

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEM



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

Département de Biologie

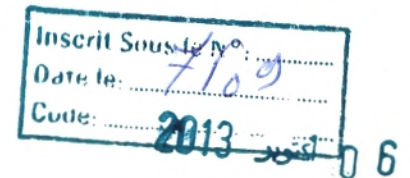
Mémoire

en vue de l'obtention du diplôme de

Master

En Biologie

Option : Science des aliments



Thème

Evaluation de l'interférence des anticorps anti-thyroglobuline dans le dosage de la thyroglobuline dans le cas des carcinomes thyroïdiens

Présentée par : M^{me} Bendahmane Ibtissem



Devant le jury composé de

Présidente: M^{me} Benmansour-Benguella Meriem, Maitre assistant A, Université de Tlemcen

Examinatrice : Didi Amel, Maitre assistant A, Université de Tlemcen

Encadreur: M^f Rahmoun Mohammed Nadjib, Maitre assistant B, Université de Tlemcen

Année universitaire 2012-2013

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEN



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

Département de Biologie

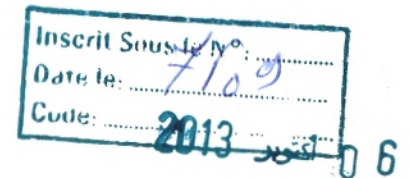
Mémoire

en vue de l'obtention du diplôme de

Master

En Biologie

Option : Science des aliments



Thème

Evaluation de l'interférence des anticorps anti-thyroglobuline dans le dosage de la thyroglobuline dans le cas des carcinomes thyroïdiens

Présentée par : M^{me} Bendahmane Ibtissem



Devant le jury composé de

Présidente: M^{me} Benmansour-Benguella Meriem, Maitre assistant A, Université de Tlemcen

Examinatrice : Didi Amel, Maitre assistant A, Université de Tlemcen

Encadreur: M^r Rahmoun Mohammed Nadjib, Maitre assistant B, Université de Tlemcen

Année universitaire 2012-2013

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD – TLEMÇEN



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

Département de Biologie

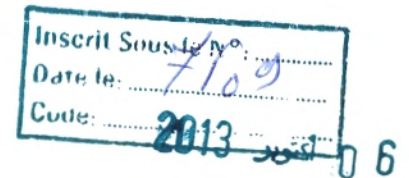
Mémoire

en vue de l'obtention du diplôme de

Master

En Biologie

Option : Science des aliments



Thème

Evaluation de l'interférence des anticorps anti-thyroglobuline dans le dosage de la thyroglobuline dans le cas des carcinomes thyroïdiens

Présentée par : M^{me} Bendahmane Ibtissem



Devant le jury composé de

Présidente: M^{me} Benmansour-Benguella Meriem, Maitre assistant A, Université de Tlemcen

Examinatrice : Didi Amel, Maitre assistant A, Université de Tlemcen

Encadreur: M^r Rahmoun Mohammed Nadjib, Maitre assistant B, Université de Tlemcen

Année universitaire 2012-2013

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEN



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

Département de Biologie

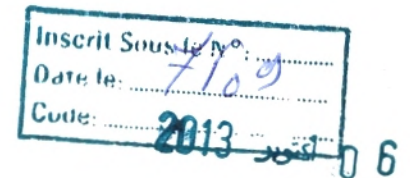
Mémoire

en vue de l'obtention du diplôme de

Master

En Biologie

Option : Science des aliments



Thème

Evaluation de l'interférence des anticorps anti-thyroglobuline dans le dosage de la thyroglobuline dans le cas des carcinomes thyroïdiens

Présentée par : M^{me} Bendahmane Ibtissem



Devant le jury composé de

Présidente: M^{me} Benmansour-Benguella Meriem, Maitre assistant A, Université de Tlemcen

Examinatrice : Didi Amel, Maitre assistant A, Université de Tlemcen

Encadreur: M^r Rahmoun Mohammed Nadjib, Maitre assistant B, Université de Tlemcen

Année universitaire 2012-2013

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEN



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

Département de Biologie

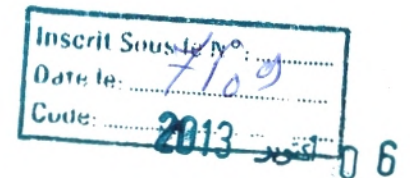
Mémoire

en vue de l'obtention du diplôme de

Master

En Biologie

Option : Science des aliments



Thème

Evaluation de l'interférence des anticorps anti-thyroglobuline dans le dosage de la thyroglobuline dans le cas des carcinomes thyroïdiens

Présentée par : M^{me} Bendahmane Ibtissem



Devant le jury composé de

Présidente: M^{me} Benmansour-Benguella Meriem, Maitre assistant A, Université de Tlemcen

Examinatrice : Didi Amel, Maitre assistant A, Université de Tlemcen

Encadreur: M^f Rahmoun Mohammed Nadjib, Maitre assistant B, Université de Tlemcen

Année universitaire 2012-2013

Remerciements

*Je tiens tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant qui ma donner la volonté pour accomplir ce modeste travail.*

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire de la Médecine Nucléaire du CHU Tlemcen. Je remercie le directeur du laboratoire pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, me permettant ainsi d'effectuer ce travail dans les meilleures conditions

*Je ne cesserai jamais de remercier très chaleureusement mon encadreur **Mr Rahmoun Mohammed Nadjib**, Maitre assistant B, Département de Biologie, Université de Tlemcen de m'avoir aidé, orienté, conseillé et soutenu pendant toute la durée de ce travail.*

*J'exprime ma profonde gratitude à **Mme Benmansour née Benguella Meriem**, Maitre assistant A, Département de Biologie, Université de Tlemcen pour l'honneur qu'elle m'accorde en acceptant de présider le jury.*

*Je tiens à remercier **Didi Amel**, Maitre assistant A, Département de Biologie Université de Tlemcen d'avoir accepter d'examiner ce travail.*

Je n'oublierais jamais d'exprimer ma sympathie à l'ensemble du personnel du service de la Médecine Nucléaire du CHU Tlemcen pour leur aide, je les remercie de m'avoir soutenue et orienté toute au long de ce travail.

En fin je remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

A mes parents

A mon époux

A mes enfants

A tous ceux qui me sont chère...

Je leur dédie ce travail

Résumé

La détection de la thyroglobuline au niveau sérique est d'une importance clinique majeure. Les techniques de dosage actuelles, n'ont pas toutes les qualités requises. Ceci rend difficile l'interprétation des résultats de la thyroglobuline.

Le problème majeur reste l'interférence due aux autoanticorps antithyroglobuline. Ils induisent une sous estimation des concentrations de thyroglobuline par ces méthodes immunométriques.

Au cours de cette étude, nous avons remarqués qu'il y'a une augmentation rapide du nombre annuel des cas de carcinome thyroïdien détectés depuis 2007 avec une incidence beaucoup plus élevée chez les femmes que les hommes. Le taux de l'interférence des anticorps antithyroglobuline a atteint 20,40%. La répartition des Anticorps anti thyroglobuline positifs n'est pas liée ni à l'âge ni au sexe.

Aucune méthode actuelle de dosage n'est totalement exempte de cette interférence. Il est donc recommandé de doser systématiquement les anticorps antithyroglobuline, en parallèle du dosage de thyroglobuline, à l'aide d'une méthode sensible.

Abstract

Detection of thyroglobulin in serum is of major clinical importance. The current assay techniques, do not have the all qualifications. This makes the results of thyroglobulin difficult to interpret. The major problem is the interference due to thyroglobulin autoantibodies. They induce an underestimation of concentrations of thyroglobulin by the immunometric methods.

In this study, we noticed that there's a rapid increase in the annual number of cases of thyroid carcinoma detected since 2007 with a much higher incidence in women than men. The rate of antibody interference antithyroglobuline reached 20.40%. The distribution of positive ACT is not related to age or sex.

No current assay is completely free of this interference. It is recommended to systematically measured thyroglobulin antibodies, in parallel with the determination of thyroglobulin, using a sensitive method.

Table des matières

Introduction	1
Partie Théorique	2
I. Rappels sur la glande thyroïde et les hormones thyroïdiennes	2
I.1. La glande thyroïde	2
I.2. Les hormones thyroïdiennes	4
I.2.1. Biosynthèse	4
I.2.2. Action biologiques des hormones thyroïdiennes	6
I.3. Contrôle de la fonction thyroïdienne	7
II. Pathologies thyroïdiennes	9
II.1. Les nodules thyroïdiens	9
II.1. 1. Les nodules hyperfixants	9
II.1. 2. Les nodules hypofixants	9
II.1. 3. Les nodules isofixants	9
II.2. Les goitres euthyroïdiens	10
II.2.1. Le goitre simple	10
II.2.2. Le goitre multinodulaire	10
II.3. L'hyperthyroïdie	10
II.4. L'hypothyroïdie	10
II.5. Les thyroïdites	10
II.6. Les cancers thyroïdiens	11
II.6.1. Les carcinomes papillaires	11
II.6.2. Les cancers vésiculaires	11
II.6.3. Les carcinomes indifférenciés ou anaplasiques	11
II.6.4. Les cancers médullaires	11
II.7. Prise en charge thérapeutique	12
II.7.1. Traitement chirurgical du cancer de la thyroïde	12
II.7.2. Traitement à l'iode 131	12
II.7.3. Traitement substitutif	12
II.7.4. Suivi thérapeutique du cancer de la thyroïde	12
II.7.5. Balayage dose traceuse	13
III. La thyroglobuline et Anticorps anti-thyroglobuline	14
III.1. La thyroglobuline	14
III.1.1. Intérêt clinique du dosage de la thyroglobuline	14
III.1.2. Physiopathologie	15
III.1. 3. Méthodes de dosage	15
III. 2. Anticorps anti-thyroglobuline	15
III. 2.1. Méthodes de dosage	16
III.3 Variations physiopathologique	18
III.3.1. Variations physiologiques	18
III.3.2. Variations pathologiques	18
III.4. Interférence de la thyroglobuline-anticorps	18

Liste des abréviations

CHU	: Centre Hospitalo Universitaire.
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone.
T4	: Tétraiodothyronine ou thyroxine.
T3	: Triodothyronine.
TRH	: Thyrotropine-Releasing Hormone.
MIT	: Mono-Iodotyrosine
DIT	: Diiodotyrosine.
ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire
L-T4	: Lyvothyrox
CDT	: Cancer Différencié Thyroïdien
rhTSH	: Recombinant Humain TSH
IgG	: Immunoglobuline G (dans le sang)
IgM	: Immunoglobuline (dans les lymphocytes B)
IgA	: Immunoglobuline A (dans la muqueuse)
RIA	:Radioimmunoassy
Ag	: Antigène
IMA	: Méthode immun métrique
TPO	: Peroxydase Thyroïdienne
EDTA	: Acide éthylène diamine tétraacétique
Htg	: Hormone Thyroglobuline
Cpm	: Coup par minute
Rpm	: rond par minute
ACT	: Anticorp anti-thyroglobulineouAaTg

I.2. Les hormones thyroïdiennes :

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il est apporté par l'alimentation sous forme d'iodure, I⁻ ou d'iodate IO₃⁻ qui est absorbé par le tube digestif. On trouve dans le plasma des concentrations de 2 à 4 µg/ mL d'iode minéral. Mais la concentration totale d'iode dans le plasma est de 40 à 80 µg/ mL. Un apport d'iode en quantité suffisante dans l'alimentation est nécessaire pour éviter les hypothyroïdies chez l'adulte et surtout chez l'enfant. Pour un adulte, un apport quotidien de 100 à 150 microgrammes est conseillé (Berges *et al.*, 2010).

Quatre hormones interviennent dans le fonctionnement de la thyroïde : la thyroxine la triiodothyronine, la thyroïdolibérine et la thyroïdostimuline.

La thyroxine (ou **T4**) et triiodothyronine (ou **T3**) sont produites par la thyroïde. Pour former ces hormones riches en iode, la thyroïde concentre l'iode présent dans le sang et l'incorpore dans la protéine thyroglobuline. C'est à ce niveau que les hormones T4 et T3 sont fabriquées (Tappy., 2006).

L'hormone la thyroïdolibérine (ou TRH), produite par l'hypothalamus, agit sur l'hypophyse, qui secrète à son tour la thyroïdostimuline (ou **TSH**), dont le rôle est fondamental dans le réglage du taux de sécrétion des hormones thyroïdiennes (Rodien *et al.*, 2010).

I.2.1. Biosynthèse :

Les grandes étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes comprennent (Pérez-Martin., 2007):

a. La formation et le stockage de la thyroglobuline :

La Thyroglobuline est synthétisée dans les ribosomes, puis transportée dans le golgi, où elle se lie à des sucres et va s'entasser dans des vésicules de sécrétion. Ces vésicules se déplacent vers le sommet des cellules folliculaires et vont décharger leur contenu dans la lumière du follicule. La thyroglobuline va ensuite s'intégrer au colloïde.

b. Le captage et oxydation de l'iodure et transformation en iode :

Les cellules folliculaires vont prélever les iodures du sang. Le captage des iodures repose sur un transport actif. Une fois dans les cellules, les iodures (I⁻) sont oxydés et convertis en iode (I₂).

c. L'iodation :

Une fois formé, l'iode va se lier à la tyrosine de la thyroglobuline. La réaction se produit à la jonction de la cellule folliculaire apicale et du colloïde.

d. L'union de T2 et T1 :

La liaison d'une I_2 à une tyrosine produit la mono-iodotyrosine (MIT), tandis que la liaison de 2 iodes produit la diiodotyrosine (DIT). Les enzymes du colloïde vont unir ces deux molécules. L'union de deux molécules DIT donne la T4, L'union de la DIT avec MIT donne la T3. Les hormones encore liées à thyroglobuline à ce stade.

e. L'endocytose du colloïde :

Les cellules folliculaires vont absorber la thyroglobuline iodée par endocytose. Les vésicules qui en résultent vont s'associer aux lysosomes.

f. La séparation des hormones :

A l'intérieur des lysosomes, les enzymes lysosomiales séparent les hormones du colloïde. Les hormones vont ensuite diffuser depuis les cellules folliculaires jusqu'aux cellules sanguine. La principale hormone sécrétée est la thyroxine. Une partie de T4 est transformée en T3 avant la sécrétion, mais la plus grande partie de T3 est produite dans les tissus périphériques.

1.2.2. Action biologiques des hormones thyroïdiennes : (Gullo., 2005)

Les hormones thyroïdiennes sont riches en iode. L'iode est fixé sur la glande qui l'utilise pour la synthèse des hormones. Aussi la présence d'iode est indispensable à l'activité de la thyroïde, toute carence en iode déterminant un hypofonctionnement thyroïdien et l'apparition d'un goitre.

a. Actions métaboliques :

La thyroïde active le processus de combustion au niveau de la cellule. Elle agit ainsi :

-Sur l'énergie libérée par les cellules : l'hypofonctionnement de la thyroïde entraîne une diminution de l'activité cellulaire.

-Sur le métabolisme des glucides, des lipides, des protides dont elle accélère l'utilisation par les cellules de l'organisme, utilisation diminué en cas d'hypofonctionnement.

- Par l'activation du métabolisme général et entraîne une élévation des échanges respiratoires, une augmentation du volume sanguin circulant et du débit cardiaque se traduisant cliniquement par les palpitations et les bouffées de chaleur en cas d'hyperfonctionnement thyroïdien; l'hypothyroïdie entraîne les phénomènes inverses.

- Sur une l'augmentation de chaleur produite par l'organisme.

b. Action sur la croissance et le développement :

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

c. Actions tissulaires :

La thyroïde agit sur les différents tissus de l'organisme, elle a une action :

- Sur les cartilages de conjugaison dont elle prépare la maturation et l'ossification.

- Sur l'appareil génital : développement génital lors de la puberté.

- Sur les poils, ongles, dents dont elle favorise la croissance.

- Sur les cellules du système nerveux : développement intellectuel et psychique.

d. Action de la thyrocalcitonine :

Elle agit sur le métabolisme du calcium : elle entraîne une hypocalcémie (baisse du taux sanguin du calcium). Elle agit également sur le phosphore, entraînant une hypophosphorémie (Tappy., 2006).

I.3. Contrôle de la fonction thyroïdienne :

Le principal système de régulation est représenté par l'axe thyroïdienne. Il est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne. Par ailleurs, le statut nutritionnel influence également la fonction thyroïdienne et en particulier le catabolisme des hormones (Figure 03).

L'axe thyroïdienne est résumé dans la figure 03. La TSH agit à différents niveaux:

- elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormono-synthèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale ;

- elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase ;

- enfin, la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.

L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant:

- un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode (Effet Wolff-Chaikoff)
- une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode.

- Enfin, la captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement L'état nutritionnel conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hyper catabolisme, la 5' désiodase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3. (Hegedus., 1983).

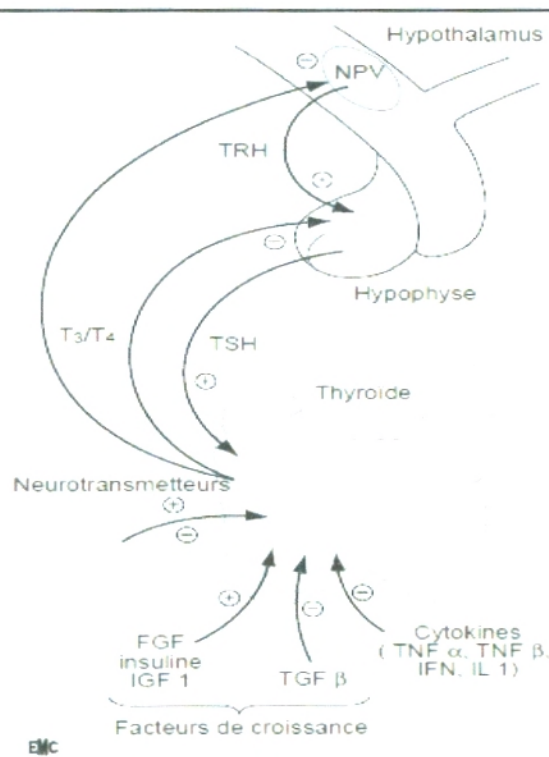


Figure 03 : Contrôle de la fonction thyroïdienne

II. Pathologies thyroïdiennes :

Les maladies de la glande thyroïde sont relativement fréquentes. Elles prédominent nettement chez la femme. (Mayer *et al.*, 2010).

II.1. Les nodules thyroïdiens :

Ce sont des zones de modifications morphologiques du tissu thyroïdien détectées à la palpation ou par l'échographie. Ces nodules peuvent être uniques ou multiples. La glande thyroïde peut être de taille normale ou hypertrophiée. Ce sont des anomalies fréquentes (chez 5 % de la population), avec une prédominance féminine.

II.1. 1. Les nodules hyperfixants : ils sont dits chauds (5 à 10 %)

Les nodules chauds se présentent comme des zones qui fixent le radiotracteur de façon plus intense que le reste de la glande. La fixation au sein du nodule témoigne de la présence de tissu thyroïdien normal hyperfonctionnel. Les nodules chauds sont dans leur immense majorité des nodules bénins (moins de 1 % de cancers).

II.1. 2. Les nodules hypofixants : ils sont dits froids (80%)

Les nodules froids se présentent comme des zones qui fixent peu ou pas le radiotracteur. L'absence de fixation témoigne de l'absence de tissu thyroïdien fonctionnant normalement. Le problème posé par ce type de nodules est le risque de malignité (environ 10% des nodules opérés). La nature exacte des nodules ne peut être déterminée que par l'examen anatomopathologique (chirurgie) ou éventuellement, pour certains, par la cytologie (ponction).

II.1. 3. Les nodules isofixants : ils sont dits tièdes (10 à 15%)

En fait il s'agit le plus souvent de lésions froides enchâssées au sein du parenchyme thyroïdien et donc entourées de tissu sain. Ils doivent être considérés comme des nodules froids.

II.2. Les goitres euthyroïdiens :

Un goitre est une augmentation de volume du corps thyroïde qui se manifeste différemment :

II.2.1. Le goitre simple :

Il correspond à une hypertrophie diffuse du corps thyroïde, normo fonctionnelle, non inflammatoire et non néoplasique.

II.2.2. Le goitre multinodulaire :

Il est le plus souvent latent. On observe à la palpation une hypertrophie diffuse, irrégulière, et bosselée. Sur le plan biologique les dosages hormonaux confirment l'euthyroïdie et il peut exister une élévation des anticorps anti-thyroïdiens.

II.3. L'hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie, provoquée par une augmentation des hormones thyroïdiennes, entraîne une accélération de nombreuses fonctions de l'organisme, une augmentation de la température, une augmentation du rythme cardiaque, des tremblements, un amaigrissement ou une anxiété.

II.4. L'hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie, provoquée par la baisse des hormones thyroïdiennes, entraîne des manifestations variées, le ralentissement du rythme cardiaque et du transit intestinal, la frilosité, la prise de poids ainsi qu'une baisse de la libido.

II.5. Les thyroïdites :

Ce sont des inflammations de la glande thyroïde de cause variées.

II.6. Les cancers thyroïdiens (Beaulieu., 1990), (Helfand *et al* ; 1990), (Chabre., 2003), (Niccoli-Sire., 2007).

On distinguera 4 groupes histologiques principaux : les papillaires, les vésiculaires, les médullaires et les anaplasiques. Les cancers papillaires et vésiculaires sécrètent de la Thyroglobuline. Les cancers médullaires de la Thyrocalcitonine.

II.6.1. Les carcinomes papillaires :

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes. Elles représentent 60 % des cancers thyroïdiens. Il s'agit d'un réseau de petites papilles recouvertes par une seule rangée de cellules cylindriques.

Ces cancers apparaissent essentiellement chez les sujets jeunes et ils sont volontiers multifocaux, non encapsulés. Leur diffusion est essentiellement lymphatique régionale sous forme de métastases ganglionnaires, cervicales et sus-claviculaires. Les métastases à distance sont relativement rares.

II.6.2. Les cancers vésiculaires :

Ils sont bien différenciés ou peu différenciés. Ils représentent 30 % des cancers thyroïdiens et ils sont surtout fréquents autour de la quarantaine. Dans les formes très différenciées, l'architecture de la tumeur se distingue peu du tissu thyroïdien normal. Ces tumeurs sont encapsulées, elles donnent peu de métastases locales ganglionnaires mais ont une diffusion par voie sanguine entraînant des localisations essentiellement osseuses et pulmonaires. Dans les formes bien différenciées, le diagnostic de malignité n'est pas facile et s'appuie sur l'invasion vasculaire ou la rupture capsulaire.

II.6.3. Les carcinomes indifférenciés ou anaplasiques :

Ce sont des tumeurs rares (moins de 5 %). Certains considèrent ces tumeurs comme étant l'évolution naturelle des cancers différenciés. Il s'agit de tumeurs d'évolution particulièrement rapide, aussi bien locale que régionale, ganglionnaire ou métastatique.

II.6.4. Les cancers médullaires :

Il s'agit d'une entité qui correspond à une tumeur des cellules C ou para-folliculaires issues de la crête neurale. La fréquence est de l'ordre de 5 à 7 % mais les méthodes immuno-histochimiques et le dosage des marqueurs tumoraux (ACE et Thyrocalcitonine) augmentent le nombre de cancers médullaires détectés. La plupart de ces tumeurs contiennent la substance amyloïde. Elles ne sont pas concernées par le métabolisme de l'iode. L'évolution se fait à la fois sur le plan loco-régional et métastatique à distance.

II.7. Prise en charge thérapeutique : (Lebouleaux., 2009).

II.7.1. Traitement chirurgical du cancer de la thyroïde :

Le traitement repose sur la thyroïdectomie totale, qui consiste à enlever la totalité de la glande thyroïde et éventuellement certains ganglions.

II.7.2. Traitement à l'iode 131 :

Dans la plupart des cas de thyroïdectomie totale, on procédera à l'élimination de toutes les éventuelles cellules thyroïdiennes encore présentes et qui seraient susceptibles de recréer un cancer. Pour cela, dans les 4 à 6 semaines qui suivent l'intervention, les patients sont de nouveau hospitalisés quelques jours pour une cure d'iode 131 (un isotope radioactif), pris sous forme de gélule.

II.7.3. Traitement substitutif :

Dans la mesure où tout ou une partie de la thyroïde aura été retirée, il faudra procéder à la mise en place d'un traitement hormonal substitutif. C'est généralement une supplémentation en T4 apportée par un traitement de Lévothyrox qui est proposée.

II.7.4. Suivi thérapeutique du cancer de la thyroïde :

Suite au traitement du cancer de la thyroïde, la surveillance du patient est indispensable. Il faut en effet être en mesure de repérer le plus rapidement possible toute récurrence éventuelle, car le plus la prise en charge est précoce plus les chances de guérison définitive sont grandes. Le tout premier examen de suivi est une scintigraphie du corps entier qui intervient dans les jours qui suivent le traitement à l'iode 131. Il s'agit de s'assurer qu'aucune zone de fixation d'iode n'est encore présente. Au cours des deux premières années, les visites devront être effectuées tous les 6 mois avant d'être espacées de un à deux ans à vie.

La surveillance proprement dite consiste à réaliser une échographie cervicale et un bilan thyroïdien en réalisant des analyses sanguines qui s'intéresseront aux taux de la TSH, T3, T4, thyroglobuline et du calcium (HAS) ;2010).

II.7.5. Balayage dose traceuse: (bilan en défreinage à 6 mois)

Ce bilan a pour but de contrôler l'efficacité de la totalisation isotopique, six mois après cette totalisation. Le défreinage classique après interruption 4 semaines de tout traitement à base de T4 et 3 semaines de tout traitement à base de T3, est désormais remplacé par 2 injections intramusculaires de Thyrogen.

D'après plusieurs publications récentes, la sensibilité de la scintigraphie totocorporelle à dose diagnostique est inférieure à celle du dosage de Tg en stimulation (défreinage ou Thyrogen) dans la détection de tissu tumoral résiduel. Le dosage de Tg en stimulation couplé à l'échographie cervicale est proposé pour les patients à faible risque de récurrence (Société Française d'Endocrinologie SFE ; 2006).

III. La thyroglobuline et Anticorps anti-thyroglobuline :

III.1. La thyroglobuline :

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine iodée de très grande taille (660 kDa), produite et stockée de manière exclusive par les cellules folliculaires de la thyroïde. Elle constitue le précurseur des hormones thyroïdiennes, en est la matrice de synthèse hormonale et représente aussi la forme de stockage intra-thyroïdien de l'iode. La Tg est produite par les cellules thyroïdiennes normales ou cancéreuses et sa concentration reflète la différenciation du tissu tumoral, la masse de tissu thyroïdien et le degré de stimulation par la TSH des récepteurs thyroïdiens. Un gramme de tissu thyroïdien correspond de 0,5 à 1 ng/ mL de Tg sérique.

La demi-vie de la Tg est de 65 h, ce qui impose d'observer un délai de 25 jours avant de doser la Tg pour juger d'une intervention thérapeutique.

III.1.1. Intérêt clinique du dosage de la thyroglobuline :

Les recommandations françaises pour la prise en charge des cancers de la thyroïde de souche vésiculaire proposent une stratégie rationnelle basée sur le niveau de risque de récurrence des patients. Parmi les avancées technologiques de suivi de ces cancers, l'échographie et le dosage de Tg associés apparaissent comme les deux examens clés à mettre en œuvre selon les recommandations européenne et américaine (Izembart., 2001).

Le protocole de surveillance des Cancers Différenciés de la Thyroïde opérés comprend généralement un dosage de Tg sous traitement par la (L-T4) deux à trois mois après le traitement initial, puis lors du premier bilan en sevrage (six à 12 mois), puis une fois par an sous L-T4 ou rhTSH .

Un taux de Tg doit toujours être interprété en fonction du taux de TSH, de la présence ou non d'anticorps anti-Tg et du contexte clinique. La concentration de Tg mesurée après sevrage est un excellent indicateur de pronostic. La stimulation par rhTSH offre une meilleure sensibilité clinique du dosage de Tg que sous L-T4, mais cette concentration de Tg reste plus basse que celle obtenue après sevrage (D'Herbomez., 2004).

III.1.2. Physiopathologie :

La thyroglobuline est une glycoprotéine synthétisée par les thyrocytes et stockée au niveau de la colloïde des follicules thyroïdiens. Les anticorps anti-Tg sont des IgG dans 80 % des cas (rarement IgA ou IgM), le plus souvent polyclonaux. Les anticorps anti-Tg fixent peu

le complément et ne sont pas cytotoxiques. Ils forment des complexes immuns avec la thyroglobuline, mais leur rôle pathogène reste mal connu (Biomnis., 2012).

III.1.3. Méthodes de dosage :

Le dosage de Tg peut se faire sur sérum ou plasma. Il existe des recommandations analytiques spécifiques et des seuils de décision thérapeutique adaptés. Les anciennes méthodes de dosage par compétition utilisant pour la plupart des traceurs radioactifs (RIA), sont substituées par des techniques immunométriques à deux sites(IMA) plus spécifiques.

Selon les systèmes utilisés, les traceurs peuvent être enzymatiques, fluorescents ou chimiluminescents.

III.2. Anticorps anti-thyroglobuline: (ACT): (Georges *et al.*, 2012).

Les auto-anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) sont des auto-anticorps dirigés contre certains épitopes antigéniques de la thyroglobuline. Ils sont détectés chez un faible pourcentage de sujets sains et au cours des pathologies auto-immunes thyroïdiennes, associés le plus souvent aux anticorps anti-thyroperoxydase. Ils sont essentiellement recherchés chez les patients atteints de cancers différenciés de la thyroïde dont le suivi thérapeutique est assuré par le dosage de la thyroglobuline, en raison du risque d'interférence des anticorps sur ce marqueur (tableau 01).

Tableau 01. Les méthodes de dosage immunologique

Traceurs	Dosage avec compétition (anticorps limitant)	Dosage sans compétition (anticorps en excès)
Radiomarqué	Radioimmunoassy (RIA)	Immunoradiometricassay (IRMA)
Enzyme	enzymoimmunoassy (RIA)	Enzyme-labeledimmunosorbentassay (ELISA)
Fluorescent	Fluoroimmunoassy (RIA)	Immunofluoroetricassay (IFMA)
Luminescent	Luminoimmunoassy (RIA)	Immunoluminometricassay (IFLA)

III. 2.1. Méthodes de dosage :

On distingue deux grands types d'immuno-dosages utilisant un marqueur, selon que le réactif (anticorps) est limitant ou en excès par rapport à l'antigène à doser.

III.2.1.1. Dosages avec un excès de réactif : méthodes immunométriques ou méthodes directes (figure 04).

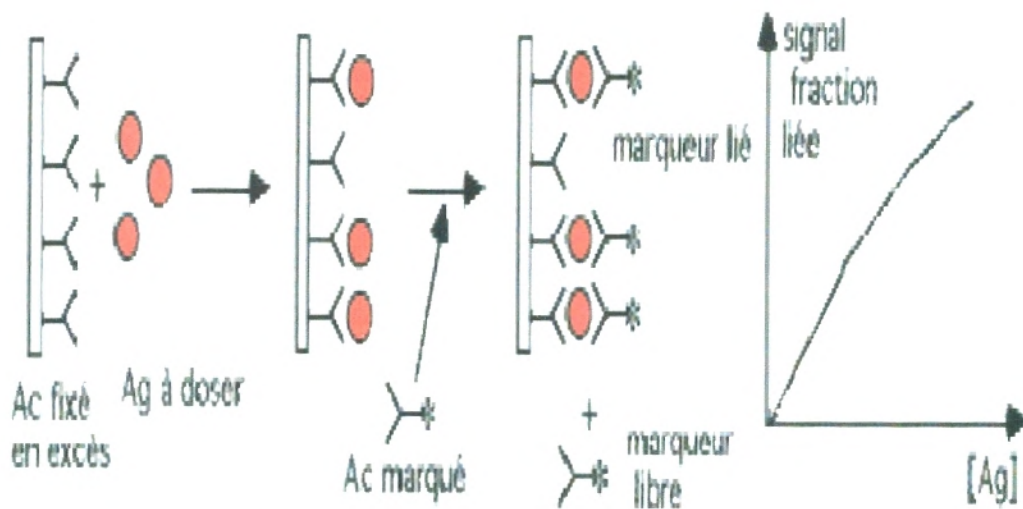


Figure 04: Dosages avec un excès de réactif

La totalité de l'antigène à doser se lie à l'anticorps fixé. Il est ensuite révélé par un anticorps marqué. On mesure la fraction liée qui augmente avec la concentration en antigène à doser (linéairement pour de faibles concentrations). Cette méthode est plus spécifique, car elle utilise deux épitopes (sites antigéniques) différents de l'antigène ; elle est donc inutilisable pour les haptènes. Elle est aussi plus sensible.

III.2.1.2. Dosages avec réactif limitant : méthodes par compétition ou méthodes indirectes (figure 05).

L'antigène à doser entre en compétition avec l'antigène marqué pour la liaison à l'anticorps ; la totalité des sites anticorps disponibles est liée. On mesure la fraction liée qui diminue exponentiellement avec la concentration en Ag à doser. On peut procéder en phase liquide homogène ou en phase solide hétérogène ; dans ce dernier cas, la séparation des fractions libre et liée est facilitée. Cette méthode s'applique à tous les antigènes quelle que soit leur taille.

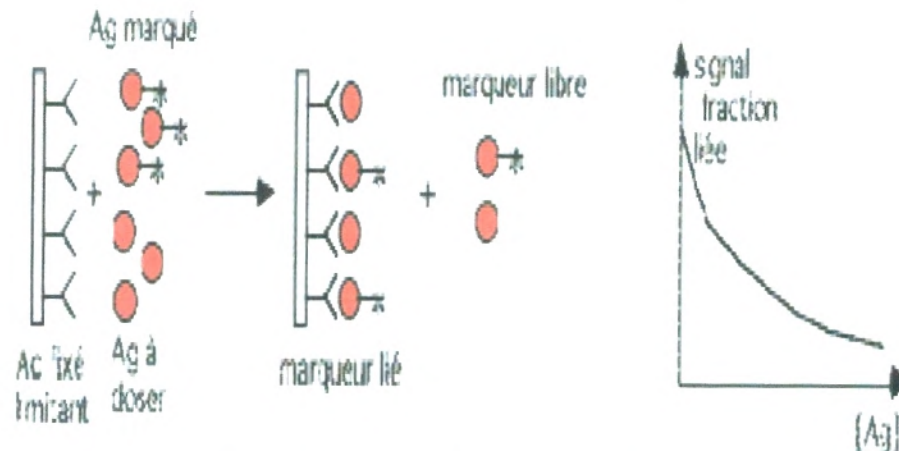


Figure 05: Dosages avec réactif limitant

III.3 Variations physiopathologique : (Izembart., 2003), (Fulla., 2003).

III.3.1. Variations physiologiques :

La concentration sérique des anti-Tg diminue au cours de la grossesse et augmente avec l'âge. La présence de ces auto-anticorps dans le sérum de sujets « sains » pourrait être annonciatrice, plusieurs années à l'avance, de la survenue d'une pathologie auto-immune.

III .3.2. Variations pathologiques :

Lors du suivi des cancers différenciés de la thyroïde après thyroïdectomie et, le plus souvent, iothérapie, les anticorps anti-Tg sont retrouvés dans le sérum de 20 à 40 % des patients atteints de cancers de la thyroïde. Lorsqu'ils sont présents, ils interfèrent avec le dosage de la thyroglobuline utilisée comme marqueur de suivi thérapeutique chez ces patients. Le plus souvent, ils entraînent une diminution de la concentration sérique de la thyroglobuline et sont donc responsables de faux négatifs dans la détection d'une récurrence du cancer.

L'évolution de la concentration sérique des anticorps peut également être un élément du suivi de ces patients : la disparition du tissu thyroïdien après chirurgie totale iothérapie doit s'accompagner d'une négativation des anticorps, négativation obtenue au bout de 2 à 3 ans. Toute élévation de leur concentration lors du suivi est un élément de moins bon pronostic et doit faire suspecter une récurrence.

Dans les pathologies thyroïdiennes auto-immunes, les anti-Tg sont positives dans environ 60 à 80 % des thyroïdites de Hashimoto et dans environ 30 % des cas de maladie de Basedow. Toutefois, ils sont présents moins fréquemment que les anti-TPO, ils apparaissent

plus tardivement et leur amplitude est moindre. C'est pourquoi le dosage des anti-Tg n'est indiqué qu'en seconde intention, si les anti-TPO sont négatifs (les anti-Tg ne seraient présents isolément que dans environ 5 à 10 % des cas).

III.4. Interférence de la thyroglobuline-anticorps :

L'interférence éventuelle des auto-anticorps anti-Tg est le problème le plus sérieux affectant les dosages de Tg. Aucune technique ne peut prétendre y être insensible, et l'interférence peut être tant « quantitative » que « qualitative », c'est-à-dire que même des taux très faibles en anticorps peuvent interférer.

Il n'existe néanmoins aucun seuil au-delà du quel on peut affirmer une interférence. L'interférence entraîne un risque de sous-estimation de la Tg avec les techniques IMA actuelles et un risque de sous ou sur estimation avec les anciennes méthodes compétitives. Comme pour la Tg, il existe de nombreuses trousse de dosages des auto-anticorps anti-Tg , dont certaines calibrées sur le Standard Medical Research Council (MRC) 65/93 et dont les seuils de discrimination diffèrent. Il est préconisé qu'un dosage d'auto-anticorps anti-Tg soit systématiquement associé à tout dosage de Tg.

À côté de leur rôle néfaste par interférence sur les dosages, les auto-anticorps anti-Tg peuvent également être considérés comme un marqueur tumoral de substitution en cas de Tg ininterprétable. La persistance des auto-anticorps anti-Tg, leur ascension ou réapparition lors du suivi d'un patient doivent être considérées comme marqueurs de maladie résiduelle ou de récurrence. À l'inverse, leur disparition est plutôt de bon pronostic (Fulla., 2003), (Immunoanal BiolSpec 2001).

Matériel et Méthodes

Ce travail a été réalisé au laboratoire du service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée avec des sujets atteints du cancer de la thyroïde ayant subi une thyroïdectomie puis une hospitalisation au service pour une irathérapie.

La période de recrutement des patients date depuis 2005 jusqu'à 2013.

I. Echantillonnage :

L'étude a porté sur un nombre de 316 patients. Les patients ont été recrutés grâce à un logiciel appelé NUCLEUS conçu spécialement pour répondre aux besoins variés et multiples du service dans le suivi des pathologies thyroïdiennes.

L'étude complémentaire des dossiers archivés nous a permis de compléter quelques données non mentionnées dans le système informatisé et par suite ne retenir que les patients répondants aux critères de sélection suivants :

I.1. Critères d'inclusion :

- Sujets ayant subi une thyroïdectomie totale ou partielle.
- Première hospitalisation après l'opération au service de la Médecine Nucléaire.
- Patients ayant subi une stimulation par la rhTSH dont le but d'augmenter la fixation d'iode.
- Première consultation après le traitement de défriénage (TSH supérieure à 100 ng/ mL).
- Sujets programmés pour un traitement à l'iode 131 sous forme de capsules.

I.2. Critères d'exclusion :

- Patient subissant une thyroïdectomie mais n'ayant pas donné suite à sa consultation.
- Patient absent lors de son rendez-vous de suivi.
- Patient dont le rendez-vous pour une irathérapie n'est pas encore parvenue.
- Sujets dont le prélèvement était non conforme au dosage : Sang coagulé, sérum hyperlipidémique et sérum hémolysé.
- Absence du résultat de l'un des dosages (TSH-Tg-ACT) :

Matériel et Méthodes

Ce travail a été réalisé au laboratoire du service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée avec des sujets atteints du cancer de la thyroïde ayant subi une thyroïdectomie puis une hospitalisation au service pour une iodothérapie.

La période de recrutement des patients date depuis 2005 jusqu'à 2013.

I. Echantillonnage :

L'étude a porté sur un nombre de 316 patients. Les patients ont été recrutés grâce à un logiciel appelé NUCLEUS conçu spécialement pour répondre aux besoins variés et multiples du service dans le suivi des pathologies thyroïdiennes.

L'étude complémentaire des dossiers archivés nous a permis de compléter quelques données non mentionnées dans le système informatisé et par suite ne retenir que les patients répondants aux critères de sélection suivants :

I.1. Critères d'inclusion :

- Sujets ayant subi une thyroïdectomie totale ou partielle.
- Première hospitalisation après l'opération au service de la Médecine Nucléaire.
- Patients ayant subi une stimulation par la rhTSH dont le but d'augmenter la fixation d'iode.
- Première consultation après le traitement de défriénage (TSH supérieure à 100 ng/ mL).
- Sujets programmés pour un traitement à l'iode ¹³¹ sous forme de capsules.

I.2. Critères d'exclusion :

- Patient subissant une thyroïdectomie mais n'ayant pas donné suite à sa consultation.
- Patient absent lors de son rendez-vous de suivi.
- Patient dont le rendez-vous pour une iodothérapie n'est pas encore parvenue.
- Sujets dont le prélèvement était non conforme au dosage : Sang coagulé, sérum hyperlipidémique et sérum hémolysé.
- Absence du résultat de l'un des dosages (TSH-Tg-ACT) :
- Résultat non conforme au contrôle de qualité du dosage
- Résultat des dosages ou l'un des dosages en cours

Seuls **246** patients ont répondu aux critères de sélection.

II. Protocoles d'étude :

Les patients sont recrutés le jour de leur rendez-vous au service de La Médecine Nucléaire du CHU-Tlemcen.

L'échantillon sanguin est recueilli dans des tubes à EDTA. Leurs nombres et volumes respectent les dosages prescrits. Ces tubes ont été centrifugés puis aliquotés dans des microtubes étiquetés au nom du patient, numéro de dossier, numéro de série et date de prélèvement. Ces microtubes ont été classés selon les actes demandés puis congelés.

Les échantillons ont été décongelés avant le dosage.

III. Dosage de la thyroglobuline:

Le kit thyroglobuline IRMA (CISBIO) est un test immunoradiométrique permettant le dosage de la thyroglobuline humaine circulante. Il utilise des anticorps monoclonaux sélectionnés pour leur reconnaissance de domaines de la thyroglobuline non reconnus par la majorité des auto-anticorps des patients, et permet ainsi un dosage fiable de la thyroglobuline, même en présence d'auto-anticorps.

III.1. Mode opératoire :

Le dosage est réalisé en plusieurs étapes, en effectuant un contrôle de qualité interne ; chaque sérum est dosé en double pour plus de précision. Le sérum de contrôle est traité comme échantillon et introduit dans le dosage pour vérifier l'exactitude.

L'ordre d'addition suivant des réactifs a été respecté:

- Distribuer 100 μ L de standards, de sérum de contrôle ou d'échantillons à doser dans les groupes de tubes revêtus correspondants.

- Ajouter 300 μ L de solution tampon dans tous les tubes, excepté les tubes T.

- Recouvrir les tubes avec du papier type Parafilm.

- Incuber 3 h sous agitation (400 rpm) à température ambiante

- Laver les tubes revêtus deux fois.

Laisser reposer les tubes pendant 2 minutes puis procéder à une aspiration finale qui doit être la plus complète possible afin de ne pas avoir de volume résiduel.

- Distribuer 400 μ L de traceur I 125 dans tous les tubes.

- Recouvrir les tubes avec du papier type Parafilm.

- Incuber 16 à 20 h à températures ambiantes.

- Laver les tubes revêtus deux fois.

- laisser pendant 2 minutes et ensuite aspirer complètement.

Remarque : L'obtention de résultats sûrs et reproductibles nécessite que les différentes étapes de lavage soient efficaces : l'ajout de la solution de lavage doit être effectué avec une puissance suffisante pour créer des turbulences dans le tube.

- Mesurer la radioactivité de la fraction liée à l'aide d'un compteur gamma réglé pour la mesure de l'iode 125.

IV. Dosage des anticorps Anti-HTg :(Kit BEKMAN COULTER)

Le dosage immuno radiométrique des anticorps anti-thyroglobuline humaine est un dosage de type sandwich.

Les échantillons ou les calibrateurs sont tout d'abord incubés dans des tubes recouvert de thyroglobuline humaine. Les auto-anticorps s'ils sont présents se lient à la HTg immobilisée sur les tubes. Après incubation, les tubes sont lavés et le traceur de la protéine A radiomarquée à l'iode 125 est ajouté. Après la seconde incubation les tubes sont lavés pour éliminer la protéine A marquée non fixé et la radioactivité liée est mesurée sur un compteur gamma.

La quantité de radioactivité est directement liée à la concentration d'anticorps de l'échantillon.

VI.1. Mode opératoire :

1. Dans les tubes recouverts d'anticorps on distribue successivement :
 - 500 µl de tampon.
 - 20 µl de calibrateur, de contrôle ou d'échantillonPuis agiter
2. Incuber 90 minutes à 18-25°C avec agitation(vitesse du plateau oscillant à 280 rpm).
3. Aspirer soigneusement le contenu de chaque tube, puis laver 3 fois avec 3ml de solution de lavage.
4. Après aspiration complète on distribue dans chaque tube 500µL de traceur.
5. On incube 60 minutes à 18-25°C avec agitation.
6. On aspire soigneusement le contenu de chaque tube.
7. Avec un compteur gamma on compte les cpm liés et les cpm totaux pendant une minute.

*Résultats et
Interprétations*

I. Incidence annuelle des carcinomes thyroïdiens :

L'incidence des carcinomes thyroïdiens durant les six dernières années enregistré au service Médecine nucléaire du CHU Tlemcen est représentée dans la figure 06. Nous remarquons une augmentation rapide du nombre annuel des cas de carcinome thyroïdien détectés depuis 2007, le nombre s'est multiplié d'un facteur de 2,74.

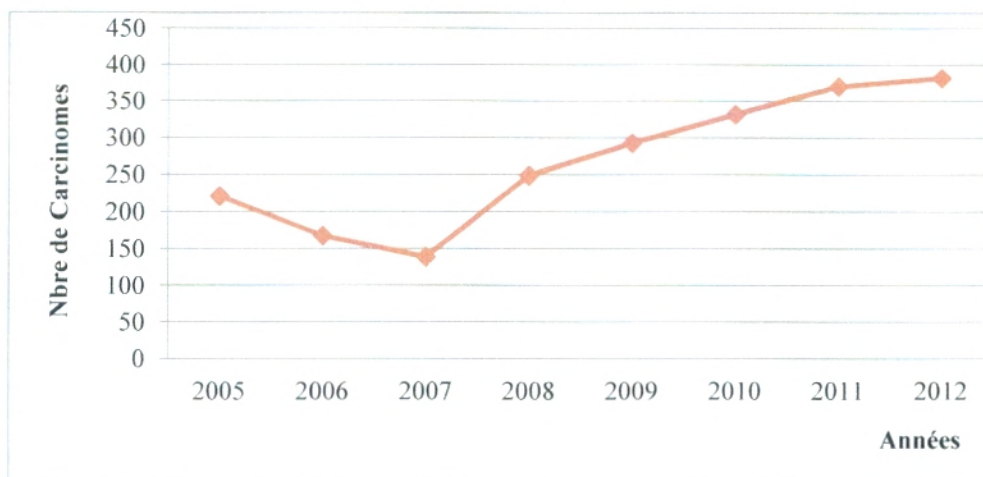


Figure 06 : Incidence des carcinomes thyroïdiens durant les six dernières années

II. Répartition de nombre de patients étudiés selon le sexe :

La répartition de nombre des patients étudiés selon le sexe est représentée dans la figure 07. L'analyse des résultats montre une nette dominance du cancer de la thyroïde chez les femmes que les hommes avec un pourcentage de 86% pour les femmes contre 14% pour les hommes.

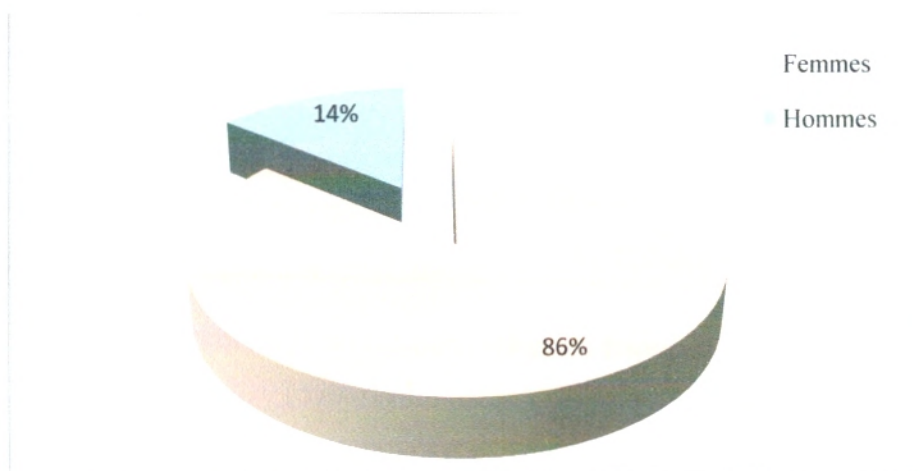


Figure 07 : Répartition des patients étudiés selon le sexe

VII. Interférence :

Le taux d'interférence dans le dosage de la Tg est représenté dans la figure 12. 10 patients parmi 49 ont une thyroglobuline négative en présence d'ACT. Ceci représente un taux non négligeable (20,40%) de l'interférence des anticorps anti thyroglobuline dans le dosage de la thyroglobuline.

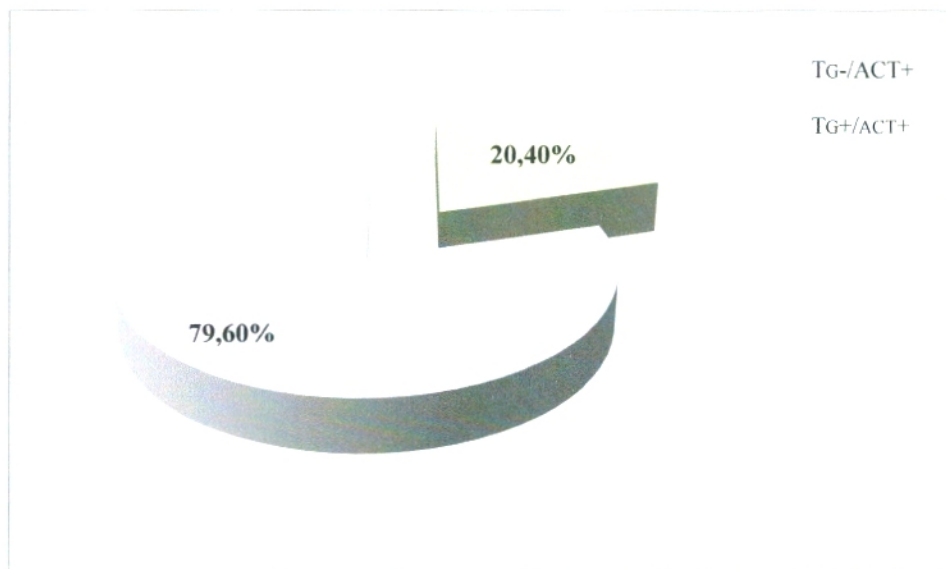


Figure 12 : Taux d'interférence dans le dosage de la Tg

Discussion

Nous nous intéressons au cours de cette étude à évaluer l'interférence des auto-anticorps et leur impacte dans la perturbation de la validation des résultats du dosage de la Tg. L'interprétation des résultats nous a permis de mettre au point l'état actuel du cancer thyroïdien dans la région ouest de l'Algérie puisque le service de la Médecine Nucléaire de Tlemcen assure le suivi des patients présentant des pathologies de la glande thyroïdienne de toute la région ouest et sud-ouest.

Les résultats de l'analyse des cancers thyroïdiens enregistrés depuis 2005 dans le fichier informatique de surveillance du service sont en accord avec les travaux de Goodman et de Franceschi qui montrent une augmentation rapide du nombre annuel des cas, manifestement en rapport avec l'amélioration de l'exhaustivité et du recrutement.

Le nombre des nouveaux cas enregistrés chaque année oscille entre 15 et 30 (Goodman, 1988) ; (Franceschi, 1993).

Les incidences annuelles observées dans le monde présentent parfois des différences notables ; ceci suggère l'intervention de facteurs de risque multiples encore mal connus, alimentaires, ethniques ou environnementaux. (Hundahl *et al.*, 1995).

Ainsi, les cancers de la thyroïde sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes quel que soit le type morphologique étudié avec un taux de 86% de la population étudiée. Colonna et collaborateurs, qui ont étudié ce phénomène en 1997, expliquent ceci par la prédisposition favorisée par la fragilité émotionnelle de la femme, par son activité hormonale en perpétuel changement et certainement l'aspect génétique. (Colonna et al ; 1997)

La répartition par classes d'âge nous a montré que la prévalence de la maladie est maximale chez les adultes dont l'âge est compris entre 30 ans et 60 ans, avec toutefois, une fréquence non négligeable chez les moins de trente ans. Ces résultats sont en accord avec les recherches de Vander *et al.*, (1968).

Le cancer thyroïdien est une maladie rare, puisqu'il représente moins de 1 % des causes de décès par cancer, mais il a la particularité d'atteindre le sujet jeune notamment l'enfant (Kilfoy *et al.*, 2009)

Le dosage sérique de la thyroglobuline est largement utilisé comme un marqueur tumoral pour la détection des récurrences et le suivi des cancers thyroïdiens différenciés.

Ce dosage montre le plus souvent une bonne corrélation entre les niveaux de Tg et la masse de tissu thyroïdien différencié présent. Mais il est à noter qu'il existe des problèmes analytiques dont les plus rencontrés sont la différence de standardisation, la sensibilité des techniques, la reproductibilité interséries, la présence de l'effet crochet, et bien évidemment l'interférence par les auto-anticorps.

Un taux d'ACT élevé après l'acte chirurgical ou la radiothérapie métabolique n'a rien d'exceptionnel en raison des dommages physiques causés au tissu thyroïdien ceci représente un taux non négligeable dans la population visé par notre étude et qui est de 24%. Par contre, il a été démontré que des taux indétectables ou en décroissance d'ACT après l'acte chirurgical semblent être de bon pronostic. A l'inverse, les taux d'ACT restant stables ou élevés chez des patients avec des reprises évolutives signeraient la persistance d'une stimulation antigénique en relation avec la présence de résidus thyroïdiens ectopiques (Ajay *et al.*, 1994).

Notre étude a démontré que le sexe et l'âge n'ont pas un impact significatif dans la présence de reliquats après le traitement freinateur qui suit la thyroïdectomie.

La présence fréquente d'autoanticorps anti-thyroglobuline (chez 24 % des patients) pose des problèmes d'interprétation du dosage de la thyroglobuline. Pour diminuer cette interférence, les industriels ont utilisé des anticorps monoclonaux ou des anticorps polyclonaux à plus forte affinité que les autoanticorps (Sapin., 1998) ; (Gaillard., 2000).

L'interférence des anticorps anti-Tg est le plus sérieux problème rencontré lors du dosage de la Tg. Les interférences des ACT dans le dosage immunoradiométrique de la Tg chez des patients ACT positif qui représente dans cette étude un ratio de 1 cas sur 5 suggèrent que les ACT devraient être dosés chez tous les patients traités pour CDT de façon à valider le dosage de la Tg (Mariott *et al.*, 1995).

Conclusion

Références bibliographique

1. Ajay K, Damyanti H, Usha S, Shubhada R, Usha V, Shyam M. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1994; vol 4 : 2 : 199-202.
2. Colonna1 M, P. Grosclaude2 et les membres du réseau Francim: analyse des données fournies par les Registres des cancers .1997
3. D'Herbomez M., Exploration biologique de l'auto-immunité thyroïdienne, *Biotribune* mars 2004 n° 9: 39-41.
4. Delisle MJ, Schwartz C, Theobald S, Maes B, Vaudrey C, Pochart J.M. Les cancers de la thyroïde. Intérêt d'un registre régional de 627
5. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, Mac Farlane GL The epidemiology of thyroid carcinoma. *Critical reviews oncogenesis* 1993 ; 4 (1) : 25-52.
6. Fulla Y. Autoanticorps des maladies auto-immunes de la thyroïde (anti-Tg, anti-TPO, anti-microsome, anti-récepteur de la TSH), *Encycl Med Biol*, Elsevier, Paris 2003.
7. *Immunoanal BiolSpec* 2001; Réflexions sur les problèmes posés par le dosage des autoanticopr thyroïdiens; 16 :350-2.4
8. Izembart M., Réflexions sur les problèmes posés par le dosage des autoanticorps thyroïdiens, *Immunoanal BiolSpéc* 2001; 16: 350-2.
9. Lebouleaux Sophie ; Prise en charge thérapeutique initiale, surveillance , traitement des métastase a distance (2009).
10. Mayer A ; Orgiazzi J, Auto-immunité et thyroïde; *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* **10-002-G-10**
11. Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B Cancer médullaire de la thyroïde Octobre 2007
12. Pérez-Martin A ; Physiologie de la glande thyroïde. *PCM2-MI6* (2007) 2.1-9
13. Vlaeminck.V-Guillem Structure et physiologie thyroïdiennes ;. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* **10-002-B-10**
14. Beaulieu.M; Dépistage des troubles de la thyroïde et des cancers thyroïdiens chez les adultes asymptotiques(1990) ch51.

15. Berges O ;Giraud P ; Dose de tolérance des tissus sains :Lthyroïde Cancer Radiothe (2010) 05.1-5
16. BIOMNIS 2012; Anticorps antithyroglobuline ; Précis de Biopathologie Analyse Médicale Spécialisée
17. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G *et al.* The Coloradothyroid disease prevalence study.*Arch Intern Med.*2000;160:526-34.
18. CHABRE Olivier ; Cancers de la thyroïde Avril 2003; S2. 210-229
19. Conférence de consensus :Prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. Société Française d'Endocrinologie (SFE)
20. Coppin J.P ;DeswartD ;Confiez votre thyroïde a l'homéopathie.(2008).05-01
21. Denoune.A ;Thyroïde et para-thyroïde (2009)
22. Endocrinol..Ann. Patients diagnostiqués traités et suivis par une même équipe multidisciplinaire . (Paris) 1996 ; 57: 41-49.
23. GAILLARD O.Lathyroglobuline.ImmunoanalBiolSpéc2000 ; 15 : 14-18.
24. Georges A , Corcuff J, Brossaud,J. Bordenave,L. Médecine Nucléaire 36 (2012) 24–28 Particularités méthodologiques et interprétation du dosage de thyroglobuline sérique.
25. Goodman MT, Yoshizawa C, Kolonel LN. Descriptiveepidemiology of thyroid cancer in Hawaiï. *Cancer* 1988 ; 61 : 1272-1281.
26. GULLO Giuseppe, TRM ; Echographie des glandes thyroïde et parathyroïdes (Octobre 2005).
27. Helfand N, Crapo LM: Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1990; 112: 840-849.
28. Hundahl SA, Fleming ID, FremgenAM, MenckHR. ANational CancerData Base report on 53 856 cases of thyroid carcinoma treated in theUS, 1985-1995. *Cancer* 1998;**83**:2638-48.
29. Izembart M. Haute Autorité de Santé (HAS) ; Guide sur La prise en charge du cancer de la thyroïde , Septembre 2010 ,

Annexes

Dosage de la thyroglobuline : (Kit CISBIO)**Principe :**

Les caractéristiques du kit thyroglobuline IRMA sont:

- Un mélange de quatre anticorps monoclonaux anti-thyroglobuline humaine est adsorbé sur les parois des tubes à hémolyse.

- Un cinquième anticorps monoclonal marqué à l'iode¹²⁵ est utilisé comme traceur pour la reconnaissance d'épitope différent de ceux reconnus par les anticorps fixés sur les tubes.

- Ces anticorps sont dirigés contre des zones épitopiques non reconnues par la majorité des auto-anticorps anti-thyroglobuline présents dans de nombreuses pathologies thyroïdiennes, évitant ainsi la nécessité d'un test de surcharge systématique.

- Après incubation des standards et des échantillons en présence d'un excès d'anticorps fixés sur les tubes, ainsi que d'un excès d'anticorps marqué, et élimination de la fraction libre par lavage, la mesure de l'activité liée au tube permet le calcul de la concentration en thyroglobuline.

Réactifs

Chaque trousse contient :

- Des tubes revêtus prêt à l'emploi, contenant des anticorps monoclonaux anti thyroglobuline fixé au fond du tube.

- Des antithyroglobuline 125 prêt a l'emploi, contenant des anticorps monoclonaux marqué a l'iode 125, dilué en tampon phosphate.

- Solution de lavage, liquide tampon imidazole concentré a pH 7,4 a diluer au 1/40 avec de l'eau distillé.

- Solution tampon, prête a l'emploi. Les dilutions éventuelles des échantillons ont été effectuées dans cette solution.

- Standards (S1-S7), prêt à l'emploi. C'est de la thyroglobuline humaine, diluée en tampon phosphate à pH 7,4.

Les concentrations indiquées sur chaque flacon sont les suivants :

0 - 0,2 - 1,5 – 5 – 15 – 50 – 200 – 500 ng/ ml

- Sérum de contrôle :(C1-C2), lyophilisés, à reconstitués avec 1 ml d'eau distillée.

Tableau 02: Schéma du mode opératoire

Tube	Standards (S1-S7) Contrôle (C1-C2) Echantillons μl	Solution tampon μl	Agitation incuber 3 heures à T° ambiante sous agitation 400 rpm Lavage 2 fois	Traceur 125 (R2) μl	Incubation pendant 16-20h à T° ambiante sans agitation Lavage 2 fois	Comptage
T	–	–		400		
Standards	100	300		400		
Contrôle échantillons	100	300		400		

I.3. Résultats :**• Préparation de la courbe étalon :**

Effectuer la moyenne du taux de comptage de chaque doublet. Calculer si nécessaire les pourcentages de liaison B/T (%).

Tracer la courbe sur du papier lin-log en portant en ordonnée les cpm ou les B/T (%) et en abscisse la concentration des standards.

La détermination de la concentration en thyroglobuline des échantillons se fait par interpolation des cpm ou des B/T (%).

• Limitation de la méthode :

Les échantillons présentant un trouble, une hémolyse, une hyperlipémie ou contenant de la fibrine peuvent donner des résultats inexacts.

Ne pas extrapoler les valeurs des échantillons au-delà du dernier standard. Diluer les échantillons et les redoser.

- Plateau oscillant
- Système d'aspiration
- Compteur gamma calibré pour l'iode 125

II.3. Mode opératoire :

Après avoir équilibrer les réactifs à la température du laboratoire, on procède a la préparation des réactifs (sérum de contrôle,solution de lavage) .

II .4. Résultats :

Les résultats sont déduits de la courbe standard par interpolation.