

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option: Immunologie Appliquée
Département: Biologie

thème : *Effet du temps et de la température de conservation sur les échantillons sanguins destinés au dosage de la TSH chez les sujets atteints de pathologies thyroïdiennes*

Présenté par : Melle: ACHOURI Imane

Mme: ADILI Meriem

Devant le jury composé de :

Président: Mme AYAD H.	MCB	Université de Guelma
Examineur : Mme HAMDIKANE M.	MAA	Université de Guelma
Encadreur : Mme MERABET R.	MAA	Université de Guelma

Juin 2018

Remerciements

Louange à Dieu, le Miséricordieux de nous avoir donné la force, la Volonté, et la patience d'achever ce modeste travail.

*Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers notre encadrante Madame **Merabet Rym**, pour ses aides techniques et ses orientations. Pour tous les conseils et l'attention qu'elle nous a prodigués tout au long de la réalisation de ce travail. Pour sa gentillesse, son écoute et sa présence du début jusqu'à la mise en forme de ce document.*

*Nous tenons à remercier Mme **Ayad. H**, Maître de conférence B au niveau du département de biologie, d'avoir voulu présider ce jury. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre très haute considération.*

*Nous tenons à remercier aussi Mme **Hamdikhane. M**, Maître-Assistant au niveau du département de biologie, qui a accepté d'examiner notre mémoire et lui a consacré son temps précieux.*

*Je remercie Mr **Bendjamaa** docteur au niveau de laboratoire de la clinique **AL-AMEL**, qui nous a donné l'opportunité de faire un stage pratique au sein de sa clinique.*

Je remercie chaleureusement tous nos enseignants durant notre cursus universitaire.

Liste des tableaux

Tableau 1: les facteurs impliqués dans le déclenchement de l'auto immunité thyroïdienne.23

Liste des figures

Figure 1: Vue antérieure de la thyroïde.....	2
Figure 2: Vascularisation de la thyroïde.....	3
Figure 3: Schéma représente la thyroïde en vus antérieure à gauche et en coupe sagittale à droite.....	4
Figure 4: Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens.....	5
Figure 5: Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule.....	7
Figure 6: Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline.....	8
Figure 7: Iodothyrosines obtenues par l'iodation de la thyroglobuline.....	9
Figure 8: Iodothyronines formées après couplage par la TPO.....	9
Figure 9: Synthèse simplifiée des iodothyronines.....	10
Figure 10: Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	11
Figure 11: Régulation de la production de l'hormone thyroïdienne.....	12
Figure 12: Transformation de T4 en T3.....	13
Figure 13: Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes.....	17
Figure 14: Facteurs étiologiques de l'auto-immunité thyroïdienne.....	22
Figure 15: Exophtalmie basedowiennes.....	31
Figure 16: Symptômes cliniques de la maladie de Basedow.....	32
Figure 17: Répartition de la pathologie thyroïdienne selon le sexe.....	38
Figure 18: Répartition des différents types de la pathologie thyroïdienne selon le sexe.....	39
Figure 19: Représentation graphique de la répartition des patients selon la tranche d'âge....	40
Figure 20: Effet du temps et de la température de conservation sur le dosage de la TSH.....	41
a: chez les malades atteints d'hypothyroïdie.....	41
b: chez les malades atteints d'hyperthyroïdie.....	41

Liste des abréviations

- **AC:** Anticorps.
- **AC anti-TPO:** Anticorps Anti-thyropéroxydase.
- **Anti-TPO:** Anti-thyroperoxidase.
- **ATS:** Antithyroïdiens de synthèse.
- **Auto-AC:** Auto-Anticorps.
- **Auto-AG:** Auto-Antigène.
- **DIT:** Di-iodothyrosines
- **HT:** Hormones Thyroïdiens
- **HTI :** Hormones thyroïdiens iodé
- **hT3:** Hormone T3
- **hT4:** Hormone T4
- **H₂O₂:** Peroxyde d'hydrogène
- **I:** Iode
- **IG:** Immunoglobuline
- **K⁺:** Ion potassium
- **MB:** Maladie de basedow
- **MIT:** Mono-iodotyrosine
- **Na:** Sodium
- **Na⁺:** Ion sodium
- **NIS:** Symporteur sodium-iodure
- **PTH:** Parathormone
- **R-TSH:** Récepteur TSH
- **TBG:** Thyroxin Binding Globulin
- **TBPA:** Thyroxin Binding PreAlbumin

- **TDCI:** Troubles dus à la carence en iode
- **TG:** Thyroglobuline
- **TGB:** Thyroxine Binding Protein
- **TH:** Thyroidite de hashimoto
- **TNF:** Tumor necrosis factor
- **TR:** Recepteur thyroïdien
- **TRH:** Thyroid releasing hormone
- **TSH:** Thyroid Stimulating Hormone
- **TPO:** Thyroperoxydase
- **T3L:** T3 libre
- **T4L:** T4 libre
- **T3:** Triiodothyronine
- **T4:** Thyroxine ou tétraïodothyronine

Introduction

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

Les dysendocrinies thyroïdiennes sont par définition des altérations fonctionnelles de cette glande endocrine qui peuvent se traduire par un fonctionnement en hypo ou en hyper de la glande en question lorsque la sécrétion hormonale est, respectivement, diminuée ou augmentée (**Vigreux, 2009**).

Les dysendocrinies thyroïdiennes sont les affections endocriniennes les plus fréquentes chez l'homme (**Vigreux, 2009**). Elles sont très répandues. Environ 10 % de la population adulte développe un goitre, et 4 % est porteur d'un nodule thyroïdien (**Keita, 2006**). La surveillance et le suivi des patients atteints des maladies thyroïdiennes se fait sur le plan biologique par le dosage des hormones thyroïdiennes. . Soulignons que l'étape préanalytique plus précisément les critères de qualité et de sécurité qui régissent la manipulation, la stabilisation, la conservation et le transport des échantillons prélevés aux fins de cette analyse, entre autres, est primordiale pour assurer la validité du résultat.

L'objectif de ce travail est de déterminer l'effet du temps et de la température dans la conservation des échantillons sanguins destinés au bilan du TSH chez les malades atteints des pathologies thyroïdiennes, et le dépistage de ces maladies ce fait suite à un bilan de la TSH d'où l'importance du respect des règles de l'art lors du prélèvement de ces échantillons ainsi que leur conservation.

Revue bibliographique

Première chapitre

Le système thyroïdien

1. Présentation de la glande thyroïde et son fonctionnement normal

1.1. L'anatomie de la glande endocrinienne

1.1.1. Morphologie

La thyroïde est une glande située dans la partie antéro-inférieure du cou, en avant des six premiers anneaux de la trachée, sous le cartilage. Elle est constituée par deux lobes latéraux ovoïdes, réunis par un isthme duquel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de L'alouette, vestige de l'embryogénèse (voir figure 1), ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon. C'est une glande de petite taille, de 5 à 6 cm de hauteur et d'environ 2 cm de largeur et d'épaisseur. Son poids moyen est de 30g (**Brouet, 2011**).

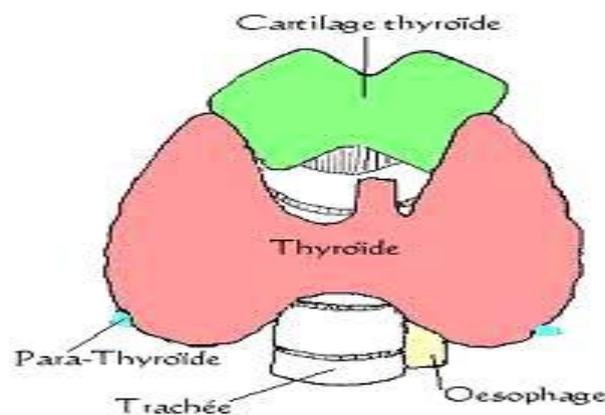


Figure 1: Vue antérieure de la thyroïde (Bekhti-Sari. 2017).

Richement vascularisée, elle reçoit de 80 à 120 ml de sang par minute (**Bekhti-Sari, 2017**).

1.1.2. Vascularisation

La thyroïde est richement vascularisée (voir figure 2), on retrouve deux artères supérieures provenant de la carotide externe et deux artères inférieures issues du tronc artériel thyro-bicervico scapulaire. Dans 8 à 10% des cas, on retrouve une artère moyenne. Les veines sont regroupées en 3 groupes:

- les veines thyroïdiennes supérieures;
- les veines thyroïdiennes moyennes;
- et les veines thyroïdiennes inférieures (**Brouet, 2011**).

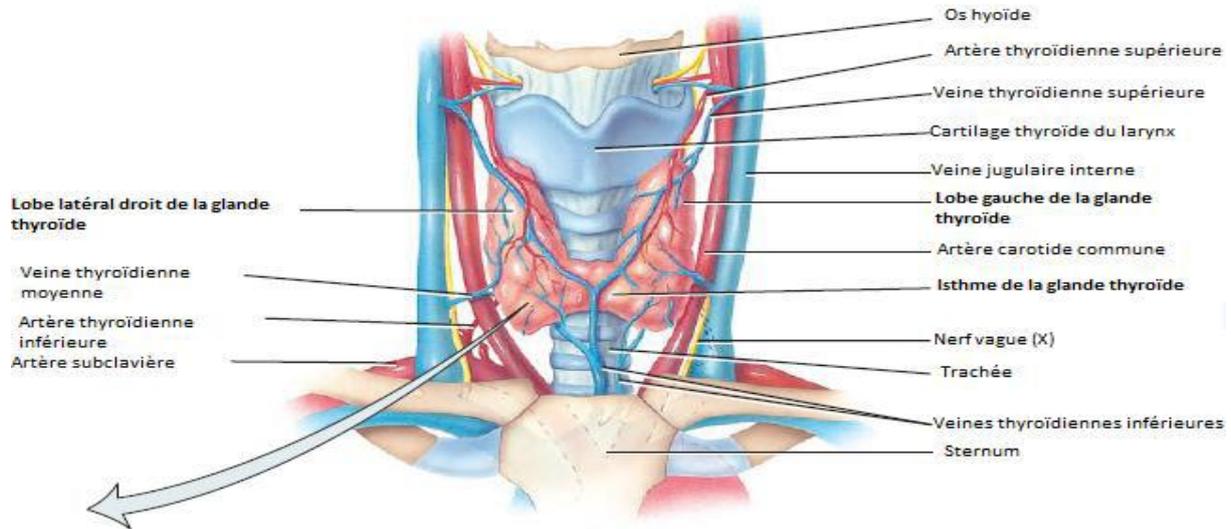


Figure 2: Vascularisation de la thyroïde (Bekhti-Sari, 2017).

1.1.3. Les lymphatiques

Le réseau lymphatique intra parenchymateux se draine vers un réseau sous scapulaire largement anastomotique. Les troncs des collecteurs ont une triple destination:

- Les nœuds lymphatiques jugulo-carotidiens (nœud de KUTTNER, de POIRIER...);
- Les nœuds lymphatiques pré laryngés à la hauteur de la membranecrico-thyroïdienne;
- Les nœuds lymphatiques récurrentiels et pré-trachéal.

Le drainage lymphatique de la glande thyroïde est bilatéral et croisé, ce qui implique que tout geste chirurgical ganglionnaire doit être bilatéral (**kamara, 2002**).

1.1.4. L'innervation

L'innervation de la glande thyroïde est double:

- Sympathique par les rameaux vasculaires des ganglions cervicaux.
- Parasympathique par des filets du nerf laryngé supérieur et inférieur (**kamara, 2002**).

1.1.5. Les parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes sont des petites glandes exocrines situées à la face postérieure de la glande thyroïde (voir figure 3), elles sont généralement au nombre de quatre. De 3 à 5 centimètres de diamètre, elles sécrètent la parathormone (PTH) qui régule les taux de Calcium et de Phosphore dans le sang (Masson, 2014).

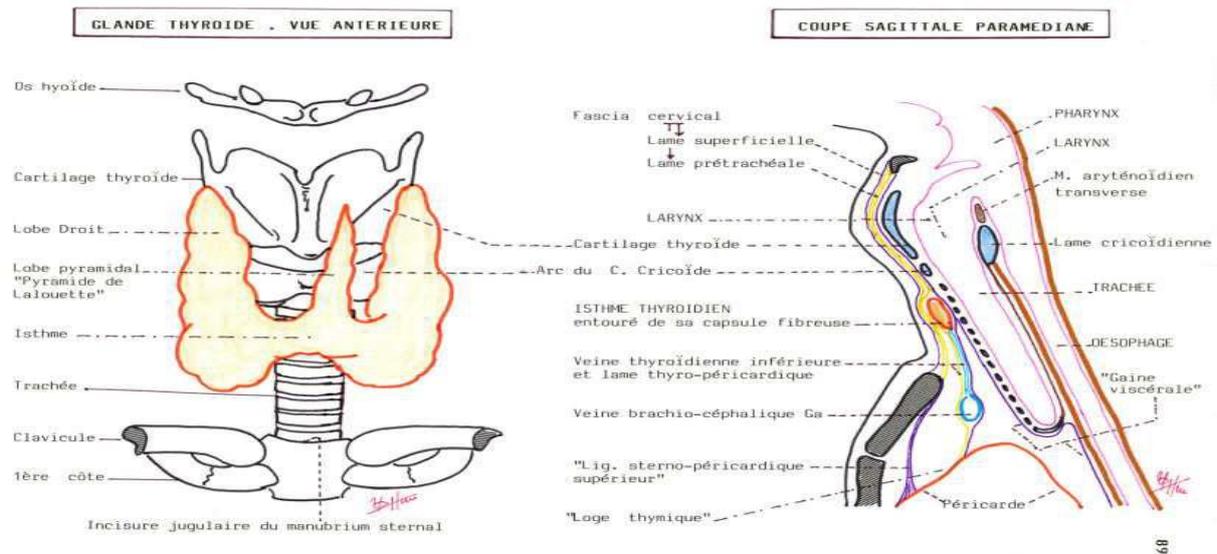


Figure 3: Schéma représente la thyroïde en vus antérieure à gauche et en coupe sagittale à droite (Masson, 2014).

1.2. Histologie

La thyroïde est constituée de lobules, eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules. Ce follicule thyroïdien, ou vésicule, est l'unité anatomique et fonctionnelle.

Ces follicules sont constitués d'une paroi épithéliale délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée colloïde. Deux types de cellule composent l'épithélium:

- les cellules folliculaires ou thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes;
- les cellules C ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine (Brouet, 2011).

1.2.1. Les cellules folliculaires

Les cellules folliculaires sont maintenues entre elles par des jonctions serrées, délimitant un compartiment étanche appelé lumière folliculaire. Ces jonctions ne sont retrouvées que du côté apical. Ce sont des cellules qui synthétisent les hormones thyroïdiennes. Leur taille et leur morphologie varient selon l'activité de la glande: une cellule plate est relativement inactive, et une cellule cubique active (**Brouet, 2011**).

1.2.2. Les cellules C ou parafolliculaires

Ces cellules sont beaucoup moins nombreuses que les thyrocytes (moins de 0,1% de parenchyme thyroïdien). Non concernées par l'activité thyroïdienne. Elles sécrètent une hormone appelée calcitonine, qui a une action hypocalcémiante. Ce taux de calcitonine est utilisé comme un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde (voir figure 4) (**Brouet, 2011**).

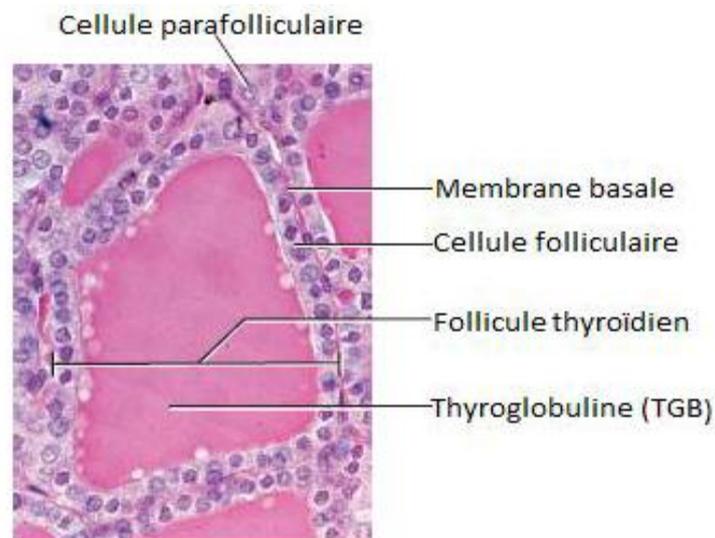


Figure 4: Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens (Bekhti-Sari, 2017).

1.2.3. Le colloïde

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

2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont sécrétées par les follicules thyroïdiens.

2.1. Le métabolisme de l'iode

L'iode est le constituant essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une thyroïde «normale» en contient environ 10g, principalement sous forme organique puisque moins de 1% se trouve sous forme de iodure I. L'apport iodé principal est l'alimentation (crustacés et poissons surtout, ou ajouté au sel de table). La quantité recommandée d'iode absorbé par jour dépend de l'âge ou de situations particulières comme la grossesse. Il existe également une production endogène d'iode, par désiodation périphérique et intra thyroïdienne des hormones thyroïdiennes. L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure, et est majoritairement éliminé par voie urinaire (60%). Le reste est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes ou par d'autres tissus à un moindre degré (glandes salivaires, muqueuse gastrique, placenta, glandes mammaires, etc.).

Il a été démontré l'existence d'un transporteur d'iodure, transporteur ne fonctionnant qu'en présence d'ions sodium Na^+ . Il est appelé symporteur Na^+/I , ou NIS. Il s'agit d'une protéine membranaire permettant le transport des ions iodures contre leur gradient grâce au flux des ions Na^+ dans le sens de leur gradient électrochimique. Deux cations de sodium Na^+ sont nécessaires pour l'entrée d'un ion iodure I. Les Na^+ retournent ensuite dans le milieu extracellulaire grâce à une pompe Na^+/K^+ , et les I- sont soit transférés dans la lumière folliculaire, soit diffusent à l'extérieur de la cellule. Le transporteur NIS est réutilisé (voir figure 5)

(**Brouet, 2011**).

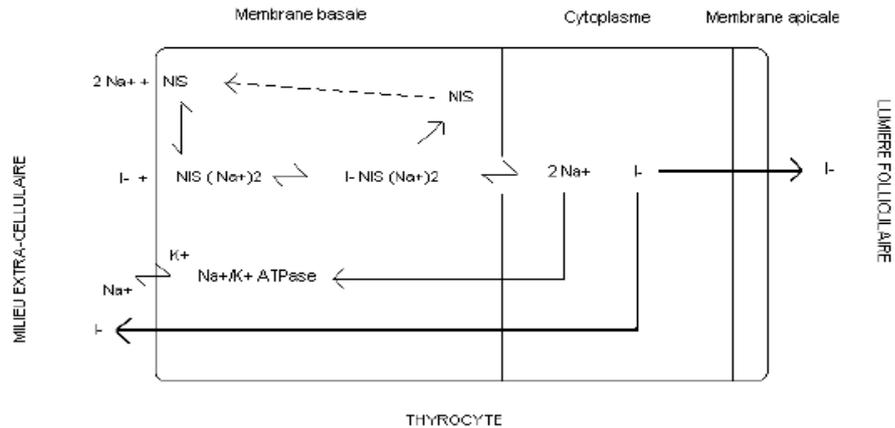


Figure 5: Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule (Brouet, 2011).

Cette captation est située du côté basal, en contact avec les capillaires sanguins. Mais, pour fonctionner, le NIS doit être stimulé, stimulation qui se fait par une hormone anté-hypophysaire, thyroid-stimulating hormone ou TSH.

En revanche, le transfert à travers la membrane apicale n'est pas encore élucidé. Comme les ions iodure sont utilisés dans la lumière folliculaire au niveau de la membrane apicale, leur passage pourrait se faire grâce à un gradient de concentration. Un transporteur particulier, la pendrine, a quand même été identifié, mais on n'en connaît encore pas son rôle exact. Arrivé dans la lumière folliculaire, l'iodure est incorporé à une protéine, la thyroglobuline (Brouet, 2011).

2.2. La thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique de la thyroïde stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue jusqu'à 95% du colloïde. Elle est synthétisée par les thyrocytes et excrétée dans la lumière folliculaire. On peut la considérer comme une pro hormone thyroïdienne car c'est l'iodation de ses résidus tyrosyls terminaux qui est à l'origine de la formation des hormones thyroïdiennes proprement dites (Brouet, 2011).

2.3. La synthèse hormonale

La thyroglobuline et les ions iodures se retrouvent dans le colloïde. Avant l'iodation des résidus tyrosine, il existe une étape indispensable: l'oxydation de l'iodure I par la thyroperoxydase pour obtenir une espèce oxydée réactive I⁺. Les ions I⁺ se substitueront à des atomes d'hydrogène contenus dans les résidus tyrosine (voir figure 6) La thyroperoxydase ou TPO est une enzyme clef, localisée au niveau des microvillosités de la membrane apicale des thyrocytes. Elle n'est active qu'en présence de peroxyde d'hydrogène ou H₂O₂ (Brouet, 2011).

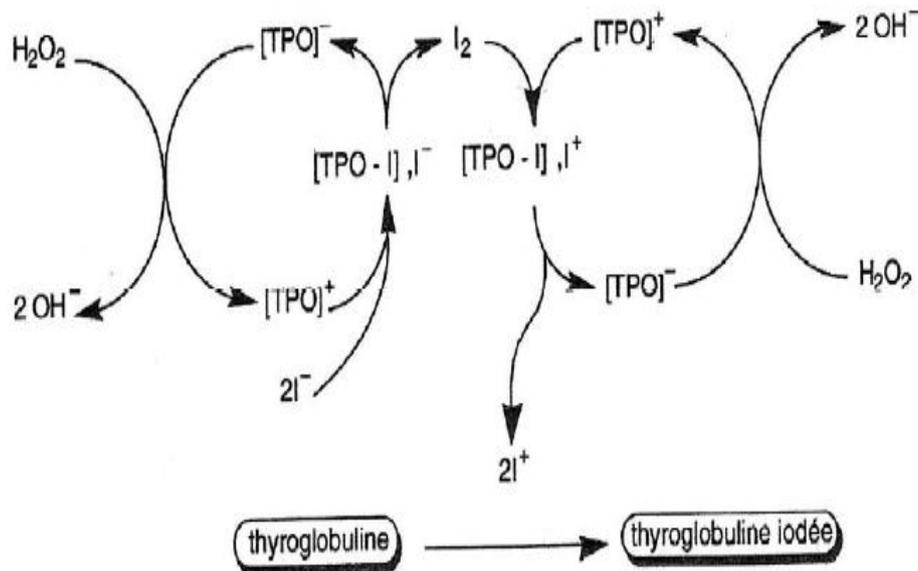


Figure 6: Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline (Brouet, 2011).

Ensuite, l'iodation des résidus tyrosine aboutit à la formation de mono-ou di-iodotyrosines (MIT ou DIT) selon le nombre d'atomes d'iode fixés sur le résidu (voir figure 7)

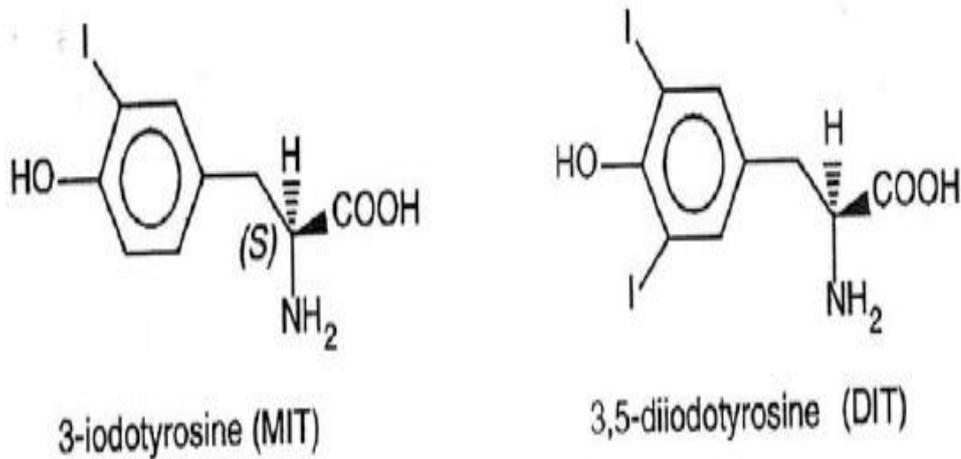


Figure 7: Iodotyrosines obtenues par l'iodation de la thyroglobuline (Brouet, 2011).

La thyroperoxydase catalyse également le couplage des iodotyrosines entre elles pour former des iodothyronines: ce sont la tri-iodothyronine (T3) ou tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine) ou encore la T3-reverse ou r-T3, hormone inactive (voir figure 8)

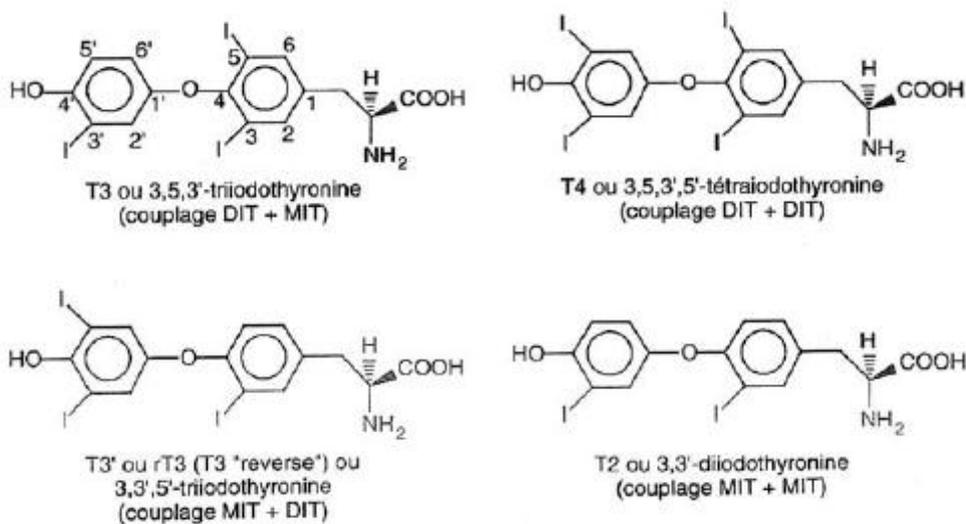


Figure 8: Iodothyronines formées après couplage par la TPO (Brouet, 2011).

Dans le colloïde, MIT, DIT, T3 et T4 font toujours partie d'une molécule de thyroglobuline.

(Voir figure 9) qui résume les différentes étapes que nous venons de voir (Brouet, 2011).

À la lumière de ces données, deux éléments constituent les hormones thyroïdiennes: une protéine (la thyroglobuline) et l'iode. La différence entre T4 et T3 c'est le nombre et la place

variable de molécules d'iode reliées à la thyroglobuline; la T4 possède 4 molécules d'iodes contre 3 molécules pour la T3 (Bekhti-Sari, 2017).

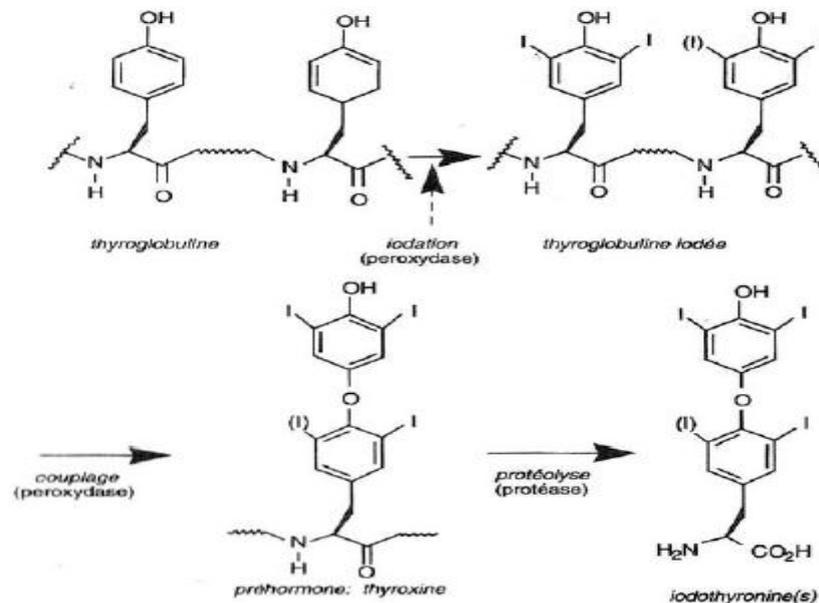


Figure 9: Synthèse simplifiée des iodothyronines (Brouet, 2011).

2.4. Libération des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline iodée contenant les hormones T3 et T4 est capturée par endocytose par le thyrocyte et forme des compartiments intracellulaires dans lesquels elle est en contact avec des enzymes lysosomales. Les hormones T3 et T4 sont libérées dans le cytoplasme par protéolyse. Les MIT et les DIT sont rapidement désiodés par une iodotyrosine désiodase. Les hormones passeraient du cytoplasme aux capillaires sanguins par diffusion passive ou grâce à des protéines transporteuses encore non identifiées.

Dans le plasma, les hormones sont liées à des protéines de liaison: principalement à la Thyroxine Binding Protein ou TBG, mais aussi à l'albumine et à la pré-albumine.

La T4 est en réalité un précurseur de la T3, avec une demi-vie beaucoup plus longue (environ 7 jours contre 36h). Au niveau des organes, 20% de la T3 utilisée est d'origine thyroïdienne, le reste provenant de la désiodation de la T4 (Brouet, 2011).

3. Facteur de régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

Cette régulation dépend d'un facteur hypothalamique, le TRH, et d'une hormone trophique hypophysaire, la TSH (**Tramalloni et Monopeyssen, 2005**).

3.1. TRH (thyrolibérine)

La thyrolibérine ou TRH (tyrotropin realizing hormone) est un tripeptides. au niveau de la cellule thyroïdienne. La TRH a deux actions: la libération immédiate de la TSH et l'induction de synthèse de la TSH. La TRH serait donc responsable du contrôle positif au niveau de l'hypophyse (**Kamara, 2002**).

3.2. Thyrothrophine (thyroid-stimulating-hormone ou TSH)

Le TSH est l'une des hormones hypophysaires. Elle agit sur la thyroïde à trois niveaux:

- en stimulant la prolifération des thyrocytes;
- en activant la biosynthèse des hormones thyroïdiennes;
- en favorisant leur libération (**Tramalloni et Monopeyssen, 2005**). (Voir figure 10).

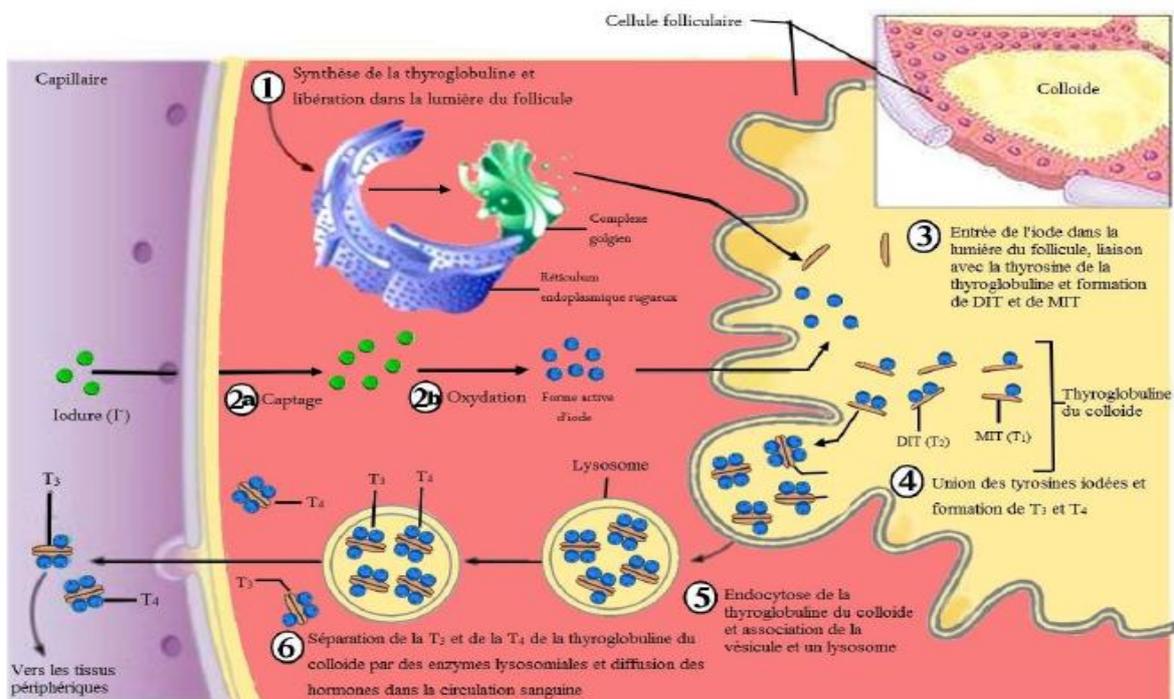


Figure 10: Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes (**Bekhti-Sari, 2017**).

L'activité de la cellule hypophysaire qui sécrète la TSH est sous contrôle:

- négatif des hormones thyroïdiennes. La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif, leur augmentation entraîne une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse; (**Bekhti-Sari, 2017**). (voir figure 11)
- positif de la TRH (thyrotropin-releasing hormone) d'origine hypothalamique; cette dernière obéit également au rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes et à plusieurs neurotransmetteurs (**Tramalloni et Monopeyssen, 2005**).

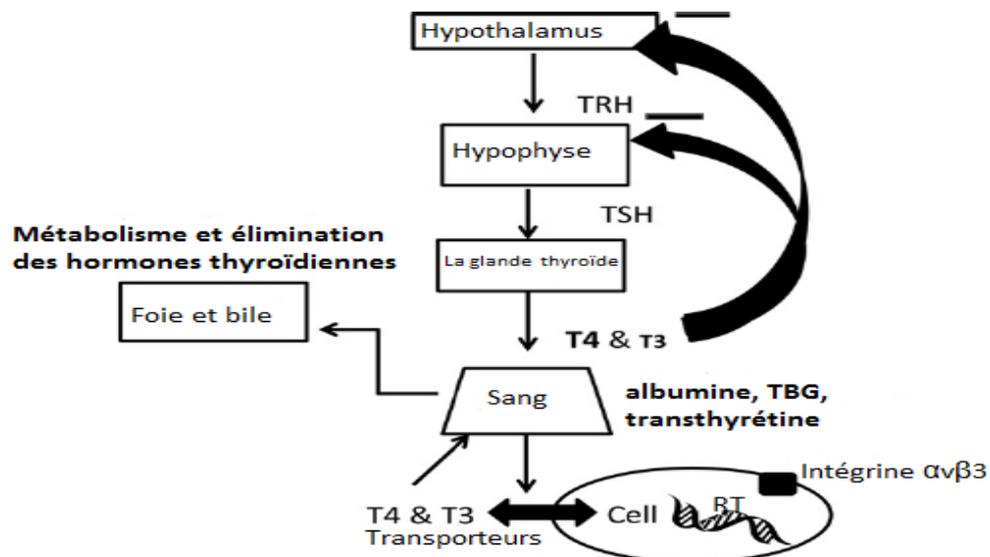


Figure 11: Régulation de la production de l'hormone thyroïdienne (Bekhti-Sari, 2017).

3.3. Iodure

Son action sur le thyrocyte est très importante. La carence en iode comme son inflation est la cause de multiple thyropathies (**Tramalloni et Monopeyssen, 2005**).

3.4. Autres facteurs de régulation

La fonction thyroïdienne peut en outre être modulée par:

- divers neurotransmetteurs (adrénaline...);
- des facteurs de croissance (insuline...);

- des cytokines (interféron, interleukines...) (**Tramalloni et Monopeyssen, 2005**).

4. Distribution et métabolisme des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes et se lient donc à des protéines de transport:

- non spécifique: albumine (pour une petite partie);
- spécifiques: TBG-Thyroxin Binding Globulin (pour environ 60 à 75 %) et TBPA–Thyroxin Binding PreAlbumin.
- Il est important de rappeler que seule la fraction libre, même très minoritaire (0,01 à 0,03 % de la T4 et 0,1 à 0,4 % de la T3) est active.

La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 (voir figure 12).

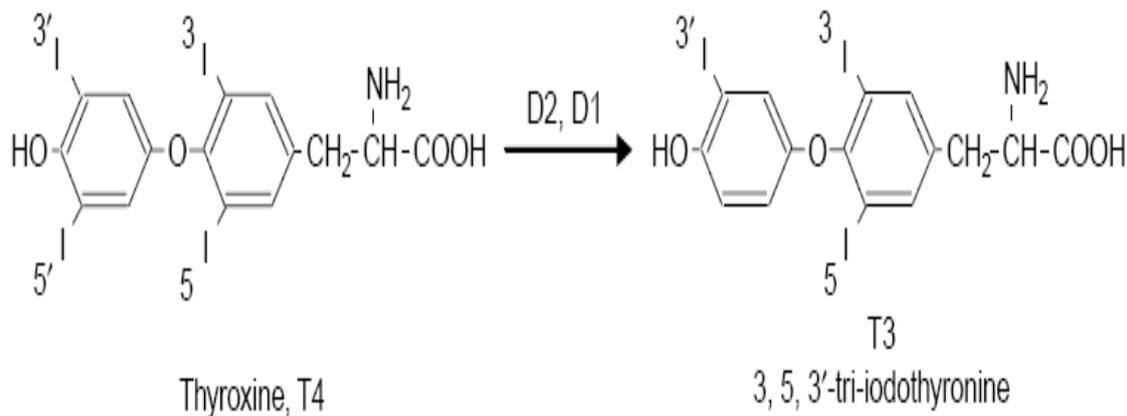


Figure 12: Transformation de T4 en T3 (Kress, 2007).

La désiodation périphérique est le fait d'enzymes:

- la 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3;
- la 5 désiodase transforme la T4 en T3 reverse, inactive.

La dégradation des HT se fait au niveau du foie et du rein par diverses voies: conjugaison (puis excrétion biliaire), désamination et décarboxylation de la chaîne latérale alanine, désiodation périphérique (**Ben yachou, 2013**).

5. Régulation de la fonction thyroïdienne

Le principal système de régulation est représenté par l'axe thyroïdienne. Il est complété par un système d'auto-régulation thyroïdienne. Par ailleurs, le statut nutritionnel influence également la fonction thyroïdienne et en particulier le catabolisme des hormones. La TSH agit à différents niveaux:

- elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormone-synthèse: capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale;
- Est un facteur de croissance pour la thyroïde;
- La synthèse et la sécrétion de TSH sont sous le contrôle de plusieurs facteurs, les plus importants étant le rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes et l'action stimulante de la TRH (**Ben yachou, 2013**).

6. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont un mécanisme d'action intranucléaire en se liant à des récepteurs spécifiques selon les cellules cibles. La T3, dont l'affinité pour ces récepteurs est bien plus importante que celle de la T4, est, pour cette raison, la forme métaboliquement active. Cette transformation de T4 en T3 va se faire essentiellement au niveau des cellules cibles et, selon le type de cellule dans lequel on se trouve, la quantité d'enzymes capables d'effectuer cette désiodation sera plus ou moins importante en fonction de la capacité de réponse attendue (**Hourt, 2008**).

7. Effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme

7.1. Effets physiologiques

Les hormones thyroïdiennes agissent sur de nombreux organes (Voir figure 13), leur sécrétion est indispensable au développement et au maintien de l'homéostasie (**Tramalloni et Monoeyssen, 2005**).

7.1.1. Au cours de la vie embryonnaire et fœtale

La thyroïde maternelle assure les besoins de l'embryon jusqu'à la dixième semaine de vie intra-utérine et elle passe librement la barrière placentaire. La thyroïde fœtale va ensuite devenir fonctionnelle.

Le rôle des hormones thyroïdiennes est important au niveau de la croissance osseuse et surtout de la maturation nerveuse. Tout déficit dû à une carence maternelle ou embryonnaire peut se manifester par un retard de développement psychomoteur. Le dépistage de l'hypothyroïdie néonatale est essentiel afin de corriger très précocement le déficit (**Tramalloni et Monoeyssen, 2005**).

7.2. Effets métaboliques

Les hormones thyroïdiennes augmentent tous les métabolismes. Elles sont de ce fait:

- thermogéniques (base de l'ancien test diagnostique étudiant le métabolisme de base);
- hyperglycémiantes;
- hypolipidémiantes;
- protéolytiques;
- ostéolytiques (**Tramalloni, Monoeyssen, 2005**).

7.3. Effet sur le système nerveux central

Les HT favorisent la myélinisation des fibres nerveuses et stimulent le développement et la croissance des axones, des corps cellulaires et des dendrites (**Masson, 2014**).

7.4. Effet sur les muscles squelettiques

La carence en HT entraîne une augmentation du volume et de la consistance des muscles squelettiques donc la contraction est ralentie alors que dans l'hyperthyroïdie cette contraction se fait à une vitesse presque normale mais est relativement inefficace. L'administration à un hypothyroïdien de faible dose d'HT augmente l'efficacité du travail musculaire, alors que de fortes doses la diminue (**Masson, 2014**).

7.5. Effet cardio-vasculaire

Les HT augmentent le débit vasculaire et surtout le rythme cardiaque. Elles imitent un état hyperadrénergique en stimulant les récepteurs β -adrénergiques du myocarde. L'effet cardiaque est couplé à une vasodilatation périphérique due à l'augmentation du métabolisme de tous les tissus et à la calorigénèse (**Masson, 2014**).

7.6. Effet sur le système digestif

Les HT augmentent la motricité intestinale, le débit sanguin intestinal, la consommation d'oxygène et l'absorption intestinale (**Masson, 2014**).

7.7. Effet sur la fonction rénale

Les HT augmentent le taux de filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. Cependant, en excès, elles diminuent la capacité de concentration hydrique du rein. Elles maintiennent donc une diurèse hydrique (**Masson, 2014**).

7.8. Effet sur le comportement

Enfin, les hormones thyroïdiennes agissent sur le comportement psychique d'une personne. En cas d'excès en hormones thyroïdiennes, on remarque souvent un état d'agitation anxieuse accompagnée d'irritabilités et d'insomnies; l'humeur est souvent triste; un épisode aigu peut amener à une psychose maniaco-dépressive.

Au contraire, en cas de manque d'hormones thyroïdiennes, les troubles psychiques sont caractérisés par un ralentissement intellectuel, une indifférence affective et une tristesse (Masson, 2014).

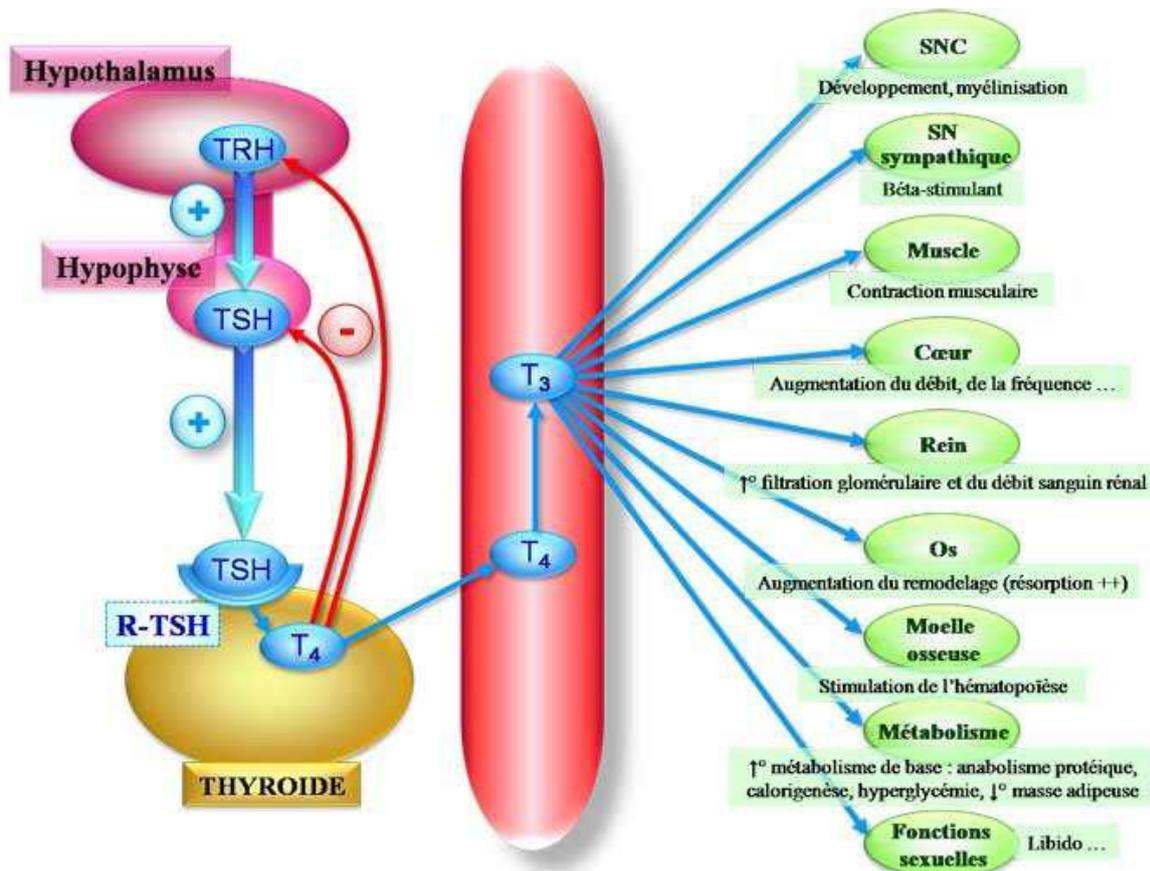


Figure 13: Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes (Masson, 2014).

Deuxième chapitre

Dysendocrinies thyroïdiennes auto- immunes

1. Les dysendocrinies thyroïdiennes

Les dysendocrinies thyroïdiennes, qu'elles soient ou non auto-immunes, se traduisent par un état d'hypo- ou d'hyperthyroïdie associé ou non à un goitre. En effet, la perturbation de la fonction thyroïdienne peut tout aussi bien être en hypo (diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées) qu'en hyper (augmentation de la synthèse des HTI) (**Maiga et al., 2014**)

1.1. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est due à des étiologies diverses au cours desquelles la glande thyroïde est incapable de sécréter des quantités adéquates d'hormones thyroïdiennes. **L'hypothyroïdie clinique** (encore appelée patente ou avérée) correspond à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (TSH augmentée, T4 basse).

L'hypothyroïdie infra-clinique (encore appelée fruste ou asymptomatique) est caractérisée par une symptomatologie fruste ou absente et une biologie perturbée (TSH augmentée, T4 normale) (**Msellek, 2016**).

1.1.1. Mécanismes étio-pathogéniques

Les causes des hypothyroïdies sont multiples. La grande majorité est représentée par l'hypothyroïdie primaire, autrement dit un dysfonctionnement au niveau de la glande thyroïde même.

L'hypothyroïdie secondaire (centrale ou hypophysaire) est due à un dysfonctionnement de l'hypophyse qui secrète alors en quantité insuffisante la TSH ou « hormone de stimulation de la thyroïde » et enfin, cas très rare, l'hypothyroïdie peut être due à une résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes.

À l'origine, l'hypothyroïdie était due essentiellement à une carence en iode. Depuis l'ajout de l'iode dans le sel de table, cette cause est devenue rare dans les pays industrialisés (mais reste fréquente dans les pays en voie de développement) (Msellek, 2016).

1.1.2. Les signes cliniques

Les signes cliniques d'hypothyroïdie sont nombreux puisqu'en relation avec les différents rôles des hormones thyroïdiennes sur l'organisme:

On retrouve la fatigue, l'intolérance au froid, la constipation, la peau sèche et froide au toucher, un myxœdème, des dysfonctionnements cérébraux, une myopathie avec des douleurs articulaires, un dysfonctionnement cardiaque, une hypertension... Parfois une anémie, un trouble de la coagulation, un iléus paralytique, une ascite, une hypercholestérolémie ou une hyponatrémie peuvent être révélateurs d'une hypothyroïdie (Netgen, 2018).

1.2. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui accroît la production des hormones thyroïdiennes dont la conséquence est la thyrotoxicose. On distingue:

L'hyperthyroïdie clinique (encore appelée patente ou avérée) correspondant à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (TSH basse, T4 et/ou T3 élevées);

L'hyperthyroïdie infra-clinique (encore appelée fruste ou asymptomatique) correspondant aux cas où la symptomatologie est fruste et où la biologie est perturbée (le taux de TSH est bas, les taux de T4 et/ou de T3 sont normaux ou à la limite supérieure de la normale) (Msellek, 2016).

1.2.1. Mécanismes étio-pathogéniques

Une hyperthyroïdie peut être due à trois mécanismes:

- **Augmentation de la synthèse d'hormones thyroïdiennes:** hyperthyroïdie vraie, liée à une hyperactivité de toute, ou d'une partie, de la thyroïde. L'augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes s'accompagne d'une augmentation de la captation iodée, qui peut être mise en évidence par une scintigraphie à l'iode 123 (ou iode 131, ou Tec 99);
- **La destruction vésiculaire peut être due à une infection virale:** (thyroïdite subaiguë), ou à un phénomène auto-immun (thyroïdites subaiguës, thyroïdites silencieuses, thyroïdites induites par l'interféron). Elles se rencontrent aussi dans certaines thyrotoxicoses induites par l'amiodarone. La scintigraphie thyroïdienne ne montre aucune fixation: scintigraphie « blanche»;

Les antithyroïdiens de synthèse sont bien sûr totalement inefficaces.

- **Administration exogène d'hormones thyroïdiennes:** iatrogène (traitement par lévothyroxine mal conduit), ou volontaire (qui est alors souvent dissimulée). Là aussi thyrotoxicose sans hyperthyroïdie, la scintigraphie thyroïdienne ne montre aucune fixation, les antithyroïdiens de synthèse sont bien sûr inefficaces (**Msellek, 2016**).

1.2.2. Les signes cliniques de l'hyperthyroïdie

La clinique correspond à un hyper-fonctionnement de tous les organes:

- des troubles du caractère, avec une agitation, de la nervosité, voire de l'agressivité;
- un essoufflement et une faiblesse musculaire liée à un catabolisme musculaire exacerbe;
- des diarrhées;
- une augmentation de la température corporelle avec thermo-phobie et hypersudation;
- une accélération du rythme cardiaque;
- une perte de poids malgré une augmentation de l'appétit;
- un fin tremblement des extrémités;

- une fatigue générale.

Ces signes peuvent être isolés ou associés de différentes façons. Le diagnostic est particulièrement délicat chez les personnes âgées qui développent des formes un peu atypiques comme par exemple un amaigrissement isolé ou des troubles (**Martin et al., 1999**).

2. Auto-immunités thyroïdiennes

La pathologie thyroïdienne auto-immune est une pathologie fréquente dans la population générale, pouvant se rencontrer à tout âge et en particulier chez l'adulte, avec une prévalence plus importante chez la femme.

L'auto-immunité thyroïdienne est principalement responsable de la thyroïdite de Hashimoto, entraînant un goitre (hypertrophie thyroïdienne) euthyroïdien ou hypothyroïdien pouvant évoluer en atrophie thyroïdienne. La maladie de Basedow (aussi appelée maladie de Graves ou de Graves-Basedow) associant un goitre avec hyperthyroïdie et fréquemment une orbitopathie.

Donc certaines hypothyroïdies primaires pouvant être rattachées à un processus auto-immun chronique (**Vigreux, 2009**).

Ces pathologies se caractérisent par un infiltrat lymphocytaire intra thyroïdien (composante cellulaire) et des titres significatifs d'anticorps antithyroïdiens (composante humorale).

L'étiologie reste inconnue, les maladies thyroïdiennes auto-immunes résultant probablement de l'action des facteurs d'environnement sur un terrain génétique prédisposant. L'interaction des facteurs étio-pathogènes, connus ou potentiels, est représentée dans la figure 14 (**Groza, 2011**).

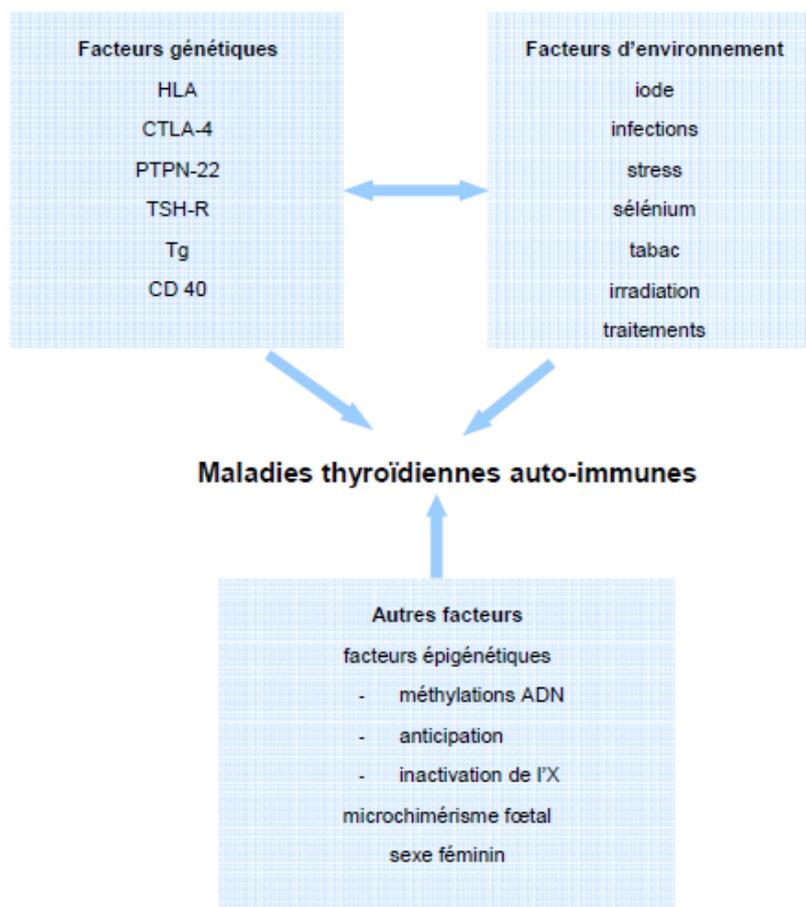


Figure 14: Facteurs étiologiques de l'auto-immunité thyroïdienne (Groza, 2011).

2.1. Les facteurs prédisposant et déclenchant les thyroïdites auto-immunes

Les dysfonctionnements thyroïdiens auto-immuns résultent d'une rupture de la tolérance Immunitaire vis-à-vis d'auto-antigènes thyroïdiens. Il existe physiologiquement des cellules Immunitaires auto-réactives, cependant de nombreux mécanismes régulateurs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie auto-immune. De nombreuses recherches ont permis d'identifier plusieurs facteurs prédisposant au développement des thyroïdites auto-immunes, même si l'évènement initiateur du dérèglement immunitaire reste inconnu à ce jour. Les facteurs environnementaux comprennent:

- Les facteurs nutritionnels, Les polluants, les médicaments et les infections;
- Le stress, le tabac et le milieu socio-économique;

- Le tableau suivant (tableau 1) présente les facteurs environnementaux impliqués dans la genèse des maladies thyroïdiennes auto-immunes (**Bouixid, 2014**).

Tableau 1: les facteurs impliqués dans le déclenchement de l'auto immunité thyroïdienne (Bouixid, 2014).

Les facteurs environnementaux	Type
nutritionnels	-Iode,sélénium -Fer,zinc -La vitamine B12, vitamine D
polluants	Organochlorés, les pesticides Benzène, monoxyde de carbone.
drogues	Amiodarone, lithium, Interféron- α et γ TNF- α
irradiation	-
grossesse	-
infections	HVC, EBV, Yersinia enterocolitica
stress	-
style de vie	-Tabagisme -Obésité

2.1.1. Iode

L'iode est sans doute le facteur le plus fréquemment incriminé dans l'apparition des maladies thyroïdiennes auto-immunes. L'apport quotidien d'au moins 150 ug/j est nécessaire pour la synthèse des hormones thyroïdiennes, alors qu'une surcharge iodée même légère peut être responsable du déclenchement de l'auto-immunité thyroïdienne (**Bouixid, 2014**).

2.1.2. Sélénium

Sélénium potentialise la synthèse des hormones thyroïdiennes et optimise la fonction de la glande thyroïde. Une carence en sélénium est un facteur de risque de survenue de thyroïdite auto-immune mais également un facteur prédisposant à la maladie cœliaque qui

présente souvent une prévalence accrue chez les patients avec thyroïdite auto-immune (Bouxiid, 2014).

2.1.3. Fer et oligo-éléments

Le fer participe à des réactions enzymatiques nécessaires à la synthèse des hormones thyroïdiennes. La carence en fer et les autres oligo-éléments tels que le zinc, le sélénium, le cuivre est associée à l'apparition de goitre surtout chez les enfants (Bouxiid, 2014).

2.1.4. Vitamines

Certaines vitamines, notamment la vitamine B12 et D, ont été impliqués dans le développement des thyroïdites auto-immunes. L'anémie macrocytaire causée par la carence en vitamine B12, ainsi que la carence en vit D sont associées jusqu'à 40% à des maladies auto-immunes thyroïdienne et non thyroïdienne (Bouxiid, 2014).

2.1.5. Irradiation

Il existe certaines études qui ont montré que l'iode radioactif peut déclencher l'auto-immunité thyroïdienne chez des personnes prédisposées génétiquement. Alors que d'autres ont confirmé l'association entre l'irradiation externe et le phénomène auto-immun qui est dose dépendant (Bouxiid, 2014).

2.1.6. Pollution

Des études récentes faites dans les différentes régions du monde ont montré des résultats contradictoires concernant la relation entre l'exposition chronique aux polluants organiques, tels que les organochlorés, les pesticides le benzène, le monoxyde de carbone, et l'augmentation de la prévalence des auto- anticorps antithyroïdiens (Bouxiid, 2014).

2.1.7. Médicaments

Plusieurs médicaments ont été incriminés dans l'induction de l'auto-immunité thyroïdienne. L'amiodarone est responsable d'une surcharge iodée, utilisé dans le traitement des arythmies cardiaques, peut provoquer l'hypo ou l'hyperthyroïdie. Le lithium est un traitement largement utilisé en psychiatrie dans le traitement des troubles bipolaire peut être responsable d'une augmentation de l'incidence des thyroïdites auto-immunes chez les personnes prédisposées L'interféron alpha et gamma ainsi que la TNF-alpha induisent le processus auto-immun thyroïdien, d'où l'intérêt d'une surveillance régulière du bilan thyroïdien au cours et après l'arrêt des traitements sous-cotées (**BouxiD, 2014**).

2.1.8. Grossesse

La grossesse est un état d'immunosuppression qui ne doit pas être considéré comme un facteur de risque de maladies auto-immunes, il est généralement observé une baisse des taux des anticorps anti TPO chez les femmes enceintes (**BouxiD, 2014**).

2.1.9. Stress

Le mécanisme par lequel le stress déclenche l'auto-immunité thyroïdienne n'est pas entièrement élucidé. Mais il est admis que le stress est un immun modulateur qui agit sur le système nerveux et endocrinien pour induire une auto-immunité chez les personnes prédisposées. D'ailleurs le lien observé entre le stress et la maladie de basedow est le meilleur exemple (**BouxiD, 2014**).

2.1.10. Tabagisme

La fumée du tabac contient plusieurs substances goitrigènes. Les résultats des études faites pour étudier la relation entre le tabagisme et l'auto-immunité thyroïdienne étaient contradictoires. Cependant le tabagisme favorise l'apparition de l'ophtalmopathie chez les

patients atteints de maladie de basedow et augmente l'incidence de rechute après traitement par l'iode radioactif (**Bouxid, 2014**).

2.2. Marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne

Les principaux antigènes du follicule thyroïdiens sont représentés par:

- **la thyropéroxydase (TPO):** enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes, située au niveau du pôle apical: connue auparavant comme l'antigène microsomal;
- **la thyroglobuline(Tg):** matrice de synthèse des hormones thyroïdiennes;
- **le récepteur de la TSH (TSH-R):** situé au niveau de la membrane basale du thyrocyte;
- **le symporteur sodium-iodure (NIS):** qui n'est pas spécifique à la thyroïde, mais est exprimé aussi au niveau des glandes salivaires, de la muqueuse gastrique et du tissu mammaire. Lors des maladies thyroïdiennes auto-immunes, des anticorps de haute affinité et forte concentration se forment contre ces antigènes (**Groza, 2011**).

2.3. Auto-Anticorps thyroïdien

2.3.1. Anticorps anti-thyropéroxydase (AC anti TPO)

Ce sont des IgG qui fixent le complément et ont la capacité de médier des réactions de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Leur taux est corrélé à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ces auto-anticorps sont surtout présents en cas de thyroïdite de Hashimoto à des titres très élevés, mais peuvent se voir également dans d'autres pathologies thyroïdiennes auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophique, thyroïdite du post-partum, thyroïdite auto-immune asymptomatique...).

Dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne la prévalence des anticorps anti-TPO est de 10-12%; elle est plus importante chez la femme et augmente avec l'âge (**Groza, 2011**).

2.3.2. Anticorps anti-récepteur de la TSH (AC anti R-TSH)

Ce sont des anticorps de type IgG1, qui contrairement aux anticorps anti-TPO et anti-Tg sont pathogènes, en stimulant ou en inhibant les actions du récepteur de la TSH. Les anticorps stimulants et bloquants peuvent coexister chez le même patient, et leur concentration changer dans le temps. La présentation clinique (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie) dépend de l'affinité et de la concentration relative de l'anticorps dominant. Ils sont présents dans 60 -90% des maladies de Basedow (**Groza, 2011**).

2.3.3. Anticorps anti-thyroglobuline (AC anti-Tg)

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (660 kDa) qui est constituée de deux structures identiques. Elle joue un rôle clé dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. A peu près 75% du contenu total de protéine dans le follicule thyroïdien se compose de Tg.

La prévalence des anticorps anti-thyroglobuline lors des maladies auto-immunes est très inférieure à celle des anticorps anti-TPO: de l'ordre de 25 à 40% dans la maladie de Basedow, 40 à 75% dans les thyroïdites. Les valeurs de référence dépendent de la technique de dosage utilisée elles sont en général inférieures à 60 Ku/L. Il existe deux types d'indications de dosage des anticorps anti-Tg:

- la validation d'un dosage de thyroglobuline, puisque les anticorps anti- Tg interfèrent avec le dosage de Tg. Plus récemment certains auteurs rapportent que ces anticorps anti-Tg pourraient même être utilisés comme « substituts » de l'antigène thyroglobuline pour suivre les patients atteints de cancers différenciés de la thyroïde;
- dans le cas de maladies auto-immunes avec anticorps anti-TPO négatifs;
- enfin l'étude des épitopes reconnus par ces anticorps anti-Tg montre qu'ils seraient différents chez les sujets encore euthyroïdiens et chez les sujets malades cliniquement, ce qui n'est pas le cas pour les anticorps anti-TPO (**Bouxid, 2014**).

2.3.4. Anticorps anti-transporteur de l'iodure (AC anti-NIS)

Ils apparaîtraient plus fréquemment dans la maladie de Basedow que dans la maladie de Hashimoto. Ils n'ont pas de valeur en clinique (**Bouxiid, 2014**).

2.3.5. Autres auto-anticorps antithyroïdiens

Les auto-anticorps anti-T3 et anti-T4 sont responsables d'artéfacts dans les dosages des hormones T4 et T3. Leur prévalence est variable suivant les études. Ceci est dû à leur méconnaissance dans certains systèmes de dosage (**Bouxiid, 2014**).

3. Maladies thyroïdiennes auto-immunes

En l'absence d'une classification consensuelle des pathologies thyroïdiennes auto-immunes, nous reprenons dans ce travail la classification proposée par Orgiazzi, en nous intéressant exclusivement aux pathologies auto-immunes spontanées, dont les plus fréquentes sont la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow (**Mélanie, 2008**).

3.1. Thyroïdite de Hashimoto (TH)

La maladie de Hashimoto est l'une des causes les plus fréquentes de l'augmentation du volume de la thyroïde, autrement dit des goitres évoluant généralement vers une hypothyroïdie.

Le mérite de docteur Hikaru Hashimoto est d'avoir trouvé les caractères communs de ces goitres lors de l'étude au microscope: il s'agit d'une thyroïde lymphocytaire chronique, c'est-à-dire d'une inflammation dans laquelle les lymphocytes sont nombreux. Le développement de cette maladie fait entre en jeu les substances synthétisées par les lymphocyte. il s'agit d'AC qui sont potentielle toxique pour la glande thyroïde. Sous l'effet conjugué de l'œdème lié à l'inflammation et de la difficulté des cellules thyroïdiennes, qui souffrent de cette affection, à produire une quantité suffisante d'hormones thyroïdiennes. la

glande augmente de volume et, par définition, devient goitreuse, alors que s'installe progressivement une hypothyroïdie.

Cette maladie qui touche 10 fois plus les femmes que les hommes, entraîne donc un goitre assez ferme, un peu irrégulier, d'installation progressive. Son diagnostic est fréquemment posé entre 40 et 60 ans mais peut être beaucoup plus précoce. La mise en évidence d'un taux élevé d'AC antithyroïdiens dirigés contre la thyroperoxydase ou la thyroglobuline est indispensable pour affirmer la réalité de la maladie de Hashimoto (**Mélanie, 2008**).

40% des goitres des adolescents seraient dues à une thyroïdite de Hashimoto. Le myxœdème primitif correspond à des formes atrophiées d'emblée, ayant probablement comme substrat étiopathogénique l'action des auto-anticorps anti récepteur de la TSH à activité bloquante.

Pour certains auteurs, la thyroïdite du post-partum serait simplement une forme particulière de thyroïdite de Hashimoto (**Groza, 2011**).

3.1.1. Diagnostic biologique et immunologique

Les examens biologiques montreront une normothyroïdie ou plus souvent une hypothyroïdie dissociée.

Les dosages hormonaux, selon le cas, confirment l'euthyroïdie avec T3L, T4L et TSH normales, ou dépistent une hypothyroïdie avec une réponse explosive de TSH à TRH, puis élévation de la TSH basale, baisse de T3L. L'hypothyroïdie peut manquer initialement, puis devient typiquement, de plus en plus franche.

Dans cette forme classique de la thyroïde de Hashimoto, la recherche des AC anti thyroïdiens est d'autant plus positive que les techniques se sont affinées.

Le diagnostic de thyroïde auto-immune est fondé sur la mise en évidence d'AC antithyroïdiens. Les AC apparaissent avant les signes cliniques. Il y a biologiquement toujours présence d'un taux élevé d'AC antithyroïdiens et l'on doit exiger un certain taux de positivité

pour accepter ce diagnostic. En effet, la plupart des affections thyroïdiennes peuvent s'accompagner d'une positivité des AC. À titre d'exemple un peu arbitraire, on peut considérer comme significatif un taux d'AC anti microsomaux (= AC anti -TPO) supérieur à 1/1600^{ème} et des AC anti thyroglobulines supérieurs à 1/100^{ème}.

Le titre d'AC antithyroperoxydase (AC anti-TPO) est élevé dans presque tous les cas: les AC antithyroglobulines sont souvent présents, à un titre moins élevé. Les AC antiperoxydase peuvent dans certains cas être responsables d'un blocage de l'organification (avec le test au perchlorate positif). Dans certains cas, on trouve des AC anti récepteur de la TSH ou anti récepteur de Na/I, parfois on ne trouve pas d'AC (**Mélanie, 2008**).

3.1.2. Traitement

- Lévothyroxine sodique seule (Lévothyrox, Lévothyroxine Roche);
- L-triiodothyronine ou liothyronine sodique (Cynomel): qui est la forme synthétique de l'hormone T3 naturelle lévogyre, dont elle mime les activités biologique et les propriétés pharmacocinétiques;
- Association de lévothyroxine et de liothyronine sodiques (Euthyral): il s'agit l'association de hT3 et hT4 sous leur forme lévogyre;
- Le sélénium: il agit directement sur le fonctionnement de la thyroïde et sur la protection des cellules contre le stress oxydatif (**Mélanie, 2008**).

3.2. Maladie de Basedow (MB)

La maladie de Basedow (MB) est la plus fréquente cause d'hyperthyroïdie (60 à 80% des cas), avec un pic d'incidence entre 20 et 40 ans et une nette prédominance féminine.

Elle se caractérise par la présence d'anticorps activateurs anti-récepteurs de la TSH (80 à 100% des cas), responsables d'une hypertrophie de la glande avec goitre et d'une hyperproduction et hypersécrétion hormonale. Une orbitopathie ou un myxoedème pré tibial peuvent s'y associer. Les anticorps anti-TPO sont également souvent positifs.

En histologie, les follicules sont hypertrophiés, le réseau vasculaire bien représenté et il existe un infiltrat inflammatoire lymphocytaire, plus ou moins important (Groza, 2011).

3.2.1. Diagnostic

3.2.1.1. Diagnostic clinique positif

- L'exophtalmie donne au regard de la maladie une fixité et un éclat particuliers. Inconstante, elle se traduit à son plus faible degré par un éclat un peu tragique du regard (Voir figure 15);



Figure 15: exophtalmie basedowiennes (Brouet, 2011).

- La tachycardie est le signe le plus constant et peut être le plus important de la tétrade classique. Elle peut s'accompagner d'érythisme circulatoire et de quelques troubles du rythme, qui sont parfois le premier signe d'une atteinte cardio-vasculaire plus grave;
- La tachycardie basedowienne est une tachycardie sinusale, régulière, permanente;
- le tremblement est fin, petit, menu, rarement intense. Pour le mettre en évidence, il faut demander au sujet d'étendre le bras dans l'attitude du serment et, au besoin, placer une feuille de papier sur ses doigts écartés en éventail. Ce tremblement

prédomine, en effet, aux extrémités. Il augmente peu à l'effort, mais beaucoup sous l'influence de l'émotion.

- l'amaigrissement du sujet a une importance considérable pour le diagnostic. Cet amaigrissement est le premier témoin des troubles de la nutrition. Il est constant;
- les troubles psychiques se traduisent par une émotivité, une irritabilité et une instabilité particulière à la maladie. Sur ce fond mental se greffe souvent une insomnie rebelle;
- les troubles vasomoteurs et sécrétoires sont de constatation banale: bouffées de chaleur, sudations profuses des extrémités;
- les troubles digestifs: diarrhée, troubles de la faim, anorexie ou boulimie;
- les règles deviennent souvent irrégulières;
- une soif souvent intense et entraînant de la polyurie et une asthénie musculaire assez particulière (Voir figure 16) (Ndour, 2004).

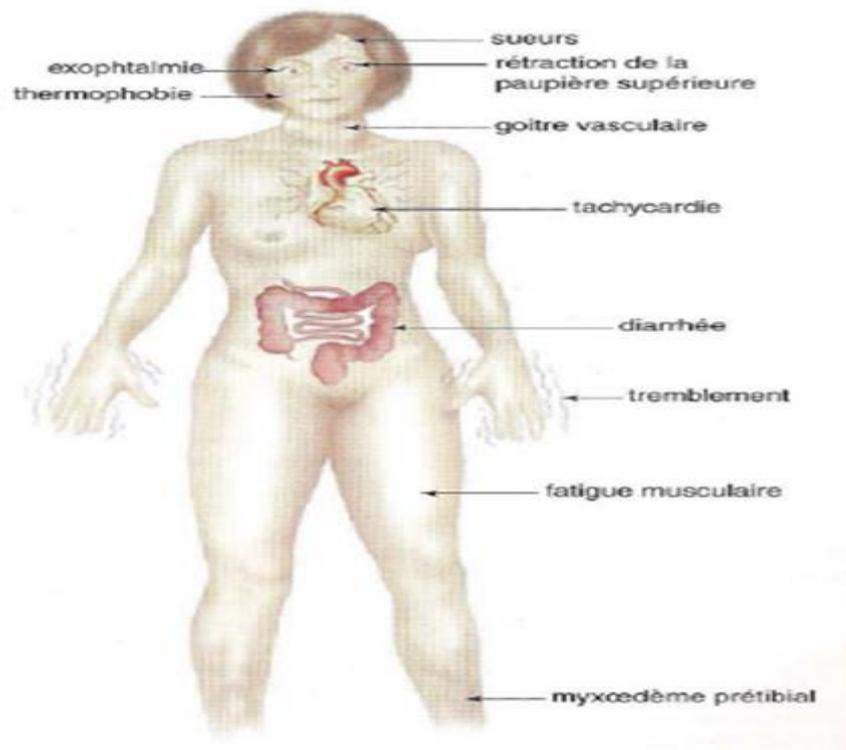


Figure 16: Symptômes cliniques de la maladie de Basedow (Brouet, 2011).

3.2.1.2. Diagnostic Para-clinique

- Dosage des hormones thyroïdienne: une élévation de T3 et T4, total et libre, et un abaissement de la TSH dosée par méthode ultrasensible;
- l'échographie: la thyroïde est augmentée de volume de façon homogène;
- scintigraphie thyroïdienne: elle met en évidence dans le cas typiques un goitre homogène avec une fixation élevée. Une fixation moins élevée doit faire suspecter l'association à une surcharge iodée (**Ndour, 2004**).

3.2.1.3. Diagnostic différentiel

L'adénome toxique ou Le syndrome de thyrotoxicose la rapproche de la maladie de basedow. Cette affection diffère de la maladie de basedow sur plusieurs points:

- Goitre non exophtalmique;
- palpation d'un nodule unique à m'examen physique;
- scintigraphie: nodule unique hyperfixiant éteignant le reste de la glande;

Le goitre hétéromultinodulaire toxique Aux manifestations d'hyperthyroïdie s'associe:

- un goitre multi nodulaire à l'examen physique;
- scintigraphie et échographie: goitre hétéromultinodulaire (**Ndour, 2004**).

3.2.2. Traitement

3.2.2.1. Traitements médicaux

- **Les antithyroïdiens de synthèse (ATS):** sont des thionamides dérivés de thio-urée utilisés depuis plus de 50 ans. Il en existe deux familles: le thiouracile et ses dérivés (Basdène) et les dérivés du mercaptan (neomercazole);
- **le lygol:** qui bloque la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Il provoque une saturation de la glande en iode. Et pour associer avec les autres moyens thérapeutiques;
- **Beta bloquant:** il diminue la conversion périphérique de T4 en T3;

- **la sédation:** repos physique et psychique (Ndour, 2004).

3.2.2.2. L'iode radio-actif

C'est une méthode simple, efficace et économique. (Ndour, 2004).

3.2.2.3. La chirurgie

Trois types de thyroïdectomie sont utilisés dans le traitement de la maladie de basedow:

- Thyroïdectomie partielle bilatérale;
- Lobo-isthmectomie complète d'un côté avec résection partielle controlatérale;
- Thyroïdectomie totale.

Avant l'intervention, les malades doivent être correctement préparés par les traitements médicaux. (Ndour, 2004).

Matériel et méthodes

La présente étude a été réalisée au niveau de laboratoire de la clinique AL-AMEL Skikda, sur une période étalé du 24 mars au 5 avril 2018. Dans ce contexte, nous avons voulu comparer les résultats de dosage de la TSH avant et après la conservation des prélèvements sanguins non centrifugés chez les patients atteints des maladies thyroïdiennes Habituellement, le dosage sérique de la TSH se fait par méthode immuno-enzymatique à deux sites (sandwich).

1. Echantillon et recueil

L'étude a été réalisée sur 20 volontaires, 13 femmes et 7 hommes, apparemment malade, âgés de 20 à 69 ans.

Les prélèvements ont été réalisés aux niveaux du bras par une ponction intraveineuse dans un tube héparine, sur des sujets à jeun et en position assise.

Les tubes ont été préalablement centrifugés à 3500 tours pendant 5 min, avant chaque dosage pour déterminer le taux de la TSH.

2. Protocole expérimental

Le dosage de TSH a été réalisé sur l'automate **Access 2 Backman coulter**

Le test Access TSH utilise une technique immuno-enzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques pour le dosage de la TSH dans le sérum ou le plasma humain à l'aide des Systèmes d'Immuno-analyse Access.

- **Réactif du dosage**

Coffret de 200 dosages, 2 packs, 100 tests/pack

R1a: particule paramagnétique enduit d'anticorps monoclonal anti-hTSH de la souris <0.1%

R1b: solution, protéique tamponnée <0.1%

R1C: anticorps monoclonaux de la souris anti-hTSH conjugué à la phosphatase alcalin <0.1%

- **Principe du dosage du TSH**

Le test Access TSH (3ème génération) est un test immun-enzymatique à deux sites ("sandwich").

- L'échantillon est ajouté à un mélange de réaction composé d'un anticorps anti-hTSH conjugué à la phosphatase alcaline de la souris, une solution protéique tamponnée et des particules paramagnétiques couplées à des d'anticorps monoclonale anti-hTSH de souris immobilisé;
- Le hTSH de l'échantillon se lie à l'anticorps monoclonal anti-hTSH immobilisé sur la phase solide tandis que l'anti-hTSH- conjugué à la phosphatase alcaline de souris réagit avec un site antigénique différent sur le hTSH;
- Après incubation dans un réacteur, les matériaux liés à la phase solide sont maintenus dans un champ magnétique tandis que les matériaux non liés sont emportés;
- Ensuite, le substrat chimioluminescent Lumi-Phos * 530 est ajouté au récipient et la lumière générée par la réaction est mesurée avec un luminomètre.

La production de lumière est directement proportionnelle à la concentration de TSH dans l'échantillon.

La quantité d'analytes dans l'échantillon est déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage multipoint mémorisée.

- **Temps de rendu du premier résultat:** 20 min
- **Valeur de référence:** [0.32-5.6] $\mu\text{UI/ml}$

Après la réalisation du premier dosage le sang de 20 patients a été fractionné en 2 tubes. 20 de ces tubes ont été immédiatement entreposés sur paillasse à une la température ambiante, les 20 autres dans une chambre froide thermo-statée à +4°C dans un réfrigérateur.

Trois jours après la conservation, Les tubes ont été centrifugés à 3500 tour pendant 5 min pour la récupération du sérum et la réalisation du dosage de TSH (le dosage a été effectué en duplicata en utilisant la méthode sus-décrite après la conservation)

Résultats

3.1. Répartition selon le sexe

Nos résultats concernant la répartition des cas ayant une pathologie thyroïdienne (n=20) selon le sexe sont représentés dans la figure 17.

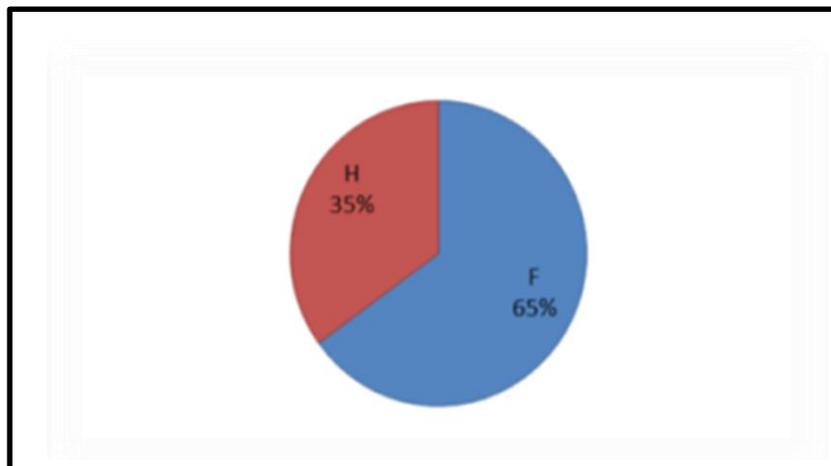


Figure 17: Répartition de la pathologie thyroïdienne selon le sexe

La représentation graphique indique que sur les 20 patients inclus dans notre étude, 13 sont des femmes (soit 65 % des cas) et 7 sont des hommes (soit 35 % des cas).

Ainsi, il en découle de ce résultat que le sexe féminin est un facteur de risque pour la pathologie thyroïdienne.

3.2. Répartition des deux types de la maladie selon le sexe.

Les 10 sujets hyperthyroïdie se composent de 5 femmes et 5 hommes ce qui donne un sexe ratio (F/H = 1) ce qui fait un homme pour une femme.

Les 10 sujets hypothyroïdie se composent de 8 femmes et 2 hommes, ce qui fait 4 femmes pour 1 homme (4F/1H) (Voir figure 18).

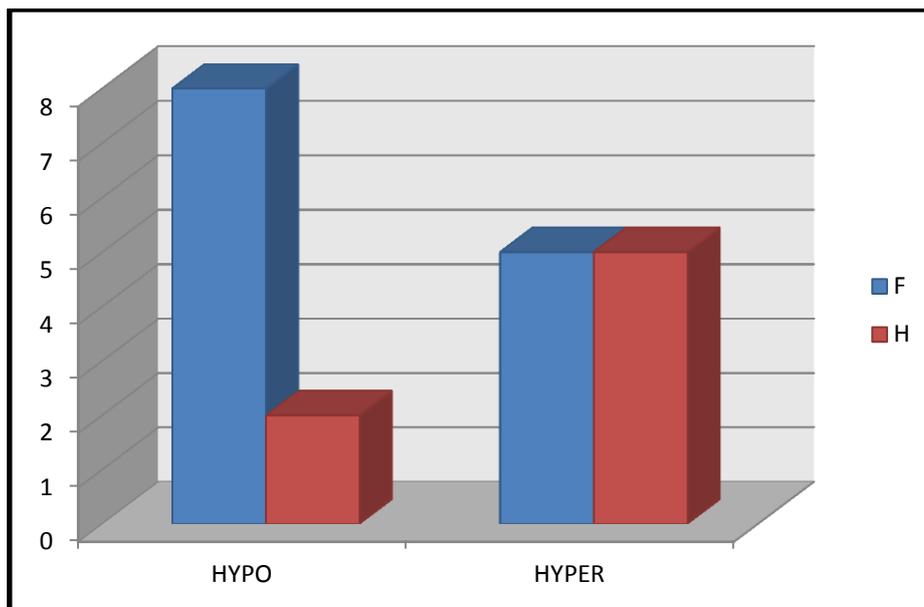


Figure 18: Répartition des deux types de la maladie selon le sexe.

D'après la figure 18 nous constatons que:

- L'hypothyroïdie est la pathologie la plus fréquente chez les femmes que chez les hommes,
- Et que l'hyperthyroïdie est on nette prédominance chez les femmes que chez les hommes.

3.3. Répartition de la maladie selon la tranche d'âge

Les résultats obtenus dans cette étude ont démontré les points suivants:

- La tranche d'âge la plus touchée se situait entre 60 et 69 ans (Voir figure 19).

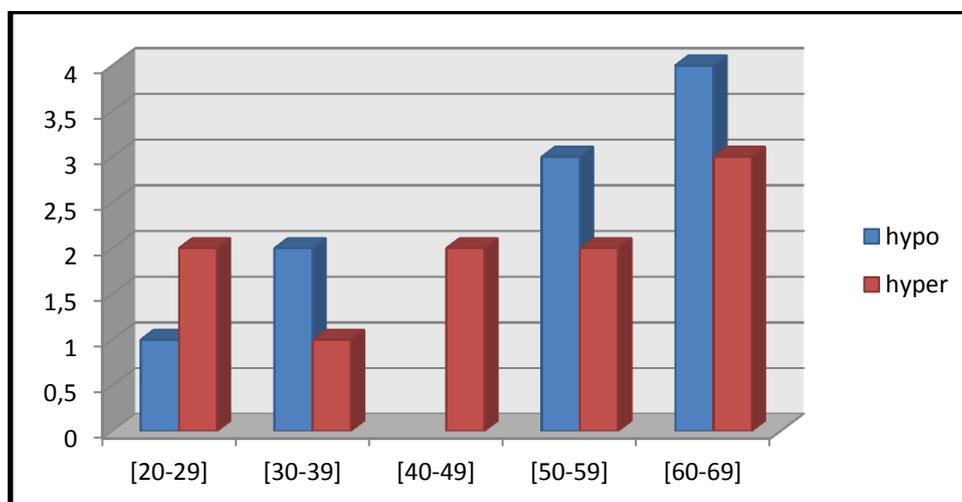


Figure 19: Représentation graphique de la répartition de la maladie selon la tranche d'âge

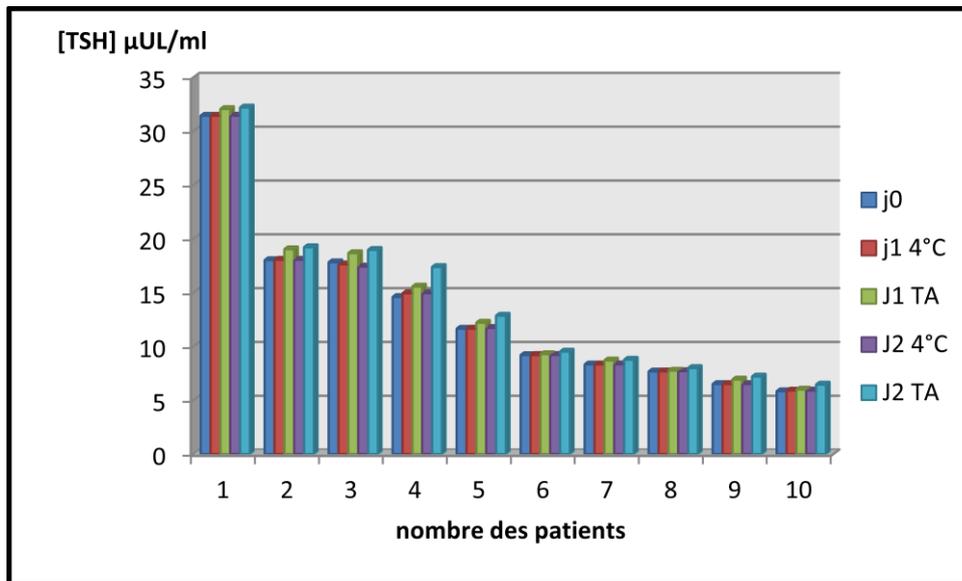
D'après la (figure 19) on peut conclure que le risque d'atteinte de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge.

4. Effet du temps et de la température de conservation sur le dosage de la TSH

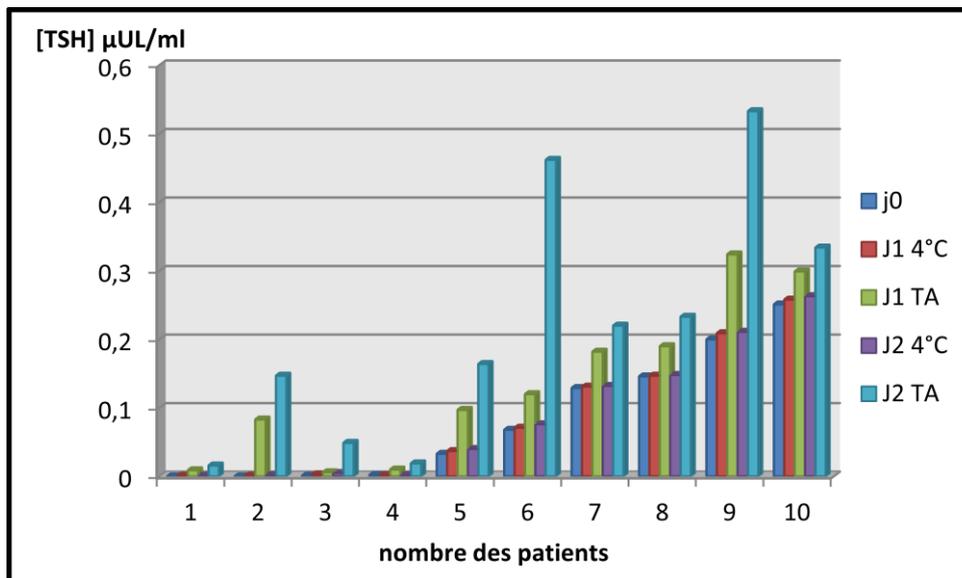
Les résultats concernant la répartition du taux du TSH a été réalisé sur 20 sujets atteints de pathologies thyroïdiennes différentes. D'après le graphe ci-après, le taux de la TSH des échantillons sanguins qui n'ont pas été directement centrifugé après leur collecte augmente avec le temps et température et cette augmentation est beaucoup plus prononcée avec les échantillons de malades atteints d'hyperthyroïdies.

La représentation graphique indique que:

- une augmentions observable du taux de la TSH à la température ambiante de plus de 4% par rapport au premier dosage;
- une stabilité observable de taux de la TSH à la température +4°C.



(a)



(b)

Figure 20: Effet du temps et de la température de conservation sur le dosage de la TSH.
 a : chez les malades atteints d'hypothyroïdie
 b : chez les malades atteints d'hyperthyroïdie

Discussion

Conclusion

La dysthyroïdie ou bien le dysfonctionnement de la glande thyroïde est une pathologie fréquente dans notre population et sa prise en charge nécessite au départ un bilan thyroïdien. Ce bilan comporte le dosage de la TSH, de la T4 libre et par fois la T3 libre.

Le but de notre travail était d'étudier l'effet du temps et de la température de conservation sur la stabilité du dosage de la TSH. Les résultats obtenus dévoilent une meilleure stabilité des échantillons une fois conservés à + 4 C et ce jusqu'à une semaine de conservation. Tandis que les échantillons sanguins abandonnés sur la paillasse et à température de pièce ont démontré une fluctuation très prononcée dans le résultat de l'hormone mesurée vu que les réactions biochimiques incriminées dans le métabolisme des biomolécules présentes dans le sang total et pouvant interférer dans ce paramètre, pourraient encore persister donnant un faux résultat positif avec une augmentation de plus de 4%. D'après cette étude on peut conclure que la température est la principale cause de variation analytique.

Cependant, il est impossible de déterminer des recommandations universelles pour toutes les espèces protéiques et pour toutes les situations pré-analytiques.

Références bibliographiques

- Bakhti Sari, F. 2017.** “Hypothyroïdie: impact sur les troubles métaboliques et du statut Oxydant/antioxydant chez les femmes de la région de Tlemcen”. Thèse de doctorat en Biologie Cellulaire et Moléculaire. Université de Tlemcen. 80.
- Ben Yachou, B, M. 2013.** “La pathologie thyroïdienne chez L’enfant: prise en charge Chirurgicale étude rétrospective à propos de 13 cas.” Thèse de médecine. Université Mohamed V – Soussi. 241.
- Boivin, F, L. 2006.** “Les Troubles Thyroïdiens Durant La Grossesse Et L’allaitement.” Québec Pharmacie 53 (5): 25.
- Bouxi, H. 2014.** “Goitre et auto-immunité (A propos de 263 cas)”. Thèse de médecine. Université de Sidi Mohamed ben Abdallah. 90.
- Brouet, C. 2011.** “Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des Patients. Thèse de médecine.” Université d’Henri Poincaré-Nancy1.110.
- Foucher, B., G. Pina, G. Desjeux, J. M. Prevosto, J. F. Chaulet, and V. Cheminel. 2005.** “Influence De La Température Et Du Délai Avant Centrifugation Sur La Stabilité De 28 Paramètres De Détermination Courante En Biochimie.” In Annales De Biologie Clinique, 63:93–100.
- Harout, D. 2008** “Etude bibliographique de l’évolution du diagnostic clinique de L’hypothyroïdie et de l’utilisation de lévothyroxine dans l’espèce canin.” Thèse de médecine. École nationale vétérinaire de Lyon 109.
- Groza, L. 2011.** “Urticaire et auto-immunité thyroïdienne-à propos d’une série Nancéenne de 109 cas Intérêt du traitement par lévothyroxine dans l’urticaire chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs-à propos de 13 cas”. Thèse de médecine. Université d’Henri Poincaré, NANCY 1. 117.
- Kamara, O. 2002** “le goitre multinodulaire.” Thèse de médecine. Université de cheikh Anta Diop de Dakar. 35.

- Keita. 2006.** “Le Cancer De La Thyroïde Au Mali: Aspects Épidémiologiques Et Anatomocliniques.” Thèse de Médecine. université de Bamako (FMPOS). 102.
- Kress, E. 2007.** “ Etude du rôle du récepteur aux hormones thyroïdiennes TRalpha 1 Dans la prolifération normale et pathologique de l'épithélium intestinal”. Thèse de doctorat en Biologie Moléculaire Intégrée et Cognitive. Université de de Lyon Ecole Normale Supérieure de Lyon. 92.
- Lambert, Daniel, Hind Berrahmoune, Bernard Herbeth, Gérard Siest, and Sophie Visvikis-Siest. 2007.** “Variations Pré-analytiques Des Biomarqueurs protéiques.” Médecine/sciences 23: 9–12.
- Leenhardt, L, F. 2005.** Ménégaux, B. Franc, C. Hoang, S. Salem, M.-O. Bernier, L. Dupasquier-Fédiaevsky, E. Le Marois, A. Rouxel, and J.-P. Chigot. “Cancers De La Thyroïde.” EMC-Endocrinologie 2 (1): 1–38.
- Maiga, I, H. Valdes-Socin, J. Delwaide, A. Beckers, and A.T. Sidibe. 2014.** “Dysthyroïdies Iatrogènes.” 31e Congrès De La Société Française d'Endocrinologie Lyon 2014 75 (5) (Octobre 1): 493. doi:10.1016/j.ando.2014.07.758.
- Martin, F, R. Caporal, and P. Tran Ba Huy. 1999.** “Place De La Chirurgie Dans Le Traitement De L'hyperthyroïdie.” In Annales D'oto-laryngologie Et De Chirurgie Cervico-faciale, 116:184–197. Elsevier Masson.
- Msellek, H. 2016.** “Profil immunobiologique des dysthyroïdies au CHU de Marrakech.” Thèse de médecine. Université de Cadi Ayyad. 69.
- Masson, P. 2014** “Désordres thyroïdiens et attitude de l'odontologiste.” Thèse de Médecine. Université de Lorraine. 89.
- Mélanie, R, J. 2008.** “ La maladie de Hashimoto ”. Thèse de médecine. Université de Limoge. 118.

- Ndour, O. 2004.** “Traitement chirurgical de la maladie basedow”. Thèse de médecine. Université cheikh Anta diop.67.
- Netgen. 2018.** “Prise en charge de l’hypothyroïdie.” Revue Médicale Suisse. Accessed May 16. <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2480/23785>.
- Radi J. 2016.** “Les goitres chirurgicaux (à propos de 300 cas).” Thèse de médecine. Université de sidi Mohammad ben Abdallah. 122.
- Sinayoko, A, D. 2007.** “Etude des connaissances, attitudes, et pratiques du personnel Sanitaire et de la population face aux troubles dus à la carence en iode (TDCI).” Thèse de médecine. Université de Bamako. 86.
- Sapin, R., and J.-L. Schlienger. 2003.** “Dosages De Thyroxine (T4) Et Tri-Iodothyronines (T3): Techniques Et Place Dans Le Bilan Thyroïdien Fonctionnel.” In Annales De Biologie Clinique, 61:411–420.
- Tramalloni, J. Monopeyssen, H. 2005.** “Échographie de la thyroïde”. Collection D’imagerie médicale-formation. 17
- Vigreux, C, P, D. 2009.** “Dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques Auto-immunes du chien et du chat : Intérêts en pathologie comparée – Mise au point bibliographique.” Thèse de médecine. Université de Paul Sabatier de Toulouse. 227.

Résumé

Les pathologies thyroïdiennes sont après le diabète, les plus fréquentes des endocrinopathies. Ces endocrinopathies sont d'autant plus fréquentes lorsqu'elles sont recherchées de façon systématique (**Radi, 2016**).

Le goitre étant la manifestation la plus visible des TDCI (Troubles dus à la carence en iode) apparaît dans les zones pauvres en iode alimentaire. Les foyers de carence iodée les plus connus dans le monde se trouvent dans les zones montagneuses, les régions d'assez faible altitude et même au niveau de la mer. En Afrique, les estimations vont jusqu'à 227 millions d'Africains vivants sous la menace des TDCI. Ce qui classe les TDCI parmi les problèmes de santé publique les plus urgents (**Sinayoko, 2007**).

le cancer de la thyroïde est en nette augmentation ces dernières années (2,2/100.000 habitants en 1999 contre 7,6/100.000 habitants en 2005) (**Leenhardt et al., 2005**).

Les maladies thyroïdiennes sont plus fréquentes chez les femmes que les hommes avec un sexe ratio de quatre femmes contre un homme (4F/1H) dans le cas de l'hypothyroïdie et une femme contre un homme (1F/1H) dans cas l'hyperthyroïdie. Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le changement hormonal que la femme subit le long de sa vie, notamment lors du cycle de reproduction (puberté, grossesse et ménopause) et aussi par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'auto immunité (**Boivin, 2006**). L'incidence des maladies thyroïdiennes est variée entre 20 et 69 ans. Ce risque est augmenté avec l'âge mais cette association n'est pas clairement définie. En effet, plusieurs études constataient une augmentation de la TSH avec l'âge notamment celle faite par **Valeix** et son équipe (**2004**) confirmant ainsi les résultats obtenus dans le présent travail.

Dans cette phase expérimentale, nous avons aussi voulu démontrer qu'une mauvaise conservation des échantillons sanguins pourrait perturber et fausser les résultats donnant ainsi de faux positifs avec une augmentation de 4% de taux de la TSH par rapport à la première mesure considérée comme contrôle. L'étude de l'équipe de **Foucher (2005)** montre des

résultats proches malgré une interprétation statistique très différente. Ce changement est dû à plusieurs types de facteurs de variation. Certains sont plus facilement contrôlables que d'autres. Parmi ces derniers, il y a ceux concernant le protocole de stockage avant l'analyse, le type de tube de prélèvement, la durée de stockage avant la centrifugation etc. Outre des paramètres individuels (sexe et âge) qui devraient être connus, mais qui ne sont pas toujours pris en compte pour l'interprétation des résultats (**Lambert et al., 2007**).

Les mauvaises conditions de conservation des échantillons peuvent être le résultat de l'hémolyse, qu'est due à une conservation trop longue du sang avant la centrifugation, lorsque le contact avec le caillot est trop long, il se produit un relargage plaquettaire provoquant une augmentation d'environ de 15% des taux de protéines (**Lambert et al., 2007**).

Enfin, l'étude effectuée par les chercheurs **Sapin et Schlienger (2003)** portant sur le dosage de thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3) et la mise en place des techniques spécifiques pour ce dosage a pu montrer une nette amélioration de la stabilité des paramètres hormonaux quand les échantillons sanguins sont conservés à +4°C pendant une période s'étalant jusqu'à 8 jours.

Annexe

For professional use only**Principle**

The Access TSH (3rd IS) assay is a paramagnetic particle, chemiluminescent immunoassay for the quantitative determination of human thyroid-stimulating hormone (thyrotropin, TSH, hTSH) levels in human serum and plasma using the Access Immunoassay Systems. This assay is capable of providing 3rd generation TSH results.

Reagents**Product information**

- Provided ready to use.
- Store upright and refrigerate at 2 to 10°C.
- Refrigerate at 2 to 10°C for a minimum of two hours before use on the instrument.
- Stable until the expiration date stated on the label when stored at 2 to 10°C.
- Stable at 2 to 10°C for 28 days after initial use.
- Signs of possible deterioration are a broken elastomeric layer on the pack or quality control values out of range.
- If the reagent pack is damaged (e.g., broken elastomer), discard the pack.

RIA	Paramagnetic particles coated with mouse monoclonal anti-human TSH antibody < 0.1%
RIb	buffered saline with surfactant < 0.1%
RIc	Mouse monoclonal anti-human TSH alkaline phosphatase < 0.1%

Material needed but not supplied with reagent kit**1. Access TSH (3rd IS) Calibrators**

Provided at zero and approximately 0.050, 0.30, 3.0, 15.0 and 50.0 µIU/mL (mIU/L).

2. Quality Control (QC) materials: commercial control material.**3. Access Substrate****4. Access 2 Immunoassay Systems:**

Access Wash Buffer II,

UniCel DxI Immunoassay Systems:

UniCel DxI Wash Buffer II,

Equipment and materials

R1 Access TSH (3rd IS) Reagent Packs Instructions

Methodology

The Access TSH (3rd IS) assay is a two-site immunoenzymatic ("sandwich") assay. A sample is added to a reaction vessel with mouse anti-hTSH-alkaline phosphatase conjugate, buffered protein solution and paramagnetic particles coated with immobilized mouse monoclonal anti-hTSH antibody. The hTSH binds to the immobilized monoclonal anti-hTSH antibody on the solid phase while the mouse anti-hTSH-alkaline phosphatase conjugate reacts with a different antigenic site on the hTSH. After incubation in a reaction vessel, materials bound to the solid phase are held in a magnetic field while unbound materials are washed away. Then, the chemiluminescent substrate Lumi-Phos® 530 is added to the vessel and light generated by the reaction is measured with a luminometer. The light production is directly proportional to the concentration of TSH in the sample. The amount of analyte in the sample is determined from a stored, multi-point calibration curve.

Numéro de patients	sexe	L'âge	J0	J1 4°C	J1 TA	J2 4°C	J2 TA
1	H	51 ans	9.201	9.209	9.29	9.216	9.523
2	F	59 ans	31.439	31.441	32.06	31.446	32.203
3	H	23 ans	11.652	11.66	12.21	11.72	12.863
4	F	65 ans	18.021	18.056	19.031	18.056	19.223
5	F	31 ans	8.332	8.339	8.702	8.346	8.767
6	F	60 ans	5.842	5.899	5.997	5.904	6.461
7	F	36 ans	17.824	17.629	18.67	17.422	18.974
8	F	53 ans	6.507	6.508	6.93	6.51	7.209
9	F	69 ans	14.599	14.939	18.67	17.422	18.974
10	F	61 ans	7.677	7.681	7.75	7.707	7.209
11	H	47 ans	0.001	0.003	0.006	0.005	0.049
12	H	53 ans	0.002	0.002	0.01	0.002	0.019
13	F	38 ans	0.033	0.037	0.097	0.04	0.164
14	F	51 ans	0.146	0.147	0.19	0.148	0.233
15	F	26 ans	<0.001	0.001	0.009	0.001	0.016
16	H	60 ans	0.001	0.001	0.083	0.002	0.147
17	F	42 ans	0.2	0.209	0.324	0.263	0.334
18	H	63 ans	0.251	0.258	0.299	0.263	0.334
19	H	21 ans	0.068	0.071	0.12	0.076	0.462
20	F	62 ans	0.129	0.131	0.182	0.132	0.22