer le stress associée avec des fonctions corporelles normales et aux exigences énergétiques de l'organisme, est souvent compromise. Dans ce cas et pour maintenir l'homéostasie du corps, les glandes surrénales forcent le corps à diminuer la production d'énergie mettant l'organisme dans un état de catabolisme, la thyroïde qui contrôle le métabolisme va réguler son activité en diminuant la production de T3 et T4. Pour pénétrer dans la cellule, la T3 a besoin de cortisol et de vitamine D, en cas d'insuffisance surrénalienne, l'hormone T3 ne parvient pas à pénétrer dans la cellule. En fait, le bon fonctionnement de la thyroïde dépend du bon fonctionnement des surrénales [36].

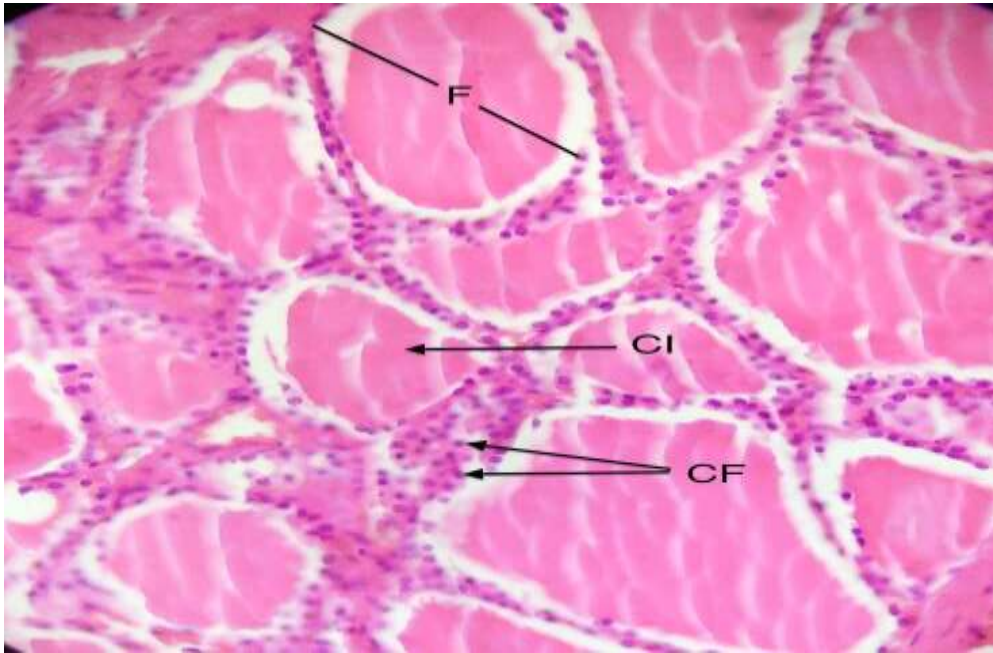


### III-2. Etude histologique



**Figure 9** : coupe d'un parenchyme thyroïdien sain (X 10).

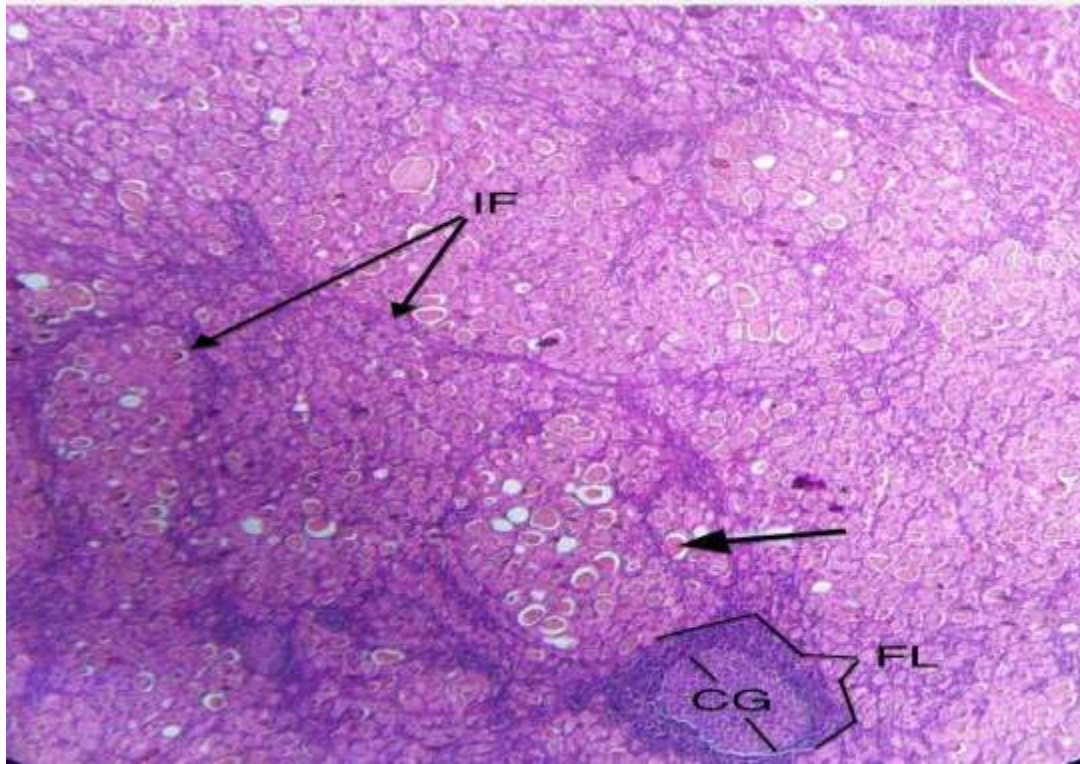
Cette coupe représente une partie d'un parenchyme thyroïdien comprenant de nombreux **Follicules** (F) de taille variable. Chaque lobule est entouré par une fin tissu conjonctive (CT) qui soutient le follicule et contient des capillaires sanguins (Vx) en contact étroit avec le follicule.



**Figure 10** : coupe d'un parenchyme thyroïdien sain (X40).

Cette coupe montre des **follicules** (F) qui sont bordés par un épithélium uni stratifié cubique qui contient des cellules folliculaire (CF).

La lumière folliculaire est occupée par une substance éosinophile correspondant à la **Colloïde** (Cl) qui est un milieu de stockage des hormones thyroïdiennes.



**Figure 12:** coupe histologique montrant les altérations histopathologiques dans la Thyroïdite de Hashimoto (X40).

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

Cette infiltration est une inflammation causée par les lymphocytes TCD4+ et TCD8+, ainsi que par les cellules plasmatiques (lymphocyte B) qui s'accumulent et finissent par prédominer et détruire le parenchyme thyroïdien [49].

On pense que les lymphocytes T cytotoxiques TCD8+ sont susceptibles de provoquer des dommages cellulaires directs par l'intermédiaire de l'interaction du ligand Fas-L avec la récepteur Fas conduisant à l'apoptose des cellules folliculaires [49].

Les TCD4+ libèrent l'interféron gamma qui augmente les lésions des cellules folliculaires thyroïdiennes. Les plasmocytes produisent des anticorps contre la peroxydase et la thyroglobuline qui peuvent inhiber l'activité de l'enzyme qui entraînent un manque de production d'hormones thyroïdiennes [49].

Les cellules folliculaires thyroïdiennes subissent des changements métaplasiques en raison de la poursuite des lésions cellulaires inflammatoires résultant de la cellule dite « Hurthle »

C'est une cellule à cytoplasme abondant granuleux très éosinophile à noyau légèrement Augmenté de volume. On note dans le reste du parenchyme une atrophie vésiculaire considérable, les follicules sont petits et la colloïde peu abondante (Flèche) [75].

# Conclusion

La thyroïdite de Hashimoto est l'une des maladies auto-immunes les plus fréquentes, cette pathologie se caractérise par une infiltration lymphoplasmocytaire qui conduit à une destruction progressive de la glande thyroïdiennes, par conséquence l'apparition de hypothyroïdie.

D'après notre étude, cette pathologie est rare dans notre région, elle touche beaucoup plus le sexe féminin, elle provoque l'apparition de plusieurs maladies et elle peut aussi être déclenchée par d'autre pathologie.

Tous nos résultats sont en accord avec la littérature ce qui indique que cette pathologie n'est influencée par l'ethnie et la géographie.

La sensibilisation des individus à cette pathologie est nécessaire puisque la plupart des gens ignorent cette maladie puisque elle est confondue avec l'hypothyroïdie.

Au long de la réalisation de notre travail on a constaté qu'en matière de prévention la meilleure chose qu'on puisse faire pour rester en bonne santé est d'informer les gens sur l'importance d'une alimentation riche en iode et de stimuler les gens à consulter les médecins dès l'apparition des premiers symptômes surtout chez les femmes ménopausées où les symptômes de cette pathologie sont souvent confondus avec les effets de la ménopause.

## **Perspective**

Il est nécessaire d'élargir l'étude sur une grande population et de prolonger la période d'étude.

# Références bibliographiques

- [1] Tolf A. Comprendre la glande thyroïde. *Medicine famili.* 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Modus Vivendi. 2008. 124.
- [2] Bach J F. L'extension des frontières de l'immunopathologie. In : *Immunologie.* Flammarion médecine-sciences. 3<sup>ème</sup> édition. Paris. 1976. 807.
- [3] Orgiazzi J, Thivolet C, Madec A. Auto-immunité et thyroïde. *Technique-Encyclopédie médico-chirurgicale.* 1991. 10.
- [4] Sanlaville CH, Bensilon CH. La physiologie endocrinienne et reproductrice, la glande thyroïde. In : *physiologie médicale.* 3<sup>ème</sup> édition. Italie. 2012. 301-315.
- [5] Junqueira M.D, Luiz C. Thyroïde. In : *Histologie.* Piccin Nuova Libreria S.P.A. 9<sup>ème</sup> édition. Italie. 1998. 553.
- [6] Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B et al. La thyroïde. *Scientifique et médicale Elsevier SAS.* 2<sup>ème</sup> édition. Paris. 2001. 648.
- [7] [www.fichesmanip.wordpress.com/2016/12/24/ue-2-9-glandes-thyroïde-et-parathyroïde/](http://www.fichesmanip.wordpress.com/2016/12/24/ue-2-9-glandes-thyroïde-et-parathyroïde/). Consulté le 10 Avril 2017.
- [8] Marieb E N. Anatomie et physiologie humaine. *Renouveau pédagogique Ins.* 4<sup>ème</sup> Edition. Paris. 1990. 604-608.
- [9] Menche N. Anatomie physiologie biologie. Elsevier. 4<sup>ème</sup> Edition. Paris : Maloine. 2009. 465.
- [10] Rame A, Therond S. Le système endocrinien. In : *Anatomie et Physiologie.* Elsevier. Italie. 2009. 227-242.
- [11] Stevrns A, Lowe J, Young B. Organes et appareils: système endocrinien. In : *Atlas d'Histologie Fonctionnelle de Wheater.* Boeck université. 5<sup>ème</sup> Edition. Belgique. 2008. 328-345.
- [12] [www.i-cms.journaldesfemmes.com/image\\_cms/original/1349571-thyroïde-le-schema.jpg](http://www.i-cms.journaldesfemmes.com/image_cms/original/1349571-thyroïde-le-schema.jpg). Consulté le 12 Avril 2017.
- [13] Bounaud M, Ingrand J et al. L'exploration de la thyroïde. *Bioforme formation de cahier.* Paris. 1999. 153.



- [14] Bommas U, Teubner P, Voss R. Cours d'anatomie. De boeck supérieur. 1<sup>er</sup> édition. Belgique. 2008. 493.
- [15] Marieb N. Le système endocrinien. In : Biologie humaine. Pearson Education. 8<sup>ème</sup> édition. Paris. 2008. 346-369.
- [16] Bergeron CH, Lacroix I et al. Cancérologie et Biologie, Marqueur tumoraux organe par organe. Elsevier Masson SAS. France. 2006. 313.
- [17] [www.causam.fr/medecine-et-sante-encyclopedie/1174-glande-thyroide-anatomie-et-fonctions](http://www.causam.fr/medecine-et-sante-encyclopedie/1174-glande-thyroide-anatomie-et-fonctions). Consulté le 15 Avril 2017.
- [18] Dadoune J P. Histologie. Lavoisier. 2<sup>ème</sup> édition. Paris. 2007. 319.
- [19] [www.causam.fr/medecine-et-sante-encyclopedie/1174-glande-thyroide-anatomie-et-fonctions](http://www.causam.fr/medecine-et-sante-encyclopedie/1174-glande-thyroide-anatomie-et-fonctions). Consulté le 20 Avril 2017.
- [20] Silverthorn D U, Ober W C, Garrison C W et al. Les hormones. In : Physiologie humaine, une approche intégrée. Pearson Education. 4<sup>ème</sup> édition. Paris. 2007. 196-198.
- [21] Gaborit B. 2014. Action physiologique des hormones thyroïdiennes. 31(6) ; 1-12.
- [22] Willem J P. Les pathologies de la thyroïde. Dauphin. 3<sup>ème</sup> édition. Paris. 2010. 172.
- [23] Gaillard O. 2000. La thyroglobuline. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 15(1) ; 14-18.
- [24] [www.tpe-scintigraphie-thyroide.e-monsite.com](http://www.tpe-scintigraphie-thyroide.e-monsite.com). Consulté le 1 Mai 2017.
- [25] Karapano O. 2011. Thyroid hormone transporters in the human. Hormones. 10(4); 270-279.
- [26] [www.slideplayer.fr/slide/1290197/](http://www.slideplayer.fr/slide/1290197/). Consulté le 27 Mai 2017.
- [27] Shlumbergerm J, Filletti S, Hayid, Kronenberg H M et al. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP. William's textbook of Endocrinology. 10<sup>ème</sup> édition. Philadelphia. 2003. 457-490.
- [28] Amy C, Schroeder L, Privalsky. 2014. Thyroid hormones T3 and T4 in the brain. Frontiers in endocrinology. 5(40);1-6.
- [29] [www.super-steroide.com/hormones-thyroïdiennes-on-vous-dit-tout/](http://www.super-steroide.com/hormones-thyroïdiennes-on-vous-dit-tout/). Consulté le 29 Avril 2017.

- [30] Krassas G E, Rivkees S A, Kiess W. 2007. Thyroid hormone transport and action. 11; 80-103.
- [31] Chistiakov A. 2005. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. Journal of autoimmune diseases. 2(1); 3-15.
- [32] Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. 2013. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. Hormones. 12(1) ; 12-18.
- [33] Mindera A E, Zulewski H. 2016. Thyroidites. EMHMedia. 16(6) ; 130–136.
- [34] Akamizu T, Amino N, Leslie J et al. 2012. Hashimoto's thyroiditis. Thyroide disease manager tdm. 2-30.
- [35] Frohlich E, Wahl R. 2017. Thyroid autoimmunity : role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. Frontiers in immunology. 8(521);1-6.
- [36] Kurland N. thyroiditis. [www.fibrokur.com](http://www.fibrokur.com). Consulté le 12 Mai 2017
- [37] Sari E, Karaoglu A, Yeşilkaya E. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. In: Huang F P. Autoimmune disorders-current concepts and advances from Bedside to mechanistic insights. Intech. Turkey. 2011. 614.
- [38] Parvathaneni A, Fischman D, Cheriya P. Hashimoto's Thyroiditis. In: Springer D. A new look at hypothyroidism. Intech. USA. 2012. 256.
- [39] Reinhardt W, Luster M, Rudorff K H et al. 1998. Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency. European Journal of Endocrinology. 139; 23-28.
- [40] Desailoud R, Hober D. 2009. Viruses and thyroiditis. Virology journal. 6(5) ; 1-14.
- [41] Cardot-Bauters C, Ladsous M, Benomar K et al. 2016. Auto-immunité antithyroïdienne. EMC-Endocrinologie-Nutrition. 13(1); 1-17.
- [42] Roger P, Tabarin A. Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Paris. 1989. 7
- [43]. Carvalho D P, Ferreira A C F, Coelho S M et al. 2000. Thyroid peroxidase activity is inhibited by amino acids. Medical and Biological Research. 33(3); 355-361

- [44]. Feldt-Rasmussen U. Serum Thyroglobulin and Thyroglobulin Autoantibodies in Thyroid Diseases. *Allergy*. 38(6); 369-387.
- [45] Spitzweg C, John C et al. 2002. Sodium Iodide Symporter (NIS) and Thyroid. *Hormones*. 1(1); 22-34.
- [46] Ajan R A, Weetman A P. 2015. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: Further developments in our understanding. *Hormone and Metabolic Research*. (47)10; 702-710.
- [47] Pyzik A, Grywalska E, Matuszek B M et al. 2015. Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far?. *Journal of Immunology Research*. 1-8.
- [48] Duron F, Dubosclard E, Ballot E. 2004. *Thyroidite*. Elsevier. 3-18.
- [49] Burmester G R, Pezzutto A et al. *Atlas de poche d'immunologie*. Médecine science Flammarion. 2<sup>ème</sup> édition. 2005. 321.
- [50] Rebuffat S A, Morin M, Nguyen B, Castex F et al. 2010. Human recombinant anti-thyroperoxidase autoantibodies: in vitro cytotoxic activity on papillary cancer expressing TPO. *British journal of cancer*. 102(5); 852-861.
- [51] Jaume J C, Burek C L, Hoffman W H et al. 1996. Thyroid peroxidase autoantibody epitopic 'fingerprints' in juvenile Hashimoto's thyroiditis: evidence for conservation over time and in families. *Clin Exp Immunol*. 104; 115-123.
- [52] Wesley P S, Maia R et al. 2004. Antithyroglobulin Antibodies in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma: Methods of Detection, Interference With Serum Thyroglobulin Measurement and Clinical Significance. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 48(4); 487-492.
- [53] Orgiazzi J. 2013. Autoimmunité thyroïdienne. *Bull Acad Natle Méd*. 197(1); 43-63.
- [54] Barbesino G, Tomer Y. 2013. Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 98(6); 2247-2255.
- [55] BoYong Cho, Seong Jae Choe, Chang-Soon Koh et al. 1986. Anti-Thyroxin Antibodies in Autoimmune Thyroiditis. *Korean J Intern Med*. 1(1); 7-13.
- [56] Galofre J C, Davies T F. 2009. Autoimmune thyroid disease in pregnancy. *Women's health*. 18(11); 1856-1874.

- [57] Benhaberon-Brun D. 2014. Hypothyroïdie l'épidémie silencieuse. *Pratique clinique*. 11(3) ; 25-54.
- [58] Agrawal N K. 2001. Thyroiditis. *Supplement to JAPI*. 59; 46-50.
- [59] André J M, Catala M , Morère J J et al. *Histologie : les tissus*. Université Pière et Marie Curie (service d'histologie- embryologie). Paris. 2008. 119.
- [60] Buffet C, Groussin L. *Medecine interne*. Lavoisier. 2<sup>ème</sup> édition Béatrice Brottier. Paris. 2014. 282.
- [61] Ozsu E, Cizmeci F et al. 2011. Characteristics of our patients with Hashimoto thyroiditis. *Research Gate*. 46; 7-244.
- [62] Cunha vieria Cordioli M I, Cury A N et al. 2013. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis. *Arq bras Endocrinol Metab*. 57(6); 449.
- [63] Chabchoub G, Mnif M, Maalej A et al. 2006. Etude épidémiologique des maladies auto-immunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'endocrinologie*. 67(6) ; 591-595.
- [64] Ishido N, Inoue N, Watanabe M et al. 2015. The relationship between skewed X chromosome inactivation and the prognosis of Graves' and Hashimoto's diseases. 25(2); 256-261.
- [65] Hidaka Y, Iwatani Y. 2014. Thyroid. *National library of medicine*. 25(2); 256-261.
- [66] Chetana K, Khan S T et al. 2016. Study of serum TSH level in premenopausal women. *IOSR journal of Denial and Medical Science*. 15; 1-34.
- [67] Takani H E, Miyabe R, Kameyama K. 2008. Hashimoto's thyroiditis. *World J Surg*. 32(5);92-688.
- [68] Lorcy Y, Klein M. 2005. *Troubles cardiovasculaires d'origine thyroïdienne*. Elsevier. 1-6.
- [69] Grais I M, James R et al. 2015. Thyroid and the heart. 127(8); 691-698.
- [70] Bernichan J. Fatigue, peau sèche, frilosité : les symptômes de l'hypothyroïdie. [www.lci.fr/sante/fatigue-peau-seche-frilosite-les-symptomes-de-lhypothyroidie-1511441](http://www.lci.fr/sante/fatigue-peau-seche-frilosite-les-symptomes-de-lhypothyroidie-1511441). Consulté le 5 juin 2017.

[71] Stasiak M. 2015. Diabetes and thyroid. *Thyroid research*. 8(1); 1-24.

[72] Cohen G, Ducroix J P, Combaux D et al. 1990. Association d'une maladie cœliaque et d'une thyroïdite d'Hashimoto avec présence du locus HLA B8 DR3. *Elsevier*. 11(6); 422.

[73] Keston Jones M, Jermy G C et al. 2007. Celiac and autoimmune thyroid diseases. *Clinical medicine and research*. 5(3); 184-192.

[74] Hadithi M, Meyer J W, Willekens F, Heymans R et al. 2007. Coeliac disease in dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World journal of gastroenterology*. 13(11) ; 1715-1722.

[75] Berger N, Borda A. pathologie thyroïdienne parathyroïdienne et surrénalienne. *Saurampus Médical*. 2010. 366.

***Etude épidémiologique et histopathologique de la thyroïdite de Hashimoto.***

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

**Résumé**

La thyroïdite de Hashimoto est une maladie auto immune causée par l'interaction d'une variété de facteurs génétiques et environnementaux.

Pour définir les caractéristiques et les particularités de cette maladie dans notre région, nous avons réalisé une étude anatomopathologique et épidémiologique à l'hôpital militaire régional de Constantine sur une période d'un mois.

Les résultats obtenus montrent une prédominance féminine avec 91,43%, la tranche d'âge la plus touchée chez ces femmes est celle comprise entre [41-62ans]. Nous avons constaté une baisse du taux des hormones thyroïdiennes T4 et T3 et une élévation du taux de la TSH chez tous les malades. Cette maladie est souvent accompagnée d'un goitre (chez 45.71%), d'une bradycardie (chez 31.43%), d'une asthénie (chez 17,14%) et d'une frilosité (chez 5,72 %) et d'un taux élevé d'anticorps anti TPO.

Cette thyroïdite est associée le plus souvent avec le diabète de type1, la maladie cœliaque et l'insuffisance surrénalienne.

L'étude anatomopathologique montre que le parenchyme thyroïdien normal composé de structures folliculaire est remplacé par un infiltrat formé de lymphocytes T et B organisés en centres germinaux lymphoïdes.

**Mots clés :** thyroïdite de Hashimoto, anatomie pathologique, épidémiologie, T4, T3, TSH, anticorps anti TPO.

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** ZERIZER Sakina Professeur - UFM Constantine 1  
**Rapporteur :** HADDAD Souâd Maitre assistante A - UFM Constantine 1  
**Examineur :** ARIBI Boutheyna Maitre assistante B - UFM Constantine 1

**Date de soutenance :** 04/07/2017.