

5

REPUBLIQUE POPULAIRE DU BENIN
UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
1985

**L'INVOLUTION DE L'HYPERPLASIE THYROIDIENNE
PAR LE LIPIODOL CHEZ LA SOURIS ICR**

THESE

Présentée et soutenue publiquement
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE
(Diplôme d'état)

par
ARMANDE FLORE GANGBO

85 / 016

Promoteur : Docteur Raphaël DARBOUX
Directeur de thèse : Professeur Stanislas HAUMONT

REPUBLIQUE POPULAIRE DU BENIN
UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
1985

L'INVOLUTION DE L'HYPERPLASIE THYROIDIENNE PAR LE LIPIODOL CHEZ LA SOURIS ICR

THESE

Présentée et soutenue publiquement
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE
(Diplôme d'état)

par

ARMANDE FLORE GANGBO

Promoteur : Docteur Raphaël DARBOUX
Directeur de thèse : Professeur Stanislas HAUMONT

Université Nationale du Bénin

Faculté des Sciences de la Santé

Personnel de la Faculté

Doyen

Henry-Valère KINIFFO

Vice-Doyen

Léon Ayité MEDJI

Secrétaire principale

Prudencia ZINSOU

Secrétaire principal intérimaire

Honorat Flavien MENSAH

LISTE DU PERSONNEL ETABLI EN 1985.

PROFESSEURS

Vincent DAN	Pédiatrie et Génétique Médicale
Edouard GOUDOTE	Anatomie-Chirurgie
Henry-Valère KINIFFO	Pathologie Chirurgicale
Eusèbe Magloire ALIHONOU	Gynécologie-Obstétrique
Benoît Christophe SADELER	Parasitologie
Honoré ODOULAMI	Chirurgie Générale
Félix Adjai HAZOUME	Pédiatrie Génétique Médicale
Souleymane BASSADI	Ophtalmologie
Alexis HOUNTONDI	Médecine Interne
Léon Ayité MEDJI	Oto-Rhino-Laryngologie
Bruno MONTEIRO	Médecine Interne
René Gualbert AHYI	Psychiatrie
Nazaire PADONOU	Chirurgie Générale
César AKPO	Urologie
Yves Hilarion AGBOTON	Santé Publique
Théophile SODOGANDJI	Pharmacie
Béatrice AGUESSY	Gynécologie-Obstétrique

PROFESSEURS-ASSISTANTS

Comlan ADJIDO	Psychiatrie
Hippolyte AGBOTON	Cardiologie
Thérèse-Ange A.AGOSSOU	Psychiatrie
Cyrille AHOSSI	Microbiologie
Barthélemy Raphaël DARBOUX	Biologie Humaine
Florencia PADONOU	Dermatologie
Annette SCHWEICH	Physiologie
Théophile Kossi ZOHOUN	Santé Publique
Martin CHOBLI	Anesthésie-Réanimation
René PERRIN	Gynécologie-Obstétrique
Jean DAKPE	Anatomie
Achille MASSOUGBODJI	Parasitologie
Jean-François BERTHOLON	Physiologie
Germain OUSSA	Ophtalmologie
Louis APLOGAN	Pharmacie
Karl Augustin A. VOYEME	Chirurgie
Eliane AISSI YEHOUESSI	Parasitologie
André Coffi BIGOT	Hématologie
Bagnan Kemoko OSSENI	Chirurgie

PROFESSEURS STAGIAIRES

Sémiou LATOUNDI	Hématologie
Amidou BABA-MOUSSA	Pédiatrie

COLLABORATEURS NATIONAUX

PROFESSEURS

Jacques SETONDJI	Biochimie
Jean HOUNGBOSSA	Physio-Chimie
Georges ACCROMBESSI	Chimie Organique

PROFESSEURS ASSISTANTS

Ambaliou SANNI	Biochimie
Latifou OLATUNJI	Biophysique
Paulin YALO	Biostatistique
Pierrette do REGO	Biochimie

AUTRES INTERVENANTS

Eustache ALLARO	Gestion Hospitalière
Georges HAZOUME	Pharmacologie
Hospice AGBOTON	Soins infirmiers
Olivier JONHSON	Pathologie Chirurgicale
Sémiou BILEOMA	Gynécologie-Obstétrique

COLLABORATEURS EXTERIEURS

Georges DECLUME	Pharmacologie (Abidjan)
Etienne FROGE	Médecine Légale (Tours)
Humbert GIONO BARBER	Pharmacologie (Dakar)
Jean MENIER	Physiologie (Limoges)
Henri MOURAY	Biochimie (Tours)
Armand ROTHAN	Médecine du Travail (Tours)
Henri TOSSOU	Urologie
MANCIAUX	Pédiatrie Sociale (Paris)
SATGE	Néonatalogie(Paris)
Michel DUMAS	Neurologie (Limoges)
AUTRET	Neurologie (Tours)
Cyprien QUENUM	Anatomie Pathologique (Amiens)

DEDICACES

REPUBLIQUE POPULAIRE DU BENIN

UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

"Par délibération, la Faculté des Sciences de la Santé de l'UNB a arrêté que les opinions émises dans cette thèse n'engagent que son auteur."

Sans Toi Seigneur, ce travail n'aurait vu le jour et il n'aurait pu être réalisé. Que tous les jours de ma vie, je puisse Te louer et Te rendre grâce, Toi, mon espérance, ma force et mon salut.

A ma mère et à mon père.

Vous nous avez donné la vie et élevés dans la Foi et la dignité. Ce travail vous revient, il est à vous.

Piété filiale.

A ma soeur et à mes frères, Aurore, Wilfrid, Oswald et Nelson, que votre vie soit espérance et ardeur au travail.

Amour fraternel.

A toi Aimé.

Puisses-tu trouver dans ce travail tout l'amour que j'ai pour toi.

Tendresses infinies.

A mes futurs beaux-parents.

Toute mon affection.

A mes collègues de la Faculté des Sciences de la Santé, je souhaite une brillante carrière médicale.

Au Docteur Raphaël Darboux et à sa famille.

Profonde gratitude.

Au feu Professeur Comlan Alfred Quenum, à titre posthume

Pour le soutien et les encouragements qu'il m'a apportés dès le début du choix de mon sujet.

A tout le personnel de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou.

A tout le personnel du Laboratoire d'Histologie de l'Université Catholique de Louvain.

Sincères remerciements.

Au Docteur Many Marie-Christine.

Pour votre collaboration étroite.

Profonde reconnaissance.

Au Docteur Mahmoud Insaf.

Vous avez été une amie et une compagne tout au long de ce travail.

Toute mon affection.

Aux Professeurs

Henry Valère KINIFFO

Professeur de Pathologie Chirurgicale

Edouard GOUDOTE

Professeur d'Anatomie-Chirurgie

Magloire ALIHONOU

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Nazaire PADONOU

Professeur Agrégé de Chirurgie Générale

César AKPO

Professeur Agrégé d'Urologie

Vincent DAN

Professeur de Pédiatrie et de Génétique Médicale.

Félix Adjai HAZOUME

Professeur Agrégé de Pédiatrie

Benoit Christophe SADLER

Professeur de Parasitologie

Léon Ayité MEDJI

Professeur Agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie

Souleymane BASSABI

Professeur Agrégé d'Ophtalmologie

Bruno MONTEIRO

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Alexis HOUNTONDI

Professeur Agrégé de Médecine Interne

René Gualbert AYI

Professeur Agrégé de Psychiatrie

Isidore Sossa ZOHOUN

Professeur Agrégé d'Hématologie

Yves Hilarion AGBOTON

Professeur Agrégé de Santé Publique

Honoré ODOULAMI

Professeur Agrégé de Chirurgie Générale

Veillez accepter notre très sincère reconnaissance pour avoir contribué à notre formation.

Hommages respectueux.

Au Docteur Jean-François DENEUF

C'est l'occasion pour nous de vous exprimer nos remerciements pour vos conseils et suggestions; votre disponibilité permanente et vos critiques ont été d'un grand secours pour nous.

Sincère gratitude.

A Notre Maître de Thèse

Le Professeur Stanislas HAUMONT

Professeur d'Histologie.

Nous ne trouvons pas les mots suffisamment à la hauteur pour vous exprimer notre gratitude. Nous demeurerons émerveillée par vos qualités de coeur et de travail. Veuillez trouver ici, notre humble et infinie reconnaissance.

Aux membres du jury de notre thèse

Vous nous avez honorée en acceptant de nous juger.

Soyez assurés que vos critiques feront améliorer notre travail
et seront pour nous une source de progrès.

Respectueux Hommages.

Liste des abréviations utilisées

PREMIERE PARTIE : LA THYROÏDE NORMALE

<u>CHAPITRE I</u> : Morphologie.	2
<u>CHAPITRE II</u> : Cytophysiologie.	6
1. Structure et biosynthèse de la thyroglobuline.	6
2. Incorporation de l'iode et synthèse des hormones thyroïdiennes.	7
2.1. L'iode.	8
2.2. L'eau oxygénée.	9
2.3. La thyroperoxydase.	9
2.4. La formation des hormones thyroïdiennes.	9
3. Sécrétion hormonale.	10
3.1. La micropinocytose.	10
3.2. La macropinocytose.	11
3.3. L'hydrolyse de la thyroglobuline et la sécrétion hormonale.	12
4. Hétérogénéité morphologique et fonctionnelle de la thyroïde.	13
<u>CHAPITRE III</u> : Régulation de la sécrétion thyroïdienne.	15
1. Contrôle hormonal.	15
2. Contrôle nerveux.	18

DEUXIEME PARTIE : LE GOITRE NON TOXIQUE

<u>CHAPITRE I</u> : Pathogénie du goitre non toxique.	20
1. Définitions et types de goitres.	20
2. Etiologie du goitre non toxique.	21
2.1. La carence iodée.	21
2.2. Les goitrogènes alimentaires.	22
2.3. Les autres facteurs étiologiques.	22
3. Morphologie du goitre non toxique.	23
4. Physiopathologie du goitre non toxique.	24
4.1. Autorégulation.	24
4.2. Régulation par la TSH.	25
4.3. Effets de l'administration d'iode sur une glande carencée.	26

<u>CHAPITRE II</u> : Prophylaxie du goitre non toxique.	28
1. Epidémiologie.	28
2. Prophylaxie.	29
2.1. Les critères de prophylaxie.	29
2.2. La prophylaxie par addition d'iodure.	30
2.3. La prophylaxie par administration d'huile iodée.	32

TROISIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

<u>CHAPITRE I</u> : Matériel et méthodes.	36
---	----

<u>CHAPITRE II : Résultats.</u>	40
1. Effets des traitements sur la morphologie thyroïdienne.	40
2. Effets des traitements sur le poids glandulaire.	44
3. Effets des traitements sur le contenu de la glande en iode 127.	48
<u>CHAPITRE III : Discussion.</u>	50
<u>RESUME ET CONCLUSIONS</u>	62
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	66
<u>ICONOGRAPHIE</u>	92

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES.

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMP	: Adénosine monophosphate
ARN	: Acide ribonucléique
ATP	: Adénosine 5'-triphosphate
DIT	: 3,5-diiodotyrosine
FSH	: Follicle stimulating hormone
LID	: Low iodine diet
LH	: Luteinizing hormone
MID	: Moderate iodine diet
MIT	: 3-monoiodotyrosine
NAD(P)H	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
P.A.S.	: Periodic acid Schiff
PTU	: 6-n-propyl-2-thiouracile
R.E.L.	: Reticulum endoplasmique lisse
R.E.R.	: Reticulum endoplasmique rugueux
T ₃	: 3,3',5-triiodothyronine
T ₄	: 3,3',5,5'-tetraiodothyronine ou thyroxine
TRH	: Thyrotropin releasing hormone
TSH	: Thyroid stimulating hormone

PREMIERE PARTIE

LA THYROIDE NORMALE

CHAPITRE I : MORPHOLOGIE.

La thyroïde est une glande endocrine située dans le cou; elle est étroitement fixée aux faces antérieure et latérales de la trachée par du tissu conjonctif lâche. Chez la plupart des mammifères elle comporte deux lobes verticaux accolés aux parties latérales du larynx et de la trachée et réunis par un isthme, en rapport avec les deuxième et troisième anneaux trachéaux. Son poids varie chez l'homme entre 20 et 30 g.

La thyroïde est richement vascularisée et sa vascularisation est assurée par les deux artères thyroïdiennes supérieures, branches des carotides externes, et les deux artères thyroïdiennes inférieures, branches des sous-clavières, qui pénètrent dans la glande par le pôle supérieur et inférieur de chaque lobe. Les capillaires sont drainés par des veines qui aboutissent dans les jugulaires externes et dans la veine brachio-céphalique.

L'innervation dépend des systèmes sympathique et parasympathique. Les fibres sympathiques proviennent des ganglions cervicaux et les fibres parasympathiques proviennent du nerf vague.

La thyroïde est entourée d'une mince capsule fibreuse qui la pénètre et la divise en plusieurs lobules. Chaque lobule est formé de plusieurs follicules. Le follicule est l'unité morphologique et fonctionnelle du parenchyme thyroïdien.

Chaque follicule comporte une assise épithéliale et une cavité centrale (fig. 1). Dans l'assise épithéliale, on distingue deux

types cellulaires. Les cellules folliculaires vraies ou cellules A sont les plus fréquentes; leur hauteur varie entre 3 et 12 μm en fonction de leur état physiologique; en effet, elles sont plus hautes lorsque leur activité est intense alors qu'elles s'aplatissent quand elles sont inactives. Le deuxième type est composé de cellules parafolliculaires ou cellules C. La cavité centrale est remplie de colloïde, essentiellement composé de glycoprotéines dont la richesse en oses explique pourquoi le colloïde est P.A.S positif.

En dehors des follicules typiques la thyroïde de la plupart des mammifères renferme des follicules ou kystes des corps ultimobranchiaux (Calvert et Isler, 1970; Wollman et Nève, 1971a et b; Calvert, 1972a, 1972b et 1975). Leurs cellules, appelées cellules U, entourent une large lumière qui contient un matériel différent du colloïde et parfois des débris cellulaires. Elles possèdent un nombre considérable de desmosomes et leur cytoplasme est riche en tonofilaments organisés en amas. Certains follicules contiennent à la fois des cellules thyroïdiennes normales et des cellules U : ce sont les follicules mixtes (Calvert et Isler, 1970; Wollman et Nève, 1971a et b; Nève et Wollman, 1971; Calvert, 1972a et b).

Chez la souris, quelques follicules, les follicules de "second type" (fig. 2), comportent cinq types de cellules : des cellules folliculaires, des cellules parafolliculaires, des cellules U, des cellules ciliées et des cellules A.R. caractérisées par leur abondance en R.E.L., en mitochondries et en ribosomes libres (Wetzel et Wollman, 1969; Nève et Wollman, 1972; Zelander et Kirkeby, 1977).

La cellule thyroïdienne est polarisée (fig. 3). La membrane plasmique du pôle apical, qui limite la cavité folliculaire, est

hérissée de microvillosités dont le nombre et la taille sont le reflet de l'activité cellulaire; en effet, dans les larges follicules, peu actifs, le pôle cellulaire apical est presque lisse tandis qu'il est hérissé de très nombreuses microvillosités dans les petits follicules (Sobrinho-Simoês et Johannessen, 1981). Chez le rat normal, les microvillosités augmentent cinq fois la surface de la membrane apicale (Wollman et Loewenstein, 1973; Fujita, 1975). Lorsque la cellule thyroïdienne est stimulée par la TSH, son pôle apical (fig. 4) émet de véritables pseudopodes (Wetzel et coll., 1965; Seljelid et coll., 1970; Ketelbant-Balasse et coll., 1973). La membrane apicale forme aussi de petites invaginations lisses ou tapissées de spicules (Seljelid, 1967c). Le pôle apical peut être le siège d'implantations de cils (Klink et coll., 1970).

La membrane plasmique latérale est lisse. Elle est séparée de la membrane plasmique apicale par des complexes de jonction qui assurent la cohésion entre les cellules. Des jonctions serrées assurent l'étanchéité des espaces intercellulaires et empêchent le passage de la thyroglobuline entre les cellules (Tice et coll., 1975). Des jonctions communicantes se trouvent toujours sur les membranes plasmiques latérales (Tice et coll., 1976). Elles serviraient à synchroniser l'activité des différentes cellules d'un follicule.

La répartition des organites va de pair avec la polarisation cellulaire (Nève et Wollman, 1971). Près du pôle basal se situent le R.E.R. et le noyau, alors que le système de Golgi est localisé au-dessus du noyau. Les mitochondries sont réparties dans toute la cellule (Bernstein et Wollman, 1975 et 1976). Les lysosomes, localisés au pôle basal dans une cellule au repos, migrent vers le pôle apical après une stimulation par la TSH (Seljelid, 1967c; Woll-

man, 1969). Les microtubules longent les membranes latérales et apicale et sont souvent associés aux mitochondries et aux lysosomes (Nève et Wollman, 1971; Bernstein et Wollman, 1975).

Au pôle apical, on distingue deux types de vésicules : les premières sont petites, ont un diamètre de 0,14 μm et contiennent un matériel plus dense que le colloïde : ce sont les vésicules d'exocytose (Björkman et coll., 1976; Berg et coll., 1980). Elles renferment de la thyroglobuline nouvellement formée qui sera déversée dans la lumière folliculaire. Les autres sont des vésicules d'endocytose; parmi elles, les gouttelettes de colloïde incluses par macropinocytose ont un diamètre qui varie entre 0,2 et 3 μm (Wollman et coll., 1964; Seljelid et coll., 1970).

Comme toute glande endocrine, la thyroïde est richement vascularisée; la plus grande partie de la surface folliculaire basale est en contact étroit avec des capillaires (Fujita et Murakami, 1974; Wollman et coll., 1978), par l'intermédiaire d'une double membrane basale. La paroi de l'endothélium vasculaire (fig. 5) est percée de pores (Fujita, 1975; Bestetti et coll., 1977).

Les fibres nerveuses postganglionnaires cholinergiques et adrénergiques sont fréquentes (Melander et coll., 1974a et b; Tice et Creveling, 1975); elles innervent les vaisseaux. Quelques fibres nerveuses traversent la membrane basale et s'appliquent contre les cellules folliculaires (Tice et Creveling, 1975) ou contre les cellules C (Nunez et Gershon, 1978).

Les cellules C (fig. 6) sont plus allongées que les cellules folliculaires vraies et ne sont pas en rapport avec le colloïde. Leur cytoplasme est clair et leur noyau est volumineux; elles sécrètent la calcitonine contenue dans leurs granules denses.

CHAPITRE II : CYTOPHYSIOLOGIE.

L'hormonogénèse thyroïdienne comprend trois étapes : l'élaboration d'un précurseur, la thyroglobuline, l'incorporation de l'iode et la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La première et la troisième étapes sont intracellulaires, la deuxième est extracellulaire.

1. Structure et biosynthèse de la thyroglobuline.

La thyroglobuline est une macromolécule de forme ovoïde (Berg, 1975) qui comporte deux sous-unités identiques (Edelhoch, 1960; Edelhoch et Lippoldt, 1960; de Crombrughe et coll., 1966; Andreoli et coll., 1969), unies par des ponts disulfures et par des liaisons non covalentes (Edelhoch et coll., 1969; Edelhoch et Robbins, 1978). Elle a un coefficient de sédimentation 19S (Robbins et Rall, 1960) et un poids moléculaire de 670.000. La thyroglobuline représente 80% des protéines du colloïde (Robbins et Rall, 1960; Smeds, 1972b). D'autres iodoprotéines formées de plus de deux sous-unités ont été identifiées; la plus fréquente a un coefficient de sédimentation 27S (Robbins et coll., 1966; Roche et coll., 1968).

La thyroglobuline contient 10% de sucres (Spiro, 1965) répartis principalement dans deux types de chaînes d'oligosaccharides : les

7.

petites, riches en N-acétyl-glucosamine et en mannose (Arima et coll., 1972), et les grandes, plus complexes, contenant du galactose, du fucose et de l'acide sialique (Arima et Spiro, 1972 ; Yamamoto et coll., 1981).

La synthèse de la partie peptidique de la thyroglobuline se déroule selon le schéma classique décrit par Jamieson et Palade (1967a et b; 1968a et b) dans le pancréas exocrine : production de la chaîne peptidique dans le R.E.R., passage dans l'appareil de Golgi puis accumulation dans les vésicules d'exocytose.

La synthèse de la partie glucidique de la thyroglobuline s'effectue successivement au niveau du R.E.R., du R.E.L. et de l'appareil de Golgi et sa fixation à la chaîne peptidique s'effectue avant l'incorporation de l'iode (Spiro et Spiro, 1966; Vecchio et coll., 1971; Ekhölm et Björkman, 1972; Bouchilloux et coll., 1970; Chabaud et coll., 1974). Les unités glucidiques sont assemblées sur un phospholipide, puis transférées en bloc sur les radicaux asparagine de la chaîne peptidique; leurs extrémités libres sont ensuite remaniées (Godelaine et coll., 1981).

La thyroglobuline est transférée vers la lumière folliculaire (Nadler et coll., 1964; Ekhölm et Strandberg, 1968; Björkman et Ekhölm, 1973). La migration des vésicules d'exocytose dépend de l'intégrité des microtubules. La vinblastine, qui les détruit, inhibe le transport intracellulaire de la thyroglobuline et son exocytose dans le colloïde (Ericson, 1980).

2. Incorporation de l'iode et synthèse des hormones thyroïdiennes.

Après avoir été synthétisée et exocytée, la thyroglobuline est iodée : c'est le début de la synthèse des hormones thyroïdiennes;

celle-ci requiert trois substrats, la thyroglobuline, l'iode et l'eau oxygénée, et une enzyme, la thyroperoxydase.

2.1. L'iode.

L'iode est apporté principalement par l'alimentation; il peut être introduit dans l'organisme pour des raisons thérapeutiques ou diagnostiques. Son apport est donc exogène et il se trouve dans la circulation sanguine sous forme d'iodure. L'iodure sanguin peut cependant provenir de la dégradation des hormones thyroïdiennes par le foie.

La thyroïde est dotée d'une pompe à iodure qui effectue le transport de l'ion, de la circulation sanguine vers le colloïde, contre un gradient de concentration et de charge électrique. Elle nécessite de l'énergie (Wolff, 1964), produite par la transformation de l'ATP en ADP (Tyler et coll., 1968) en présence de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase (Wolff, 1964; Tyler et coll., 1968; Bagchi et Fawcett, 1973.)

L'activité de la pompe à iodure augmente sous l'action de la TSH (Fayet et Hosvepian, 1977) tandis qu'elle peut être inhibée par un excès d'iodure (Wolff, 1969) et par de multiples substances ou conditions qui interfèrent avec la production d'énergie (2,4-dinitrophénol ou baisse de la température) ou la libération d'énergie (ouabaine). L'inhibition peut aussi être compétitive, lorsque d'autres anions (perchlorate, technétate...) sont captés à la place de l'iodure.

La captation de l'iodure et son transport au pôle cellulaire apical sont très rapides puisque l'iode peut être repéré dans le colloïde 20 secondes après son injection (Ekhölm et Wollman, 1975).

2.2. L'eau oxygénée.

L'eau oxygénée est produite au niveau de la face externe de la membrane plasmique apicale (Björkman et coll., 1980 et 1981), qui contient la NAD(P)H-oxydase, enzyme transmembranaire nécessaire à sa production.

2.3. La thyroperoxydase.

La thyroperoxydase a été isolée (Taurog, 1970a; Pommier et coll., 1972) et l'analyse cytochimique a révélé sa présence au niveau de la membrane et des vésicules apicales (Tice et Wollman, 1974). Elle est donc synthétisée au niveau du R.E.R. et de l'appareil de Golgi puis transportée par les vésicules d'exocytose. Des études biochimiques récentes ont confirmé sa présence dans des vésicules microsomiales (Nakagawa et Ohtaki, 1983).

La thyroperoxydase a une triple fonction. Elle permet la transformation de l'iodure en iode moléculaire, la fixation de celui-ci sur les radicaux tyrosine de la thyroglobuline et le couplage des radicaux iodés.

Les inhibiteurs les plus puissants de la thyroperoxydase sont le cyanure, l'azide, le bisulfite et les antithyroïdiens, particulièrement le groupe des thionamides (Taurog, 1970b) dont les deux plus connus sont le MMI (1-méthyl-2-mercaptoimidazole) et le PTU.

2.4. La formation des hormones thyroïdiennes.

La fixation de l'iode dans la thyroglobuline se fait dans la lumière folliculaire; la preuve en a été faite par des études au-

toradiographiques (Nadler, 1974; Ekhölm et Wollman, 1975). Cette fixation se fait probablement à la face externe de la membrane apicale (Wollman et Ekhölm, 1981), là où se trouvent réunies la thyroperoxydase et l'eau oxygénée. L'iode se fixe sur les cycles aromatiques de la tyrosine; cette réaction est stimulée par la TSH (Ahn et Rosenberg, 1968). Il se forme alors de la MIT et de la DIT. Celles-ci sont ensuite couplées deux à deux pour former des thyronines, la T₃ et la T₄ (Harington et Pitt-Rivers, 1945; Pommier et coll., 1973; Nunez, 1980). Il a été démontré in vitro que la fixation de l'iode et le couplage des iodotyrosines ont lieu normalement dans la thyroglobuline complète et non pas dans ses sous-unités (Simon et coll., 1966). Elles ont cependant été obtenues avec de petits peptides de synthèse (Cahmann et coll., 1977).

La thyroglobuline iodée est stockée dans la lumière folliculaire. Elle doit être récupérée par la cellule pour que les hormones thyroïdiennes puissent être produites.

3. Sécrétion hormonale.

La récupération de la thyroglobuline ou endocytose se fait selon deux mécanismes, la micropinocytose et la macropinocytose.

3.1. La micropinocytose.

La micropinocytose a été décrite par Seljelid et coll. (1970). Des vésicules sont formées à partir d'invaginations de la membrane plasmique. Leur nombre augmente dans les glandes hyperplasiques et leur diamètre varie entre 0,06 et 0,3 µm. Leur contenu est moins dense que celui des vésicules d'exocytose. Leur membrane est lisse ou tapissée de spicules.

Les vésicules de micropinocytose migrent dans le cytoplasme, fusionnent entre elles ou avec des gouttelettes de colloïde avant de fusionner avec les lysosomes (Seljelid, 1967a et c; Deneff et Ekhölm, 1980).

La micropinocytose permet une endocytose continue. Elle serait sélective; la thyroglobuline récemment iodée, étant plus proche du pôle apical, serait la première endocytée (Schneider, 1964) et les molécules endocytées préférentiellement seraient aussi les plus iodées (Cortese et coll., 1976).

3.2. La macropinocytose.

La macropinocytose permet à la thyroïde de répondre à une stimulation par la TSH. La cellule émet alors de larges pseudopodes, préférentiellement aux bords latéraux du pôle apical. Le nombre et la taille des pseudopodes varient selon le degré de cette stimulation (Ketelbant-Balasse et coll., 1973 et 1976).

La matrice des pseudopodes est homogène; elle ne contient que des ribosomes libres, des microfilaments d'actine (Gabrion et coll., 1980) et de rares microtubules (Seljelid, 1967c; Ericson et Engström, 1978). Le pseudopode englobe une portion de colloïde pour former une gouttelette dont le diamètre varie entre 0,2 et 3 μm (Seljelid, 1967a, b et c; Nève et Dumont, 1970a et b) et dont le contenu, P.A.S. positif, a la densité du colloïde. La gouttelette de colloïde s'enfonce ensuite dans le cytoplasme pour fusionner avec les lysosomes (Seljelid, 1967d et e).

La macropinocytose n'intéresse pas la thyroglobuline nouvellement synthétisée; elle prélève uniquement la thyroglobuline située dans le colloïde à quelques microns de l'apex des cellules thyroïdiennes (Ring et coll., 1981; Ericson et coll., 1983).

La macropinocytose requiert l'intégrité des microfilaments, car elle est inhibée par la cytochalasine B, et des microtubules, car elle est inhibée par la vinblastine (Nève et coll., 1972; Wolff et Williams, 1973). Ces microfilaments contiennent entre autres des protéines contractiles telles que la myosine et l'actine. L'actine est normalement localisée dans les microvillosités et sous la membrane plasmique; elle est redistribuée dans les pseudopodes, sous l'influence de la TSH (Gabrion et coll., 1980).

Inévitablement, l'endocytose prélève une quantité importante de membrane. Ce prélèvement est compensé. En effet, en fusionnant avec la membrane apicale, les vésicules d'exocytose y ajoutent une surface membranaire équivalente à celle qui est prélevée par les vésicules d'endocytose (Ericson et Johanson, 1977; Ericson et coll., 1980).

3.3. L'hydrolyse de la thyroglobuline et la sécrétion hormonale.

La stimulation de la thyroïde provoque la migration des lysosomes primaires, du pôle basal vers le pôle apical (Wollman et coll. 1964; Seljelid, 1967c) et leur fusion avec les gouttelettes de colloïde (Seljelid, 1967d; Kawada et coll., 1975). Dans les lysosomes secondaires ou phagolysosomes ainsi formés, la thyroglobuline est exposée aux enzymes lysosomiales (Wollman et Spicer, 1963). L'hydrolyse libère les hormones thyroïdiennes T₄ et T₃, ainsi qu'un isomère inactif de la T₃, la "reverse T₃" (Chopra, 1976). La MIT et la DIT non couplées sont rapidement soumises à l'action d'une désiodase cellulaire (Greer et Grimm, 1968). L'iodure récupéré est réutilisé en grande partie par la cellule.

Les hormones thyroïdiennes gagnent le sang probablement par

diffusion; elles se lient de façon réversible à des protéines vectrices : la T_4 est véhiculée par une α -globuline, la "thyroxine binding globulin" ou TBG (Gordon et coll., 1952), par une préalbumine, la "thyroxine binding prealbumin" ou TBPA et par l'albumine; la T_3 est véhiculée par deux protéines : la TBG et l'albumine (Ingbar, 1963). La concentration sanguine en hormones libres est très réduite : 0,03% de la T_4 (Woeber et Ingbar, 1968) et 0,3% de la T_3 (Woeber et coll., 1970). Seule cette fraction libre agit sur les organes cibles, via les récepteurs localisés sur la membrane plasmique (Rao et coll., 1976; Pliam et Goldfine, 1977), dans le cytosol, dans le noyau (Oppenheimer et coll., 1972; Samuels et Tsai, 1973) ou sur la membrane interne des mitochondries (Sterling et coll., 1977 et 1978).

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans la croissance et le développement de l'organisme, dans le métabolisme énergétique cellulaire et dans la synthèse des protéines et de l'ARN (Tata et coll., 1963; Frieden, 1967).

4. Hétérogénéité morphologique et fonctionnelle de la thyroïde.

L'hétérogénéité morphologique de la glande thyroïde est interfolliculaire et intrafolliculaire.

La morphologie et l'état fonctionnel des follicules varient au sein d'une même glande; les plus grands follicules, situés en périphérie du lobe ou au niveau de l'isthme (Nadler et coll., 1954), contiennent de la thyroglobuline 12S, 19S et 27S et libèrent lentement leurs hormones iodées (Triantaphyllidis et Verne, 1963). Par contre, les petits follicules situés au centre des lobes ne contiennent que de la thyroglobuline 19S (Smets, 1972a); ils sont

plus actifs que les grands et libèrent rapidement leurs hormones iodées.

L'hétérogénéité est aussi intrafolliculaire; lorsqu'on injecte de l'iode radioactif à un animal, il ne diffuse pas immédiatement dans toute la lumière du follicule; il est d'abord situé en périphérie. Ce marquage en anneau a été décrit par Loewenstein et Wollman (1970 et 1973) et par Studer et coll. (1974).

Les études cinétiques de marquage et d'analyse de la sécrétion glandulaire ont démontré l'hétérogénéité fonctionnelle de la glande. Elles ont permis de définir deux compartiments différents : l'un où le renouvellement de l'iode est rapide et l'autre où le renouvellement est lent (Beckers et coll., 1964; Schneider, 1964).

Le lien entre l'hétérogénéité morphologique, inter- et intra-folliculaire, et la compartimentalisation fonctionnelle n'est pas connu. Le compartiment d'iode à renouvellement rapide pourrait être celui de la thyroglobuline récemment synthétisée et localisée en périphérie des lumières folliculaires. Le compartiment de l'iode à renouvellement lent serait alors celui de la thyroglobuline plus ancienne, située au centre du colloïde, peu disponible et libérée plus lentement.

CHAPITRE III : REGULATION DE LA SECRETION THYROIDIENNE.

La sécrétion des hormones thyroïdiennes est sous contrôle hormonal et nerveux.

1. Contrôle hormonal.

La fonction thyroïdienne est essentiellement contrôlée par la TSH, produite par les cellules basophiles thyrotropes du lobe antérieur de l'hypophyse. C'est une glycoprotéine de PM 28.000, constituée de deux sous-unités : la sous-unité α est identique à celle de la LH et de la FSH; la sous-unité β confère à l'hormone sa spécificité biologique et immunologique (Cornell et Pierce, 1973).

La TSH se fixe de façon réversible sur les sites récepteurs spécifiques, glycoprotéiques et gangliosidiques, localisés à la face externe de la membrane plasmique des cellules thyroïdiennes; cette fixation est spécifiquement bloquée par le propranolol (Onaya et Solomon, 1969). L'occupation des sites par l'hormone provoque la stimulation rapide d'une enzyme membranaire, l'adényl-cyclase, qui transforme l'ATP en AMP cyclique. L'AMP cyclique intracellulaire joue un rôle de médiateur; il se lie au site régulateur des kinases, libérant ainsi leurs sous-unités catalytiques qui induisent la phosphorylation de protéines (Dumont et coll., 1978). Ce rôle de "second messenger" a été démontré dans la thyroïde. En effet, sous l'influence de la TSH, la production d'AMP cyclique à

partir de l'ATP augmente dans des broyats (Zor et coll., 1969) ou dans des tranches de thyroïdes (Ketelbant-Balasse et coll., 1976); l'injection de dibutyryl-AMP cyclique reproduit la plupart des effets cytologiques de la TSH (Ahn et coll., 1969; Nève et Dumont, 1970b; Ketelbant-Balasse et coll., 1976). Par contre, les prostaglandines E (Burke, 1970) et les méthylxanthines inhibent cette influence de la TSH en bloquant la phosphodiesterase, enzyme qui dégrade l'AMP cyclique.

La TSH agit sur la cellule thyroïdienne de plusieurs façons. Le tableau I, emprunté à Tong (1974), donne le détail et la chronologie de ses effets. Les premiers se situent dans des délais extrêmement brefs et permettent la libération des réserves que la cellule possède. Les seconds, un peu plus tardifs, permettent la reconstitution de ces réserves. Les troisièmes enfin, beaucoup plus durables, augmentent la possibilité de synthèse en favorisant la multiplication cellulaire.

La sécrétion de la TSH est sous la dépendance de la TRH, hormone synthétisée par des neurones peptidergiques de l'hypothalamus, puis libérée dans le système porte hypophysaire.

La TRH agit sur les cellules basophiles thyroïotropes de l'adénohypophyse. Elle stimule la sécrétion de la TSH en se liant aux récepteurs membranaires, ce qui active l'adénylcyclase, provoque l'accumulation d'AMP cyclique et la libération de TSH (Labrie et coll., 1979). La somatostatine inhibe l'accumulation d'AMP cyclique dans les cellules hypophysaires et empêche ainsi la libération de TSH malgré leur stimulation par la TRH (Siler et coll., 1974; Borgeat et coll., 1974). Le nombre des récepteurs membranaires à la TRH dans la cellule hypophysaire est sous contrôle hormonal. Il augmente sous l'influence des oestrogènes et diminue sous l'influence des hormones thyroïdiennes (Labrie et coll., 1979).

TABLEAU I

Réponses thyroïdiennes à une injection de TSH

<u>Réponse</u>	<u>Délai</u>
Augmentation d'iode organifié, de T ₃ et de T ₄	2 min
Augmentation de l'activité de l'adénylcyclase	3 min
Augmentation de l'endocytose	5 min
Augmentation des taux glandulaire et sanguin de T ₃ et de T ₄ libres	10 min
Augmentation de l'oxydation du glucose en CO ₂	15 min
Augmentation du quotient respiratoire	30 min
Augmentation de l'incorporation de ³² P dans l'ARN	1 h
Augmentation de l'incorporation de ¹⁴ C-uridine dans l'ARN	2 h
Augmentation du volume nucléaire	2 h
Diminution du rapport I ⁻ thyroïdien / I ⁻ sanguin	3 h
Augmentation de la quantité d'ARN	6 h
Augmentation du rapport I ⁻ thyroïdien / I ⁻ sanguin	10 h
Augmentation de l'incorporation des ¹⁴ C-acides aminés dans les protéines	15 h
Augmentation de l'incorporation des ¹⁴ C-acides aminés dans la thyroglobuline	24 h
Augmentation de la quantité totale d'ADN	2 j
Augmentation de l'activité mitotique	2 j

D'après Tong W. (1974)

Les neurones hypothalamiques qui produisent la TRH sont à leur tour contrôlés par d'autres neurones excitables par différents stimuli : le froid augmente la sécrétion de la TRH, le stress la diminue. Ils sont aussi influencés par la concentration sanguine en hormones thyroïdiennes libres. Celles-ci inhibent la sécrétion de la TRH par une rétroaction négative (Utsumi et coll., 1977). En effet, de faibles doses journalières de T₃ (15 µg) ou de T₄ (60 µg) suffisent pour inhiber la réponse de la TSH à la TRH, même si leur taux sanguin n'augmente pas de façon significative (Snyder et Utiger, 1972). Cependant, selon Bowers et coll. (1968), l'inhibition de la TRH par la T₃ au niveau des cellules thyrotropes, serait due à la synthèse d'une protéine (U factor) qui, en se combinant à la TRH, la détruirait.

2. Contrôle nerveux.

Les cellules thyroïdiennes sont sous l'influence de fibres nerveuses antagonistes adrénérgiques et cholinérgiques.

Le système nerveux sympathique agit directement sur les cellules par ses terminaisons nerveuses intrathyroïdiennes; sa stimulation libère la noradrénaline qui stimule la fonction thyroïdienne via l'AMP cyclique, en se fixant sur les récepteurs adrénérgiques de la membrane plasmique (Melander et coll., 1975).

Lorsque la sécrétion de TSH est bloquée par la T₄, les catécholamines induisent chez la souris la formation de vésicules d'endocytose et élèvent le taux du PBI (Melander et coll., 1972).

Certains auteurs ont décrit des terminaisons nerveuses cholinérgiques à proximité des cellules thyroïdiennes (Melander et Sandler, 1979; Van Sande et coll., 1980). L'acétylcholine inhibe la sécrétion de la thyroïde.

DEUXIEME PARTIE

LE GOITRE NON TOXIQUE

CHAPITRE I : PATHOGENIE DU GOITRE NON TOXIQUE.
--

1. Définitions et types de goitres.

Le goitre est une augmentation diffuse ou nodulaire, symétrique ou assymétrique de la thyroïde. Il est non toxique lorsqu'il est associé à un état euthyroïdien (goitre simple) ou à un état hypothyroïdien. Il est toxique lorsqu'il est associé à une sécrétion anormale d'hormones thyroïdiennes et à une élévation de leur taux plasmatique libre.

Dans la maladie de Graves-Basedow, le goitre est d'origine immunitaire; il est provoqué par des immunoglobulines G, détectables dans le sérum des basedowiens (Madec et coll., 1983) et dirigées contre le récepteur membranaire de la TSH dont elles reproduisent les effets sur les principales fonctions thyroïdiennes. Le Jod Basedow est un goitre toxique provoqué par un excès d'iode.

Le goitre peut provenir d'une inflammation aiguë, subaiguë ou chronique. La thyroïdite aiguë purulente est causée par des virus, des bactéries, l'iode radioactif ou par un mécanisme autoimmunitaire. La thyroïdite subaiguë de De Quervain est d'origine immunitaire ou virale et est caractérisée morphologiquement par une inflammation granulomateuse. La thyroïdite chronique de Hashimoto, caractérisée par la présence de centres germinatifs, est causée par des anticorps dirigés contre les cellules thyroïdiennes.

Le goitre néoplasique regroupe les tumeurs bénignes de la thy-

toïde, ou adénomes, et les tumeurs malignes, ou carcinomes; celles-ci peuvent être papillaires, folliculaires, médullaires (cellules C) ou anaplasiques.

2. Etiologie du goitre non toxique.

Différents facteurs interviennent dans la genèse du goitre non toxique.

2.1. La carence iodée.

Bien que des médecins de l'Egypte ancienne aient déjà administré des algues et des éponges desséchées à des goitreux, la relation nette entre le manque d'iode et la formation du goitre non toxique n'a été clairement établie qu'en 1909 par Marine.

Les besoins journaliers de l'adulte sont estimés entre 150 et 300 μg (National Research Council Food and Nutrition Board, 1948); or l'alimentation constitue la principale source d'apport iodé. Sa concentration dépend du taux d'iode dans le sol et dans l'eau. Dans certaines régions, le sol et la végétation sont dépourvus d'iode parce que celui-ci a été éliminé par la décrue des eaux après les glaciations (Kelly et Snedden, 1960).

Dans les régions d'endémie goitreuse où, le plus souvent, les populations sont très pauvres et dont l'alimentation est peu variée (De Visscher et coll., 1961), l'ingestion d'iode est faible, moins de 50 μg par jour; elle peut atteindre des valeurs très basses, inférieures à 10 μg par jour (Choufoer et coll., 1963).

Les effets d'une carence en iode peuvent-être aggravés par les conditions physiologiques, telles que la croissance et la grossesse, ou par des traitements anticonceptionnels.

2.2. Les goitrogènes alimentaires.

Certains auteurs ont constaté que la sévérité du goitre et la fréquence du crétinisme n'étaient pas uniquement en rapport avec le niveau de la carence iodée mais étaient inégalement réparties dans une population goitreuse. Ils en ont déduit l'existence de goitrogènes alimentaires.

C'est ainsi que le manioc, féculent abondamment consommé au nord du Kivu (République du Zaïre) et dans d'autres pays tropicaux, a été reconnu comme un goitrogène alimentaire. Des études faites au Zaïre (Delange et Ermans, 1971), au Nigeria (Epkechi et coll., 1966; Epkechi, 1973) et au Cameroun (Aquaron, 1977) ont démontré que les taux sanguins et urinaires de thiocyanate sont anormalement élevés dans les populations consommant du manioc. Expérimentalement on induit un effet antithyroïdien certain chez des rats nourris avec ce féculent (Van Der Velden et coll., 1973; Ermans et coll., 1980).

Le chou et plusieurs ions comme le fluor, le chlore et le calcium sont également goitrogènes. Des facteurs goitrogènes existeraient en outre dans les eaux polluées : le clostridium perfringens aurait un pouvoir thyréostimulant (Macchia et coll., 1967).

2.3. Les autres facteurs étiologiques.

La malnutrition protéino-calorique peut être impliquée dans la

génèse du goitre non toxique; elle entraîne en effet une profonde altération du métabolisme de l'iode dans chacun de ses compartiments et une chute brutale de la production hépatique de la TBPA, du fait de la carence en acides aminés (Ingenbleek, 1977).

Bien que rarement, des erreurs métaboliques, d'origine probablement génétique, peuvent provoquer un goitre hypothyroïdien; elles intéressent n'importe quelle étape enzymatique de la synthèse hormonale. Leur transmission est autosomiale et récessive.

Certains goitres sporadiques sont provoqués par des immunoglobulines particulières dont le seul effet est d'induire une hyperplasie glandulaire.

3. Morphologie du goitre non toxique.

Le goitre non toxique, induit par carence iodée, est, si l'on accepte la définition de Studer et Ramelli (1982), lentement progressif, diffus ou nodulaire; il résulte d'une multiplication excessive des cellules épithéliales avec naissance de nouveaux follicules, de structure et de fonction variables.

L'augmentation de l'activité glandulaire est la conséquence évidente de la carence iodée (Denef et coll., 1980) puisque cette dernière stimule l'axe hypophysothyroïdien provoquant alors une sécrétion accrue de la TSH. La sensibilité de la cellule thyroïdienne à la TSH augmente (Bray, 1968) et est à l'origine de l'hyperplasie glandulaire. Les vaisseaux se multiplient et se dilatent (Wollman et coll., 1978; Denef et coll., 1981). Le colloïde est résorbé; la lumière folliculaire se rétrécit.

L'accroissement de la glande lors d'une carence iodée provient donc de la prolifération cellulaire et vasculaire (Wollman et coll., 1978); elle est spécifique à la thyroïde.

Chez l'homme adulte l'hyperplasie du goitre simple est le plus souvent nodulaire; expérimentalement, elle est plutôt diffuse. Selon Studer et coll. (1974), le goitre multinodulaire serait la conséquence d'une succession de périodes d'hyperplasie et d'involution glandulaires; la formation de septa conjonctifs serait en fait une fibrose cicatricielle, secondaire à la nécrose hémorragique de follicules.

L'hétérogénéité fonctionnelle et morphologique est accentuée dans le goitre nodulaire. Des techniques autoradiographiques ont révélé l'existence de nodules froids sans marquage radioactif, d'où le métabolisme iodé est exclu, et des nodules radioactifs (Taylor, 1960; Miller et coll., 1967). Une telle hétérogénéité résulterait soit d'une perte de coordination entre les différentes fonctions thyroïdiennes, l'endocytose et l'exocytose par exemple (Studer et Ramelli, 1982), soit d'une origine polyclonale des follicules thyroïdiens (Peter et coll., 1982).

4. Physiopathologie du goitre non toxique.

La réponse de la glande à une carence iodée fait intervenir deux types de mécanismes. Les mécanismes indépendants de la TSH ou autorégulateurs se déclenchent au début de la carence (Sidney et Ingbar, 1972). Les mécanismes liés à la TSH interviennent lorsque la carence est très grave ou de longue durée; parmi ceux-ci, certains sont précoces et d'autres sont tardifs.

4.1. Autorégulation.

Lors d'une carence iodée, les mécanismes autorégulateurs indui-

sent une augmentation du transport de l'iodure, même chez les animaux hypophysectomisés (Sidney et Ingbar, 1972), une sensibilité plus importante de la cellule thyroïdienne à la TSH (Bray, 1968), et une sécrétion préférentielle de la T_3 (Greer et coll., 1968), biologiquement plus active que la T_4 .

Les mécanismes autorégulateurs sont mal connus; un composé organique iodé intrathyroïdien pourrait intervenir (Van Sande et coll., 1975).

4.2. Régulation par la TSH.

Si la carence iodée est accentuée, la TSH est stimulée; il s'en suit une augmentation de l'activité peroxydasique dans chaque cellule (Fragu et Nataf, 1976). La pompe à iodure est activée (Hildebrandt et Halmi, 1981). La sécrétion hormonale augmente particulièrement à partir du compartiment à renouvellement rapide. Ce mécanisme permet le plus souvent de maintenir des taux hormonaux suffisants ou à la limite inférieure de la normale et l'hypothyroïdie est évitée.

Lorsque la carence s'aggrave, l'iode est séquestré dans le compartiment à renouvellement lent, composé de protéines différentes de la thyroglobuline et résistantes à l'hydrolyse (Van Middelsworth et Murphy, 1970; Studer et coll., 1974; Haeberli et coll., 1975 et 1979). Parmi les modifications quantitatives et qualitatives qui surviennent alors, on peut citer : la diminution globale de la T_3 et de la T_4 dans la thyroglobuline; la production préférentielle de la MIT (Beckers, 1963; de Crombrughe et coll., 1967); l'augmentation relative de la T_3 dans le sang, par couplage préférentiel entre la MIT et la DIT et par la conversion périphérique

de la T_4 en T_3 (Greer et coll., 1968); la diminution rapide de la T_4 dans le sang (Studer et coll., 1974; Deneff et coll., 1981).

Ces différentes adaptations permettent d'éviter l'hypothyroïdie sauf lorsque la carence est très grave. Une telle aggravation s'observe surtout avec les substances qui bloquent le transport de l'iode comme le perchlorate et le thiocyanate, ou inhibent la fixation de l'iode comme le PTU.

4.3. Effets de l'administration d'iode sur une glande carencée.

L'administration d'iode induit des effets qui varient en fonction de la dose, de la durée mais aussi de l'état fonctionnel de la glande car une même dose d'iode, sans effet sur une thyroïde normale, peut devenir excessive pour une glande carencée où le transport de l'iode est accéléré.

Dans des thyroïdes normales ou carencées, l'iode à faible dose stimule la synthèse hormonale tandis qu'à forte dose, il l'inhibe (Nagataki, 1974). L'excès d'iode inhibe la transformation de l'iode en iode moléculaire et la fixation de l'iode sur la thyroglobuline; c'est "l'effet Wolff-Chaikoff" (1948). Il est temporaire. Si l'administration d'iode est poursuivie, la glande échappe à cet effet en réduisant par un mécanisme autorégulateur, indépendant de la TSH, le transport de l'iode (Braverman et Ingbar, 1963).

Dans une glande hyperactive, l'excès d'iode bloque aussi la sécrétion hormonale (Greer et De Groot, 1956); c'est pour cela qu'on l'utilise pour traiter la maladie de Graves-Basedow.

L'excès d'iode interfère avec différentes fonctions de la cellule thyroïdienne. Il empêche l'accumulation d'AMP cyclique en ré-

ponse à la TSH (Van Sande et coll., 1975; Filetti et Rapoport, 1983) et inhibe la synthèse protéique (Filetti et Rapoport, 1984), l'endocytose (Yamamoto et coll., 1972; Shimizu et Shishiba, 1975) et l'hydrolyse de la thyroglobuline (Takeuchi et coll., 1970; Pisarev et Altschuler, 1973; Starling et Hopps, 1980). Ces effets ne surviennent pas en présence d'antithyroïdiens et font donc intervenir un composé iodé organique.

CHAPITRE II : PROPHYLAXIE DU GOITRE NON TOXIQUE.
--

1. Epidémiologie.

Sur le plan épidémiologique, le goitre non toxique, le plus souvent simple, est dit endémique lorsqu'il atteint 10% au moins de la population. Il est dit sporadique lorsqu'il atteint moins de 10%. Pour apprécier son importance clinique, on utilise la classification de Perez et coll. (1960), modifiée par la P.A.H.O. - Pan American Health Organization - en 1963 (Pretell et coll., 1969), qui distingue : le groupe Oa, sans goitre; le groupe Ob, avec un petit goitre décelable seulement à la palpation; le groupe I, avec un goitre visible lorsque le cou est en hyperextension; le groupe II, où le goitre est visible lorsque le cou est en position normale; le groupe III, où le goitre est visible à distance; le groupe IV, dont le goitre est volumineux.

Le goitre non toxique est petit et diffus avant la puberté et chez la femme enceinte. Avant la puberté, sa fréquence est identique dans les deux sexes. Après la puberté, le goitre est plus souvent nodulaire et plus fréquent chez la femme que chez l'homme. Il est ubiquitaire et atteint près de 200 millions de personnes dans le monde (Kelly et Snedden, 1960); le crétinisme et les autres incapacités qu'il entraîne exigent qu'on lui accorde une attention particulière.

Sa répartition est très inégale. Au Soudan par exemple, dans la province de Darfur, sa prévalence chez les enfants en âge d'école atteint 87,6% dans les villages autour de Shakshako; par contre elle atteint à peine 13,5% à Port-Soudan, capitale de la province (Eltom et coll., 1984).

En République Populaire du Bénin, on n'a aucune idée précise ni de la prévalence, ni de la sévérité du goitre non toxique. En période coloniale, selon les rapports médicaux établis par la France pour les pays tropicaux, le taux de morbidité et la prévalence du goitre non toxique étaient faibles. La cause en était sans doute le peu d'efficacité des enquêtes sanitaires, car les goitreux, en général des femmes ayant dépassé la quarantaine, ne se présentaient pas aux centres de santé; cette absence était due en grande partie à la faiblesse des infrastructures de l'époque. La tentation était alors grande de conclure que, pour nos populations, le goitre ne posait pas un problème de santé publique. Or, dans la région de Bassila par exemple et au marché de Ketao, sur la frontière entre le Bénin et le Togo, on rencontre fréquemment des femmes dont le goitre est au stade III ou IV.

2. Prophylaxie.

2.1. Les critères de prophylaxie.

Si la prévalence dépasse 10%, l'affection doit être considérée comme un problème de santé publique (Stanbury et coll., 1974), justiciable d'un programme prophylactique.

La recherche de la carence en iode comme facteur étiologique nécessite la détermination de son taux d'excrétion urinaire pen-

dant 24 heures. Cette détermination permet d'apprécier le degré de sévérité du goitre. Dans les goitres de type I, l'excrétion urinaire est inférieure à 50 μg par 24 heures. Dans les goitres de type II, elle est comprise entre 25 et 50 μg . Dans les goitres de type III, elle est inférieure à 25 μg et le risque de crétinisme endémique est important. L'évaluation de l'endémicité nécessite aussi le dosage de la T_4 et de la T_3 libres dans le sang et l'estimation de la captation de l'iode par la glandes en 24 heures.

L'apport iodé est la meilleure arme prophylactique dans les régions d'endémie goitreuse. Il se fait par addition d'iodure dans l'alimentation ou par injection intramusculaire d'une huile iodée. Il est clair que cette mesure prophylactique aura aussi un effet curatif chez les individus porteurs de goitre.

2.2. La prophylaxie par addition d'iodure.

Plusieurs tentatives d'addition d'iodure dans l'alimentation ont été faites. Aux Pays-Bas l'iodure a été ajouté au pain; au Mexique on l'a incorporé aux bonbons donnés aux enfants; en certains endroits, on a tenté d'introduire l'iodure dans les réseaux d'adduction d'eau; ailleurs, on s'est servi de chocolat, de lait, ou de comprimés iodés. Mais l'addition d'iodure dans le sel apparaît comme la méthode la plus pratique, à condition qu'elle soit correctement utilisée. Sa généralisation demande cependant qu'une série de règles soit élaborées qui tiennent compte des variations possibles du sel iodé lors de ses manipulations (Stanbury et coll., 1974). L'iodure et l'iodate de sodium ou de potassium sont les formes chimiques les plus fréquemment utilisées. Les taux d'enrichissement varient d'un pays à l'autre : une partie pour

10.000 aux USA, pour 25.000 en Finlande, pour 66.000 au Mexique, pour 100.000 en Yougoslavie et pour 200.000 en Pologne. Pour un Yougoslave consommant 5 g de sel par jour, cet enrichissement fournit 50 µg d'iode.

L'addition d'iodure au sel a donné de bons résultats dans les zones d'endémie. La Suisse était au début du siècle le pays européen où la surdi-mutité était la plus importante puisqu'on dénombreait 245 cas pour 100.000 habitants, 45% de ces cas étant d'origine hypothyroïdienne. La prophylaxie par l'iodure, introduite dès 1922, a provoqué un recul considérable de cette affection (Nicod, 1953), voire sa disparition complète dans certaines régions.

A Sarawak en Malaisie, la prévalence du goitre a été réduite de moitié, neuf mois après l'introduction d'iodure dans l'eau de boisson (Maberly et coll., 1981).

En Finlande, après 30 ans de prophylaxie iodée la prévalence a diminué de 15-30% à 1-4%, la captation thyroïdienne des goitreux a diminué de 62 à 28% et l'excrétion urinaire d'iode par jour est passée de 45 à 250 µg (Lamberg et coll., 1981).

Mais la prophylaxie du goitre n'est pas encore réalisée dans certains pays du Moyen-Orient, dans certaines régions de l'Himalaya et dans plusieurs pays africains, pour diverses raisons. Parfois les programmes d'incorporation d'iode rencontrent la résistance des fabricants de sel ou du corps médical qui craint une augmentation de l'incidence de la thyrotoxicose. Parfois cette prophylaxie n'est pas considérée comme une priorité sanitaire. Parfois la distribution du sel iodé se heurte à des difficultés. Notons aussi que la prophylaxie du goitre par addition d'iodure au sel n'est pas possible chez des patients cardiaques qui suivent un régime désodé.

2.3. La prophylaxie par administration d'huile iodée.

Ce type de prophylaxie est réalisé en injectant, par voie intramusculaire, tous les trois ou quatre ans, un mélange d'huiles végétales contenant 38 à 48% d'iode. Ce mélange est visqueux et se résorbe très lentement.

L'injection d'huile iodée a été largement utilisée en Nouvelle-Guinée (Henessy, 1964), au Pérou (Pretell et coll., 1969), en Grèce (Malamos et coll., 1970), au Zaïre (Thilly et coll., 1973 et 1980; Lagasse et coll., 1980) et en Malaisie (Maberly et coll., 1982). Les résultats des diverses enquêtes épidémiologiques réalisées après l'introduction du traitement vont tous dans le même sens; ils sont cependant difficilement comparables parce que les conditions dans lesquelles ces enquêtes ont été faites sont très variables. On peut malgré cela faire nôtres les conclusions de Hetzel et coll. (1980).

1°) L'utilisation d'huile iodée est efficace pour réduire la fréquence du goitre endémique, pour réduire la taille des goitres et pour prévenir l'apparition de goitres chez des personnes à risque.

2°) Dans les conditions économiques actuelles, une prophylaxie à l'huile iodée peut se faire au coût approximatif de 30 fr. CFA par personne et par an.

3°) Les déficiences neuromotrices, physiques et psychologiques majeures, associées au goitre endémique, peuvent être prévenues à condition que l'huile iodée soit administrée avant la conception.

4°) Pratiquement, l'administration d'huile iodée n'entraîne aucune complication. Une thyrotoxicose peut cependant survenir chez

des porteurs de larges goitres multinodulaires; lorsqu'elle se produit, elle répond aux traitements habituels. Elle n'a pas été observée dans les campagnes prophylactiques réalisées à grande échelle.

5°) L'utilisation d'huile iodée se justifie particulièrement dans les régions où l'usage de sel iodé n'est pas possible pour des raisons économiques ou sociales.

6°) L'administration orale d'huile iodée a déjà été essayée. Une fraction importante de l'iode est immédiatement excrétée et le taux urinaire journalier est inconstant. Cette alternative mérite cependant d'être plus largement expérimentée car l'administration par voie orale réduirait considérablement le coût de la prophylaxie du goitre endémique.

TROISIEME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

L'étude du goitre endémique, de son étiologie et de son traitement a fait l'objet de nombreuses recherches. Plusieurs travaux traitent des modifications morphologiques et fonctionnelles au cours de l'hyperplasie thyroïdienne et de son involution induite par l'iodure de sodium ou de potassium (Belshaw et Becker, 1973; Many, 1982).

Au cours de cette décennie, l'injection intramusculaire d'huile iodée dans les régions d'endémie goitreuse et à haut risque de crétinisme a été largement utilisée parce qu'elle était, pour diverses raisons, considérée comme une méthode prophylactique de choix. Cependant, aucune étude expérimentale n'a été entreprise pour démontrer l'inocuité de cette méthode prophylactique. Dès lors, nous nous sommes intéressés aux effets immédiats de l'huile iodée sur la thyroïde hyperplasique de la souris.

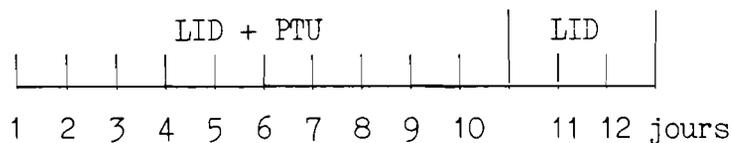
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES.

Toutes nos souris étaient mâles, de souche ICR (Institute für Zuchthygiene, Zurich, Suisse), âgées de six à huit semaines et pesant environ 30 grammes. Nous les avons réparties en plusieurs groupes; le groupe contrôle n'a subi aucun traitement et reçoit à volonté une nourriture qui contient environ 1,7 mg/kg d'iode. Tous les autres groupes ont subi un traitement goitrogène; ils ont été soumis, pendant dix jours, à un régime carencé en iode (LID : consommation journalière inférieure à 0,1 µg d'iode; Remington, Animalabo, Bruxelles) et additionné de 0,25% de 6-n-propyl-2-thiouracile (PTU; Sigma, St Louis, USA). Parmi eux, le groupe I reçoit LID pendant deux jours, puis est sacrifié. Le groupe II reçoit LID pendant deux jours, puis une injection intramusculaire unique d'huile iodée (lipiodol). Le lipiodol est dilué dans de l'huile d'arachide stérilisée pendant 12 heures afin de faire varier la dose d'iode entre 10 et 2.500 µg par ml. Le groupe III reçoit LID pendant deux jours, puis une injection intrapéritonéale unique de NaI en solution aqueuse, dont la dose varie entre 10 et 1.000 µg. Le groupe IV reçoit, pendant deux jours, un régime qui permet l'absorption d'1 µg d'iode (MID) par jour puis une injection intramusculaire unique de lipiodol préparé comme ci-dessus, la dose d'iode variant entre 10 et 1.000 µg. Ces traitements sont résumés dans le tableau II. Après l'injection iodée, les animaux sont maintenus sous LID. Ils sont pesés puis sacrifiés par dislocation

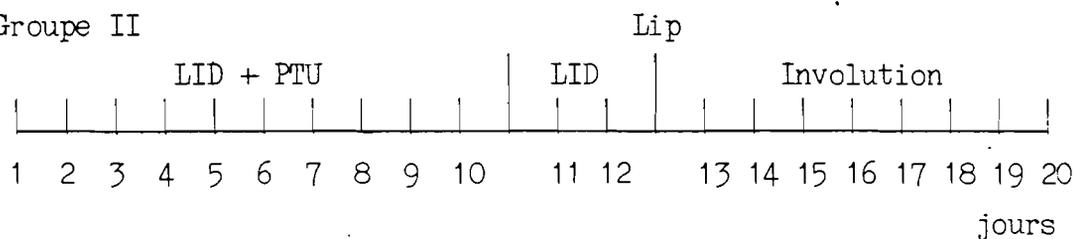
cervicale 1, 2, 4 ou 8 jours après le traitement iodé, pour le groupe II, 1 ou 4 jours après le traitement iodé pour les groupes III et IV.

TABLEAU II

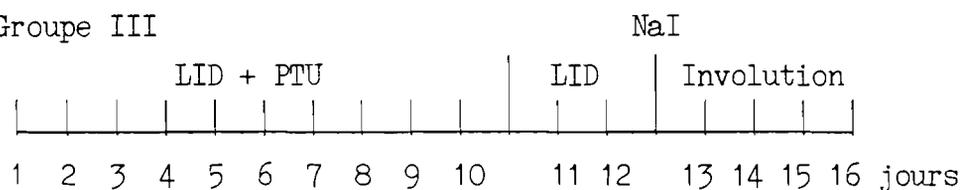
Groupe I



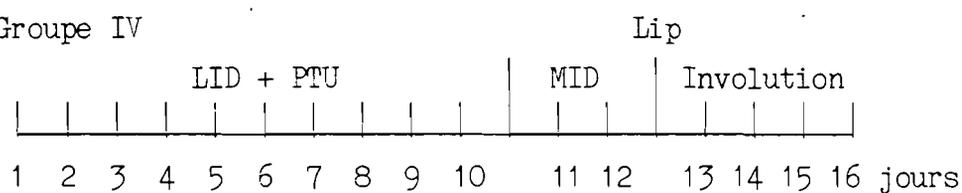
Groupe II



Groupe III



Groupe IV



La trachée et la thyroïde ont été rapidement prélevées en bloc; la trachée a ensuite été sectionnée longitudinalement dans du sérum physiologique. Le lobe thyroïdien droit a été fixé au Bouin

puis enrobé à la paraffine. Une fois sur deux, le lobe gauche a été disséqué dans du glutaraldéhyde (Taab, Reading, Angleterre) dilué à 2,5% dans du tampon cacodylate 0,1 M (pH 7,4) et contenant 0,04% de CaCl_2 . L'osmolarité du tampon est portée à 270 mOsm/l en ajoutant du saccharose. Le lobe a ensuite été séché sur du papier filtre, pesé, puis fixé 2 heures dans du glutaraldéhyde et rincé trois fois pendant 10 minutes dans le même tampon. Il est postfixé pendant une heure au tétroxyde d'osmium (Merck, Darmstadt, Allemagne) dilué à 1% dans le tampon cacodylate dépourvu de saccharose, rincé trois fois pendant 10 minutes dans ce tampon, déshydraté dans des alcools de degré croissant et enrobé au LX-112 (Ladd, USA).

Lorsque le lobe gauche n'est pas disséqué dans du glutaraldéhyde, il est rapidement congelé dans de l'azote liquide et conservé au surgélateur jusqu'à son utilisation pour le dosage de l'iode stable.

Chez les animaux des groupes II et III, le muscle au point d'injection, le foie, la rate, un rein, un poumon, une glande sous-maxillaire, le coeur, l'oesophage, l'intestin et un fragment de peau ont été prélevés, fixés dans le Bouin et enrobés à la paraffine.

Certains animaux du groupe contrôle ont été fixés par perfusion, après anesthésie à l'éther. Pour cela, la paroi thoracique est découpée puis le ventricule gauche est cathétérisé et l'oreillette droite est ouverte. L'animal est perfusé, sous une pression de 100 mmHg, avec du sérum physiologique pendant une minute puis avec du glutaraldéhyde 2,5% pendant trois minutes. La thyroïde est ensuite disséquée, pesée, et traitée comme décrit ci-dessus.

Pour analyser les effets des différents traitements, nous avons utilisé diverses techniques morphologiques et dosé l'iode 127 .

Techniques morphologiques.

La plupart des pièces enrobées à la paraffine ont été débitées en coupes sériées de 5 μm . Une coupe sur 10 pour les thyroïdes et une coupe sur 20 pour les autres organes, ont été traitées au P.A.S. ou colorées à l'hémalum-éosine-safran, puis montées au baume de Canada.

Les pièces enrobées au LX-112 ont été débitées en coupes de 0,5 μm , colorées au bleu de toluidine 1% et montées au DPX.

Les coupes ultrafines de 30 nm, réalisées à partir des mêmes pièces, ont été montées sur des grilles de cuivre puis colorées à l'acétate d'uranyle (Watson, 1958) et au citrate de plomb (Reynolds, 1963). Elles ont été examinées au microscope électronique Philips EM 300, à 60 Kv.

Dosage de l'iode 127 .

Le dosage de l'iode 127 a été fait selon une méthode classique décrite par Beckers (1963). Cette méthode est basée sur la vitesse de la transformation d'un sel cérique jaune en sel cérique incolore en présence d'acide arsénieux. Cette réaction est catalysée par la présence de petites quantités d'iodure. La méthode est automatisée (Autoanalyzer TMI, Technicon Instruments, New-York, USA).

Analyse statistique.

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes \pm l'erreur standard. Le test de t de Student a été utilisé pour comparer les poids absolus et relatifs des glandes chez les souris ayant reçu 10 μg , 500 μg et 1.000 μg et sacrifiées 1 ou 4 jours après le traitement. L'analyse de variance, suivie du test de Fisher, a été employée pour rechercher les différences entre les effets des traitements sur le contenu glandulaire en iode stable.

CHAPITRE II : RESULTATS.

1. Effets des traitements sur la morphologie thyroïdienne.

Groupe I : Hyperplasie sans traitement iodé (Planche IV).

Lorsque la thyroïde est hyperplasique (fig. 7), les vaisseaux sont largement dilatés. Dans les follicules, le colloïde a disparu et les lumières sont réduites à de minces fentes. L'assise épithéliale est composée de hautes cellules cylindriques. Le R.E.R. est abondant et ses citernes sont parfois dilatées; le système de Golgi possède de nombreux dictyosomes (fig. 8) parfois entourés de vésicules dont la paroi est tapissée de spicules. Les lysosomes sont abondants (fig. 9) et répartis dans toute la cellule. Les mitochondries sont parfois augmentées de volume. Certaines cellules possèdent des microcavités (fig. 10) dont le contenu est comparable à celui du R.E.R. et dont la paroi est garnie de microvillosités. La membrane plasmique basale (fig. 11) est très sinueuse et l'espace qui la sépare des capillaires est très élargi.

Groupe II : Hyperplasie + lipiodol (Planches V à XII).

Un et deux jours après l'injection, la glande (fig. 12) est composée de follicules dont la lumière est plus large que celle de follicules hyperplasiques. Le contenu de cette lumière est très

variable. Parfois (fig. 13) la lumière est vide, parfois elle contient un matériel comparable au colloïde d'un follicule normal; la plupart des follicules sont remplis de débris nécrotiques dont la quantité est indépendante de la dose d'iode administrée. L'assise épithéliale (fig. 14) est irrégulière et forme parfois des saillies pseudopapillaires dans la lumière. Elle contient de multiples microfollicules. D'un point de vue cytologique (fig. 15), le R.E.R. est toujours engorgé, les lysosomes sont nombreux et on trouve fréquemment des microcavités. Les vaisseaux sont peu dilatés et le tissu interstitiel est le siège d'une réaction inflammatoire, localisée ou diffuse, particulièrement importante avec la dose d'iode de 2.500 µg. Les artères sont normales.

Quatre jours après l'injection, les lumières folliculaires sont larges (fig. 16). Toutes sont remplies de colloïde uniformément dense. Presque tous les follicules contiennent de nombreuses cellules nécrotiques. Les cellules de l'assise épithéliale sont cubiques. Leur activité est intense puisque de nombreux lysosomes sont situés à leur pôle apical (fig. 17). Le cytoplasme contient beaucoup de gouttelettes lipidiques.

Dans ce groupe expérimental la réaction inflammatoire est intense. Elle est très souvent diffuse, infiltrant le tissu interstitiel, l'épithélium glandulaire et la lumière des follicules, au point de détruire l'architecture glandulaire (fig. 18). Elle est habituelle dans une glande hyperplasique où l'involution est induite par l'iodure et vraisemblablement due à la nécrose.

Le lésion la plus caractéristique dans ce groupe est l'artérite thyroïdienne. Elle atteint de façon préférentielle les branches artérielles situées dans les septa conjonctifs (fig. 19) et, moins

souvent, les artérioles du parenchyme thyroïdien. Cette artérite s'accompagne fréquemment de nécrose fibrinoïde (fig. 20). Les cellules musculaires lisses de la média sont dissociées et détruites (fig. 21). En de nombreux endroits, l'endothélium est soulevé et l'intima est considérablement élargie (fig. 22). La lame élastique interne est altérée (figs. 22 et 23); elle est gonflée et ses fibrilles sont séparées les unes des autres. Les cellules endothéliales sont dissociées et la rupture de leurs jonctions ménage dans l'endothélium de larges brèches (fig. 23) ou des pertuis (fig. 24) par où s'insinuent des cellules inflammatoires.

L'infiltrat inflammatoire est de type mixte (fig. 25). Les polynucléaires neutrophiles (fig. 26) prédominent, mais on y trouve aussi des macrophages (fig. 27), des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles (fig. 28).

L'inflammation diffuse et l'artérite sont spécifiquement thyroïdiennes. Pour le prouver, nous les avons recherchées dans divers organes débités en coupes sériées. Il n'y a pas d'infiltrat et il n'existe d'artérite ni dans la parathyroïde, toute proche cependant de la thyroïde, ni dans le poumon (fig. 29), le coeur (fig. 30), le rein (fig. 31), la rate, l'oesophage, l'intestin grêle, le foie, la peau et la sous-maxillaire. Dans le muscle, on trouve uniquement une réaction inflammatoire à l'endroit de l'injection (fig. 32). Elle forme une sorte de granulome autour de quelques gouttelettes lipidiques et est composée de polynucléaires neutrophiles et de macrophages dont certains ont formé des amas épithélioïdes (fig. 33). Les cellules musculaires lésées sont remplacées par des myoblastes (fig. 34).

L'inflammation thyroïdienne a été retrouvée chez tous les animaux, quelle que soit la dose de lipiodol administrée. Son intensité était indépendante de la dose; par contre l'inflammation diffuse semblait toujours plus importante lorsqu'il existait en même temps de l'artérite. Celle-ci a été constatée chez 56% des animaux.

Huit jours après l'injection, l'aspect de la thyroïde est très semblable à celui observé à quatre jours. Chez la plupart des animaux sa structure est profondément modifiée par l'infiltrat inflammatoire. La nécrose reste importante. L'artérite a été retrouvée chez 50% des animaux.

Groupe III : Hyperplasie + NaI (Planche XIII).

Un jour après l'injection, la glande (fig. 35) est composée de follicules dont la lumière est plus large que celle de follicules hyperplasiques. Elle contient parfois du colloïde. La plupart des follicules sont remplis de débris nécrotiques dont la quantité est indépendante de la dose d'iode administrée. L'assise épithéliale est régulière. Il existe un infiltrat inflammatoire mais il est beaucoup moins important que dans le groupe précédent et habituellement limité au tissu interstitiel. Les artères sont normales.

Quatre jours après l'injection (fig. 36), l'involution de l'hyperplasie est plus prononcée qu'à un jour et l'infiltrat inflammatoire est plus important. Tous les follicules sont remplis de colloïde et contiennent encore des débris nécrotiques. Les artères sont normales.

Groupe IV : Hyperplasie + MID 2 jours + lipiodol (Planche XIV).

Un jour et quatre jours après l'injection, quelle que soit la dose utilisée (10 µg, 500 µg, 1.000 µg), l'aspect de la thyroïde est proche de la normale (fig. 37). Les follicules sont larges, remplis de colloïde; l'assise épithéliale est cubique. Il n'y a pas de nécrose. Le tissu interstitiel est peu abondant et dépourvu d'infiltrat inflammatoire. Les artères sont normales au jour 1 mais on retrouve de l'artérite au jour 4 chez quelques animaux.

2. Effets des traitements sur le poids glandulaire.

Le traitement hyperplasique (Groupe I) triple le poids relatif de la thyroïde. L'injection d'huile iodée ne le modifie guère après un jour (tableau III). Après quatre jours, ce poids relatif diminue mais reste significativement plus élevé que chez les contrôles. Il ne diffère pas de celui qui a été calculé pour les glandes hyperplasiques, sauf pour la dose de 500 µg.

Lorsque l'involution est induite par l'iodure de sodium (Groupe III), le poids relatif est déjà significativement différent du poids des glandes hyperplasiques après un jour (tableau IV). Après quatre jours, il est proche de celui des contrôles. La dose injectée ne semble pas influencer l'effet du traitement.

Lorsque l'involution de l'hyperplasie est induite par un régime contenant une dose modérée en iode, avant le traitement au lipiodol riche en iode (tableau V), le poids glandulaire est inférieur à celui des glandes hyperplasiques après un jour et en est significativement différent après quatre jours. La différence est plus importante qu'après une injection de lipiodol et moins marquée qu'après injection d'iodure de sodium.

TABLEAU III
 Paramètres mesurés un jour et quatre jours
 après injection de lipiodol

n	Poids moyen des animaux (g)	Poids moyen des glandes (mg)	Poids relatif moyen
Contrôle (6)	33,2 ± 0,4	3,3 ± 0,3	10 ± 1 ⁺⁺
Groupe I (6)	27,1 ± 1,8	8,2 ± 0,4	31 ± 3°
1 jour			
10 µg (6)	33,4 ± 0,9	10,8 ± 0,8	32 ± 2°
500 µg (5)	33,3 ± 1,3	10,8 ± 0,8	33 ± 3°
1.000 µg (6)	32,1 ± 1,2	9,7 ± 0,7	30 ± 3°
4 jours			
10 µg (6)	32,1 ± 0,7	7,4 ± 0,6	23 ± 2°
500 µg (6)	35,4 ± 0,5	7,6 ± 0,3	21 ± 1°+
1.000 µg (4)	31,8 ± 1,1	7,5 ± 0,6	24 ± 2°

Le poids relatif est calculé en mg par g de poids corporel x 100.
 Différences significatives par rapport aux contrôles : ° p < 0,001,
 par rapport à l'hyperplasie : + p < 0,05; ++ p < 0,01.

TABLEAU IV
 Paramètres mesurés un jour et quatre jours
 après injection de NaI

n	Poids moyen des animaux (g)	Poids moyen des glandes (mg)	Poids relatif moyen
Contrôle (6)	33,2 ± 0,4	3,3 ± 0,3	10 ± 1
Groupe I (6)	27,1 ± 1,8	8,2 ± 0,4	31 ± 3
1 jour			
10 µg (2)	31,4	3,7	12*
500 µg (2)	29,6	6,5	22
1.000 µg (2)	34,5	4,9	15
4 jours			
10 µg (2)	33,9	3,8	11
500 µg (2)	32,0	4,3	13
1.000 µg (2)	35,0	4,5	13

Le poids relatif est calculé en mg par g de poids corporel x 100.

* : l'erreur standard sur le résidu calculée après analyse de variance des groupes traités est de 1,12.

TABLEAU V

Paramètres mesurés un jour et quatre jours
après deux jours de MID et une injection de lipiodol

n	Poids moyen des animaux (g)	Poids moyen des glandes (mg)	Poids relatif moyen
Contrôle (6)	33,2 ± 0,4	3,3 ± 0,3	10 ± 1
Groupe I (6)	27,1 ± 1,8	8,2 ± 0,4	31 ± 3
1 jour			
10 µg (4)	37,4 ± 1,0	7,9 ± 0,6	21 ± 2 ⁺
500 µg (4)	33,5 ± 0,6	5,7 ± 0,4	17 ± 1 ⁺⁺
1.000 µg (4)	37,0 ± 0,5	8,3 ± 0,6	23 ± 2
4 jours			
10 µg (4)	33,1 ± 3,0	4,7 ± 0,8	14 ± 2 ⁺⁺⁺
500 µg (2)	32,1 ± 0,2	5,8 ± 0,4	18 ± 1 ⁺⁺⁺
1.000 µg (3)	37,7 ± 5,3	4,2 ± 0,3	11 ± 1 ⁺⁺⁺

Le poids relatif est calculé en mg par g de poids corporel x 100.

Différence significative par rapport à l'hyperplasie :

+ p < 0,05; ++ p < 0,01; +++ p < 0,001

3. Effets des traitements sur le contenu de la glande en iode 127.

Les différences morphologiques obtenues dans les trois groupes d'animaux traités après une période de régime hyperplasiant pouvaient éventuellement provenir de la différence en quantité de l'iode capté. On peut supposer en effet que l'iode est capté en quantité moindre par la thyroïde lorsqu'il est administré par voie intramusculaire, sous forme de lipiodol, que lorsqu'il est injecté par voie intrapéritonéale, sous forme d'iode de sodium. Pour prouver ou infirmer cette hypothèse, nous avons dosé l'iode stable dans un lobe de la glande, un jour après l'injection.

TABLEAU VI

Taux moyen de l'iode 127 dans un lobe thyroïdien
un jour après les divers traitements

	0	10 µg	500 µg	1.000 µg
Contrôle	1,10	-	-	-
Groupe I	0,29	-	-	-
Groupe II		1,21*	2,15	2,61
Groupe III		1,31	1,36	1,21
Groupe IV		1,15	2,73	2,83

* : l'erreur standard sur le résidu calculée après analyse de variance des groupes traités est de 0,19.

Nos résultats, exprimés en μg par lobe, sont repris dans le tableau VI. Ils sont encore préliminaires car ils ne portent que sur quelques animaux par série expérimentale.

Après douze jours d'un régime hyperplasiant, le contenu en iode stable de la glande a considérablement diminué et n'atteint plus que le quart de la valeur obtenue dans le groupe contrôle. Quel que soit le type de traitement, il est normal un jour après une injection contenant 10 μg d'iode ou d'iodure. Pour des doses plus importantes, le contenu glandulaire en iode stable dépend de la forme du traitement. Dans le groupe III, traité à l'iodure de sodium, ce contenu reste constant. Dans les groupes II et IV, traités au lipiodol, il augmente significativement ($p < 0,001$) en fonction de la dose injectée. La différence entre le groupe III d'une part et les groupes II et IV d'autre part est significative ($p < 0,001$).

CHAPITRE III : DISCUSSION.

En entamant notre travail, nous poursuivions deux idées. Nous nous proposons d'abord d'évaluer expérimentalement le traitement prophylactique du goitre non toxique, actuellement proposé par de nombreux auteurs et utilisé à large échelle dans de nombreux pays, et qui consiste à administrer de "l'iode-retard" sous forme d'huile iodée. Il est clair que ce traitement de masse, dans des zones d'endémie goitreuse, intéresse un nombre important de personnes atteintes de goitre simple. On peut penser qu'il aura, chez elles, un autre effet que sur des personnes saines, car il est prouvé qu'une dose d'iode, inoffensive pour une glande normale, provoque de la nécrose dans une glande hyperplasique (Mahmoud et coll., 1984). Ensuite, sur un plan plus fondamental, nous voulions comparer les effets sur une glande hyperplasique de traitements iodés, comparables en ce qui concerne les doses, mais différents en ce qui concerne la vitesse de résorption de l'iodure.

Pour réaliser ces deux objectifs, nous devons obtenir des thyroïdes hyperplasiques dans des délais relativement brefs. Le traitement goitrogène que nous avons choisi est connu et éprouvé. Un traitement au PTU associé à une carence alimentaire en iode induit très rapidement un goitre hyperplasique chez la souris (Many, 1982) et les transformations morphologiques que nous avons observées sont parfaitement superposables à celles décrites avec n'im-

porte quel traitement goitrogène (Astwood et coll., 1943; Wollman et coll., 1967; Olen, 1969; Deneff et coll., 1981; Many, 1982). Comme d'autres (Mahmoud et coll., 1984), nous avons introduit entre le traitement goitrogène proprement dit et le traitement iodé, une période de deux jours où les animaux sont maintenus en carence iodée. Ceci permet d'éviter les effets du PTU qui, on le sait, protège la glande hyperplasique des lésions induites par de fortes doses d'iode (Follis, 1964; Belshaw et Becker, 1973; Many et coll. 1985b). Le PTU est totalement éliminé de la glande deux jours après son retrait (Studer et Greer, 1967).

L'augmentation du volume thyroïdien que nous observons au cours du traitement goitrogène et qui se traduit par une élévation du poids glandulaire relatif est liée aux modifications vasculaires et épithéliales. La prolifération et la dilatation vasculaires sont importantes (Gorbman, 1947; Wollman et coll., 1978). Selon Deneff et coll. (1981) et Many et coll. (1984), ce sont les modifications les plus précoces et elles sont spécifiquement thyroïdiennes, puisqu'elles ne se rencontrent même pas dans la parathyroïde. On ignore toujours la raison de cette prolifération vasculaire.

Pour la plupart des auteurs (Wollman et coll., 1967; Sheline, 1969; Wollman et Breitman, 1970; Redmond et Tuffery, 1978), l'augmentation de l'épithélium est surtout déterminée par la multiplication des cellules, même si son importance varie d'une espèce animale à l'autre, et du goitrogène utilisé. Selon Many (1982), dont le schéma expérimental pour les dix premiers jours est identique au nôtre, l'augmentation de l'épithélium résulte à la fois d'une hypertrophie cellulaire, puisque le volume cellulaire moyen s'accroît rapidement, et d'une hyperplasie cellulaire, puisque la proportion des cellules en phase S augmente dès le 6^e jour.

Le traitement goitrogène perturbe considérablement la fonction thyroïdienne. C'est pourquoi le contenu en iode stable de la glande, au terme de ce traitement, est aussi faible. Le peu d'iodure, amené par l'alimentation carencée, n'est pas utilisé car le PTU inhibe la peroxydase (Taurog, 1970b) et bloque par conséquent la transformation de l'iodure en iode moléculaire, la fixation de celui-ci sur les radicaux tyrosine de la thyroglobuline et le couplage des radicaux iodés. Puisque la synthèse hormonale est perturbée, les taux sanguins de T_3 et de T_4 chutent très rapidement. Dès lors la sécrétion hypophysaire de TSH est stimulée (Morreale de Escobar et Escobar del Rey, 1967; Griessen et Lemarchand-Béraud, 1973). La TSH en excès agit sur des cellules carencées et donc beaucoup plus sensibles (Bray, 1968). La combinaison des deux facteurs, excès de TSH et hypersensibilité cellulaire, explique les modifications folliculaires de la thyroïde devenue hyperplasi- que.

L'involution de l'hyperplasie thyroïdienne due à une carence iodée peut être induite de diverses façons, notamment en ajoutant de faibles doses d'iode au régime carencé, en ajoutant de fortes doses d'iode au régime carencé ou en utilisant des hormones thyroïdiennes avec le régime enrichi (Many, 1982; Many et coll., 1985a).

Lorsque l'involution d'une hyperplasie, obtenue dans les mêmes conditions que les nôtres, est induite par une faible dose d'iode, environ 1 μg par jour, la glande redevient normale en très peu de temps, tant du point de vue morphologique que du point de vue fonctionnel (Many, 1982). Ceci s'explique : une faible dose d'io- de, après une période de carence, stimule la synthèse et la sécré-

tion d'hormones thyroïdiennes (Studer et Greer, 1967; Studer et coll., 1974 et 1976). Par conséquent, le taux sanguin de TSH diminue rapidement et l'hyperplasie involue complètement. Sous l'influence de la T₃, l'involution provoquée par une faible dose d'iode est accélérée (Many, 1982; Many et coll., 1985a).

Lorsque l'involution est induite par une forte dose d'iode, elle s'accompagne d'une persistance du poids glandulaire élevé. Ce goitre résiduel, que démontre notre analyse des poids, avait déjà été constaté par plusieurs auteurs (Astwood et coll., 1943; Follis, 1959; Studer et Greer, 1968; Olen, 1969; Wollman et Breitman, 1970). On y constate plusieurs particularités morphologiques. Les plus importantes sont la nécrose des cellules folliculaires (Wollman et coll., 1967; Belshaw et Becker, 1973; Many, 1982; Many et coll., 1983; Mahmoud et coll., 1984), l'inflammation (Follis, 1964; Mahmoud et coll., 1985), la présence de microcavités intra-épithéliales (Wollman et coll., 1967; Many et coll., 1983), la néofolliculogenèse (Many, 1982; Many et coll., 1983), la réduction de la vascularisation (Many, 1982) et l'augmentation du tissu conjonctif (Hamudi et Deneff, 1983). Ces anomalies morphologiques vont de pair avec des modifications de la fonction thyroïdienne que nous avons déjà évoquées et qui sont essentiellement dues à l'effet Wolff-Chaikoff. Si l'on associe la T₃ à un régime surdosé en iode, la glande retrouve rapidement un aspect morphologique normal mais sa fonction reste gravement perturbée (Many, 1982; Many et coll., 1985a).

Il est clair que le traitement de choix pour induire l'involution de l'hyperplasie thyroïdienne est l'administration d'un régime où l'iode n'est pas en excès. Nous avons préféré l'induire, dans nos premiers groupes expérimentaux, avec une forte dose d'io-

de pour deux raisons. D'abord il nous semblait utile d'établir si ces fortes doses induisaient une involution identique à celle décrite ci-dessus lorsqu'elles étaient administrées sous une forme permettant une résorption lente et continue. Ensuite ces fortes doses correspondent grosso modo à celles qui sont administrées au cours des campagnes prophylactiques. En effet, la dose d'iode administrée lors d'une injection unique de lipiodol est d'environ 1 g, pour les sujets de plus de 10 ans (Thilly et coll., 1973). Pour être équivalente, en comparant uniquement les poids - chez l'homme compris entre 35 et 70 kg, chez la souris 30 g - la dose souris devrait se situer entre 420 µg et 840 µg. Le rapport surface / poids chez la souris étant évidemment plus élevé que chez l'homme, nous avons tenu compte d'un "facteur métabolique" de 5. La dose souris se situe ainsi entre 2,1 mg et 4,2 mg. La dose la plus élevée que nous avons utilisée est 2,5 mg par souris.

Le lipiodol est largement utilisé dans les campagnes prophylactiques parce qu'il permet une absorption lente et continue d'iode qui remplace efficacement une administration quotidienne. Il n'y a, à notre connaissance, aucune étude expérimentale qui décrive ses effets, à brève ou à longue échéance, sur une thyroïde normale et à fortiori sur une glande hyperplasique. Ce moyen de traitement restaure le contenu glandulaire en iode (Thilly et coll., 1973). Rien n'indique cependant qu'il permet d'éviter les effets du surdosage, nocifs pour les cellules thyroïdiennes hyperplasiques.

D'après nos résultats cet espoir n'est pas confirmé. Au contraire, les dosages démontrent qu'après un jour, la glande hyperplasique retrouve un taux d'iode stable normal, quelle que soit la forme du traitement, lorsque la dose d'iode ne dépasse pas 10 µg.

Si la dose est plus forte, l'iode stable s'accumule dans la glande au-delà de la normale lorsqu'on administre du lipiodol et pas si on administre de l'iodure. Ces dosages permettent de se faire une idée de la quantité d'iode introduite dans la glande au cours de chaque traitement. A dose égale, cette quantité paraît plus importante avec le lipiodol qu'avec l'iodure de sodium. A priori, en se basant sur cette seule donnée, on devrait déjà supposer que l'administration de lipiodol pourrait avoir des effets plus nocifs pour une glande hyperplasique que l'administration d'iodure.

Dans nos expériences, l'administration d'iodure de sodium entraîne des lésions importantes : elle provoque la nécrose des cellules folliculaires et induit une inflammation diffuse. L'administration d'huile iodée au lieu d'iodure provoque, à bref délai, la même nécrose, aggrave l'inflammation et est, en outre, la cause d'une artérite très prononcée, chez la moitié des animaux.

Au cours de l'involution de l'hyperplasie, induite par de fortes doses d'iode, la nécrose est très précoce. Pour Many (1982) et pour Mahmoud et coll. (1984 et 1985), la nécrose survient après 6 heures et est maximale après 48 heures. Tachiwaki et Wollman (1982) observent des fragments cellulaires dans le colloïde 5 heures déjà après le début du traitement iodé. Pour eux, ces fragments seraient des membranes en excès, éliminés par les cellules épithéliales au cours de la rapide sécrétion de thyroglobuline au début de l'involution. Pour les autres et pour nous, ces débris sont principalement des restes de cellules qui présentent les caractères habituellement décrits dans la nécrose par hypoxie (Wyllie, 1981). Leur nature épithéliale paraît évidente car des cellules nécrosées ou en voie de nécrose sont fréquemment observées au

sein même de l'épithélium. Lorsqu'elles se trouvent dans le colloïde, il est souvent difficile de les distinguer de macrophages. Les deux types cellulaires contiennent des vacuoles car ils sont tous deux doués d'une forte capacité de phagocytose.

Toutes les cellules épithéliales ne se nécrosent pas. Le traitement iodé d'une glande hyperplasique met donc en évidence deux types cellulaires. Selon Wollman et Breitman (1970) les unes seraient des cellules à longue durée de vie, telles qu'on les trouve dans une thyroïde normale; les autres, à courte durée de vie, sont rapidement éliminées. Ce deuxième groupe est peut-être composé essentiellement des cellules produites lors de l'hyperplasie. Puisque le poids glandulaire reste élevé, la nécrose épithéliale est certainement compensée. Selon Many (1982), la nécrose est responsable, dans un premier temps, d'une diminution du nombre des cellules épithéliales. Cette diminution est ensuite compensée par une intense multiplication cellulaire.

La nécrose pourrait être la conséquence d'une ischémie due à la vasoconstriction puisque le réseau vasculaire est rapidement réduit par l'administration d'iodure. Cet effet vasoconstrictif de l'iodure sur la thyroïde a également été constaté chez l'homme dans le goitre toxique (Brownlie et coll., 1977; Marigold et coll. 1985). Cette hypothèse est fautive puisque l'injection d'un vasodilatateur comme la papavérine n'empêche pas la nécrose provoquée dans une glande hyperplasique par le traitement iodé (Mahmoud et coll., 1985).

La nécrose n'est pas due à la chute du taux de TSH car elle ne survient pas lorsque l'involution de l'hyperplasie est obtenue par l'injection d'hormones thyroïdiennes (Many, 1982).

La nécrose est donc provoquée par un agent toxique pour la cellule hyperplasique. Il ne peut s'agir de l'iodure lui-même car la nécrose est évitée par l'administration de PTU (Follis, 1964) qui empêche l'oxydation de l'iode et sa transformation en iode organique. L'agent toxique doit donc être un composé produit au cours d'une de ces deux réactions.

La nature de ce composé n'est pas connue. Certains (Van Sande et coll., 1975; Wolff, 1980) ont supposé la production d'une substance iodée pour expliquer les effets de fortes doses d'iode sur la thyroïde normale. Pour Mahmoud et coll. (1985), ce composé pourrait être un radical libre produit au cours d'une peroxydation lipidique. Leur hypothèse est basée sur l'observation de lipofuscines dans les glandes hyperplasiques, lorsqu'elles involuent.

Selon Gebel et coll. (1983), la nécrose expliquerait pourquoi la thyroglobuline est en excès dans le sérum de patients atteints de diverses affections thyroïdiennes, y compris de goitre simple. Cette nécrose provoquerait dans l'assise épithéliale des brèches suffisantes pour permettre le passage de la thyroglobuline du colloïde vers les vaisseaux. Notons cependant que pour Wollman (1969) et pour Unger et coll. (1979) ce passage serait dû à l'ouverture transitoire des systèmes de jonction dans un épithélium non nécrosé.

La thyroïdite diffuse, après administration de fortes doses d'iode, a été décrite par Follis en 1964. Pour lui, elle résulte d'un effet direct de l'iodure sur l'épithélium thyroïdien et ne s'observe que si celui-ci a été préalablement carencé en iode. On ne peut certes exclure un effet de l'iodure, indépendant des autres et qui serait à l'origine d'un infiltrat. Il nous paraît ce-

pendant plus logique de considérer la réaction inflammatoire comme une réaction de détersion qui est la conséquence immédiate de la nécrose.

Elle n'est pas, comme le pensait Lindsay (1964), une manifestation auto-immunitaire qui ferait suite à la libération de thyroglobuline. Elle est trop précoce, puisqu'on l'observe 6 heures après l'administration d'iodure (Mahmoud et coll., 1985), et elle ne persiste pas lorsque le traitement est arrêté (Follis, 1964). Par ailleurs, l'infiltrat composé essentiellement de polynucléaires est différent de celui observé par ceux qui induisent une thyroïdite auto-immunitaire en injectant des extraits thyroïdiens combinés à l'adjuvant de Freund (Terplan et coll., 1960; Karsen, 1970).

L'artérite thyroïdienne est différente de la réaction inflammatoire diffuse. Dans une artérite, selon Kumar (1979), la lésion aiguë se caractérise par la nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire, l'infiltrat à prédominance de polynucléaires neutrophiles dans et autour du vaisseau et la destruction de la lame élastique interne. Cette définition s'applique bien à la lésion que nous avons observée dans le groupe II et chez quelques animaux du groupe IV. Habituellement l'artérite atteint les petits vaisseaux des reins, du coeur, du foie, du tractus digestif et de la peau. Elle n'a jamais été décrite isolément dans la thyroïde et n'a jamais été observée dans cette glande, qu'elle soit hyperplasique ou non, après l'administration de fortes doses d'iodure.

Les causes de l'artérite sont multiples. Elle peut être d'origine infectieuse ou provoquée par des agents physiques telles que les radiations. La plupart des artérites semblent cependant d'ori-

gine auto-immunitaire, même celles qui sont déclenchées par des drogues aussi diverses que la pénicilline, les sulfonamides ou les arsénicaux. Chez des personnes particulièrement sensibles, l'iodure peut aussi provoquer une polyartérite noueuse, mais elle siège habituellement dans la peau (Fradkin et Wolff, 1983).

Dans nos expériences, l'artérite est induite uniquement lorsque l'iode est administré sous forme de lipiodol. On ne l'observe qu'au quatrième jour, donc plus tardivement que la réaction inflammatoire diffuse; elle peut survenir indépendamment d'une nécrose du parenchyme thyroïdien. Ces deux faits plaident en faveur d'une origine différente de celle de l'inflammation diffuse. Pour l'obtenir une condition au moins doit être remplie : l'iode doit être administré sous forme d'huile iodée. L'iodure seul (groupe III), même aux plus fortes doses, et l'huile seule (observations non publiées) n'induisent pas d'artérite dans des glandes carencées. De faibles doses d'iodure, rendues avant l'injection du lipiodol, permettent d'éviter la nécrose et l'inflammation mais n'empêchent pas l'artérite (groupe IV).

Dans l'état actuel de nos travaux, nous n'avons aucune indication qui nous permette une hypothèse concernant l'origine de cette artérite thyroïdienne. On peut cependant suggérer que l'agent qui la provoque est l'huile injectée ou un de ses dérivés. Celle-ci ne serait captée par la thyroïde que lorsqu'elle reste liée à l'iode par une liaison covalente. Cette suggestion serait naturellement renforcée si l'on savait sous quelle forme le complexe iode-huile est véhiculé dans le sang.

La lésion artérielle paraît clairement d'origine immunitaire. Elle survient avec un certain retard et son aspect évoque le dépôt d'immuns complexes. En cela elle ressemble aux nombreuses vasculi-

tes décrites dans d'autres organes (pour revue voir McCluskey et Fienberg, 1983). Il nous est cependant impossible de savoir quel est l'antigène qui l'a provoquée et pourquoi elle est limitée à la thyroïde.

RESUME ET CONCLUSION

Dans la première partie de notre travail, en nous basant sur les données de la littérature, nous avons essayé d'expliquer la morphologie et la physiologie de la thyroïde normale. Nous avons aussi tenté d'expliquer la régulation de la fonction thyroïdienne.

La deuxième partie traite du goitre non toxique. Au début du vingtième siècle, la relation entre le goitre non toxique et la carence alimentaire en iode a été clairement établie. Depuis de nombreuses substances, interférant avec la production des hormones thyroïdiennes et produisant un goitre non toxique, ont été identifiées. La prophylaxie se fait encore par ingestion quotidienne d'iodure et, de plus en plus, par injection d'une huile iodée, répétée tous les trois ou cinq ans. Cette nouvelle méthode donne des résultats cliniques encourageants mais aucune étude expérimentale n'a démontré son innocuité. Aussi nous sommes-nous intéressée aux modifications glandulaires que le traitement par injection d'huile iodée pourrait induire dans la thyroïde.

La troisième partie est consacrée à nos travaux personnels.

Dans le premier chapitre nous exposons les méthodes utilisées.

Dans le deuxième chapitre nous présentons nos résultats. Après avoir induit une hyperplasie thyroïdienne chez des souris mâles, de souche ICR et pesant environ 30 g, nous avons provoqué son involution de deux façons : en administrant aussitôt 10 à 2.500 µg d'iode sous forme de lipiodol (groupe II), soit 10 à 1.000 µg d'iode sous forme d'iodure de sodium (groupe III); en administrant une faible dose d'iode (1 µg par jour pendant 2 jours) avant d'injecter le lipiodol (groupe IV).

Dans la première partie de notre travail, en nous basant sur les données de la littérature, nous avons essayé d'expliquer la morphologie et la physiologie de la thyroïde normale. Nous avons aussi tenté d'expliquer la régulation de la fonction thyroïdienne.

La deuxième partie traite du goitre non toxique. Au début du vingtième siècle, la relation entre le goitre non toxique et la carence alimentaire en iode a été clairement établie. Depuis de nombreuses substances, interférant avec la production des hormones thyroïdiennes et produisant un goitre non toxique, ont été identifiées. La prophylaxie se fait encore par ingestion quotidienne d'iodure et, de plus en plus, par injection d'une huile iodée, répétée tous les trois ou cinq ans. Cette nouvelle méthode donne des résultats cliniques encourageants mais aucune étude expérimentale n'a démontré son innocuité. Aussi nous sommes-nous intéressée aux modifications glandulaires que le traitement par injection d'huile iodée pourrait induire dans la thyroïde.

La troisième partie est consacrée à nos travaux personnels.

Dans le premier chapitre nous exposons les méthodes utilisées.

Dans le deuxième chapitre nous présentons nos résultats. Après avoir induit une hyperplasie thyroïdienne chez des souris mâles, de souche ICR et pesant environ 30 g, nous avons provoqué son involution de deux façons : en administrant aussitôt 10 à 2.500 μg d'iode sous forme de lipiodol (groupe II), soit 10 à 1.000 μg d'iode sous forme d'iodure de sodium (groupe III); en administrant une faible dose d'iode (1 μg par jour pendant 2 jours) avant d'injecter le lipiodol (groupe IV).

L'involution dans le groupe II est lente et incomplète. Il existe un goitre résiduel. D'un point de vue morphologique, les caractères principaux, observés dès le premier jour, sont la nécrose des cellules épithéliales et l'inflammation diffuse. Au quatrième jour, s'ajoute une artérite chez la moitié des animaux. Cette artérite est exclusivement thyroïdienne car elle n'a été retrouvée dans aucun autre organe. Elle intéresse les branches artérielles situées dans les septa conjonctifs et parfois les artérioles du parenchyme thyroïdien. Elle s'accompagne d'une nécrose fibrinoïde.

L'involution dans le groupe III est plus complète que dans le groupe précédent. Mais dès le premier jour et au quatrième on observe de la nécrose folliculaire et de l'inflammation tissulaire, moins prononcées cependant que dans le groupe II. Il n'existe jamais d'artérite.

L'involution dans le groupe IV est complète. Du point de vue morphologique, au premier jour et au quatrième, on n'observe ni nécrose ni inflammation.

Dans le troisième chapitre nous discutons nos résultats en les confrontant aux données de la littérature. De cette discussion, nous croyons devoir rappeler quelques points saillants. L'iodure à forte dose est toxique pour une glande carencée. La nécrose, provoquée par son administration, est un effet direct sur l'épithélium; elle est à l'origine de la réaction inflammatoire diffuse. L'artérite, provoquée uniquement lorsque l'iode est administré sous forme de lipiodol, est plus vraisemblablement d'origine immunitaire.

Au terme de ce travail, nous devons conclure que le lipiodol, chez la souris tout au moins, est toxique lorsque la thyroïde est hyperplasique. Cette toxicité est importante même avec la dose de 10 µg qui est la plus faible que nous avons utilisée. Cette dose correspondrait à 2,3 mg pour un enfant de 10 ans et à 4,6 mg pour un adulte de 70 kg. Elle est donc très largement inférieure à celle de 1 g utilisée pour ces tranches d'âge dans les campagnes prophylactiques. On peut dès lors se demander si l'utilisation massive et sans précaution de lipiodol est aussi dépourvue de danger qu'on le croit habituellement. En effet nous ignorons encore comment évolue l'artérite que nous avons décrite et nous ne savons pas l'effet que peut avoir une deuxième injection sur des glandes aussi profondément atteintes.

Dans un pays comme le nôtre cependant, s'il s'avère nécessaire d'utiliser un moyen prophylactique pour lutter contre le goitre endémique, l'utilisation d'huile iodée reste un moyen simple, efficace et peu coûteux. Nos expériences démontrent qu'il est possible de protéger les thyroïdes hyperplasiques contre certains de ses effets nocifs en donnant de très faibles doses d'iode avant l'injection d'une forte dose "retard". Ces faibles doses, on le sait, stimulent la synthèse hormonale et réduisent l'hyperplasie; elles permettent à la glande de tolérer ensuite une surcharge iodée importante.

BIBLIOGRAPHIE

- AHN C.S., ATHANS J.C. et ROSENBERG I.N. - Stimulation of thyroid hormone secretion by dibutyryl cyclic-AMP. *Endocrinology*, 85, 224-230, 1969.
- AHN C.S. et ROSENBERG I.N. - Prompt stimulation of the organic binding of iodine in the thyroid by adenosine 3',5'- phosphate *in vivo*. *Proc. N. Y. Acad. Sci.*, 60, 830, 1968.
- ANDREOLI M., SENA L., EDELHOCH H. et SALVATORE G. - The non covalent subunit structure of human thyroglobulin. *Arch. Biochem. Biophys.*, 134, 242-248, 1969.
- AQUARON R. - Urinary, salivary and plasma levels of thiocyanate in goitrous and non goitrous areas of Cameroon after-cassava diet. *Ann. Endocrinol.*, 38, 80 A, 1977.
- ARIMA T., SPIRO M.J. et SPIRO R.G. - Studies on the carbohydrate units of thyroglobulin. Evaluation of their microheterogeneity in the human and calf proteins. *J. Biol. Chem.*, 247, 1825-1835, 1972.
- ARIMA T. et SPIRO R.G. - Studies on the carbohydrate units of thyroglobulin. Structure of the mannose-N-acetylglucosamine unit (Unit A) of the human and calf proteins. *J. Biol. Chem.*, 247, 1836-1848, 1972.
- ASTWOOD E.B., SULLIVAN T., BISSEL A. et TYSLOWITZ R. - Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of thyroid gland of the rat. *Endocrinology*, 32, 210-255, 1943.
- BAGCHI N. et FAWCETT D.M. - Role of sodium ion in active transport of iodide by cultured thyroid cells. *Biochem. Biophys. Acta.*, 318, 235-251, 1973.
- BECKERS C. - L'hormonogenèse dans les goitres endémiques et sporadiques. Thèse UCL, Bruxelles, Arscia, 1963.
- BECKERS C., DE CROMBRUGGHE B. et DE VISSCHER M. - Dynamic disturbances of intrathyroid iodine metabolism in sporadic nontoxic goiter. *J. Clin. Endocrinol.*, 24, 327-333, 1964.

- BELSHAW B.E. et BECKER D.V. - Necrosis of follicular cells and discharge of thyroïdal iodine induced by administering iodide to iodine-deficient dogs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36, 466-479, 1973.
- BERG G. - The structure of thyroglobulin molecule. An electron microscopic study of specific proteins of the thyroid gland. These Univ. Goteborg, 1975.
- BERG G., BJORKMAN U. et EKHOIM R. - The structure of newly synthesized intracellular thyroglobulin molecules. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 20, 87-98, 1980
- BERNSTEIN L.H. et WOLLIMAN S.H. - Association of mitochondria with desmosomes in the rat thyroid gland. *J. Ultrastruct. Res.*, 53, 87-92, 1975.
- BERNSTEIN L.H. et WOLLIMAN S.H. - A circumferential bundle of microfilaments associated with desmosomes near the apex of typical thyroid epithelial cells. *J. Ultrastruct. Res.*, 56, 326-330, 1976.
- BESTETTI G., CANESE M.G. et ROSSI G.L. - The ultrastructure of the blood capillary endothelium in the thyroid gland of the domestic fowl. *J. Submicrosc. Cytol.*, 9, (1) 23-30, 1977.
- BORGEAT P., LABRIE F., DROUIN J., BELANGER A., IMMER H., SESTANJ K., NELSON V., GOTZ M., SCHALLY A.V., COY D.H. et COY E.J. - Inhibition of adenosine 3',5'-monophosphate accumulation in anterior pituitary gland in vitro by growth hormone release inhibiting hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 56, 1052-1059, 1974.
- BOWERS C.Y., LEE K.L. et SCHALLY A.V. - A study on the interaction of the thyrotropin releasing factor and L-triiodothyronin : effect of pyromycine and cycloheximide. *Endocrinology*, 82, 75-82, 1968.

- BJORKMAN U. et EKHOLM R. - Thyroglobulin synthesis and intracellular transport studied in bovine thyroid slices. *J. Ultrastruct. Res.*, 45, 231-253, 1973.
- BJORKMAN U., EKHOLM R. et DENEFF J.F. - Demonstration of hydrogen peroxide on the apical cell surface in isolated thyroid follicles. *Eur. J. Cell. Biol.*, 22, 270, 1980.
- BJORKMAN U., EKHOLM R. et DENEFF J.F. - Cytochemical localization of hydrogen peroxide in isolated thyroid follicles. *J. Ultrastruct. Res.*, 74, 105-115, 1981.
- BJORKMAN U., EKHOLM R., ERICSON L.E. et OFVERHOIM T. - Transport of thyroglobulin and peroxidase in the thyroid follicle cell. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 5, 3-17, 1976.
- BOUCHILLOUX S., CHABAUD O., MICHEL-BECHET M., FERRAND M. et ATHOUËL-HAON A.M. - Differential localization in thyroid microsomal subfractions of a mannosyl transferase, two N-acetylglucosaminyltransferases and galactosyltransferase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 40, 314-320, 1970.
- BRAY G.A. - Increased sensitivity of the thyroid in iodine depleted rats to goitrogenic effects of thyrotropin. *J. Clin. Invest.*, 47, 1640-1647, 1968.
- BROWNLIE B.E.W., TURNER J.G., ELLWOOD M.A., ROGERS T.G.H. et ARMSTRONG D.T. - Thyroid vascularity. Documentation of iodide effects in thyrotoxicosis. *Acta Endocrinol.*, 86, 317-322, 1977.
- BURKE G. - On the role of adenylcyclase activation and endocytosis in thyroid slice metabolism. *Endocrinology*, 86, 353-359, 1970.
- CAHNMANN H.J., POMMIER J. et NUNEZ J. - Spatial requirement for coupling of iodotyrosine residues to form thyroid hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74, 5333-5335, 1977.
- CALVERT R. - Electron microscopic observation on the contribution of the ultimobranchial bodies to thyroid histogenesis in the rat. *Am. J. Anat.*, 133, 269-290, 1972a.

- CALVERT R. - Transitional cells in the postnatal thyroid gland of the rat. *Anat. Rec.*, 174, 341-360, 1972b.
- CALVERT R. - Structure of rat ultimobranchial bodies after birth. *Anat. Rec.*, 181, 561-580, 1975.
- CALVERT R. et ISLER H. - Fine structure of a third epithelial component of the thyroid gland of the rat. *Anat. Rec.*, 168, 23-41, 1970.
- CHABAUD O., BOUCHILLOUX S., RONIN C. et FERRAND M. - Localization in a Golgi-rich thyroid fraction of sialyl-galactosyl- and N-acetylglucosaminyltransferases. *Biochimie*, 56, 119-130, 1974.
- CHOPRA I.J. - An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5'- triiodothyronine (Reverse T₃) in man. *J. Clin. Invest.*, 58, 32-40, 1976.
- CHOUFOER J.C., VAN RHJN M., KASSENAAR A.A.H. et QUERIDO A. - Endemic goiter in western New-Guinea. I. Iodine metabolism in goitrous and non-goitrous subjects. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 23, 1203-1217, 1963.
- CORNELL J.S. et PIERCE J.G. - The subunits of human pituitary thyroid-stimulating hormone. Isolation, properties and composition. *J. Biol. Chem.*, 248, 4327-4333, 1973.
- CORTESE F., SCHNEIDER P.B. et SALVATORE G. - Isopycnic centrifugation of thyroidal iodoproteins : Selectivity of endocytosis. *Eur. J. Biochem.*, 68, 121-129, 1976.
- DE CROMBRUGGHE B., EDELHOCH H., BECKERS C., De VISSCHER M. - Thyroglobulin from human goiters : effects of iodination on sedimentation and iodoamino acid synthesis. *J. Biol. Chem.*, 242, 5681-5685, 1967.
- DE CROMBRUGGHE B., PITT-RIVERS R. et EDELHOCH H. - Properties of thyroglobulin. XI. The reduction of disulfide bounds. *J. Biol. Chem.*, 241, 2766-2773, 1966.

- 70.
- DELANGE F. et ERMANS A.M. - Role of dietary goitrogen in the etiology of endemic goiter in Idjwi Island. *Am. J. Clin. Nutr.*, 24, 1354-1360, 1971.
- DENEFF J.F. et EKHOLM R. - Membrane labeling with cationized ferritin in isolated thyroid follicles. *J. Ultrastruct. Res.*, 71, 203-221, 1980.
- DENEFF J.F., HAUMONT S. et BECKERS C. - Morphological changes in mice thyroid induced by iodine deficiency. *Virch. Arch. Cell Pathol. B*, 32, 191-199, 1980.
- DENEFF J.F., HAUMONT S., CORNETTE C. et BECKERS C. - Correlated functional and morphometric study of thyroid hyperplasia induced by iodine deficiency. *Endocrinology*, 108, 2352-2358, 1981.
- DUMONT J.E., BOEYNAEMS J.M., ERNEUX C., LAMY F., LECOCQ R., MOCKEL J., UNGER J. et VAN SANDE J. - Biochemical mechanisms in the control of thyroid function and growth. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, 9, 723-734, 1978.
- DE VISSCHER M., BECKERS C., VAN DEN SCHRIECK H.G., DE SMET M., ERMANS A.M., GALPERIN H. et BASTENIE P.A. - Endemic goiter in the Uele region (Republic of Congo) I. General aspects and functional studies. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 21, 175-181, 1961.
- EDELHOCH H. - The properties of thyroglobulin. 1. The effects of alkali. *J. Biol. Chem.*, 235, 1326-1334, 1960.
- EDELHOCH H., CARLOMAGNO M.S. et SALVATORE G. - Iodine and the structure of thyroglobulin. *Arch. Biochem. Biophys.*, 134, 264-265, 1969.
- EDELHOCH H. et LIPPOLDT R.E. - The properties of thyroglobulin. 2. The effects of sodium dodecylsulfate. *J. Biol. Chem.*, 235, 1335-1340, 1960.
- EDELHOCH H. et ROBBINS J. - Chemistry and biosynthesis. In : *The thyroid*. Fourth edition, Werner S.C. et Ingbar S.H. (eds), New York, Harper and Row, 62-76, 1978.

- EKHOLM R. et BJORKMAN U. - Thyroid structure and synthesis of thyroglobulin. *Ann. Clin. Res.*, 4, 62-69, 1972.
- EKHOLM R. et STRANDBERG U. - Studies on the protein synthesis in the thyroid. III. In vivo incorporation of leucine- ^3H into thyroglobulin of microsomal subfractions of the rat thyroid. *J. Ultrastruct. Res.*, 22, 252-273, 1968.
- EKHOLM R. et WOLLMAN S.H. - Site of iodination in the rat thyroid gland deduced from electron microscopic autoradiographs. *Endocrinology*, 97, 1432-1444, 1975.
- ELTOM M., HOFVANDER Y., TORELM T. et FELLSTROM B. Endemic goiter in the Darfur region (Sudan). *Epidemiology and aetiology. Acta Med. Scand.*, 215, 467-475, 1984.
- EPKECHI O.L. - Endemic goiter and high cassava diets in Eastern Nigeria. In : *Chronic cassava toxicity*. Nestel B. et Mac Intyre R., (eds). Ottawa, IDRC, 139-145, 1973.
- EPKECHI O.L., DIMITRIADOU A. et FRASER R. - Goitrogenic activity of cassava (a staple Nigerian food). *Nature (London)*, 210, 1137-1138, 1966.
- ERICSON L.E. - Vinblastine-induced inhibition of protein transport in the mouse thyroid in vitro. *Endocrinology*, 106, 833-841, 1980.
- ERICSON L.E. et ENGSTROM G. - Quantitative electron microscopic studies on exocytosis and endocytosis in thyroid follicle cell. *Endocrinology*, 103, 883-892, 1978.
- ERICSON L.E., ENGSTROM G. et EKHOLM R. - Effect of cycloheximide on thyrotropin-stimulated endocytosis in the rat thyroid. *Endocrinology*, 106, 1119-1126, 1980.
- ERICSON L.E. et JOHANSON V. - Early effect of thyroid stimulating hormone (TSH) on exocytosis and endocytosis in the thyroid. *Acta Endocrinol.*, 86, 112-118, 1977.

ERICSON L.E., RING K.M. et OFVEHOLM T. - Selective macropinocytosis of thyroglobulin in rat thyroid follicles. *Endocrinology*, 113, 1746-1753, 1983.

ERMANS A.M., KINTHAERT J., VAN DER VELDEN M. et BOURDOUX P. - Structure of the antithyroid effects of cassava and of thiocyanate in rats. In : Role of cassava in aetiology of endemic goiter and cretinism. Ermans A.M., Mbulamobo N.M., Delange F. et Ahluwalia R. (eds). Ottawa, IDRC, 136e, 93-101, 1980.

FAYET G. et HOVSEPIAN S. - Active transport of iodine in isolated porcine thyroid cells. Applications to an *in vitro* bioassay of thyrotropin. *Mol. Cell Endocrinol.*, 7, 67-78, 1977.

FILETTI S. et RAPOPORT B. - Evidence that organic iodine attenuates the adenosine 3', 5'-monophosphate response to thyrotropin stimulation in thyroid tissue by an action at or near the adenylate cyclase catalytic unit. *Endocrinology*, 113, 1608-1615, 1983.

FILETTI S. et RAPOPORT B. - Autoregulation by iodine of thyroid protein synthesis : influence of iodine on aminoacid transport in cultured thyroid cells. *Endocrinology*, 114, 1379-1385, 1984.

FOLLIS R.H. - Experimental colloid goiter in the hamster. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 100, 203-206, 1959.

FOLLIS R.H. - Further observations on thyroiditis and colloid accumulation in hyperplastic thyroid glands of hamsters receiving excess iodine. *Lab. Invest.*, 13, 1590-1599, 1964.

FRADKIN J.E. et WOLFF J - Iodide induced thyrotoxicosis. *Medecine*, 62, 1-20, 1983.

FRAGU P. et NATAF B.M. - Thyroid peroxidase activity in iodine deficiency rats. *Acta Endocrinol.*, 82, 535-543, 1976.

FRIEDEN E. - Thyroid hormones and the biochemistry of amphibia metamorphosis. *Recent Progr. Horm. Res.*, 23, 139-194, 1967.

- FUJITA H. - Fine structure of the thyroid gland. *Int. Rev. Cytol.*, 40, 197-271, 1975.
- FUJITA H. et MURAKAMI T. - Scanning electron microscopy on the distribution of the minute blood vessel in the thyroid gland of the dog, rat and rhesus monkey. *Arch. Histol. Jpn.*, 36, 181-188, 1974.
- GABRION J., TRAVERS F., BENJAMIN Y., SENTEIN P. et VAN THOAI N. - Characterization of actin microfilaments at the apical pole of thyroid cells. *Cell Biol. Intern. Reports*, 4, 5968, 1980.
- GEBEL F., RAMELLI F., BURGI U., INGOLD U., STUDER H. et WINAND R. The site of leakage of intrafollicular thyroglobulin into the blood stream in simple human goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57, 915-919, 1983.
- GODELAINE D., SPIRO M.J. et SPIRO R.G. - Processing of the carbohydrate units of thyroglobulin. *J. Biol. Chem.*, 256, 10161-10168, 1981.
- GORBMAN A. - Thyroidal and vascular changes in mice following chronic treatment with goitrogens and carcinogens. *Cancer Res.*, 7, 746-758, 1947.
- GORDON A.H., GROSS J., O'CONNOR D. et PITT-RIVERS R. - Nature of the circulating thyroid hormone plasma protein complex. *Nature*, 169, 19-20, 1952.
- GREER M.A. et DE GROOT L.J. - The effect of stable iodide on thyroid secretion in man. *Metabolism*, 5, 682-696, 1956.
- GREER M.A. et GRIMM Y. - Changes in thyroid secretion produced by inhibition of iodotyrosine deiodinase. *Endocrinology*, 85, 405-410, 1968.
- GREER M.A., GRIMM Y. et STUDER H. - Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. *Endocrinology*, 83, 1193-1198, 1968.

- GRIESSEN M. et LEMARCHAND-BERAUD T. - Thyrotropin secretion and metabolism in rats during propylthiouracyl treatment. *Endocrinology*, 92, 166-173, 1973.
- HAEBERLI A., STUDER H., KOHLER H., BURGI H. et ENGLER H. - Autoradiographic localization of slow-turnover iodocompounds within the follicular cells of the rat thyroid gland. *Endocrinology*, 97, 978-984, 1975.
- HAEBERLI A., ENGLER H., VON GRUNIGEN C., KOHLER H. et STUDER H. - Low molecular weight intracellular iodocompounds with long intrathyroidal half-life : remnants of thyroglobulin hydrolysis. *Acta Endocrinol.*, 92, 105-118, 1979.
- HAMUDI S. et DENEFF J.F. - Connective tissue changes during thyroid hyperplasia and involution. *Ann. Endocrinol.*, 44, 29A, 1983.
- HARINGTON C.R. et PITT-RIVERS R. - The chemical conversion of diiodotyrosine into thyroxine. *Biochem. J.*, 39, 157-164, 1945.
- HENNESSY W.B. - Goitre prophylaxis in New Guinea with intramuscular injections of iodized oil. *The medical Journal of Austr.*, 1, n°14, 505-512, 1964.
- HILDEBRANDT J.D. et HALMI N.S. - Intrathyroidally generated iodide : the role of transport and its utilization. *Endocrinology*, 108, 842, 1981.
- HETZEL B.S., THILLY C.H., FIERRO-BENITEZ R., PRETELL E.A., BUTTFIELD I.H. et STANBURY J.B. - Iodized oil in the prevention of endemic goiter and cretinism. In : endemic goiter and endemic cretinism. Iodine nutrition in health and disease. Stanbury J.B. et Hetzel B.S. (eds) J. Wiley and sons, New York, section 1, 1980.
- INGBAR S.H. - Observations concerning the binding of thyroid hormones by human serum prealbumin. *J. Clin. Invest.*, 42, 143-160, 1963.

- INGENBLEEK Y.- La malnutrition protéino-calorique chez l'enfant en bas âge. Répercussions sur la fonction thyroïdienne et les protéines vectrices du sérum. Thèse, Acco Leuven, 1-212, 1977.
- JAMIESON J.D. et PALADE G.E. - Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cells. I. Role of the peripheral elements of the golgi complex. J. Cell Biol., 34, 577-596, 1967a.
- JAMIESON J.D. et PALADE G.E. - Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cells. II. Transport to condensing vacuoles and zymogen granules. J. Cell Biol., 34, 597-615, 1967b.
- JAMIESON J.D. et PALADE G.E. - Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cells. III. Dissociation of intracellular transport from protein synthesis. J. Cell Biol., 39, 580-588, 1968a.
- JAMIESON J.D. et PALADE G.E. - Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cells. IV. Metabolic requirements. J. Cell Biol., 39, 589-603, 1968b.
- KARESEN R. - Experimental allergic thyroiditis in the guinea-pig. Acta Pathol. Microbiol. Scand., Section A, 78, 625-648, 1970.
- KAWADA J., KADOTA T., YOSHIMURA Y. et KURATA M.- Study of the mechanism of thyroid hormone secretion in an in vitro model system : indirect evidence for fusion of lysosomes with thyroglobulin liposomes. Endocrinology, 96, 1196-1200, 1975.
- KELLY F.C. et SNEDDEN W.W. - Prevalence and geographic distribution of endemic goiter. In : Endemic goiter. Monograph series, No 44. World Health Organization, Geneva, 27-234, 1960.
- KETELBANT-BALASSE P., RODESCH F., NEVE P. et PASTEELS J.M. - Scanning electron microscope observations of apical surfaces of dog thyroid cells. Exp. Cell Res., 79, 111-119, 1973.

- KETEIBANT-BALASSE P., VAN SANDE J., NEVE P. et DUMONT J.E. - Time sequence of 3', 5'-cyclic AMP accumulation and ultrastructural changes in dog thyroid slices after acute stimulation by TSH. *Horm. Metab. Res.*, 8, 212-215, 1976.
- KLINCK G.H., OERTEL J.E. et WINSHIP T. - Ultrastructure of normal human thyroid. *Lab. Invest.*, 22, 1-22, 1970.
- KUMAR V. - Diseases of immunity. In : Pathologic basis of disease. Robbins S.L. et Contran R.S. (eds). Philadelphia, W.B. Saunders Compagny, 262-326, 1979.
- LABRIE F., BORGEAT P., DROVIN J., BEAULIEU M., LAGACE L., FERLAND L. et RAYMOND V. - Mechanism of action of hypothalamic hormone in the adenohypophysis. *Ann. Rev. Physiol.*, 41, 555-569, 1979.
- LAGASSE R., COURTOIS P., IUVIVILA K., YUNGA Y., VANDERPAS J.B., BOURDOUX P., ERMANS A.M. et THILLY C.H.- Mass treatment program with iodized oil. In : Role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism. Ermans A.M., Mbulamolo N.M., Delange F. et Ahluwalia R. (eds). Ottawa, IDRC, 136e, 81-92, 1980.
- LAMBERG B.A., HAIKONEN M., MAKELA M., JUKKURA A., AXELSON E. et WELIN M.G. - Further decrease in thyroidal uptake and disappearance of endemic goiter in children after 30 years of iodine prophylaxis in the east of Finland. *Acta Endocrinol.*, 98, 205-209, 1981.
- LINDSAY S. - Pathology of the thyroid gland. In : The thyroid gland Pitt-Rivers R. and Trotter W.R. (eds). Washington, Butterworth and Co, 2, 233, 1964.
- LOEWENSTEIN J.E. et WOLLMAN S.H. - Mechanisms for abnormally slow release of some thyroid radioiodine; an autoradiographic study. *Endocrinology*, 87, 143-150, 1970.
- LOEWENSTEIN J.E. et WOLLMAN S.H. - Kinetics of isotopic equilibration of iodine in individual rat thyroid follicles. *Endocrinology*, 92, 894-911, 1973.

- MABERLY G.F., CORCORAN J.M. et EASTMAN C.J. - The effect of iodized oil on goitre size, thyroid function and the development of Jod Basdow phenomenon. *Clinical Endocrinol.*, 17, 253-259, 1982.
- MABERLY G.F., EASTMAN C.J. et CORCORAN J.M. - Effect of iodination of a village water-supply on goitre size and thyroid function. *Lancet*, 2, 1270-1272, 1981.
- McCLUSKEY R.T. et FIENBERG R. - Vasculitis in primary vasculitides, granulomatoses and connective tissue diseases. *Hum. Pathol.*, 14, 305-315, 1983.
- MACHIA V., BATES R.W. et PASTAN I. - Purification and properties of a thyroid stimulating factor isolated from *Clostridium perfringens*. *J. Biol. Chem.*, 242, 3726-3730, 1967.
- MADEC A.M., LAURENT M.C., ROSTAGNAT-STEFANUTTI A., ALLANNIC H., ORGIAZZI J. et MORNEX R. - Détection des immunoglobulines thyroïdostimulantes sur un sérum entier. Intérêt de la culture de cellules thyroïdiennes humaines. *Press Med.*, 12 (30), 1849-1853, 1983.
- MAHMOUD I., MANY M.C. et DENEFF J.F. - Organified iodine in excess is toxic for hyperplastic thyroid cells. *Ann. Endocrinol.*, 45 (1), 79A, 1984.
- MAHMOUD I., MANY M.C. et DENEFF J.F. - Direct toxic effect of iodine in excess on thyroid cells : necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation. In press, 1985.
- MALAMOS B., KOUTRAS D.A., MANTZOS J., CHIOTAKI L., SFONTOURIS J., PAPADOPOULOS S.M., RIGOPOULOS G., PHARMAKIOTIS A. et VLASSIS G. - Endemic goiter in Greece : effects of iodized oil injection. *Metabolism*, 19 (8), 569-580, 1970.
- MANY M.C. - L'Involution de l'hyperplasie thyroïdienne chez la souris C₃H. Thèse UCL, Bruxelles, 1982.

- MANY M.C., DENEFF J.F., GATHY P. et HAUMONT S. - Morphological and functional changes during thyroid hyperplasia and involution in C₃H mice : evidence for folliculoneogenesis during involution. *Endocrinology*, 112, 1292-1301, 1983.
- MANY M.C., DENEFF J.F. et HAUMONT S. - Precocity of the endothelial proliferation during a course of rapid goitrogenesis. *Acta Endocrinol.*, 105, 487-491, 1984.
- MANY M.C., DENEFF J.F., HAUMONT S., VAN DEN HOVE-VANDENBROUCKE M.F., CORNETTE C. et BECKERS C. - Morphological and functional changes during thyroid hyperplasia and involution in C₃H mice : effects of iodine and 3,5,3'-triiodothyronine during involution. *Endocrinology*, 116, 798-805, 1985a.
- MANY M.C., GANGBO F., MAHMOUD I. et DENEFF J.F. - Iodized oil administration induces follicular and vascular lesions in mouse. In press. 1985b.
- MARIGOLD J.H., MORGAN A.K., EARLE D.J., YOUNG A.E. et CROFT D.N. - Lugol's iodine : its effects on thyroid blood flow in patients with thyrotoxicosis. *Br. J. Surg.*, 72, 45-47, 1985.
- MARINE D. - Colloid glands (goiters) : their etiology and physiological significance. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 20, 131, 1909.
- MELANDER A., ERICSON L.E., LJUNGGREN T.G., NORBERG K.A., PERSSON B., SUNDLER F., TIBBLIN S. et WESTGREN U. - Sympathetic innervation of the normal human thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39, 713-718, 1974a.
- MELANDER A., ERICSON L.E., SUNDLER F. et INGBAR S.H. - Sympathetic innervation of the mouse thyroid and its significance in thyroid hormone secretion. *Endocrinology*, 94, 959-966, 1974b.
- MELANDER A., NILSSON E. et SUNDLER F. - Sympathetic activation of thyroid hormone secretion in mice. *Endocrinology*, 90, 194-199, 1972.

- MELANDER A. et SUNDLER F. - Presence and influence of cholinergic nerves in the mouse thyroid. *Endocrinology*, 105, 7-9, 1979.
- MELANDER A., SUNDLER F. et WESTGREN U. - Sympathetic innervation of the thyroid : variation with species and age. *Endocrinology*, 96, 102-106, 1975.
- MILLER J.M., HORN R.C. et BLOCK M.A. - The autonomous functioning thyroid nodule in the evolution of nodular goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27, 1264-1274, 1967.
- MORREALE DE ESCOBAR G. et ESCOBAR DEL REY F. - Extrathyroidal effects of some antithyroid drugs and their metabolic consequences. *Recent Progr. Horm. Res.*, 23, 87-137, 1967.
- NADLER N.J. - Anatomical features. In : *Handbook of physiology*, section 7, endocrinology. Greep R.O. et Astwood E.B. (eds), Washington D.C., American physiological society, 3, 303-320, 1974.
- NADLER N.J., LEBLOND C.P. et BOGOROCH R. - The rate of iodine metabolism by the thyroid follicle as a function of its size. *Endocrinology*, 94, 154-172, 1954.
- NADLER N.J., YOUNG B.A., LEBLOND C.P. et MITMAKER B. - Elaboration of thyroglobulin in the thyroid follicle. *Endocrinology*, 74, 333-354, 1964.
- NAGATAKI S. - Effect of excess quantities of iodide. In : *Handbook of physiology*, section 7, endocrinology. Greep R.O. et Astwood E.B. (eds), Washington D.C., American Physiological Society, 3, 329-344, 1974.
- NAKAGAWA H. et OHTAKI S. - Orientation of thyroid peroxidase in hog thyroid microsomes. *J. Biochem.*, 94, 155-162, 1983.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL FOOD AND NUTRITION BOARD : recommended dietary allowances. Reprint and Circ. Series, No 129, Washington, D.C., 1-31, 1948.

- NEVE P. et DUMONT J.E. - Time sequence of ultrastructural changes in the stimulated dog thyroid. *Z.Zellforsch.*, 103, 61-74, 1970a.
- NEVE P. et DUMONT J.E. - Effects in vitro of thyrotropin, cyclic 3', 5'-AMP, dibutyryl cyclic 3', 5'-AMP and prostaglandin E, on the ultrastructure of dog thyroid slices. *Exp. Cell Res.*, 63, 285-292, 1970b.
- NEVE P., KETELBANT-BALASSE P., WILLEMS C. et DUMONT J.E. - Effect of inhibitors of microtubules and microfilaments on dog thyroid slices in vitro. *Exp. Cell Res.*, 74, 227-244, 1972.
- NEVE P. et WOLIMAN S.H. - Ultrastructure of the thyroid gland of the cream hamster. *Anat. Rec.*, 171, 81-98, 1971.
- NEVE P. et WOLIMAN S.H. - Fine structure of a fifth type of epithelial cell in the thyroid gland of the C₃H mouse. *Anat.Rec.*, 172, 37-44, 1972.
- NICOD J.L. - Le goitre endémique en Suisse et sa prophylaxie par le sel iodé. *Bull. Org. Mond. Santé*, 9, 259-273, 1953.
- NUNEZ J. - Iodination and thyroid hormone synthesis. In : *The Thyroid Gland*. De Visscher M. (ed.). New York, Raven Press, 39-59, 1980.
- NUNEZ E.A. et GERSHON M.D. - Cytophysiology of thyroid parafollicular cells. *Int. Rev. Cytol.*, 52, 1-80, 1978.
- OLEN E. - The fine structure of experimentally induced hyperplastic and colloid goiter in the hamster. *Lab. Invest.*, 21, 336-346, 1969.
- ONAYA T. et SOLOMON D.H. - Effects of chlorpromazine and propranolol on in vitro thyroid activation by thyrotropin, long acting thyroid stimulator and dibutyryl cyclic-AMP. *Endocrinology*, 85, 1010-1017, 1969.
- OPPENHEIMER J.H., KOERNER D., SCHWARTZ H.L. et SURKS M.E. - Specific nuclear triiodothyronine binding sites in rat liver and kidney. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35, 330-333, 1972.

- PETER H.J., STUDER H., FORSTER R. et GERBER H. - The pathogenesis of "hot" and "cold" follicles in multinodular goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55, 941-946, 1982.
- PEREZ C., SCRIMSHAW N. et MUNOZ A. - Technique of endemic goiter surveys. *World Health Organ. Monographs Series*, No 44, 369-383, 1960.
- PISAREV M.A. et ALTSCHULER N. - Action of potassium iodide on thyroid acid protease. *Acta Endocrinol.*, 74, 703-710, 1973.
- PLIAM N.B. et GOLDFINE I.D. - High affinity thyroid hormone binding sites on purified rat liver plasma membranes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 79, 166-172, 1977.
- POMMIER J., DEME D. et NUNEZ J. - Effect of iodide concentration on thyroxine synthesis catalyzed by thyroid peroxidase. *Eur. J. Biochem.*, 37, 406-414, 1973.
- POMMIER J., DEPRAILLAUNE S. et NUNEZ J. - Peroxidase particulaire thyroïdienne. *Biochimie*, 54, 483-492, 1972.
- PRETELL E.A., MONCLOA F., SALINAS R., KAWANO A., GUERRA-GARCIA R., GUTIERREZ L., BETETA L., PRETELL J. et WAN M. - Prophylaxis and treatment of endemic goiter in Peru with iodized oil. *J. Clin. Endocrinol.*, 29, 1586-1595, 1969.
- RAO G.S., ECKEL J., RAO M.L. et BREUER H. - Uptake of thyroid hormone by isolated rat liver cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 73, 98-104, 1976.
- REDMOND O. et TUFFERY A.R. - Mitotic rate of the rat's thyroid gland during hypertrophy induced by an antithyroid drug (carbimazole). *J. Anat.*, 127, 353-362, 1978.
- REYNOLDS E.S. - The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, 17, 208-212, 1963.

RING K.M., ERICSON L.E. et OFVERHOLM T. - Newly synthesized thyroglobulin is excluded from reabsorption by pseudopods. *Ann. Endocrinol.*, 42, 51A, 1981.

ROBBINS J. et RALL J.E. - Proteins associated with the thyroid hormones. *Physiol. Rev.*, 40, 415-489, 1960.

ROBBINS J., SALVATORE G., VECCHIO G. et UI N. - Thyroglobulin and 27S iodoprotein. Iodination and ultracentrifugal heterogeneity. *Biochem. Biophys. Acta*, 127, 101-111, 1966.

ROCHE J., SALVATORE G., SENA L., ALOJ S. et COVELLI I. - Thyroid iodoproteins in vertebrates. Ultracentrifugal pattern and iodination rate. *Comp. Biochem. Physiol.*, 27, 67-82, 1968.

SAMUELS H.H. et TSAI J.S. - Thyroid hormone action in cell culture : demonstration of nuclear receptors in intact cells and isolated nuclei. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 70, 3488-3492, 1973.

SCHNEIDER P.B. - Thyroidal iodine heterogeneity : "last come-first served" system of iodine turnover. *Endocrinology*, 74, 973-980, 1964.

SELJELID R. - Endocytosis in thyroid follicle cells. I. Structure and significance of different types of single membrane limited vacuoles and bodies. *J. Ultrastruct. Res.*, 17, 195-219, 1967a.

SELJELID R. - Endocytosis in thyroid follicle cells. II. A microinjection study of the origin of the colloid droplets. *J. Ultrastruct. Res.*, 17, 401-420, 1967b.

SELJELID R. - Endocytosis in thyroid follicle cells. III. An electron microscopic study of the cell surface and related structures. *J. Ultrastruct. Res.*, 18, 1-24, 1967c.

SELJELID R. - Endocytosis in thyroid follicle cells. IV. On the acid phosphatase activity in thyroid follicle cells with special reference to quantitative aspects. *J. Ultrastruct. Res.*, 18, 237-256, 1967d.

- SELJELID R. - Endocytosis in thyroid follicle cells. V. On the redistribution of cytosomes following stimulation with thyrotropic hormone. *J. Ultrastruct. Res.*, 18, 479-488, 1967e.
- SELJELID R., REITH A. et NAKKEN K.F. - The early phase of endocytosis in rat thyroid follicle cells. *Lab. Invest.*, 23, 595-605, 1970.
- SHELINE G.E. - Thyroid proliferative potential as a function of age. *Cell Tissue Kinetics*, 2, 123-132, 1969.
- SHIMIZU T. et SHISHIBA Y. - Effect of triiodothyronine or iodide on the thyroidal secretion in vitro : Inhibition of TSH- and dibutyryl-cyclic-AMP induced endocytosis. *Endocrinol. Jpn.*, 22, 55-60, 1975.
- SIDNEY H. et INGBAR M.D. - Autoregulation of thyroid. Response to iodide excess and depletion. *Mayo Clin. Proc.*, 47, 814-825, 1972.
- SILER T.M., YEN S.S.C., VALE W. et GUILLEMIN R. - Inhibition by somatostatin of the release of TSH induced in man by thyrotropin releasing factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38, 742-745, 1974.
- SIMON C., ROQUES M., TORRESANI J. et LISSITZKY S. - Effect of propylthiouracyl on the iodination and maturation of rat thyroglobulin. *Acta Endocrinol.*, 83, 271-288, 1966.
- SMEDS S. - A microgel electrophoretic analysis of the colloid proteins in single rat thyroid follicles. I. The qualitative pattern composition of the colloid in normal thyroids. *Endocrinology*, 91, 1288-1299, 1972a.
- SMEDS S. - The proteins of the thyroid colloid. A study on single rat thyroid follicles by microgel electrophoresis. *Thèse Univ. Göteborg*, 1972b.

SNYDER P.J. et UTIGER R.D. - Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J. Clin. Invest.*, 51, 2077-2084, 1972.

SOBRINHO-SIMÕES M. et JOHANNESSEN J.V. - Scanning electron microscopy of the normal human thyroid. *J. Submicrosc. Cytol.*, 13, (2), 209-222, 1981.

SPIRO M.J. - The carbohydrate units of thyroglobulin. *J. Biol. Chem.*, 240, 1603-1610, 1965.

SPIRO R.G. et SPIRO M.J. - Glycoprotein biosynthesis : Studies on thyroglobulin. Characterization of a particulate precursor and radioisotope incorporation by thyroid slices and particle systems, *J. Biol. Chem.*, 241, 1271-1282, 1966.

STANBURY J.B., ERMANS A.M., HETZEL B.S., PRETELL E.A. et QUERIDO A. - Goitre et crétinisme endémiques : importance en santé publique. *Chronique OMS*, 28, 243-252, 1974.

STARLING J.R. et HOPPS B.A. - Effect of excess iodine on thyroid and liver lysosomal enzymes. *J. Surg. Res.*, 28, 57-64, 1980.

STERLING K., MILCH P.O., BRENNER M.A. et LAZARUS J.H. - Thyroid hormone action : the mitochondrial pathway. *Science*, 197, 996-999, 1977.

STERLING K., LAZARUS J.H., MILCH P.O., SAKURADA T et BRENNER M.A. - Mitochondrial thyroid hormone receptor : localization and physiological significance. *Science*, 201, 1126-1129, 1978.

STUDER H., BURGI H., KOHLER H., GARCIA M.C. et MORREALE de ESCOBAR G. - A transient rise of hormone secretion : A response of the stimulated rat thyroid gland to small increments of iodine supply. *Acta Endocrinol.*, 81, 507-515, 1976.

STUDER H. et GREER M.A. - Thyroid function during the rebound phase following the discontinuation of antithyroid drugs. *Endocrinology*, 80, 52-60, 1967.

- STUDER H. et GREER M.A. - The regulation of thyroid function in iodine deficiency. Bern, Hans Huber Publishers, 1968.
- STUDER H., KOHLER H. et BURGI H. - Iodine deficiency. In : Handbook of physiology, section 7, endocrinology. Greep R.O. et Astwood E.B. (eds), Washington, D.C., American physiological society, 3, 303-328, 1974.
- STUDER H. et RAMELLI F. - Simple goiter and its variants : euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. Endocrine Reviews, 3, 40-61, 1982.
- TACHIWAKI O. et WOLIMAN S.H. - Shedding of dense cell fragments into the follicular lumen early in involution of the hyperplastic thyroid gland. Lab. Invest. 47, 91-98, 1982.
- TAKEUCHI K., SUZUKI H., SAWADA M. et HORIUCHI Y. - Effect of excessive iodide administration on the proteolytic activity of the thyroid gland. Endocrinology, 86, 1239-1244, 1970.
- TATA J.R., ERNSTER L., LINDBERG O., ARRHENIUS E., PEDERSEN S. et HEDMAN R. - The action of thyroid hormones at the cell level. Biochem. J., 86, 408-428, 1963.
- TAUROG A. - Thyroid peroxidase catalyzed iodination of thyroglobulin : Inhibition by excess iodide. Arch. Biochem. Biophys., 139, 212-220, 1970a.
- TAUROG A. - Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. Recent Progr. Horm. Res., 26, 189-247, 1970b.
- TAYLOR S. - Genesis of the thyroid nodule. Brit. Med. Bull., 16, 102-105, 1960.
- TERPLAN K.L., WITEBSKY E, ROSE N.S., PAINE J.R. et EGAN R.W. - Experimental thyroiditis in rabbits, guinea pigs and dogs, following immunization with thyroid extracts of their own and heterologous species. Am. J. Pathol., 36, 213-231, 1960.
-

- THILLY C.H., DELANGE F., GOLDSTEIN-GOLAIRE J. et ERMANS A.M.- Endemic goiter prevention by iodized oil : a reassessment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36, 1196-1204, 1973.
- THILLY C.H., DELANGE F. et ERMANS A.M. - Iodized oil as treatment and prevention of goitre in Kivu area. In : Role of cassava in etiology of endemic goitre and cretinism. Ermans A.M., Mbulamoko N.M., Delange F. et Ahluwalia R. (eds). IDRC 136e, Ottawa, 37-44, 1980.
- TICE L.W., CARTER R.C. et WOLLIMAN S.H. - Gap junctions in thyroid epithelium of the rat. *Endocrinology*, 98, 800-801, 1976.
- TICE L.W. et CREVELING C.R. - Electron microscopic identification of adrenergic nerve endings on thyroid epithelial cells. *Endocrinology*, 97, 1123-1129, 1975.
- TICE L.W. et WOLIMAN S.H. - Ultrastructural localization of peroxidase on pseudopods and other structures of the typical thyroid epithelial cell. *Endocrinology*, 94, 1555-1561, 1974.
- TICE L.W., WOLIMAN S.H. et CARTER R.C. - Changes in tight junctions of thyroid epithelium with changes in thyroid activity. *J. Cell Biol.*, 66, 657-663, 1975.
- TONG W. - Actions of thyroid-stimulating hormone. In : Handbook of physiology, section 7, endocrinology. Greep R.O. et Astwood E.B. (eds), Washington, D.C., American physiological society, 3, 255-283, 1974.
- TRIANTAPHYLLOIDIS E. et VERNE J. - Morphological heterogeneity and functional heterogeneity of thyroid tissue. *Ann. Endocrinol.*, 24, 39-47, 1963.
- TYLER D.D., GONZE J., LAMY F. et DUMONT J.E. - Influence of mitochondrial inhibitors on the respiration and energy-dependant uptake of iodide by thyroid slices. *Biochem. J.*, 106, 123-133, 1968.
-

- UNGER J., BOEYNAEMS J.M., VAN HERLE A., VAN SANDE J., ROCMANS P. et MOCKEL J. - In vitro nonbutamol-extractable iodine release in dog thyroid. *Endocrinology*, 105, 225-237, 1979.
- UTSUMI M., MAKIMURA H., TATEIWA M., SAKODA M. et BABA S. - Effects of thyroxine and cold exposure on hypothalamic TRH levels in rats with various pituitary thyroid states. *Endocrinol. Jpn*, 24, 537-543, 1977.
- VANDERVELDEN M., KINTHAERT J., ORTO S. et ERMANS A.M. - A preliminary study on the action of cassava on thyroid iodine metabolism in rats. *Br. J. Nutr.*, 30, 511-517, 1973.
- VAN MIDDELSWORTH L. et MURPHY W.A. - Differences in composition and function of iodinated substances in stimulated thyroid gland. *Metabolism*, 19, 773-784, 1970.
- VAN SANDE J., DUMONT J.E., MELANDER A. et SUNDLER F. - Presence and influence of cholinergic nerves in the human thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51, 500-502, 1980.
- VECCHIO G., CARLOMAGNO M.S. et CONSIGLIO E. - Identification and characterization of two labeled intermediates in the biosynthesis of rat thyroglobulin. *J. Biol. Chem.*, 246, 6676-6682, 1971.
- WATSON M.L. - Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 4, 475-478, 1958.
- WETZEL B.K., SPICER S.S. et WOLIMAN S.H. - Changes in fine structure and acid phosphatase localization in rat thyroid cells following thyrotropin administration. *J. Cell Biol.*, 25, 593-618, 1965.
- WETZEL B.K. et WOLIMAN S.H. - Fine structure of a second kind of thyroid follicle in the C₃H mouse. *Endocrinology*, 84, 563-578, 1969.
-

WOEBER K.A., HECKER E. et INGBAR S.H. - The effects of an acute load of thyroxine on the transport and peripheral metabolism of triiodothyronine in man. *J. Clin. Invest.*, 49, 650-654, 1970.

WOEBER K.A. et INGBAR S.H. - The contribution of thyroxine-binding prealbumin to the binding of thyroxine in human serum as assessed by immunoadsorption. *J. Clin. Invest.*, 47, 1710-1721, 1968.

WOLFF J. - Transport of iodide and others anions in the thyroid gland. *Physiol. Rev.*, 44, 45-90, 1964.

WOLFF J. - Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am. J. Med.*, 47, 101-124, 1969.

WOLFF J. - Physiological aspects of iodine excess in relation to radiation protection. *J. Mol. Med.*, 4, 151-165, 1980.

WOLFF J. et CHAIKOFF I.L. - Plasma inorganic iodide, a chemical regulator of thyroid function. *J. Biol. Chem.*, 174, 555-564, 1948.

WOLFF J. et WILLIAMS J.A. - The role of microtubules and microfilaments in thyroid secretion. *Recent Progr. Horm. Res.*, 29, 229-285, 1973.

WOLLMAN S.H. - Secretion of thyroid hormones. In : *Lysosomes in biology and pathology*. Dingle J.T. et Fell H.B. (eds), Amsterdam, North Holland Publishers, 2, 483-512, 1969.

WOLLMAN S.H., ANDROS G., CANNON G. et EAGLETON G.B. - Production and involution of the hyperplastic thyroid gland. In : *Thyroid Neoplasia*. Young S. et Inman D.R. (eds), London, Academic Press, 201-208, 1967.

WOLLMAN S.H. et BREITMAN T.R. - Changes in DNA and weight of thyroid glands during hyperplasia and involution. *Endocrinology*, 86, 322-327, 1970.

- WOLLMAN S.H. et EKHOLM R. - Site of iodination in hyperplastic thyroid glands deduced from autoradiographs. *Endocrinology*, 108, 2082-2085, 1981.
- WOLLMAN S.H. et HERVEG J.P. - Thyroid capsule during the development of thyroid hyperplasia in rat. *Am. J. Pathol.*, 93, 639-654, 1978.
- WOLLMAN S.H., HERVEG J.P., ZELIGS J.D. et ERICSON L.E. - Blood capillary enlargement during the development of thyroid hyperplasia in the rat. *Endocrinology*, 103, 2306-2314, 1978.
- WOLLMAN S.H. et LOEWENSTEIN J.E. - Rates of colloid droplet and apical vesicle production and membrane turnover during thyroglobulin secretion and resorption. *Endocrinology*, 93, 248-252, 1973.
- WOLLMAN S.H. et NEVE P. - Ultimobranchial follicles in the thyroid glands of rats and mice. *Recent Progr. Horm. Res.*, 27, 213-234, 1971a.
- WOLLMAN S.H. et NEVE P. - Postnatal development and properties of ultimobranchial follicles in the rat thyroid. *Anat. Rec.*, 171, 247-258, 1971b.
- WOLLMAN S.H. et SPICER S.S. - Intracellular colloid droplets following thyrotropin injection. In : *Thyrotropin*. Werner S.C. (ed). Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 168, 1963.
- WOLLMAN S.H., SPICER S.S. et BURSTONE M.S. - Localization of esterase and acid phosphatase in granules and colloid droplets in rat thyroid epithelium. *J. Cell Biol.*, 21, 191-201, 1964.
- WYLLIE A.H. - Cell death : A new classification separating apoptosis from necrosis. In : *Cell death in biology and pathology*. Bowen I.I. et Lockshin R.A. (eds) Chapman and Hall, London, 9-34, 1981.

YAMAMOTO K., ONAYA T., YAMADA T. et KOTANI M. - Inhibitory effect of excess iodide on thyroid hormone release as measured by intracellular colloid droplets. *Endocrinology*, 90, 986-991, 1972.

YAMAMOTO K., TSUJI T., IRIMURA T. et ASAWA T. - The structure of carbohydrate unit B of porcine thyroglobulin. *Biochem. J.*, 195, 701-713, 1981.

ZELANDER T. et KIRKEBY S. - Fine structure of the ultimobranchial cysts in the thyroid of the adult guinea pig. *Cell Tissue Res.*, 183, 343-351, 1977.

ZOR U., KANEKO T., LOWE I.P., BLOOM G. et FIELD J.B. - Effect of thyroid-stimulating hormone and prostaglandin on thyroid adenylcyclase activation and cyclic adenosine 3', 5' monosphosphate. *J. Biol. Chem.*, 244, 5189-5195, 1969.

ICONOGRAPHIE

PLANCHE I

Thyroïde de souris normales âgées de deux mois.

Coupes de 0,5 μm ; bleu de toluidine.

Figure 1. Vue générale.

Les follicules sont composés d'une cavité limitée par un épithélium cubique simple. (x 260)

Figure 2. Follicule de second type.

On reconnaît les cellules U, très aplaties, des cellules ciliées (flèche) et une cellule C (tête de flèche). (x 290).

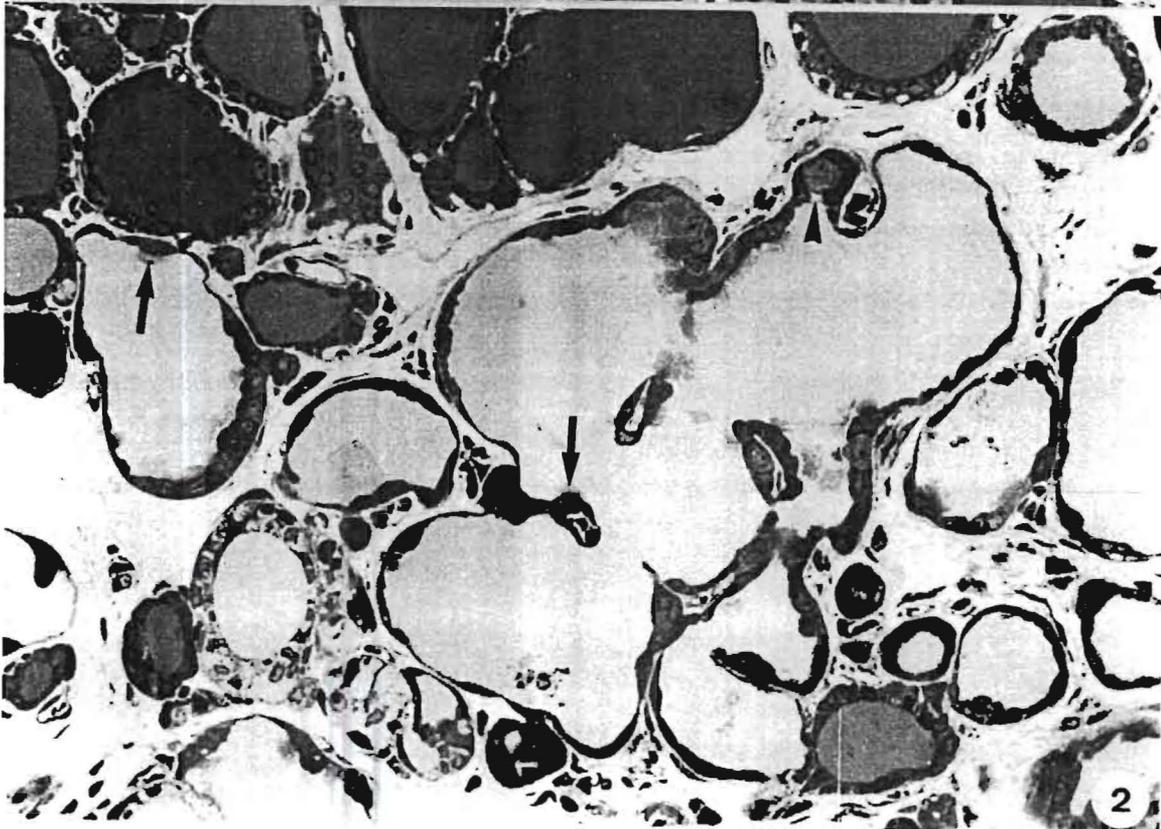
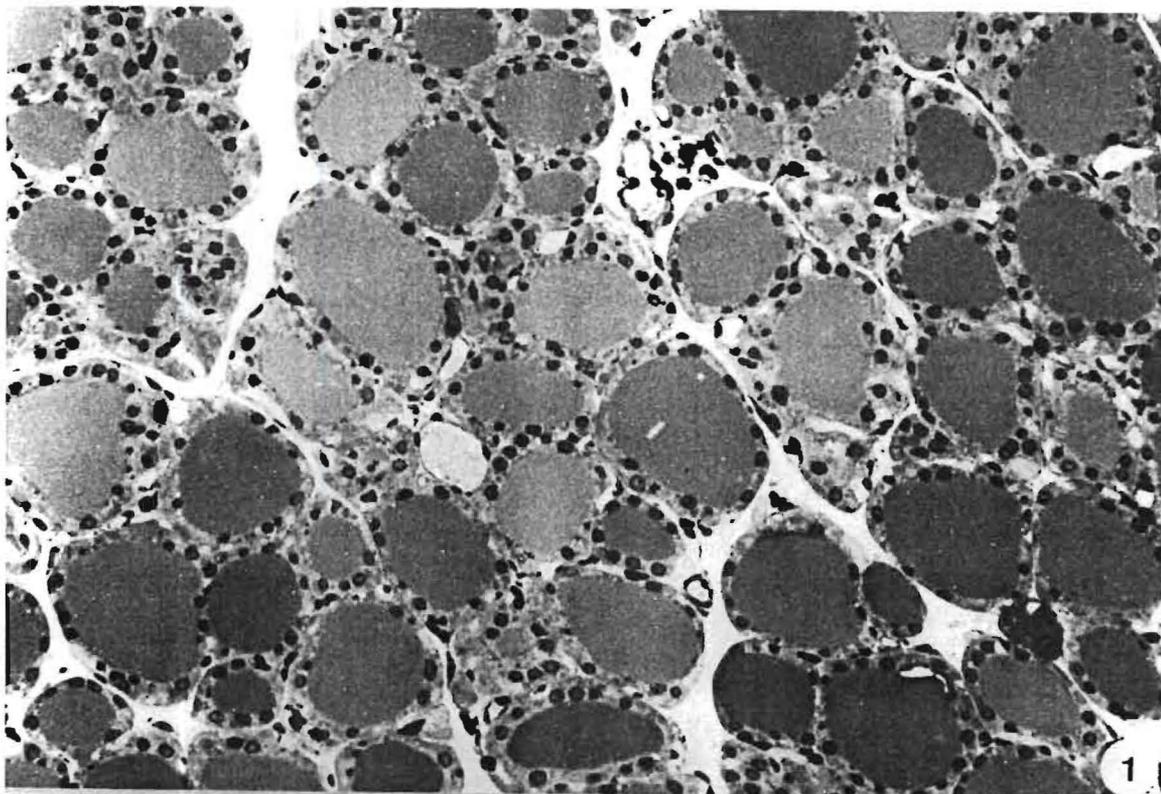


PLANCHE II

Figure 3. Cellule thyroïdienne normale.

Le pôle apical est garni de microvillosités. Le pôle basal est appliqué contre un capillaire perforé (C). Le R.E.R. est abondant. Parmi les petites vésicules apicales, il est difficile de discerner les vésicules d'endocytose des vésicules d'exocytose. Notez les lysosomes (flèches) très denses et les complexes de jonction (tête de flèche). (x 16.000).

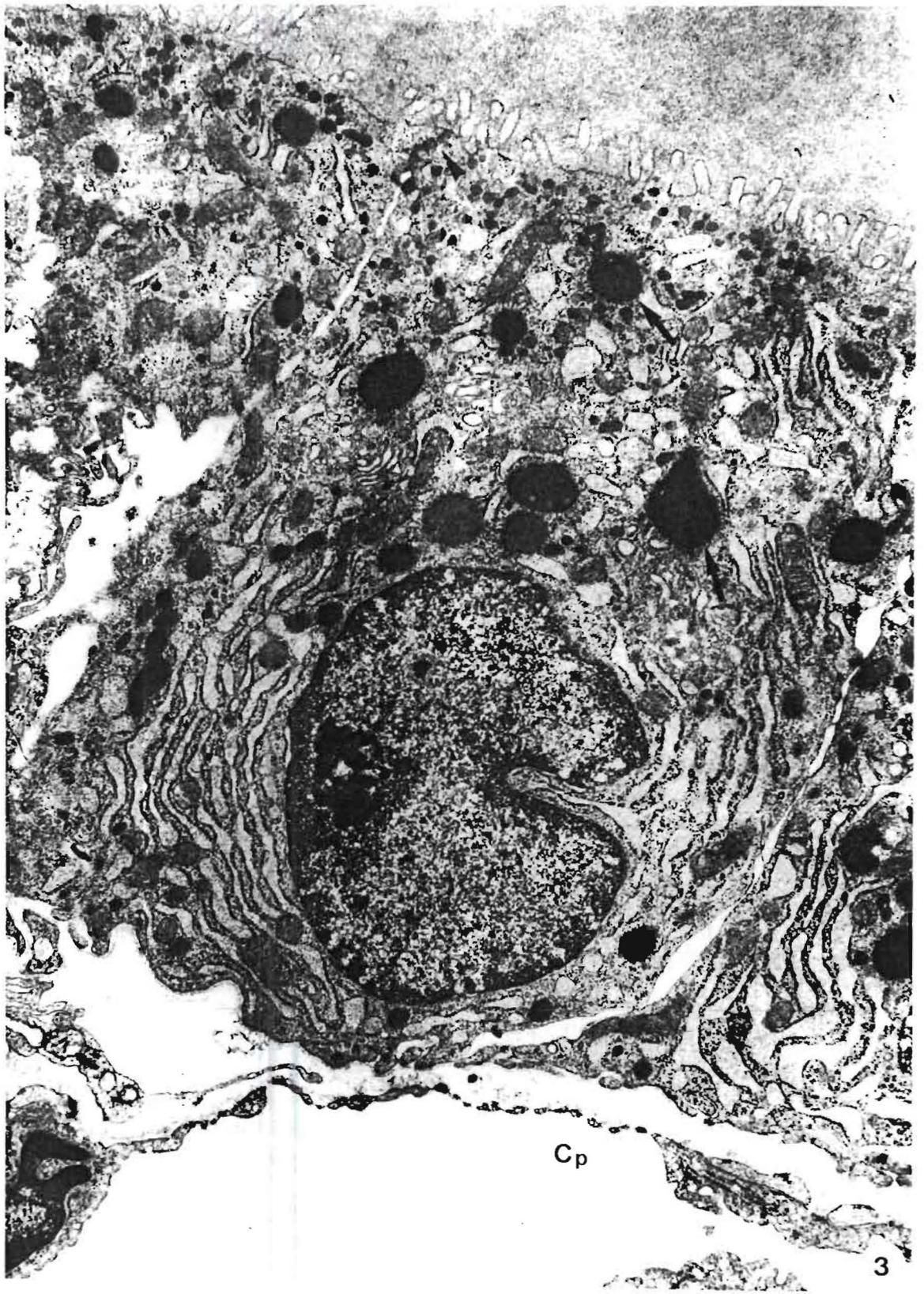


PLANCHE III

Figure 4. Pseudopode au pôle apical d'une cellule thyroïdienne normale. Notez les gouttelettes de colloïde. (x 9.800).

Figure 5. Détail d'un capillaire (C) au pôle basal d'une cellule thyroïdienne normale. L'endothélium est de type perforé et certains pores sont munis d'un diaphragme. Notez les vésicules de transcytose (flèche) et les deux membranes basales (têtes de flèches). (x 12.000).

Figure 6. Cellule parafolliculaire C.

Elle n'est pas en contact avec le colloïde et son cytoplasme contient de nombreux grains de sécrétion.
(x 9.600).

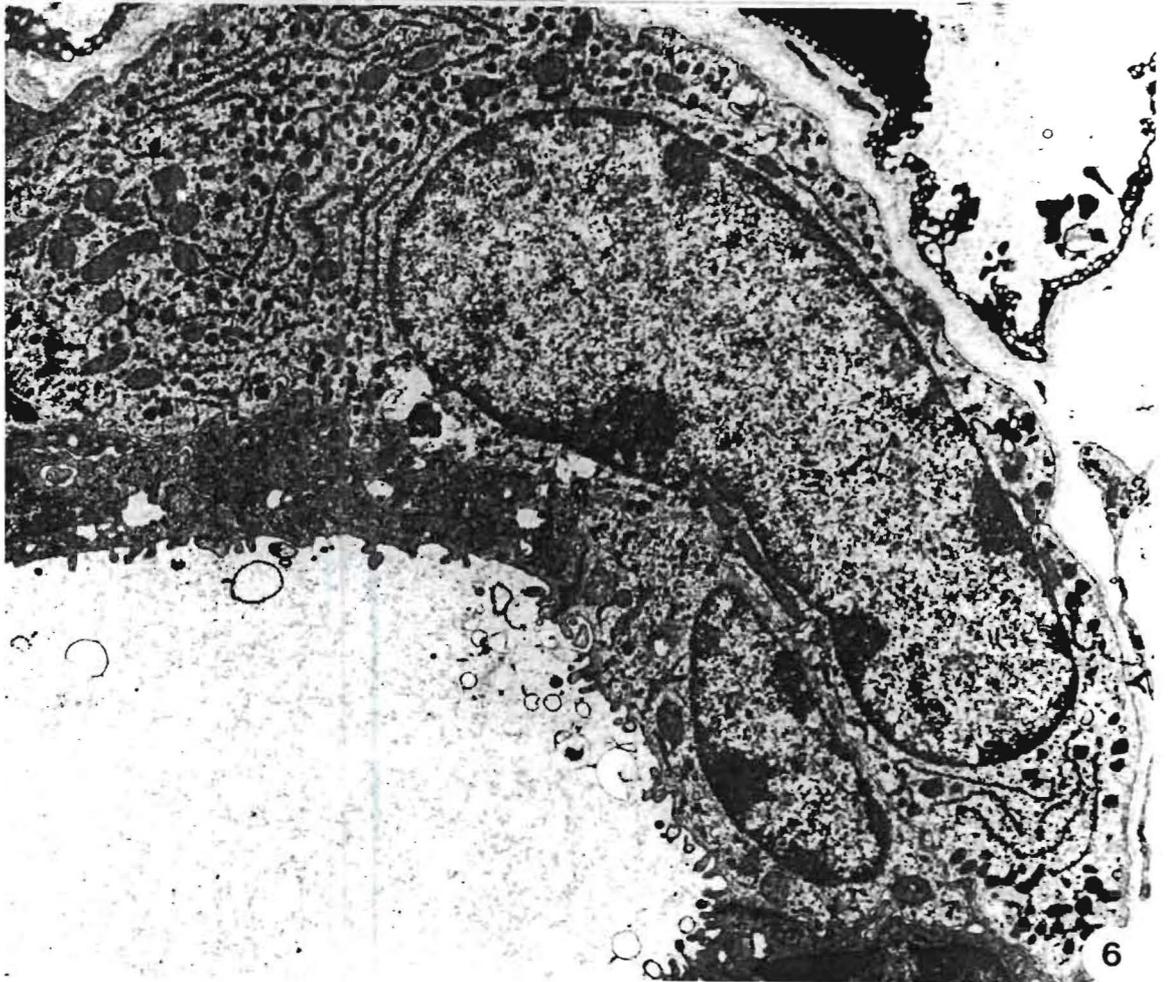
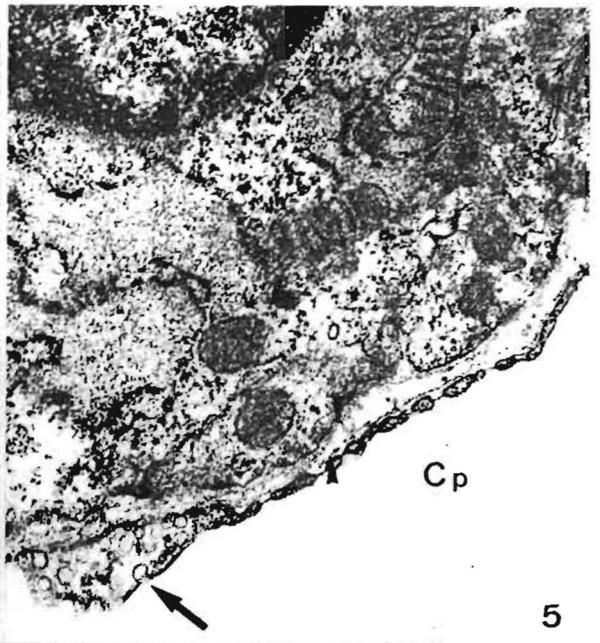
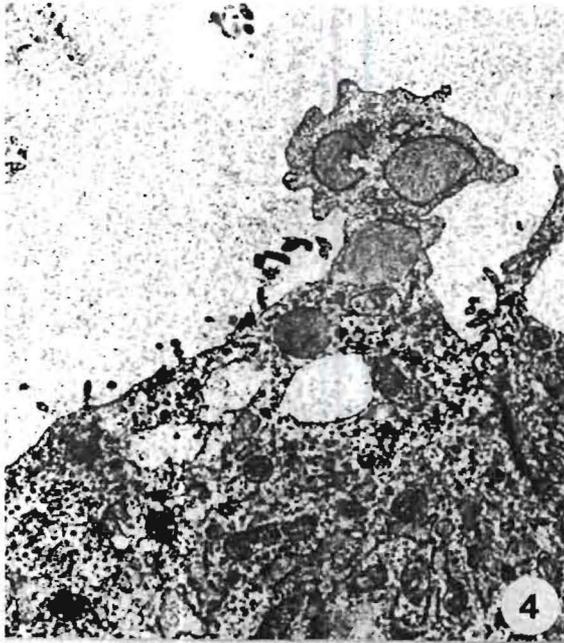


PLANCHE IV

Thyroïde hyperplasique de souris ICR
après douze jours d'un traitement goitrogène.

Figure 7. Vue d'ensemble. Coupe de 0,5 μ m; bleu de toluidine.

La lumière des follicules est réduite à une fente et l'épithélium est cylindrique. Les vaisseaux sont très dilatés et gorgés de globules rouges. (x 460).

Figure 8. Le R.E.R. est dilaté et le système de Golgi (têtes de flèches) est très développé. (x 9.000).

Figure 9. Les lysosomes (têtes de flèches) sont abondants.
(x 9.000)

Figure 10. Dans certaines cellules se trouvent des microcavités dont le contenu est plus dense que le colloïde (C) et dont la paroi est garnie de microvillosités. (x 12.900).

Figure 11. La membrane plasmique basale (M) de la cellule thyroïdienne forme de très nombreux replis, enchevêtrés les uns dans les autres. Elle est séparée du vaisseau (V) par une membrane basale très épaisse. (x 9.100).

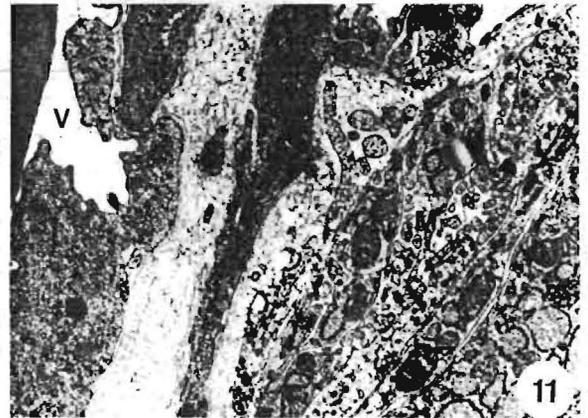
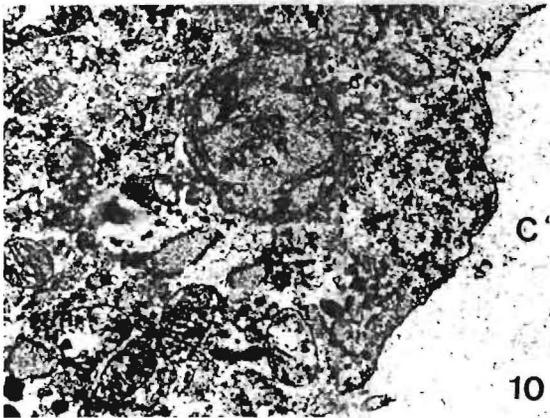
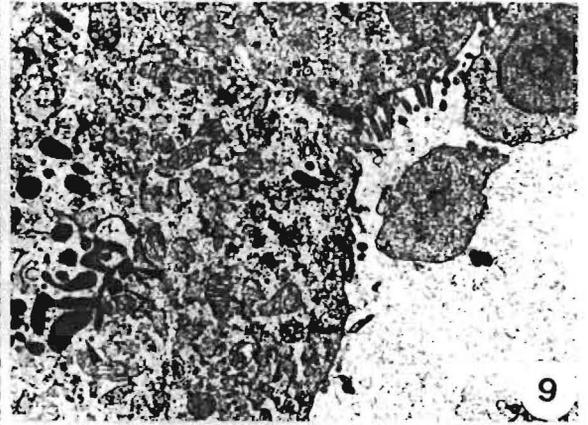
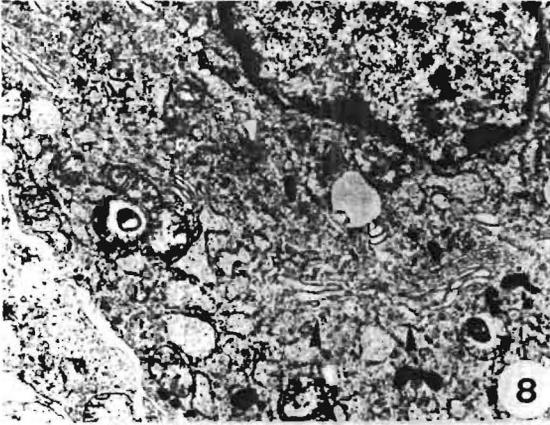
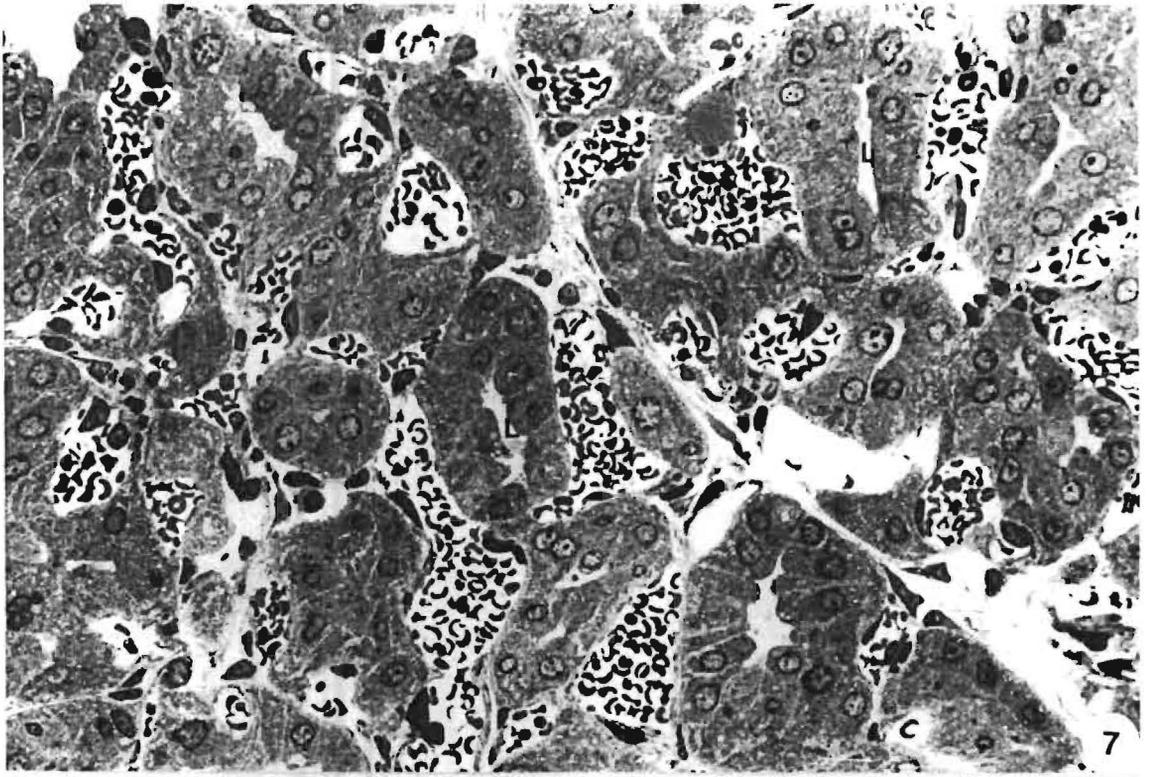


PLANCHE V

Thyroïde de souris ICR, douze jours après un traitement goitrogène et un jour après une injection de lipiodol.

Figure 12. Vue d'ensemble. Coupe de 0,5 μm ; bleu de toluidine.

La lumière des follicules est plus large que dans la figure 7. Elle contient de nombreux débris nécrotiques. (x 280).

Figure 13. Détail d'une coupe voisine. Certains follicules sont dépourvus de colloïde. Les microfollicules (flèche) sont fréquents. (x 270).

Figure 14. L'assise épithéliale est irrégulière et forme des projections pseudopapillaires dans les cavités. (x 350).

Figure 15. Le R.E.R. est encore dilaté. On trouve aussi des microcavités (astérisque) et les lysosomes sont nombreux. (x 9.200).

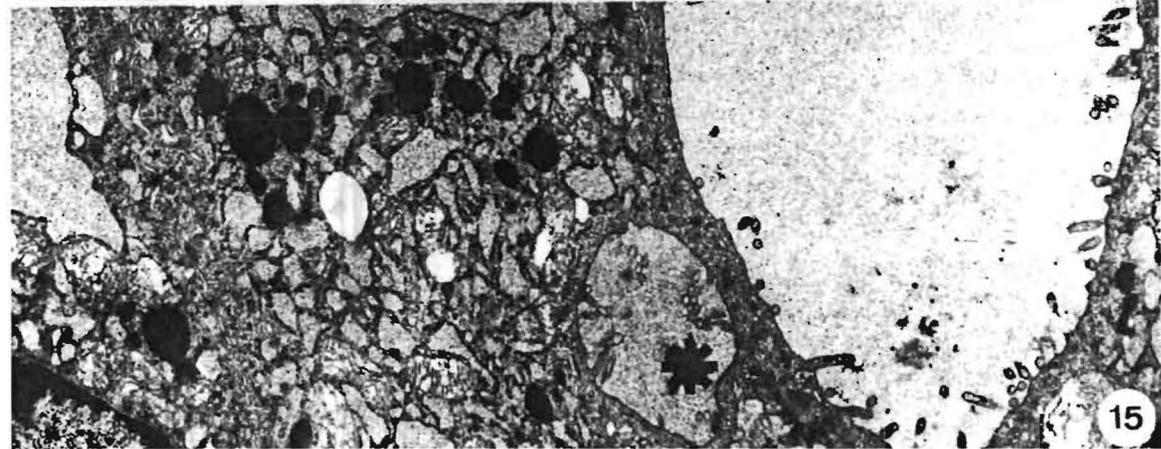
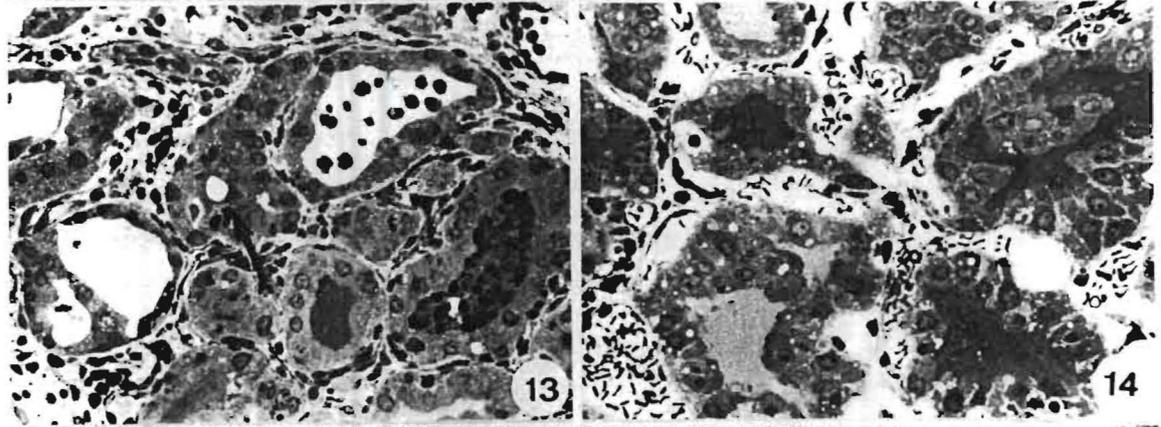
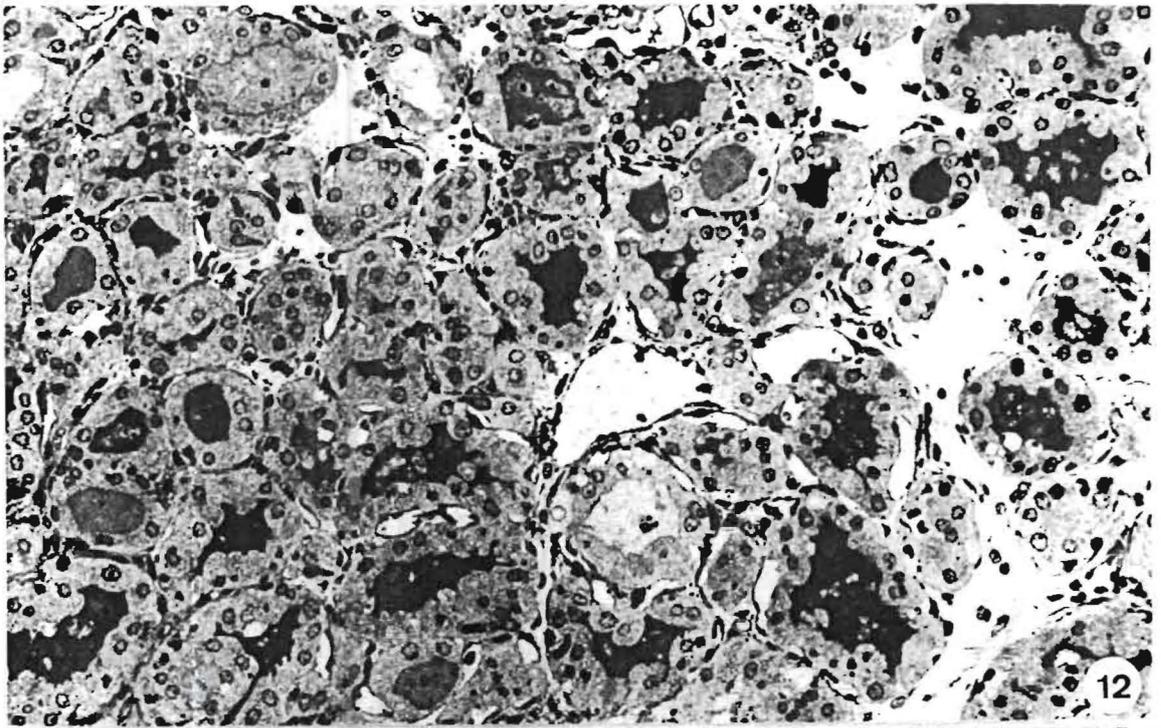


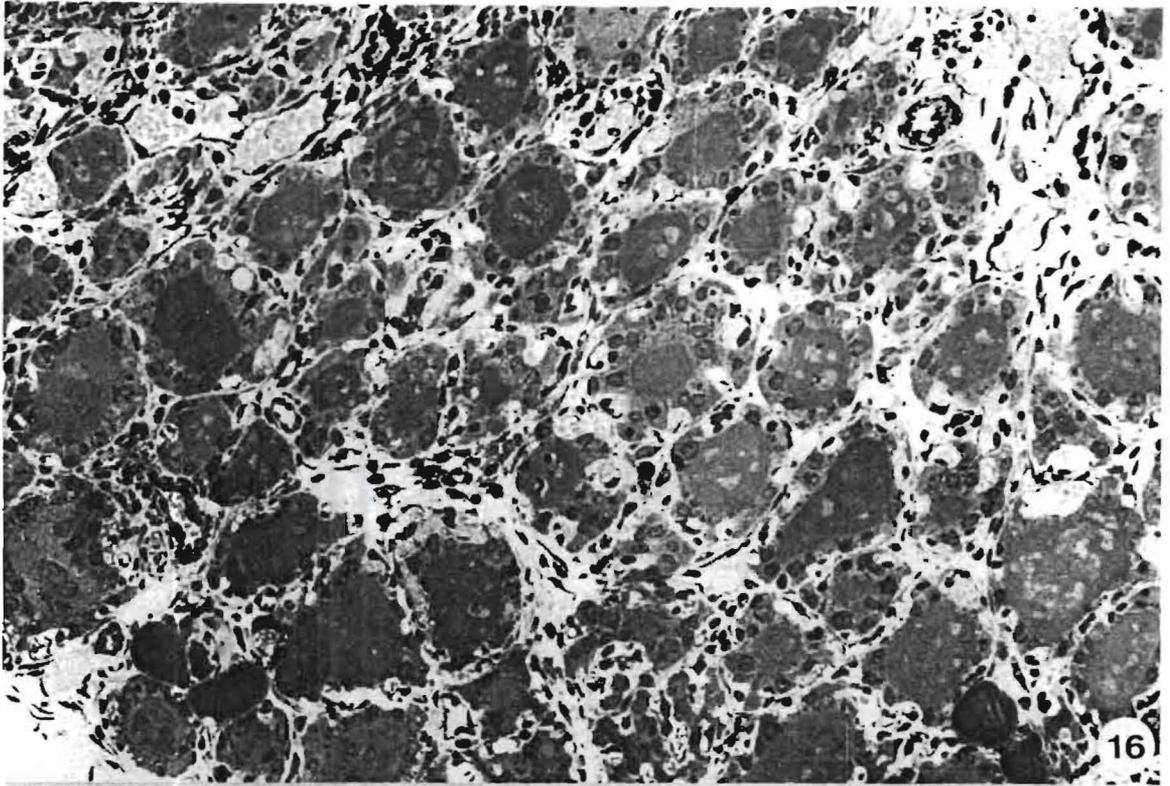
PLANCHE VI

Thyroïde de souris ICR, douze jours après un traitement goitrogène et quatre jours après une injection de lipiodol.

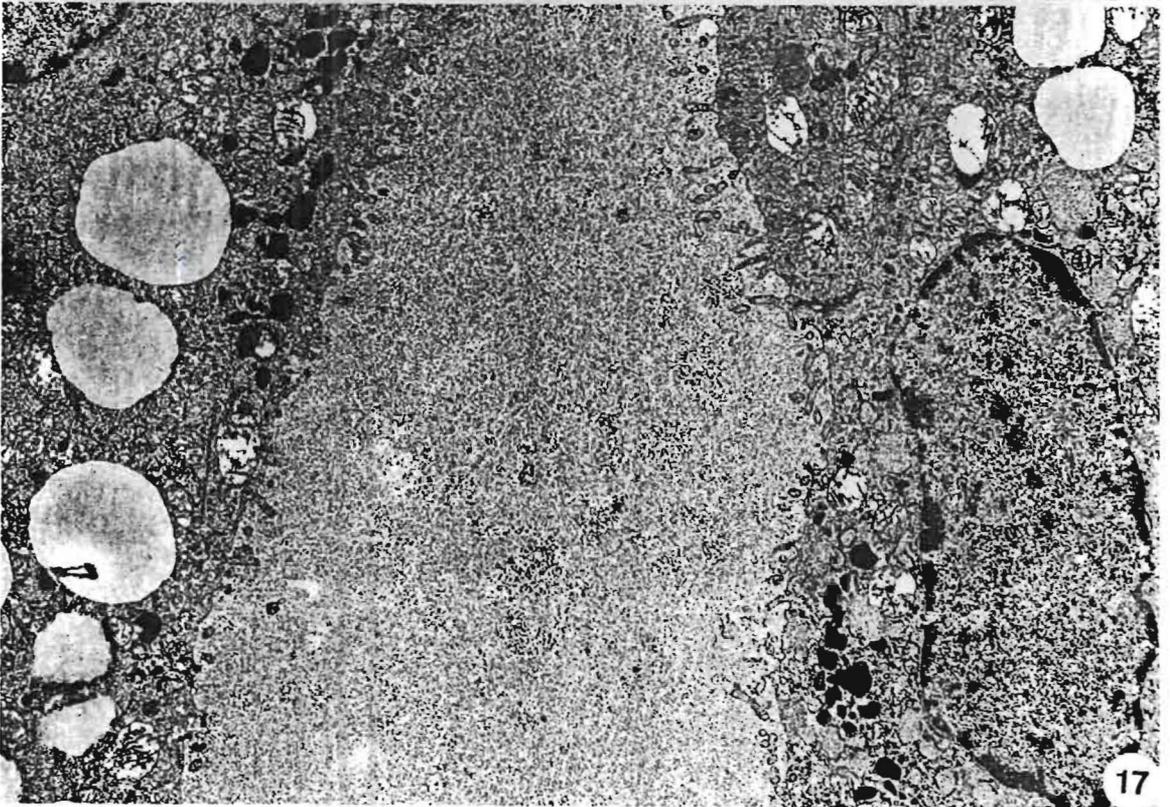
Figure 16. Vue d'ensemble. Coupe de 0,5 μm ; bleu de toluidine.

La lumière des follicules est large et chargée de nombreux débris nécrotiques. Tous contiennent du colloïde. Les cellules épithéliales sont cubiques. (x 260).

Figure 17. Les lysosomes sont situés au pôle apical des cellules thyroïdiennes. Les inclusions lipidiques cytoplasmiques sont abondantes. (x 8.400).



16



17

PLANCHE VII

Thyroïde de souris ICR, douze jours après un traitement goitrogène et quatre jours après une injection de lipiodol.

Figure 18. Vue d'ensemble. Coupe de 5 μm ; hémalum-éosine-safran.

En de nombreux endroits, l'architecture de la glande est détruite par un infiltrat inflammatoire qui envahit le tissu interstitiel, l'épithélium et le colloïde.

(x 180).

Figure 19. Coupe de 5 μm ; hémalum-éosine-safran.

L'inflammation infiltre la paroi des artères thyroïdiennes. (x 475).

Figure 20. Coupe de 0,5 μm ; bleu de toluidine.

L'artérite thyroïdienne s'accompagne d'une nécrose fibrinoïde. (x 475).

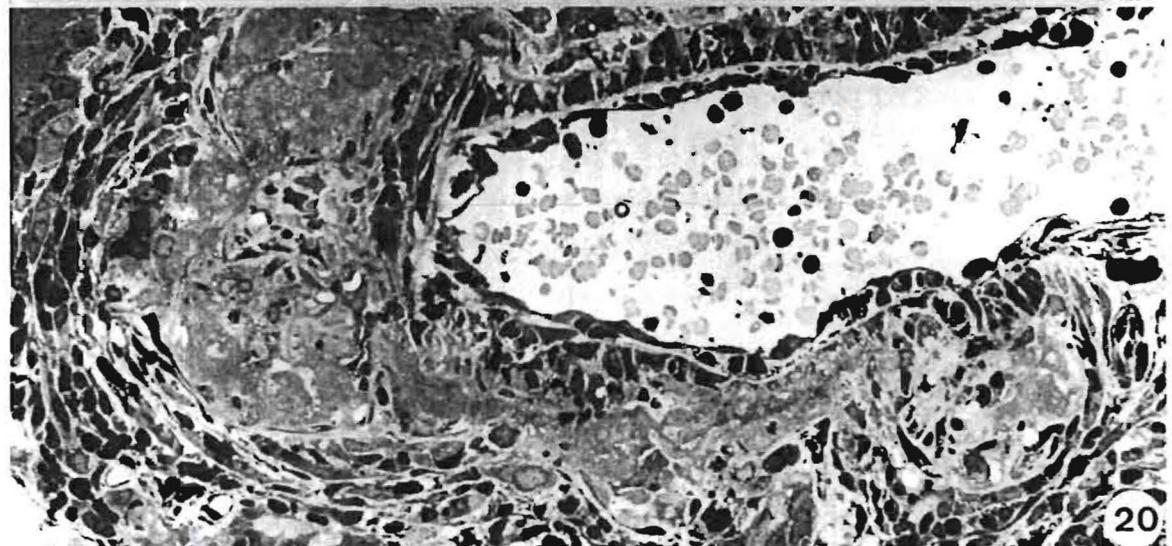
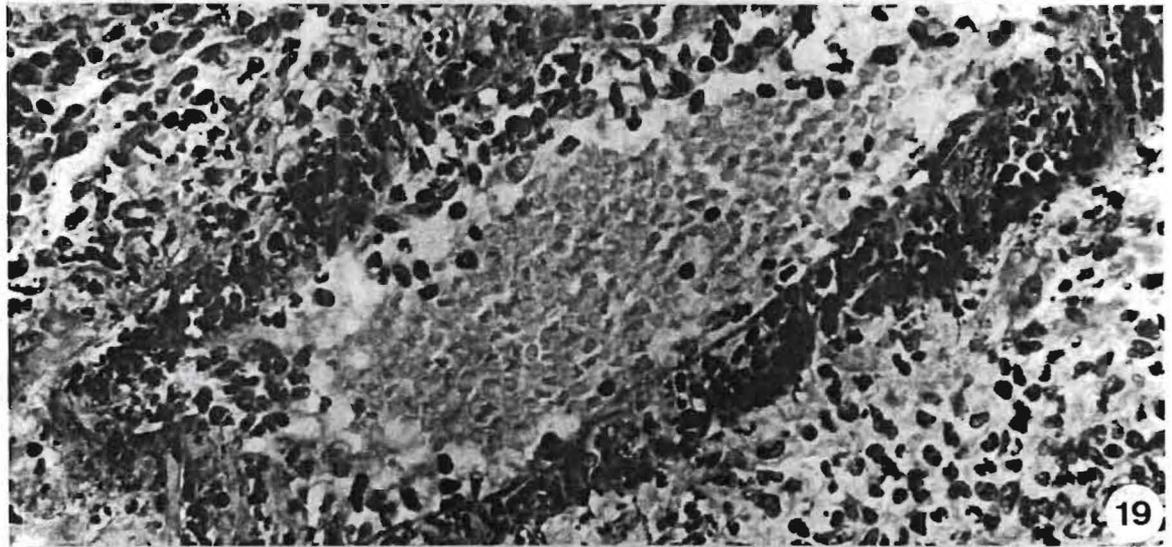
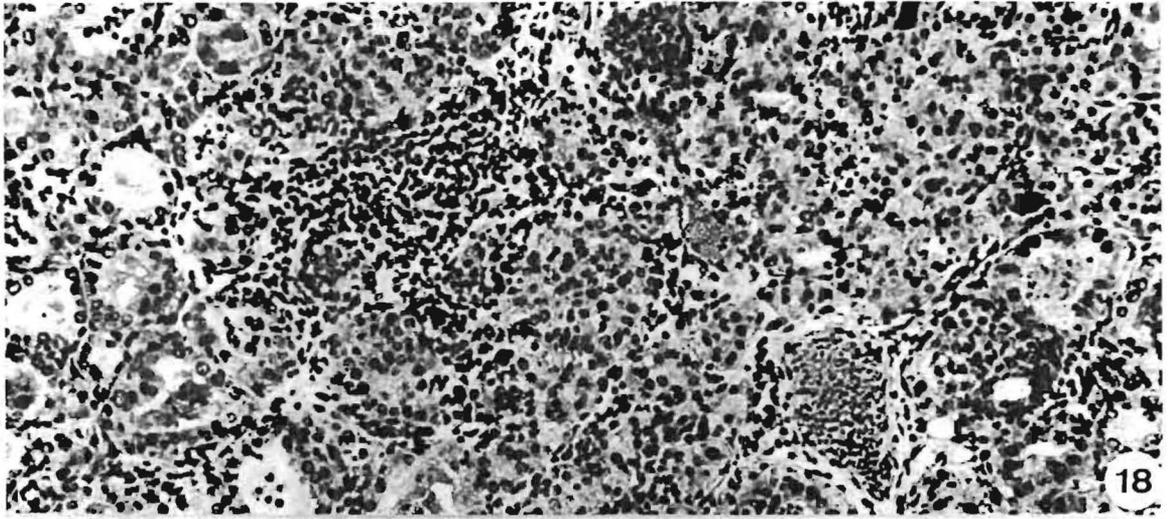


PLANCHE VIII

Thyroïde de souris ICR, douzée jours après un traitement goitrogène et quatre jours après une injection de lipiodol.

Figure 21. Paroi d'une artériole. La lumière (L) est bordée par l'intima dont la limite externe est la lame élastique interne (EI). La limite externe de la média est la lame élastique externe (EE).
Le dépôt fibrinoïde s'accompagne de la nécrose des cellules musculaires lisses de la média. (x 5.900).

Figure 22. L'intima est considérablement épaissie par un infiltrat de polynucléaires (PN) et d'autres cellules. La lame élastique interne (EI) est boursouflée (têtes de flèches) et ses fibrilles sont dissociées. (x 5.800).

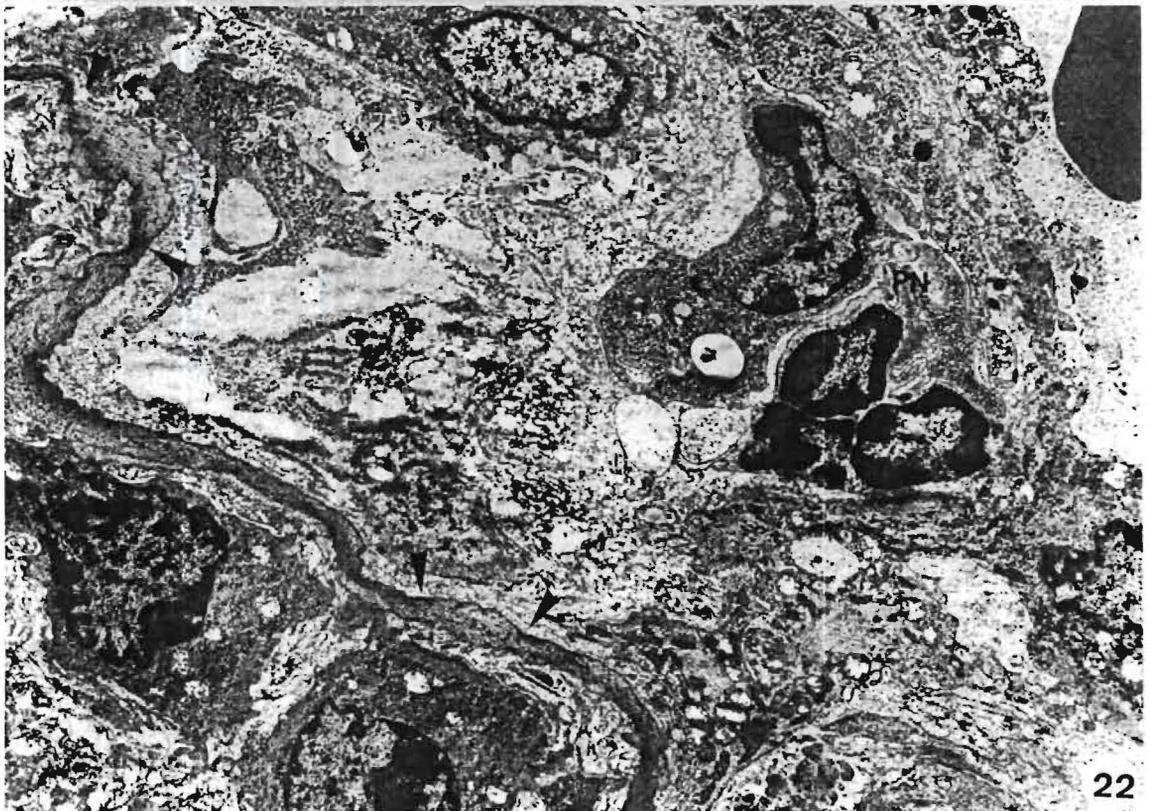
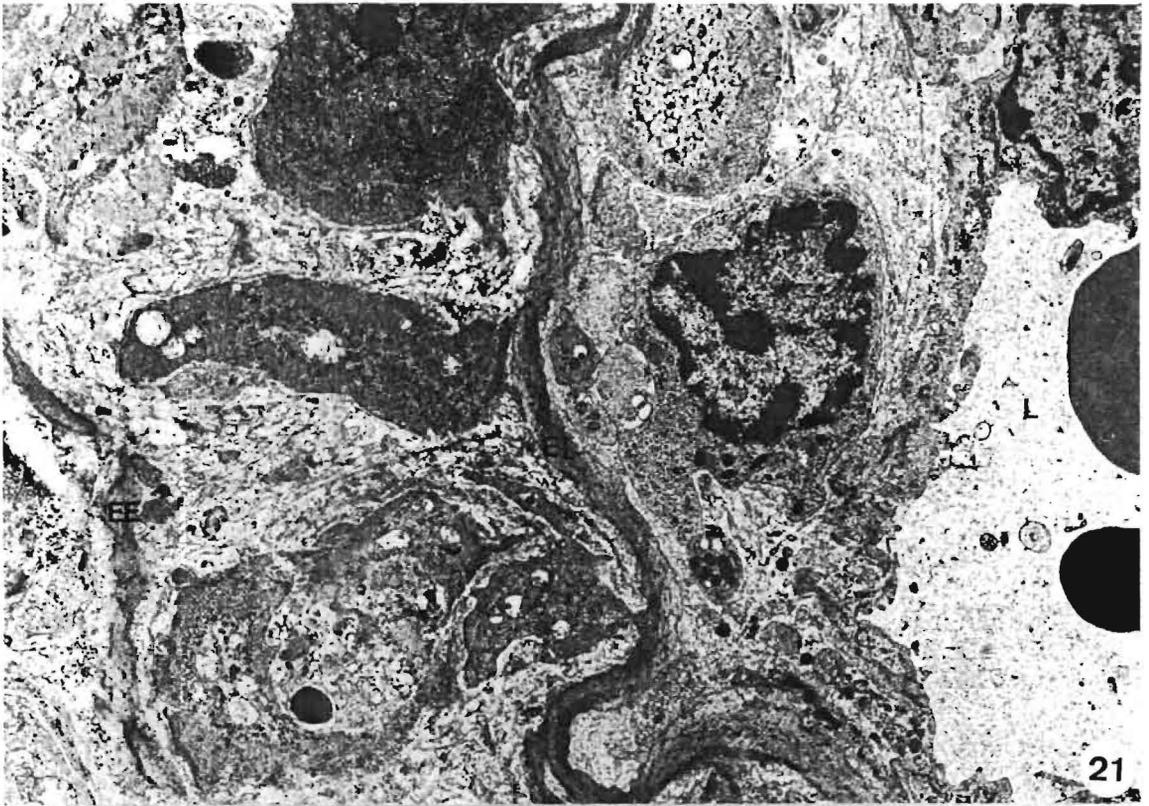


PLANCHE IX

Thyroïde de souris ICR, douze jours après un traitement goitrogène et quatre jours après une injection de lipiodol.

Figure 23. L'endothélium artériel est fréquemment interrompu par de larges brèches. Notez l'importante lésion de la lame élastique interne. (x 6.500).

Figure 24. A d'autres endroits, l'endothélium est interrompu par des pertuis, plus fins que dans l'image précédente, qui permettent cependant le passage des cellules inflammatoires. (x 5.800).

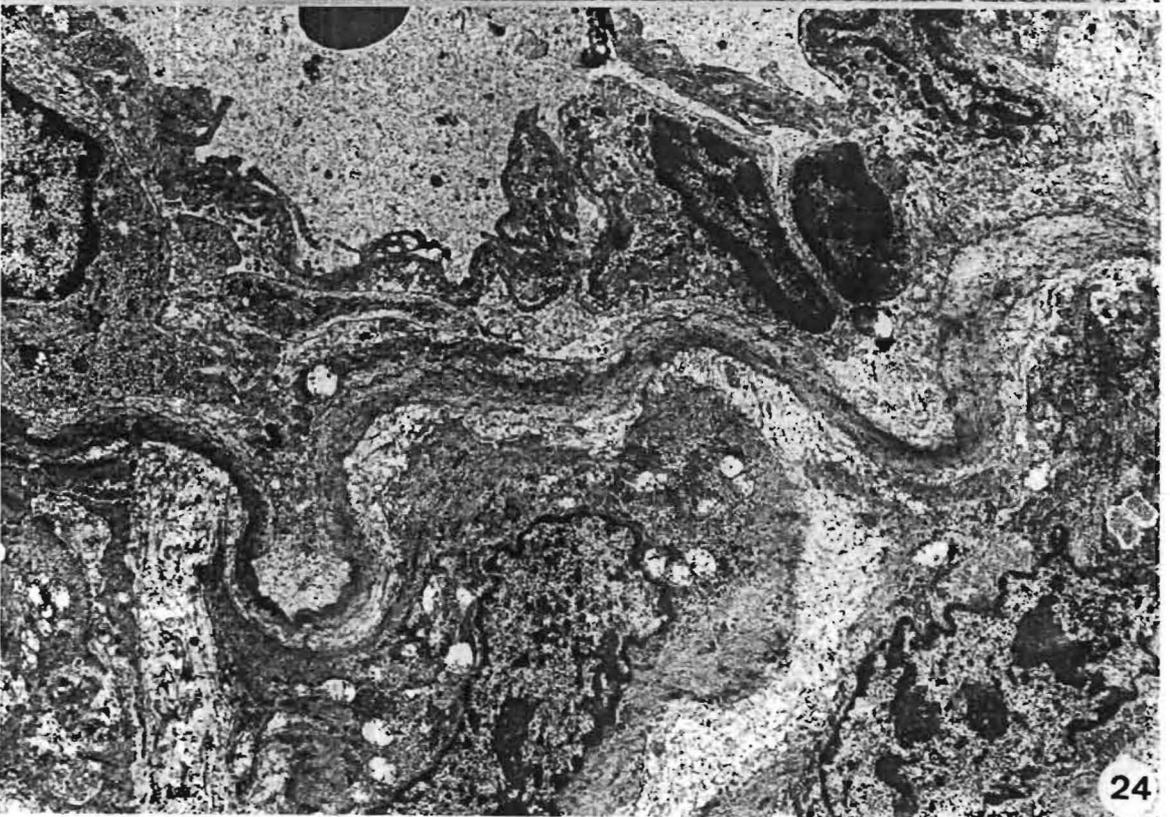
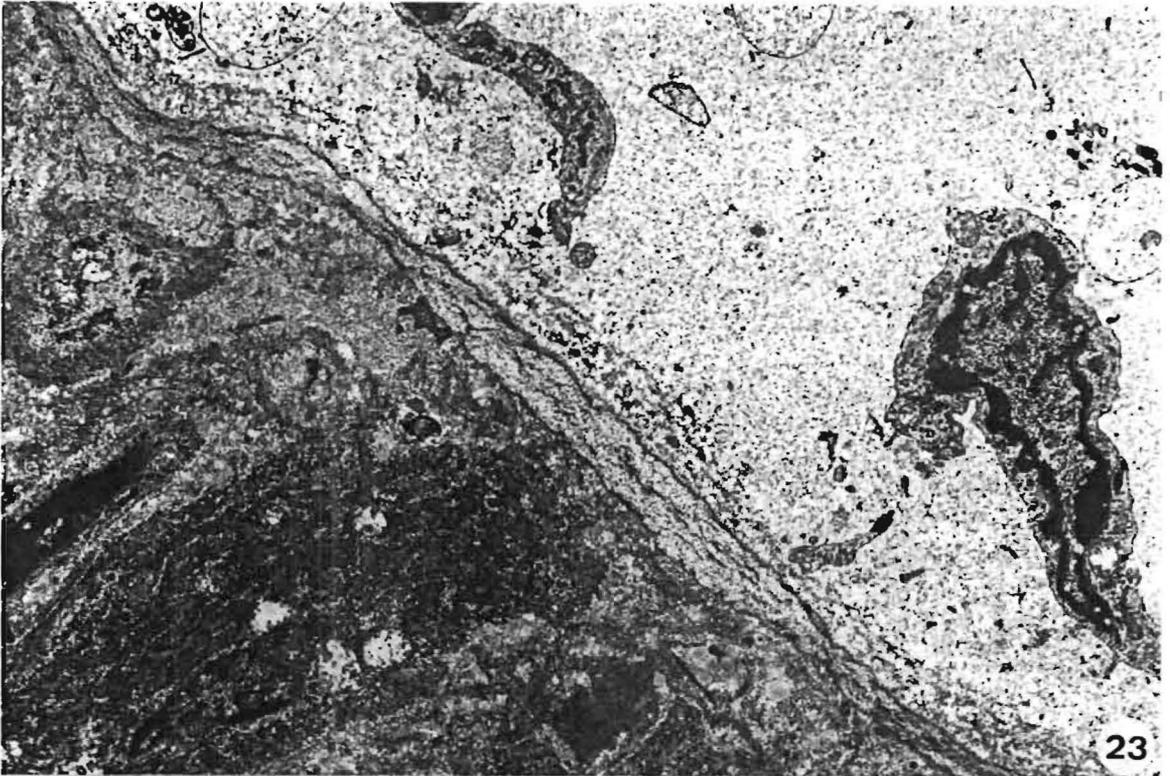


PLANCHE X

Thyroïde de souris ICR, douze jours après un traitement goitrogène et quatre jours après une injection de lipiodol.

Figure 25. Coupe de 5 μm ; hémalum-éosine-safran.

L'infiltrat inflammatoire est mixte. Il est composé de polynucléaires, de lymphocytes et de macrophages.

(x 740).

Figure 26. Polynucléaire neutrophile dans une cavité folliculaire. On le reconnaît à ses grains spécifiques.

(x 3.400).

Figure 27. Macrophage dans une cavité folliculaire.

(x 3.400).

Figure 28. Polynucléaire éosinophile (PE) et lymphocyte (L) dans le tissu interstitiel. Le polynucléaire éosinophile se reconnaît à la forme ellipsoïdale de ses grains spécifiques. (x 3.400)

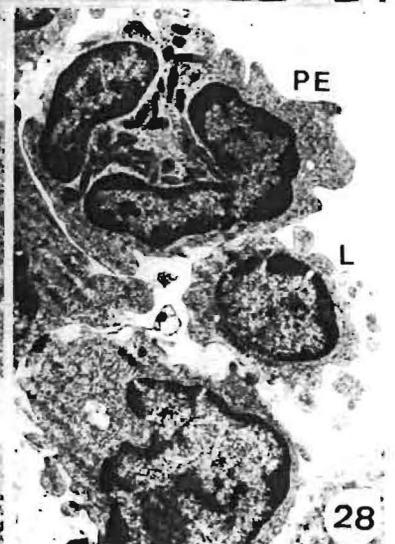
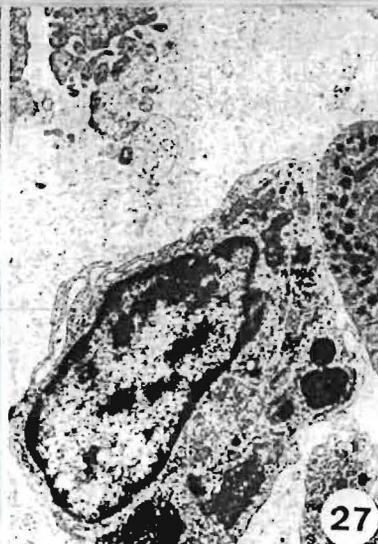
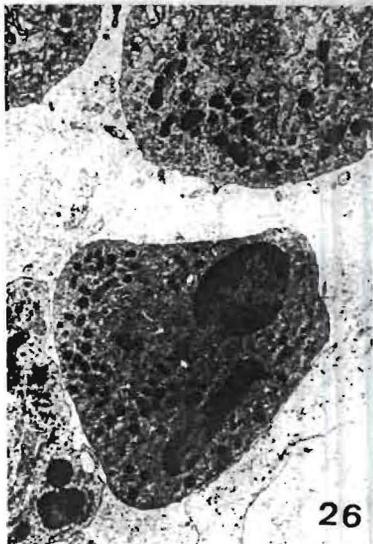
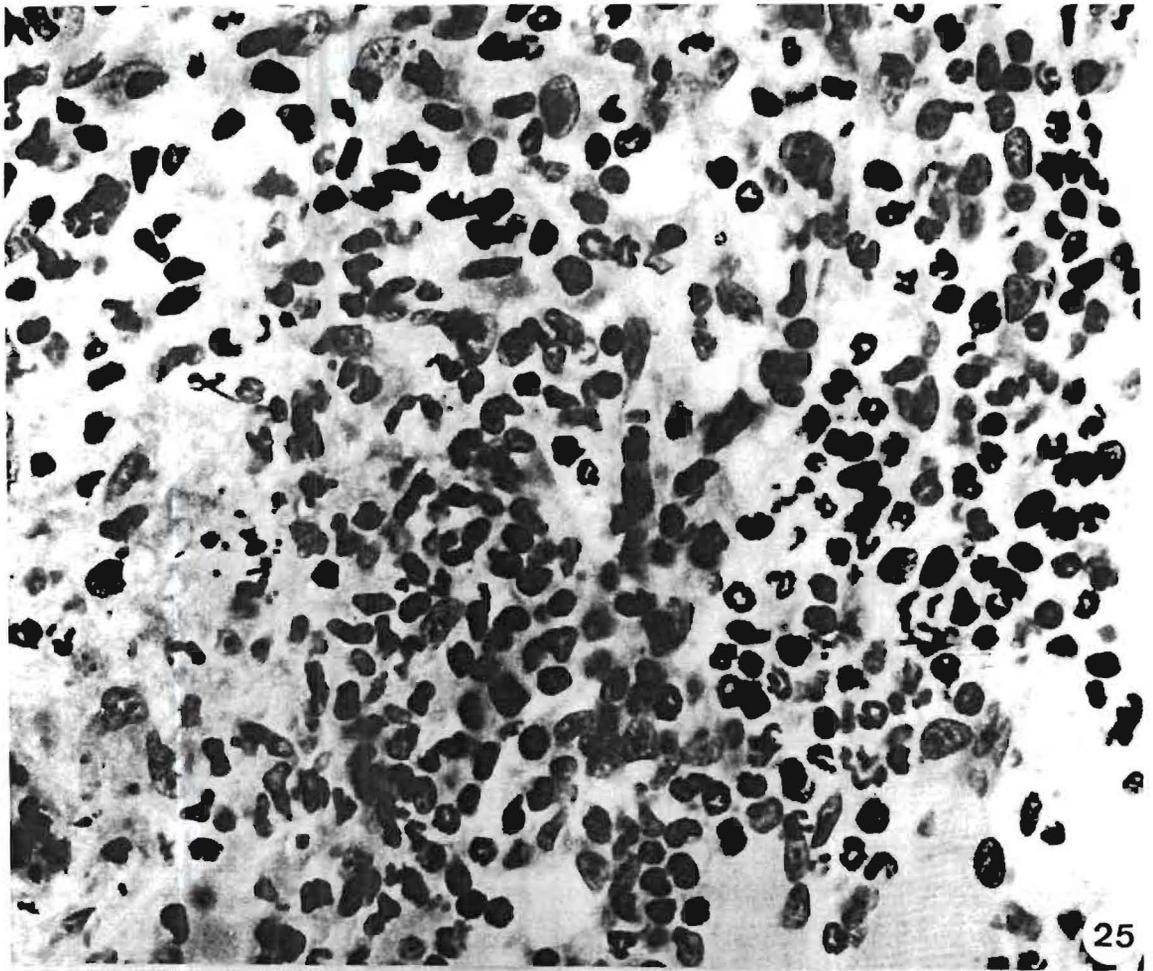


PLANCHE XI

Organes de souris ICR, douze jours après un traitement
goitrogène et quatre jours après une injection de lipiodol.

Figure 29. Poumon. Coupe de 5 μm ; hémalum-éosine-safran.

Il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire et les artères
sont normales. (x 180).

Figure 30. Coeur. Coupe de 5 μm ; hémalum-éosine-safran.

Il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire et les artères
sont normales. (x 180).

Figure 31. Rein. Coupe de 5 μm ; hémalum-éosine-safran.

Il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire et les artères
sont normales. (x 180).

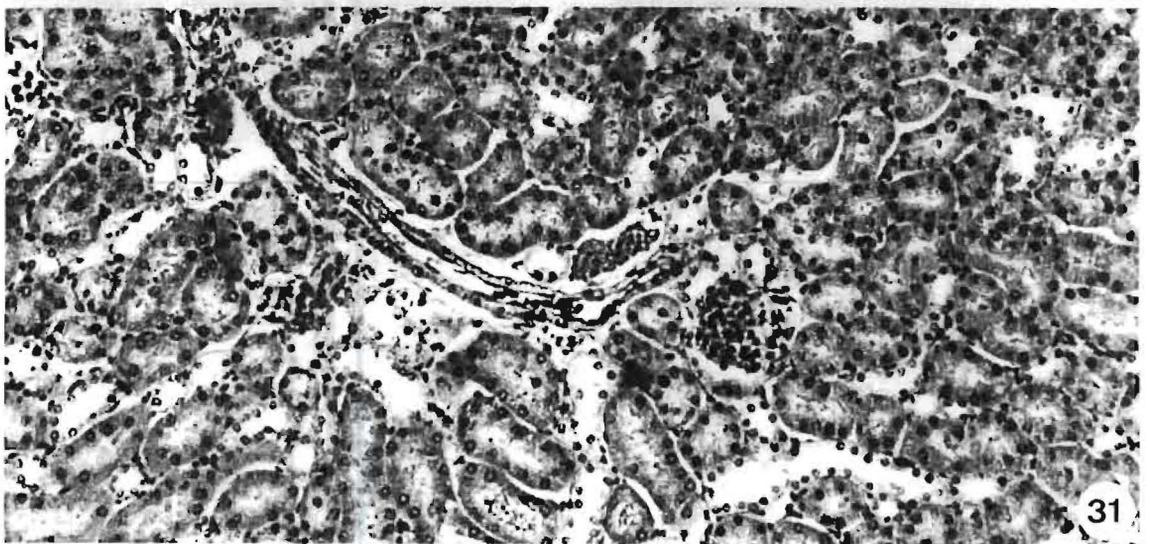
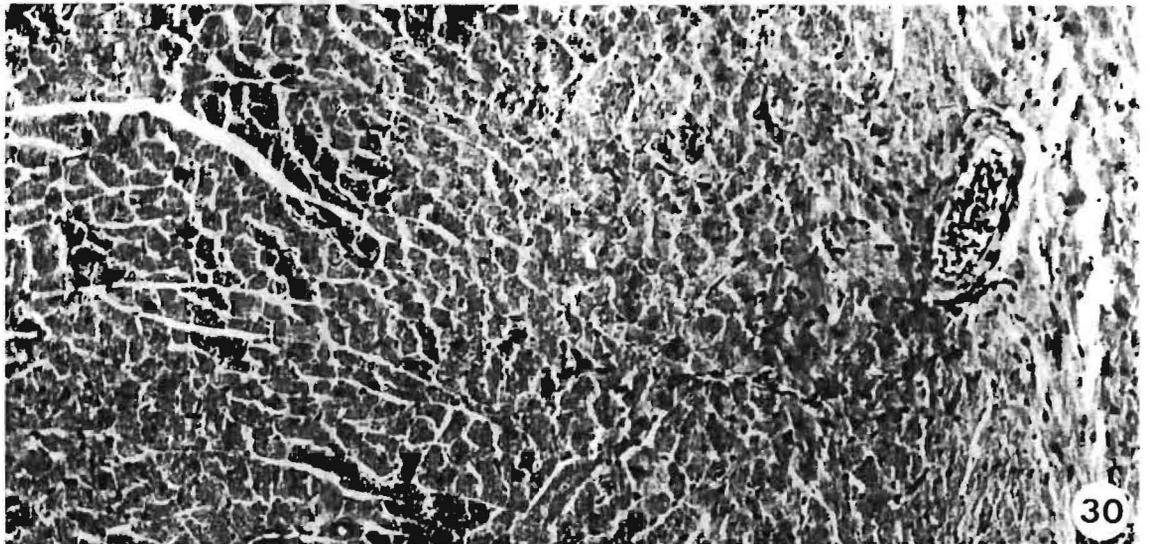
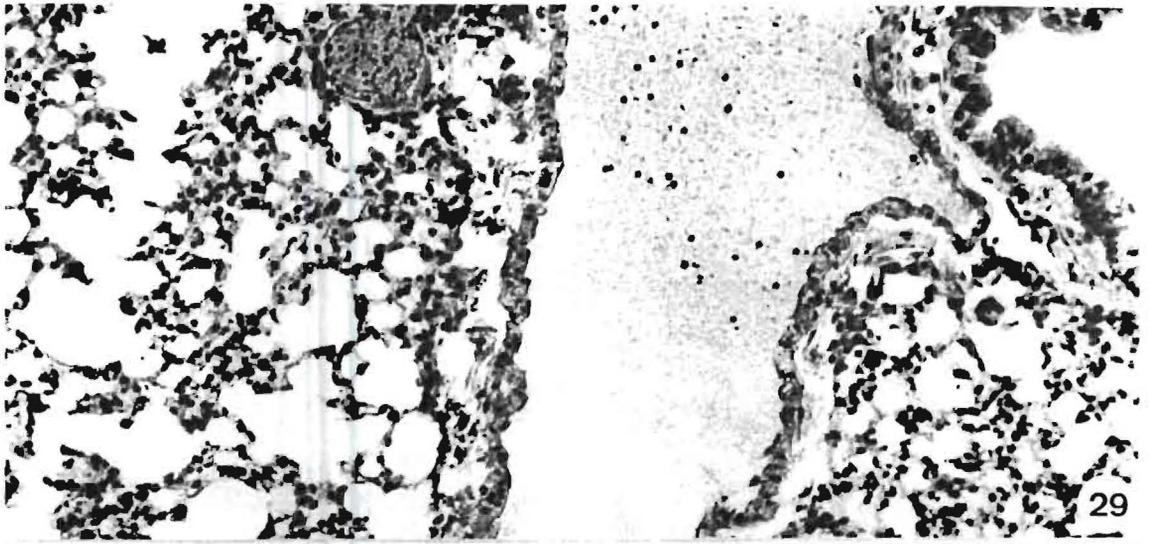


PLANCHE XII

Organes de souris ICR, douze jours après un traitement goitrogène et quatre jours après une injection de lipiodol.

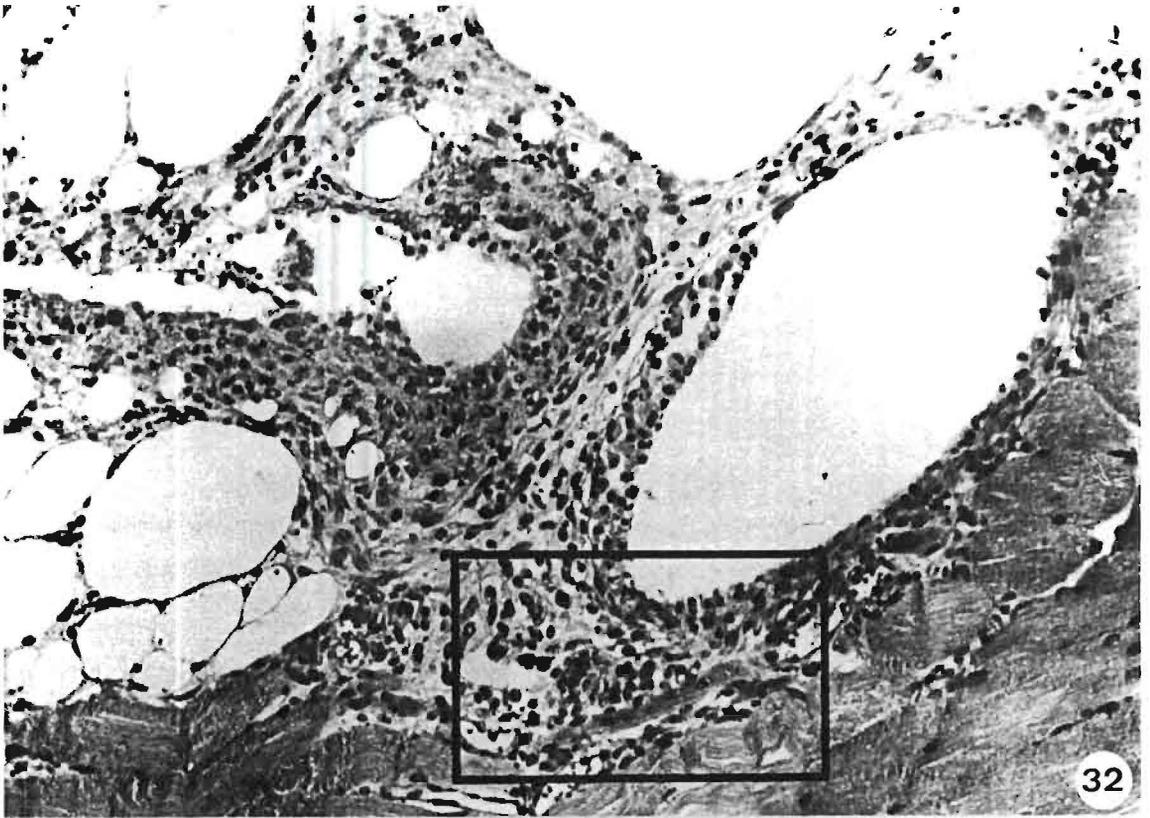
Figure 32. Muscle. Coupe de 5 μm ; hémalum-éosine-safran.

Le muscle est normal sauf au point d'injection. A cet endroit les gouttes d'huile iodée sont séquestrées par une réaction inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles, en train de se transformer en réaction granulomateuse. (x 190).

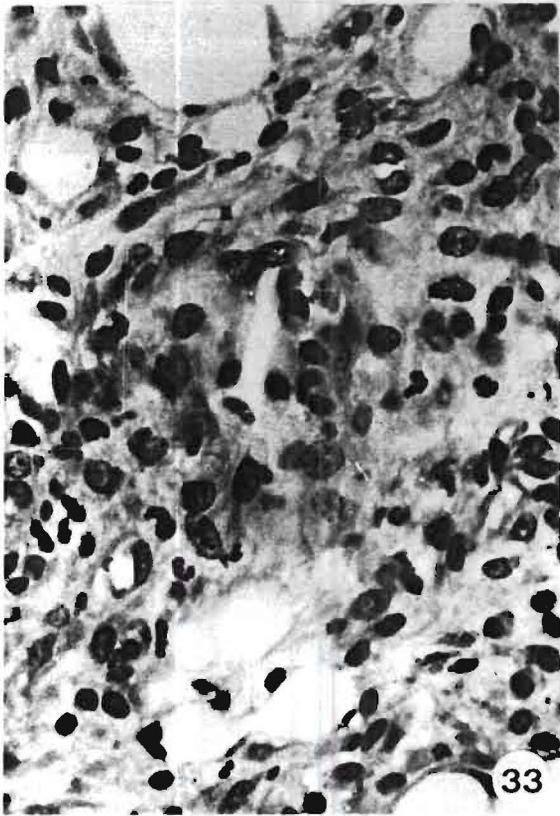
Figure 33. Muscle. Coupe de 5 μm ; hémalum-éosine-safran.

Détail de la réaction inflammatoire. Les macrophages s'assemblent en un amas épithélioïde autour d'une gouttelette d'huile. (x 510).

Figure 34. Muscle. Agrandissement de la partie encadrée de la figure 32. A l'endroit de l'injection des cellules musculaires ont été lésées. Elles sont remplacées par des myoblastes (flèche). (x 510).



32



33



34

PLANCHE XIII

Thyroïde de souris ICR, douze jours après un traitement
goitrogène et 4 jours après une injection de NaI.

Figure 35. Vue d'ensemble après un jour. Coupe de 0,5 μm ; bleu de
toluidine.

La lumière des follicules est plus large que dans une
glande hyperplasique. Elle contient de nombreux débris
nécrotiques. La réaction inflammatoire est discrète.
(x 190).

Figure 36. Vue d'ensemble après quatre jours. Coupe de 5 μm ; héma-
lun-éosine-safran.

L'aspect de la thyroïde est semblable à celui décrit
dans l'image précédente. L'infiltrat inflammatoire est
plus important mais n'altère pas la structure de la
glande. Les artères sont normales. (x 190).

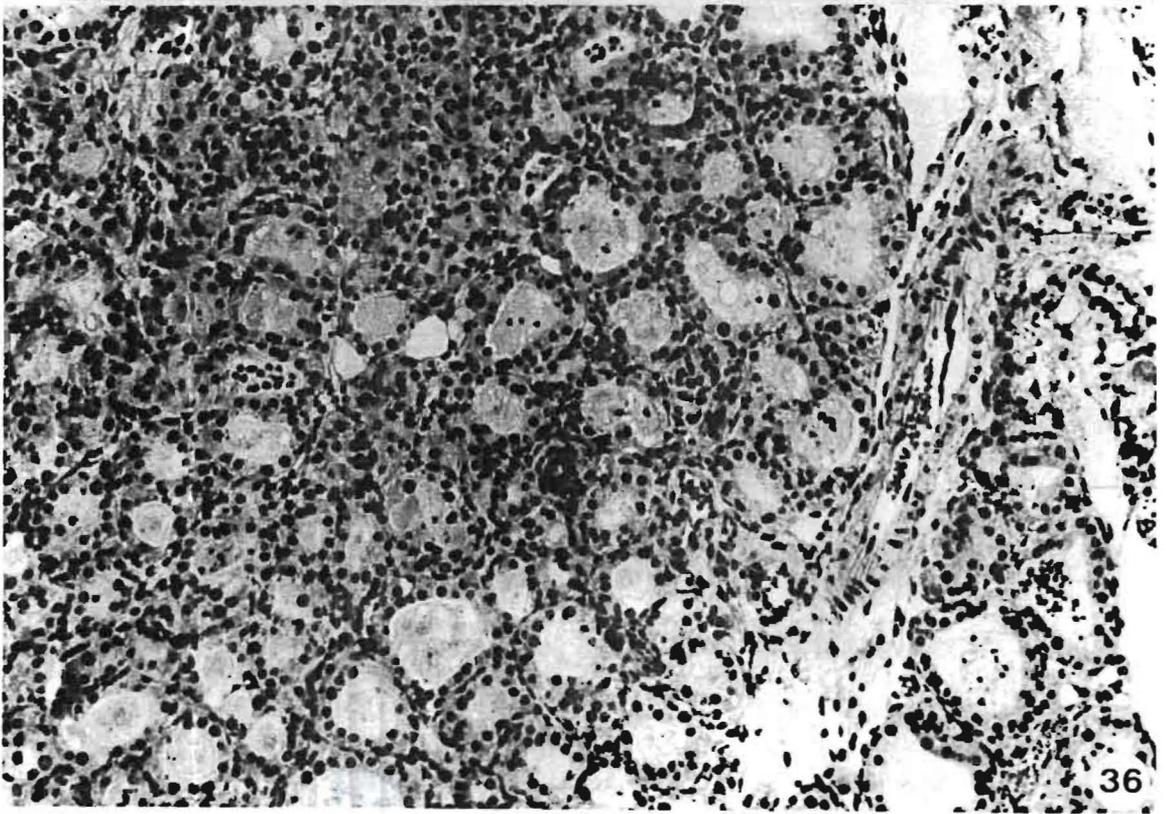
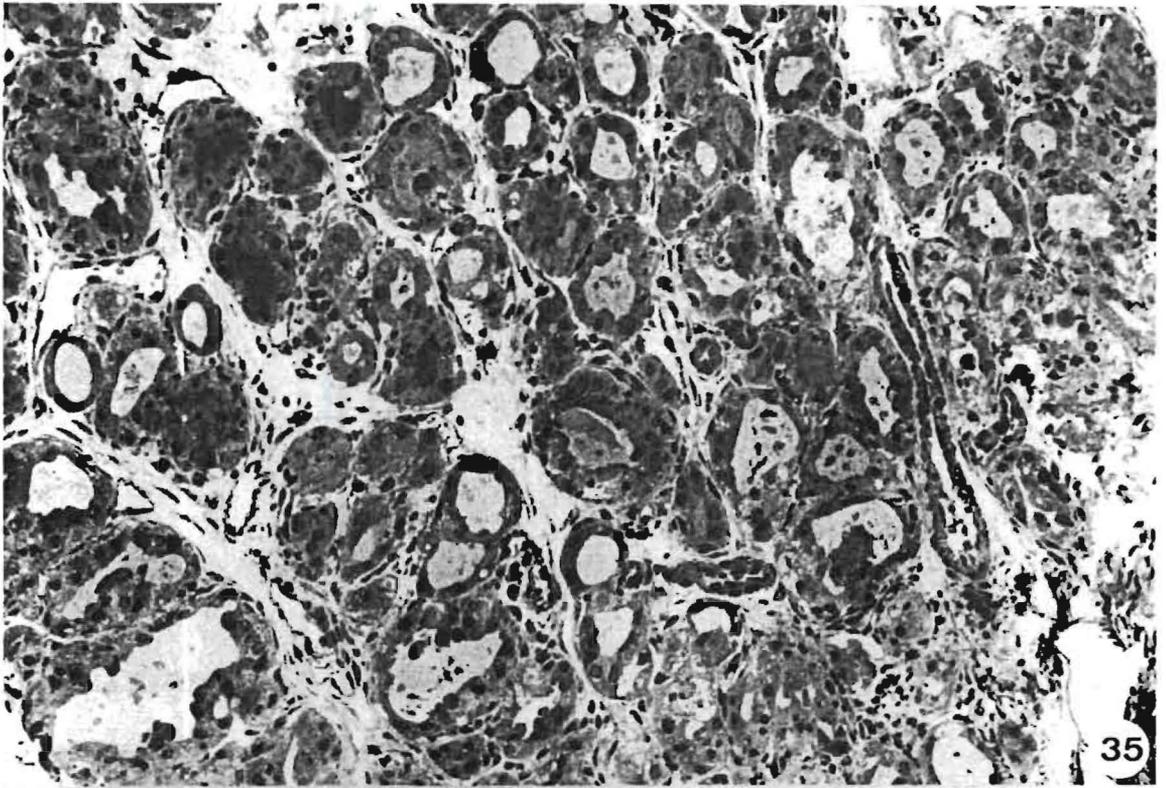
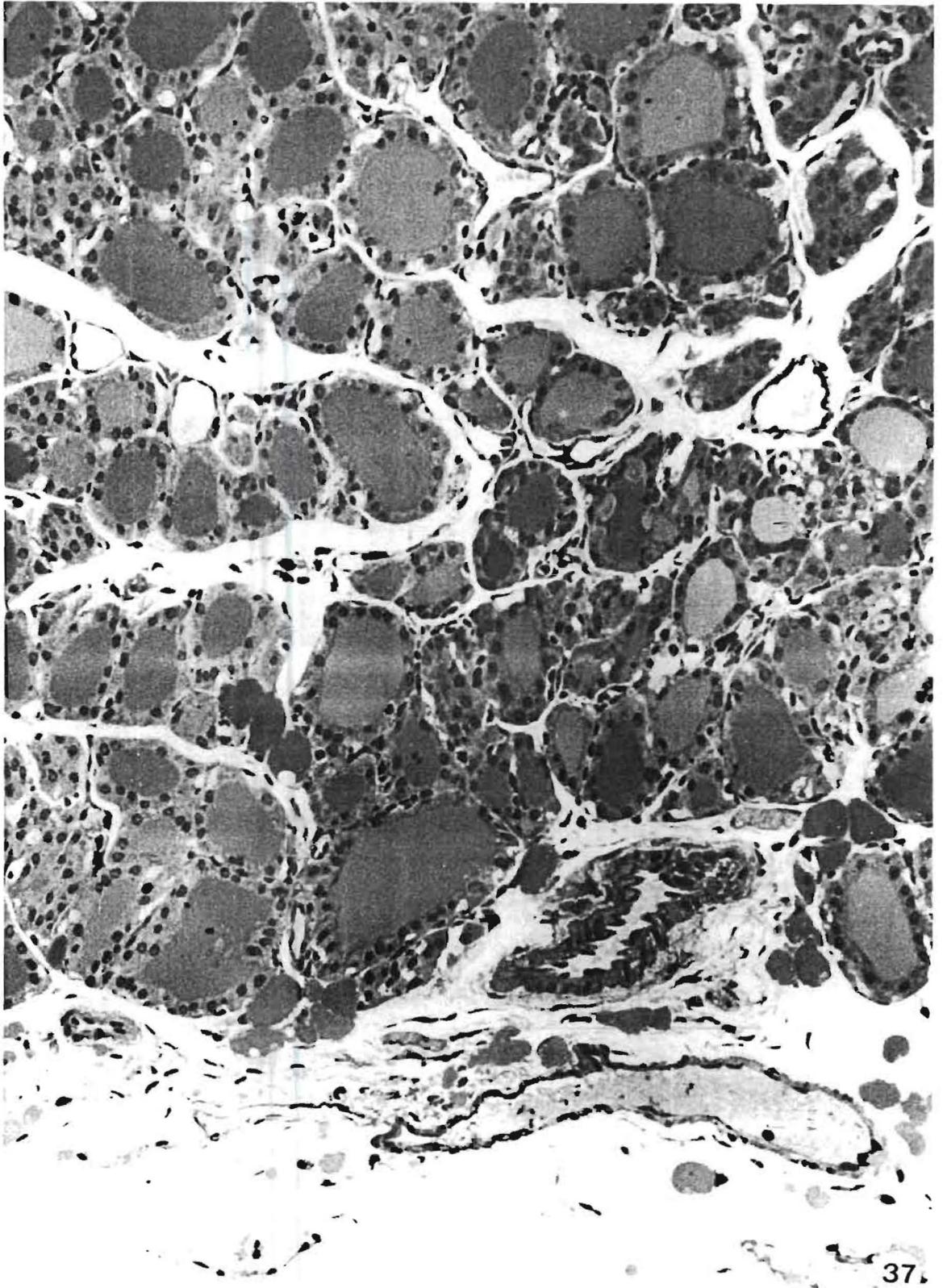


PLANCHE XIV

Thyroïde de souris ICR, dix jours après un traitement
goitrogène de 10 jours, deux jours de MID et
un jour après une injection de lipiodol.

Figure 37. Vue d'ensemble. Coupe de 0,5 μm ; bleu de toluidine.
La thyroïde est normale. Il n'y a ni infiltrat inflammatoire ni artérite. (x 270).



SERMENT

Devant le peuple Béninois,

En présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples,

Je promets et je jure d'être fidèle dans l'exercice de ma profession,

- aux intérêts du peuple Béninois et de sa Révolution,
- aux principes fondamentaux de la Médecine Universelle,
- aux lois de l'honneur et de la probité.

Je rendrai aux générations futures l'instruction que j'ai reçue en m'acquittant dignement et honnêtement de mes fonctions dans le but de :

- promouvoir, améliorer et renforcer l'état de santé du peuple,
- aider la communauté à prendre en charge elle-même sa santé,
- contribuer aux progrès de la Pratique Médicale et de la Science.

Que le Peuple Béninois m'accorde son estime si je reste fidèle à mes promesses.

Qu'il me méprise et me rejette si j'y manque.