

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 محمد البشير الإبراهيمي برج بوعزيرج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi- B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم الطبيعية والحياة

Département des Sciences science biologique

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science biologique

Spécialité : toxicologie

Intitulé

**Impacts de l'ingestion de *Bunium bulbocastanum*
"Noix de Terre" sur la fonction thyroïdienne de la
souris Balb/C**

Présenté par : - Dekkiche Imen

-Daiffallah Chaima

Soutenu le : 30/09/2020

Devant le jury :

Président :	Mme BOULKROUN.H	MCB	UMBI BBA
Encadrant :	Mlle SLIMANIO	MAA	UMBI BBA
Examineur :	Mme SIOUDA .W	MCB	UMBI BBA

Année universitaire : 2019/202

Remerciement	
Dédicaces	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Abréviation	
Résumé	

SOMMAIRE

- INTRODUCTION	0
PARTIE 1 : partie bibliographique	
<u>CHAPITRE I : - la noix de terre</u>	
1- Origine	03
2-Taxonomie	04
3-Composition physico-chimique de la noix de terre.....	04
4 -Vertus et domaines d'utilisation de la noix de terre.....	04
4-1-Aspect alimentaire de la noix de terre	04
4-2-Aspect thérapeutique de la noix de terre	04
<u>CHAPITRE II:- la thyroïde</u>	
1-Anatomie	05
-vascularisation	05
-Les lymphatique	06
-l'innervation	06
2-Histologie.....	06
- Les follicules.....	06
- La colloïde.....	06
-Les cellules C.....	06
-les parathyroïdes.....	07

3-Physiologie.....	07
<i>3-1 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....</i>	<i>07</i>
A-le métabolisme de l'iode	07
-transport d'iode	08
B- la thyroglobuline	09
D-la synthèse hormonale	09
E- libération des hormones thyroïdiennes	11
F- Régulation de la fonction thyroïdienne :.....	11
F-1- Régulation hypothalamique	11
- TRH (thyrolibérine)	
F-2-Régulation hypophysaire.....	12
- Thyrotropine (Thyroid –Stimulating-Hormone ou TSH)	
F-3-Régulation thyroïdienne	12
F-4-Régulation par l'iode	13
- Effet de l'excès d'iode	13
F-5- Autres facteurs de régulation	13
H-Distribution et métabolisme des hormones thyroïdiennes	13
-Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes.....	14
-les récepteurs des hormones thyroïdiennes....	14
<i>3-2- Rôles des hormones thyroïdiennes dans l'organisme</i>	<i>15</i>
-Effets physiologique	15
-Effets métabolique	16
-Effets sur le système nerveux central	16
-Effets sur les muscles squelettiques	16
-Effets cardio-vasculaire	16
-Effets sur le système digestif	16
-Effets sur la fonction rénale	17

-Effets sur le comportement.....	17
4-Les désordres thyroïdiens.....	17
4-1- Hypothyroïdie	17
- Mécanismes étio-pathogéniques.....	18
-l'hypothyroïdie clinique	18
- l'hypothyroïdie infra-clinique.....	18
4-2-Hyperthyroïdie	18
-l'hyperthyroïdie clinique	18
- l'hyperthyroïdie infra-clinique.....	18
- Mécanismes étio-pathogéniques.....	19
Les antithyroïdiens.....	20
-Historique	20
-mécanisme d'action	20
✚ Le carbimazol.....	21
1 -Définition	21
2-pharmacodynamie : mécanisme d'action	22
3 -Pharmacocinétique	22
4 -Indication, contre-indication et précautions d'emploi	22
Partie 2 :partie pratique :	
<u>CHAPITRE I :- Matériels et méthodes</u>	24
<u>CAPITRE II :- Résultats et discussion</u>	28
- conclusion	33
- Références	

Remerciement :

Nous remercions tout d'abord Allah le tout puissant, pour nous avoir donnée la force et la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce modeste travail. Car l'homme propose mais Dieu dispose. Seigneur, veuille toujours diriger nos pas.

Nous remercions nos chers parents qui nous ont aidés à être ce que nous sommes et Qui nous ont entourés avec tant d'amour et d'affection. On remercie leur dévouement, leur consacre de temps et leur présence constante au cours de toutes ces années d' « études ».

Nous avons la reconnaissance et la gratitude à remercier madame SLIMANI. O, notre encadreur, qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour nous avoir guidées dans notre travail, et pour sa confiance, son soutien, et surtout Pour ces grandes qualités humaines.

Nos sincères remerciements s'adressent à madame BOULKROUN, H d'avoir accepté de présider le jury, Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.

On veut également remercier madame SIOUDA, W on lui exprime notre reconnaissance de nous avoir fait l'honneur d'être l'examineur. Son dévouement pour la recherche et sa rigueur scientifique sont connus de tous.

Finalement, on est profondément reconnaissants à toute personne qui nous a aidés de près ou de loin, directement ou indirectement durant ce passage.

Dédicaces



Dédicace :

Je dédie ce modeste mémoire à :

-La mémoire de ma mère « Puisse Dieu tout-puissant, l'accorder sa clémence, sa miséricorde, et assurer le repos de ton âme au sein de son paradis ».

-Mon très cher père pour tous ses sacrifices ces efforts et son amour.

-Mon mari pour sa disponibilité et son soutien moral.

- Mon petit bout de chou, ma fille Alaa.

- Mes chères frères et sœurs, et à toute ma famille, vos précieux conseils m'ont toujours été d'un grand secours, je vous remercie, que la vie ne puisse jamais nous séparer.

- Ma belle famille

-A toute la famille DAIFFALLAH et à toute la famille TEBBANI.

-A tous mes amis(es) sans exception.

DAIFFALLAH Chaima

Dédicace :

Je remercie tout d'abord, Allah le tout puissant et clément de m'avoir aidé à réaliser ce travail que je dédie :

- Les plus exceptionnels qui existent dans le monde Mes parents, qu'ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur soutien tout au long de mes études qu'Allah me les garde.

-A tous mes sœurs et mes frères

-A toute la famille Dekkiche sans exception

-A tous mes cousines

- Tout mes amis sans exception , surtout Hafsa et widad et cira

-A mon binôme qui m'a éclairé sur beaucoup de points dans ce projet

-A tous mes camarades d'études que je souhaite un bel avenir.

-En fin je dédie cet humble travail à toute personne qui m'a aidé De près ou de loin sans exception, à le réaliser .

Dekkiche Imen

Liste des figures et planches

Figure 01 : Plant *Bunium bulbocastanum* L

Figure02 et 03 : Tubercule *Bunium bulbocastanum*

Figure 4 : Vue antérieure de la thyroïde

Figure 05 : Vascularisation de la thyroïde

Figure 06 : Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens

Figure 07 : Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule

Figure 08 : Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline

Figure09: Iodothyrosines obtenues par l'iodation de la thyroglobuline

Figure 10 : Iodothyronines formées après couplage par la TPO

Figure 11 : Synthèse simplifiée des iodothyronines

Figure 12 : Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes

Figure 13 : **Régulation** de la production de l'hormone thyroïdienne

Figure 14 : Transformation de T4 en T3

Figure 15 : structure des isoformes des récepteurs aux hormones thyroïdiennes.

Figure 16 : Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes

Figure17: Les dérivés du thiouracile et du mercapto-imidazole

Planche I : photomicrographie de coupes de thyroïdes de souris (H/E) Gx100

Planche II : photomicrographie de coupes de thyroïdes de souris (H/E) Gx400

Planche III : photomicrographie de coupe histologiques de thyroïdes de souris (H/E) Gx100

Planche IV : photomicrographie de coupe histologiques de thyroïdes de souris (H/E) Gx400

Liste des tableaux :

-tableau 01 : classification de noix de terre

Abréviation :

- ATS** : Artère thyroïdienne inférieure
- DIT**: Di-iodothyrosines
- H₂O₂**: Peroxyde d'hydrogène
- **HT**: Hormones Thyroïdiens
- **I**: Iode
- I** :Iodure
- g** : gramme
- K⁺** : Ion potassium
- un** : microgramme
- cm** :centimetre
- MIT**: Mono-iodotyrosine
- ml** : millilitre
- Na⁺**: Ion sodium
- **NIS**: Symporteur sodium-iodure
- **PTH**: Parathormone
- PTU** :propylthiouracile
- ROS** : Reactive Oxygen Species
- **rT₃** : reverse T₃
- SOD** :super oxyde dismutase
- TBG**: Thyroxin Binding Globulin
- **TBPA**: Thyroxin Binding PreAlbumin
- TG**: Thyroglobuline
- **TPO**: Thyroperoxydase
- TRH**: Thyroid releasing hormone
- **TSH**: Thyroid Stimulating Hormone
- TR**: Recepteur thyroïdien
- T₃**: Triiodothyronine
- **T₄**: Thyroxine ou tétraïodothyronine

Résumé :

La glande thyroïde est considérée comme étant le chef d'orchestre qui régit toutes les fonctions de l'organisme, notamment le développement du système nerveux depuis le stade fœtal jusqu'au stade adulte, voir la mort de l'individu. Par conséquent, toute perturbation du fonctionnement de la thyroïde que ce soit hypo ou hyperthyroïdie se retentit sur la totalité de l'organisme et les séquelles les plus fatales que peuvent engendrer ces troubles, notamment, l'hypothyroïdie est le crétinisme surtout quand cette dernière s'installe à un stade précoce.

Pour cela, le dépistage précoce notamment chez les femmes enceintes ou le recours à certains aliments qui peuvent prévenir son installation, notamment ceux qui sont riches en iode semble être une alternative pour pallier à ce problème.

La présente étude a été réalisée dans le but de mettre en évidence les effets de *Bunium bulbocastanum* qui est largement utilisée en médecine traditionnelle notamment dans les cas d'hypothyroïdie mais qui reste jusque-là sans données scientifiques convaincantes.

Elle a été testé sur des souris rendues hypothyroïdiennes par ingestion du carbimazole.

Des souris Balbo/c ont été soumises au traitement par le carbimazole (0.01%) pendant deux mois, puis un traitement à la noix de terre (2g/l) pendant un mois.

Les résultats de l'étude histologique réalisée sur les thyroïdes des souris soumises au traitement par le carbimazole ont confirmé l'installation de l'hypothyroïdie, caractérisée par la désorganisation du parenchyme thyroïdien, l'hyperplasie tissulaire et l'hypertrophie des thyrocyte, absence du colloïde dans la lumière folliculaire. Nous avons observé également, la vacuolisation des cytoplasmes des thyrocytes et la condensation des noyaux qui donne l'aspect des grains de pycnoses caractéristiques de la nécrose.

Le traitement par la noix de terre a permis le rétablissement des altérations occasionnées par le carbimazole.

En effet, la glande se présente sous une structure normale qui renvoie à celle de l'euthyroïdie, avec des follicules renfermant une colloïde active, les thyrocytes ont repris leurs formes cubiques et les noyaux ont une tendance plus claire.

Mots clés : thyroïde, carbimazole, noix de terre, histologie.

Abstract:

The thyroid gland is considered the conductor of the orchestra that governs all the functions of the body, including the development of the nervous system from the fetal stage to the adult stage and even death of the individual. Consequently, any disturbance in the functioning of the thyroid, whether hypo or hyperthyroidism, affects the entire body and the most fatal sequelae of these disorders, in particular, hypothyroidism is cretinism, especially when it sets in at an early stage.

To this end, early detection, particularly among pregnant women, or the use of certain foods that can prevent its establishment, especially those rich in iodine, seems to be an alternative to overcome this problem.

The present study was established with the aim of demonstrating the effects of *Bunium bulbocastanum*, which is widely used in traditional medicine, particularly in cases of hypothyroidism, but which has so far remained without convincing scientific data.

It was tested on mice made hypothyroid by ingestion of carbimazole.

Balb/c mice were treated with carbimazole (0.01%) for two months, followed by a treatment with earthnut (2g/l) for one month.

The results of the histological study carried out on the thyroids of mice treated with carbimazole confirmed the development of hypothyroidism, characterized by disorganization of the thyroid parenchyma, tissue hyperplasia and thyrocyte hypertrophy, absence of the colloid in the follicular lumen. We also observed vacuolization of thyrocyte cytoplasm and nucleus condensation that gave the characteristic necrosis-like pycnosis kernels.

Treatment with the earthnut resulted in the recovery of alterations caused by carbimazole.

In fact, the gland appears under a normal structure that refers to that of euthyroidism, with follicles containing an active colloid, the thyrocytes have resumed their cubic form and the nuclei appear much clearer.

Key words: thyroid, carbimazole, earthnut, histology.

تلخيص

تعتبر الغدة الدرقية هي الموصل الذي يتحكم في جميع وظائف الكائن الحي، بما في ذلك تطور الجهاز العصبي من مرحلة الجنين إلى مرحلة البلوغ، حتى وفاة الفرد؛ لذلك، أي اضطراب في عمل الغدة الدرقية سواء كان قصور أو فرط نشاط الغدة الدرقية يؤثر على الجسم كله وأكثر العواقب المميتة التي يمكن أن تسبب هذه الاضطرابات على وجه الخصوص قصور الغدة الدرقية هو القماءة خاصة عندما يستقر هذا الأخير في مرحلة مبكرة.

لهذا الغرض، يبدو أن الاكتشاف المبكر، خاصة عند النساء الحوامل أو استخدام بعض الأطعمة التي يمكن أن تمنع تركيبها، خاصة تلك الغنية باليود، هو بديل للتغلب على هذه المشكلة.

أجريت الدراسة الحالية بهدف تسليط الضوء على تأثيرات *Bunium bulbocastanum* الذي يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي، وخاصة في حالات قصور الغدة الدرقية، ولكنه ظل حتى الآن دون بيانات علمية مقنعة.

تم اختياره على الفئران المصابة بقصور الغدة الدرقية عن طريق تناول الكاربينازول. خضعت الفئران Balb/c للمعالجة بالكاربينازول (0.01%) لمدة شهرين، ثم المعاملة بنبات التلغودة (2 جم / لتر) لمدة شهر.

أكدت نتائج الدراسة النسيجية التي أجريت على الغدة الدرقية للفئران التي خضعت للعلاج بكاربينازول ظهور قصور الغدة الدرقية الذي يتميز بخلل في نظام النسيجي للغدة الدرقية وتضخم الأنسجة وتضخم الخلايا الدرقية وغياب la colloïde في التجويف الجريبي. لقد لاحظنا أيضاً تفرغ السيترولازم من الخلايا الدرقية وتكثف النوى مما يعطي مظهر حبيبات منقطة المميزة بالنخر.

سمحت المعالجة بالتلغودة بإعادة التغييرات التي تسببها كاربينازول.

هذا لأن الغدة لها بنية طبيعية تشبه تلك الموجودة في الغدة الدرقية، مع وجود بصيلات تحتوي على colloïde نشط، وعادت الخلايا الدرقية إلى شكلها المكعب، وأصبح للنواة ميل أوضح.

الكلمات المفتاحية: الغدة الدرقية، الكاربينازول، التلغودة، الأنسجة.

Introduction :

-Les plantes médicinales constituent des ressources précieuses pour la majorité des populations rurale et urbaine en Afrique et représentent le principal moyen par lequel les individus se soignent (Badiaga, 2011). Malgré les progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement (Tabuti et al. 2003).

-L'Algérie, par la richesse et la diversité de sa flore, constitue un véritable réservoir phylogénétique, avec environ 4000 espèces et sous-espèces de plantes vasculaires (Dobignard et Chatelain, 2010-2013). Cependant, la flore médicinale algérienne reste méconnue jusqu'à nos jours, car sur les quelques milliers d'espèces végétales, seules 146 sont dénombrées comme médicinales (Baba Aissa, 1999).

-L'étude de la médecine traditionnelle et du traitement par les plantes est donc particulièrement intéressante car peu de travaux de recherche ont concerné cet aspect, et plus particulièrement l'utilisation des espèces spontanées en médecine traditionnelle.

-Parmi ces plantes on trouve l'espèce *Bunium bulbocastanum* de la famille des Apiaceae (Ombellifères). Cette dernière est connue pour une activité antioxydante et anticancéreuse remarquable (Hazarika et al. 2016). Mais le plus important qu'elle est utilisée en médecine traditionnelle comme remède pour les troubles de la glande thyroïdienne qui est considéré comme l'une des glandes endocrines la plus importante de l'organisme

En s'inspirant de ces pratiques traditionnelles, nous avons voulu apporté des arguments scientifiques qui nous permettent de mettre en exergue les vertus de cette plante.

Notre travail consiste à une tentative de correction d'une hypothyroïdie induite chez la souris Balb/C par le carbimazole, par l'ingestion de la noix de terre dans l'eau de boisson.

Effectivement, les résultats que nous avons obtenus sont encourageants en termes de rétablissement de l'état d'euthyroïdie et la correction des altérations histologiques qu'a entraîné le traitement par l'anti thyroïdien.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I-Noix de terre

1-Origine:

-Noix de terre ou châtaigne de terre, *Bunium bulbocastanum* L (Apiaceae), connue en Algérie par Talghouda ou Terghouda ; cette espèce provient des Baléares, de l'ouest de l'Europe Centrale au nord-ouest de l'ex Yougoslavie. Les fruits sont employés comme aromate et les feuilles et les racines consommés en légumes (**Taufel et al. 1993**). Elle est présente dans toutes les régions du tell en Algérie. Elle évoque pour certains une source alimentaire remarquable mais pour d'autre, un symbole de misère qui rappelle la famine des années de disette en particulier durant la deuxième guerre mondiale et la période de révolution nationale. De nos jours, elle intéresse certains cueilleurs herboristes pour son usage thérapeutique (**Ben Khalifa. 2018**)



Figure 01: Plant *Bunium bulbocastanum* L (**Lariushin. 2012**)



Figure02 et 03 : Tubercule *Bunium bulbocastanum* (**Lariushin., 2012**)

2 -Taxonomie :

-Selon (Cronquist., 1981), la position systématique de la noix de terre est dans le tableau ci-dessous

Tableau 01 : classification de noix de terre

Classification	
Règne	Plantae
Sous- règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous classe	Rosidae
Ordre	Apiales
Famille	Apiacées
Espèce	<i>Buniumbulbocastanum</i> L

3-Composition physico-chimique de la noix de terre :

-Les racines poussent à l'état sauvage, donnent un tubercule riche en amidon, consommé à l'état cru ou rendu en farine après séchage. la farine est composée de : 15,66% eau, 5,5% cendres, 7% matières azotées, 1,34% de matière grasse, 63,2% amidon et autres glucides, 6,4% cellulose (*Benkhalifa* . 2018)

4-Vertus et domaines d'utilisation de la noix de terre :

4-1-Aspect alimentaire de la noix de terre :

- Les graines de *Bunium bulbocastanum* peuvent être utilisés sous forme brute ou cuite pour améliorer les arômes alimentaires ou pour améliorer le goût . (*Khan et al., 2013*)

4-2-Aspect thérapeutique de la noix de terre :

-De nos jours, elle intéresse certains cueilleurs herboristes pour son usage thérapeutique «traitement du dysfonctionnement thyroïdien », les travaux (*Lefahal M 2017*) de ont permis de conclure que la fraction aqueuse du fruit de *Bunium bulbocastanum* a une activité antioxydant et anticancéreuse remarquable.

-En ce sens (*Bousetl et al., 2011*) ont mis en évidence dans leurs études, les propriétés ,antifongique, phytotoxiques , antimicrobienne ainsi que l'activité d'héماغglutination. En outre, *Chenouh et al., 2017*, ont montré dans leur étude qui a porté sur l'incorporation de 25% de noix de terre dans l'alimentation des lapins néo-zélandais pendant deux semaines, une augmentation significative du poids des lapins du lot traité comparativement aux témoins, comme ils ont enregistré aussi, une augmentation de quelques paramètres hématologiques ainsi que des modifications histologiques importantes . Pour notre part, nous nous sommes inspirés de l'utilisation populaire de cette plante pour le traitement ou encore mieux dire l'amélioration des symptômes de l'hypothyroïdie. Pour cela, nous essayons à travers cette étude de mettre en évidence l'impact de cette plante « noix de terre » sur la fonction thyroïdienne notamment les modifications histologiques du parenchyme thyroïdien.

II-La thyroïde :

1-L'anatomie de la thyroïde :

-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 4), 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 Richement vascularisée, elle reçoit de 80 à 120 ml de sang par minute (Portulano, Paroder-Belenitsky and Carrasco, 2014).

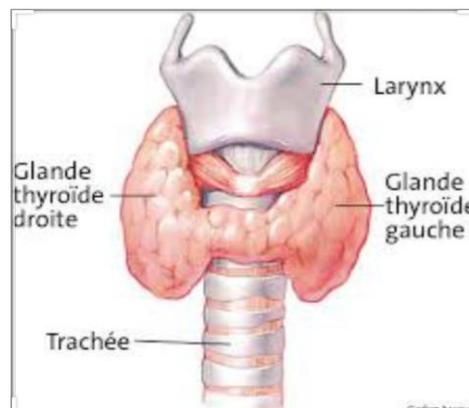


Figure 4: Vue antérieure de la thyroïde (Portulano et all ,2014)

-Vascularisation

-La thyroïde est richement vascularisée (voir figure 5), elle est irriguée par deux principales grosses artères, l'artère 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;
- les veines thyroïdiennes inférieures (Wiseman S, and all2004)

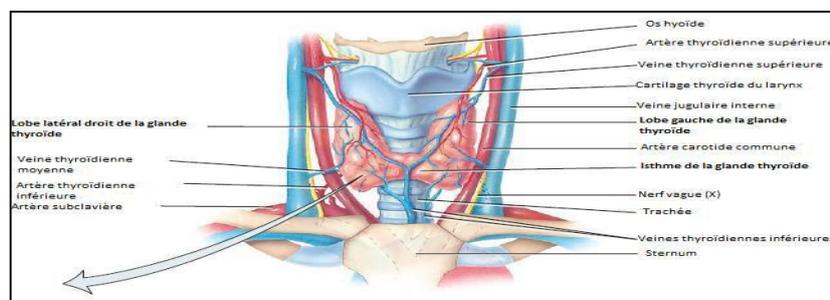


Figure 05: Vascularisation de la thyroïde (Ryndak-Swiercz, 2010)

- 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 membranecricothyroïdienne ;
- 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**).

- 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 .(**J.M. Chevallier.2003**)

2-Histologie

-La thyroïde est constituée de lobules, qui sont eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules.

-**Le follicule** : ou vésicule thyroïdienne est l'unité morpho-fonctionnelle de la thyroïde. Il est constitué d'une seule assise de cellules épithéliales polarisées, le pôle basal repose sur une membrane basale, le pôle apical est orienté vers la lumière du follicule. Ces cellules sont liées entre elles par des jonctions serrées au niveau du pôle apical délimitant ainsi une lumière remplie de liquide amorphe, c'est la colloïde(voir figure 6)

- **La colloïde** : La colloïde est une substance amorphe dont la thyroglobuline est le composé principal (environ 90% de Tg), Elle constitue le lieu de synthèse et de stockage des hormones thyroïdiennes

-**les cellules C** : ou cellules para folliculaires, sont des cellules de grandes tailles disséminées dans les espaces interfolliculaires. Elles sont beaucoup moins nombreuses que les thyrocytes (moins de 0,1% du parenchyme thyroïdien), elles sécrètent une hormone hypocalcémisante responsable de la fixation du calcium et du phosphore sur les os du squelette, c'est la calcitonine .Le taux de calcitonine est utilisé comme un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde.

- La taille des follicules, la forme des thyrocytes ainsi que l'aspect et la couleur du colloïde constituent de bons indicateurs de l'état d'activité de la glande .
- En effet, les follicules de grandes tailles sont moins actifs par rapport aux follicules d'une taille réduite. Les thyrocytes aussi prennent plusieurs formes, en effet, les cellules aplaties sont relativement au repos, tandis que la forme cubique est caractéristique d'un follicule fonctionnel ou actif. Dans de rares cas, on peut retrouver des thyrocytes cylindrique ou prismatique avec une microvillosité apicale bien développée, ceci nous renseigne sur un degré d'activité de réabsorption intense.
- Pareil pour la colloïde ; une colloïde homogène éosinophile colorée en rose foncé que ce soit à l'hématoxyline/ éosine ou au trichrome de Masson est caractéristique d'un follicule au repos, tandis que un follicule renfermant une

colloïde plus claire colorée en rose claire à l'hématoxyline/éosine ou en vert au trichrome de Masson est plus actif (Young, O'Dowd and Woodford, 2006)

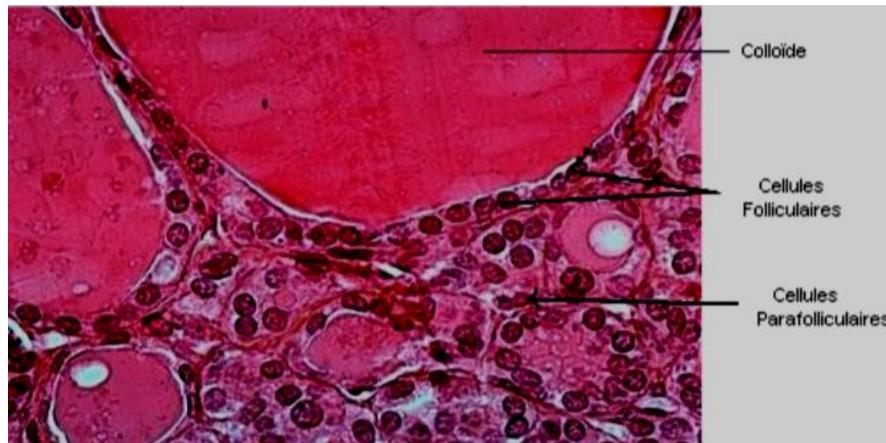


Figure 06 : Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens (Martin C ; André J M ; Jacques P. 2008)

- Les parathyroïdes :

-Les glandes parathyroïdes sont de petites glandes endocrines situées à la face postérieure de la glande thyroïde, elles sont généralement au nombre de quatre (deux paires) mesurant de 3 à 5 centimètres de diamètre, elles sécrètent une hormone hypercalcémiant, la parathormone (PTH) qui régule les taux de Calcium et de Phosphore dans le sang (RAME A., THEROND S., juin 2009)

3-La physiologie de la thyroïde :

3-1-La Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

-Le follicule thyroïdien constitue l'unité morphofonctionnelle où sont synthétisées les hormones thyroïdiennes.

-Cette biosynthèse requière l'iode comme élément de base

A- Le métabolisme de l'iode :

-Une thyroïde fonctionnelle contient environ 10g d'iode, principalement sous forme organique et moins de 1% se trouve sous forme d'iodure I⁻. Il est apporté principalement par l'alimentation et partiellement par la désiodation périphérique de la T4 en T3. Les apports journaliers recommandés diffèrent selon l'âge et le stade physiologique.

En effet, les besoins d'un enfant de 1 an jusqu'à 8 ans sont estimés à 90 µg /jour. Ce taux augmente jusqu'à 120 µg /jour à l'âge de 9-13 ans et atteint 150 µg /jour à partir de l'adolescence (14 ans) jusqu'à la vieillesse (plus de 70 ans).

Les besoins de la grossesse et de l'allaitement sont beaucoup plus élevés, ils atteignent 220 µg /jour et 290 µg /jour respectivement.

-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.) (**Perron *et al.*, 2001**).

- **Transport d'iode :**

-L'iode qui circule dans le plasma sanguin traverse le thyrocyte pour se retrouver dans la lumière du follicule où il participe à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Son transport depuis le compartiment vasculaire vers le compartiment cellulaire est assuré par un transporteur spécifique « NIS » .

-NIS (Na^+/I^- symporteur) est un symporteur de Sodium et d'iode à la fois, situé au niveau de la membrane basolatérale du thyrocyte, il assure par le mécanisme de transport actif secondaire le passage de l'iode et de Na^+ .

-Ce transporteur est sous le contrôle de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) qui active à la fois le transporteur NIS ainsi que la pompe Na^+/K^+ ATPase créant ainsi un gradient de concentration de Na^+ entre le milieu intra et extracellulaire nécessaire au transport de l'iode. Une fois arrivé dans le cytoplasme du thyrocyte, l'iode traverse la membrane apicale par un autre transporteur qui est la pendrine.

-La pendrine est un transporteur de nature protéique ancré dans la membrane apicale du thyrocyte, il fait traverser la membrane à l'iode depuis le compartiment cellulaire vers le compartiment luminal. (**Darrouzet *et al.*, 2014**).

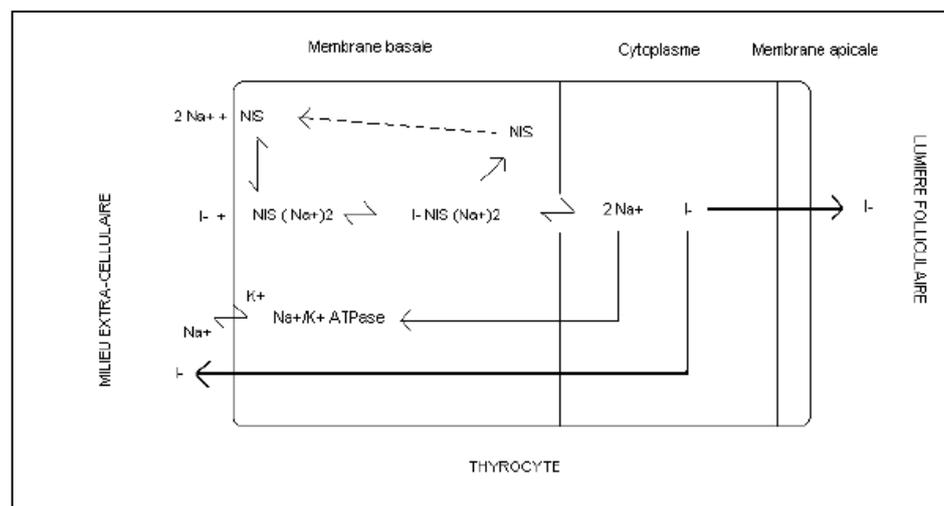


Figure 07 : Transport de l'iode vers l'intérieur du follicule. (**Darrouzet *et al.*, 2014**)

B- la thyroglobuline :

-La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique de la thyroïde. Elle est synthétisée par les thyrocytes et excrétée dans la lumière folliculaire où elle est stockée, elle constitue jusqu'à 95% du colloïde. Elle est considérée 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 (**Dedieu et al. 2010 ; Braverman and Cooper, 2012**)

D- 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 08) La thyroperoxydase ou TPO est une enzyme clé, localisée au niveau des microvillosités de la membrane apicale des thyrocytes. Elle n'est active qu'en présence de peroxyde d'hydrogène ou H₂O₂ (**SILVERTHORN D.U ,2007**)

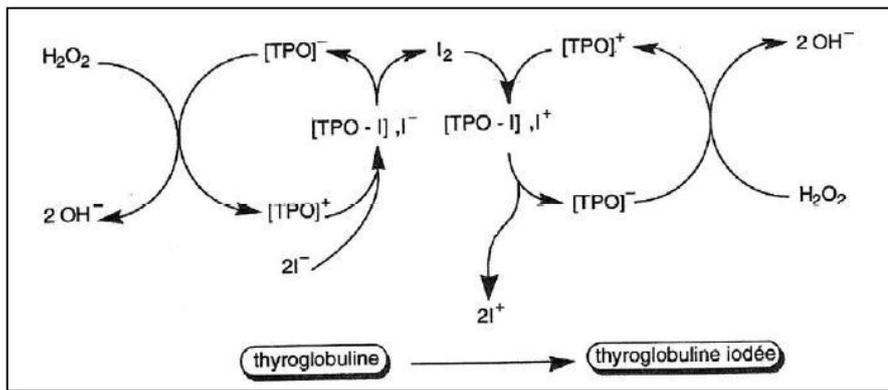


Figure 08 : Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline (**SILVERTHORN D.U ,2007**)

-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 09)

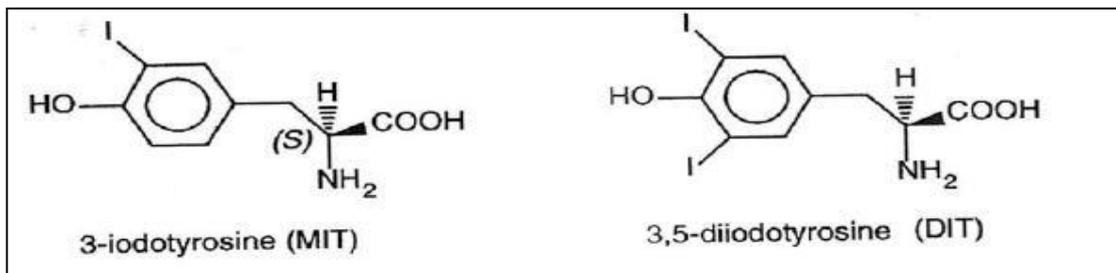


Figure09 : Iodotyrosines obtenues par l'iodation de la thyroglobuline

- 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. (Cahnmann and Nunez, 1981)

-3-5'-3'tri-iodothyronine, c'est une hormone biologiquement inactive (voir figure 10)

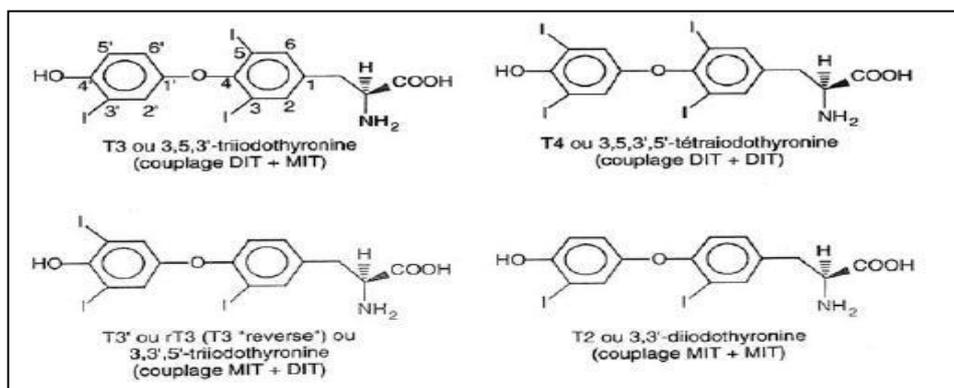


Figure 10 : Iodothyronines formées après couplage par la TPO (Cahnmann and Nunez, 1981)

-Dans la colloïde, MIT, DIT, T3 et T4 font toujours partie d'une molécule de thyroglobuline. (Voir figure 11) qui résume les différentes étapes que nous venons de voir. 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 l'emplacement des atomes d'iode reliés à la thyroglobuline ; la T4 possède 4 atomes d'iodes contre 3 seulement pour la T3 (John *et al.* 1955 ; Moreno *et al.* 2008).

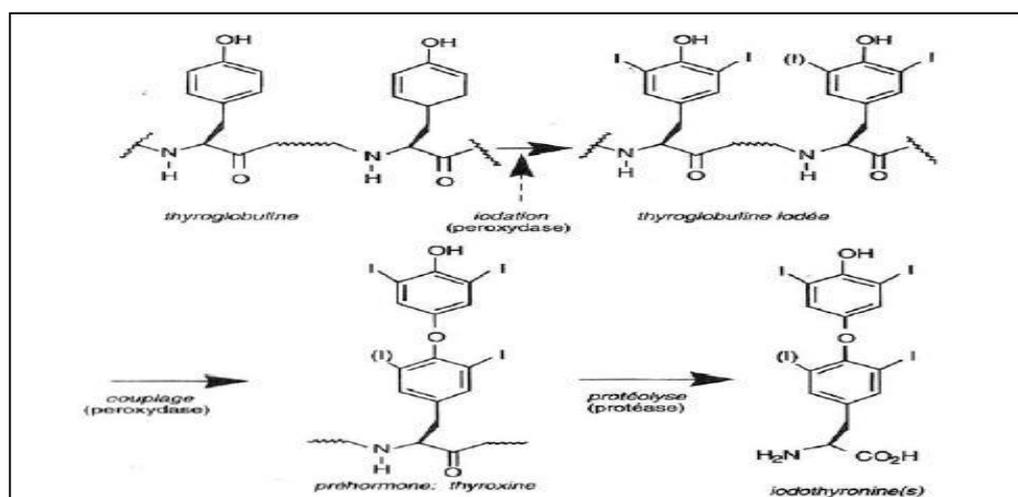


Figure 11 : Synthèse simplifiée des iodothyronines (Moreno *et al.* 2008).

E-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 transporteurs 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 (**Braverman and Cooper, 2012**).

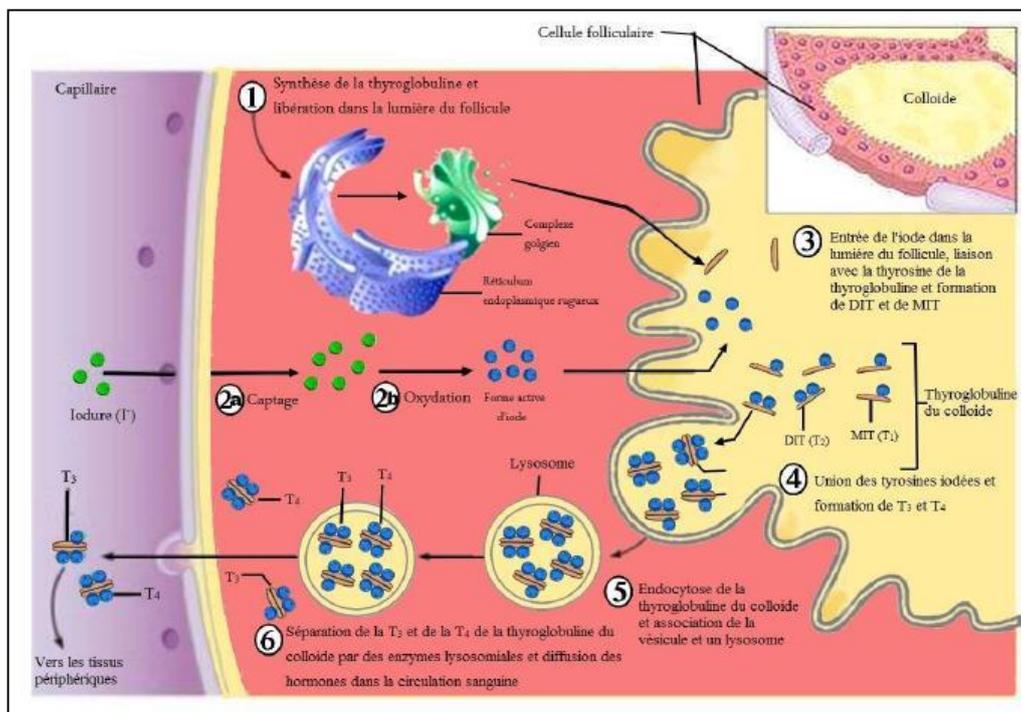


Figure12:Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes (**Bernard G et all ;2006**)

F-Régulation de la fonction thyroïdienne :

-La fonction thyroïdienne est en étroite dépendance des sécrétions de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui sont la TRH/TSH

F-1-Régulation hypothalamique :

-TRH (thyrolibérine) :

- La thyrolibérine ou TRH (Tyrotropin Releasing Hormone) est un tripeptide synthétisé et sécrété par les neurones parvocellulaires des noyaux paraventriculaires hypothalamique . la TRH parvient au lobe antérieur de l'hypophyse par le système

porte hypothalamo-hypophysaire pour stimuler la synthèse et la sécrétion de la TSH (**Plateroti et al ...2002**). En plus de la stimulation de l'aire thyroïdienne hypophysaire, la TRH stimule aussi la sécrétion de la prolactine par les cellules lactotropes. La prolactine intervient dans le déclenchement et le maintien de l'allaitement ainsi que la régulation de la fonction de reproduction.

F-2 Régulation hypophysaire :

- Thyrotropine (Thyroid-Stimulating-Hormone ou TSH) :

Le TSH est une hormone hypophysaire, sécrétée par les cellules thyroïdiques sous l'action de la TRH. Elle stimule à son tour l'activité de la thyroïde à plusieurs niveaux :

- Elle stimule la prolifération des thyrocytes.
- Elle intervient dans la synthèse des hormones thyroïdiennes, en stimulant le transport de l'iode, son oxydation, sa fixation sur la tyrosine ainsi que le couplage des MIT et DI biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
- Elle intervient aussi dans la réabsorption de la thyroglobuline iodée ainsi que la sécrétion de la T3 et T4 dans le réseau vasculaire (**Zwarthoed et al.,2016**). (Voir figure 12).

F-3 Régulation thyroïdienne :

-La thyroïde s'autorégule par elle-même en modulant les sécrétions de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

-En effet, les hormones thyroïdiennes sécrétées à un taux élevé exercent un rétrocontrôle négatif sur les neurones sécrétant la TRH ainsi que les cellules hypophysaires sécrétant la TSH, comme elles diminuent aussi la sensibilité des cellules thyroïdiques à la TRH par conséquent, les niveaux de synthèse et sécrétion de la TSH diminuent (**Bekhti-Sari, 2017**)

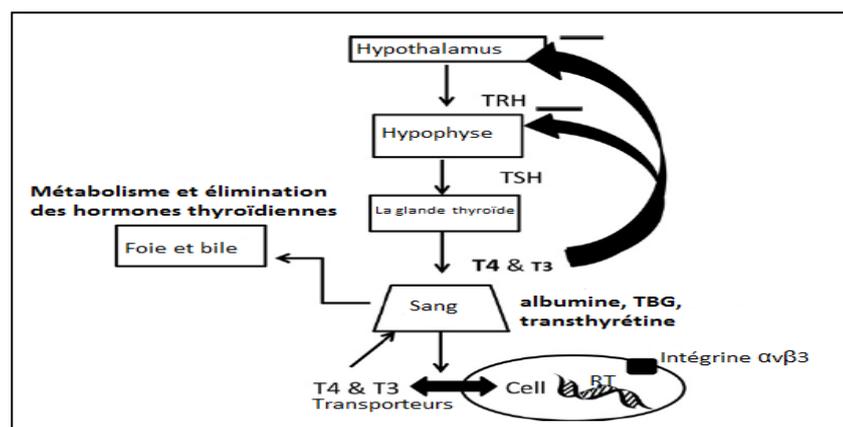


Figure 13 : Régulation de la production de l'hormone thyroïdienne (**Brent, 2012**)

F-2-Régulation par l'iode :

-L'iode ne constitue pas uniquement l'élément de base de la synthèse des hormones thyroïdiennes mais il est impliqué aussi dans la modulation de l'activité de la thyroïde.

-Son action sur le thyrocyte est très importante.sa carence comme son excès entraînent de multiple thyropathies (**Leoni et al., 2011**).

- **Effet de l'excès d'iode :**

-Il est décrit qu'un excès d'I entraîne une augmentation de production de dérivés réactifs d'oxygène, (Reactive Oxygen Species : ROS), dans les thyrocytes (Poncin *et al.* 2008) et qu'il entraîne une augmentation de la production de H₂O₂. Il a aussi été démontré que la superoxyde dismutase (SOD) a un effet protecteur à la suite du stress oxydatif engendré par les concentrations élevées en iode. (**Wang et al., 2015**). Bien que le niveau de base de la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) soit important pour maintenir le niveau de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, plusieurs auteurs ont suggéré que cette forte production de ROS serait responsable de l'action antiproliférative et cytotoxique de l'iode sur les thyrocytes (**Poncin, Colin and Gérard, 2009**)

F-5-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...)

H-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 enT3 (voir figure 14).

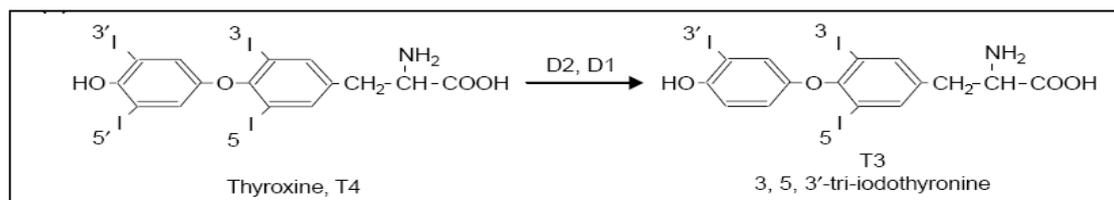


Figure 14 : Transformation de T4 en T3 (Kress, 2007)

- La désiodation périphérique de la T4 en T3 est assurée par différentes enzymes:
- la 5' désiodase entraîne une désiodation de l'iode porté sur le carbone 5, de ce fait la T4 est convertie T3 (3,5,3'tri-iodothyronine).
- la 5 désiodase entraîne une désiodation de l'iode porté sur le carbone 5 transformant ainsi la T4 en T3 reverse biologiquement inactive.(3,3',5'Tri-iodothyronine)
- 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 et désiodation périphérique (**Ben yachou, 2013**).

❖ **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 ses récepteurs est bien plus importante que celle de la T4, est, l'hormone biologiquement active, de ce fait, la conversion de la T4 en T3 va se faire essentiellement au niveau des cellules cibles et selon le type de cellules dans lesquelles elles se trouvent.

-La quantité d'enzymes capables d'effectuer cette désiodation sera plus ou moins importante en fonction de la capacité de réponse attendue (**Hourt, 2008**)

❖ **Les récepteurs des hormones thyroïdiennes :**

-Les hormones thyroïdiennes agissent au niveau des cellules cibles par le biais de récepteurs nucléaires qui sont à la fois capables de fixer le ligand T3 et de se lier à l'ADN pour agir sur la transcription des gènes cibles. Ce sont des facteurs de transcription. Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (Thyroid Receptor TR) sont codés par deux gènes *TRα* porté sur le chromosome 11 et *TRβ* porté sur le chromosome 14. Chacun de ces gènes peut générer, grâce à l'utilisation de promoteurs internes et/ou d'épissage alternatif, différents isoformes protéiques (Figure 11). Le locus *TRα* code quatre isoforme parmi lesquels seul *TRα1* peut lier le ligand au gène cible (**Bassett and Williams 2003**) (Figure 16). *TRα1* et *TRα2* sont issus d'un épissage alternatif du transcrit primaire (**Koenig et al. 1989**). *TRΔα1* et *TRΔα2* sont issus de l'épissage alternatif d'un transcrit secondaire débutant à partir d'un promoteur interne situé dans l'intron 7. Les formes *TRα2*, *TRΔα1* et *TRΔα2* sont des antagonistes de *TRα1* car elles piègent le ligand sans activer la transcription des gènes cibles (**Chassande et al. 1997**). *TRα1* et *TRα2* sont exprimés dans tous les organes alors que les formes courtes *TRΔα1* et *TRΔα2* sont exprimés surtout dans l'épithélium intestinal, les poumons, le cerveau et l'embryon précoce.

-Le locus *TRβ* code quatre isoformes dont trois récepteurs, *TRβ1*, *TRβ2* et *TRβ3*, sont issus de trois sites différents d'initiation de la transcription (Figure 16). Une forme *TRΔβ3* ne contient pas de domaine de liaison à l'ADN et se comporte comme un inhibiteur des trois récepteurs *TRβ* (**Williams 2000**). *TRβ1* est exprimé de manière ubiquitaire, et massivement dans le foie. L'expression de *TRβ2* est restreinte à l'hypophyse et aux neurones TRH de l'hypothalamus, ainsi qu'à la rétine et à l'oreille interne en développement. *TRβ3* est présent dans le foie, les reins et les poumons et *TRΔβ3* dans les muscles squelettiques, le cœur, la rate et le cerveau (**Flamant and Samarut 2003**).

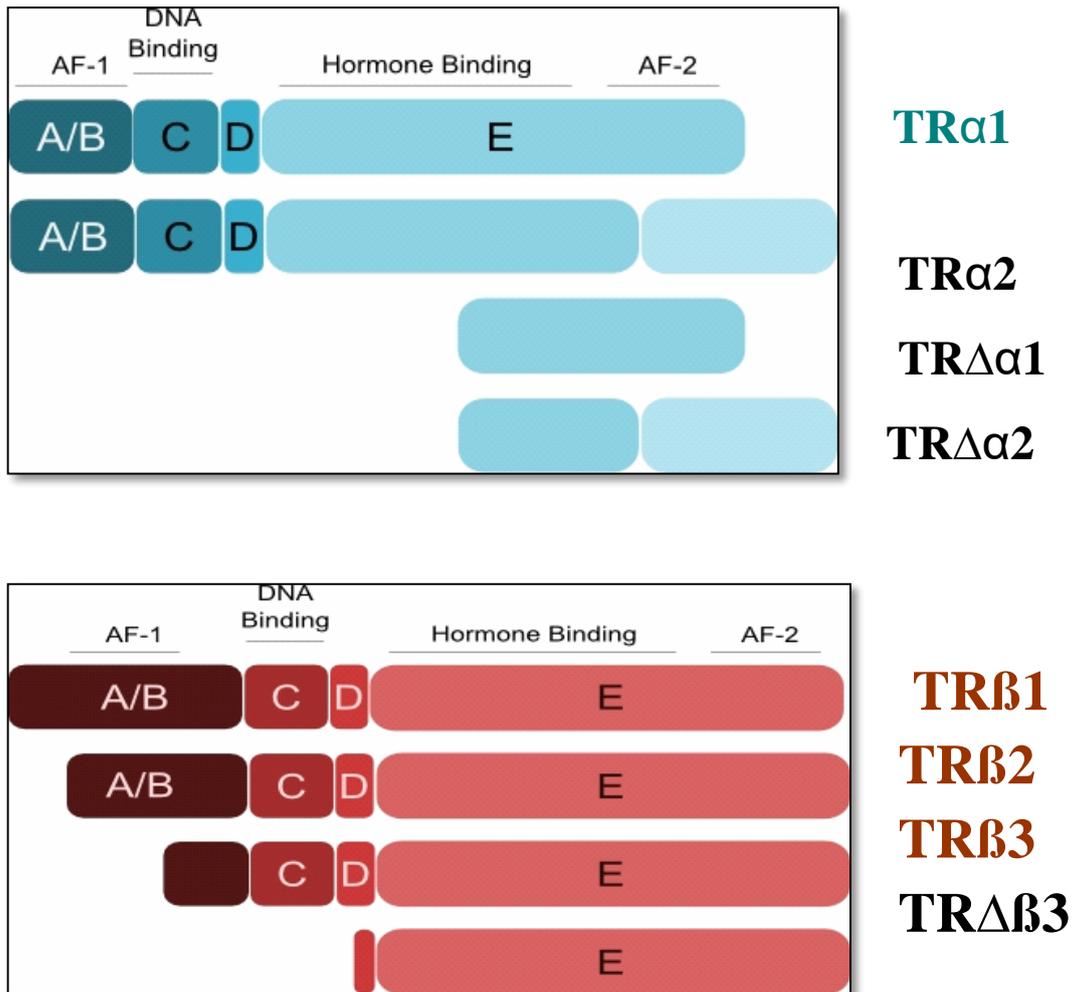


Figure 15 : structure des isoformes des récepteurs aux hormones thyroïdiennes. (Flamant and Samarut ,2003).

3-2-Rôles des hormones thyroïdiennes dans l'organisme :

-Les HT ont des effets multiples, métaboliques et tissulaires. Elles règlent le développement et la différenciation de l'organisme. Tous les tissus répondent d'une façon ou d'une autre à leur action .elles agissent à différents niveaux :

➤ **-Effets physiologiques :**

-Les hormones thyroïdiennes agissent sur de nombreux organes (Voir figure 16), leur sécrétion est indispensable au développement et au maintien de l'homéostasie .

. 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 avant que la thyroïde fœtale ne soit fonctionnelle et ce, par le passage des hormones thyroïdiennes à travers la barrière transplacentaire. A partir de la dixième semaine c'est la thyroïde fœtale qui va prendre le relais.

-Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle primordial dans la croissance et le développement du fœtus en agissant sur tous les systèmes, notamment le système nerveux, ainsi, tout déficit durant ces stades que ce soit une hypothyroïdie maternelle ou défaillance de la thyroïde fœtale se traduit par un retard psychomoteur nommé le crétinisme. Le dépistage de l'hypothyroïdie néonatale est essentiel afin de corriger très précocement le déficit (**Tramalloni et Monopeyssen, 2005**)

➤ **Effets métaboliques :**

-Les hormones thyroïdiennes stimulent tous les métabolismes. Elles augmentent la consommation d'oxygène, la production de chaleur et accélère le métabolisme glucidique, protidique et lipidique. Les hormones thyroïdiennes agissent en synergie avec l'adrénaline (épinephrine) pour augmenter la glycogénolyse et la glycémie. De ce fait, elles sont qualifiées de :

- Thermogéniques-hyperglycémiantes .
- Hypolipidémiantes, protéolytiques .
- Ostéolytiques (**Pérez-Martin ; 2014**).

➤ **-Effet sur le système nerveux central :**

Les hormones thyroïdiennes stimulent la prolifération, la différenciation et la migration neuronale, comme elles stimulent aussi la synaptogénèse et la myélinisation des fibres nerveuses ainsi que la croissance axonale et dendritique . (**Porterfield, S. P. and Hendrich, C. E.1993**)

➤ **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 (**J. Leclère et all , 2001**).

➤ **-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 d'où l'enregistrement d'une tachycardie dans le cas d'hyperthyroïdie. En revanche, lors d'une hypothyroïdie, on assiste à une bradycardie . (**Fazio et all .,2004**)

➤ **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**).

➤ **-Effet sur la fonction rénale :**

Les HT augmentent le taux de filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. Cependant, un excès, entraîne la diminution de la capacité de concentration Hydrique du rein. Elles maintiennent donc une diurèse hydrique. (Masson, 2014).

➤ **Effet sur le comportement :**

Les hormones thyroïdiennes agissent aussi sur le comportement psychique d'une personne. En cas d'excès en hormones thyroïdiennes, on remarque souvent un état d'agitation anxieuse accompagnée d'irritabilité et d'insomnie ; 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 (Tramalloni et Monoeyssen, 2005)

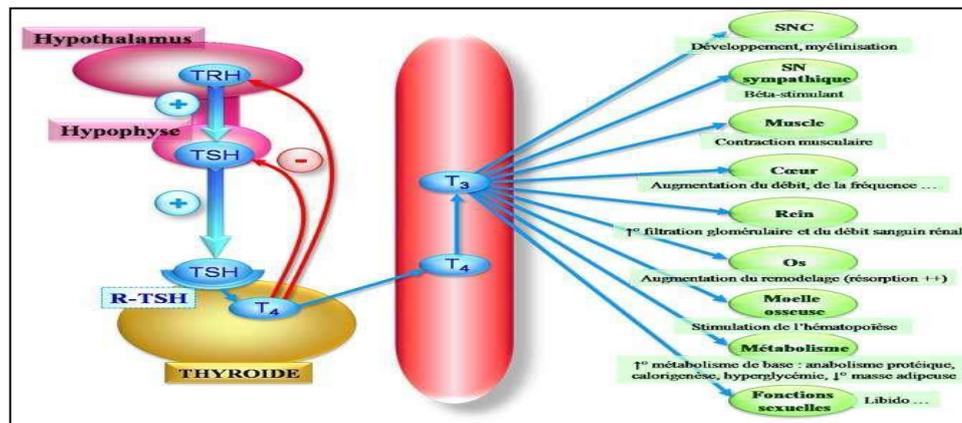


Figure 16 : Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes (Adrien Nedelec , 2014).

4-Les désordres thyroïdiens :

-Les désordres thyroïdiens consistent à une dérégulation de l'activité de synthèse et de sécrétion des hormones thyroïdiennes qui se traduit soit par une hypo ou une hyperthyroïdie. (Maiga et al., 2014)

-Les étiologies de ces statuts « hypothyroïdie et hyperthyroïdie » sont différentes et peuvent être multiple pour chaque statut.

4-1-Hypothyroïdie :

- l'hypothyroïdie se caractérise par la baisse de l'activité de la glande d'où la synthèse de quantités d'hormones insuffisantes pour couvrir les besoins de l'organisme comme le montrent la plus part des études que l'hypothyroïdie est due à une carence iodée, toute fois cette pathologie peut avoir plusieurs origines, tel que la consommation de certains substances antithyroïdiennes de synthèse (ATS) pour le traitement des hyperthyroïdie ou encore certains produits alimentaires contenant ces substances,

La résistances périphérique aux hormones thyroïdiennes comme elle peut être due aussi à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- Selon l'étiologie, on distingue plusieurs types d'hypothyroïdie :

-Mécanismes étio-pathogéniques :

- l'hypothyroïdie primaire : c'est la plus fréquente, elle consiste à un dysfonctionnement au niveau de la glande thyroïde elle-même. Elle peut avoir comme origine, une carence iodée ou encore des inhibiteurs de synthèses des hormones thyroïdiennes.

-Elle peut être aussi d'origine inflammatoire caractérisée par la synthèse des auto-anticorps, anti TG et anti TPO tel que la thyroïdite d'Hashimoto .

-l'hypothyroïdie secondaire ou centrale : elle est moins représenté par rapport à la primaire. Elle est due à un dysfonctionnement de l'hypophyse qui secrète alors en quantité insuffisante la TSH ou « hormone de stimulation de la thyroïde ». Les valeurs de TSH, T3 et T4 aussi plus basses que la normale.

- L'hypothyroïdie tertiaire révèle une anomalie au niveau d'hypothalamus qui ne produit pas assez de TRH. L'hypophyse n'est alors pas assez stimulée. TRH, TSH, T3 et T4 sont plus basses que la normale. **(Msellek, 2016).**

-Une autre classification des affections thyroïdiennes est faite selon les manifestations cliniques des symptômes :

-L'hypothyroïdie clinique appelée encore, l'hypothyroïdie patente ou avérée.

-Elle correspond à l'association de signes cliniques francs à une biologie perturbée, TSH élevée, T4 basse.

-L'hypothyroïdie infra-clinique appelée encore hypothyroïdie fruste ou asymptomatique. Elle est caractérisée par :

-Une symptomatologie fruste ou absente et une biologie perturbée (TSH augmentée, T4 normale) **(Msellek, 2016).**

4-2-Hyperthyroïdie :

-L'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui accroît a production des hormones thyroïdiennes (un excès sécréteur des HT par la glande thyroïde) 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)**((Duron,2003).**

-Mécanismes étio-pathogéniques :

- **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 (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, thyroïdite 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 c'est une thyrotoxicose sans hyperthyroïdie, la scintigraphie thyroïdienne ne montre aucune fixation, les antithyroïdiens de synthèse sont bien sûr inefficaces (**Duron,2003**)

III-Les antithyroïdiens :

-Historique

On connaît depuis longtemps l'effet goitrigène de certaines substances naturelles. L'obtention des antithyroïdiens de synthèse remonte à 1943 lorsque l'action de la thiourée a été démontrée par **Mackenzie et Astwood** à partir de la sulfaguanidine et du phénylthiocarbamide sur lesquels travaillaient respectivement **Mackenzie, Richter et Clisby (Leclère J, 1992, Paris)**

Depuis ils les ont nommé « Antithyroïdiens de Synthèse» afin de les différencier des autres substances à action antithyroïdienne qui sont également employées, telle que le lithium ,l'iode stable et le perchlorate.

-Les antithyroïdiens de synthèse ont la thiourée comme base commune et se divisent en deux familles :

- les dérivés du thio-uracile.
- les dérivés du mercapto-imidazole.

-Mécanisme d'action :

-Le mécanisme d'action des antithyroïdiens de synthèse n'est pas totalement élucidé. Ils se lient à la peroxydase thyroïdienne en entrant en compétition avec l'iodure. A ce niveau, ils inhibent la formation du complexe iodure et peroxydase. Cet effet compétitif expliquerait la faible efficacité des antithyroïdiens de synthèse en cas de surcharge iodée .Ils auraient également un effet de type immunosuppresseur et diminueraient la production des immunoglobulines responsables de l'activation des récepteurs thyroïdiens.

-Le benzylthiouracile inhibe la transformation de T4 en T3 dans les tissus périphériques (**Bennett.P, Gill.K, Mandell .O, Smith, 1997, Paris**)

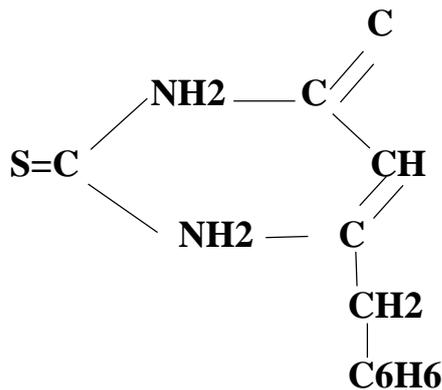
-Dans notre mémoire nous avons utilisé le **carbimazol** comme antithyroïdien de synthèse .

-CARBIMAZOLE :

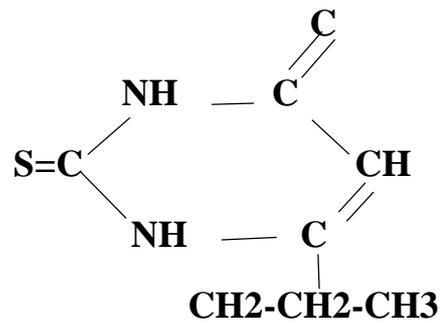
1- Définition :

-Le carbimazole fait partie des antithyroïdiens de synthèse qui sont tous des dérivés de la thio-urée .ils appartiennent à deux familles :

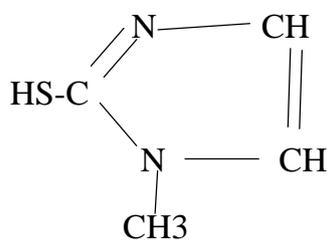
- dérivés du thio-uracile (propylthiouracile ou PTU et benzylthiouracile).
- dérivés du mercapto-imidazole (méthimazole et carbimazole). (Anonyme , 1971)



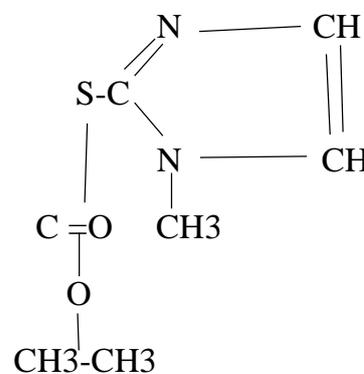
Benzylthiouracile



Propylthiouracile



Méthimazole



Carbimazole

Figure17 : Les dérivés du thio-uracile et du mercapto-imidazole

Classe Chimique : imidazole

Formule Chimique : 3- méthyl-2-thioxo-4-imidazoline-1-carboxylate d'éthyle (carbimazole)

2-Pharmacodynamie :

- propriétés : antithyroïdiens de synthèse

- mécanisme d'action :

-Actif par voie orale, le carbimazol inhibe la biosynthèse des hormones thyroïdiennes par inhibition de l'oxydation de l'iodure bloquant son incorporation à la tyrosine.

-une seconde voie d'action des ATS consiste à l'inhibition des peroxydases thyroïdiennes ou d'une réduction de l'iode libre avant iodation, qui entraîne la diminution des niveaux de synthèse et de sécrétion, par conséquent les taux de TSH augmentent. (Anonyme, Vidal, 2003, Paris)

3- Pharmacocinétique :**-Absorption :**

-Elle est rapide, le carbimazole est absorbé en 15 à 30 minutes au niveau intestinal.

- Distribution :

-Le carbimazole se concentre rapidement dans la thyroïde après son administration, il a une large répartition dans l'organisme, traverse le placenta et est excrété dans le lait.

- Métabolisme :

-Le méthimazole qui exerce une activité thyroïdienne prolongée est le métabolite actif du carbimazole. Il est 10 fois plus actif que le PTU et a une durée de vie intra -thyroïdienne plus longue. La demi-vie sanguine varie de 4 à 12 h selon les sujets. Cette variabilité semble plus liée à la variabilité individuelle qu'à l'état thyroïdien lui-même. Le volume de distribution est de 40 litres

-Elimination :

-L'excrétion est essentiellement urinaire : 75 à 80%. Environ 7% de méthimazole inchangés sont excrétés (Anonyme, Vidal, 2003, Paris)

4-Indications, contre-indications et précautions d'emploi**-Indications :**

- le carbimazole est indiqué chez les patients présentant les symptômes d'une production et d'une libération excessive des hormones thyroïdiennes dans le sang (hyperthyroïdies ; maladie de Basedow).
- crise aiguë thyrotoxisique.
- préparation à la thyroïdectomie.
- traitement par l'iode radio actif (pour prévenir les effets de la libération des hormones thyroïdiennes).

- Contre-indications :

- cancer thyroïdien TSH dépendant.
- goitre intra thoracique : risque de compression.
- allaitement : risque d'hypothyroïdie et d'agranulocytose chez le nourrisson.
- leucopénie : grave et/ou d'origine iatrogène.
- insuffisance médullaire.
- hypersensibilité aux thioimidazolés.

- Précautions d'emploi :

- avoir la confirmation de l'hyperthyroïdie avant d'instituer le traitement ;
- prévenir le médecin en cas de prise d'autres médicaments.
- surveiller la numération de la formule sanguine avant le début du traitement et de façon hebdomadaire (risque d'agranulocytose).
- Prendre les précautions :
 - en cas de goitre volumineux, à cause du risque de compression ;
 - en cas de grossesse.
- en cas d'insuffisance rénale : adapter la posologie. (**Anonyme**, Vidal, 2003, Paris)

MATÉRIEL ET MÉTHODES

PARTIE PRATIQUE

Etude expérimentale :

I.1 Matériel biologique

Notre étude a été réalisée sur des souris males et femelles de souche Balb/C, issues de l'institut Pasteur d'Alger. Elles sont élevées dans des conditions ambiantes, température 22°C, Humidité 50% -60%, éclairage 12h/24h ; alimentées à volonté par un aliment granulé standard.

I-2 MATERIEL VEGETAL

La noix de terre a été récolté au niveau de la région de Sétif, la racine a été laver et sécher et broyer. nous utilisons la farine après broyage.

II.2-METHODES

Des souris femelles (15), âgées de 8 à 9 semaines, pesant environ 30g ont fait l'objet de notre étude de départ, elles ont été réparties comme suit :

5 femelles ont constitué le lot témoins recevant un aliment standard et l'eau de robinet.

10 femelles ont constitué le lot traité recevant un aliment standard et une eau de robinet à laquelle est additionné le carbimazole à une dose de 0.01mg/ml.

Les deux lots de femelle ont étaient mises avec les males pour d'éventuelles saillies et reproduction.

LA durée du traitement :

Le traitement au carbimazole a duré deux mois.

Durant cette période, nous avons eu deux mises bas chez le lot traité, quant aux témoins, elles ont toutes eu des portées.

Pour la première étape de notre étude, nous avons sacrifié 5 souriceaux males du lot témoins âgés de 4 semaines. Pour le lot traité, nous avons sacrifié aussi 5 souriceaux males de même âge que les témoins et 5 d'autres ont servi pour la deuxième étape de l'expérience.

Après une semaine d'arrêt du traitement au carbimazole, nous avons introduit pour les mêmes souris, la poudre de la noix de terre dans l'eau de boisson à raison de 2g/l, pendant un mois.

Les jeunes souris âgées de 8 semaines pour chaque lot, témoins et traité à la noix de ont été sacrifiés pour récupérer les testicules.

1.2.1. Prélèvement d'organes.

Le sacrifice a été réalisé par décapitation, une dissection de la cavité abdomino-pelvienne est pratiquée pour récupérer les testicules. Aussitôt récupérés, les testicules ont été immergés dans le formaldéhyde à 10% où ils séjournent 48 heures pour la fixation,

1.2.2. Techniques histologiques

Après un séjour de 48h dans le formol, on procède au rinçage des échantillons à l'eau de robinet pour éliminer toute trace du fixateur. Les organes sont mis dans des cassettes, étiquetés puis on procède à la déshydratation par des alcools.

- **déshydratation :**

La déshydratation consiste à l'élimination de l'eau qui se trouve dans le compartiment cytoplasmique à fin de drainer la paraffine qui est une substance hydrophobe.

Elle se fait progressivement par passage successif dans des bains d'alcools de concentrations croissantes, 70°, 90°, 96° et alcool absolu 100°.

- **Imprégnation et inclusion à la paraffine**

Après la déshydratation, les échantillons sont placés dans le xylène (3 bains Successifs) qui est un solvant de la paraffine pour faciliter son drainage vers le milieu intracellulaire, puis suivis de deux bains de paraffine liquide. Les échantillons séjournent 2 heures dans chaque bain.

- **Enrobage ou confection de blocs**

Après un séjour de deux heures dans le dernier bain de la paraffine liquide, on passe à la confection des blocs comme suit : les échantillons sont mis dans des moules sur lesquels est versée une goutte de paraffine liquide pour le maintenir, on dépose notre échantillon puis on le recouvre avec la cassette étiquetée et on rajoute de la paraffine puis on dépose sur une plaque réfrigérante pour le refroidissement. Une fois refroidie, on démoule et le bloc est prêt à la coupe.

- **Réalisation de coupes histologiques:**

A l'aide d'un microtome, on réalise des coupes fines de 1 µm d'épaisseur. Les coupes récupérées sur des lames portes objets puis étiquetées. Après un passage bref à l'étuve réglée à 50°C pendant 15 minutes pour l'adhésion de la coupe et le déparaffinage, on procède à la coloration.

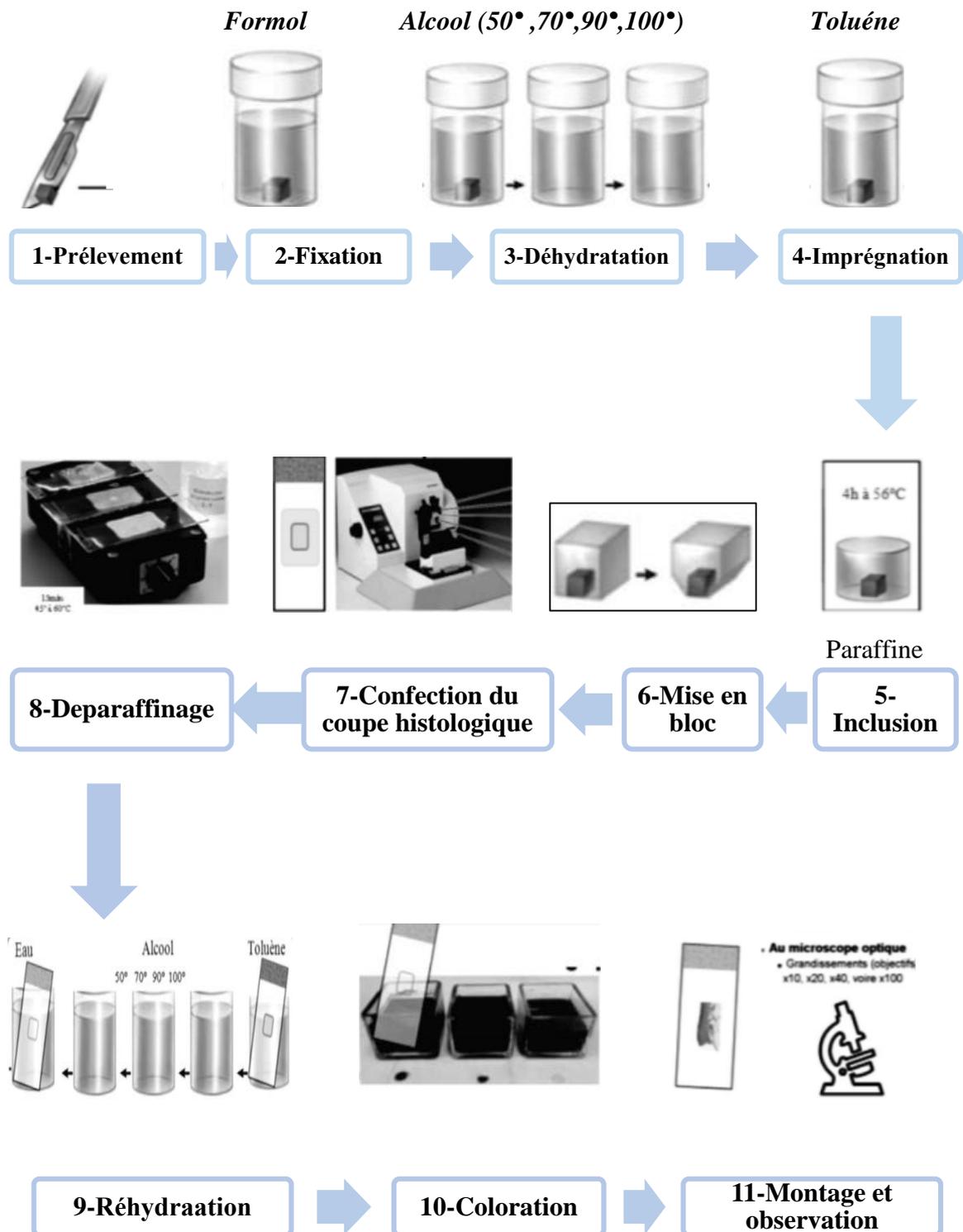
- **Coloration :**

Avant la coloration des échantillons, on réalise tout d'abord un déparaffinage dans du xylène puis la réhydratation dans des bains d'alcool décroissants (100", 90", 70") puis un rinçage à l'eau de robinet. La coloration est bichromatique à l'hématoxyline éosine. On utilise l'hémalun de Harris qui est un colorant basique qui colore les structures acides (noyaux) en violet et l'éosine qui est un colorant acide et qui colore les structures cytoplasmiques basiques en rose.

On rince à l'eau de robinet pour éliminer l'excès de colorant puis on déshydrate les échantillons pour une conservation pour une longue durée et ce dans des alcools croissant et en fin on fait l'éclaircissement dans du xylène. Le passage des lames dans les bacs de coloration est très rapide d'une durée de 30sc dans chaque bac.

Une fois colorées, on procède au montage entre lame et lamelle par l'Eukitt pour une meilleure conservation des coupes. Après avoir récupéré nos lames prêtes, nous avons procédé à la prise des photos des coupes histologiques des témoins et traités observées sous microscope photonique.

Un schéma représentatif démontrant les étapes de la préparation d'une lame histologique



RÉSULTAT ET DISCUSSION

Résultat et discussion :

Cette étude à travers laquelle nous avons essayé de mettre en évidence les effets de *Bunium bulbocastanum* sur la thyroïde de souris rendues hypothyroïdiennes par ingestion du carbimazole, nous a permis d'obtenir les résultats suivants que nous présentons en deux parties

I-impact du carbimazole sur l'histologie de la thyroïde. Les souriceaux du lot traité sur lesquels nous avons effectué notre étude histologique est issus et élevés sous les mères soumises au traitement au carbimazole pendant deux mois.

Les résultats de l'histologie thyroïdienne sont illustrés par les planches I et II

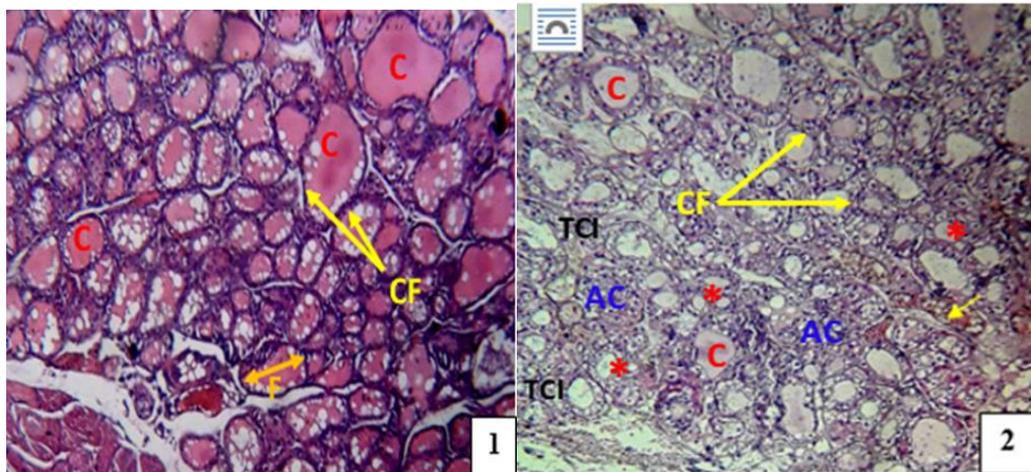


Planche I : photomicrographie de coupes de thyroïdes de souris (H/E) Gx100

C : Colloïde. **CF** : Cellules folliculaire. **F** : follicule. **TC** : Tissu conjonctif.

AC : Amas cellulaire.

TCL : Tissu conjonctif inter folliculaire.

↘ : Vaisseaux sanguins

* : rétrécissement de la lumière.

:

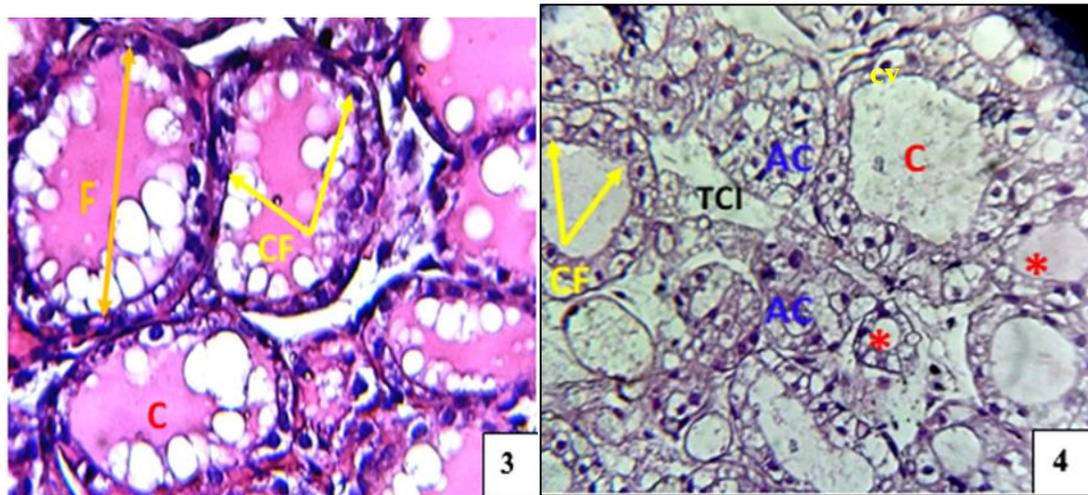


Planche II : photomicrographie de coupes de thyroïdes de souris (H/E) Gx400

C : Colloïde. **CF** : Cellules folliculaire. **F** : follicule. **TC** : Tissu conjonctif.

AC : Amas cellulaire. **TCL** : Tissu conjonctif inter folliculaire.

***** : rétrécissement de la lumière. **Cv** : cellule vacuolaire

Le carbimazole utilisé pour induire l'hypothyroïdie a entraîné l'altération du parenchyme thyroïdien

Les planches I et II qui représentent des coupes histologiques réalisées sur les thyroïdes des souris témoins(A) et traitées (B) met en évidence de nettes différences structurales.

La thyroïde des témoins se présente sous forme d'un ensemble de follicules de différentes tailles (grands et petits) (coupe1), constitués d'une assise de cellules épithéliales de forme cubique, entourant une colloïde active avec abondance de vésicules de résorption. (Coupe 3)

Par contre chez les traitées au carbimazole pendant la vie intra utérine et post natale, nous constatons de profondes altérations du parenchyme dans sa globalité. En effet, la coupe 2 montre une désorganisation de l'architecture folliculaire, une tendance à la disparition de certains follicules pour être remplacés par des amas de cellules ainsi que le rétrécissement de la lumière de certains d'autres, un élargissement du tissu conjonctif interfolliculaire accompagnée d'une forte vascularisation.

Ces changements observés chez les traitées apparaissent plus clairs sur la coupe 4 (Gx400).en effet, les follicules referment une lumière vide qui signifie l'absence du colloïde, les thyrocytes ont un aspect hypertrophié avec un cytoplasme vacuolisé et les noyaux ont tendance à se condenser.

Les résultats que nous avons obtenus sont corrélés en partie à ceux obtenus par **Cichacz- Kwiatkowska et al. (2001)**, qui ont rapporté dans leur étude, que le traitement des rats avec le carbimazole à une dose de 0.03% pendant 3 jours, entraîne des changements de la morphologie des thyrocytes accompagnée par la disparition de la colloïde.

Par ailleurs, **Zaki et al 2004**, dans leur étude réalisée sur des rats soumis à un traitement par le nitrate de potassium dans l'eau de boisson, ont rapporté des modifications de la morphologie des thyrocytes qui consiste à la vacuolisation du cytoplasme.

Riesco J.M. et al 1998, à travers leur étude qui a porté sur l'induction du goitre par le méthimazole chez le rat, ont rapporté des altérations spectaculaires de la glande thyroïde qui consistent à l'hypertrophie et l'hyperplasie des follicules, le rétrécissement de la lumière folliculaire, le détachement des cellules folliculaires de la lame basale et leur agglomération dans les espaces interfolliculaires. L'observation au microscope électronique a révélé une dilatation des Réticulums endoplasmiques, ce qui donne l'aspect vacuolaire au cytoplasme ainsi que la condensation de la masse nucléaire qui renvoie à l'étape de nécrose.

Les modifications cytologiques et histologiques observées chez les animaux traités pourraient s'expliquer par l'effet du carbimazole connu pour ses effets qui s'opposent à l'activité de synthèse des hormones thyroïdiennes. Toute fois, cette molécule pourrait perturber aussi certains mécanismes cellulaires qui auraient été à l'origine de la nécrose cellulaire.

En ce sens, **Corinne CHARLIER et al 2000** ont expliqué le mécanisme d'action d'un antithyroïdien de synthèse analogue au carbimazole qui est le thiocyanate (SCN⁻).

Le SCN⁻ entraîne l'inhibition des enzymes mitochondriales. En se fixant sur le cytochrome oxydase qui est un transporteur d'électrons de la chaîne respiratoire, bloquant ainsi le transport d'électrons par conséquent la synthèse de l'ATP. Ce qui crée un état d'anoxie qui conduit la cellule au métabolisme fermentaire pour produire de l'énergie. Le cumul de l'acide lactique résultant de la fermentation entraîne la baisse du pH, d'où résulte la fragilisation de la membrane plasmique, qui devient plus perméable ainsi que la perturbation de du fonctionnement du noyau qui mène à la nécrose cellulaire.

2- Impact du Bunium bulbocastanum sur la thyroïde

L'objectif de l'utilisation de cette plante est le rétablissement voir l'amélioration des altérations occasionnées par le carbimazole, et ce pour un éventuel traitement des syndromes de dysthyroïdies notamment l'hypothyroïdie.

Effectivement, les résultats histologiques réalisés chez les souris rendues hypothyroïdiennes par le carbimazole nous renseignent sur l'efficacité de cette plante.

Les résultats sont illustrés par les planches III et IV

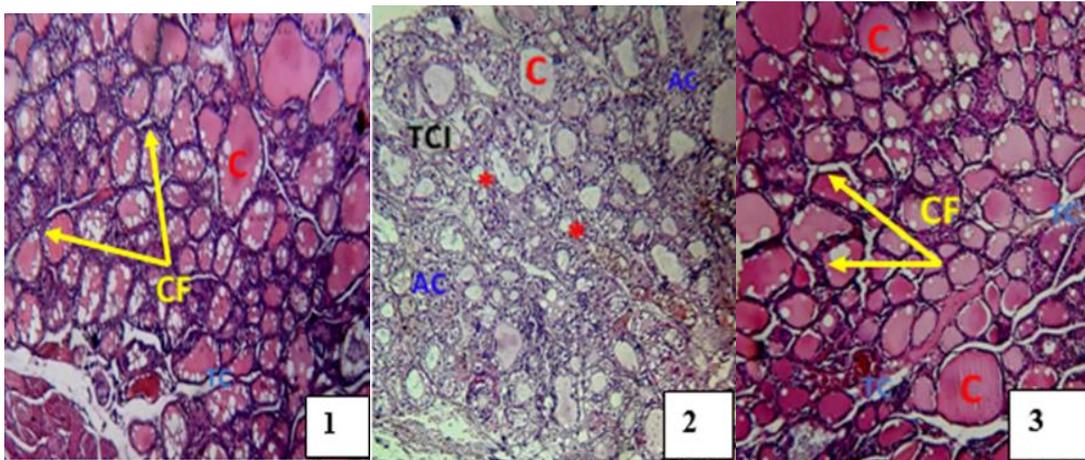


Planche III : photomicrographie de coupe histologiques de thyroïdes de souris (H/E) Gx100

C : Colloïde. **CF** : Cellules folliculaire. **F** : follicule. **TC** : Tissu conjonctif.

AC : Amas cellulaire. **TCL** : Tissu conjonctif interfolliculaire.

* : rétrécissement de la lumière.

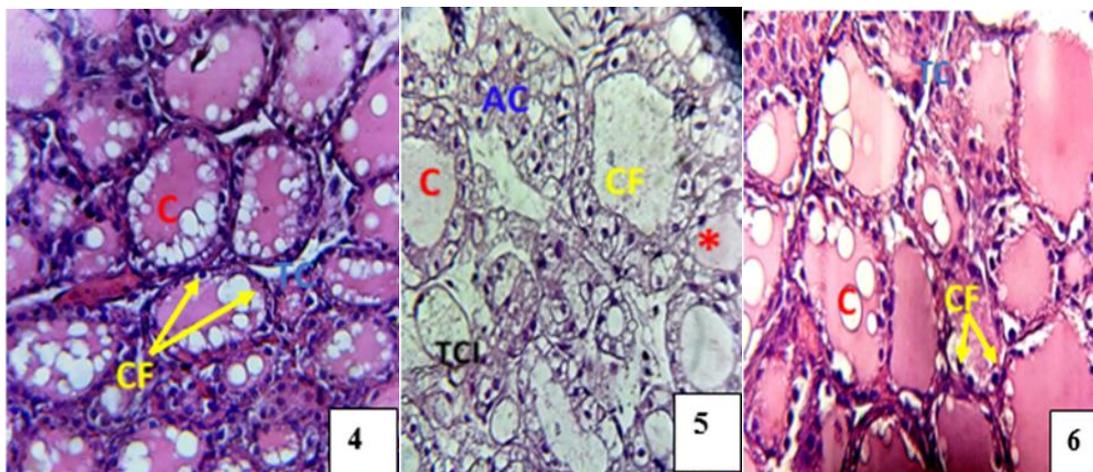


Planche IV : photomicrographie de coupe histologiques de thyroïdes de souris (H/E) Gx400

C : Colloïde. **CF** : Cellules folliculaire. **F** : follicule. **TC** : Tissu conjonctif.

AC : Amas cellulaire. **TCL** : Tissu conjonctif interfolliculaire.

* : rétrécissement de la lumière.

Les planches III et IV représentent des coupes histologiques de thyroïdes de souris témoins (1 et 4), traitées au carbimazole (2 et 5) et les traitées à la noix de terre (3 et 6).

Ces photomicrographies mettent en évidence une nette amélioration ou plus exactement le rétablissement des altérations histologiques et cytologiques engendrées par le carbimazole.

En effet, les coupe 3 et 6 des traitées à la noix de terre sont comparables aux témoins représentées dans les coupes 1 et 4.

Le parenchyme thyroïdien présente une structure comparable à celle de l'euthyroïdie, constitué de follicules bien adhérents les uns contre les autres, refermant une colloïde active

Les thyrocytes ont repris leurs tailles normale, d'une forme cubique avec des noyaux plus au moins claires.

Une étude similaire réalisée sur l'introduction d'une algue marine dans l'alimentation des rats chez qui une hypothyroïdie a été induite par le perchlorate a rapporté des résultats comparables.

En effet, Awatef ELWEJ et al 2017 ont réalisé un essai qui consiste à l'incorporation de 7% (de 12-22 jours) d'*Alsidium corallinum*, une algue marine riche en iode dans l'alimentation des rats ayant reçu 1g/l de perchlorate (de 0-12 jours) qui est un inhibiteur compétitif d'iode.

Les résultats de cette étude consistent à un rétablissement total de la structure thyroïdienne qui était altérée par le perchlorate.

Bien que nous ne nous disposons pas d'arguments forts, ni de travaux précédents concernant l'utilisation de cette plante pour le traitement de la thyroïde, les résultats obtenus chez les animaux ayant une thyroïde presque complètement détruite par le carbimazole semble être satisfaisants. Toute fois, une étude pluridisciplinaire visant la détermination de son principe actif est plus qu'indispensable avant de l'introduire dans le domaine de la thérapeutique

Conclusion :

Au terme de ce travail qui a porté sur l'étude des effets de *bunium bulbocastanum* sur la fonction thyroïdienne chez les souris Balb/C ayant subi un traitement par un antithyroïdien de synthèse qui est le carbimazole à une dose de 0.01% pendant deux mois, nous avons obtenus des résultats qui mettent en évidence une nette amélioration de l'état d'hypothyroïdie.

En effet, le carbimazole induit de graves altérations de la thyroïde caractérisée par l'hypertrophie et l'hyperplasie de la glande ainsi que l'inactivité marquée par l'absence de colloïde, voir la mort cellulaire dans certains cas. Toute fois, le traitement d'un mois par la noix de terre a permis de rétablir toutes ces altérations et la reprise d'une structure glandulaire renvoyant à l'état d'euthyroïdie.

En guise de conclusion, nous pouvons dire que cette espèce » *Bunium bulbocastanum* », bien qu'elle a fait l'objet de plusieurs travaux mais elle reste encore un domaine vierge à exploiter et les résultats que nous avons obtenus qui restent encore préliminaires, mais nous estimons que sont très encourageants et méritent d'être étayés par d'autres testes complémentaires, à savoir l'établissement du profil hormonal thyroïdien et hypophysaire, des marquages immunohistochimiques ainsi que certains marqueurs de l'activité cellulaire de la glande thyroïde

PERSPECTIVE

Ce travail est une étape préliminaire qui nécessite plus d'études physiologiques et biochimique pour être complété et pour mieux savoir les propriétés de cette plante et son mode d'action

Référence :

A

-Adrien Nedelec, Physiologie de La Thyroïde [en ligne], Disponible : www.memobio.fr. Consulté le 29 janvier 2014

Anonyme .Le carbimazole .Annu Rev Pharmacol, 1971, 113, p891-901

Awatef ELWEJ ,Mariem CHAABANE ,Imen GHORBEL,Ons BOUDAWARA ,Tahia BOUDAWARA ,Najiba ZEGHAL . Animal physiology laboratory .Sfax Faculty of sciences .BP1171,3000 Sfax. Sfax University , Tunisia .Anatomopathology laboratory ,CHU Habib Bouguiba ,SFax University,Tunisia 2017.Hypothyroidisme induit par le perchlorate de sodium chez le rat et sa prevention par l’usage d ‘Alsidium corallinum , une algue marine riche en iode .

B

-Baba Aissa F. (1999) Encyclopédie des plantes utiles (Flore d’Algérie et du Maghreb). Substances végétales d’Afrique, d’Orient et d’Occident, Ed. Edas, 178 p.

-Badiaga M. (2011) Étude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* (smith). Une plante médicinale africaine récoltée au Mali, Thèse de Doctorat, Université de Bamako, 137 p

-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.

-Bassett, J.H. and Williams, G.R. 2003. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab* **14**(8): 356-364.

-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

-BENKHALIFA A .,TOUMI. M., et BERBERI M.(2018),Laboratoire d’ethnobotanique et substances naturelles, ENS El-IbrahimiKouba, Biotechnol. Agron. Soc. Environ., 3(2), 69-77,Alger,.

-Bennett.P, Gill.K, Mandell .O, Smith.Maladie de Graves Basedow In : *Traité de médecine interne*, 1997, Paris, Flammarion Ed .,1Vol, p 1232-1237

-Bernard G, Michel Z, Guy L, José S.Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde. Edition 2006; n 41.

-Brouet, C. 2011. “Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des Patients. Thèse de médecine.” Université d’Henri poinare-nancy1.110.

-Braverman, L. E. and Cooper, D. (2012) Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health. Available at:https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=U7lnJ6X82QYC&oi=fnd&pg=PA48&dq=PETER+KOPP+HORMONE+BIOSYNTHESIS&ots=gTbqrdFLu5&sig=cUkdThBX_MbZf6mMiv0ZGf91hA&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false (Accessed: 11 May 2018).

-Brent, G. A. (2012) 'Mechanisms of thyroid hormone action.', *The Journal of clinical investigation*. American Society for Clinical Investigation, 122(9), pp. 3035–43. doi:10.1172/JCI60047.

C

- Chassande, O., Fraichard, A., Gauthier, K., Flamant, F., Legrand, C., Savatier, P., Laudet, V., and Samarut, J. 1997. Identification of transcripts initiated from an internal promoter in the c-erbA alpha locus that encode inhibitors of retinoic acid receptor alpha and triiodothyronine receptor activities. *Mol Endocrinol* **11**(9): 1278-1290.

-Chenouh ,Londoño A., Estrada F., Souffrant W., Buldgen A. (ND). Chemical composition, nutritive value and voluntary intake of three tropical foliage in pigs. To be submitted Lefahal M., Zaabat N., Djarri L., Benahmed M., Medjroubi K., Laouer H., Akkal S. 2017. Evaluation of the antioxidant activity of extracts and flavonoids obtained from *Bunium alpinum* Waldst. & Kit. (Apiaceae) and *Tamarix gallica* L. (Tamaricaceae). *Pharmacy and Medical Sciences* 30 : 5-9

-Cichacz-Kwiatkowska B. C. ; Sochocka M. L. ; Zakrzewski P. ; Milewska J. ; Czerny K. (2001). Histological examination of the thyroid after experimental administration of metizol. *Histo.embryo.*, 13: 85-90.

-Corinne CHARLIER ,Thierry GOUGNARD ,Denis LAMIABLE , Pierre LEVILLAIN , Guy PLOMTEUX. 25 Février 2000. *Annales de Toxicologie Analytique* ,vol.XII ,n 2, 2000. Cyanures et thiocyanates en toxicologie hospitalière .Laboratoire de toxicology clinique .CHU de liège-B-4000 Liège-Belgique .Laboratoire de pharmacologie et toxicologie et Toxicologie ,CHRU , Hopital Maison Blanche F-51092 REIMS Cedex-France . 91250 St Germain les Corbeil – France

-Cronquist A., 1981. *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*. Ed. Columbia University Press, 1262 p

D

-Darrouzet, E. et al. (2014) 'the sodium/iodide symporter: State of the art of its molecular characterization', *BBA - Biomembranes*, 1838, pp. 244–253. doi: 10.1016/j.bbamem.2013.08.013.

-Dedieu, A. et al. (2010) 'Revisiting Iodination Sites in Thyroglobulin with an Organ-oriented Shotgun Strategy'. doi: 10.1074/jbc.M110.159483.

-Duron , Les Hyperthyroïdies, [en ligne],Endocrinologie-DCEM1-Support de l'ECN, 2003, 5.2.1.1 La maladie de Basedow.

-Dobignard A. et Chatelain C. (2010-2013) Index synonymique de la flore d'Afrique du Nord (4 vol.), Genève, C.J.B.G

F

-Fazio S; Palmieri E, A; Lombardi G.; Bernadette B. (2004).effects of thyroid hormone on cardiovascular system. Endocrine Society,31-51

-Flamant, F. and Samarut, J. 2003. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice. Trends Endocrinol Metab (2): 85-90

H

-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.

J

-J. Leclère, J Orgiazzi, B Rousset, JL Schienger, JL Wemeau. Expansion Scientifique Française, 2e édition 2001.

-John, B. et al. (1955) 'THE OCCURRENCE OF MONO- AND DI-iodo-TYROSINE IN THE BLOOD OF A PATIENT WITH CONGENITAL GOITER', J Clin Endocrinol Metab.,(15), pp. 1216–1227

- J.M. Chevaller. Anatomie ORL. 2003. Vol.3

J.M.Riesco . J.A .Juanes.J.Carretero .E.J.Blanco .J.M.Riesco-Lopez .G.Vazquez . 4 June 1998. Cell proliferation and apoptosis of thyroid follicular cells are involved in the involution of experimental non-tumoral hyperplastic goiter

K

-Kamara, O. 2002 “le goitre multinodulaire.” Thèse de médecine. Université de cheikh Anta Diop de Dakar. 35.

-Khan I., Ahmad H., Ali N., Ahmad B and Tanoli H.2013. Screening of Bunium bulbocastanum for antibacterial, antifungal, phytotoxic and haemagglutination activities. Pakistan. Journal. Pharmacy. Sciences 26 (4) : 787-791.

-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

-Koenig, R.J., Lazar, M.A., Hodin, R.A., Brent, G.A., Larsen, P.R., Chin, W.W., and Moore, D.D. 1989. Inhibition of thyroid hormone action by a non-hormone binding cerbA protein generated by alternative mRNA splicing. *Nature* **337**(6208): 659-661.

-Kurata Y.; Wako Y. ; Tanaka K. ; Inoue Y. ; Makinodan F. (2000). Thyroid hyperactivity induced by methimazole, spironolactone and phenobarbital in marmosets (*Callithrix jacchus*): hispathology, plasma thyroid hormone levels and hepatic T4 metabolism. *J.Vet.Med.Sci.*, 62: 607-614.

L

-Lariushin B.2012.ApiaceaeFamily : vol.2. pp. 127,132.

-Leclère J.Médicaments à action antithyroïdienne ,In : La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions des concepts à la pratique clinique ,1992,Paris, Expansion scientifique française Ed , 1Vol, P 283-285

-Lefahal M., Zaabat N., Djarri L., Benahmed M., Medjroubi K., Laouer H., Akkal S.2017. Evaluation of the antioxidant tactivity of extracts and flavonoids obtained from *Bunium alpinum* Waldst. & Kit. (Apiaceae) and *Tamarix gallica* L.(Tamaricaceae). *Pharmacy and Medical Sciences* 30 : 5-9

-Leoni, S. G. et al. (2011) ‘Regulation of Thyroid Oxidative State by Thioredoxin Reductase Has a Crucial Role in Thyroid Responses to Iodide Excess’, *Molecular Endocrinology*, 25(11),pp. 1924–1935. doi: 10.1210/me.2011-0038.

M

-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 C ; André J M ; Jacques P. Histologie : organes, systèmes et appareils. Université Pierre et Marie Curie. 2008 : 55-58

-Masson, P. 2014 “Désordres thyroïdiens et attitude de l’odontologiste.” Thèse de Médecine. Université de Lorraine. 89

-Moreno, J. C. et al. (2008) ‘Mutations in the Iodotyrosine Deiodinase Gene and Hypothyroidism’, *New England Journal of Medicine*, 358(17), pp. 1811–1818. doi: 10.1056/NEJMoa0706819.

-Msellek, H. 2016. “Profil immunobiologique des dysthyroïdies au CHU de Marrakech.” Thèse de médecine. Université de cadu Ayyad. 69.

P

- Perron, B. et al. (2001) 'Cloning of the mouse sodium iodide symporter and its expression in the mammary gland and other tissues', *Journal of Endocrinology*, 170(1), pp. 185–196. doi: 10.1677/joe.0.1700185.
- Pérez-Martin ,“Physiologie de La Glande Thyroïde,” [en ligne] 2007 ;Disponible : http://www.med.univ.montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/modintegres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/physio_hormone/PCEM2_MI6_Physio_Thyroid.pdf. Consulté le 21 janvier 2014
- Plateroti M ,Gauthier K ,Chassaude O ,Flamant F ,Samarut J.2002.Dissection génétique de la fonction des récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes .*Med Therap* .4(1) :20-6
- Poncin, S., Colin, I. M. and Gérard, A. C. (2009) 'Minimal oxidative load: A prerequisite for thyroid cell function', *Journal of Endocrinology*, 201(1), pp. 161–167. doi: 10.1677/JOE-08-0470.
- Porterfield, S. P. and Hendrich, C. E. (1993) The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development—current perspectives. *Endocr. Rev.* **14**, 94–106.
- Portulano, C., Paroder-Belenitsky, M. and Carrasco, N. (2014) 'the Na⁺/I⁻ Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact', *Endocrine Reviews*, 35(1), pp. 106–149. doi: 10.1210/er.2012-1036.

R

- Ryndak-Swiercz.A ,Ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. In: Jean LW. Les maladies de la thyroïde. Elsevier-Masson; 2010: 3-13 Tran Ba Huy P, Kania R. Thyroïdectomie. *Encycl Med Chir Chir*, 2004.1: 187–210
- RAME A., THEROND S., juin 2009. Anatomie et Physiologie, chap10 : Le système endocrinien, Muriel Chabret, Italie, 227-242

S

- SILVERTHORN D.U., OBER W.C., GARRISON C.W., SILVERTHORN A.C., JOHNSONB.R., 2007.Physiologie humaine, une approche intégrée, chap07 : les hormones,4e Ed,Pearson Education France.47 bis, rue des Vinaigriers75010 paris, 196-198

T

- Tabuti J.R.S., Lye K.A., Dhillon S.S. (2003) Traditional herbal drugs of Bulamogi Uganda : plants, use and administration, *Journal of Ethnopharmacology*, 88: 19-44.

-Taufel A., et.al,(Hrsg) : lebensmittel-lexikon,Behr'sVerlage, Hamburg 1993, Nachdruck 1998.

-Tramalloni, J. Monopeysen, H. 2005. “ Échographie de la thyroïde”. Collection D'imagerie médicale-formation. 17

W

-Wang, L. et al. (2015) ‘Mitochondrial Respiratory Chain Inhibitors Involved in ROS Production Induced by Acute High Concentrations of Iodide and the Effects of SOD as a Protective Factor.’, Oxidative medicine and cellular longevity. Hindawi, 2015, p. 217670. doi: 10.1155/2015/217670.

-Williams, G.R. 2000. Cloning and characterization of two novel thyroid hormone receptor beta isoforms. Mol Cell Biol **20**(22): 8329-8342.

-Wiseman S, Tomljanovich P. Thyroid lobectomy: operative anatomy, technique, and morbidity, Oper Tech Otolaryngol, 2004; 15: 210-219.

Y

-Young, B. (Pathologist), O'Dowd, G. and Woodford, P. (2006) Wheater's functional histology :a text and colour atlas. 5th edn. Philadelphia, Churchill livingstone.

Z

-Zwarthoed, C. et al. (2016) ‘Single-Photon Emission Computed Tomography for Preclinical Assessment of Thyroid Radioiodide Uptake Following Various Combinations of Preparative Measures’, Thyroid, 26(11), pp. 1614–1622. doi: 10.1089/thy.2015.0652.

Zaki A; A.Ait chaoui , A .Talibi , A .F.Derouiche , T. Aboussaouira ,K.Zarrouck ,A.Chait ,T.Himmi 2003 .Impact of nitrate intake in drinking water on the thyroid gland activity in male rat .