UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

DOUBLE
1608772

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE
N° 110

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHEQUE
MEDECINE

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR en MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Elise FOURNIER-MONGEOIS

Le 8 Octobre 2002

ETUDE DE L'EXPRESSION DES TETRASPANINES SUR THYROIDE SAINE ET PATHOLOGIQUE

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. Gilbert FAURE	**Professeur**	**Président**
M. Georges WERYHA	**Professeur**	**Juge**
Mlle Marie-Christine BENE	**Professeur**	**Juge**
M. Marc KLEIN	**Professeur**	**Juge**

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 209968 2

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE
N°

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR en MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Elise FOURNIER-MONGEOIS

Le 8 Octobre 2002

ETUDE DE L'EXPRESSION DES TETRASPANINES SUR THYROIDE SAINE ET PATHOLOGIQUE

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. Gilbert FAURE	**Professeur**	**Président**
M. Georges WERYHA	**Professeur**	**Juge**
Mlle Marie-Christine BENE	**Professeur**	**Juge**
M. Marc KLEIN	**Professeur**	**Juge**

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs
du 1er Cycle : **Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle : **Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle : **Mr le Professeur Henry COUDANE**
de la Vie Facultaire : **Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM
Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie)*

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET
Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*

Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

-

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne)*

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL
Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS
Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Gilbert FAURE

Professeur d'Immunologie (Option Biologique)

Nous sommes très honorée que vous ayez accepté de présider le jury de cette thèse.

Nous vous adressons de sincères remerciements pour nous avoir accueillie au sein de votre laboratoire et pour la collaboration précieuse à la réalisation de celui-ci.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Georges WERYHA

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Nous sommes très honorée que vous acceptiez de juger ce travail.

Votre encadrement, votre enseignement au cours de notre cursus resteront précieux, ainsi que votre aide à la clôture de ce travail.

Puissiez-vous trouver ici toute notre reconnaissance et nos remerciements sincères.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Mademoiselle le Professeur Marie-Christine BENE

Professeur d'Immunologie Biologique

Nous tenons à vous remercier pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes reconnaissante de vos conseils et de votre disponibilité.

Recevez notre respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Nous vous sommes très reconnaissante d'accepter de juger ce travail.

Vos conseils pour la réalisation de ce travail ont été d'une aide précieuse, ainsi que le temps que vous nous avez accordé, nous vous en remercions sincèrement.

Puissiez-vous trouver ici toute notre gratitude pour l'enseignement apporté et le soutien que vous nous avez offert.

Aux Professeurs Laurent BRESLER et Patrick BOISSEL

En les remerciant pour leurs précieuses collaborations.

Au Professeur Philippe CARON

Pour son enseignement très apprécié, à l'origine de notre vocation.

Aux Docteurs Véronique PASCAL et Jérôme CHATELIN

Pour leurs coopérations de tous les jours.

Aux Professeurs Pierre DROUIN et Bruno LEHEUP

Pour leurs précieux enseignements dans la discipline et leur rigueur au travail.

Aux Docteurs Jacques LOUIS et Michel MALINSKI

En les remerciant vivement pour leur enseignement très apprécié et leur disponibilité.

A mes collègues de travail

En les remerciant sincèrement pour leur soutien et leur collaboration.

A mes amis d'ici et d'ailleurs

Pour leur présence, leur soutien et leurs aides.

A ma famille et à mon mari

Pour leur patience, leur soutien et l'affection qu'ils me portent.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

ETUDE de l'EXPRESSION des TETRASPANINES sur THYROIDE SAINE et PATHOLOGIQUE

INTRODUCTION 18

I LES TETRASPANINES 19

1. Définition et structure 19
2. Les différentes Tétraspanines et leurs fonctions 21
3. Localisations 28
4. Associations et/ou interactions moléculaires 29
   a) Avec les intégrines 29
   b) Avec les antigènes de surface 30
   c) Autres 31
5. Organisation cellulaire 32
6. Implications 33
   a) En pathologie 33
   b) En thérapie 35
   c) Les implications et l'avenir 36

II LA THYROIDE 37

1. Embryogenèse 37
2. Histologie et anatomie 38
3. Quelques données physiologiques 38
4. Pathologies 39
   a) Pathologies auto-immunes 40
   b) Goitres, nodules et cancers 47
      1. Goitres et nodules 47
      2. Cancers 50

III THYROIDE ET TETRASPANINES 54

Travail de recherche au laboratoire d'immunologie

1. Buts de l'étude 54
2. Moyens et méthodes 55
3. Résultats 56
   a) Thyroïde saine 57
   b) Thyroïde pathologique 60
      1. Les goitres 60
      2. Les thyroïdites 62
      3. Les cancers 65
      4. Les Nodules 67
   c) Selon le statut immunologique 67
      1. Les HLA-DR positifs 68
      2. Les CD8 positifs 70
      3. Les CD3 positifs 72
      4. Les CD4 positifs 74

4. Discussion 80

a) La thyroïde saine 80

b) La thyroïde pathologique 81

1. Goitres 81

2. Thyroïdites 82

3. Nodules 83

4. Cancers 84

c) Les marquages lymphocytaires 85

d) Le marquage HLA-DR II 86

IV CONCLUSION 88

Annexe 1 90

Annexe 2 91

V BIBLIOGRAPHIE 92

SCD-UHP - NANCY

ABREVIATIONS

Anti-Rp TSH : Anti-récepteur de la TSH

CD : Cluster ou Classe de Différenciation

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

IFN γ : Interféron gamma

kDa : kilo Dalton

NIS : Na/I symporter

TS : Tétraspanine

ETUDE de l'EXPRESSION des TETRASPANINES sur THYROIDE SAINE et PATHOLOGIQUE

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

INTRODUCTION

Les **Tétraspanines, protéines de surface cellulaire**, ont été découvertes et décrites au cours des vingt dernières années. Leur structure est maintenant bien connue et a d'ailleurs servi à baptiser ces molécules à **quatre domaines transmembranaires**.

Leurs rôles, leurs fonctions et leurs répartitions au niveau des différentes cellules ne sont pas tous connus, malgré les divers travaux réalisés ayant tout de même permis un début d'approche en physiologie et physiopathologie.

Le **profil de répartition des Tétraspanines au niveau thyroïdien** est inconnu à ce jour et aucune publication n'est parue sur la thyroïde et les Tétraspanines.

Nous allons présenter ici une **étude de l'expression des Tétraspanines sur thyroïde saine et pathologique**.

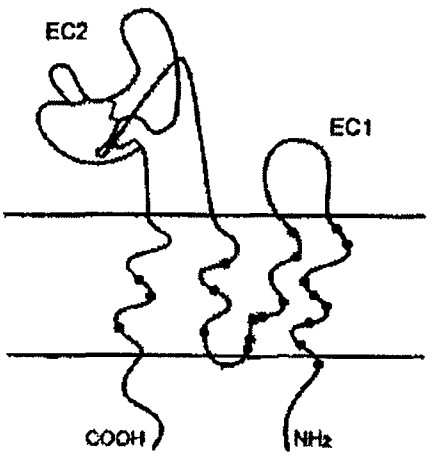
Ce travail, à l'instigation de **Mme et Mrs les Professeurs Béné MC., Faure G. et Weryha G.,** a pour but d'éclaircir le mystère " Tétraspanines " au sein de la thyroïde normale et pathologique avec une revue de la littérature sur les Tétraspanines, des rappels sur la thyroïde -son embryogenèse, son fonctionnement, ses pathologies les plus communes- et la présentation d'un travail de recherche réalisé au sein du laboratoire d'Immunologie de la faculté de Médecine de Nancy.

I LES TETRASPANINES :

1. Définition et Structure :

Les **Tétraspanines** (TS) sont des **glycoprotéines à quatre domaines transmembranaires** avec des extrémités amino (N-) et carboxy (C-) terminales courtes, intracellulaires. Cela détermine ainsi **deux boucles extracellulaires** (EC1 la plus petite, avec 20 à 28 acides aminés et EC2 la plus grande, avec 76 à 131 acides aminés) sur lesquelles se trouvent des sites de glycosylation (le plus souvent N-glycosylation), variables selon les Tétraspanines (1,2).

SCHEMA d'une Tétraspanine d'après Boucheix C. & E. Rubinstein (2)



Ces protéines de surface cellulaires sont constituées de **204 à 355 acides aminés** (2).

Elles se distinguent des autres protéines à quatre domaines transmembranaires par conservation de certains acides aminés et certaines caractéristiques de la boucle EC2.

Deux caractéristiques sont particulièrement nécessaires pour définir leur structure et leur fonction et ont permis à Todd SC. & al. d'identifier six Tétraspanines: la conservation de **résidus chargés** dans, ou près, des domaines transmembranaires, comme pour les canaux ioniques (notamment ceux à acétylcholine), et la conservation de **4 résidus cystéines** dans le deuxième domaine extracellulaire, ceci suggérant un rôle critique de ces acides aminés (3).

Il existe aussi des particularités génomiques permettant leur regroupement, on peut retenir l'absence de TATA box et de CAAT box pour leur régulation transcriptionnelle (1).

Il n'est pas connu de ligand à ces protéines de surface mais comme nous allons le voir plus loin, elles sont impliquées dans une multitude d'interactions à la surface des cellules, suggérant une fonction en relation avec la formation de complexes multimoléculaires.

Leur localisation génomique est variable selon les Tétraspanines, plusieurs se retrouvent notamment sur les **chromosomes 11** et **12** mais toutes n'ont pas encore révélé leur "adresse" chromosomique.

Il existe une certaine conservation de structure du gène suggérant fortement une **origine ancestrale commune** par duplication d'un gène initial et une **apparition précoce dans l'évolution**. Cette hypothèse est confortée par la présence de ces protéines de surface chez des êtres primitifs invertébrés tels que les Drosophiles, les Schistosomes et Nématodes (2).

*(document en Annexe 1: **Arbre des Tétraspanines**)*

Les Tétraspanines sont **ubiquitaires** pour l'ensemble de leur famille, à savoir qu'il n'existe pas une cellule n'exprimant pas au moins une Tétraspanine à sa surface (exceptés les érythrocytes); certaines sont plus ou moins spécifiques de tissus ou d'organes.

La **première Tétraspanine** découverte et décrite est **CD9** (CD: Cluster ou Classe de Différenciation) en **1981**, par **Kersey et coll.**, sur des lymphocytes humains de leucémie aiguë lymphocytaire non-B non-T (4). Depuis, son gène a été cloné et certaines de ses différentes fonctions et implications dans les interactions cellulaires ont été décrites (7,10).

Les autres Tétraspanines ont été découvertes par la suite, plus ou moins fortuitement vu leur répartition ubiquitaire, et c'est ce qui leur confère parfois deux noms.

Il existe **vingt-six molécules** possédant une homologie de structure suffisamment proche pour déterminer leur appartenance à cette même superfamille que forment les Tétraspanines.

2. Les différentes Tétraspanines et leurs fonctions :

On compte donc actuellement **vingt-six Tétraspanines**.

(Tableau récapitulatif en Annexe 2)

Leurs identifications successives chez l'homme, l'animal et des organismes primitifs (Drosophiles, Schistosomes, Nématodes), ont principalement été réalisées à l'aide d'anticorps monoclonaux par des techniques d'immuno-précipitation et également par l'étude de souris Knock-Out; l'équipe d'Azorsa & coll. a d'ailleurs tenté de mettre au point une technique de synthèse d'anticorps monoclonaux dirigés contre les Tétraspanines à l'aide de protéines de fusion recombinantes GST, mais ceci n'a pas permis de reconnaître efficacement la partie immunogène qui correspond à la 2° portion extra-cellulaire (5).

D'autres équipes ont utilisé des séquences connues d'acides aminés et de codage de nucléotides de Tétraspanines pour tenter de découvrir d'autres molécules de la même famille, l'équipe de Serru V. & al. a ainsi identifié 7 nouvelles Tétraspanines en 1998 (NET 1 à NET 7) (6) et 6 pour l'équipe de Todd SC. & al. en 1998 (Tspan 1 à Tspan 6) (3) mais certaines correspondaient à des Tétraspanines déjà connues.

Ces différentes études ont permis de mettre en évidence leur **répartition quasi ubiquitaire** et un **rôle majeur** de ces protéines dans la **biologie membranaire,** notamment dans l'organisation et la répartition des différentes protéines de surface; avec comme conséquence une influence sur le comportement cellulaire (8).

Les noms de **"Tétraspanin web"**, **"facilitateurs"** ou **"adaptateurs" moléculaires** (1,8) leur ont alors été donnés.

Quelques notions sur certaines Tétraspanines, notamment celles qui ont fait l'objet de l'étude réalisée et expliquée plus loin...

CD82 (KAI1) : tout comme CD9, CD63 et CD81, CD82 fait partie des TS largement représentées sur **divers types cellulaires**: les **leucocytes** (9,10,12), les **cellules épithéliales,** les **cellules endothéliales**, les **fibroblastes**, les **kératinocytes**,... (1,10,11).

Elle intervient dans plusieurs fonctions notamment **l'activation** et la **costimulation** cellulaires des monocytes-macrophages et des lymphocytes B et T (1,10,12,13,14,15,16), les **flux calciques** pour la **transduction du signal** (1,2,7,17), la **mobilité cellulaire** (1,12), l'**agrégation homotypique** (8,18), la **différenciation cellulaire** (14,17), la **maturation du CMH** (19), l'**adhésion cellulaire** et les **modifications morphologiques cellulaires** (14,18),...

En **cancérologie**, CD82 est impliquée dans plusieurs lignées: **mélanome** et cancer **baso-cellulaire** (10,11,20), cancer du **poumon** (2,10,21), cancer du **pancréas** (2,10), cancer **prostatique** (2,20,21), cancer de la **bouche** et de l'**œsophage** (21,22), cancer **colo-rectal** (2,23), le cancer du **sein** (2), avec un rôle très souvent décrit de modulation (diminution) d'expression lors de métastases.

Les associations décrites avec CD82 se font avec d'autres **Tétraspanines**, des **intégrines** VLA4 (20) et β1 (16,24), des **antigènes de surface leucocytaires** (CD4 ou CD8 sur les lymphocytes T, et CD19 et CD21 sur les lymphocytes B) (1,20,25), des **antigènes du CMH** classes II et I (15,19); on retrouve en effet CD82 dans les compartiments multivésiculaires ou vésicules endosomales des cellules présentatrices d'antigènes en association avec les molécules HLA-DM, -DO et –DR (19,27).

Au niveau de la surface cellulaire, l'expression de CD82 serait régulée par des cytokines (Il6, TNFα, IFNγ, Il1β, Il4) (17).

Elle contient 267 acides aminés, pèse 28 kDa, et son gène est localisé sur le **chromosome 11** en 11p11-2 (1,16).

CD9 (MRP-1: Motility Related Protein-1) : c'est la **première Tétraspanine découverte** par anticorps monoclonal sur des cellules de leucémie aiguë lymphocytaire non-B non-T, décrite par **Kersey** & al. en 1981 (4).

Cette molécule de 228 acides aminés et 24 kDa (7,29) est retrouvée dans le **système hématopoïétique** (7,10,25,30): **plaquettes**, **mégacaryocytes**, **cellules myéloïdes**, **cellules "stromales"**, **polynucléaires éosinophiles**, **basophiles**, **lymphocytes T** et **B**. Elle fait partie des Tétraspanines largement présentes sur divers types cellulaires, puisqu'on la retrouve aussi au niveau du **cerveau** (cellules de Schwann, oligodendrocytes, neurones), du **cœur**, du **thymus**, de la **rate**, du **foie**, des **reins**, des **ostéoclastes**, de **l'épiderme**, des **cellules endothéliales**, des **cellules "stromales"**, de **l'endomètre**, de **l'appareil digestif**, des **oocytes** (2,11,31,32,34,35,36,37).

Elle intervient dans **l'agrégation et l'activation plaquettaire** (7), **la différenciation des ostéoclastes** (32), la **différenciation des cellules hématopoïétiques** (25,35), **l'adhésion, l'activation et la migration cellulaires** (31,32,35,38), la **costimulation des cellules T** via CD3 (18,39,40), la **différenciation** et **l'activation des cellules B** (25), **l'agrégation homotypique** (1,8,18).

Comme CD82, CD9 joue un rôle dans le **pouvoir métastatique des cancers** au niveau de la **mobilité cellulaire**, pour les cancers de l'œsophage, le mélanome, cancers du sein, du poumon, du pancréas et du colon. En effet, l'augmentation de CD9 entraîne une diminution de la mobilité des cellules cancéreuses et donc du pouvoir métastatique, **CD9 inhibe la migration cellulaire** (1,7,10,18,32,41,42,118,119). Elle est aussi exprimée dans d'autres états pathologiques: **carcinome basocellulaire** (83), **leucémie non-B non-T, leucémie lymphoïde chronique, leucémie aiguë myéloïde** (10), **choriocarcinome** (36), **encéphalopathie spongiforme** (120).

Il a également été démontré une participation de CD9 au développement embryonnaire aux stades précoces, ou pendant **l'oogenèse**, avec un rôle primordial dans la **fusion** cellulaire **entre oocyte et spermatozoïde** chez la souris (7,10,81).

Cette TS est retrouvée associée à différentes autres molécules, dont des TS (25,102), des intégrines, β1 et β2 notamment, (1,20,36,61,63), le facteur de croissance pro-HB-EGF (1,18,32,25,113).

Dans plusieurs lignées cellulaires, CD9 est retrouvée associée à l'activité enzymatique de Sérine-Thréonine Kinases (2).

Le gène de CD9 est composé de 9 exons et est situé sur le **chromosome 12** en 12p13 (1,16).

CD53 : cette Tétraspanine est présente uniquement dans le **système hématopoïétique**; comme CD37, elle est retrouvée sur les **lymphocytes B et T** (à tous les stades de leur différenciation pour les cellules B (1,25)), les **monocytes-macrophages** et les **granulocytes** (1,9,10,20,33).

Elle joue un rôle dans la **transduction du signal** (20,39,100) et la **costimulation** (16). Elle intervient aussi dans la **prolifération, l'agrégation, l'adhésion** et **l'activation cellulaires** (8). D'un point de vue cellulaire, divers mécanismes ont été découverts comme étant dépendants de cette Tétraspanine, comme les **flux calciques** intracellulaires (1,2,7,8,100) et une activité enzymatique de **phosphorylation/déphosphorylation** de la **Tyrosine kinase**

(2,8,100), ces deux phénomènes étant très probablement nécessaires pour les rôles cités plus haut.

CD53 est retrouvée associée à diverses **intégrines**, comme la plupart des TS (1,24,25), à d'autres TS (15) et aux antigènes du **CMH HLA-DR** à la surface des cellules et au niveau des complexes multivésiculaires enrichis en CMH II intra-cellulaires, les **endosomes** ou **exosomes** (15,20,25,75,94).

Au niveau leucocytaire, Beinert et al. ont démontré une surexpression de CD53 sur les polynucléaires neutrophiles apoptotiques *in vitro*, ce qui pourrait intervenir pour la reconnaissance de ces cellules par les macrophages (33).

Le gène de CD53 se trouve sur le **chromosome 1 en région 1p13** (1), c'est une protéine de **32-42 kDa** (33).

NAG2 (Tspan-4) : cette Tétraspanine est largement présente sur différents types cellulaires: les **cellules cérébrales**, les **cellules cardiaques**, les **mélanocytes**, le **pancréas**, l'**utérus** gravide, le **foie** et la **rate** fœtaux, les **fibroblastes**, les **cellules endothéliales** et les **cellules mésothéliales** (103,104). Elle est absente des cellules lymphoïdes et des plaquettes.

Elle est retrouvée associée aux intégrines, notamment **α3β1**, **α6β1**, et à d'autres **TS** dont CD9 et CD81 (99).

Son gène est situé sur le **chromosome 11** (16), son poids moléculaire est de 30 kDa (kiloDalton) (2,103).

CD81 (TAPA1) : cette Tétraspanine est largement présente sur les éléments du **système hématopoïétique** excepté les globules rouges, les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles.

Sur les **lymphocytes T**, elle est associée aux antigènes de différenciation CD4 ou CD8 (9,20) où elle est nécessaire pour leur maturation (1), elle y est aussi associée à CD82 (9).

Sur les **lymphocytes B**, elle est associée aux molécules du HLA-DR (20,27,75,80,94), à CD19 et CD21 permettant une régulation de la transduction du signal (8,9,25). On retrouve CD81 dans les étapes de maturation des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe II, au niveau des vésicules destinées à être extériorisées, les **exosomes**, sur leur membrane intravésiculaire (2,75).

CD81 est également présente sur les **cellules dendritiques folliculaires**, les **cellules épithéliales** et notamment les **kératinocytes** au niveau apical et latéral (11,31), les **hépatocytes** (86), les **astrocytes** et les **cellules de la microglie** (87), les jonctions cellulaires des **cellules endothéliales** (89,90).

Plusieurs études ont démontré un rôle important de CD81 dans la réponse immunitaire pour la **costimulation** des cellules lymphocytaires T et B (2,18,88), la **réponse humorale** (des souris knock-out pour CD81 sur leurs lymphocytes B ont une production d'interleukine 4 altérée ainsi que la production d'anticorps, et ce, via les lymphocytes Th2 (2,106)), la **différenciation** des cellules B (2).

CD81 est également impliquée dans les phénomènes allergiques puisqu'elle intervient pour la **dégranulation des mastocytes** (70).

Cette Tétraspanine intervient dans la **biologie virale**, elle est nécessaire pour la formation de syncitia lors d'infection virale par HTLV-1 (4,7), c'est un accessoire du récepteur du virus de l'hépatite C qui se lie par l'intermédiaire de la grande boucle de CD81 (2,86).

Son gène est situé sur le **chromosome 11** au locus 11p15-5 (1), comme CD9, NAG2, CD151 et CD82.

A15 (TALLA1: T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia asssociated Antigen 1) : cette Tétraspanine fait partie des **antigènes tumoraux**, tout comme CD63, CO-029, CD9,... (10).

Elle est présente à l'état normal dans le système hématopoïétique sur les **plaquettes**, les **polynucléaires éosinophiles** et **basophiles**, les **cellules pré-B** et les **lymphocytes T** activés, la **rate**, les **cellules des muscles squelettiques**, le **cerveau** (84).

En pathologie, elle a été initialement décrite sur les **lymphocytes T de leucémie aiguë lymphocytaire**, d'où son nom de TALLA1; elle est aussi présente dans les **neuroblastomes** (10,84).

Charrin & coll. ont décrit une implication de cette TS dans le syndrome du **Retard Mental lié à l'X** (81), on la retrouve aussi dans les neurones dystrophiques de la **maladie d'Alzheimer** et les axones lors de **leucoaraïose**, signant une synthèse de TALLA1 dans le neurone avec un transport axonal (116).

Une enzyme est spécifiquement associée à TALLA 1, la **phosphoinositide 4-kinase** au niveau de la membrane cellulaire (115).

CD63 : cette Tétraspanine fait partie des antigènes tumoraux, en effet elle est présente aux **stades précoces des mélanomes** et dans le **cancer de la prostate** (10,20,35,119); elle a une expression large physiologique: **lysosomes leucocytaires, plaquettes, cellules endothéliales** (au niveau des corps de Weibel-Palade), **polynucléaires neutrophiles** (granules basophiles) **et éosinophiles, monocytes** et **macrophages, fibroblastes, ostéoclastes, kératinocytes, cellules du tissu nerveux, cellules épithéliales intestinales** (1,2,30,31,33,64,110,121).

Plusieurs rôles lui sont reconnus, **l'activation** des polynucléaires neutrophiles et la phagocytose (64), l'**inhibition de croissance cellulaire** (20), **activation plaquettaire** et **adhésion** des polynucléaires neutrophiles aux cellules endothéliales (1), **maturation du CMH** (19), **mobilité des kératinocytes** (31).

Tout comme CD53, cette Tétraspanine voit son expression augmenter lors de l'apoptose des polynucléaires neutrophiles (33).

CD63 est associée à une **activité enzymatique Tyrosine Kinase**, dans plusieurs lignées cellulaires (2). Elle est aussi associée à d'autres TS: CD82, CD151 (19,102), à des intégrines: VLA6, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ (1,20,24,35).

On retrouve CD63 sur les cellules mélanocytaires humaines avec une expression moindre lors des phases de croissance et métastatique des mélanomes, elle agirait d'après les expériences de Radford KJ. & al. comme un **suppresseur tumoral** pour limiter l'invasion et la progression du mélanome (2,8,10,71), de même dans le cancer prostatique (6,20).

Son gène est situé sur le **chromosome 12** en 12q12-12q13 (1,16).

CO-029 : cette Tétraspanine est appelée **antigène associé aux tumeurs humaines** (*tumor-associated antigen* (1,95)); en effet, elle est retrouvée dans les cancers du **sein**, du **colon**, du **poumon**, du **pancréas** (10,96) et dans les **hépatocarcinomes** avec notamment une augmentation de son expression en cas d'extension métastatique (2,66,97).

Elle est retrouvée associée à des intégrines, notamment **$\alpha 6\beta 1$** et aurait un rôle dans les phénomènes de coagulation, liés vraisemblablement au pouvoir métastatique (97).

Son gène est situé sur le **chromosome 12** (16).

CD151 (PETA-3) : cette Tétraspanine est présente sur les **cellules épithéliales**, les **cellules endothéliales** (102), les **cellules de Schwann**, les **cellules musculaires lisses et**

striées, les **mégacaryocytes**, les **plaquettes** (2). Au niveau des cellules endothéliales, elle se situe aux régions de contacts intercellulaires (89,102).

Elle appartient aux **antigènes tumoraux**, tout comme CO-029 (10,45), avec une influence positive sur le pouvoir métastatique (44,45,90), et un rôle primordial pour la migration transendothéliale des cellules métastatiques (45,90).

Ses principaux rôles sont la **mobilité** (45,89) **et l'adhésion cellulaires** au niveau des cellules endothéliales, avec une répercussion sur l'angiogénèse (102), la mobilité des cellules B pour la réponse immunitaire (89), et la mobilité des kératinocytes où elle est située au niveau des jonctions intercellulaires (31).

CD151 est associée aux **intégrines** $\alpha 2$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ et $\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 4$, à d'autres **TS**, notamment CD9 et CD63 (2,81,102). C'est directement ou via la modulation des fonctions des intégrines que CD151 intervient sur la mobilité cellulaire (89). On retrouve CD151 en intracellulaire au niveau des **lysosomes**, **endosomes**, en association aux intégrines, pour leur transport dans le turn-over membranaire, ainsi on peut colocaliser CD151 et des intégrines au niveau de jonctions cellules endothéliales- vésicules cytoplasmiques (81,102).

Son gène est situé sur le **chromosome 11** (16).

CD37 : cette Tétraspanine fait partie des antigènes de surface leucocytaires, tout comme CD9, CD53, CD82 et CD151 (10). Elle n'est présente que sur des cellules du système hématopoïétique: les **lymphocytes B**, à un certain stade de leur différenciation (1,2,10,33). En effet, CD37 n'est pas présente avant l'apparition des immunoglobulines de surface des lymphocytes B et disparaît lors de la différenciation terminale en plasmocytes (25,105), elle est associée à un arrêt de croissance de ces cellules, qui sont donc matures (25,33).

CD37 est retrouvée au niveau des **exosomes** des cellules B, compartiments vésiculaires enrichis en molécules du CMH (2,75). Elle est retrouvée à la surface des cellules associée dans des complexes multimoléculaires avec CD82, CD53 , CD81 et les molécules du CMH (15). Des associations avec des **intégrines** ont également été décrites (83).

Elle joue un rôle dans la **différenciation** des cellules B (25), mais aussi dans la **réponse immunitaire humorale** (2) avec **l'agrégation** des cellules B (92), et dans la transduction du signal.

Matsumoto & al. ont aussi décrit CD37 comme présente sur les **polynucléaires éosinophiles** avec un rôle dans l'inflammation allergique (30).

Son gène est situé sur le **chromosome 19** (1).

3. Localisations :

Comme précédemment écrit, certaines Tétraspanines sont quasiment **ubiquitaires** notamment pour **CD9, CD63, CD81, CD82** (1), certaines sont présentes sur divers types cellulaires comme NAG-2, CD151; à l'inverse d'autres sont exprimées électivement sur certains tissus et c'est le cas de **CD53** sur les **cellules lymphoïdes et myéloïdes** (10,16,20,33), **CD37** sur les **lymphocytes B matures** (1,2,10,33) et les polynucléaires éosinophiles (30).

De nombreuses Tétraspanines sont retrouvées **dans des tissus tumoraux**, c'est le cas de **CO-029** présente dans les cancers du **sein**, du **colon**, du **poumon**, du **foie**, du **pancréas** (1,10,66,96); **CD63** dans les **mélanomes** au stade précoce (10,35); **TALLA-1** dans les **neuroblastomes** et les **leucémies aiguës lymphocytaires T** (10,84); **CD9** dans divers types de **leucémies** (10); **CD82** dans le **cancer prostatique**, du **pancréas**, du **poumon**, de l'**œsophage**, le **mélanome**, le **cancer du sein** et le **cancer colorectal** (2,10,20,21,22,23); **CD81**, **CD9** et **CD82** dans les **cancers baso-cellulaires** et les lésions de kératose séborrhéique (11); **CD9** et **CD81** dans les **mélanomes** (90).

Leur expression est soit augmentée, soit diminuée dans ces états néoplasiques, et peut influencer le pouvoir métastatique, notamment via les cellules endothéliales pour CD9 (63,90), Kanetaka & al. ont démontré une implication de CO-029 dans les métastases de cancer hépatocellulaire (66).

Les Tétraspanines **peripherin** et **Rom-1** sont situées au niveau **oculaire** (98,124).

Au niveau des **structures neurologiques**, on retrouve **NAG-2**, **CD9**, **Tspan-2** (60,103,104), mais aussi **TALLA 1**, impliquées dans certaines pathologies neurologiques (81,84,116).

CD9, T-span2 et **T-span3** sont exprimées sur la **myéline** au niveau du système nerveux central, on retrouve également **T-span5** fortement exprimée sur les structures corticales cérébrales (2).

Certaines Tétraspanines ne sont pas décrites chez l'homme : lbl chez la drosophile, KRAG et OAP-1 chez les murins, Sm23, Sj23, Sh23 et Sj25 chez le schistosome, peripherin/RDS chez le rat, UpIa et UpIb chez les bovins.

Le but de ce travail est de compléter cet "annuaire" de localisation des Tétraspanines au niveau thyroïdien sur tissu sain et pathologique.

4. Associations et/ou interactions moléculaires :

Les associations et interactions des Tétraspanines ont été découvertes lors d'études par immunoprécipitation, « cocapping » ou technique FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfert).

Ainsi, il a pu être défini un réseau de molécules intégrant les Tétraspanines d'où le nom de « Tetraspanin web ».

a) Avec les intégrines :

Ces associations ont été maintes fois décrites, notamment **avec les chaînes β1 des intégrines VLA α3 α4 α6** qui sont des récepteurs des protéines de la matrice extra-cellulaire (1,2,7,104) et également avec plusieurs autres intégrines. Les TS sont alors impliquées dans les phénomènes de **signalisation** et d'**adhésion** faisant intervenir ces mêmes intégrines.

CD81 notamment facilite ces interactions avec les intégrines pour favoriser l'adhésion cellulaire (1). Elle est retrouvée associée aux intégrines **α4β7, α4β1** sur les cellules hématopoïétiques (1,24).

CD82 est aussi fréquemment décrite comme associée aux intégrines (1,20,24).

Peñas FP. & al. ont montré l'association des tétraspanines **CD9, CD81** et **CD151** aux **intégrines α3 β1** au niveau des jonctions intercellulaires des kératinocytes avec une implication pour l'adhésion à la matrice extra-cellulaire et la mobilité de ces cellules (31).

Hayashi a lui, démontré l'association de **CD9** à l'**intégrine β1** au niveau de la moelle hématopoïétique sur les cellules de soutien ou "stromales". CD9 est aussi associée aux intégrines β2 au niveau des cellules endothéliales (32).

Mannion BA. & al. ont mis en évidence l'association de **CD53, CD63, CD81** et **CD82** avec les **intégrines α4β1** participant à la **migration lymphocytaire vers les sites inflammatoires**, à la rétention des précurseurs hématopoïétiques dans la moelle osseuse et à la **migration tumorale** (24).

CO-029 est retrouvée associée aux intégrines **α6β1**, avec un rôle possible dans la progression tumorale métastatique (97).

CD63 est retrouvée associée aux **intégrines β1** dans les mélanomes avec un rôle dans la mobilité des cellules mélaniques (72).

Les complexes **Tétraspanines/intégrines** sont impliqués dans la migration cellulaire notamment pour **CD9** et **CD63**; le mécanisme n'est pas clairement connu mais on sait déjà que les intégrines permettent la formation de ponts entre matrice et cytosquelette, interviennent dans l'adhésion inter-cellulaire, la prolifération et la migration cellulaires (2).

b) Avec les antigènes de surface :

Diverses études ont démontré la présence de Tétraspanines dans des vésicules intra-cellulaires, les exosomes et les endosomes multivésiculaires contenant les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) -DM, -DO et -DR, notamment pour **CD82, CD81, CD37** et **CD63**, avec un rôle de ces protéines dans la **maturation du CMH classe II** (2,15,27,75,80,94).

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (HLA DP, DQ et DR) sont nécessaires pour la présentation antigénique des cellules présentatrices d'antigènes pour l'inspection par les cellules T CD4 afin d'engendrer une réponse immunitaire, les

molécules de classe I du CMH (HLA A, B et C) sont, elles, présentes sur toutes les cellules nucléées (93).

Sur les lymphocytes B on retrouve les molécules du CMH de classe II et CD82, CD53 et CD81 (2,19,20,75).

Rubinstein et coll. ont démontré la formation d'un **réseau** intégrant certaines **Tétraspanines**, des **intégrines VLA** et les **antigènes du HLA-DR** (2); en association avec ces derniers, elles interviennent dans la présentation antigénique par les cellules B.

Les complexes d'activation des **lymphocytes B** réunissent **CD19, CD21, CD81** et **Leu13**.

K. Toyo-oka & al. ont eux démontré l'association de **CD9** et **CD5** sur les cellules T, avec un rôle essentiel de la présence des domaines transmembranaires pour l'expression de cette molécule de surface (88).

Les Tétraspanines **CD81** et **CD82** sont également associées aux antigènes de surface **CD4** et **CD8** sur les lymphocytes T (9) et jouent un rôle dans la signalisation cellulaire pour la costimulation. Sur les lymphocytes B, **CD81** est associée à **CD19** et **CD21** et **CD9** à **CD82** et **CD19** (9,25).

c) Autres :

CD82 est associée au **récepteur EGF** (Epidermal Growth Factor) et intervient dans la régulation de celui-ci et des signaux EGF induits... ceci pourrait être impliqué notamment dans le rôle suppressif de métastase de CD82 (2,67).

On retrouve **CD9** associée au **proHB-EGF** (proHeparin Binding-Epidermal Growth Factor) lors de l'augmentation des sites pour la toxine diphtérique (2,35) et aussi au niveau des cellules rénales, renforçant ainsi l'efficacité de ce facteur de croissance comme agent mitogène (113).

Les Tétraspanines sont aussi associées **entre elles**, et cette interaction nécessite une réaction de "palmitoylation" (incorporation de [3H] palmitate), c'est ce qu'ont démontré Charrin S. & al. notamment pour l'interaction de CD9 avec CD81 et CD53 (81).

Toutes les tétraspanines sont "palmitoylées" (81).

La "palmitoylation" se fait sur les résidus cystéines ou dans les domaines proches de régions transmembranaires, pour CD9 ce sont les 4 régions internes juxta-membranaires. CD9 et CD81 sont les deux Tétraspanines les plus "palmitoylées". Ces deux Tétraspanines sont aussi acylées (81).

La "palmitoylation" se fait dans l'appareil de Golgi ou dans le compartiment post-Golgi (111). Yang & al. ont expérimenté les modifications de la "palmitoylation" de CD151, et ont ainsi pu mettre en évidence une importance de cette réaction pour les interactions TS-protéines, la stabilité de la protéine et sa distribution, la morphologie cellulaire dépendante des intégrines (111).

5. Organisation cellulaire :

Les structures de ces complexes apparaissent plus claires avec les différentes études réalisées: ce sont de petits **complexes primaires** constitués d'une Tétraspanine et d'un nombre limité de molécules partenaires (comme CD151 et les intégrines $\alpha 3\ \beta 1$, CD81 et CD19, CD81 et $\alpha 4\beta 1$,...(81)).

Les **interactions entre Tétraspanines** permettent la formation de complexes plus importants, elles sont mises en évidence lors de l'utilisation de détergents respectant certaines interactions moléculaires (2,81).

C'est essentiellement la grande boucle extra-cellulaire qui contribue à ces interactions.

Les Tétraspanines jouent ainsi un **rôle d'organisateur des complexes multi-moléculaires** par association de différents complexes primaires interagissant via les Tétraspanines. Mais on ne connaît pas encore le rôle de ces diverses associations moléculaires.

L'équipe de Maecker a proposé le terme de "facilitateurs moléculaires" (1) pour qualifier le rôle des Tétraspanines qui sont impliquées dans de nombreuses fonctions cellulaires et qui sont quasiment toujours retrouvées associées à d'autres protéines de surface; d'autres auteurs les ont qualifiées d'"adaptateurs"(Hemler) ou "organisateurs de surface" (Rubinstein) (8).

Leur mise en évidence au niveau cellulaire par précipitation montre systématiquement un agrégat moléculaire de protéines de surface dont d'autres Tétraspanines, ce qui confirmerait bien leur rôle d'intermédiaire ou de liaison entre les différentes protéines de surface.

Il faut savoir comme le soulignaient justement Hayashi & coll., que la plupart des aperçus des fonctions des Tétraspanines sont basés et limités à des expériences avec anticorps qui peuvent donc être agonistes ou antagonistes (32).

6. Implications :

a) En pathologie :

Une implication du locus de la Tétraspanine **peripherin-RDS** chez une famille irlandaise atteinte de **rétinite pigmentaire** tardive a été démontrée par Jordan & al. (98).

L'étude des plaquettes de patients atteints du **Syndrome Hermansky-Pudlak** (anomalies des cellules du système réticulo-endothélial avec déficits lysosomiaux et des granules denses) montre qu'elles sont largement dépourvues de **CD63** (107).

CD81 et CD37 sont impliquées dans les réponses immunitaires:

CD81 aurait un rôle dans la **réponse immunitaire allergique** d'après des études sur souris Knock-Out avec diminution de sécrétion d'interleukines et atténuation de l'hyperréactivité secondaire à un allergène respiratoire (122).

CD37 interviendrait dans l'agrégation homotypique des polynucléaires éosinophiles dans la **réponse inflammatoire allergique** et serait impliquée dans les interactions entre cellules B et T pour la **réponse immunitaire humorale** (123).

Pour plusieurs **cancers**, le taux d'expression de certaines Tétraspanines peut être relié au stade tumoral ou à la présence de métastases et constituer un facteur pronostic:

- **CD63** est exprimée aux stades précoces du **mélanome** et réprimée aux stades avancés (Hotta H. & al. 1988 (119), Radford KJ. & al. 1995 et 1997 (71,72))

- **CD9** et **CD82** sont moins exprimées sur les tumeurs primaires **pulmonaires, mammaires, pancréatiques** et **coliques** lors de la présence de **métastases**, ou dans les métastases ganglionnaires de cancer de l'œsophage (2,10,22,26). CD9 est alors **liée au pronostic vital** (119). Imai Y. et coll. ont également décrit une diminution d'expression de CD82 dans les cancers épithéliaux de la bouche qui ont une diffusion de leur tumeur primitive d'autant plus importante, mais par contre, il n'a pas été mis en évidence de relation avec la survie des patients et les métastases ganglionnaires (21). A l'inverse, Muneyuki & al. décrivent **CD82** comme **facteur pronostic indépendant et significatif** des cancers colorectaux avec une corrélation à l'invasion vasculaire, aux ganglions métastatiques, à la différenciation tumorale, aux métastases hépatiques (23).

-dans l'**hépatocarcinome**, **CO-029** est surexprimée d'autant plus qu'il existe des métastases alors que **CD82** et **CD9** sont sous-exprimées (66), de même dans les cancers du colon, du pancréas, notamment lors d'extension métastatique, on retrouve une surexpression de CO-029 (2,96)

-**CD81**, **CD9** et **CD82** sont exprimées sur les kératinocytes, leur expression est diminuée dans les **cancers basocellulaires** (11)

-**CD9** et **CD81** sont impliquées dans la migration des **cellules mélaniques** pour leur passage transendothélial (90)

-**CD151** est impliqué dans les métastases de **cancer épidermoïde** chez l'homme (45).

L'expression de CD9, CD63 et CD82 est donc inversement corrélée au potentiel métastatique de certains cancers (2), alors que celle de CO-029 est corrélée au degré d'extension métastatique (97).

En fait, pour CD9, Longo & al. ont démontré sa présence au niveau des aires de contact entre cellule tumorale et cellule endothéliale, avec une redistribution active de CD9

aux points d'insertion des cellules de mélanome, permettant la formation de mosaïques cellules tumorales/ cellules endothéliales (avec CD81 et CD151 également) (90).

En **pathologie infectieuse**, les Tétraspanines sont également impliquées puisque **CD81** est accessoire du récepteur du **virus de l'hépatite C** (86) et **CD9** est retrouvée dans les lésions d'**encéphalopathie spongiforme** (120).

Les expériences d'inactivation génique ont révélé l'implication nécessaire de **CD9** dans la **fécondation**, notamment pour la fusion oocyte-spermatozoïde (2).

L'étude génétique des **déficiences mentales liées au chromosome X** laisse entrevoir une fonction possible de la Tétraspanine **A15/TALLA-1** dans le système nerveux (81). Cette même TS est retrouvée au niveau des neurones dystrophiques dans la Maladie d'Alzheimer et la leucoaraïose (116).

Klein-Soyer C. & al. ont démontré un rôle clé de **CD9** dans l'adhésion et la migration des cellules endothéliales pour les réparations lésionnelles et l'**angiogenèse**, probablement via une coopération avec les intégrines... CD9 pourrait alors être une cible potentiellement intéressante pour inhiber l'angiogenèse dans les **processus métastatiques** et dans l'**athérosclérose** (63).

Les **Tétraspanines myéliniques** (CD9, Tspan-2 et Tspan-3) sont impliquées dans l'adhésion, le trafic moléculaire, la régulation de la croissance, la migration des oligodendrocytes et cellules de Schwann, pour la formation de la myéline. Des mutations au sein de leur gène entraînent des **maladies neurologiques** (34).

b) En thérapie :

Oritani & al. en étudiant les cellules hématopoïétiques et la présence de CD9 soulignaient l'intérêt d'une connaissance complète des facteurs de contrôle de la différenciation cellulaire et de la multiplication pour une thérapie génique, plus sûre et facile, dans les cas de **transplantation médullaire** (35).

La transfection de **CD82** au niveau de cellules de mélanome permet une **diminution du potentiel métastatique** (10), de même dans le cancer de la prostate (20). Ces études ont pu être réalisées par observation de plusieurs lignées tumorales métastatiques présentant une diminution d'expression de CD82 sur la tumeur primaire (2).

c) Les implications et l'avenir :

Comme nous l'avons vu, l'importance en cancérologie de la modification d'expression des Tétraspanines crée tout leur intérêt et des espoirs quant à de nouvelles solutions thérapeutiques.

Longo N. & al. (90) ont par exemple étudié la migration des cellules de mélanomes et leur passage transendothélial *in vitro*, celui-ci peut être inhibé par un anticorps anti-CD9.

CD82 est un **marqueur de survie** pour certains types de cancers et permet d'apprécier leur caractère plus ou moins agressif métastatique, ce qui pourrait permettre l'individualisation de groupes de patients à risques plus élevés (23).

Pour la **fertilité** et les pathologies auto-immunes, leur implication est aussi importante et ouvre de nouvelles perspectives pour l'avenir avec la découverte de l'implication de **CD9** dans la fusion spermatocyte-oocyte (81).

CD9 serait aussi une éventuelle cible dans la lutte contre **l'athérosclérose**, via son action sur les cellules endothéliales (63).

II LA THYROIDE :

La thyroïde est une **glande endocrine impaire** et **médiane**.

Quelques rappels embryologiques, physiologiques et pathologiques...

1. Embryogenèse : (43,62)

La thyroïde apparaît dès le 22ème jour du développement.

Elle provient de la **fusion de trois ébauches**: une impaire et médiane, et deux ébauches latérales -les corps ultimobranchiaux-, toutes trois issues de l'**endoderme**.

L'ébauche médiane est un bourgeonnement entre les premières poches pharyngiennes, qui s'invagine et croît pour former deux lobes, la partie antérieure rétrécira pour former un tube épithélial qui sera le canal thyréoglosse reliant la base de la langue à la thyroïde et dont la portion centrale finit par s'amenuiser pour former l'isthme.

Le canal thyréoglosse se fragmente par la suite et disparaît presque totalement, mais il peut persister dans près d'un cas sur deux dans sa portion caudale sous forme du lobe pyramidal ou pyramide de Lalouette.

Les corps ultimo-branchiaux qui vont fusionner avec l'ébauche précédemment décrite, dérivent des quatrièmes poches pharyngiennes et se scindent du pharynx en même temps qu'ils fusionnent avec l'ébauche médiane à la septième semaine.

La structure histologique épithéliale constituée des follicules thyroïdiens dérive de l'ébauche thyroïdienne centrale à partir du deuxième mois et l'on retrouve de la thyroxine dans le sang du cordon dès 11 semaines de gestation.

Les corps ultimo branchiaux d'origine **neuro-ectodermique**, qui ont fusionné avec l'ébauche thyroïdienne centrale à la septième semaine vont envahir les deux lobes formés et se disperser en leur sein pour donner les cellules claires ou **cellules C**, sécrétrices de calcitonine, qui représentent **moins de 0,1%** du parenchyme thyroïdien (62).

2. Histologie et anatomie : (43,62)

Les **follicules thyroïdiens** mesurent environ 300 µm de diamètre, ils sont constitués d'une assise de cellules épithéliales, les **thyréocytes**, qui limitent une cavité centrale remplie de **colloïde**. Cette substance est un gel semi-visqueux contenant la thyroglobuline et d'autres protéines iodées servant au stockage des hormones thyroïdiennes.

Les cellules C sont isolées ou en petits groupes entre les follicules thyroïdiens ou entre thyréocytes et membrane basale.

La thyroïde normale mesure en moyenne en échographie : 40 à 60 mm de hauteur et 15 à 25 mm d'épaisseur et de largeur pour chaque lobe, son volume est estimé selon une formule proposée par l'École de Nancy : 0,52 x hauteur x largeur x épaisseur (valeurs en centimètres).

On obtient des volumes normaux lorsqu'ils sont inférieurs à 20 ml chez l'homme, 18 ml chez la femme et 16 ml chez l'adolescent. Le poids de la glande est estimé d'après le volume avec l'équivalence 1 ml correspond à 1 gr de tissu thyroïdien. Tout poids ou volume supérieur définit un goitre.

3. Quelques données physiologiques : (43,62)

La synthèse des hormones thyroïdiennes qui démarre tôt dans le développement comporte plusieurs étapes:

-captation de l'iodure, c'est un **transport actif** contre gradient nécessitant donc de l'énergie, et réalisé principalement par le NIS (Na/I symporter). On retrouve dans la thyroïde environ 10 mg d'iode.

-oxydation de l'iodure par l'enzyme clé de la thyroïde: la thyroperoxydase, localisée au niveau des microvillosités apicales des thyréocytes.

-synthèse de la thyroglobuline, support et forme de stockage des hormones thyroïdiennes. C'est une glycoprotéine iodée de 660 kDa qui est excrétée dans la lumière folliculaire, dans la colloïde.

-synthèse des hormones thyroïdiennes par iodation et couplage des résidus tyrosine de la thyroglobuline grâce à la thyroperoxydase.

-internalisation de la thyroglobuline provenant de la colloïde au sein de lysosomes où il y aura protéolyse et libération des hormones thyroïdiennes qui seront relarguées dans la circulation sanguine par exocytose.

Les hormones circulent alors en grande partie, liées à des protéines plasmatiques (Thyroxin Binding Globulin, préalbumine et albumine). Les fractions libres sont très faibles de l'ordre de 0,02% à 0,03% pour la T4 et 0,2 à 0,3% pour la T3.

Ces hormones libérées sont la **T3 ou tri-iodothyronine** (3,5,3'-tri-iodothyronine) et la **T4 ou thyroxine** (3,5,3',5'-tétra-iodothyronine).

La sécrétion journalière de T4 est d'environ 110 nmol qui fournira 80% de la T3, les 20% restant provenant directement de la thyroïde.

L'**iode** nécessaire à la synthèse de ces hormones a deux origines:

-alimentaire et l'apport en France dans les conditions habituelles est de **50 à 100 µg/jour**

-endogène par recyclage des iodures produits lors de la désiodation périphérique de la T4 en T3 et la désiodation intrathyroïdienne des iodotyrosines.

4. Pathologies : (28,46,59,62,65,68,77,78,79,82)

La pathologie thyroïdienne est très fréquente dans la population en général.

On peut distinguer trois grands types de pathologies affectant la thyroïde :

- les **pathologies auto-immunes** ou thyroïdites lymphocytaires chroniques,
- les **pathologies "morphologiques"** (goitres et nodules) et les cancers,
- autres (dysgénésie, troubles de la synthèse des hormones,...)

Ici, nous retracerons quelques bases physiopathologiques des anomalies les plus fréquemment rencontrées et qui ont fait l'objet de l'étude décrite plus loin à savoir: goitres hétéro-multi-nodulaires et nodules, thyroïdites, cancers.

a) Pathologies auto-immunes (ou MTAI: Maladies Thyroïdiennes Auto-Immunes) :

Elles ont en commun la présence d'un **infiltrat lympho-plasmocytaire** diffus ou organisé en follicules lymphoïdes, la présence d'un fort taux **d'anticorps anti-thyroïdiens** circulants et leur survenue sur un **terrain génétique prédisposé**.

Il existe par contre une variabilité très importante de ces diverses MTAI dans leur expression clinique, biologique.

(La thyroïdite sub-aiguë de De Quervain est exclue car elle correspond à un infiltrat lympho-plasmocytaire transitoire, réactionnel à une infection ORL et douloureux, avec ou non présence d'auto-anticorps).

Les **principaux antigènes thyroïdiens** sont :

-la **TPO (Thyroperoxydase)** qui est l'enzyme clé de l'iodation des hormones thyroïdiennes de 107 kDa, comporte 933 acides aminés; elle contient un hème permettant la catalyse de l'iodation de la Thyroglobuline (47) et elle se situe au niveau du pôle apical des thyréocytes, liée à la membrane cellulaire et dans le cytoplasme (fraction microsomale), son gène est situé sur le chromosome 2.

-la **thyroglobuline**, pro-hormone de 660 kDa et 2767 acides aminés, servant au stockage des hormones thyroïdiennes, citée également plus haut, et retrouvée aux pôles apical et basal et dans la colloïde des vésicules thyroïdiennes.

-le **récepteur de la TSH** situé au niveau du pôle basal du thyréocyte, son gène est situé sur le chromosome 14, il est composé de 7 domaines transmembranaires et est couplé à des protéines G.

-le transporteur d'iodure **NIS (Na+/I- symporter)** retrouvé au niveau du pôle basal des cellules thyroïdiennes (112).

Les ***thyroïdites lymphocytaires chroniques*** sont les plus fréquentes des MTAI, avec un sex ratio de 4 à 5 en faveur de la **femme** et une prévalence de 10 à 15% (3% chez les hommes) allant jusqu'à 33% chez les femmes de plus de 70 ans (28).

On distingue :

- la ***thyroïdite de Hashimoto*** avec un **goitre** de volume variable, ferme, c'est la **première cause de goitre non endémique**.

La prédominance féminine est nette avec **10 femmes pour 1 homme** touché.

Elle a été décrite initialement par **Hashimoto** en 1912 avec des caractéristiques d'infiltration lymphocytaire, d'atrophie des cellules folliculaires et de fibrose.

En effet, la glande est **infiltrée de lymphocytes** (T surtout, et CD8 plus que CD4 ou CD3) disposés en nappe ou en follicules, il existe une **fibrose associée** d'intensité variable.

La fonction thyroïdienne est longtemps normale puis **évolue vers l'hypothyroïdie** et le goitre vers l'atrophie.

Il peut exister dans de rares cas une association aux lymphomes de type MALT.

Les anticorps présents sont les **anti-TPO** dans 90% des cas, les **anti-Thyroglobuline** à une fréquence moindre et plus rarement les anti-Récepteurs (anti-Rp) de la TSH. Ces anticorps sont des **immunoglobulines G** (IgG) fixant le complément.

Les terrains génétiques prédisposés portent la molécule **HLA-DR5** du complexe majeur d'histocompatibilité.

D'un point de vue physiopathologique, les lymphocytes T agissent comme des cellules effectrices pour la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes, c'est la **cytotoxicité** médiée par les **lymphocytes T CD8** (47).

La destruction cellulaire fait intervenir le récepteur Fas, et son ligand Fas-l, qui sont responsables de l'apoptose cellulaire retrouvée au niveau des thyréocytes et qui conduira vers l'hypothyroïdie. L'induction de l'expression de ce récepteur Fas se fait par l'Interleukine 1β qui serait sécrétée par les macrophages infiltrants ou des cellules endothéliales activées (48), d'autres cytokines sont également impliquées comme l'interféron γ et les cytokines de l'inflammation.

La pathogénie initiale n'est pas bien connue mais deux hypothèses sont retenues pour l'induction de la réaction auto-immune: un échec d'élimination des cellules T auto-réactives

avec les antigènes du soi pendant l'ontogenèse centrale et périphérique et/ou une réaction anormale des cellules T à des auto-antigènes par leur similitude à des organismes pathogéniques infectieux (imitation moléculaire) (65).

- la ***thyroïdite lymphocytaire des adolescents*** évoluant vers une hypothyroïdie dans un tiers des cas, qui est en fait une variante de la Thyroïdite de Hashimoto, avec présence d' **anti-TPO** à titre très élevé.

- la ***thyroïdite atrophique*** ou myxœdème primitif qui est une forme destructrice/atrophiante.

On retrouve une **glande infiltrée diffusément de lymphocytes** et une **fibrose importante**. L'**évolution** est **très lente** vers l'hypothyroïdie qui est alors souvent profonde lors du diagnostic.

Les ***thyroïdites biphasiques*** regroupent deux entités :

- la ***thyroïdite silencieuse*** ou indolore qui, comme la thyroïdite subaiguë de De Quervain, est une inflammation transitoire de la thyroïde mais totalement indolore et évoluant après une **phase transitoire d'hyperthyroïdie** suivie d'une **phase** également transitoire **d'hypothyroïdie**, vers l'**euthyroïdie**.

On retrouve dans le sang circulant des anticorps **anti-TPO**.

- la ***thyroïdite du post-partum*** qui débute avec une phase d'**hyperthyroïdie** vers le **2ème-3ème mois du post-partum** suivie d'une **hypothyroïdie** au **6ème-8ème mois** et retour généralement vers l'**euthyroïdie**; il existe souvent une **récidive à chaque grossesse**.

Elle a une prévalence de **4 à 8% des grossesses** et pourrait être décelée par la recherche des anticorps anti-TPO avant la grossesse. Le taux de ces anticorps chute souvent pendant la grossesse puis augmente en post-partum avec l'exacerbation de la fonction immunitaire après la période d'immunosuppression qu'est la grossesse.

Les anticorps anti-TPO sont présents chez presque tous les patients présentant une Thyroïdite d'Hashimoto (90%), ces mêmes anticorps peuvent être présents à des degrés variables également chez des sujets sans pathologie thyroïdienne auto-immune ou chez des sujets normaux.

Le **taux d'anticorps anti-TPO** est souvent retrouvé plus élevé chez les patients hypothyroïdiens... mais il n'est pas corrélé au statut de fonctionnement thyroïdien. Par contre, il existe une bonne **corrélation avec le degré d'infiltration lymphocytaire** de la glande thyroïde. Il est clairement établi que les anticorps anti-TPO sont un marqueur sûr de présence d'une pathologie thyroïdienne auto-immune mais leur rôle comme facteur étiologique n'est pas démontré (85).

La ***Maladie de Basedow***, est la cause de **60 à 70% des hyperthyroïdies** (les autres sont dues à des hyperthyroïdies communes ou des adénomes toxiques) et survient préférentiellement **chez les femmes** dans la **troisième ou quatrième décade**.

Décrite initialement par **C.H. Parry** en 1786 puis **J. Graves** à Dublin en 1835 et enfin **C.A. von Basedow** en Allemagne en 1840 (101), elle survient préférentiellement sur des terrains génétiques prédisposés (**HLA-B8 et -DR3** chez les Caucasiens, HLA-BW35 chez les Japonais, HLA-BW46 chez les Chinois) et peut être associée à d'autres désordres auto-immunitaires de type diabète, insuffisance surrénalienne, lupus, purpura thrombopénique idiopathique,... tout comme la Thyroïdite d'Hashimoto.

Elle est caractérisée par la présence d'**anticorps anti-récepteur de la TSH** (anti Rp-TSH) qui en sont **spécifiques**, découverts il y a 40 ans environ.

La cause initiale de la maladie de Basedow n'est pas connue, on attribue parfois un déclenchement de la maladie aux suites d'un choc affectif ou émotionnel, un rôle viral n'a pas été clairement établi mais pourrait aussi être en cause.

Il s'agit sur le plan physiopathologique d'une **hyper fonctionnalité** par stimulation des récepteurs de la TSH (Rp-TSH) thyroïdiens par auto-anticorps spécifiques avec activation de l'adenylate cyclase membranaire, conduisant à la **croissance de la glande et à une hypersécrétion hormonale**.

La thyroïde est à la fois le site de production et la cible des anticorps tout comme dans la thyroïdite de Hashimoto. On distingue en fait dans les **anticorps anti-Rp de TSH** des **anticorps stimulants** -ce sont des analogues de la TSH retrouvés chez 95% des porteurs de Maladie de Basedow (43)- (Thyroid Stimulating Immunoglobulin-TSI ou Thyroid Stimulating Antibody-TSAb) et des **anticorps inhibiteurs** (Thyroid Inhibitor Antibody-TIA ou Thyroid Blocking Antibody-TBAb) empêchant la liaison de la TSH ou des TSAb au RP de la TSH, ce sont tous des **IgG** de sous-classe Ig G1 fixant le complément.

Le site de liaison des anticorps est très proche du Rp de la TSH mais en serait distinct (43). Les anticorps stimulent la synthèse du symporter Na/I expliquant l'augmentation de la captation d'iode, stimulent l'adenylate cyclase thyroïdienne ainsi que certaines phospholipases A2 thyroïdiennes et ainsi augmentent la synthèse des prostaglandines contribuant à la croissance thyroïdienne (46).

Il peut y avoir également présence d'anticorps **anti-TPO** (IgG fixant le complément également) dans près de 70% des cas et d'**anti-NIS** associés.

La présence d'un fort taux de TSAb est un facteur prédictif important de rechute après traitement médicamenteux mais n'est pas proportionnel à l'intensité de l'hyperthyroïdie ni à l'importance du goitre.

Pour les TBAb, leur présence majoritaire est la cause du passage d'hyper à hypothyroïdie, ces mêmes anticorps sont retrouvés avec leur activité bloquante lors de thyroïdite auto-immune avec hypothyroïdie première, ils peuvent entraîner lors de la grossesse une hypothyroïdie transitoire néo-natale.

En général on trouve une **co-existence des deux types d'anticorps** et c'est la prédominance de l'un ou l'autre qui entraîne les conséquences cliniques (85).

Les anticorps **anti-Rp de la TSH** sont retrouvés **dans 80 à 100% des cas** (112).

Histologiquement, on retrouve une hypertrophie et une **hyperplasie épithéliale diffuse** avec augmentation du nombre des vésicules thyroïdiennes à lumière étroite traduisant l'hyperactivité; il existe un **infiltrat lymphocytaire** inégal avec des cellules disséminées qui sont le plus souvent des **lymphocytes T** (CD3 & CD4-helper- plus que CD8-cytotoxique-) et des **centres germinatifs** (à centre clair) occupés par des **lymphocytes B** mais qui sont moins importants que dans les autres thyroïdites auto-immunes (Thyroïdite de Hashimoto notamment) (46).

La taille des thyréocytes est corrélée à l'intensité de l'infiltrat lymphocytaire suggérant une stimulation de ces cellules par les cellules lymphocytaires locales sécrétant les anticorps anti-récepteurs de la TSH (46).

Des études immunologiques ont pu mettre en évidence certaines particularités immunologiques lors de la Maladie de Basedow expliquant partiellement la pathogénie:

-les lymphocytes B extraits de tissu thyroïdien de Maladie de Basedow sécrètent spontanément *in vitro* des auto-anticorps, ceci signant le fait que ces

cellules sont à un **stade d'activation** (52), ainsi la thyroïde est donc un site primordial de production des anticorps, ceci est confirmé par la baisse du taux des anticorps après thyroïdectomie, traitement par anti-thyroïdiens de synthèse ou traitement par iode (à plus longue échéance dans ce cas) (46)

-pour les lymphocytes T impliqués dans ces réactions auto-immunes, on décrit une importance particulière de la région V du récepteur (46)

-les **cellules épithéliales thyroïdiennes expriment** anormalement les **molécules du CMH HLA-DR II** au voisinage des infiltrats lymphocytaires suggérant que la prolifération lymphocytaire est pérennisée par une présentation appropriée de matériel antigénique (Bottazzo & al. 1983 (57), Hanafusa & al. 1983 (56), Jansson & al. 1984); l'endothélium vasculaire présente lui, naturellement, le marquage positif pour HLA-DR. Dans la chronologie, l'expression de HLA-DR semble précéder l'invasion lymphocytaire (56)

-Ostubo T. & al ont mis en évidence la nécessaire présence de thyréocytes de patients basedowiens avec des lymphocytes T pour poursuivre le phénomène *in vitro*; les monocytes eux, augmentent les interactions entre thyréocytes et lymphocytes T (53). Le rôle des interactions cellulaires entre thyréocytes, lymphocytes T et monocytes est capital, reste à déterminer ce qui initie l'expression du HLA-DR sur les thyréocytes

-les thyréocytes ont besoin d'un environnement particulier pour l'expression de l'autonomie thyroïdienne (hyperthyroïdie) retrouvée dans la Maladie de Basedow, ceci a été démontré par Leclère & al. par des greffes de fragments de tissus thyroïdiens de patients opérés de Maladie de Basedow sur des souris nude: le greffon survit mais sans expression de l'hyperthyroïdie (55)

-l'interféron γ (IFN γ) peut induire/maintenir l'expression des molécules du CMH de classe II et entraîner une thyroïdite auto-immune sur des souris expérimentales (Todd & al. 1985 (54), Weetman & al. 1985)

-Faure GC & coll. ont démontré en 1997, qu'il existait une coexpression de l'auto-antigène CD40 (permettant d'inhiber l'apoptose des lymphocytes activés) sur les thyréocytes, aux côtés des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité HLA-DR de classe II, ceci suggérant une dérépression de cette molécule CD40 et du HLA-DR au cours de la maladie de Basedow permettant la différenciation et la prolifération des cellules T pour la poursuite du phénomène auto-immun en évitant leur apoptose. CD40 et son ligand CD40l ne sont exprimées que par les thyréocytes et les cellules dendritiques, leur expression peut être stimulée par l'interféron γ comme pour les molécules du HLA-DR et

cette molécule joue ici un rôle de second signal nécessaire aux cellules T pour éviter leur apoptose (109)

-les principaux mécanismes immunitaires évoqués sont l'«imitation moléculaire» (*"molecular mimicry"*) entre des structures similaires exogènes d'agents infectieux (yersinia enterocolitica, rétrovirus) et des structures de cellules thyroïdiennes; l'expression anormale de molécules du CMH pouvant être induite comme précédemment par une infection directe des cellules thyroïdiennes ou par l'intermédiaire de l'interféron γ produit par des lymphocytes T eux-mêmes « attirés » dans la glande par une infection (46). L'expression des molécules HLA-DR II induit le pouvoir de présentation antigénique aux thyréocytes. Plusieurs travaux abondent en fait dans le sens de l'intervention d'une infection virale pour l'induction de l'expression des molécules du CMH de classe II et alors la possibilité pour les thyréocytes de présenter les antigènes par le biais ou non de la libération de cytokines (effet viral direct) (46)

-il existe dans la thyroïde d'autres cellules que les thyréocytes pouvant être à l'origine de la présentation antigénique: les cellules dendritiques et les cellules B (46)

-des modèles animaux ont permis de mettre en évidence un rôle pathogénique des lymphocytes CD4 dans la maladie de Basedow avec un rôle mémoire également car ils sont capables de transférer la maladie avec un "homing" vers la thyroïde lors d'expériences sur transplants thyroïdiens (50)

-la membrane basale des vésicules thyroïdiennes est festonnée dans la Maladie de Basedow, alors qu'elle est fine et lisse dans la thyroïde saine ou atteinte de thyroïdite de Hashimoto, ceci apparaît corrélé au fait que l'on retrouve des vaisseaux plus petits et plus nombreux au niveau de tous les espaces intervésiculaires (51) en rapport avec l'hyperfonctionnalité.

Quelques remarques immunologiques sur les thyroïdites:

Les lymphocytes CD8 ont un rôle majeur dans la réponse immunitaire spécifique et il a été remarqué une modification des cellules T CD8 circulantes (périphériques) lors des phases actives de thyroïdite de Hashimoto.

La forme CD8 soluble (sCD8) provenant de la protéolyse des cellules T CD8 augmente avant rechute de Maladie de Basedow avec un taux corrélé à l'échec thérapeutique.

Les taux de cellules T CD8 circulantes diminuent chez les patients avec Hashimoto alors qu'ils ne bougent pas chez les Basedow, ceci comparativement à des témoins sains. Pour sCD8, le taux est diminué lors de thyroïdite de Hashimoto alors qu'il est augmenté lors de Maladie de Basedow.

Ceci va dans le même sens que celui d'une **activité cytotoxique augmentée chez les patients avec thyroïdite de Hashimoto** alors qu'elle ne l'est pas chez les patients Basedowiens, le rapport sCD8/CD8 est augmenté lors de Maladie de Basedow suggérant une augmentation de production par les CD8, alors que ce rapport est normal dans les thyroïdites de Hashimoto.

sCD8 aurait un rôle bloquant des CD8 membranaires des cellules T CD8, diminuant leur fonction.

Le taux de sCD8 permet alors d'évaluer l'activité des Maladies de Basedow et thyroïdite de Hasimoto (49).

Comme nous l'avons vu pour la Maladie de Basedow, il existe une expression aberrante par les thyréocytes du HLA-DR de classe II, en fait on retrouve cette expression accrue ainsi qu'une augmentation d'expression du HLA de classe I (HLA A, B et C, présent sur toute cellule nucléée) dans les thyroïdites de Basedow et Hashimoto, jouant un rôle très probable dans la pathogénie de ces maladies auto-immunes et aussi dans d'autres phénomènes pathologiques tels que nodules hyperplasiques, cancers papillaires, goitres multinodulaires où l'on retrouve également un contexte d'infiltration lymphocytaire et présence d'autoanticorps (58).

b) Goitres, nodules et cancers :

1. Goitres et nodules : (59,112,117)

La thyroïde présente une **hétérogénéité fonctionnelle à l'état normal** qui s'accroît avec l'âge, selon l'apport iodé et d'autres facteurs plus ou moins connus (génétique, pollution,...), entraînant des déformations (goitres et nodules) avec ou non altération de la fonction thyroïdienne et potentielle transformation néoplasique.

Le goitre est connu depuis l'Antiquité et son étiologie principale est la carence iodée entraînant une diminution du pouvoir de synthèse des hormones thyroïdiennes.

Il est défini comme une **augmentation de volume des lobes latéraux thyroïdiens supérieure à la phalange terminale du pouce de la personne examinée.**

La classification de l'OMS de 1962 distingue quatre stades :

-stade 0 : sujet non goitreux

-stade 1 : sujet goitreux avec thyroïde palpable mais non visible

-stade 2 : goitre visible mais dont le volume est de taille inférieure à une balle de tennis

-stade 3 : goitre volumineux

Delange & coll. (1986-1998) ont eux défini trois stades :

-stade 0 : pas de goitre palpable ou visible

-stade 1 : goitre palpable mais non visible lorsque le cou est en position normale ou présence de nodule(s) même si la thyroïde est de volume normal

-stade 2 : goitre visible lorsque le patient est en position normale

On distingue goitre endémique et goitre sporadique...

Les ***goitres endémiques*** sont retrouvés dans certaines régions ou certains pays loin des océans, mers, ...(chaînes de l'Himalaya, les Andes, région centre africaine,...) **carencés en iode.** Ces zones comptent au moins 5% de la population infantile de 6 à 12 ans porteuse d'un goitre.

La principale réserve naturelle iodée est **l'eau de mer** et les **océans.**

Sur le plan physiopathologique, il s'agit d'une **maladie adaptative** en réponse à une carence d'apport iodé qui permet de maintenir une libération d'hormones thyroïdiennes satisfaisante ou maximale par stimulation du mécanisme de captage des iodures et des étapes suivantes avec **sécrétion préférentielle de T3**, ces mécanismes sont entretenus et enclenchés par une sécrétion accrue de TSH et d'autres facteurs de croissance (GH et EGF).

L'**apport en iode recommandé** est de **50 à 200 µg** de l'enfant de moins de 1 an à la femme allaitante. L'évaluation de cet apport peut être réalisé par la mesure de l'iodurie des 24 heures ou sur un échantillon urinaire avec rapport iodurie/ créatininurie.

Le goitre endémique peut aussi être dû à certains aliments tels que les végétaux crucifférés (chou, chou-fleur, navets, rutabaga,...) contenant des thioglucosides de type goitrine ou encore le manioc qui contient la linamarine, un glucoside cyanogénique entraînant la formation de thiocyanate qui bloque la pompe à iodures et augmente l'excrétion urinaire de l'iode.

De multiples et vastes programmes de santé publique (UNICEF, OMS) ont été mis en place afin de pallier ce déficit qui peut entraîner des conséquences graves sur le développement du fœtus, du nouveau-né ou de l'enfant avec avortements, hypotrophie, retard mental (crétinisme)... La supplémentation est assurée par sel iodé et a permis une nette régression du crétinisme et des troubles dus à la carence en iode.

Le ***goitre sporadique*** n'est lui pas expliqué par cette carence iodée, et plusieurs facteurs sont reconnus dans cette évolution : les antécédents familiaux, la pollution, l'apport iodé excessif,...

On note une **prédominance féminine** avec un sex ratio évalué à **1/6.**

Une étude a permis de quantifier les parts respectives de la génétique et de l'environnement dans la survenue de ces goitres chez des jumeaux homo et dizygotes, elles ont été évaluées à 82% pour la génétique et 18% pour l'environnement.

Parmi les facteurs génétiques, une mutation ponctuelle du gène de la thyroglobuline et du gène MNG1 (MultiNodular Goiter 1) ont été mises en évidence sur le chromosome 14.

Histologiquement on distingue les ***goitres diffus*** et les ***goitres nodulaires***, les premiers ont un aspect monomorphe en coupe avec des petites vésicules pauvres en colloïde et un épithélium haut et cuboïdal pour les *goitres parenchymateux* ou un aspect mou et gélatineux avec des vésicules dilatées par la colloïde et un épithélium cubique et aplati pour les *goitres colloïdes.*

Les *goitres nodulaires* ont eux une texture variable, ils peuvent être hyperplasiques avec de multiples nodules millimétriques, *parenchymateux* avec des nodules de tailles variables allant jusqu'à plusieurs centimètres, souvent entourés d'une capsule et issus de prolifération de cellules épithéliales folliculaires, et enfin les *goitres nodulaires colloïdes* avec nodules non encapsulés, mal limités.

L'**évolution** est **lente** avec une **première phase de prolifération** et d'**hypertrophie diffuse** des cellules folliculaires. La **seconde phase** est en **plateau** avec stabilisation de la taille du goitre et apparition ou **majoration** de **l'hétérogénéité tissulaire thyroïdienne** par perte ou au contraire exacerbation d'une fonction cellulaire bien précise responsable de **nodules mono ou polyclonaux.**

Physiopathologiquement, ces évolutions sont la conséquence de l'intrication de deux types de facteurs :

- **facteurs intrinsèques** avec l'hétérogénéité morphologique et fonctionnelle de la thyroïde, le caractère oligoclonal des thyréocytes, et la réplication des cellules folliculaires pouvant évoluer vers de nouvelles propriétés,
- **facteurs extrinsèques** avec une éventuelle élévation de la TSH par carence iodée, trouble de l'hormonogenèse, toxiques...

Et implication d'autres facteurs de croissance tels que l'IGF1 dont le récepteur est retrouvé sur les thyréocytes, EGF, PDGF, FGF,...

2. Cancers : (68,69,77,78,79,125)

Les cellules vésiculaires thyroïdiennes normales ont un taux de prolifération très faible et proportionnellement un taux de mort cellulaire bas.

La voie semblant être impliquée le plus fréquemment dans la tumorigénèse maligne est **l'activation d'oncogènes ras et/ou ret**, par mutation ponctuelle activatrice... mais il est clair que d'autres anomalies interviennent pour aboutir à cette transformation, avec nécessairement une **perte de fonction des gènes suppresseurs** (68).

On distingue différents types de cancers thyroïdiens, et la classification utilisée actuellement est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé de 1988 :

* ***Tumeurs épithéliales malignes*** : **-carcinome vésiculaire**
-carcinome papillaire
-carcinome médullaire (à cellules C)
-carcinome indifférencié (anaplasique)

**Tumeurs malignes primitives non épithéliales* : -lymphomes malins

-tumeurs diverses (à cellules fusiformes, tératomes,...)

-métastases

Pour l'anatomopathologiste, le diagnostic de malignité n'est pas toujours évident, les caractéristiques histologiques des cellules sont à examiner de près pour parvenir au bon diagnostic qui ne soit pas en excès ou au contraire faussement rassurant.

Le ***carcinome papillaire*** est aussi une « *tumeur maligne épithéliale, manifestement de souche vésiculaire, typiquement constituée de formations papillaires et vésiculaires comportant des modifications nucléaires caractéristiques* ». Les **noyaux** sont très contournés **appelés en « grain de café »** avec souvent un **centre vitreux dit en « verre dépoli »** et parfois des inclusions cytoplasmiques intranucléaires.

La **voie de dissémination métastatique** est ici **lymphophile.**

Sa fréquence est estimée à **75%** des cancers thyroïdiens (125).

Les cancers papillaires et vésiculaires sont les plus fréquents des cancers thyroïdiens, leur incidence annuelle est de 0,5 à 10 cas sur 100 000, augmentant avec l'âge.

L'âge moyen du diagnostic est **45/50 ans**, avec une **prédominance féminine** de 2 à 4 fois plus que chez l'homme.

Ces deux types histologiques de cancers ont un **très bon pronostic** puisque 80 à 85% des patients sont à faible risque de rechute, et le **taux de décès est inférieur à 2%** à 20 ans si le risque de rechute est faible et entre 20 et 30% si fort risque de rechute.

Les ***microcancers thyroïdiens*** (78) sont des **tumeurs inférieures ou égales à 1 cm** et souvent de découverte fortuite. Leur fréquence est de 10 à 50% selon les séries cliniques, suite aux études faites sur les séries autopsiques (prévalence de 0,3 à 13%) révélant une importante fréquence de ce type de micro-tumeur à caractère très peu agressif et donc d'excellent pronostic.

Ce sont dans 95% des cas des **formes papillaires**, et sur les séries autopsiques, il n'a pas était démontré de prédominance féminine.

Le ***carcinome vésiculaire*** est défini comme « *tumeur maligne épithéliale, à l'évidence de souche vésiculaire ne possédant pas les caractéristiques diagnostiques des cancers*

papillaires »; histologiquement, l'architecture est **polymorphe**, les anomalies cytologiques sont variables avec des mitoses présentes ou non.

Le caractère malin est affirmé par l'**invasion capsulaire et/ou vasculaire**.

La **dissémination métastatique** est essentiellement **hématogène**.

On décrit une variante moins bien différenciée du carcinome vésiculaire : c'est le ***carcinome insulaire*** où la tumeur est très cellulaire avec des petites cellules monotones, dont le **pronostic est moins bon** et la dissémination métastatique est à la fois lymphophile et hématogène.

Sa fréquence est estimée à **16%** des cancers thyroïdiens (125).

Le ***carcinome médullaire (à cellules C)*** (79) est une « *tumeur maligne présentant à l'évidence une différenciation de type cellule C* », ces cellules sont pour rappel, dérivées des crêtes neurales et sécrètent la calcitonine, elles sont localisées préférentiellement à la jonction tiers moyen-tiers supérieur des lobes thyroïdiens et se placent au pôle basal des vésicules thyroïdiennes.

Il représente **5%** des cancers de la thyroïde (125).

On le classe en forme **sporadique** (75% des cas) ou forme **familiale** (25% des cas) avec alors une transmission autosomique dominante par mutation du **gène RET** (proto-oncogène), il s'intègre dans les NEM 2.

Les **cellules** sont ici **polygonales, rondes ou fusiformes**, de taille variable, avec un **cytoplasme granulaire éosinophile** ou plus pâle, contenant de la calcitonine.

Il existe un **polymorphisme architectural** important, pouvant entraîner une confusion avec cancer anaplasique, papillaire ou vésiculaire; c'est l'immunohistochimie qui permet d'affirmer le diagnostic avec plus de 1% de cellules marquées à la calcitonine.

Le ***carcinome indifférencié (anaplasique)*** est une « *tumeur hautement maligne, composée pour partie ou totalité de cellules indifférenciées* ». Ici, le **polymorphisme** est **majeur** avec des **zones indifférenciées** et d'autres plus différenciées de type papillaire et/ou vésiculaire.

L'**évolution** est **rapidement péjorative**.

Sa fréquence est estimée à **environ 3%** des cancers thyroïdiens (125).

Les autres cancers ne seront pas détaillés ici, car beaucoup plus rares (lymphomes, sarcomes,...).

Pour ce qui est des **métastases**, il s'agit le plus fréquemment de mélanomes, cancers du sein, cancers du poumon ou plus rarement cancers du rein.

Elles représentent **1%** des cancers thyroïdiens (125).

III THYROIDE ET TETRASPANINES :

Travail de Recherche au Laboratoire d'Immunologie

1. Buts de l'étude :

Les Tétraspanines sont des protéines « jeunes » puisque découvertes il y a 20 ans environ, impliquées dans de nombreux processus cellulaires comme nous l'avons vu précédemment.

Au sein de la thyroïde leur profil d'expression n'est pas publié à ce jour, ces protéines de surface sont exprimées dans les interactions et activations cellulaires, sur des cellules tumorales diverses, c'est pourquoi nous avons voulu définir **l'expression des Tétraspanines au niveau de la thyroïde saine et des états pathologiques les plus communs** (goitres, nodules, thyroïdites, cancers).

Notre travail s'est intéressé aux Tétraspanines qualifiées d'ubiquitaires ou à **expression large** et notamment épithéliale (CD9, CD63, CD81, CD82, NAG2, CD151), aux Tétraspanines connues pour être exprimées spécifiquement sur les **cellules lymphocytaires** (CD37, CD53), et à celles exprimées dans les **tissus tumoraux** (CO-029, CD82, CD9, CD63).

Nous avons également étudié l'expression des molécules du CMH HLA-DR II, et des lymphocytes CD3, CD4 et CD8, impliqués dans les phénomènes auto-immuns et inflammatoires, afin de réaliser des prélèvements témoins notamment dans les thyroïdites.

Nous avions déjà présenté un travail préalable sur les Tétraspanines et la Maladie de Basedow: il avait été observé au cours de précédents travaux une **diminution d'expression de CD82** lors de Maladie de Basedow; ceci a fait l'objet d'une communication exposée au cours du congrès de l'Endocrine Society 2001 à Denver.

2. Moyens et méthodes :

Les fragments de tissus thyroïdiens ont été récupérés frais au bloc opératoire lors de thyroïdectomie pour diverses étiologies par une collaboration avec le Service de Chirurgie de Mrs les Prs Boissel & Bresler.

Au laboratoire d'immunologie, les prélèvements ont fait l'objet d'une congélation rapide par azote liquide et ont ensuite été conservés à -80°C jusqu'à leur préparation pour **étude immuno-histologique**.

Nous avons ainsi recueilli pour analyse **26 prélèvements**.

Nous avons caractérisé les molécules **HLA-DR II**, **CD3**, **CD4** et **CD8**, et les **Tétraspanines** (CD9, CD81, CD82, TALLA1, CO-029, CD37, CD63, CD53 et NAG2) par **immunomarquage indirect**.

Cette technique est réalisée en double marquage avec un premier anticorps dirigé contre la molécule cible et un second anticorps dirigé contre le premier et marqué par un fuorochrome. Les premiers anticorps sont des anticorps de souris, les seconds des anticorps de lapin.

Les **anticorps monoclonaux** permettant le marquage des Tétraspanines provenaient de l'équipe de Boucheix C. et Rubinstein E (références dans les articles 18 et 25).

Les anticorps permettant la **révélation indirecte** des anticorps précédemment cités sont des anticorps fluorescents de lapin anti-souris.

La préparation des pièces étudiées nécessitait la réalisation de coupes ultra-fines de 4 microns d'épaisseur par cryo-microtome à - 30°C.

La fixation des coupes est réalisée à l'air libre et à température ambiante sur lame de verre puis conservation des lames en chambre humide durant le temps de technique.

Le marquage des pièces est réalisé par incubation de 4 µl d'anticorps monoclonal (dilution au 25ème) de chaque Tétraspanine étudiée, pendant 1 heure, en chambre humide et à température ambiante.

On réalise ensuite un triple rinçage au PBS avant de réaliser l'immunomarquage par la solution d'anticorps fluoromarqués dirigés contre les anticorps initiaux pendant 30 minutes à température ambiante en chambre humide.

Un nouveau rinçage est réalisé par trois bains de 5 minutes dans du PBS.

Avant lecture une goutte de PBS glycérol est déposée sur la lame pour éviter la dessiccation.

La lecture des lames était faite par Melle le Pr Béné MC. et Mr le Pr Faure GC., à l'aide de microscopes Olympus BH2 à UV (grossissement 100 fois et 400 fois), avec une **évaluation** de l'intensité et de la topographie des marquages spécifiques de façon **semiquantitative**, la cotation a alors été transcrite en **une à trois croix** selon l'intensité faible, moyenne ou importante du marquage.

Les résultats sont exprimés en pourcentage avec un seuil d'au moins cinquante pour cents pour valider la présence de la molécule étudiée.

3. Résultats :

L'étude réalisée ici est large et peu spécifique, puisque tous types de prélèvements thyroïdiens ont été étudiés (nodules, goitres multinodulaires, thyroïdites, cancers, thyroïde saine).

Les pathologies retrouvées sont:

-7 prélèvements avec **goitres hétéro-multi-nodulaires bénins** avec ou non parenchyme présentant un infiltrat inflammatoire.

-5 prélèvements présentant des **nodules bénins** dont 1 nodule oncocytaire.

-2 **cancers vésiculaires.**

-12 prélèvements pour **thyroïdite** dont 5 prélèvements pour **Maladie de Basedow.**

a) Thyroïde saine :

La thyroïde était qualifiée de saine macroscopiquement par le chirurgien, et nous avons gardé comme valables les prélèvements entrant dans cette catégorie si l'anatomo-pathologie confirmait un parenchyme sans anomalie notable, notamment infiltrat lymphocytaire,...

Ainsi, **8 prélèvements** ont pu être étudiés quant à leur expression des Tétraspanines.

Tableau 1: Expression des Tétraspanines dans la thyroïde saine p.58.

Notre travail nous a permis de constater :

- une **absence d'expression de NAG2** dans 100% des cas.
- une **absence d'expression de CD53** dans 100% des cas.
- une **absence d'expression de TALLA1** sur 7 prélèvements des 8 étudiés, soit 87,5%.
- une **absence d'expression de CO-029** sur 7 prélèvements sur 8 étudiés, soit 87,5%.
- une **absence d'expression de CD37** dans 100% des cas.

Concernant les Tétraspanines exprimées:

- **CD81** est exprimée sur les **structures vasculaires** dans 4 prélèvements sur 8 avec une intensité moyenne, soit 50%. Sur 2 prélèvements (25%), c'est une expression thyréocytaire de faible intensité.
- **CD63** est exprimée assez intensément sur les **thyréocytes** dans 7 prélèvements sur 8 soit 87,5% des cas, avec une **prédominance apicale** retrouvée dans 5 prélèvements sur les 7 marqués.
- **CD151** est présente dans 4 prélèvements sur 8 étudiés, nous avons donc **50% d'absence de marquage** par cette Tétraspanine et 50% de marquage dont 3 prélèvements assez à fortement marqués sur les **thyréocytes** (37,5%) et 1 prélèvement marqué sur les cellules dendritiques.
- **CD9** est retrouvée sur tous les prélèvements au niveau des **thyréocytes** avec une intensité moyenne, soit dans 100% des cas.

Cellules: T/thyréocyte - a/apical - b/basal - L/lymphocyte - V/vaisseau - D/cellule dendritique - M/monocyte-macrophage -
Marquage: *peu intense **moyennement intense ***fortement intense

Tableau 1

Expression des Tétraspanines dans la thyroïde saine

	NAG2	CD53	CD81	TALLA1	CD63	CO-029	CD151	CD37	CD9	CD82	CD4	CD3	CD8	HLA-DR II
Sujet 1 DM	0	0	**V	**V	**Ta	0	0	0	**Tb	**T	*L	*L	*L	0
Sujet 3 BMC	0	0	0	0	**Ta	0	0	0	**T	0	0	*L	0	0
Sujet 4 CAM	0	0	0	0	**T	0	0	0	**T	**T	0	0	0	0
Sujet 6 JMT	0	0	*T	0	**Ta	0	*T	0	**T	**T	0	0	0	**D **V
Sujet 7 TA	0	0	**V	0	**Ta	0	***Tb	0	**T	/	0	0	0	0
Sujet 12 HL	0	0	**V	0	**Ta	*T	**T	0	**T	/	/	/	*L	**V
Sujet 13 MG	0	0	*V	0	*T	0	0	0	**T	0	0	*L	0	0
Sujet 16 HG	0	0	*T	0	0	0	*D	0	**T	/	*L	0	*L	**D

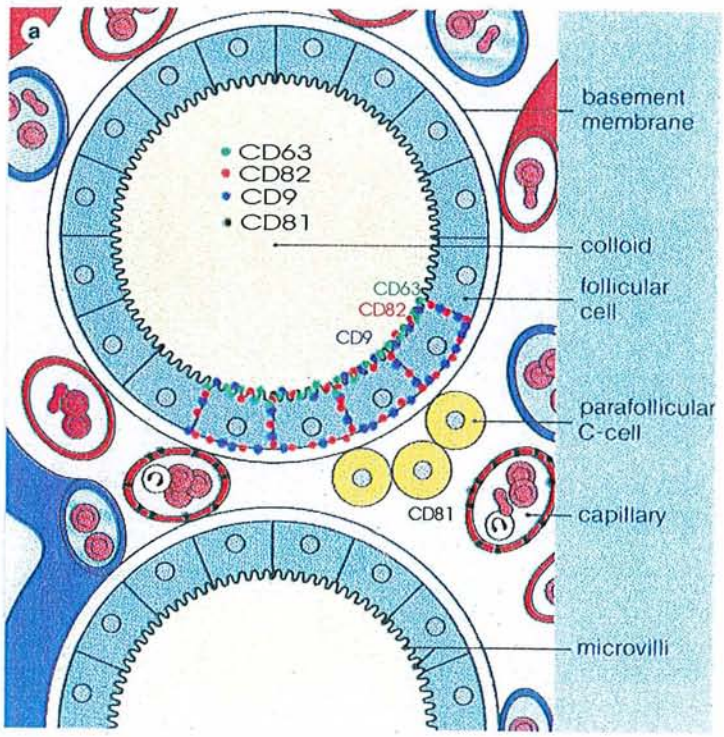
- **CD82** est retrouvée dans 3 prélèvements sur 5 étudiés (3 prélèvements n'ont pu être utilisés pour l'interprétation) soit **60%** des cas, le marquage est ici aussi **thyréocytaire**, avec une intensité moyenne comme pour CD9.

Au total, la thyroïde saine exprime, dans notre étude, les Tétraspanines **CD63**, **CD9** et **CD82, au niveau thyréocytaire avec une intensité moyenne**, et une prédominance apicale pour CD63.

CD81 est exprimée **au niveau vasculaire** en thyroïde saine.

Les Tétraspanines **CD53, NAG2, TALLA1, CO-029** et **CD37** semblent être **absentes** de la thyroïde normale, de même pour **CD151**.

Schéma proposé d'expression des Tétraspanines sur la thyroïde saine, d'après un schéma modifié de BESSER & CUDWORTH (Clinical Endocrinology 1987 Structure of the thyroid follicle p.13.4)



b) Thyroïde pathologique :

1. Les goitres :

Six prélèvements ont pu être étudiés, qualifiés de goitres hétéro-multi-nodulaires plus ou moins remaniés à l'examen anatomo-pathologique.

Tableau2: Expression des Tétraspanines dans les goitres multi-hétéro-nodulaires p.61.

On retrouve une **absence de marquage** pour **NAG2, CO-029** et **CD37.**

Pour les autres Tétraspanines:

-**CD53** est exprimée dans 3 prélèvements sur 6 (50%) avec une intensité moyenne à faible, sur les **cellules lympho-monocytaires.**

-**CD81** est retrouvée au **niveau vasculaire** dans 3 cas sur 6 (50%) avec une intensité moyenne.

-on retrouve aussi un **marquage vasculaire** pour **TALLA1** dans 2 cas sur les 6 (33,3), le reste des prélèvements est **négatif.**

- le marquage pour **CD63** est positif sur les **thyréocytes** dans tous les prélèvements (100%) avec une **intensité moyenne à importante,** et une expression **apicale** dans la plupart des cas.

-**CD151** est exprimée dans tous les prélèvements (100%) sur les **thyréocytes** avec une **intensité moyenne** majoritairement.

-**CD9** est également retrouvée dans tous les prélèvements (100%) avec une **intensité moyenne à importante** du marquage sur les **thyréocytes.**

-**CD82** n'a pu être étudiée que sur 4 prélèvements, dont 3 sont positifs au niveau **thyréocytaire** (75%).

Les marqueurs lymphocytaires montrent les valeurs suivantes: CD4 16,7%, CD3 33,3% et CD8 33,3%. Il existe donc **quelques lymphocytes** infiltrants dans les prélèvements pour goitre.

Cellules: T/thyréocyte - L/lymphocyte - V/vaisseau - D/cellule dendritique - M/monocyte-macrophage -
Marquage: *peu intense **moyennement intense ***fortement intense

Tableau 2 Expression des Tétraspanines dans les goitres multi-hétéro-nodulaires

	Anatomo-pathologie	NAG2	CD53	CD81	TALLA1	CD63	CO-029	CD151	CD37	CD9	CD82	CD4	CD3	CD8	HLA-DR II	Anticorps Biologie
Sujet 5 PJ	GHMN remanié	0	**L	*V	**V	**Ta	0	**T	0	**T	*Tb	0	**L	**L	**D	TSH=0,69 mUI/l T4=18 pmol/l
Sujet 6 JMT	GHMN peu remanié	0	0	0	0	**Ta	0	**T	0	**T	**T	0	0	*L	*D	T4=12,5 pmol/l TSH=1,45 mUI/l
Sujet 7 TA	GHMN remanié	0	0	**V	0	**Ta	0	**T	0	**T	/	0	0	0	0	T4=17,2 pmol/l TSH=0,28 mUI/l
Sujet 13 MG	GHMN remanié	0	0	0	0	**T	0	*T	0	**T	0	0	0	0	0	Anticorps négatifs Tg 4883 ng/ml TSH=0,23 mUI/l
Sujet 16 HG	GHMN remanié	0	*M *D	**T	0	***T	0	**T	0	**T	/	**M	0	0	**M	Euthyroïdie
Sujet 17 UG	GHMN peu remanié	0	*L	**V	*V	***T	0	***T	0	***T	***T	0	*L	0	0	Euthyroïdie

Tableau3 Expression des Tétraspanines dans la Maladie de Basedow

	Anatomo-pathologie	NAG2	CD53	CD81	TALLA1	CD63	CO-029	CD151	CD37	CD9	CD82	CD4	CD3	CD8	HLA-DR II	Anticorps Biologie
Sujet 20 FF	Basedow	0	0	**T	0	**Ta	0	0	0	**T	*Tb	**L	*L	/	**L **D	
Sujet 21 DM	Basedow	0	0	0	*V	0	**L	*Ta	**L	0	**T	**L	/	**L	**L **D	
Sujet 22 LO	Basedow orbitopathie	0	**V	0	**V	**Ta **L	0	0	**L	**Tb	**Tb	0	/	**L	**L **T	TRAK 58% T4=30 pmol/l TSH basse
Sujet 24 BN	Basedow	0	0	*V *T	**V	***Ta	0	*T	0	**T	*T	*L	0	/	*L	TRAK 89%
Sujet 25 CR	Basedow	0	*L	0	**V	*Ta	0	**V	0	0	**Tb	/	/	/	/	
Sujet 15 DS	GHMN remanié	0	0	**V	0	**Ta	0	**T	0	***T	/	0	*L	*L	0	TRAK 18% Hyperthyroïdie

Au total, dans les **goitres**, les Tétraspanines que l'on retrouve exprimées sont au niveau des **thyréocytes, CD151, CD63, CD9** et **CD82.**

Au niveau **vasculaire, CD81** est présente.

On retrouve un marquage des **éléments lymphoïdes** par **CD53.**

Les Tétraspanines **absentes** sont **NAG2, CO-029, CD37** et **TALLA1.**

2. Les thyroïdites :

Nous avons analysé l'ensemble des prélèvements présentant un infiltrat lymphocytaire à l'anatomo-pathologie soit 13 prélèvements, et également le sous-groupe des Maladies de Basedow.

Tableau4: Expression des Tétraspanines dans les thyroïdites p.63.

Il n'existe **aucun marquage** pour **NAG2** ainsi que pour **CO-029** qui n'est retrouvé exprimé au niveau lymphocytaire que dans un prélèvement sur 12 étudiés.

CD53 est retrouvée au niveau des **lymphocytes** avec une intensité variable dans 8 prélèvements sur 13 soit 61,5%.

CD81 est retrouvée au niveau **vasculaire** dans 7 prélèvements sur 13 soit 53,8% des cas, 3 prélèvements révèlent un marquage **thyréocytaire** faible à moyen également. Il y a 5 prélèvements qui n'expriment pas CD81 soit 38,5%.

Pour **TALLA1**, le marquage est **vasculaire** toujours, d'intensité variable et retrouvé dans 10 prélèvements sur 13 soit 76,9% des cas.

Pour **CD63** le marquage est **thyréocytaire** dans 12 cas sur 13 (92,3%), avec une intensité majoritairement **moyenne à importante**, et une expression **apicale** prédominante.

Le marquage pour **CD151** est positif dans 8 cas sur 13 soit 61,5% des cas au niveau **thyréocytaire** avec une intensité plutôt **faible**, un prélèvement est marqué au niveau vasculaire.

On retrouve un marquage pour **CD37** au niveau **lymphocytaire** dans 4 cas sur les 13 étudiés soit 30,8% avec une intensité moyenne, sur les 9 autres prélèvements 7 sont négatifs et 1 est marqué au niveau vasculaire.

Cellules: T/thyréocyte - L/lymphocyte - V/vaisseau - D/cellule dendritique - M/monocyte-macrophage -
Marquage: *peu intense **moyennement intense ***fortement intense

Tableau 4: Expression des Tétraspanines dans les thyroïdites

	Anatomo-pathologie	NAG2	CD53	CD81	TALLA1	CD63	CO-029	CD151	CD37	CD9	CD82	CD4	CD3	CD8	HLA-DR II	Anticorps Biologie
Sujet 2 OC	GHMN fibro-inflamm.	0	**L	***V	***V	**Ta	0	0	0	***T	*T	*L	**L	**L	**L **D	Euthyroïdie
Sujet 4 CAM	GMHN thyroïdite lymphocytaire	0	***L	**V	**V	***T	0	**Tb	**L	**T	0	**L	**L	*L	**T	Euthyroïdie TPO=47 Tg=241 ng/ml
Sujet 9 DM	GHMN inflammation modérée	0	*L	0	**V	**Ta	0	*T	***L	***T	***T	**L	**L	*L	0	TSH=0,32mUI/l
Sujet 11 BJC	GHMN inflammatoire	0	*L *D	0	*V	**T	0	*T	0	**T	/	**L	**L	/	**M **D	TPO=1635 TSH=0,01mUi/l
Sujet 14 FMF	GHMN thyroïdite lymphocytaire	0	**L	**V	**V	***T	0	***T	0	***Tb	*T	0	**L	***L	**T **D	Euthyroïdie
Sujet 19 CB	Basedow	0	*L	**T **V	0	***T	0	*T	0	0	*T	*L	*L	/	**D	TPO ++
Sujet 20 FF	Basedow	0	0	**T	0	**Ta	0	0	0	**T	*Tb	**L	*L	/	**L **D	
Sujet 21 DM	Basedow	0	0	0	*V	0	**L	*Ta	**L	0	**T	**L	/	**L	**L **D	
Sujet 22 LO	Basedow orbitopathie	0	**V	0	**V	**Ta **L	0	0	**L	**Tb	**Tb	0	/	**L	**L **T	TRAK 58% T4 30mUI/l TSH basse
Sujet 24 BN	Basedow	0	0	*V *T	**V	***Ta	0	*T	0	**T	*T	*L	0	/	*L	TRAK 89%
Sujet 25 CR	Basedow	0	*L	0	**V	*Ta	0	**V	0	0	**Tb	/	/	/	/	
Sujet 26 BB	Thyroïdite lymphocytaire	0	**L	*V	**V	**Ta	0	0	**V	**T	**Tb *L	0	/	*L	**L	Hyperthyroïdie
Sujet 15 DS	GHMN remanié	0	0	**V	0	**Ta	0	**T	0	***T	/	0	*L	*L	0	TRAK 18% Hyperthyroïdie

Concernant **CD9**, le marquage est toujours **thyréocytaire** avec une intensité **moyenne à importante**, dans 10 cas sur 13 (76,9%).

Et enfin **CD82** qui est retrouvée largement exprimée sur les **thyréocytes** puisque sur 10 prélèvements sur 11 (90,9%) étudiés, avec une **intensité faible** dans 5 cas, **moyenne** dans 4 cas et importante dans 1 cas. L'expression semble localisée au niveau **basal** (retrouvé sur 4 prélèvements).

Concernant les marqueurs lymphocytaires, on retrouve une prédominance de **CD8** sur 100% des 8 prélèvements étudiés, **CD3** et **CD4** également présents avec 88,9 et 66,7%.

Il existe aussi un marquage par HLA-DR au niveau surtout des lymphocytes et des cellules dendritiques (58,7 et 50% des prélèvements étudiés); pour les thyréocytes, 3 prélèvements sont positifs sur 12 étudiés (25%).

Si l'on s'intéresse au sous-groupe de la **Maladie de Basedow**, cela concerne 6 prélèvements qui ont pu être étudiés.

Tableau3: Expression des Tétraspanines dans la Maladie de Basedow p.61.

Voici les résultats:

-**NAG2** reste **négatif**

-pour **CO-029**, un seul prélèvement est positif au niveau lymphocytaire

-**CD53** est faiblement marquée au niveau lymphocytaire sur 1 prélèvement (20%) et assez intensément marqué au niveau vasculaire sur 1 autre prélèvement (20%), les 3 derniers prélèvements sont **négatifs**

-**CD81** est **négatif** pour 3 prélèvements sur les 6 soit 50%, 2 prélèvements sont marqués au niveau thyréocytaire (33,3%) et 2 au niveau vasculaire

-**TALLA1** est moyennement marqué au niveau **vasculaire** sur 4 prélèvements (66,7%)

-**CD63** est présente au niveau **thyréocytaire** sur 5 prélèvements (83,3%), tous au niveau **apical**

-**CD151** est positif au niveau **thyréocytaire** sur 3 prélèvements (50%), **négatif** au niveau de 2 autres prélèvements et positif au niveau vasculaire sur 1 prélèvement

-**CD37** est **négatif** sur 3 prélèvements, positif au niveau **lymphocytaire** sur 2 prélèvements (33,3%)

-**CD9** est retrouvée sur 4 prélèvements (66,7%) au niveau **thyréocytaire** avec une intensité moyenne

-**CD82** est positif sur tous les prélèvements (100%) avec une **intensité faible à moyenne**, et une prédominance **basale.**

Ici aussi le marquage lymphocytaire est comparable à celui des thyroïdites avec tous les prélèvements étudiés marqués pour **CD8**, 2 sur 3 marqués pour **CD3** et 3 sur 5 marqués pour **CD4**. Le marquage **HLA-DR** est très présent sur les lymphocytes, 4 sur 5 étudiés (80%), un peu moindre sur les cellules dendritiques (2 sur 5 soit 40%) et les thyréocytes (1 sur 5 soit 20%).

Au total, au niveau des prélèvements thyroïdiens avec **thyroïdite**, on ne retrouve pas les Tétraspanines **NAG2**, **CO-029** et **CD37**.

Au niveau **vasculaire**, **CD81** est présente mais également **TALLA1**.

Au niveau **lymphocytaire** on retrouve **CD53**.

Au niveau **thyréocytaire**, **CD63** est présente avec une prédominance apicale et une intensité moyenne à importante, **CD151**, **CD9** et **CD82** sont également représentées.

Il existe une présence incontestable de lymphocytes **CD8**, les **CD4** et **CD3** sont aussi présents mais moins fréquemment.

Le **HLA-DR** est majoritairement présent sur les cellules lymphocytaires.

3. Les cancers :

Nous n'avons pu étudier que 2 prélèvements de cancers thyroïdiens vésiculaires.

Tableau 5: Expression des Tétraspanines dans les cancers thyroïdiens p.66.

Ils ont montré une expression de **CD81, CD63** et **CD9** d'intensité comparable à la thyroïde saine, de même pour l'**absence** de marquage par **NAG2, CO-029 et CD37.**

Pour CD53, TALLA1 et CD82, les deux prélèvements ne sont pas concordants.

Cellules: T/thyréocyte - a/apical - b/basal - L/lymphocyte - V/vaisseau - D/cellule dendritique - M/monocyte-macrophage -
Marquage: *peu intense **moyennement intense ***fortement intense

Tableau 5: Expression des Tétraspanines dans les cancers thyroïdiens

	Anatomo-pathologie	NAG2	CD53	CD81	TALLA1	CD63	CO-029	CD151	CD37	CD9	CD82	CD4	CD3	CD8	HLA-DR II	Anticorps Biologie
Sujet 8 CW	cancer vésiculaire	0	0	*V	0	**Ta	0	*T	0	**Tb	**Tb	0	*L	*L	0	Euthyroïdie
Sujet 18 VM	Cancer vésiculaire	0	*L	*V	**V	**T	0	**V	0	***T	0	0	*L	*L	**D	TSH 1,12

Tableau 6: Expression des Tétraspanines dans les nodules bénins

	Anatomo-pathologie	NAG2	CD53	CD81	TALLA1	CD63	CO-029	CD151	CD37	CD9	CD82	CD4	CD3	CD8	HLA-DR II	Anticorps Biologie
Sujet 1 DM	nodule oncocytaire bénin	0	0	*V	0	**Ta	0	0	0	*T	0	0	*L	*L	0	Euthyroïdie
Sujet 3 BMC	nodule hyperplasique	0	0	0	0	0	0	0	0	*Tb	0	0	0	0	0	Euthyroïdie TSH=0,65
Sujet 10	nodule bénin	0	**L	**V	**V	***Ta	0	0	**L	**T	**T	**L	**L	**L	**D	Euthyroïdie
Sujet 12 HL	adénomes folliculaires	0	*L *M	0	0	**T	0	*T	0	***T	/	0	**L	*L	**M	
Sujet 23 LG	nodules remaniés	0	0	0	0	0	0	0	**L	0	0	/	/	/	/	TSH 0,91

On retrouve un marquage lymphocytaire sur les deux prélèvements par **CD3** et **CD8**, pas CD4.

4. Les nodules :

Cinq prélèvements ont pu être exploités.

Tableau 6: Expression des Tétraspanines dans les nodules bénins p.66.

Les marquages pour **NAG2** et **CO-029** sont **négatifs**.

TALLA1 et **CD151** sont aussi négatifs (4 prélèvements sur 5).

CD37, **CD53** et **CD81** sont majoritairement **négatifs** (3 prélèvements sur 5), 2 prélèvements sont positifs pour chacune de ces Tétraspanines: pour CD37 et CD53 au niveau lymphocytaire et pour CD81 au niveau vasculaire.

CD82 n'est positif au niveau épithélial que pour 1 prélèvement sur 4 étudiés.

CD63 et **CD9** sont les deux Tétraspanines les plus exprimées au niveau des thyréocytes (3 et 4 prélèvements sur 5 étudiés soit 60 et 80%).

Au total ici, on ne semble retrouver que **CD63** et **CD9** exprimées au niveau des **thyréocytes**, toutes les autres Tétraspanines étant absentes.

c) Selon le statut immunologique :

Nous avons regroupé les prélèvements selon l'expression de CD4, CD3, CD8 et HLA-DR.

Ces molécules permettent d'authentifier la présence de cellules lymphocytaires et de caractériser leur prédominance notamment dans les thyroïdites.

Leur présence signe un processus immunologique, de même pour l'expression du CMH HLA-DR II, et est intéressante pour l'interprétation des résultats car certaines Tétraspanines sont exprimées sur les lymphocytes (CD53 et CD37) (20,25,33), d'autres sont exprimées lors de migration lymphocytaire (CD53, CD63, CD81 et CD82) (24), d'autres encores sont associées au CMH (CD63, CD82, CD53, CD81, CD37) (2,19,20,75,94).

L'étude des molécules du HLA-DR a permis de retrouver un marquage thyréocytaire "atypique", dans les thyroïdites, comme précédemment décrit (56,57,58).

1. Les HLA-DR positifs :

Etaient qualifiés HLA-DR positifs tous les prélèvements révélant un marquage positif pour les molécules du CMH de classe II, tant au niveau lymphocytaire, dendritique, thyréocytaire ou macrophagique.

La plupart des prélèvements sont des thyroïdites (10/16) mais on retrouve aussi un cancer vésiculaire, des goitres hétéro-multi-nodulaire et un nodule bénin. Tous ces prélèvements ont au moins un infiltrat lymphocytaire par CD8 et/ou CD3 et/ou CD4 comme l'attestent les marquages.

Tableau 7: Expression des Tétraspanines dans les prélèvements positifs pour HLA-DR p.69.

Tous les prélèvements HLA-DR positifs sont majoritairement **positifs** aussi pour **CD8** (11/12 soit 91,7%), **CD3** (10/14 soit 71,4%) et **CD4** (9/16 soit 56,2%).

Tous les prélèvements sont **négatifs** pour **NAG2** et l'on peut considérer aussi ainsi pour **CO-029** (1 seul prélèvement positif).

Concernant **CD53**, une positivité est retrouvée au niveau **lympho-monocytaire** dans 11 cas sur 16 étudiés, soit 68,7%.

CD81 montre un marquage **vasculaire** prédominant puisque présent sur 9 prélèvements des 16 examinés (56,2%), 4 prélèvements sont positifs sur les **thyréocytes** (25%).

TALLA1 est semblable avec un marquage **vasculaire** d'intensité variable mais présent sur 11 des 16 prélèvements (68,7%).

Cellules: T/thyréocyte - a/apical - b/basal - L/lymphocyte - V/vaisseau - D/cellule dendritique - M/monocyte-macrophage -
Marquage: *peu intense **moyennement intense ***fortement intense

Tableau 7: Expression des Tétraspanines dans les prélèvements positifs pour HLA-DR

	Anatomo-pathologie	NAG2	CD53	CD81	TALLA1	CD63	CO-029	CD151	CD37	CD9	CD82	CD4	CD3	CD8	HLA-DR II	Anticorps Biologie
Sujet 2 OC	GHMN fibro-inflamm.	0	**L	***V	***V	**Ta	0	0	0	***T	*T	*L	**L	**L	**L *D	Euthyroïdie
Sujet 4 CAM	GMHN thyroïdite lymphocytaire	0	***L	**V	**V	***T	0	**Tb	**L	**T	0	**L	**L	*L	**T	Euthyroïdie TPO 47 Tg 241
Sujet 5 PJ	GHMN remanié	0	**L	*V	**V	**Ta	0	**T	0	**T	*Tb	0	**L	**L	**D	TSH=0,69 T4=18
Sujet 6 JMT	GHMN peu remanié	0	0	0	0	**Ta	0	**T	0	**T	**T	0	0	*L	*D	T4=12,5 TSH=1,45
Sujet 10 HB	nodule bénin	0	**L **T	**V	**V	***Ta	0	0	**L	**T	**T	**L	**L	**L	**D **T	TSH=2,13
Sujet 11 BJC	GHMN inflammatoire	0	*L *D	0	*V	**T	0	*T	0	**T	/	**L	**L	/	**M **D	TPO 1635 TSH=0,01
Sujet 12 HL	adénomes folliculaires	0	*L *M	0	0	**T	0	*T	0	***T	/	0	**L	*L	**M	
Sujet 14 FMF	GHMN T. lymphoç.	0	**L	**V	**V	***T	0	***T	0	***Tb	*T	0	**L	***L	**T **D	Euthyroïdie
Sujet 16 HG	GHMN remanié	0	*M *D	**T	0	***T	0	**T	0	**T	/	**M	0	0	**M	Euthyroïdie
Sujet 18 VM	Cancer vésiculaire	0	*L	*V	**V	**T	0	**V	0	***T	0	0	*L	*L	**D	TSH 1,12
Sujet 19 CB	Basedow	0	*L	**T **V	0	***T	0	*T	0	0	*T	*L	*L	/	**D	TPO ++
Sujet 20 FF	Basedow	0	0	**T	0	**Ta	0	0	0	**T	*Tb	**L	*L	/	**L **D	
Sujet 21 DM	Basedow	0	0	0	*V	0	**L	*Ta	**L	0	**T	**L	/	**L	**L **D	
Sujet 22 LO	Basedow orbitopathie	0	**V	0	**V	**Ta **L	0	0	**L	**Tb	**Tb	0	/	**L	**L **T	TRAK 58% T4 30-TSH basse
Sujet 24 BN	Basedow	0	0	*V/*T	**V	***Ta	0	*T	0	**T	*T	*L	0	/	*L	TRAK 89%
Sujet 26 BB	Thyroïdite lymphocytaire	0	**L	*V	**V	**Ta	0	0	**V	**T	**Tb *L	0	/	*L	**L	

CD63 est toujours positif (excepté sur 1 prélèvement) sur les **cellules épithéliales thyroïdiennes** soit 15/16 prélèvements ou 93,7%. Ici aussi la prédominance d'expression est **apicale**.

CD151 montre une prédominance de marquage au niveau **thyréocytaire** avec 10 prélèvements positifs soit 62,5%.

Pour **CD37**, seulement 4 prélèvements sont positifs au niveau lymphocytaire, la majorité est **négative** (11/16 soit 68,7%).

CD9 reste ici majoritairement marqué au niveau des **thyréocytes** avec 15 prélèvements positifs sur les 16, soit 93,7%.

Il en est de même pour **CD82**, avec 11 prélèvements positifs au niveau **thyréocytaire** sur 13 étudiés soit 84,6%. Le marquage est retrouvé en **basal** dans 4 prélèvements.

Les prélèvements exprimant les molécules du CMH HLA-DRII expriment donc aussi les Tétraspanines **CD63** (avec une prédominance apicale), **CD151**, **CD9** et **CD82** avec une prédominance basale pour cette dernière.

Les Tétraspanines **NAG2, CO-029** et **CD37** ne sont pas exprimées.

Au niveau **vasculaire**, **CD81** et **TALLA1** sont présentes.

Sur le plan lymphocytaire, les **CD3**, **CD4** et **CD8** sont présents.

2. Les CD8 positifs :

Dans ce paragraphe, tous les prélèvements présentant un marquage lymphocytaire pour CD8 de faible, moyenne ou forte intensité ont été regroupés.

Tableau 8: Expression des Tétraspanines dans les prélèvements positifs pour CD8 p.71.

Parmi ces prélèvements, on constate que le marquage par **CD3** est présent sur quasiment tous les prélèvements qui ont pu être étudiés (11/12, soit 91,7%), CD4 est bien moins fréquemment positif (5/15, soit 33,3%).

Concernant les molécules du CMH **HLA-DR II**, on retrouve un marquage dans 11 cas sur 15 (73,3%).

Cellules: T/thyréocyte - a/apical - b/basal - L/lymphocyte - V/vaisseau - D/cellule dendritique - M/monocyte-macrophage -
Marquage: *peu intense **moyennement intense ***fortement intense

Tableau 8: Expression des Tétraspanines dans les prélèvements positifs pour CD8

	Anatomo-pathologie	NAG2	CD53	CD81	TALLA1	CD63	CO-029	CD151	CD37	CD9	CD82	CD4	CD3	CD8	HLA-DR II	Anticorps Biologie
Sujet 1 DM	nodule oncocytaire	0	0	*V	0	**Ta	0	0	0	*T	0	0	*L	*L	0	Euthyroïdie
Sujet 2 OC	GHMN fibro-inflam.	0	**L	***V	***V	**Ta	0	0	0	***T	*T	*L	**L	**L	**L *D	Euthyroïdie
Sujet 4 CAM	GMHN thyroïdite	0	***L	**V	**V	***T	0	**Tb	**L	**T	0	**L	**L	*L	**T	Euthyroïdie TPO 47
Sujet 5 PJ	GHMN remanié	0	**L	*V	**V	**Ta	0	**T	0	**T	*Tb	0	**L	**L	**D	TSH=0,69 T4=18
Sujet 6 JMT	GHMN peu remanié	0	0	0	0	**Ta	0	**T	0	**T	**T	0	0	*L	*D	T4=12,5 TSH=1,45
Sujet 8 CW	cancer vésiculaire	0	0	*V	0	**Ta	0	*T	0	**Tb	**Tb	0	*L	*L	0	Euthyroïdie
Sujet 9 DM	GHMN inflammatoire	0	*L	0	**V	**Ta	0	*T	***L	***T	***T	**L	**L	*L	0	TSH=0,32
Sujet 10 HB	nodule bénin	0	**L **T	**V	**V	***Ta	0	0	**L	**T	**T	**L	**L	**L	**D **T	TSH=2,13
Sujet 12 HL	adénomes folliculaires	0	*L *M	0	0	**T	0	*T	0	***T	/	0	**L	*L	**M	
Sujet 14 FMF	GHMN T. lymphoc.	0	**L	**V	**V	***T	0	***T	0	***Tb	*T	0	**L	***L	**T **D	Euthyroïdie
Sujet 15 DS	GHMN remanié	0	0	**V	0	**Ta	0	**T	0	***T	/	0	*L	*L	0	TRAK 18 %
Sujet 18 VM	Cancer vésiculaire	0	*L	*V	**V	**T	0	**V	0	***T	0	0	*L	*L	**D	TSH=1,12
Sujet 21 DM	Basedow	0	0	0	*V	0	**L	*Ta	**L	0	**T	**L	/	**L	**L **D	
Sujet 22 LO	Basedow orbitopathie	0	**V	0	**V	**Ta **L	0	0	**L	**Tb	**Tb	0	/	**L	**L **T	TRAK 58% T4 30-TSH basse
Sujet 26 BB	Thyroïdite lymphocytaire	0	**L	*V	**V	**Ta	0	0	**V	**T	**Tb *L	0	/	*L	**L	

Les Tétraspanines **absentes** sur tous les prélèvements sont **NAG2** et **CO-029**.

Pour **CD53**, on retrouve un marquage **lympho-monocytaire** fréquent, d'intensité variable, sur 9 prélèvements des 15 étudiés (60%).

CD37 est aussi présent dans quelques prélèvements au niveau **lymphocytaire**, 5/15 (33,3%), le reste des prélèvements est négatif sauf un prélèvement positif au niveau vasculaire (significativité ?...).

Au niveau **vasculaire** on retrouve **CD81** et **TALLA1** avec des proportions identiques de 10/15 prélèvements positifs (66,6%).

CD63 est présente sur tous les prélèvements sauf un (93,3%), au niveau **apical** des **thyréocytes**.

CD151 est également présente au niveau **thyréocytaire** mais dans une moindre proportion: 9/15 (60%).

CD9 est toujours présente au niveau **thyréocytaire**, avec une intensité moyenne à importante dans 14 des 15 prélèvements (93,3%).

Et enfin **CD82**, également présente au niveau **thyréocytaire** dans 10 prélèvements sur 13 étudiés (76,9%), avec une intensité faible à moyenne.

Au total, les prélèvements présentant un infiltrat lymphocytaire à **CD8** présentent également un marquage avec les Tétraspanines **CD53** au niveau lymphocytaire, **CD81** et **TALLA1** au niveau vasculaire, **CD63**, **CD151**, **CD9** et **CD82** au niveau des cellules épithéliales thyroïdiennes.

On retrouve aussi des lymphocytes surtout **CD3** et peu de CD4.

3. Les CD3 positifs :

Comme précédemment, sont regroupés ici, les prélèvements avec marquage lymphocytaire au niveau de CD3, quelle que soit la pathologie thyroïdienne sous-jacente.

Tableau 9: Expression des Tétraspanines dans les prélèvements positifs pour CD3 p.73.

Cellules: T/thyréocyte - a/apical - b/basal - L/lymphocyte - V/vaisseau - D/cellule dendritique - M/monocyte-macrophage -
Marquage: *peu intense **moyennement intense ***fortement intense

Tableau 9: Expression des Tétraspanines dans les prélèvements positifs pour CD3

	Anatomo-pathologie	NAG2	CD53	CD81	TALLA1	CD63	CO-029	CD151	CD37	CD9	CD82	CD4	CD3	CD8	HLA-DR II	Anticorps Biologie
Sujet 1 DM	nodule oncocytaire bénin	0	0	*V	0	**Ta	0	0	0	*T	0	0	*L	*L	0	Euthyroïdie
Sujet 2 OC	GHMN fibro-inflamm.	0	**L	***V	***V	**Ta	0	0	0	***T	*T	*L	**L	**L	**L *D	Euthyroïdie
Sujet 4 CAM	GMHN thyroïdite lymphocytaire	0	***L	**V	**V	***T	0	**Tb	**L	**T	0	**L	**L	*L	**T	Euthyroïdie TPO 47
Sujet 5 PJ	GHMN remanié	0	**L	*V	**V	**Ta	0	**T	0	**T	*Tb	0	**L	**L	**D	TSH=0,69 T4=18
Sujet 8 CW	cancer vésiculaire	0	0	*V	0	**Ta	0	*T	0	**Tb	**Tb	0	*L	*L	0	Euthyroïdie
Sujet 9 DM	GHMN inflammation	0	*L	0	**V	**Ta	0	*T	***L	***T	***T	**L	**L	*L	0	TSH=0,32
Sujet 10 HB	nodule bénin	0	**L **T	**V	**V	***Ta	0	0	**L	**T	**T	**L	**L	**L	**D **T	TSH=2,13
Sujet 11 BJC	GHMN inflamm.	0	*L *D	0	*V	**T	0	*T	0	**T	/	**L	**L	/	**M **D	TPO 1635 TSH=0,01
Sujet 12 HL	adénomes folliculaires	0	*L *M	0	0	**T	0	*T	0	***T	/	0	**L	*L	**M	
Sujet 14 FMF	GHMN T. lymphoç.	0	**L	**V	**V	***T	0	***T	0	***Tb	*T	0	**L	***L	**T **D	Euthyroïdie
Sujet 15 DS	GHMN remanié	0	0	**V	0	**Ta	0	**T	0	***T	/	0	*L	*L	0	TRAK 18% Tg 1500
Sujet 17 UG	GHMN peu remanié	0	*L	**V	*V	***T	0	***T	0	***T	***T	0	*L	0	0	Euthyroïdie
Sujet 18 VM	Cancer vésiculaire	0	*L	*V	**V	**T	0	**V/I	0	***T	0	0	*L	*L	**D	TSH 1,12
Sujet 19 CB	Basedow	0	*L	**T **V	0	***T	0	*T	0	0	*T	*L	*L	/	**D	TPO ++
Sujet 20 FF	Basedow	0	0	**T	0	**Ta	0	0	0	**T	*Tb	**L	*L	/	**L **D	

Parmi ces prélèvements, on retrouve 7 prélèvements marqués aussi par CD4 sur 15 étudiés, soit 46,7%, 11 prélèvements marqués par **CD8** sur 12 étudiés pour ce marquage, soit 91,7% et 10 marqués pour **HLA-DR II** au niveau thyréocytaire, cellules dendritiques ou cellules lympho-monocytaires soit 66,7%.

On ne retrouve **aucun marquage** avec les Tétraspanines **NAG2** et **CO-029**.

CD53 est présente sur les **cellules lymphocytaires** dans 11 des 15 prélèvements, soit 73,3%.

CD37 est présente au niveau lymphocytaire sur 3 prélèvements des 12 étudiés (20%), les autres étant négatifs.

Le **marquage vasculaire** est réalisé par **CD81** avec 11 prélèvements positifs (73,3%) et **TALLA1** avec 9 prélèvements positifs d'intensité moyenne (60%).

Au niveau des **thyréocytes**, on retrouve **CD63** à prédominance **apicale** sur tous les prélèvements avec une intensité moyenne à importante, **CD151** dans 10 des 15 prélèvements (66,7%) avec une intensité variable, **CD9** dans 14 prélèvements (93,3%) avec une intensité moyenne à importante et **CD82** sur 9 prélèvements des 12 étudiés (75%) avec une intensité variable.

Au total, les prélèvements CD3 positifs n'expriment pas **NAG2**, **CO-029**, et **CD37.**

Il existe un marquage **lymphocytaire** par **CD53**, et un marquage **vasculaire** par **CD81** et **TALLA1**.

Les **thyréocytes** sont marqués par **CD63** avec une intensité moyenne à importante au niveau apical, **CD9**, **CD151** et **CD82**.

Sur le plan lymphocytaire, ce sont surtout des **CD8** qui sont également présents.

4. Les CD4 positifs :

Là encore, sont regroupés sous ce chapitre, les prélèvements avec infiltrat lymphocytaire marquant pour CD4.

Tableau 10: Expression des Tétraspanines dans les prélèvements positifs pour CD4 p.76.

Ces prélèvements marquent également pour **CD3** dans 7 prélèvements sur 9 étudiés (77,8%), pour **CD8** dans 5 prélèvements sur 6 étudiés (83,3%) et pour **HLA-DR II** dans 9 prélèvements sur 10 (90%).

On ne retrouve aucun marquage de la Tétraspanine **NAG2,** et seulement un prélèvement positif pour **CO-029**.

Au niveau **lymphocytaire**, **CD53** est présente dans 7 prélèvements (70%), et CD37 dans seulement 4 prélèvements (40%).

Le marquage **vasculaire** par **CD81** est retrouvé dans 5 des 10 prélèvements (50%), cette Tétraspanine est également retrouvée au niveau **thyréocytaire** dans 4 prélèvements (40%).

TALLA1 est aussi présente au niveau **vasculaire** dans 7 des prélèvements (70%).

Les **cellules épithéliales thyroïdiennes** marquent pour **CD63** au niveau **apical** avec une intensité moyenne à importante dans 9 des 10 prélèvements (90%).

Pour **CD151**, on retrouve un marquage **thyréocytaire** dans 7 des 10 prélèvements (70%).

CD9 est présente sur 8 prélèvements (80%) au niveau **thyréocytaire** avec une intensité moyenne à importante.

Et enfin **CD82** est retrouvée dans 7 prélèvements sur 8 étudiés (87,5%) au niveau des **thyréocytes**.

Au total, les prélèvements avec infiltrat lymphocytaire à CD4 expriment sur les **thyréocytes**, **CD63** au niveau apical, **CD9**, **CD82** et **CD151**, peut-être aussi CD81...

Sur les structures **vasculaires**, on retrouve **CD81** et **TALLA1**.

Au niveau **lymphocytaire** on retrouve essentiellement **CD53**.

NAG2, **CO-029** et **CD37** ne sont pas présentes.

Cellules: T/thyréocyte - a/apical - b/basal - L/lymphocyte - V/vaisseau - D/cellule dendritique - M/monocyte-macrophage -
Marquage: *peu intense **moyennement intense ***fortement intense

Tableau 10: Expression des Tétraspanines dans les prélèvements positifs pour CD4

	Anatomo-pathologie	NAG2	CD53	CD81	TALLA1	CD63	CO-029	CD151	CD37	CD9	CD82	CD4	CD3	CD8	HLA-DR II	Anticorps Biologie
Sujet 2 OC	GHMN fibro-inflamm.	0	**L	***V	***V	**Ta	0	0	0	***T	*T	*L	**L	**L	**L *D	Euthyroïdie
Sujet 4 CAM	GMHN thyroïdite lymphocytaire	0	***L	**V	**V	***T	0	**Tb	**L	**T	0	**L	**L	*L	**T	Euthyroïdie TPO 47 Tg 241
Sujet 9 DM	GHMN inflammation modérée	0	*L	0	**V	**Ta	0	*T	***L	***T	***T	**L	**L	*L	0	TSH=0,32
Sujet 10 HB	nodule bénin	0	**L **T	**V	**V	***Ta	0	0	**L	**T	**T	**L	**L	**L	**D **T	TSH=2,13
Sujet 11 BJC	GHMN inflammatoire	0	*L *D	0	*V	**T	0	*T	0	**T	/	**L	**L	/	**M **D	TPO 1635 TSH=0,01
Sujet 16 HG	GHMN remanié	0	*M *D	**T	0	***T	0	**T	0	**T	/	**M	0	0	**M	Euthyroïdie
Sujet 19 CB	Basedow	0	*L	**T **V	0	***T	0	*T	0	0	*T	*L	*L	/	**D	TPO ++ hyperthyroïdie
Sujet 20 FF	Basedow	0	0	**T	0	**Ta	0	0	0	**T	*Tb	**L	*L	/	**L **D	
Sujet 21 DM	Basedow	0	0	0	*V	0	**L	*Ta	**L	0	**T	**L	/	**L	**L **D	
Sujet 24 BN	Basedow	0	0	*V *T	**V	***Ta	0	*T	0	**T	*T	*L	0	/	*L	TRAK 89%

En résumé, l'ensemble des résultats exprimés ci-dessus montrent :

-une **absence de NAG2 et CO-029** de la thyroïde saine ou pathologique

-une expression de **CD9, CD63 en apical, CD151** et **CD82** sur les **thyréocytes** sauf dans les nodules bénins où CD82 est peu exprimée

-une expression de **CD81** et **TALLA1** sur les **structures vasculaires** uniquement

-une expression de **CD53** essentiellement sur les **lymphocytes** infiltrants.

Tableau 11 et Histogrammes: Récapitulatif de l'expression des Tétraspanines sur thyroïde saine et pathologique p.78 & 79.

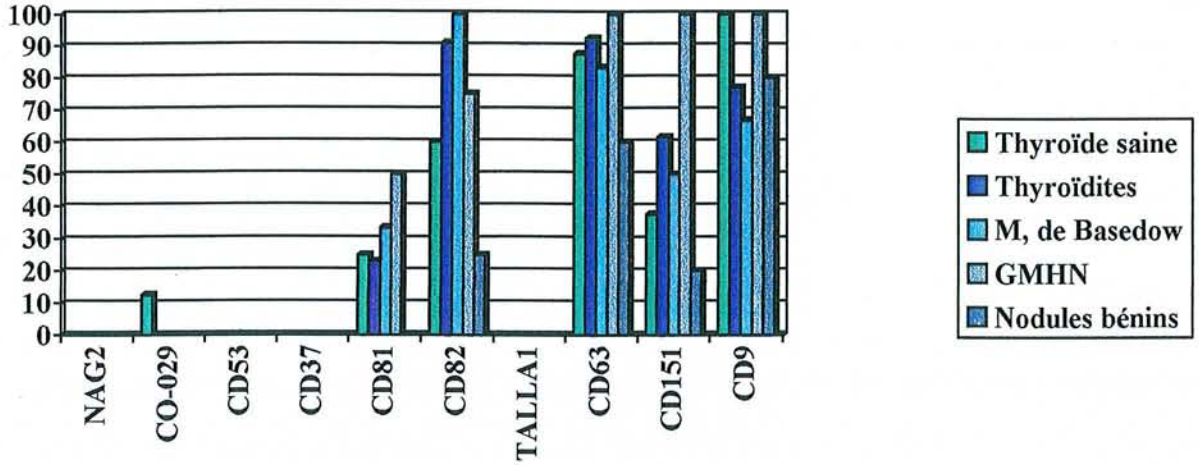
Tableau 11: Récapitulatif de l'expression des Tétraspanines sur thyroïde saine et pathologique

(excepté les cancers car pourcentages non représentatifs)

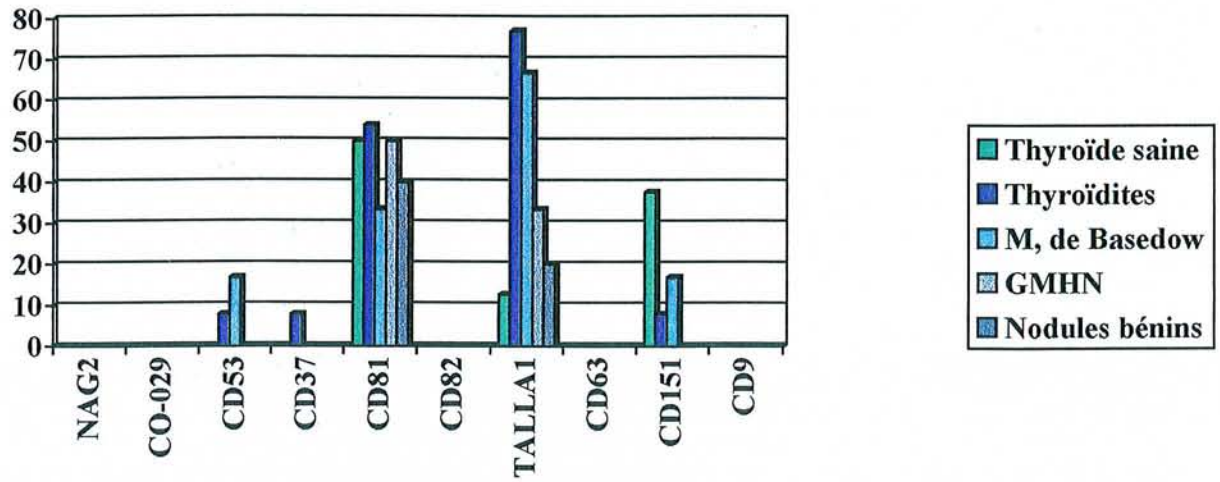
	NAG2	CO-029	CD53	CD37	CD81	CD82	TALLA1	CD63	CD151	CD9
Thyroïde Saine 5 prélèvements	0	T 12,5%	0	0	T 25% V 50%	T 60%	V 12,5%	T 87,5%	T 37,5% D 12,5%	T 100%
Thyroïdites 13 prélèvements	0	L 7,7%	L 61,5% V 7,7% D 7,7%	L 30,8% V 7,7%	T 23% V 53,8%	T 90,9% L 9,1%	V 76,9%	T 92,3% L 7,7%	T 61,5% V 7,7%	T 76,9%
M. de Basedow 6 prélèvements	0	L 16,7%	L16,7% V 16,7%	L 33,3%	T 33,3% V33,3%	T 100%	V 66,7%	T 83,3% L 16,7%	T 50% V 16,7%	T 66,7%
Goitre MHN 6 prélèvements	0	0	L 50% D 16,7%	0	V 50% T 16,7%	T 75%	V 33,3%	T 100%	T 100%	T 100%
Nodules Bénins 5 prélèvements	0	0	T 20% L 40%	L 40%	V 40%	T 25%	V 20%	T 60%	T 20%	T 80%

(en rouge, pourcentage égal ou supérieur à 50%, considéré significatif)

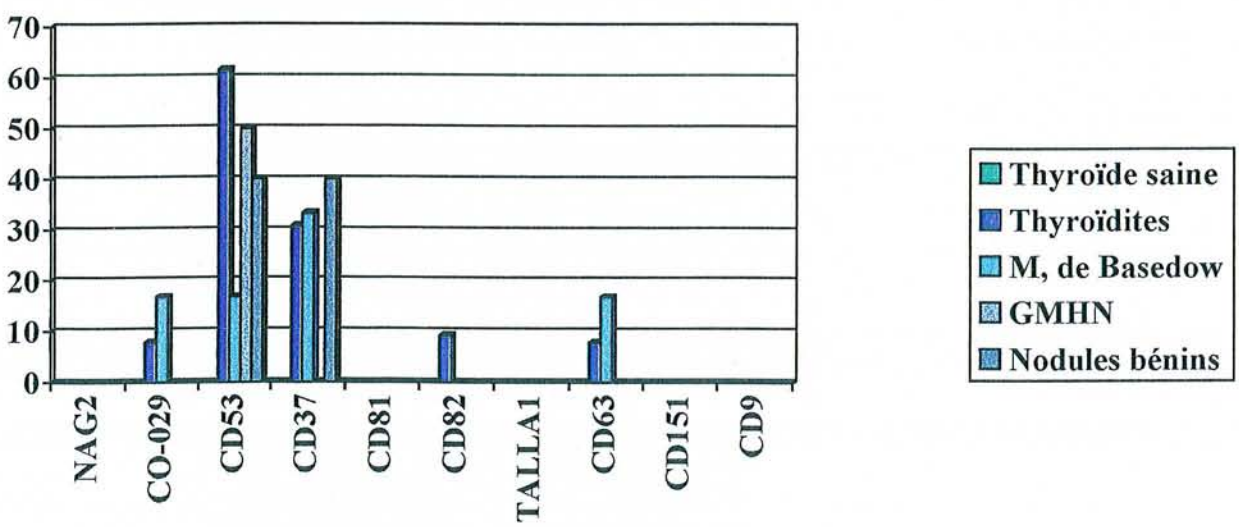
T: Thyréocyte
V: Vaisseau
L: Lymphocyte
D: Cellule Dendritique



Expression des Tétraspanines sur les thyréocytes



Expression des Tétraspanines sur les vaisseaux



Expression des Tétraspanines sur les lymphocytes

4. Discussion :

a) La Thyroïde saine :

Au vu des résultats précédemment cités, on peut conclure que les Tétraspanines qualifiées d'ubiquitaires que sont **CD63, CD9 et CD82** sont présentes **également** au niveau des **cellules épithéliales thyroïdiennes normales**, avec pour **CD63** une **expression apicale** thyréocytaire, donc au contact de la colloïde et voisine de la thyroperoxydase.

CD81 semble présente seulement au niveau **vasculaire.**

Cette Tétraspanine qui est présente sur les cellules suivantes: hépatocytes (86), kératinocytes (11), astrocytes et cellules de la microglie (87), lymphocytes B et T (1,2,8,20), mastocytes (2), n'est donc **pas présente sur les cellules épithéliales thyroïdiennes normales.**

On retrouve par contre CD81 au niveau des cellules endothéliales, comme précédemment décrit par Yanez et al., notamment au niveau des jonctions intercellulaires des cellules endothéliales (89).

Les Tétraspanines **NAG2, CD53, TALLA1, CO-029** et **CD37** sont **absentes** de la thyroïde saine.

CD53 et **CD37** ont en effet été décrites comme présentes sur les cellules hématopoïétiques (1,2,10,15,33) et ne sont donc logiquement pas représentées ici, compte-tenu de l'absence de cellules lympho-monocytaires dans la thyroïde saine.

Pour **CD151**, le nombre de prélèvements positifs n'est pas suffisant pour conclure avec certitude à la présence de cette Tétraspanine dans la thyroïde normale. Elle a été décrite comme présente sur des cellules épithéliales telles que les kératinocytes et les cellules endothéliales avec un rôle incontestable dans la mobilité cellulaire et l'adhésion à la matrice extracellulaire (31,102).

Au total, la thyroïde saine présente **CD63** au niveau apical des thyréocytes, **CD9** et **CD82** au niveau des thyréocytes également mais sans répartition topograhique particulière et **CD81** au niveau vasculaire.

b) La Thyroïde pathologique :

Dans tous les types de pathologies étudiées ici (goitre multi-hétéro-nodulaires, nodules bénins, thyroïdites et cancers) on ne retrouve **pas de marquage avec NAG2** ni **CO-029**.

Ces Tétraspanines n'ont donc aucune expression au niveau des cellules épithéliales thyroïdiennes normales ou pathologiques. CO-029 est décrite sur des cellules malignes (sein, colon, poumon, foie, pancréas) (1,10,66,96); NAG2 a une expression plus large (mélanocytes, pancréas, cellules cardiaques, cellules cérébrales,...) (103,104), mais n'est donc pas retrouvée au niveau thyroïdien tant normal que pathologique.

1. Goitres :

Au sein des **goitres**, l'expression de CD81, CD63, CD9 et CD82 paraît identique à la thyroïde saine, c'est-à-dire que **CD63**, **CD9** et **CD82** sont exprimées au niveau des **thyréocytes** et **CD81** au niveau **vasculaire**.

On retrouve par contre ici une expression sans équivoque de **CD151** sur les **cellules épithéliales thyroïdiennes**, cette Tétraspanine intervenant dans la **mobilité** et **l'adhésion cellulaire** (31,90,102). Cette tétraspanine peut alors avoir un rôle primordial dans la constitution du goitre multi-hétéro-nodulaire avec les différents clones cellulaires le caractérisant.

La présence de CD151 ici, et non pas sur thyréocytes sains, est en faveur d'une **modification cellulaire** pouvant faire intervenir la fonction de mobilité cellulaire, et nécessaire à la croissance du goitre.

Il serait alors intéressant d'étudier concomitamment l'expression des intégrines associées et impliquées dans les jonctions intercellulaires des kératinocytes et cellules endothéliales pour la régulation de la mobilité cellulaire (31,89,102).

A noter que l'on retrouve quelques prélèvements marqués aussi positivement pour les lymphocytes, plus **CD3** et **CD8** que CD4, avec de façon concomitante, l'apparition d'un marquage lymphocytaire par **CD53**, CD37 n'étant pas exprimée, ceci reflétant l'absence très probable des lymphocytes B aux dépens des **lymphocytes T** (2,20) ou la présence de lymphocytes B n'exprimant pas CD37 (cellules B avant expression des immunoglobulines ou différenciée en plasmocyte (25)). Il existe alors un **infiltrat lymphocytaire** restant faible à modéré.

2. Thyroïdites :

Dans les prélèvements avec infiltrat lymphocytaire, qualifiés de **thyroïdites**, on retrouve toujours les trois mêmes Tétraspanines: **CD63**, **CD9** et **CD82**.

On retrouve un marquage net des **vaisseaux** par **TALLA1**, alors qu'il ne l'est pas à l'état normal, cette Tétraspanine n'a jusqu'à présent pas été décrite sur les cellules endothéliales, son rôle ici reste donc à déterminer: modification des cellules endothéliales pour **diapédèse des lymphocytes, état d'activation particulier des cellules endothéliales**?... Au niveau neuronal on lui connaît un rôle dans le transport axonal (116), et elle est surtout décrite dans les leucémies aiguës lymphocytaires T et les neuroblastomes (10,84).

D'un point de vue immunologique, on constate logiquement un **marquage lymphocytaire** par **CD8**, **CD3** et **CD4**, et l'on retrouve au niveau lymphocytaire un marquage par **CD53** et quelques lymphocytes marqués par **CD37**.

Ceci confirme les précédentes études sur ces Tétraspanines **purement hématopoïétiques et spécifiques des lymphocytes** (1,2,10,33).

Les lymphocytes T majoritairement présents sont les CD8, cyto-toxiques; par contre, les lymphocytes B marqués par CD37, sont bien moins nombreux que les lymphocytes T ou

sont des lymphocytes B n'exprimant pas tous CD37 car éventuellement non mâtures ou à l'état de plasmocytes, selon les critères de Horvath et al. (25).

Il est intéressant de noter aussi le marquage par les molécules du **CMH HLA-DR II** au niveau des **cellules dendritiques**, des **lymphocytes** et de quelques **thyréocytes** comme précédemment décrit (56,57,58), et à l'origine du phénomène auto-immun.

Dans le sous groupe des thyroïdites, la **Maladie de Basedow** semble présenter un profil un peu différent de celui thyroïdites, avec notamment une **expression moindre de CD81** sur les **cellules endothéliales** alors que l'expression de **TALLA1** persiste sur les vaisseaux.

A noter aussi, l'expression de **CD82** au niveau thyréocytaire à prédominance plutôt **basale,** donc au contact de l'interstitium, des vaisseaux au travers de la membrane basale, et proche ou au contact du récepteur de la TSH, ce dernier étant impliqué dans l'hyperactivation thyroïdienne de la Maladie de Basedow. CD82 pourrait donc avoir un rôle éventuel dans les phénomènes d'hyperactivation du récepteur à la TSH initiant l'hyperthyroïdie.

Il existe donc un **changement structural de la surface cellulaire** par rapport au tissu sain, certainement en rapport avec **l'état d'hyperactivation cellulaire** et **les phénomènes d'infiltration lymphocytaire**, comme cela a été précédemment décrit dans d'autres lignées (1,12,14).

3. Nodules :

L'expression des Tétraspanines au niveau des prélèvements pour **nodules bénins** semble montrer une **diminution d'expression** de **CD82** par rapport à la thyroïde saine; **CD9** et **CD63** étant, elles, autant exprimées qu'en thyroïde saine, de même pour **CD81** retrouvée au niveau vasculaire.

Cette observation serait à confirmer car ici, nous n'avons pu étudier que 5 prélèvements du même type. Si cela tendait à se confirmer, la diminution d'expression de

CD82 pourrait signifier une **désinhibition de la croissance cellulaire** et un stade de **dédifférenciation des thyréocytes**, puisque CD82 participe à ces deux fonctions (15,17,20).

La diminution d'expression de CD82 serait alors un marqueur de tumorigenèse au sein de la thyroïde, d'autant que cette modulation d'expression n'a pas été retrouvée dans les autres états pathologiques décrits ici.

Ici aussi, on retrouve quelques **marquages lymphocytaires** par CD53, CD37, CD3, CD4 et CD8, signant dans ces cas- là, une réaction inflammatoire **faible à modérée**.

4. Cancers :

Pour les cancers, deux prélèvements ne peuvent être suffisants pour conclure à un profil de répartition exact des Tétraspanines présentes, mais les résultats exposés ici, orientent vers un profil d'expression au sein des **cancers vésiculaires** de la thyroïde, semblable à celui de la **thyroïde saine** pour les Tétraspanines explorées, avec notamment CD9 et CD63 sur les thyréocytes et CD81 sur les vaisseaux dans les deux cas.

Il est intéressant ici de se rappeler que **CD9, CD63 et CD82** sont les trois Tétraspanines qui ont été démontrées comme étant **inversement corrélées au potentiel métastatique** de plusieurs cancers épithéliaux (colon, sein, œsophage, poumon, cutané,... (10,11,20,22,23)) ce sont justement ces trois Tétraspanines que l'on retrouve exprimées nettement dans la thyroïde normale, et qui pourraient aussi être modulées lors des divers stades de cancers thyroïdiens.

c) Les marquages lymphocytaires :

Il s'agit sur le plan pathologique de la quasi-totalité des prélèvements de thyroïdites.

On retrouve dans les trois groupes de prélèvements (CD3, CD4, CD8) une expression de **CD53** au niveau lymphocytaire, **CD37** y est plus faiblement représentée.

Comme signalé plus haut, la présence de **CD53** et **CD37** implique la présence de **lymphocytes B** et **T** (1,2,10,33), mais la plus faible proportion de CD37 peut exprimer une plus faible proportion de lymphocytes B puisque cette Tétraspanine en est spécifique; il se peut aussi que les lymphocytes B intrathyroïdiens subissent une transformation et perdent ou n'aient pas encore acquis CD37 (Horvath et al. (25)).

Les Tétraspanines exprimées sur **les thyréocytes** sont toujours **CD63**, **CD9**, **CD82** et **CD151** qui ne fait ici pas de doute quant à son expression.

On peut alors émettre l'hypothèse que la présence de **CD151** est **dépendante de l'infiltrat lymphocytaire** ou inversement, et pourrait être un bon **marqueur** dans l'étude cytologique par cytoponction par exemple, de l'état d'infiltration de la glande dans le suivi évolutif des Maladies de Basedow traitées par anti-thyroïdiens de synthèse, ceci pourrait permettre de prévoir le risque de rechute selon l'infiltration lymphocytaire éventuellement.

Au niveau vasculaire on retrouve à la fois **TALLA1** et **CD81**, qui comme proposé précédemment sont peut-être en relation avec un état endothélial particulier, dû ou permettant **l'infiltration lymphocytaire**.

Tous les prélèvements présentent les molécules du **CMH HLA-DR II** sur les **lymphocytes**, **cellules dendritiques** et/ou **thyréocytes**, ceci rejoignant les observations de Bottazzo, Hanafusa, Jansson et autres ... (56,57) impliquant ces différentes cellules pour la présentation de matériel antigénique et la pérennisation du phénomène inflammatoire auto-immun.

d) Le marquage HLA-DR II :

C'est un marquage « atypique » pour les **thyréocytes** qui ne sont normalement pas des cellules présentatrices d'antigènes, mais comme écrit ci-dessus, ce phénomène a été décrit il y a quelques années et est retrouvé ici (56,57).

Ce marquage intéresse aussi et surtout les **lymphocytes** (B) et les **cellules dendritiques** (46).

On retrouve un marquage net avec **CD8**, caractérisant les lymphocytes T cytotoxiques. **CD3** est également souvent retrouvé, par contre le marquage est **moindre pour CD4**, ceci est habituellement retrouvé dans les **thyroïdites** de type **Hashimoto** (46,47).

Ici aussi les Tétraspanines thyréocytaires sont **CD63**, **CD9** et **CD82**.

CD151 est largement présente, en rapport très probablement avec **l'état inflammatoire** secondaire à la présentation antigénique révélée par le marquage HLA-DR.

Au niveau vasculaire **CD81** et **TALLA1** sont présentes. On ne retrouve pas l'association d'expression CD81/HLA-DR sur les lymphocytes comme cela a été précédemment décrit (20).

Au niveau lymphocytaire, le marquage est représenté essentiellement par **CD53** (et non CD37), la présentation de HLA-DR induit nécessairement une réponse immunitaire qui pour la thyroïde est humorale (production d'anticorps), la plupart des lymphocytes présents n'étant marqués principalement que par CD53, la présence de **lymphocytes B au stade de plasmocytes** est donc très probable (25). CD37 fait aussi partie des molécules associées au CMH de classe II.

L'association **CD53/HLA-DR** a été plusieurs fois décrite (20,94), notamment sur les lymphocytes B, et est donc retrouvée ici, de même pour CD37, mais les lymphocytes ici n'expriment pas majoritairement cette molécule.

CD82 et **CD63** sont des Tétraspanines qui ont été démontrées comme étant associées **aux molécules du CMH** (19,20), notre étude ici conforte cette idée puisque ces deux

Tétraspanines sont largement représentées dans ce groupe et sont toutes les deux retrouvées au sein des thyréocytes.

On retrouve aussi un marquage par CD9, mais qui n'a pas fait preuve d'association aux molécules du CMH jusqu'alors.

IV CONCLUSION

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Notre travail permet de compléter les connaissances sur les sites d'expression des Tétraspanines, particulièrement au sein du parenchyme thyroïdien, ce qui n'avait à ce jour fait l'objet d'aucune publication. Les Tétraspanines étudiées ici sont en effet impliquées dans divers états pathologiques (cancers, maladies neurologiques, allergies,...) et ont été décrites sur plusieurs types cellulaires avec une expression quasi ubiquitaire pour certaines, nous avons donc voulu connaître ce qu'il en était au niveau thyroïdien sain et pathologique.

Nous avons démontré ici que la **thyroïde saine** exprime sur les **thyréocytes CD9, CD82** et **CD63** au niveau **apical, et sur les vaisseaux, CD81.**

TALLA1 est exprimée **sur les structures vasculaires** essentiellement lors de **thyroïdite.**

CD151 est plus exprimée sur les thyréocytes lors de goitres.

Les Tétraspanines **NAG2** et **CO-029** sont **absentes** du tissu thyroïdien sain ou pathologique.

CD82 est **moins exprimée lors de nodules bénins** et pourrait être un marqueur spécifique cellulaire orientant selon les types de nodules et leur caractère bénin ou malin, cette Tétraspanine étant impliquée dans de nombreux cancers épithéliaux et dans la différenciation et la croissance cellulaire. Ceci nécessite une étude plus spécifique et sur un nombre plus important de prélèvements.

La répartition des diverses Tétraspanines selon les états physiologiques et pathologiques est cruciale pour avancer sur la connaissance de leurs fonctions, implications exactes et pouvoir en faire des éventuelles cibles thérapeutiques.

Ce travail préliminaire, reste essentiellement descriptif et serait intéressant à compléter sur le plan quantitatif, notamment pour les nodules et cancers thyroïdiens, pour ainsi peut-être

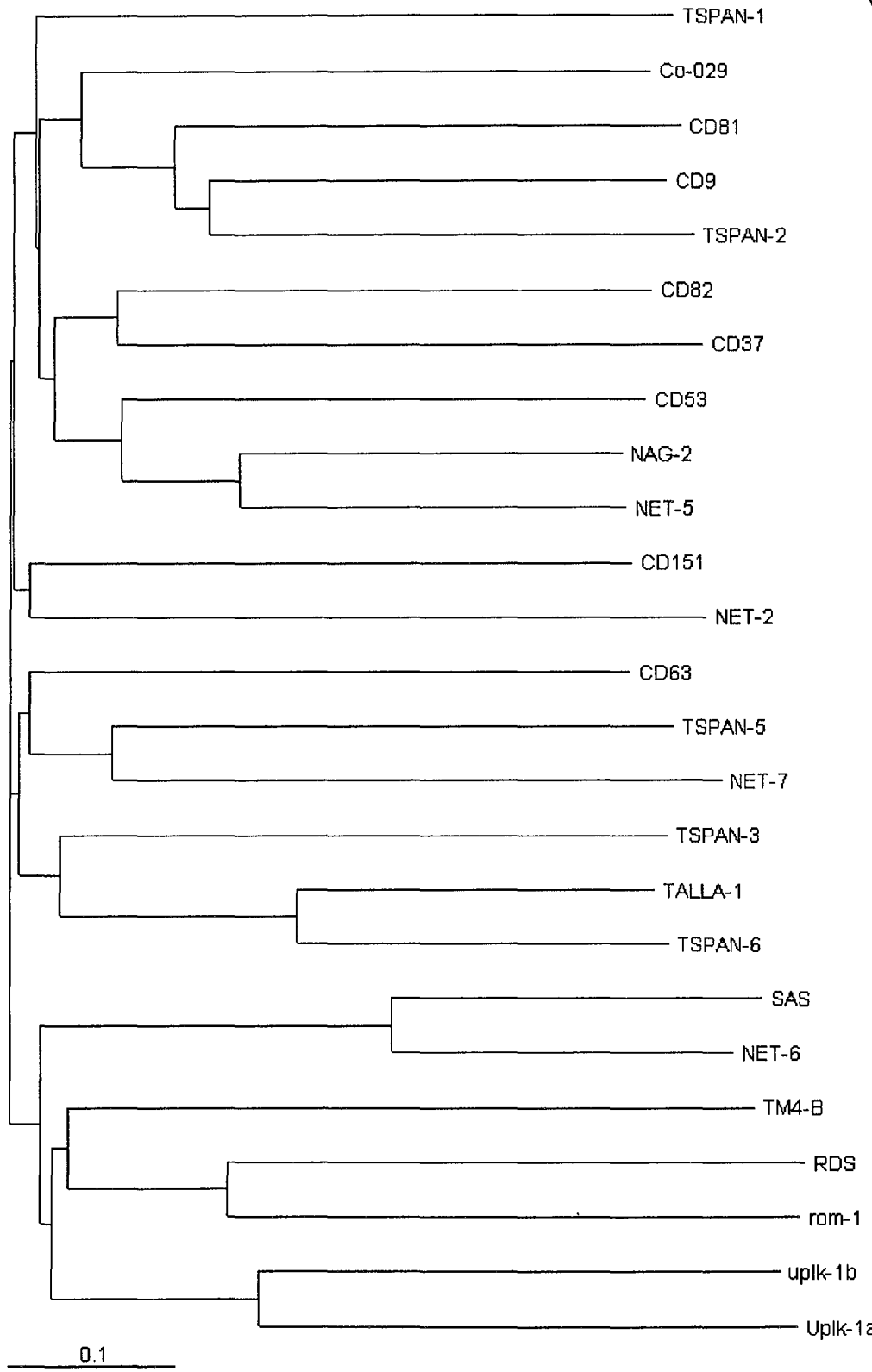
permettre de différencier à un stade plus précoce les nodules à potentiel malin par étude sur matériel de cytoponction par exemple.

Une priorité serait à donner à l'étude de CD82, CD151 et TALLA1 compte tenu de résultats intéressants avec modulation d'expression de ces trois Tétraspanines dans les états pathologiques.

ANNEXE 1

Arbre phylogénique d'après E. Rubinstein (08/28/2000)

SCD-UHP · NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE



ANNEXE 2

Tableau des Tétraspanines identifiées (d'après Le Naour F. thèse de 1998) (5)

Tétraspanines	Localisation principale	poids moléculaire (kDa)	acides aminés
CD9	expression large	24-26	228
CD63	expression large	30-60	237
CD82	expression large	40-80	267
CD151	expression large	27	253
CD81	expression large	26	236
CO-029	colon et foie	27-34	237
CD37	lymphocytes B matures	40-50	281
CD53	Cell. lympho-monocytaires	32-40	219
TALLA-1/A15	expression large	38-45	244
UP1a	urothélium	27	258
UP1b/TI1	urothélium	28	260
RDS/Peripherin	photorécepteur	39	346
Rom-1	photorécepteur	37	351
NAG-2/Tspan-4	expression large	30	238
SAS	sarcome	23	210
L6		24	202
il-TMP		22-40	202
KRAG		23,9	216
Lbl		nd	208
Sm23;Sj23;Sh23	membrane	23	218
Sj25	membrane	25	224
Tspan-2/Net-3	Utérus, cell. myéliniques	nd	222
Tspan-3	expression large	nd	253
Tspan-6	cerveau, colon, mélanocyte	nd	245
Net-1/Tspan-1	colon, pancréas, prostate	nd	241
Net-4/Tspan-5	foie, rate, utérus gravide	nd	268
Net-5	expression large	nd	239
Net-6	expression large	nd	nd
Net-7	expression large	nd	nd

SCD-UHP · NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

BIBLIOGRAPHIE

1. MAECKER HT., TODD SC. & LEVY S. (1997) The tetraspanin superfamily : molecular facilitators. FASEB J. 11:428-442.

2. BOUCHEIX C. & RUBINSTEIN E. (2001) Tetraspanins. Cellular & Molecular Life Science 58:1189-1205.

3. TODD SC., VISHAL S. & LEVY S. (1998) Sequences and expression of six new members of the tetraspanin/TM4SF family. Biochimica et Biophysica Acta 1399: 101-104.

4. KERSEY JH., LEBIEN TW., ABRAMSON CS. & al. (1981) p24 a human leukemia-associated and lympho-hematopoietic progenitor cell surface structure identified with monoclonal antibody Ba2. J. Exp. Med. 153:726-731.

5. AZORSA DO., MOOG S., CAZENAVE JP. & LANZA F.(1999) A general approach to the generation of monoclonal antibodies against members of the Tetraspanin superfamily using recombinant GST fusion protein. Journal of immunological methods 229:35-48cc.

6. SERRU V., DESSEN P., BOUCHEIX C. & RUBINSTEIN E. (2000) Sequence and expression of seven new tetraspans. Biochimica et Biophysica Acta 1478: 159-163.

7. RUBINSTEIN E. (Déc. 1994) Thèse : La Tétraspanine CD9, activation plaquettaire par les anticorps, clonage du gène, et association avec les intégrines VLA.

8. RUBINSTEIN E. & BOUCHEIX C. (1999) Le réseau de tétraspanines s'organise. Médecine/Sciences n°2 vol.15:289-291.

9. IMAI T. , KAKIZAKI M., NISHIMURA N. & YOSHIE O. (1995) Molecular analyses of the association of CD4 with 2 members of the tetraspanin superfamily CD81 and CD82. Journal of Immunology 155:1229-1239.

10. LE NAOUR F. (Déc.1998) Thèse: La Tétraspanine CD9 : étude de la régulation transcriptionnelle, approche in vitro et in vivo de la fonction.

11. OKOCHI H., MINE T., NASHIRO K. & al. Expression of Tetra-spans transmembrane family and integrins in basal cell carcinoma and seborrheic keratosis. JSID Abstracts p.132, N°176.

12. LEBEL-BINAY S., LAGAUDRIERE C., FRADELIZI D. & CONJEAUD H. (1995) CD82, member of the tetraspanin protein family, is a costimulatory protein for T cell activation. J. Immunol. 155:101-110.

13. LEBEL-BINAY S., GIL ML., LAGAUDRIERE C. & al. (1994) Further characterization of CD82/IA4 antigen (type III surface protein): an activation/differentiation marker of mononuclear cells. Cell Immunol April 1;154(1):468-483.

14. LAGAUDRIERE-GESBERT C., LEBEL-BINAY S., HUBEAU C. & al. (1998) Signaling through the tetraspanin CD82 triggers its association with the cytoskeleton leading to sustained morphological changes and T cell activation. European Journal of Immunology 28:4332-4344.

15. LAGAUDRIERE-GESBERT C., LEBEL-BINAY S., WIERTZ E. & al. (1997) The tetraspanin protein CD82 associates with both free HLA Class I heavy chain and heterodimeric β2-microglobulin complexes. The Journal of Immunology 158: 2790-2797.

16. SERRU V. (1999) Thèse:" Etude de l'organisation et de la fonction des complexes macromoléculaires à Tétraspanines".

17. LEBEL-BINAY S., LAGAUDRIERE C., FRADELIZI D. & CONJEAUD H. (1995) CD82, tetra-span-transmembrane protein, is a regulated transducing molecule on U937 monocytic cell line. J. Leukoc. Biol. June; 57(6):956-963.

18. LAGAUDRIERE-GESBERT C., LE NAOUR F., LEBEL-BINAY S. & al. (1997) Functional analysis of four tetraspans, CD9, CD53, CD81, and CD82, suggests a common role in costimulation, cell adhesion, and migration: only CD9 upregulates HB-EGF activity. Cellular Immunology 182: 105-112.

19. HAMMOND C., DENZIN LK., PAN M. & al. (1998) The tetraspan protein CD82 is a resident of MHC class II compartments where it associates with HLA-DR, -DM, and -DO molecules. The Journal of Immunology, 161: 3282-3291.

20. RUBINSTEIN E., LE NAOUR F., LAGAUDRIERE C. & al. (1996) CD9, CD63, CD81, and CD82 are components of a surface tetraspan network connected to HLA-DR and VLA integrins. European Journal of. Immunology 26: 2657-2665.

21. IMAI Y., SASAKI T., SHINAGAWA Y. & al. (2001) Expression of metastasis suppressor gene (KAI/CD82) in oral squamous cell carcinoma and its clinico-pathological significance. Oral Oncology 5 p.

22. UCHIDA S., SHIMADA Y., WATANABE G. & al. (1999) Motility-related protein (MRP-1/CD9) and KAI1/CD82 expression inversely correlate with lymph node metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma. British Journal of Cancer 79: 1168-1179.

23. MUNEYUKI T., WATANABE M., YAMANAKA M. & al. (2001) KAI1/CD82 expression as a prognosic factor in sporadic colorectal cancer. Anticancer Res. Sep-Oct; 21(5): 3581-3587.

24. MANNION BA., BERDITCHEVSKI F., KRAEFT ST. & al. (1996). Transmembrane-4 superfamily proteins CD81 (TAPA-1), CD82, CD63, and CD53 specifically associate with integrin α4β1 (CD49d/CD29). The Journal of Immunology, 157: 2039-2047.

25. HORVATH G., SERRU V., CLAY D. & al. (1998) CD19 is linked to the integrin-associated tetraspans CD9, CD81, and CD82. The journal of Biological Chemistry, vol.273, No.46:30537-30543.

26. DONG JT., LAMB. PW., RINKER-SCHAEFFER CW. & al. (1995) KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11.2. Science 268:884-886.

27. BUSCH R., DOEBELE RC., PATIL NS. & al. (2000) Accessory molecules for MHC class II peptide loading. Current Opinion in Immunology, 12: 99-106.

28. MAYER A. & ORGIAZZI J. (2000) Auto-immunité et thyroïde. EMC Endocrinologie-Nutrition, 10-002G10, 13p.

29. BOUCHEIX C., BENOIT P., FRACHET P. & al. (1991) Molecular cloning of the CD9 antigen. A new family of cell surface proteins. J. Biol. Chem. Jan. 5; 266 (1): 117-122.

30. MATSUMOTO K., BOCHNER BS., WAKIGUCHI H. & KURASHIGE T. (1999) Functional expression of transmembrane-4 superfamily molecules on human eosinophils. Int. Arch. Allergy Immunol. 120 suppl.1: 38-44.

31. PENAS FP., GARCIA-DIEZ A., SANCHEZ-MADRID F. & YANEZ-MO M. (2000) Tetraspanins are localized at motility-related structures and involved in normal human keratinocyte wound healing migration. J. Invest. Dermatol. 114: 1126-1135.

32. HAYASHI SI., MIYAKE K. & KINCADE PW. (2000) The CD9 molecule on stromal cells. Leukemia and Lymphoma Vol.38 (3-4) 265-270.

33. BEINERT T., MUNZING S., POSSINGER K. & KROMBACH F. (2000) Increased expression of the tetraspanins CD53 and CD63 on apoptotic human neutrophils. Journal of Leukocyte Biology Vol.67: 369-373.

34. BRONSTEIN JM. 2000 Function of tetraspan proteins in the myelin sheath. Current Opinion in Neurobiology 10: 552-557.

35. ORITANI K., AOYAMA K., TOMIYAMA Y. & al. (2000) Stroma cell CD9 and the differentiation of hematopoietic stem/progenitor cells. Leukemia and Lymphoma Vol.38: 147-152.

36. PARK KR., INOUE T., UEDA M. & al. (2000) CD9 is expressed on human endometrial epithelial cells in association with integrins α6, α3 and β1. Molecular Human Reproduction Vol.6, n°3: 252-257.

37. TANG JQ. & al. CD9 recognizes an extracellular epitope of human keratine. Platelet antigens Papers: 992-993.

38. HEMLER ME., MANNION BA. & BERDITCHEVSKI F. (1996) Association of TM4SF proteins with integrins : relevance to cancer. Biochim. Biophys. Acta 1287: 67-71.

39. TAI XG., YASHIRO Y., ABE R. & al. (1996) A role for CD9 molecules in T cell activation. J. Exp. Med. 184:753-758.

40. TOYO-OKA K., TAI XG., YASHIRO Y. & al. (1997) Synergy between CD28 and CD9 costimulation for naive T-cell activation. Immunology letters 58, 19-23.

41. MORI M., MIMORI K., SHIRAISHI T. & al. (1998) Motility related protein 1 (MRP1/CD9) expression in colon cancer. Clinical Cancer Research 4: 1507-1510.

42. HUANG CI. (1998) Correlation of reduction in MRP-1/CD9 and KAI1/CD82 expression with recurrences in breast cancer patients. American Journal of Pathology 153: 973-983.

43. LEGER AF. (1991) Structure et physiologie thyroïdiennes. Encyclopédie Médico-Chirurgicale Endocrinologie, Nutrition, 10002 B10 12 p.

44. KOHNO M., HASEGAWA H., MIYAKE M. & al. (2002) CD151 enhances cell motility and metastasis of cancer cells in the presence of focal adhesion kinase. Int. J. Cancer Jan. 20; 97(3): 336-343.

45. TESTA JE., BROOKS PC., LIN JM. & QUIGLEY JP. (1999) Eukaryotic expression cloning with an antimetastatic monoclonal antibody identifies a tetraspanin (PETA-3/CD151) as an effector of human tumor cell migration and metastasis. Cancer Research 59, Aug.1; 3812-3820.

46. DAVIES TF. (2000) Pathogenesis of Graves' disease -Up To Date- Mar 29.

47. SONG YH., LI Y. & MACLAREN NK. (1996) The nature of autoantigens targeted in autoimmune endocrine diseases. Immunology Today 17, 232-238.

48. Expression du ligand de Fas dans la thyroïde et Maladie d'Hashimoto. (1997) Médecine-Sciences Avril n°4, vol.13, p.612.

49. WATANABE M., AMINO N., HOCHITO K. & al. (1997) Opposite changes in serum soluble CD8 in patients at the active stages of Graves' and Hashimoto's diseases. Thyroid Vol.7, n°5, 743-747.

50. SCHUMM-DRAEGER PM., JUNGHEIM K., CASPAR G. & al. (1996) Effect of Graves' intrathyroidal lymphocytes on xenotransplants of human thyroid tissue in athymic nude mice. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 104 Suppl 4 : 60-63.

51. AUBERT VD., BENE MC., LECLERE J. & FAURE GC. (1995) CD31, CD62E & CD62P identified a specific pattern of endothelial activation in Graves' Disease. Clin. Immunol. Immunopathol. Jul; 76(1): 170-9.

52. McLACHLAN SM., PEGG CA., ATHERTON MC.& al. (1986) TSH receptor antibody synthesis by thyroid lymphocytes. Clinical Endocrinology; 24: 223.

53. OTSUBO T., EGUCHI K., SHIMOMURA C. & al. (1998) In vitro cellular interactions among thyrocytes, T cells and monocytes from patients with Graves' disease. Acta Endocinologica (Copenh), 117: 282-288.

54. TODD I., PUJOL-BORRELL R., HAMMOND LJ. & al. (1985) Interferon-γ induces HLA-DR expression by thyroid epithelium. Clin. Exp. Immunol.; 61 : 265-273.

55. LECLERE J., BENE MC., DUPREZ A. & al. (1984) Behaviour of thyroid tissue from patients with Graves' disease in nude mice. JCEM, Vol.59 N° 1: 175-177.

56. HANAFUSA T., PUJOL-BORRELL R., CHIOVATO I. & al. (1983) Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease : relevance for autoimmunity. The LANCET nov. 12: 1111-1115.

57. BOTTAZZO GF., PUJOL-BORRELL R. & HANAHUSA T. (1983) Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. The LANCET nov. 12: 1115-1118.

58. LUCAS MARTIN A., FOZ-SALA M., TODD I. & al. (1988) Occurence of thyrocyte HLA Class II expression in a wide variety of thyroid diseases : relationship with lymphocytic infiltration and thyroid autoantibodies. JCEM vol.66 N°2, 367-375.

59. NUNEZ S. & LECLERE J. (2001) Goitre sporadique. La Thyroïde 2° édition Leclère J. & al., p. 364-370.

60. KAPRIELAN Z. & PATTERSON PH. (1993) Surface and cytoskeletal markers of rostrocaudal position in the mammalian nervous system. J. Neurosci. 13, 2495-2508.

61. TOYO-OKA K., TAI XG., YASHIRO Y. & al. (1997) Synergy between CD28 and CD9 costimulation for naive T-cell activation. Immunology letters 58, 19-23.

62. LECLERE J. & al. (2001) La Thyroïde. 2° édition.

63. KLEIN-SOYER C., AZORSA D., CAZENAVE JP. & LANZA F. (2000) CD9 participates in endothelial cell migration during in vitro wound repair. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.; 20: 360-369.

64. KOYAMA Y., SUZUKI M. & YOSHIDA T. (1998) CD63, a member of tetraspan transmembrane protein family, induces cellular spreading by reaction with monoclonal antibody on substrata. Biochemical and Biophysical Research Communications 246, 841-846.

65. HUANG W. & KUKES GD. (1999) Hashimoto's Thyroiditis: an organ-specific autoimmune disease. Pathogenesis and recent developments. Laboratory Investigation vol.79 n°10:1175-1180.

66. KANETAKA K., SAKAMOTO M., YAMAMOTO Y. & al. (2001) Overexpression of tetraspanin CO-029 in hepatocellular carcinoma. Journal of Hepathology 35: 637-642.

67. ODINTSOVA E., SUGIURA T., BERDITCHEVSKI F. & al.(2000) Attenuation of EGF receptor signaling by a metastasis suppressor, the tetraspanin CD82/KAI-1. Current Biology, 10: 1009-1012.

68. GIRE V. & WYNFORD-THOMAS D. (2001) Tumorigénèse. La Thyroïde 2° édition. Leclère J. & al., p. 207-215.

69. FRANC B. (2001) Classification des cancers thyroïdiens. La Thyroïde. 2° édition Leclère J. & al., p. 466-475.

70. FLEMING TJ., DONNADIEU E., SONG CH. & al. (1997) Negative regulation of Fc epsilon RI-mediated degranulation by CD81. J. Exp. Med. Oct. 20; 186(8): 1307-1314.

71. RADFORD KJ., MALLESCH J. & HERSEY P. (1995) Suppression of human melanoma cell growth and metastasis by the melanoma-associated antigen CD63 (ME491). Int. J. Cancer Sep. 4; 62(5): 631-635.

72. RADFORD KJ., THORNE RF., HERSEY P. & al. (1997) Regulation of tumor cell motility and migration by CD63 in a human melanoma cell line. J. Immunol. Apr. 1; 158(7): 3353-3358.

73. LOMBARDI DP., GERARDTS J., FOLEY JF. & al (1999) Loss of KAI expression in the prognosis of colorectal cancer. Cancer Research 59: 5724-5731.

74. GUO X., FRIESS H., GRABER HU. & al. (1996) KAI1 expression is up-regulated in early pancreatic cancer and decreased in the presence of metastases. Cancer Research 56: 4876-4880.

75. ESCOLA JM., KLEIJMEER MJ., STOORVOGEL W. & al. (1998) Selective enrichement of tetraspan proteins on the internal vesicles of multivesicular endosomes and on exosomes secreted by human B-lymphocytes. The Journal of Biological Chemistry Vol.273, No.32:20121-20127.

76. ADACHI M., TAKI T., IEKI Y. & al. (1996) Correlation of KAI1/CD82 gene expression with good prognosis in patients with non-small cell lung cancer. Cancer Research 56: 1751-1755.

77. SCHLUMBERGER M. Cancer papillaire et vésiculaire de la thyroïde. La Thyroïde. 2° édition Leclère J. & al. 2001, p. 475-479.

78. BAUDIN E. Microcancers thyroïdiens. 2001 La Thyroïde. 2° édition Leclère J. & al., p. 490-491.

79. MURAT A. Carcinome médullaire de la thyroïde. 2001 La Thyroïde. 2° édition Leclère J. & al., p. 484-489.

80. SCHICK MR. & LEVY S. (1983) The TAPA-1 molecule is associated on the surface of B cells with HLA-DR molecules. Journal of Immunology, 151: 4090-4097.

81. CHARRIN S., MANIE S., OUALID M. & al. (2002) Differential stability of tetraspanin/tetraspanin interactions: role of palmitoylation. FEBS Letters 516: 139-144.

82. LEGER A. Pathologie Thyroïdienne : diagnostic et traitement. Médecine-Sciences Flammarion.

83. OKOCHI H., KATO M., NASHIRO K. & al. Expression of Tetra-spans transmembrane family and integrins in basal cell carcinoma and seborrheic keratosis. JSID Abstracts p.132, N°176.

84. TAKAGI S., FUJIKAWA K., IMAI T. & al. (1995) Identification of a highly specific surface marker of T-cell acute lymphoblastic leukemia and neuroblastoma as a new member of the transmembrane 4 superfamily. Int. J. Cancer 61, 706-715.

85. KRAIEM Z. (1998) The measurement of antithyroid autoantibodies in the diagnosis and management of thyroid autoïmmune disease. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, vol.16: 219-225.

86. PILERI P., UEMATSU Y., CAMPAGNOLI S. & al. (1998) Binding of hepatitis C virus to CD81. Science Vol.282: 938-944.

87. DIJKSTRA S., GEISERT EE. JR., GISPEN WH. & al. (2000) Up-regulation of CD81 (target of the antiproliferative antibody; TAPA) by reactive microglia and astrocytes after spinal cord injury in the rat. J. Comp. Neurol. 428: 266-277.

88. TOYO-OKA K., YASHIRO-OHTANI Y., PARK CS. & al. (1999) Association of a TS CD9 with CD5 on the T-cell surface: role of particular transmembrane domains in the association. International Immunology vol.11 No 12, 2043-2052.

89. YANEZ-MO M., ALFRANCA A., CABANAS C. & al. (1998) Regulation of endothelial cell motility by complexes of tetraspan molecules CD81/TAPA-1 and CD151/PETA-3 with alpha3 beta1 integrin localized at endothelial lateral junctions. J. Cell; Biol. May 4; 141(3): 791-804.

90. LONGO N., YANEZ-MO M., MITTELBRUNN M. & al. (2001) Regulatory role of tetraspanin CD9 in tumor-endothelial cell interaction during transendothelial invasion of melanoma cells. Blood Dec. 15; 98(13): 3717-3726.

91. PHELPS E., WU P., BRETZ J. & al. (2000) Thyroid cell apoptosis : a new understanding of thyroid autoimmunity. Endocrinology and Metabolism clinics of North America vol. 29, N° 2, June, 377-388.

92. BARRETT TB., SHU G. & CLARK EA. (1991) CD40 signaling activates CD11a/CD18 (LFA-1)-mediated adhesion in B cells. J. Immunol. 146, 1722-1729.

93. JONES D. & DIAMOND A. (1995) The basis of autoimmunity: an overview. Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism Vol.9, n°1: 1-24.

94. ANGELISOVA P., HILGERT I. & HOREJSI V. (1994) Association of four antigens of the tetraspan family (CD37, CD53, TAPA-1 and R2/C33) with MHC class II glycoproteins. Immunogenetics 39(4): 249-256.

95. SZALA S., KASAI Y., STEPLEWSKI Z. & al. (1990) Molecular cloning of cDNA for the human tumor-associated antigen CO-029 and identification of related transmembrane antigens. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Sep.; 87(17): 6833-6837.

96. SELA BA., STEPLEWSKI Z. & KOPROWSKI H. (1989) Colon carcinoma-associated glycoproteins recognized by monoclonal antibodies CO-029 and GA22-2. Hybridoma Aug.; 8(4): 481-491.

97. CLAAS C., SEITER S., CLAAS A. & al. (1998) Association betweeen the rat homologue of CO-029, a metastasis-associated tetraspanin molecule and and consumption coagulopathy. J. Cell. Biol. Apr.6; 141(1): 267-280.

98. JORDAN SA., FARRAR GJ., KUMAR-SINGH R. & al. (1992) Autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP;RP6): cosegregation of RP6 and the peripherin-RDS locus in a late-onset family of Irish origin.Am. J. Human Genet. 50, 634-639.

99. TACHIBANA I., BODOROVA J., BERDITCHEVSKI F. & al. (1997) NAG-2 a novel transmembrane-4-superfamily (TM4SF) protein that complexes with integrins and others TM4SF proteins. J. Biol. Chem. 272: 29181-29189.

100. CARMO AM. & WRIGHT MD. (1995) Association of the transmembrane 4 superfamily molecule CD53 with a tyrosine phosphatase activity. European Journal of Immunology 25: 2090-2095.

101. DAVID V. (1992) Every thing you wanted to know about Graves' disease. The American Journal of Surgery; nov. vol.164: 404-411.

102. SINCOCK PM., FITTER S., PARTON RG. & al. (1999) PETA-3/CD151, a member of the transmembrane 4 superfamily, is localised to the plasma membrane and endocytic system of endothelial cells, associates with multiple integrins and modulates cell function. Journal of Cell Science 112: 833-844.

103. PERRON JC. & BIXBY JL. (1999) Tetraspanins expressed in the embryonic chick nervous. FEBS Lett. Nov.12; 461(1-2): 86-90.

104. TACHIBANA I., BODOROVA J., BERDITCHEVSKI F. & al. (1997) NAG-2, a novel transmembrane-4 superfamily (TM4SF) protein that complexes with integrins and other TM4SF proteins. J. Biol. Chem. Nov.14; 272(46): 29181-29189.

105. QUILDING-JARBRINK M., LAKEW M., NORDSTROM I. & al. (1995) Human circulating specific antibody-forming cells after systemic and mucosal immunizations: differential homing commitments and cell surface differentiation markers. Eur. J. Immunol. Feb; 25(2): 322-327.

106. MAECKER HT., DO MS. & LEVY S. (1998) CD81 on B cell promotes Il4 secretion and antibody production during T helper type 2 immune responses. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:2458-2462.

107. NISHIBORI M., CHAM B., McNICOL A. & al. (1993) The protein CD63 is in platelet dense granules, is deficient in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome, and appears identical to granulophysin. J. Clin. Invest. 91, 1775-1782.

108. DELANGE F. (2001) Les troubles dus à la carence en iode. La Thyroïde 2° édition Leclère J. & al., p. 355-364.

109. FAURE GC., BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ D., BENE MC. & al. (1997) Coexpression of CD40 and class II antigen HLA-DR in Graves' disease thyroid epithelial cells. . Clin. Immunol. Immunopathol. Aug;84(2): 212-215.

110. VAN NIEL G. & HETMAN M. (2002) Intestinal epithelial cell exosomes: perspectives on their structure and function. . Am. J. Gastrointest. Liver Physiol. Aug; 283(2): G251-255.

111. YANG X., CLAAS C., KRAEFT SK. & al. (2002) Palmitoylation of Tetraspanin proteins: modulation of CD151 latreal intercations, subcellular distribution, and integrin-dependent cell morphology. Mol. Biol. Cell. Mar; 13(3): 767-781.

112. MAYER A. & ORGIAZZI (2001) J. Auto-immunité thyroïdienne humaine. La Thyroïde 2° édition Leclère J. & al., p. 224-232.

113. TAKEMURA T., HINO S., MURATA Y. & al. (1999) Coexpression of CD9 augments the ability of membrane-bound heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (proHB-EGF) to preserve renal epithelial cell viability. Kidney Int. Jan; 55(1): 71-81.

114. YANEZ-MO M., TEJEDOR R., ROUSSELLE P. & SANCHEZ-MADRID F. (2001) Tetraspanins in intercellular adhesion of polarized epithelial cells: spatial and functional relationship to integrins and cadherins. J. Cell. Sci. Feb; 114(Pt 3): 577-587.

115. YAUCH RL. & HEMLER ME. (2000) Specific interactions among transmembrane 4 superfamily (TM4SF) proteins and phosphoinositide 4-kinase. Biochem. J. Nov. 1; 351 Pt 3: 629-637.

116 YAMADA T., TSUJIOKA Y., TAKAHASHI M. & al. (1999) Immunohistochemistry and in situ hybridization of T-cell acute lymphoblastic leukemia-associated antigen 1 in human brain tissues. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Mar-Apr; 10(2): 59-63.

117. DENEF J.F. & MANY M.C. (2001) Goitrigénèse. La Thyroïde 2° édition Leclère J. & al., p. 201-206.

118. IKEYAMA S., KOYAMA M., YAMAOKA M. & al. (1993) Suppression of cell motility and metastasis by transfection with human motility-related protein 1 (MRP-1/CD9) DNA. J. Exp. Med. 177: 1231-1237.

119. HOTTA H., ROSS AH., HUEBNER K. & al. (1988) Molecular cloning and characterization of an antigen associated with early stages of melanoma tumor progression. Cancer Res. 48: 2955-2962.

120. DOH-URA K., MEKADA E., OGOMORI K. & IWAKI T. (2000) Enhanced CD9 expression in the mouse and human brains infected with transmissible spongiform encephalopathies. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 59: 774-785.

121. VISCHER UM. & WAGNER DD (1993) CD63 is a component of Weibel-Palade bodies of human endothelila cells. Blood 82: 1184-1191.

122. DENG J., YEUNG VP., TSITOURA D. & al. (2000) Allergen-induced airway hyperreactivity is diminished in CD81-deficient mice. J. Immunol. 165: 5054-5061.

123. KNOBELOCH KP., WRIGHT MD., OCHSENBEIN AF. & al. (2000) Targeted inactivation of the tetraspanin CD37 impairs T-cell-dependent B-cell response under suboptimal costimulatory conditions. Mol. Cell. Biol. 20: 5363-5369.

124. BASCOM RA., SCHAPPERT K. & McINNES RR. (1993) Cloning of the human and murine Rom-1 genes : genomic organization and sequence conservation. Human Mol. Genet. 2, 385-391.

125. GREENSPAN F. S. & GARDNER D. G. (2001) The thyroid gland: thyroid cancer. Basic and Clinical Endocrinology 6° edition, p. 263.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHEQUE
MEDECINE

VU

NANCY, le **16 juillet 2002**
Le Président de Thèse

Professeur **G. FAURE**

NANCY, le **13 septembre 2002**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **17 septembre 2002**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Les Tétraspanines sont des glycoprotéines de surface cellulaire, connues depuis une vingtaine d'années et impliquées dans de nombreux processus physiologiques tels que la réponse immunitaire, la reproduction, la cicatrisation, le développement,.. via différentes fonctions cellulaires comme la mobilité, l'activation, la différenciation, l'adhésion, les flux calciques, la transduction de signal, ...

Elles sont présentes sur toutes les cellules nucléées, associées entre elles ou à d'autres protéines de surface telles les intégrines.

En pathologie, plusieurs de ces Tétraspanines ont été démontrées comme impliquées dans les processus néoplasiques, métastatiques notamment, certaines aussi sont impliquées dans des pathologies neurologiques, hématologiques, ophtalmologiques, infectieuses,...

Nous avons réalisé un travail d'étude des Tétraspanines au sein du parenchyme thyroïdien sain et pathologique (nodule bénin, thyroïdite, GHMN, cancer) à partir de 27 prélèvements congelés et à l'aide d'une technique immunohistologique par marquage indirect. Nos résultats démontrent que trois Tétraspanines sont présentes aussi bien sur les thyréocytes de prélèvements sains que pathologiques : **CD9**, **CD63** et **CD82**. Au niveau des vaisseaux intra-thyroïdiens, on retrouve **CD81** tant sur prélèvements sains que pathologiques.

Trois Tétraspanines méritent une attention particulière :

-**CD82** dont l'expression semble diminuée sur les thyréocytes de nodules bénins

-**CD151** que l'on retrouve uniquement sur les thyréocytes de GHMN

-**TALLA1** que l'on retrouve sur les cellules endothéliales des vaisseaux dans les thyroïdites

En conclusion, les thyréocytes expriment CD9, CD63 et CD82, les vaisseaux intrathyroïdiens expriment CD81. D'autres travaux sont nécessaires pour interpréter et confirmer les variations d'expression de CD82, TALLA1 et CD151 dans les pathologies thyroïdiennes.

TITRE EN ANGLAIS

Expression of Tetraspanin proteins in healthy and pathologic thyroid

THESE : MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2002

MOTS CLEFS :

Thyroide, Tétraspanines

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex