

UNIVERSITE DE LOME

FACULTE DES SCIENCES

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE  
DE PHYSIOLOGIE

UNIVERSITE D'ABOMEY - CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE :  
UNITE DE BIOLOGIE HUMAINE

INSTITUT DES SCIENCES BIOMEDICALES  
APPLIQUEES : LABORATOIRE DE  
PHARMACOLOGIE ET D'HORMONOLOGIE

MEMOIRE PRESENTE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETUDE APPROFONDIE (DEA)  
EN BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT**

**Option : Phytotoxicité et Impacts Histopathologiques**

**EFFETS DE LA CHLOROQUINE  
SUR LA THYROÏDE**

**Etude *in vivo* chez le rat Wistar**

Présenté par : **Docteur Flore GANGBO**  
**Assistante en Histologie**  
**Faculté des Sciences de la Santé**

**Soutenu le 17 / 01 / 2003**

**Directeurs de Mémoire**

**Professeur DARBOUX Raphaël**  
**Maître Assistant SEZAN Alphonse**

## ***A Dieu***

*O! mon âme bénit le Seigneur  
Et mon esprit magnifie son nom  
Car la mort n'a pas pu Le retenir  
Même dans le tombeau, Jésus est Seigneur  
Tu as fait pour nous des merveilles  
Nous louerons Ton Nom continuellement.*

## ***A notre famille***

*Que Dieu vous bénisse pour tous les sacrifices consentis.  
Que Son amour remplisse votre vie  
car Lui est Bon et Fidèle pour toujours.  
Qu'Il fasse rayonner sur vous Son visage. Amen*

***Nous dédions ce travail***

# *Nous remercions*

**Professeur DARBOUX Raphaël**

**Professeur de Biologie Humaine**

Chef du Département des Sciences Biologiques et Fondamentales

*Pour votre encadrement et votre disponibilité permanente*

*Veillez trouver ici, notre profonde gratitude*

**Professeur GBEASSOR**

**Professeur de Physiologie et de Pharmacologie**

*Vous nous avez acceptée dans votre programme de DEA*

*Nous avons trouvé en vous d'excellentes qualités d'écoute et d'encadrement*

*Veillez trouver ici, notre profonde gratitude*

**Docteur SEZAN Alphonse**

**Maître Assistant en Physiologie**

*Vous avez accepté de co – diriger notre travail et vous y êtes appliqué*

*Pour votre rigueur dans le travail bien fait et votre disponibilité permanente*

*Recevez le témoignage de notre profonde gratitude.*

**Notre collègue, Anatole LALEYE , Nos amis Noëlle ODUNLAMI et Ephraïm**

*Nous vous remercions pour les contributions personnelles de chacun dans notre travail. Que Dieu vous bénisse*

# *Sommaire*

<b>DEDICACES</b>	II
<b>REMERCIEMENTS</b>	III
<b>SOMMAIRE</b>	IV
<b>LISTE DES FIGURES</b>	VI
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	IX
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	X
<b>1. INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE</b>	
1.1. Introduction	1
1.2. Problématique	2
<b>2. GENERALITES</b>	
<b>2.1. La thyroïde normale</b>	7
2.1.1. Morphologie	7
2.1.2. Cytophysiologie	9
2.1.3. Principales fonctions des hormones thyroïdiennes	13
2.1.4. Régulation et contrôle de la fonction thyroïdienne	14
<b>2.2. Le goitre</b>	16
2.2.1. Introduction	16
2.2.2. Différents types de goitre	16
<b>2.3. L'involution du goitre</b>	20
2.3.1. Sur le plan endémique	20
2.3.2. Sur le plan expérimental	21
<b>3. MATERIEL ET METHODES</b>	24
<b>3.1. Le cadre d'étude</b>	25
<b>3.2. Le matériel</b>	25
3.2.1. Matériel animal	25

3.2.2. Molécules utilisées et doses administrées	25
<b>3.3. Les méthodes</b>	26
3.3.1. Groupes expérimentaux	26
3.3.2. Dissection	27
3.3.3. Techniques morphologiques	28
3.3.4. Dosages hormonaux	29
3.3.5. Analyses statistiques	31
<b>4. RESULTATS</b>	32
<b>4.1. Les résultats du test de validité</b>	33
4.1.1. Effets sur le poids de la glande thyroïde	33
4.1.2. Effets sur la morphologie de la glande thyroïde	34
4.1.3. Effets sur les paramètres hormonaux	35
<b>4.2. Les résultats de l'expérience en cours</b>	37
4.2.1. Effets sur le poids de la glande thyroïde	37
4.2.2. Effets sur la morphologie de la glande thyroïde	40
4.2.3. Effets sur les paramètres hormonaux	47
<b>5. DISCUSSION</b>	49
<b>6. CONCLUSION</b>	56
<b>7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	60
<b>RESUME</b>	67

# Liste des figures

○ Figure N° 1 :	Situation anatomique de la glande thyroïde	7
○ Figure N° 2 :	Tissu thyroïdien normal vu en microscopie optique	8
○ Figure N° 3 :	Cellule thyroïdienne normale vue en microscopie électronique	8
○ Figure N° 4 :	Schéma de la synthèse des hormones thyroïdiennes	11
○ Figure N° 5 :	Goitre hyperplasique vu en microscopie optique	17
○ Figure N° 6 :	Goitre colloïde vu en microscopie optique	19
○ Figure N° 7 :	Nécrose et inflammation induites par l'iodure de sodium au cours de l'involution du goitre hyperplasique chez la souris	21
○ Figure N° 8 :	Artérite thyroïdienne induite par l'huile iodée au cours de l'involution du goitre hyperplasique chez la souris	22
○ Figure N° 9 :	Courbe d'étalonnage avec les logarithmes des DO en ordonnées et les logarithmes de concentrations de la TSH TSH en abscisse	29
○ Figure N° 10 :	Courbe d'étalonnage avec les logarithmes des DO en ordonnées et les logarithmes de concentrations de la T <sub>4</sub> libre en abscisse	31
○ Figure N° 11 :	Coupe de la thyroïde d'un rat après 10 jours de PTU	34
○ Figure N° 12 :	Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100 µg d'iode pendant 4 jours après 10 jours de PTU	35
○ Figure N° 13 :	Effets du PTU sur la production de T <sub>4</sub> libre	36
○ Figure N° 14 :	Effets du PTU sur la TSH	36
○ Figure N° 15 :	Poids absolu de la glande thyroïde chez l'ensemble des rats	39

○ Figure N° 16 :	Poids relatif de la glande thyroïde chez l'ensemble des rats	40
○ Figure N° 17 :	Coupe de la thyroïde d'un rat contrôle	41
○ Figure N° 18 :	Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu d'une injection de 1 mg de chloroquine pendant 1 jour	41
○ Figure N° 19 a :	Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu d'une injection de 1 mg de chloroquine pendant 10 jours	42
○ Figure N° 19 b :	Zone de fusion folliculaire agrandie (1 mg de chloroquine pendant 10 jours)	42
○ Figure N° 20 :	Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100 µg d'iode après 1 mg de chloroquine pendant 1 jour	43
○ Figure N° 21 :	Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100 µg d'iode pendant 1 jour après 1 mg de chloroquine pendant 3 jours	44
○ Figure N° 22 :	Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100 µg d'iode pendant 1 jour après 1 mg de chloroquine pendant 10 jours	44
○ Figure N° 23 a :	Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100 µg d'iode pendant 4 jours après 1 mg de chloroquine pendant 10 jours	45
○ Figure N° 23 b :	Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100 µg d'iode pendant 4 jours après 1 mg de chloroquine pendant 10 jours	46
○ Figure N° 23 c :	Zones de vacuoles agrandies ( 100 µg d'iode pendant 4 jours après 1 mg de chloroquine pendant 10 jours	46
○ Figure N° 24 :	Effets de la chloroquine sur la production de T <sub>4</sub> libre chez le rat	47
○ Figure N° 25 :	Effets de la chloroquine sur la TSH chez le rat	48
○ Figure N° 26 :	Hypothèses des mécanismes d'action de la chloroquine sur la thyroïde	55

## *Liste des tableaux*

○	Tableau 1 :	Groupes expérimentaux, type et durée des traitements	28
○	Tableau 2 :	Poids absolu de la glande thyroïde après 10 jours de PTU et après PTU + 100 µg d'iode	33
○	Tableau 3 :	Poids relatif après 10 jours de PTU et après PTU + 100 µg d'iode	34
○	Tableau 4 :	Poids absolu de la glande thyroïde après l'administration de la chloroquine pendant 1, 3 et 10 jours	37
○	Tableau 5 :	Poids absolu de la glande thyroïde après l'administration de la chloroquine (pendant 1, 3 et 10 jours) + iode (pendant 1 et 4 jours)	38



## *Liste des abréviations*

AA	:	Acide arachidonique
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ADP	:	Adénosine di - phosphate
AMP <sub>C</sub>	:	Adénosine tri - phosphate
Ca <sup>2+</sup>	:	Ion calcique
CQ	:	Chloroquine
DAG	:	Diacylglycérol
DIT	:	Di-iodo-tyrosine
DS	:	Déviation standard
DO	:	Densité optique
FSS	:	Faculté des Sciences de la Santé
HES	:	Hémalun éosine safran
ip	:	Intra - péritonéale
I	:	Iode
I <sup>-</sup>	:	Iodure
I <sub>2</sub>	:	Iode moléculaire
IP <sub>3</sub>	:	Inositol 1, 4, 5 - tri phosphate
ISBA	:	Institut des Sciences Biomédicales Appliquées
Kg	:	Kilogrammes
Ly	:	Lysosome

mg	:	Milligrammes
mg/j	:	Milligrammes par jour
MIT	:	Mono-iodo-tyrosine
MODA	:	Malondialdéhyde
n	:	Nombre
N	:	Noyau
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PAS	:	Periodic Acid Shift
PIP <sub>2</sub>	:	Phosphatidylinositol 4'-5' di phosphate
PLC	:	Phospholipase C
PTU	:	6 – n – propylthiouracyl
RER	:	Réticulum endoplasmique rugueux
T <sub>3</sub>	:	Tri-iodo-tyrosine
T <sub>4</sub>	:	Tétra-iodo-tyrosine
TBG	:	Thyroxin Binding Globulin
TRH	:	Thyroid Releasing Hormone
TSH	:	Thyroid Stimulating Hormone
µg	:	Microgrammes
µg/l	:	Microgrammes par litre

# *1. INTRODUCTION*

## 1.1. *Introduction*

La thyroïde était connue depuis l'antiquité. Elle a été considérée comme un don de la nature spécialement chez les femmes pour arrondir ou embellir le cou (1). C'est à partir du 19<sup>ème</sup> siècle que : la fonction sécrétrice interne de la glande, sa constitution en cellules, ses changements structuraux selon les besoins de l'organisme, la relation fonctionnelle entre l'hypophyse et la glande, etc. ont été connus. Depuis lors, de nombreux travaux ont été réalisés pour comprendre et interpréter le fonctionnement de la glande thyroïde.

L'activité physiologique de la glande thyroïde consiste à produire des hormones thyroïdiennes.

Les maladies de la glande thyroïde se manifestent par :

- o des modifications qualitatives ou quantitatives des sécrétions hormonales
- o une augmentation du volume de la glande thyroïde (ou goitre)
- o ou les deux évènements.

Une sécrétion exagérée de la glande entraîne un hypermétabolisme ou d'autres anomalies et réalisent un syndrome d'hyperthyroïdie. Une diminution de la sécrétion hormonale entraîne un syndrome d'hypothyroïdie ou myxoedème.

Lorsque l'hyposécrétion apparaît dans l'enfance, elle entraîne le crétinisme qui, laissé sans traitement, provoque une arriération mentale.

En dehors de l'aspect inesthétique qu'il peut avoir, le goitre peut engendrer des compressions mécaniques des structures cervicales ou médiastinales et mettre en danger la vie du patient, des complications cérébrales dans un tableau de crétinisme associant un retard mental profond, un retard de développement, etc..

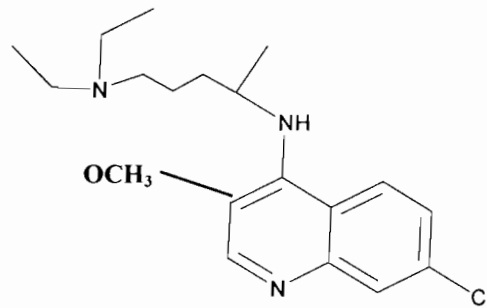
Le goitre peut atteindre plus de 10% de la population et poser un problème de santé publique. Il est donc important de détecter le goitre et afin de proposer un traitement adéquat.

## 1.2. Problématique

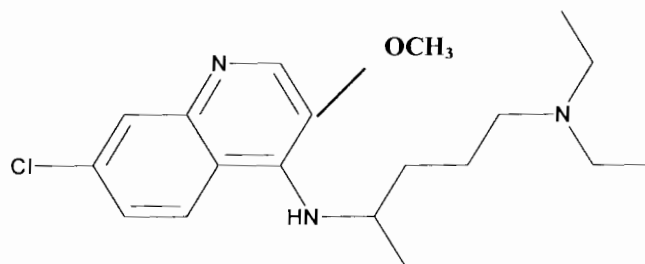
Les causes du goitre sont multiples, la principale étant la carence iodée. Des médicaments peuvent induire le goitre.

Sur le plan expérimental, il a été démontré que la mépacrine induit un goitre colloïde chez la souris (2). Ce goitre a été induit avec des doses de 0,5 mg ; 2,5 mg et 5 mg / kg / jour de mépacrine à partir du 4<sup>ème</sup> jour de traitement.

La mépacrine est une chloro-6 (diethylamino-4 methyl-1 butyl); c'est un dérivé acridine, jadis utilisé comme un antipaludéen à cause de son action sur la forme érythrocytaire asexuée des plasmodiums.



*N*<sup>4</sup>-(7-Chloro-quinolin-4-yl)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-diethyl-pentane-1,4-diamine



*N*<sup>4</sup>-(7-Chloro-quinolin-4-yl)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-diethyl-pentane-1,4-diamine

7-chloro-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino) quinoline

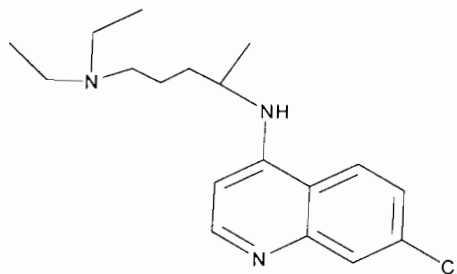
Formule chimique de la mépacrine

Elle était employée en thérapeutique sous la forme d' amino-9 methoxy-2 acridine dichorhydrate ; elle a été aussi utilisée pour la stérilisation féminine sous forme d'implants intra-utérins transcervicaux (3).

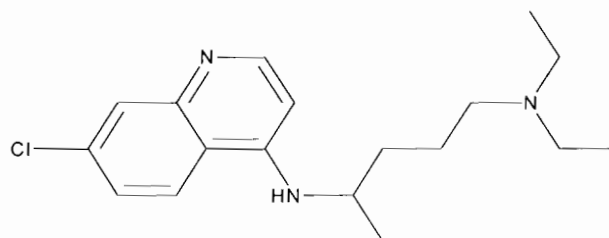
La mépacrine est rapidement résorbée par le tube digestif et après administration intramusculaire. Elle se répartit dans de nombreux tissus (foie, rate, poumons) et est éliminée par voie rénale.

La mépacrine est un inhibiteur de la phospholipase A<sub>2</sub> ; elle réduit la production de l'AMPc. Son effet inhibiteur sur l'ion Ca<sup>2+</sup> résulte essentiellement d'un blocage direct du canal calcique ou de son système de régulation incluant la phospholipase A<sub>2</sub>. (4).

Il existe une molécule similaire à la mépacrine et qui est largement utilisé dans les pays d'endémie palustre et comme médicament de première intention dans les formes simples d'accès palustre : c'est la chloroquine.



N<sup>4</sup>-(7-Chloro-quinolin-4-yl)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-diethyl-pentane-1,4-diamine



N<sup>4</sup>-(7-Chloro-quinolin-4-yl)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-diethyl-pentane-1,4-diamine

7-chloro-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino) quinoline

Formule chimique de la chloroquine

La chloroquine est une amino-4-quinoléine avec un noyau quinoléine, une chaîne alcoylaminée attachée au groupe aminé en position 4, un substituant chlore en position 7. Elle diffère de la mépacrine par l'absence du groupement méthoxy en position 14.

La dénomination commune de la chloroquine est la Nivaquine (laboratoires Spécia, groupe Rhône-Poulenc Rorer). La chloroquine a une action schizonticide sur les souches de *Plasmodium falciparum* sensibles, ainsi que sur l'ensemble des souches de *plasmodium vivax* (sauf quelques exceptions), de *Plasmodium ovale* et de *Plasmodium malariae*. Elle n'a aucune action sur les sporozoïtes, ni sur les formes intra-hépatiques du parasite. Elle est employée sous forme de sulfate, de diphosphate, de sulfate d'hydroxyde. Les doses curatives généralement utilisées chez l'homme sont de 25 mg / kg répartis sur 3 jours à savoir : 10 mg/kg pendant 2 jours et 5 mg/kg le 3<sup>ème</sup> jour (5).

La chloroquine pénètre activement les hématies où sa concentration est 3 à 10 fois (hématies normales) et 600 fois (hématies parasitées) supérieure à celle du plasma (6). Elle est éliminée par le rein sous forme inchangée pour plus de 50 % de la dose administrée ; le reste est éliminé par le foie.

La chloroquine est une base faible qui augmente le pH des lysosomes des cellules de mammifères et des vésicules de phagocytose des espèces de *Plasmodium* (6). Elle s'intercale dans l'ADN du parasite, empêche la digestion de l'hémoglobine par le parasite.

La chloroquine inhibe la phospholipase A<sub>2</sub> dans les plaquettes stimulées pour la sécrétion de thrombine par la voie de synthèse de l'acide arachidonique (7-8).

A notre connaissance, aucune étude n'a montré ***chez l'être humain, l'apparition de goitre secondaire à l'administration de la mépacrine.*** De même, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature, d'étude qui établisse ***un lien éventuel entre la chloroquine et l'apparition de goitre chez l'être humain.***

Etant donnée l'énorme consommation de la chloroquine dans les pays d'endémie palustre, nous nous sommes demandés ***si l'administration de la chloroquine a des effets sur la glande thyroïde.***

***L'objectif de notre travail*** est d'étudier, sur le plan expérimental, les effets induits par la chloroquine sur la thyroïde normale de rats et les effets induits par un excès d'iode sur la thyroïde des rats ayant été pré - traités à la chloroquine.

***Nous présenterons successivement dans notre travail :***

- des généralités sur la thyroïde normale, le goitre et l'involution du goitre
- le cadre, le matériels et les méthodes de travail
- les résultats
- la discussion
- la conclusion



## 2. *GENERALITES*

## 2.1. La thyroïde normale

### 2.1.1. Morphologie

#### 2.1.1.1. Anatomie macroscopique de la glande thyroïde

Chez l'homme, la thyroïde est une glande située dans la région cervicale antérieure du cou, contre le larynx et la partie supérieure de la trachée. Elle est en forme de H avec deux lobes verticaux reliés par un isthme horizontal ; cet isthme se superpose aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> anneaux trachéaux (figure N°1).

Chez l'adulte normal, chaque lobe latéral mesure 5 cm de long, 3 à 4 cm de large et 2 à 3 cm d'épaisseur ; la glande pèse en moyenne 15 à 20 grammes (g) (9).

La vascularisation est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures et inférieures. Les lymphatiques sont drainés vers les ganglions de la chaîne jugulaire interne et vers les ganglions prétrachéaux et récurrentiels.

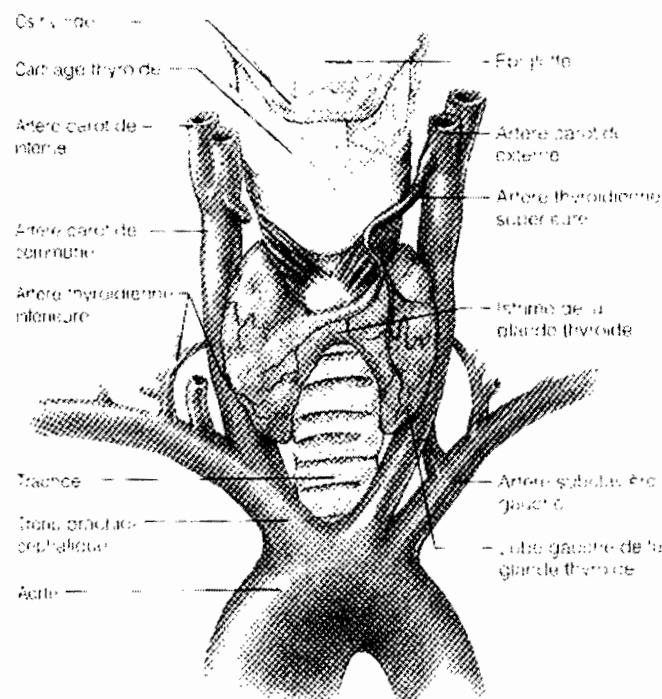


Figure N°1 : Situation anatomique de la glande thyroïde (tiré de : MARIEB E,1999 ; page 605)

### 2.1.1.2. Microanatomie de la glande thyroïde

Le tissu thyroïdien est constitué d'unités morphologiques fonctionnelles sphériques, les follicules (figure N°2).

Le follicule thyroïdien est arrondi et mesure 200 µm de diamètre environ ; il est composé d'une assise de cellules épithéliales cubiques débouchant sur une cavité centrale qui contient un produit élaboré sous la forme d'un gel, le colloïde (9).

Le colloïde renferme la quasi-totalité de l'iode de la glande et forme une réserve d'hormones potentielles incluses dans la thyroglobuline.

L'assise épithéliale du follicule comprend deux types de cellules : les cellules folliculaires vraies qui sont les plus fréquentes et les cellules parafolliculaires ou cellules C. Les cellules C, dispersées entre les follicules sécrètent la calcitonine qui intervient dans le métabolisme phosphocalcique.

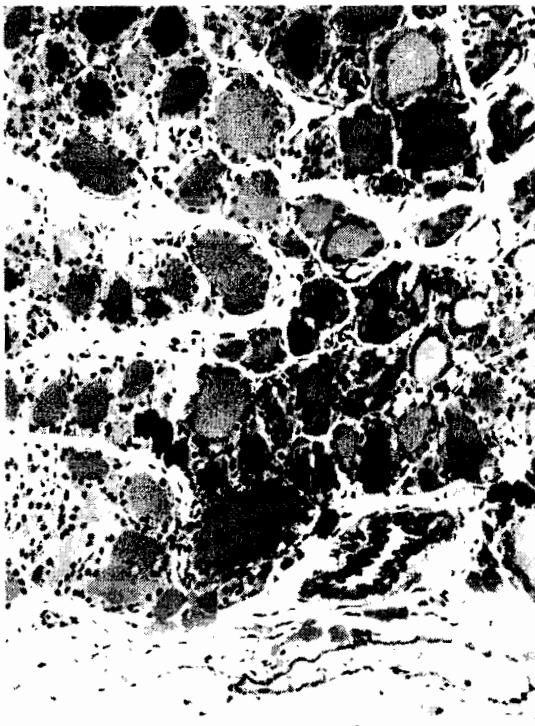


Figure N°2 : Tissu thyroïdien normal vu en microscopie optique X 260 (tiré de Gangbo, 1990 ; page 52')



Figure N°3 : Cellule thyroïdienne normale vue en microscopie électronique X 16 000 (tiré Gangbo, 1990 ; page 53')

La cellule folliculaire est polarisée :

- son pôle apical est situé du côté du colloïde ; il renferme des vésicules d'endocytose dont le contenu a la même densité que le colloïde; et des vésicules d'exocytose dont le contenu est plus dense que le colloïde ; sa membrane plasmique est hérissée de microvillosités
- son pôle basal est situé du côté des capillaires ; il renferme le réticulum endoplasmique rugueux (RER), les lysosomes (Ly) et le noyau (N) ; sa membrane plasmique est lisse et en relation étroite avec les capillaires fenestrés.

Les cellules folliculaires adjacentes sont unies latéralement par des jonctions serrées, des desmosomes et des jonctions communicantes (figure N°3).

Le tissu conjonctif extra – cellulaire est lâche et contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des adipocytes, des fibres nerveuses ortho et para sympathiques.

## **2.1.2. Cytophysiologie**

L'activité physiologique de la glande thyroïde nécessite la synthèse de la thyroglobuline, de la thyroperoxydase et de l'eau oxygénée. La production des hormones thyroïdiennes se fait en plusieurs étapes :

- l'entrée de l'iodure par le symport  $\text{Na}^+ / \text{I}^-$
- la fixation de l'iodure  $\text{I}^-$  sur les dérivés tyrosines de la thyroglobuline
- la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes

### **2.1.2.1. Synthèse de la thyroglobuline, de la thyroperoxydase et de l'eau oxygénée**

La thyroglobuline est une glycoprotéine de 660 kDa ; son coefficient de sédimentation est de 19 S ; elle est colorée en rose rouge par le PAS (Periodic Acid Schiff). La synthèse de sa partie protéique se fait selon le schéma classique de la synthèse des protéines de sécrétion (10-11-12-13). Cette synthèse se poursuit dans l'appareil de Golgi par la glycosylation et la sulfatation qui lui fait acquérir une charge anionique importante pour son transport intra cellulaire et son accumulation dans la lumière folliculaire. La thyroglobuline est incluse dans des

vésicules d'exocytose d'où elle sera exocytée dans la lumière folliculaire où elle sera iodée.

La thyroperoxydase est une glycoprotéine de 90 kDa présente au niveau du pôle apical de la cellule. Sa synthèse se fait également selon le schéma classique de la synthèse des protéines de sécrétion. Elle est ensuite transportée dans des vésicules d'exocytose et reste liée à la membrane apicale là où sont réunis l'eau oxygénée, l'iode et la thyroglobuline. C'est la thyroperoxydase qui catalyse, en présence de l'eau oxygénée, l'oxydation de l'iode et sa fixation sur les résidus tyrosine de la thyroglobuline formant ainsi la thyroglobuline iodée.

L'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) est produite au pôle apical de la cellule par une enzyme transmembranaire, la NAD(P)H-oxydase (14).

### **2.1.2.2. Entrée et oxydation de l'iode**

Les besoins en iode de l'adulte sont estimés à 100  $\mu g$  à 150  $\mu g$  par jour. L'iode est apporté principalement par l'alimentation.

L'iode plasmatique est capté au pôle basal de la cellule grâce à un symport  $Na^+ / I^-$  (pompe à iode), qui transporte l'ion de la circulation sanguine dans le colloïde contre un gradient de concentration puisque sa concentration intra cellulaire est 30 fois supérieure à celle du plasma. Ce transport dépend d'une  $Na^+-K^+$ -ATPase membranaire ; il nécessite de l'énergie (15).

Une fois à l'intérieur de la cellule, l'iode  $I^-$  est oxydé (par le retrait d'un électron) en iode moléculaire ( $I_2$ ).

L'activité de la pompe à iode est stimulée par la TSH. Elle est inhibée par : un excès d'iode, les inhibiteurs de la chaîne respiratoire tels que l'ouabaïne et la gramicidine, les anions compétitifs de l'iode pour la liaison avec la protéine transporteuse comme le perchlorate et les molécules qui déchargent l'iode de la cellule comme le cyanate, le thiocyanate et les bromures (16).

### 2.1.2.3. Fixation de l'iode sur les dérivés tyrosines de la thyroglobuline

Sur les 140 radicaux tyrosines de la thyroglobuline, 40 résidus environ sont iodés. L'iode moléculaire ( $I_2$ ) se fixe sur les dérivés tyrosines de la thyroglobuline au niveau des sites aromatiques de ces radicaux (figure N°4).

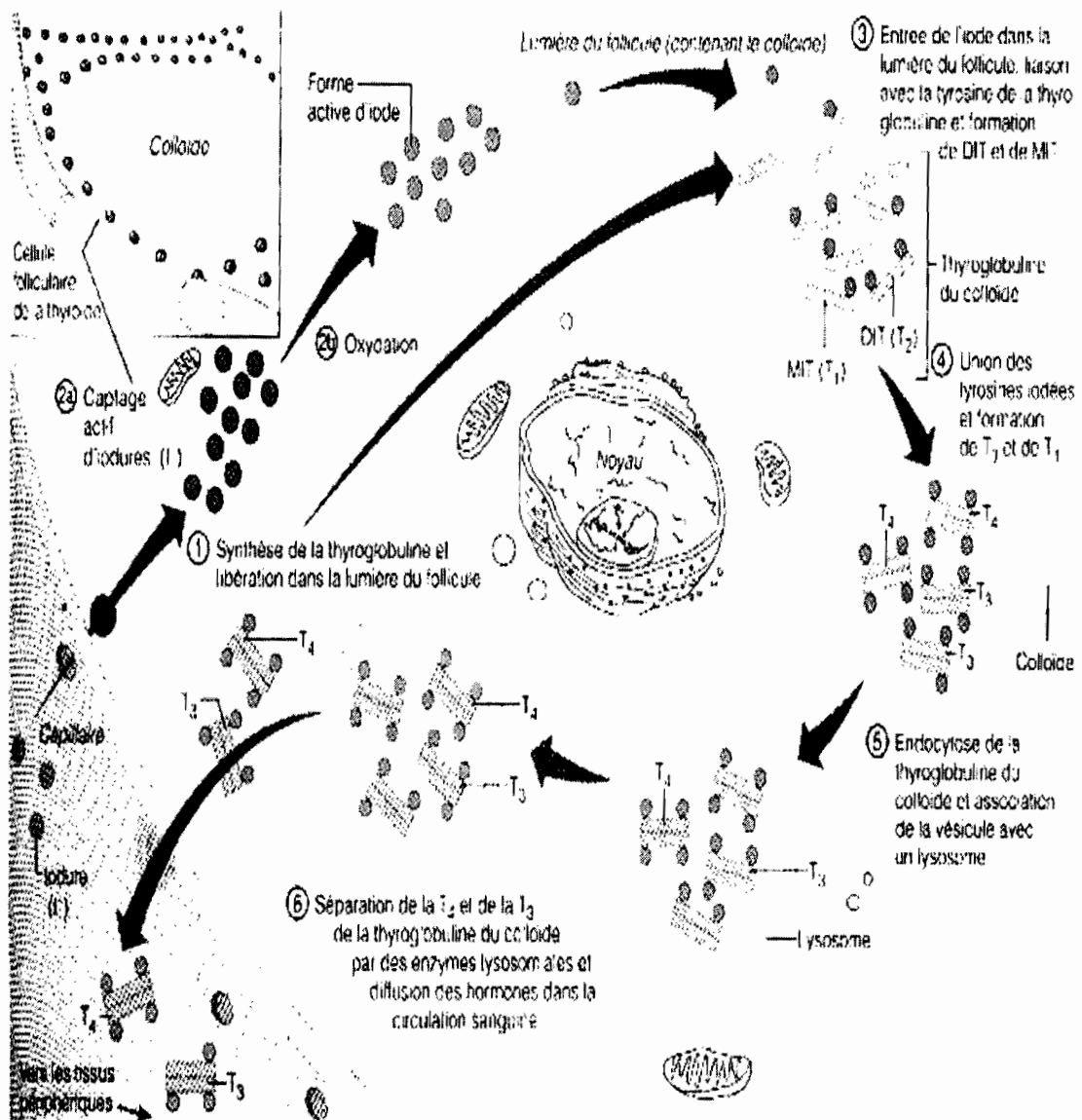


Figure N° 4 : Schéma de la synthèse des hormones thyroïdiennes (tiré de : MARIEB E, 1999 ; page 607)

La liaison de l'iode à une molécule de tyrosine produit la mono-iodo-thyronine (ou MIT) tandis que la liaison de deux iodures à une molécule de tyrosine produit la di-iodo-thyronine (ou DIT) (Figure N°4).

Parmi les résidus tyrosine iodés, 1/10 à 1/5 seulement vont, grâce à des enzymes du colloïde, se coupler deux à deux ; ainsi, le couplage d'une MIT et d'une DIT forme la tri-iodo-thyronine ou  $T_3$  ; tandis que le couplage de deux DIT forment la tétra-iodo-thyronine ou  $T_4$  (9).

A ce stade, la  $T_3$  et la  $T_4$  sont encore liées à la thyroglobuline.

#### **2.1.2.4. Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes**

Pour que les hormones thyroïdiennes soient synthétisées, la thyroglobuline contenant la  $T_3$  et la  $T_4$  est récupérée par la cellule thyroïdienne par deux mécanismes : la micropinocytose et la macropinocytose.

- La micropinocytose permet de maintenir l'endocytose de la thyroglobuline à un niveau constant ; elle est continue. Les molécules endocytées sont celles qui sont récemment formées (17) et parmi elles, celles qui sont le plus iodées (18).
- La macropinocytose permet à la glande de répondre lorsque celle-ci est stimulée par la TSH ; grâce aux pseudopodes que la glande émet à sa partie apicale, la cellule prélève le colloïde localisé à distance de son pôle apical (19).

Les vésicules de macro ou micropinocytose fusionnent avec les lysosomes primaires pour former des lysosomes secondaires où la thyroglobuline est alors hydrolysée. Le produit de dégradation de cette hydrolyse libère les hormones thyroïdiennes  $T_3$  (tri-iodothyronine) et  $T_4$  (tétra-iodothyronine ou tyroxine) qui passent dans la circulation sanguine.

Les hormones thyroïdiennes ( $T_3$  et  $T_4$ ) représentent environ 25% de l'iode présent dans la thyroglobuline. Le reste de l'iode est récupéré grâce à une désiodase cellulaire, ce qui libère l'iodure en même temps que les acides aminés.

### **2.1.3. Principales fonctions des hormones thyroïdiennes**

La T<sub>3</sub> et la T<sub>4</sub> agissent sur tous les organes en général. Chez l'homme, la T<sub>4</sub> est synthétisée par les cellules thyroïdiennes tandis que la majeure partie de la T<sub>3</sub> est formée par désiodation de la T<sub>4</sub> dans les tissus, surtout dans le foie et dans le rein.

La T<sub>3</sub> pénètre dans les cellules cibles et se lie aux récepteurs nucléaires tandis que la T<sub>4</sub> se lie aux récepteurs membranaires des cellules cibles.

La T<sub>3</sub> et la T<sub>4</sub> sont en grande partie liées à une protéine, la TBG (Thyroxin Binding Globulin) produite par l'hypophyse ; seule leur forme libre est physiologiquement active (20). Elles agissent sur :

- le métabolisme basal : elles stimulent la consommation d'oxygène, accélèrent le métabolisme basal;
- le métabolisme glucidique : elles favorisent le catabolisme du glucose, mobilisent les lipides et facilitent la synthèse hépatique du cholestérol
- le système nerveux : elles favorisent le développement du système nerveux chez le fœtus et le nourrisson et le fonctionnement de celui de l'adulte ; elles provoquent une augmentation du nombre des récepteurs adrénergiques dans les vaisseaux sanguins et jouent de ce fait, un rôle important dans la stabilisation de la pression artérielle
- le système cardio - vasculaire : elles favorisent le fonctionnement du cœur
- le système musculaire : elles favorisent le développement et le fonctionnement des muscles
- le système osseux : elles favorisent la croissance et la maturation du squelette
- le système digestif : elles favorisent la motilité et le tonus gastro – intestinaux
- le système génital : elles favorisent le fonctionnement normal des organes génitaux et la lactation chez la femme
- le système tégumentaire : elles favorisent l'hydratation de la peau et stimulent son activité sécrétrice (9-20).



## 2.1.4. Régulation et contrôle la fonction thyroïdienne

### 2.1.4.1. Régulation de la fonction thyroïdienne par la TSH

La fonction thyroïdienne est essentiellement contrôlée par la TSH (Thyroid Stimulating Hormone). La TSH est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 28.000 kDa. Elle est formée d'une unité  $\alpha$  commune à d'autres hormones et d'une unité  $\beta$  qui lui confère sa spécificité biologique et immunologique (21).

La TSH agit à court terme sur la fonction thyroïdienne et à long terme sur la croissance de la glande : ces deux effets s'accompagnent d'une stimulation du métabolisme de la cellule thyroïdienne, notamment de la glycolyse, de la consommation en oxygène, de la formation d'eau oxygénée, de l'incorporation de précurseurs dans les nucléotides et de la synthèse protéique (9-20).

La TSH accélère aussi le transport de l'iodure dans la cellule.

La TSH agit sur la cellule thyroïdienne de deux façons :

- par l'activation de l'adénylate cyclase qui catalyse la formation de l'AMPc à partir de l'ATP (22). L'AMPc intervient dans la prolifération cellulaire (23) ; c'est le médiateur intra cellulaire grâce auquel la TSH stimule la fixation de l'iode, la synthèse et la sécrétion hormonale (24).
- en se fixant sur son récepteur membranaire : elle provoque la production de  $\text{Ca}^{2+}$  par la voie de l'inositol 1, 4, 5 - tri phosphate ( $\text{IP}_3$ ) (25). En effet : l'hydrolyse du PI libère l'inositol 4, 5 - di phosphate ( $\text{PIP}_2$ ), qui à son tour libère l'inositol 1, 4, 5 - tri phosphate ( $\text{IP}_3$ ) et du diacylglycérol (DAG) (24-25). L' $\text{IP}_3$  en se fixant sur son récepteur provoque l'ouverture du canal calcique, ce qui libère le calcium séquestré dans tous les compartiments cellulaires entourés de membrane plasmique.

La libération des ions  $\text{Ca}^{2+}$  déclenche l'activation de différents enzymes dépendant du  $\text{Ca}^{2+}$  et donc des réponses hormonales ; le DAG et les ions  $\text{Ca}^{2+}$  activent la protéine kinase C, ce qui induit la phosphorylation des protéines spécifiques (25).

La TSH intervient dans la prolifération cellulaire par le mécanisme des phosphoinositides (24).

Certaines substances interfèrent avec la TSH, soit en stimulant la formation de l'AMPc, comme les prostaglandines E, soit en la réduisant comme, l'iode (26).

#### **2.1.4.2. Contrôle hypothalamo-hypophysaire**

Les hormones thyroïdiennes exercent une rétroaction négative sur les cellules thyroïdiennes : l'augmentation des fractions libres de la T<sub>3</sub> et de la T<sub>4</sub> inhibent la sécrétion de TSH, tandis que leur réduction l'active (27). Un faible taux d'hormones thyroïdiennes stimule la production hypothalamique de TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), qui à son tour stimule la production antéhypophysaire de TSH (Thyroid Stimulating Hormone) ; la TSH stimule à son tour la synthèse de la thyroglobuline et sa dégradation, ce qui augmente la libération T<sub>4</sub> dans le courant circulatoire capillaire. Lorsque le taux sanguin de T<sub>4</sub> augmente, les productions de TSH et de TRH diminuent.

Les neurones hypothalamiques qui produisent la TRH sont contrôlés par d'autres neurones, excitables par différents stimuli, tels que le froid qui augmente la sécrétion de TRH, ou le stress qui la diminue. Ce contrôle explique également les variations nyctémérales du taux sanguin de la TSH (28-29).

#### **2.1.4.3. Contrôle nerveux**

Des fibres antagonistes, adrénergiques et cholinergiques, influencent directement les cellules thyroïdiennes ; l'acétylcholine inhibe la sécrétion hormonale via des récepteurs muscariniques ; la noradrénaline inhibe cette sécrétion ou la stimule selon qu'elle agit via les récepteurs adrénergiques  $\alpha$  ou  $\beta$ . (29).

## 2.2. *Le goitre*

### 2.2.1. Introduction

Le terme de goitre définit un épaissement ou une augmentation du volume de la glande thyroïde qui devient alors visible à l'œil nu. En pratique, presque toutes les maladies de la thyroïde sont susceptibles de donner un goitre.

Tant l'hyperfonctionnement (hyperthyroïdie) que l'hypofonctionnement (hypothyroïdie) de la glande thyroïde peuvent causer de graves troubles métaboliques.

### 2.2.2. Différents types de goitre

Le goitre peut être classé selon :

- son endémicité en : goitre endémique versus goitre sporadique
- ses caractéristiques anatomo – pathologiques en goitre diffus versus goitre nodulaire qui évolue très lentement sur plusieurs années; goitre hyperplasique versus goitre colloïde
- son degré de toxicité en goitre toxique versus goitre non toxique

Pour notre propos, nous avons choisi de décrire le goitre non toxique, le goitre hyperplasique et le goitre colloïde.

#### 2.2.2.1. Goitre non toxique ou endémique

##### a) Quelques étiologies du goitre endémique

A peu près 20 % de la population mondiale, c'est à dire 1 billion de personnes est à des stades variables somatiques ou neuro - psychologiques secondaires à la privation iodée (30-31). Il s'agit essentiellement des peuples africains (32), asiatiques (33) et latino – américains (34).

La carence en iode est le facteur étiologique principal du goitre endémique : la grossesse qui accentue la carence iodée peut favoriser la survenue d'un dysfonctionnement souvent transitoire de la thyroïde.

Les grandes carences en iode s'observaient historiquement dans les régions de montagne ; elles ont maintenant disparu avec l'apport d'iode dans de nombreux sels de table. Ces carences persistent cependant dans certains pays en voie de développement (35-36).

D'autres étiologies sont également évoquées dans la genèse du goitre endémique ou non toxique ; il s'agit de : des goitrogènes alimentaires (manioc, choux, etc.) (37), du clostridium perfringens (38), de certains médicaments iodés administrés dans l'asthme, l'anémie, le rhumatisme, l'artériosclérose, de la production d'auto-anticorps dirigés contre la thyroïde, etc. (39).

#### **b) Diagnostic du goitre endémique**

Ce diagnostic repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens paracliniques.

- **Symptômes et signes évocateurs**

L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent une augmentation du volume de la glande thyroïde (OMS) et des signes associés :

- signes d'hyperthyroïdie : amaigrissement, faiblesse musculaire, augmentation du rythme cardiaque, exophtalmie, agressivité, perte de poids, palpitations ; cet ensemble de signes est désigné par la thyrotoxicose.
- signes d'hypothyroïdie : prise excessive de poids, asthénie, frilosité, rythme cardiaque lent, élévation du taux de cholestérol, fatigabilité, infiltration de peau d'où le nom de myxœdème

- **Examens paracliniques**

En fonction des données cliniques, les examens paracliniques demandés sont :

- les dosages hormonaux pour évaluer les taux de T<sub>4</sub> libre et de TSH
- la recherche d'anticorps anti-thyroïdiens lorsqu'on suspecte une origine auto-immune
- la scintigraphie thyroïdienne pour distinguer l'agénésie thyroïdienne de l'ectopie et pour apprécier le pronostic chez le nouveau-né (40)
- l'iodurie pour les carences ou au contraire les surcharges iodées.

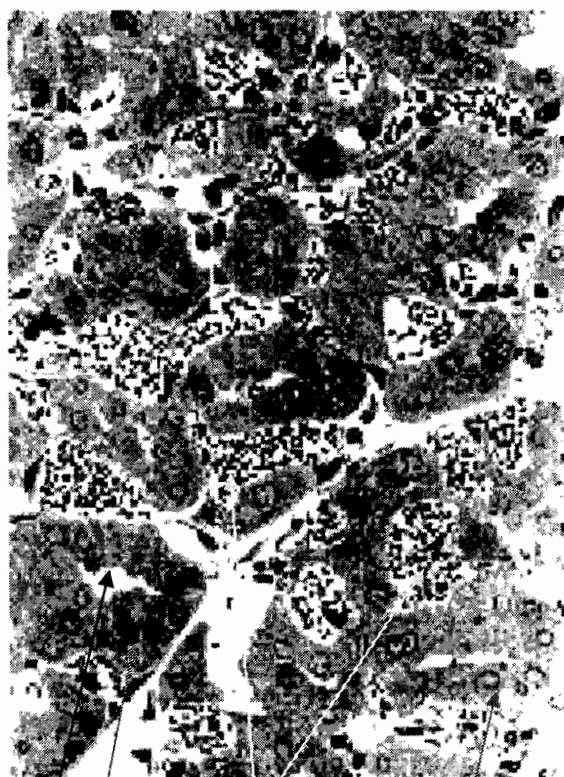
### 2.2.2.2. Goitre expérimental

#### a) Goitre hyperplasique expérimental

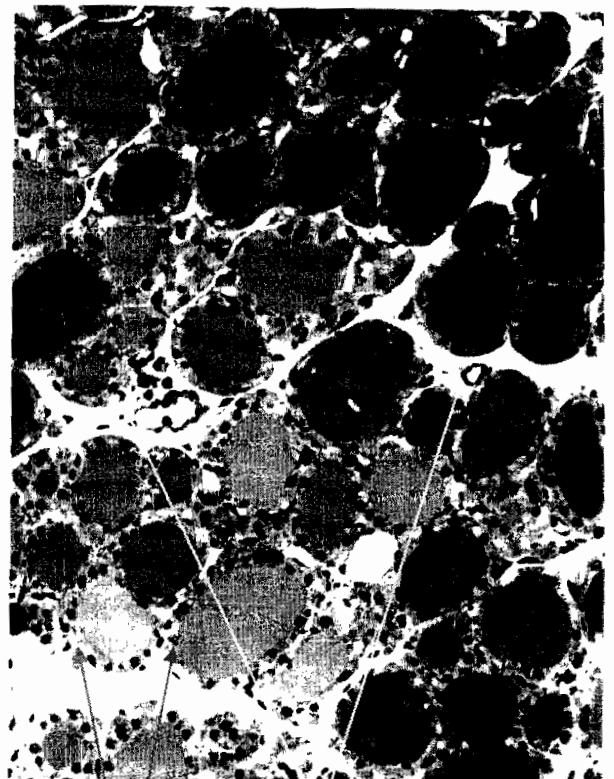
Le goitre hyperplasique expérimental a été obtenu par une carence iodée lente ou accélérée par des antithyroïdiens de synthèse du groupe des thiourés ou le métimazole qui bloquent la fixation de l'iode sur la thyroglobuline (2-41-42-43-44-45).

Le goitre hyperplasique expérimental est de type diffus et s'accompagne de modifications vasculaires, folliculaires et conjonctives (figure N°5).

L'espace vasculaire augmente et les cellules endothéliales prolifèrent; les cellules folliculaires deviennent cylindriques et la lumière folliculaire est réduite (Figure N°5). La quantité de collagènes augmente (2-41-42-43-44-45).



Capillaires dilatés  
Cellules folliculaires cylindriques  
Lumière folliculaire étroite



Capillaires normaux  
Cellules folliculaires cubiques  
Lumière folliculaire arrondie

Figure N°5 : Goitre hyperplasique vu en microscopie optique X 550 (tiré de Gangbo, 1990 ; page 53')

Figure N°3 : Tissu thyroïdien normal vu en microscopie optique X 550 (tiré de Gangbo, 1985 ; page 100)

Le goitre colloïde expérimental a été produit dans différents modèles par :

- o des cycles de privation et de restitution d'iode (35) ;
- o la suppression de la sécrétion de TSH (46) ;
- o l'administration continue de TSH aux animaux ayant un taux normal d'iode (47) ;
- o l'administration de mépacrine (2) ;
- o après un traitement goitrigène puissant pendant 10 jours, puis un régime riche en iode pendant 40 jours (39).

Dans le goitre colloïde, la thyroïde est formée de larges follicules (ffigure N°6) et d'une assise épithéliale aplatie dont la hauteur épithéliale, le volume relatif épithélial sont réduits comparés aux valeurs contrôles ; le nombre total de follicules, le rayon moyen des lumières folliculaires, la teneur en iode et la concentration glandulaire en thyroglobuline sont élevés comparés aux valeurs contrôles (39-44-48).

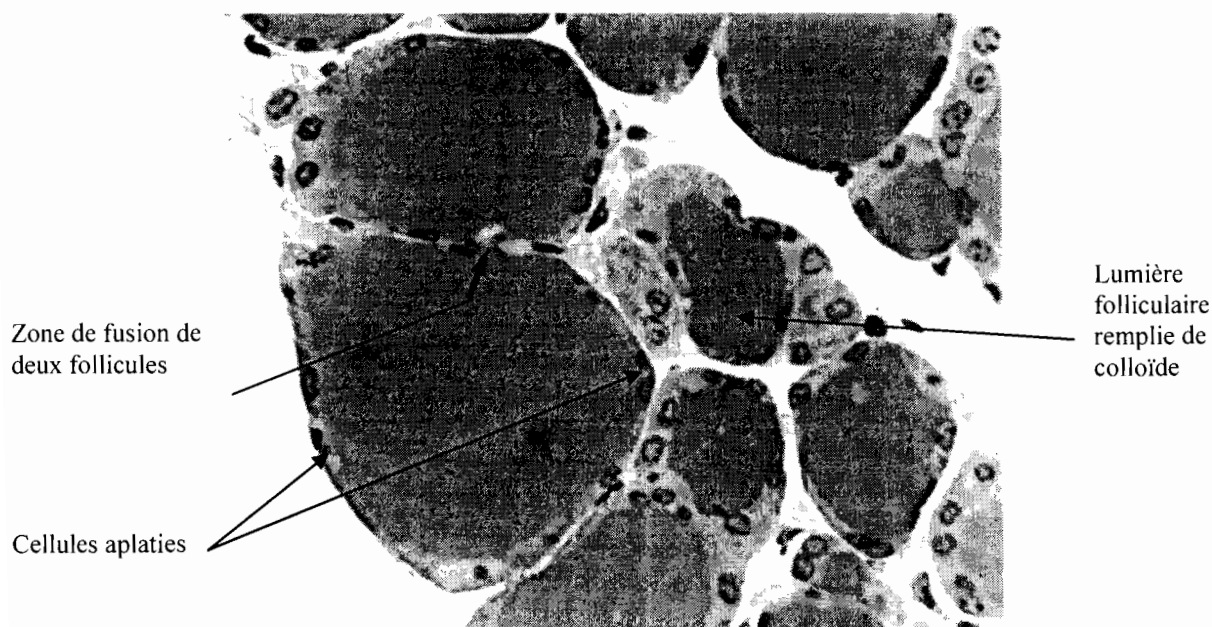


Figure N°6 : Goitre colloïde vu en microscopie optique X 560 (tiré de Gangbo, 1990 ; page 54')

## **2.3 L'involution du goitre**

### **2.3.1. Sur le plan endémique**

La prophylaxie et le traitement du goitre endémique se font avec l'iode 127 ( $I^{127}$ ).

Deux stratégies sont utilisées :

- l'absorption régulière de sels minéraux d' $I^{127}$  sous forme d'iodure de sodium ou d'iodure de potassium (49-50)
- l'administration orale ou parentérale d'huile iodée comme le Lipiodol, le brassiodol (45-51).

#### **2.3.1.1. Avec l'iodure de sodium**

L'iodation du sel de cuisine a donné de bons résultats dans des zones d'endémie goitreuse ; elle a provoqué un recul considérable de cette affection voire sa disparition dans certaines régions (35-36-52). Cette voie d'utilisation n'est pas toujours applicable comme dans le cas des patients porteurs d'affections cardiovasculaires sous traitement hypo ou désodé.

#### **2.3.1.2. Avec l'huile iodée**

L'utilisation de l'huile iodée se justifie dans les régions où le sel iodé n'est pas possible pour des raisons économiques et sociales. Elle est efficace pour réduire la taille des goitres et pour prévenir leur apparition chez des personnes à risque. Elle se fait par voie intra – musculaire avec une périodicité de 3 à 4 ans et n'entraîne aucune complication.

Les huiles iodées dont les résultats étaient satisfaisants dans le traitement du goitre sont : le Lipiodol et le Bassiodol ; ils contiennent respectivement 486 mg et 376 mg d'  $I^{127}$  dans 1 ml de liquide (51). Leur administration a permis de normaliser les taux d'excrétion urinaire d' $I^{127}$  et la fonction thyroïdienne. Le Lipiodol est par ailleurs utilisé en pratique courante en radiologie (53).

Peu de recherches ont mis l'accent sur les modifications de la glande thyroïde en cours d'involution dans l'espèce humaine. Par contre ces modifications ont été amplement étudiées dans l'espèce animale.

## 2.3.2. Sur le plan expérimental

### 2.3.2.1. Modifications induites lors de l'involution du goitre par un excès d'iode

Lorsque l'involution a été induite par un excès d'iodure de sodium, on a observé des modifications vasculaires, cellulaires, folliculaires et conjonctives. En effet, les follicules renfermaient des débris nécrotiques aussi bien dans l'assise épithéliale que dans la lumière folliculaire (figure N°7). Cette nécrose était accompagnée de réaction inflammatoire aiguë (43-54-55-56-57-58-59-60-61). La quantité absolue de collagène produit par les fibroblastes était accrue.

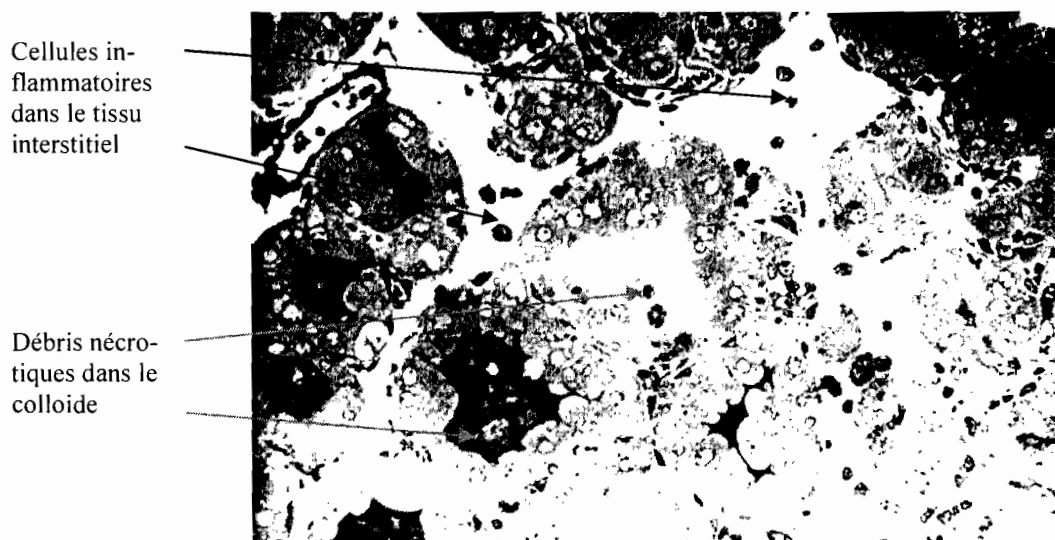


Figure N°7 : Nécrose et inflammation induites par l'iodure de sodium au cours de l'involution du goitre hyperplasique, vues en microscopie optique) X 550 (tiré de Gangbo, 1990 ; page 55')

Lorsque l'involution a été induite par un excès d'iode sous forme de Lipiodol, on a observé dès le premier jour : la nécrose des cellules épithéliales et l'inflammation diffuse. Au 4<sup>ème</sup> jour d'involution, est apparue une artérite exclusivement thyroïdienne et intéressant les branches artérielles situées dans les septas conjonctifs et parfois les artérioles du parenchyme thyroïdien (figure N°8).



Cette artérite n'est pas apparue lorsqu'on a injecté le NaI ou l'huile seule (45-58). L'agent qui a provoqué l'artérite était donc l'huile iodée ou l'un de ses dérivés.



Figure N° 8 : Artérite thyroïdienne induite par l'huile iodée au cours de l'involution du goitre hyperplasique (vue en microscopie optique) X (tiré de Gangbo, 1985 ; page : )

### **2.3.2.2. Causes possibles de la nécrose**

L'effet toxique de l'iode a été décrit pour la première fois en 1959 par Follis (62). Il a été décrit par la suite en détails chez les rats et la souris, les poussins, dans les follicules humains en culture (48).

La nécrose n'est pas apparue lorsque la glande a été maintenue sous un antithyroïdien de synthèse (PTU), ou lorsqu'on a administré de la vitamine E ou lorsque la glande a été maintenue sous un régime modérément riche en iode.

Les mécanismes moléculaires envisagés pour expliquer l'effet toxique de l'iode en excès sont la production de radicaux libres pendant les réactions d'oxydation.

La présence de l'iode est déterminante dans le processus de la nécrose. L'hypothèse actuellement retenue pour expliquer la nécrose est l'existence d'un composé iodé organifié toxique pour les cellules thyroïdiennes. Or, le principal lipide iodé dans la thyroïde est le 2-iodohexadecanal. Cet iodolipide a un effet inhibiteur sur la production de  $H_2O_2$  dépendant de la NaDPH oxydase (48).

Dans les conditions normales, l'iodation de la thyroglobuline est catalysée par la thyroperoxydase (TPO). La TPO est oxydée en présence de  $H_2O_2$  et forme le composé I (CPDI). Le CPDI transfère deux électrons à partir de l'iodure pour former les iodo tyrosines dans la thyroglobuline ; le CPDI peut réagir avec un donneur d'électrons pour former le composé CPD II +  $A^\circ$  ( $A^\circ$  étant un radical libre qui survient au cours du couplage et de la synthèse des iodothyrosines).

En présence d'un excès de  $H_2O_2$  secondaire à une stimulation chronique de TSH ou en l'absence d'iode ou de thyrosines comme donneurs exogènes d'électrons, le composé CPD II forme le CPDIII qui à son tour peut former du CPD II (48).

Ce cycle de réaction génère des radicaux libres toxiques pour la cellule thyroïdienne (48).

3. *CADRE,  
MATÉRIEL ET MÉTHODES*

## **3.1. *Le cadre***

Nos travaux se sont déroulés au :

- laboratoire d'histologie de l'Unité de Biologie Humaine de la Faculté des Sciences de la Santé (FSS), sis au champ de foire à Cotonou
- laboratoire de pharmacologie et d'hormonologie de la Faculté des Sciences et techniques sis au champ de foire à Cotonou.

## **3.2. *Le matériel***

### **3.2.1. Matériel animal**

Il s'agit de soixante dix (70) rats albinos de souche Wistar mâles, âgés de 12 semaines pesant en moyenne 150 grammes (extrêmes : 58 et 244 grammes). Ces rats ont été élevés dans l'animalerie du laboratoire de Biologie Humaine de la FSS ; leur nourriture avant l'expérience était composé de son de blé, de poisson fumé, de vitamines, etc.

Au cours de notre expérience, les rats ont été tous exclusivement nourris au son de blé car nous ignorions la teneur en iode du poisson fumé. Les rats ont tous consommé de l'eau distillée.

### **3.2.2. Molécules utilisées et doses administrées**

#### **➤ Le 6 – n - propylthiouracyl**

Nous avons utilisé le 6 – n – propylthiouracyl (Sigma, Switzzeland lot 99H2509, FW 170.2) généreusement fourni par le laboratoire d'histologie de l'Université Catholique de Louvain (UCL, Bruxelles, Belgique) et ce, à raison de 0,25% dans la nourriture des animaux.

➤ **La chloroquine**

La chloroquine a été achetée dans une pharmacie de la place la *Nivaquine 100 mg/2 ml* (RPR Pharma spécialités du laboratoire Rhône – Poulen) ; elle se présente sous forme de soluté injectable à 5% et chaque ampoule contient 100 mg de Chloroquine base sous forme de sulfate, 2,2 mg de sulfite de sodium, 1,5 mg de sulfite de potassium et de l'eau pour préparation injectable.

Nous avons utilisé la dose de 5 mg / kg/ jour de Chloroquine en nous basant sur les doses de mépacrine, son analogue utilisé *in vivo* (2-63), ce qui correspond à environ 1 mg de Chloroquine par rat. La Chloroquine a été au préalable diluée dans de l'eau distillée stérile et administrée par voie intrapéritonéale (ip).

➤ **L'iodure de sodium**

L'iodure de sodium nous a été généreusement fourni par la Direction Nationale des Pharmacies du Bénin.

Dans les campagnes de prophylaxie, la dose d'iode utilisée pour les sujets de plus de 10 ans est de 1g (50). Pour être équivalent, la dose chez le rat de 100 g devrait se situer autour de 0,014 g. Nous avons tenu compte d'un facteur métabolique de 5, ce qui nous fait obtenir pour un rat de 100 g, la dose de 0,071 g soit 71  $\mu\text{g}$ . Nous avons alors administré 100  $\mu\text{g}$  d'iodure de sodium par rat par voie intrapéritonéale.

## 3.3. Les méthodes

### 3.3.1. Groupes expérimentaux

Les soixante dix (70) rats ont été répartis en deux grands groupes (test de validité : 20 rats et expériences en cours : 50 rats). Chacun des groupes a été subdivisé en sous groupes de 5 animaux.

#### 3.3.1.1. Groupe 1 : Test de validité

Pour la validité de notre travail, nous avons reproduit le goitre hyperplasique et son involution selon le protocole connu et éprouvé dans d'autres expériences (43-

54-55-56-57-58-59-60-61). Nous avons constitué deux groupes : le groupe hyperplasie (I<sub>a</sub>) et le groupe involution du goitre (I<sub>b</sub>) :

- **Sous groupe I<sub>a</sub>** : pour obtenir des thyroïdes hyperplasiques dans des délais brefs, nous avons ajouté au régime alimentaire des rats, un antithyroïdien, le 6 – n – propylthiouracyl ou PTU pendant 10 jours (tableau 1).
- **Sous groupe I<sub>b</sub>** : dans ce groupe, les rats ont reçu au préalable un traitement hyperplasique identique à celui du Groupe I<sub>a</sub> suivi d'une injection intra péritonéale d'iodure de sodium pendant 4 jours après ou non une suspension de deux jours de PTU (tableau 1).

### **3.3.1.2. Groupe 2 : Expérience en cours**

Ce groupe comporte trois sous groupes : II<sub>0</sub>, II<sub>a</sub> et II<sub>b</sub>.

- **Sous groupe II<sub>0</sub>** : composé de cinq rats non traités (tableau I).
- **Sous groupe II<sub>a</sub>** : composé de rats soumis à une injection intrapéritonéale de chloroquine pendant 1, 3 et 10 jours ; cette durée de traitement a été basée sur celle du traitement antipalustre chez l'homme (tableau 1).
- **Sous groupe II<sub>b</sub>** : composé de rats soumis à une injection intrapéritonéale de chloroquine pendant 1, 3 et 10 jours, puis une injection intra péritonéale d'iodure de sodium pendant 1 et 4 jours (tableau 1).

Tous les rats ont été sacrifiés 24 heures après la fin du traitement.

### **3.3.2. Dissection**

Les animaux ont été pesés avant la dissection, puis anesthésiés au chloroforme imbibé dans du coton hydrophile. La cage thoracique a été découpée, le ventricule gauche cathétérisé afin de ponctionner 2 ml de sang de sang pour les dosages hormonaux.

La trachée et la thyroïde ont été prélevés en bloc puis pesées. Les deux lobes de la thyroïde ont été disséqués dans du sérum physiologique, séchés sur du papier filtre, pesées et aussitôt fixés dans du formol tamponné à 10 %.

Tableau 1 : Groupes expérimentaux , types et durée des traitements

	Groupe	Type de traitement	Dose et durée du PTU	Dose et durée de la chloroquine	Dose et durée de l'iodure	Durée totale du traitement
<b>Test de validité</b>	I <sub>a</sub>	PTU	10 jours			10 jours
	I <sub>b</sub>	PTU	10 jours		100 µg/j 1 jour	11 jours
		PTU	10 jours		100 µg/j 4 jours	14 jours
		PTU	10 jours*		100 µg/j 4 jours*	16 jours*
<b>Expé- rience en cours</b>	II <sub>0</sub>	Contrôle		sans traitement		0 jour
	II <sub>a</sub>	Chloroquine		1 mg/j 1 jour		1 jour
		Chloroquine		1 mg/j 3 jours		3 jours
		Chloroquine		1 mg/j 10 jours		10 jours
	II <sub>b</sub>	Chloroquine		1 mg/j 1 jour	100 µg/j 1 jour	2 jours
		Chloroquine		1 mg/j 3 jours	100 µg/j 1 jour	4 jours
		Chloroquine		1 mg/j 10 jours	100 µg/j 1 jour	11 jours
		Chloroquine		1 mg/j 1 jour	100 µg/j 4 jours	5 jours
		Chloroquine		1 mg/j 3 jours	100 µg/j 4 jours	7 jours
		Chloroquine		1 mg/j 10 jours	100 µg/j 4 jours	14 jours
Chloroquine			1 mg/j 10 jours	100 µg/j 4 jours	14 jours	

Légende : \* dans ce sous groupe, le PTU a été suspendu pendant deux jours avant l'administration de l'iodure de sodium et les rats ont eu une alimentation identique à celle des autres rats.

Pour analyser les effets des différents traitements, nous avons utilisé des techniques morphologiques, des dosages hormonaux et des analyses statistiques.

### 3.3.3. Techniques morphologiques

Les pièces enrobées à la paraffine ont été débitées en coupes sériées de 5 µm sur un microtome rotatif de marque AO Scientific Instruments 820. Les coupes de thyroïde ont été traitées au PAS (Acide Périodique et réactif de Schiff) qui met en évidence les mucopolysaccharides du colloïde ; elles ont été contre colorées à l'hématoxilline de Harris qui met en évidence les noyaux et les fibres collagènes .

Toutes les coupes ont été observées sur un microscope photonique de marque Olympus BX - 41 muni d'une caméra (JVC, 1/2 pouce) aux grossissements 100 et 400 et les images transférées sur un logiciel de traitement d'images (Adobe Photoshop Image).

### 3.3.4. Dosages hormonaux

Nous avons dosé les hormones thyroïdiennes chez un rat sur les cinq dans chaque sous groupe : la  $T_4$  libre et la TSH à partir des 2 ml de sang prélevé sur du citrate de sodium à 12%.

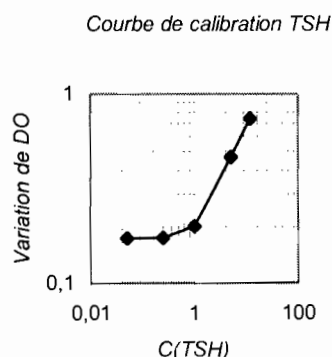
#### 3.3.4.1. Pour le dosage de la TSH

Nous avons utilisé la technique Eurogenetics TSH Elisa. Les standards (c'est à dire, les valeurs des témoins du Kit) sont : 0,50 ; 0,25 ; 1 ; 5 ; 12  $\mu$ UI/ml. Dans cette technique, la lecture a été faite à 450 nm. La valeur de la TSH du rat contrôle a servi de référence (100%).

Ce test a consisté à :

- Fixer le nombre de cupules nécessaires sur la plaque de microtitration.
- Dans chaque cupule, déposer 100  $\mu$ l de standard ou d'échantillon.
- Ajouter dans chaque cupule 100  $\mu$ l de la solution « enzyme conjugué ».
- Incuber la plaque pendant 30 minutes à la température ambiante sous agitation constante de 500 RPM.
- Vider les cupules en retournant la plaque dans un évier. Procéder au lavage des cupules 5 fois à l'eau distillée.
- Déposer dans chaque cupule 75  $\mu$ l de la solution A et 75  $\mu$ l de la solution B.
- Incuber la plaque pendant 30 minutes à la température ambiante.
- Stopper la réaction en ajoutant 50  $\mu$ l de « stopping solution » (2N  $H_2SO_4$ ) à chaque cupule et lire les densités optiques dans les 30 minutes qui suivent.

La courbe d'étalonnage suivante a permis de déterminer la valeur de TSH de



**Figure N° 9 :** Courbe détalonnage avec les logarithmes des DO en ordonnées et les logarithmes de concentrations de la TSH en abscisse



chacun des rats prélevés. (figure N°9).

### **3.3.4.2. Pour le dosage de la T4 libre**

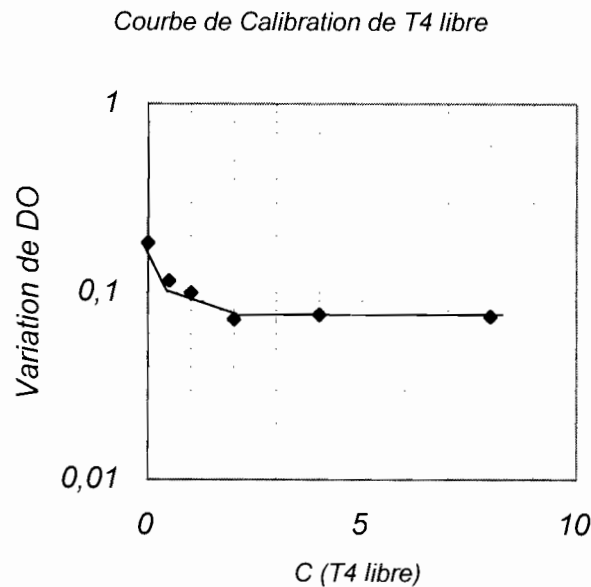
Nous avons utilisé la technique Eurogenetics T<sub>4</sub> Elisa. Les standards (c'est à dire, les valeurs des témoins du Kit) sont : 0 ; 0,5 ; 1,0 ; 2,0 ; 4,0 ; et 8,0 ng/dl.

La lecture a été faite à 450 nm. La valeur la T<sub>4</sub> libre du rat contrôle a servi de référence (100%) .

Ce test a consisté à :

- a) Fixer le nombre de cupules nécessaires sur la plaque de microtitration.
- b) Dans chaque cupule, déposer 25 µl de chaque sérum étalon ou de chaque sérum à doser.
- c) Ajouter dans chaque cupule 100 µl de la solution antigène « specific anti-T4 monoclonal antibody ».
- d) Couvrir la plaque et l'incuber pendant 60 minutes à la température ambiante. Pendant ce temps, préparer la solution « T4-HRP enzyme conjugate » en diluant 100 µl de enzyme conjugate concentré 200 fois dans un flacon de 20 ml de « conjugate dilution buffer ».
- e) Vider les cupules en retournant la plaque dans un évier, puis sur du papier absorbant. Procéder au lavage des cupules 2 fois à l'aide de la solution de lavage diluée au 1/10<sup>ème</sup>. Au premier lavage, la solution de lavage 2 à 3 minutes dans les cupules avant de les vider. Retourner les cupules sur du papier absorbant afin d'éliminer toute la solution de lavage.
- f) Déposer dans chaque cupule 100 µl de solution diluée « T<sub>4</sub>-HRP enzyme conjugate ». couvrir la plaque et l'incuber pendant 10 minutes à la température ambiante.
- g) Procéder au lavage des cupules comme décrit au point e). Cependant effectuer le lavage 4 fois au lieu de 2 fois.
- h) Distribuer 100 µl de solution A et 100 µl de solution B dans chaque cupule.
- i) Incuber 10 minutes à la température ambiante.
- j) Stopper la réaction en ajoutant 50 µl de « stopping solution » et lire les densités optiques dans l'intervalle de 30 minutes après addition de l'acide.

La courbe d'étalonnage suivante a permis de déterminer la valeur de la T<sub>4</sub> libre de chacun des rats prélevés (figure N°10) :



**Figure N° 10 :** Courbe détalonnage avec les logarithmes des DO en ordonnées et les logarithmes de concentrations de la T<sub>4</sub> libre en abscisse

### 3.3.5. Analyses statistiques

Nous avons calculé pour chaque sous-groupe :

- le poids moyen des rats,
- le poids moyen de la thyroïde et
- le poids relatif moyen.

Les résultats ont été exprimés en valeurs moyenne  $\pm$  l'erreur standard. Nous avons utilisé l'analyse des variances pour rechercher les différences entre les effets des traitements.

Nous avons calculé pour chaque rat prélevé :

- la valeur moyenne de la T<sub>4</sub> libre
- la valeur moyenne de la TSH

## 4. *RESULTATS*

## 4.1. Les résultats du test de validité

### 4.1.1. Effets sur le poids de la glande thyroïde

#### 4.1.1.1. Sur le poids absolu de la glande thyroïde

##### a) Groupe $I_a$ : Effets de 10 jours de PTU

Avec le PTU, le poids de la glande thyroïde a doublé et presque triplé au bout de 10 jours comparé à celui de la glande thyroïde des rats contrôles (tableau 2).

##### b) Groupe $I_b$ : Effets de 100 $\mu\text{g}$ d'iode sur la glande préalablement soumise au PTU

L'administration de 100  $\mu\text{g}$  d'iode pendant quatre jours n'a guère modifié l'augmentation du poids absolu de la glande préalablement soumise à 10 jours de PTU (Tableau 2).

Tableau 2 : Poids absolu de la glande thyroïde après 10 jours de PTU et après PTU + 100  $\mu\text{g}$  d'iode

Type de traitement	Poids absolu	DS
Contrôle (n = 5)	0,0180 g	(0,001)
PTU (n = 5)	0,0436 g	(0,006)
PTU + Iode : 4 jours (n = 5)	0,0405 g	(0,003)

Légende : DS = déviation standard

Il n'y avait pas de corrélation entre le poids absolu de la glande et le poids de l'animal ( $r = -2,351341$ ).

#### 4.1.1.2. Sur le poids relatif

Par rapport aux valeurs contrôles, l'analyse du poids relatif n'a pas montré d'augmentation après le traitement au PTU.

L'administration de 100 µg d'iode n'a pas modifié l'augmentation du poids de la glande (tableau 3).

Il n'y a pas de corrélation entre le poids absolu de la glande thyroïde et le poids relatif ( $r = 0,1863$ ).

Tableau 3 : Poids relatif après 10 jours de PTU et après PTU + 100 µg d'iode

Type de traitement	Poids relatif
Contrôle (n = 5)	0,00015
PTU (n = 5)	0,000435
PTU + Iode : 4 jours (n = 5)	0,000552

### 4.1.2. Effets sur la morphologie de la glande thyroïde

#### 4.1.2.1. Groupe I<sub>a</sub> : Effets de 10 jours de PTU

Avec 10 jours de PTU, l'aspect de la glande était celui d'une hyperplasie diffuse : les cellules épithéliales étaient hautes, la lumière folliculaire étroite et contenaient peu de colloïde. Les vaisseaux sanguins étaient dilatés et le tissu interstitiel abondant (figure N°11).

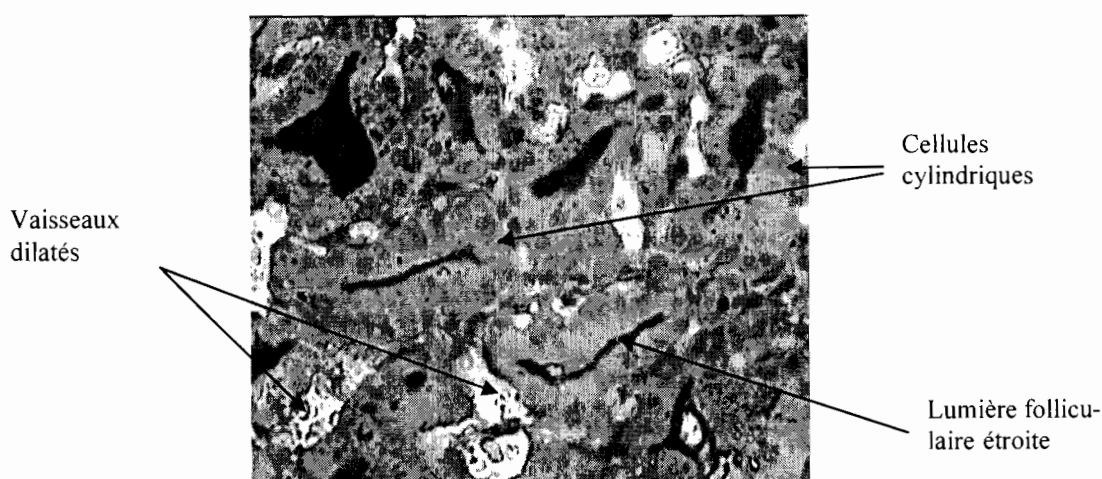


Figure N° 11 : Coupe de la thyroïde d'un rat après 10 jours de PTU (X 400 ; coloration au PAS)

#### 4.1.2.2. Groupe I<sub>b</sub> : Effets de 100 µg d'iode pendant 4 jours sur une glande pré traitée pendant 10 jours avec du PTU

L'administration de 100 µg d'iode pendant quatre jours a entraîné de la nécrose cellulaire et de l'inflammation du tissu interstitiel lorsque le PTU a été suspendu pendant deux jours ; il n'y a pas eu de nécrose dans les cas où les animaux ont été maintenus sous PTU (figure N°12).

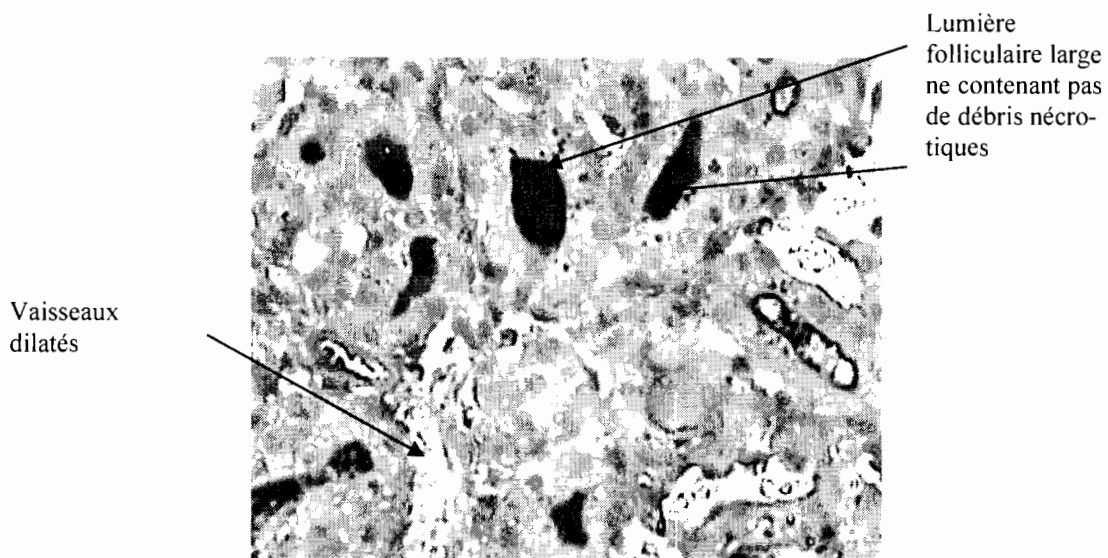


Figure N° 12 : Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100 µg d'iode pendant 4 jours après 10 jours de PTU ; X 400 ; coloration au PAS)  
NB : le rat était maintenu sous PTU

### 4.1.3. Effets sur les paramètres hormonaux

#### 4.1.3.1. Effets du PTU sur la production de T<sub>4</sub> libre

Le PTU a bloqué la production de T<sub>4</sub> libre d'environ 90 % en présence de l'iode administré pendant 1 jour et pendant 4 jours (figure N°13).

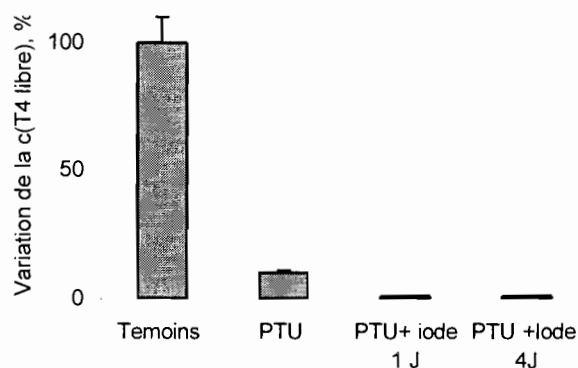


Figure N° 13 : Effets de PTU sur la production de T<sub>4</sub> libre

#### 4.1.3.2. Effets du PTU sur la TSH

Le PTU a provoqué une diminution de la TSH d'environ 40 %. En présence en de l'iode administré pendant 4 jours, la concentration de TSH a augmenté (figure N°14).

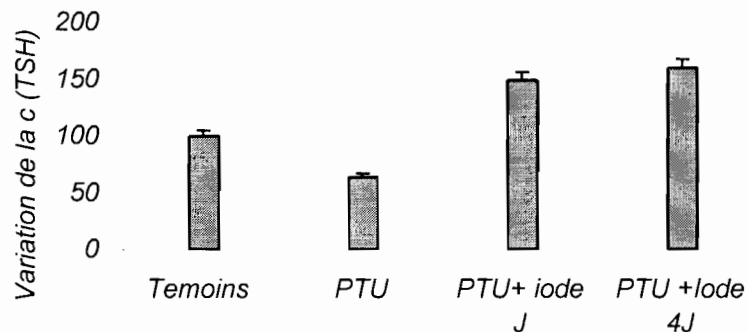


Figure N° 14 : Effets de PTU sur la TSH

## 4.2. Les résultats de l'expérience en cours

### 4.2.1. Effets sur le poids de la glande thyroïde

#### 4.2.1.1. Sur le poids absolu de la glande thyroïde

##### a) Groupe II<sub>a</sub> : Effets d'une injection de 1 mg de chloroquine

Après l'administration de 1 mg de la chloroquine, le poids absolu de la glande thyroïde a doublé lorsque ce produit a été administré pendant 1 jour ; il continue d'augmenter après 3 jours et après 10 jours d'injection (tableau 4).

Tableau 4 : Poids absolu après l'administration de la chloroquine pendant 1j, 3j et 10 jours

Durée du traitement	nombre de rats	Poids absolu	DS
1j	n = 5	0, 035	(0,002)
3j	n = 5	0, 041	(0,002)
10j	n = 5	0, 046	(0,005)

Légende : DS = déviation standard

##### b) Groupe II<sub>b</sub> : Effets de 100 µg d'iode sur une glande pré traitée avec 1 mg de chloroquine

- Après une injection de 100 µg d'iode à un rat préalablement soumis à 1 mg de la chloroquine,
  - o pendant 1 jour, le poids absolu de la glande thyroïde a doublé
  - o pendant 3 jours, ce poids a continué d'augmenter
  - o pendant 10 jours ce poids a continué d'augmenter (tableau 5 et figure N°15).
- Après l'injection de 100 µg d'iode pendant 4 jours, à un rat préalablement soumis à 1 mg de la chloroquine,



- o pendant 1 jour, le poids absolu de la glande thyroïde n'était pas différent de celui où l'iode a été administré pendant 1 jour
- o pendant 3 jours, ce poids a amorcé une diminution, mais est resté supérieur au poids du rat contrôle
- o pendant 10 jours, ce poids est légèrement supérieur à celui où l'iode a été administré pendant 1 jour (tableau 5 et figure N°15).

Tableau 5 : Poids absolu de la glande thyroïde après l'administration de la chloroquine (pendant 1j, 3j et 10 jours) + iode (pendant 1 jour et 4 jours)

	Durée du traitement	nombre de rats	Poids (g)	DS
<b>Chloroquine + iode : 1 jour</b>	1j	n = 5	0,039	(0,002)
	3j	n = 5	0,049	(0,02)
	10j	n = 5	0,044	(0,02)
<b>Chloroquine + iode : 4 jours</b>	1j	n = 5	0,037	(0,003)
	3j	n = 5	0,025	(0,0005)
	10j	n = 5	0,052	(0,004)

Légende : DS = déviation standard

La corrélation entre le poids absolu de la glande thyroïde et le poids de l'animal était négative ( $r = -2,351341$ ).

La figure 15 illustre le poids absolu de la glande thyroïde chez l'ensemble des rats.

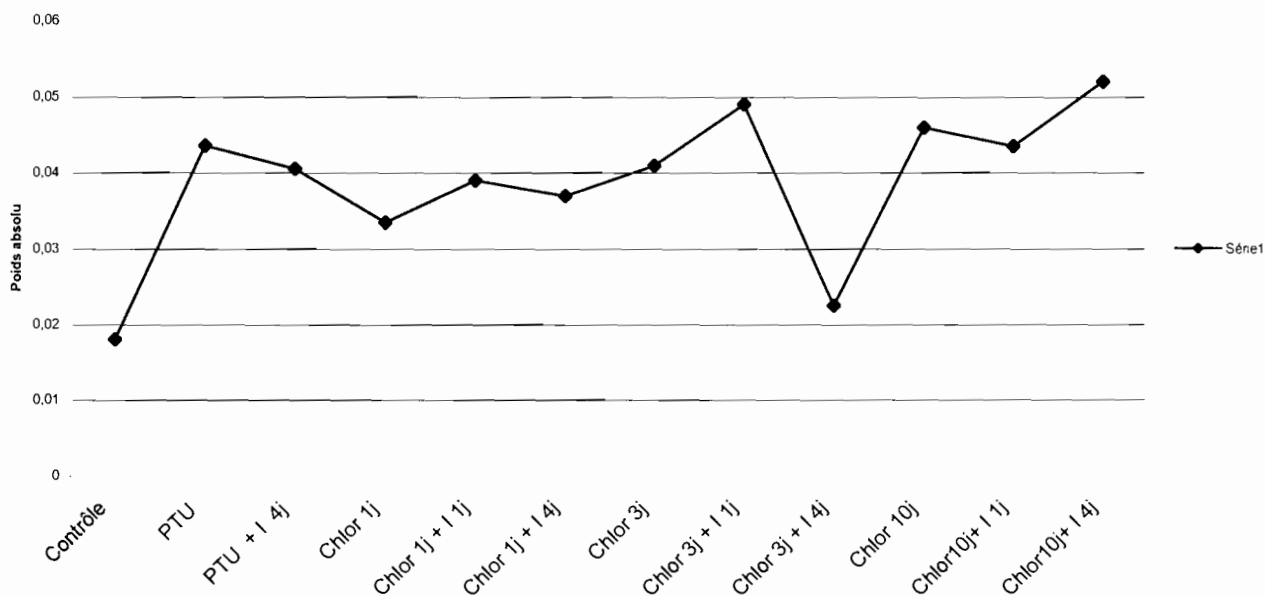


Figure N° 15 : Poids absolu de la glande thyroïde chez l'ensemble des rats

#### 4.2.1.2. Sur le poids relatif

Par rapport aux valeurs contrôles, l'analyse du poids relatif a montré une augmentation après l'administration de chloroquine. L'injection de 100 µg d'iode n'a pas modifié cette augmentation (figure 16).

Il n'y avait pas de corrélation entre le poids absolu de la glande thyroïde et le poids relatif ( $r = 0,1863$ ).

La figure 16 illustre le poids relatif chez l'ensemble des rats.

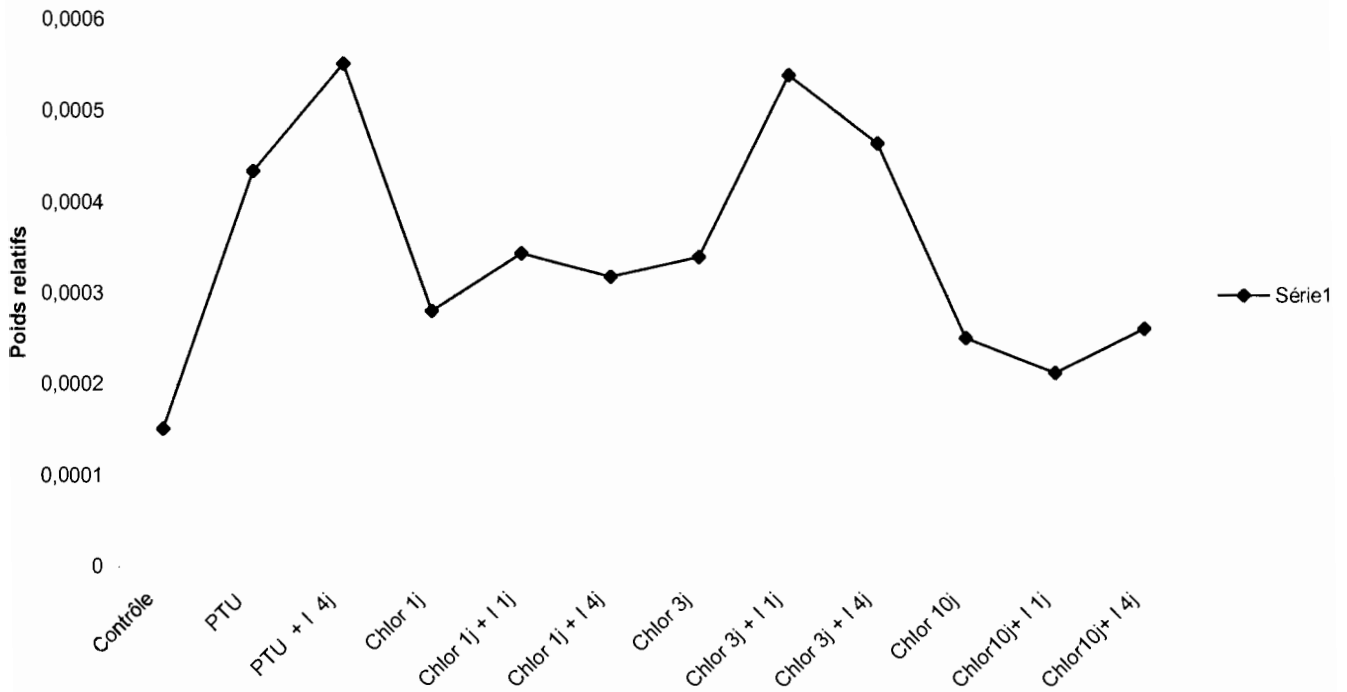


Figure N° 16 : Poids relatif chez l'ensemble des rats

## 4.2.2. Effets sur la morphologie de la glande thyroïde

### 4.2.2.1. Groupe II<sub>a</sub> : Effets d'une injection de 1 mg de chloroquine

- Lorsque la chloroquine a été administrée pendant 1 jour, les larges follicules sont nombreux ; leurs cellules étaient aplaties, comparées à celles des rats contrôles (figure N°17 et figure N°18).
- Lorsque la chloroquine a été administrée pendant 3 jours ou pendant 10 jours, les grands follicules étaient nombreux ; leurs cellules étaient aplaties. Les follicules de petites tailles avaient une assise épithéliale cubique (figure N°19 a et b).

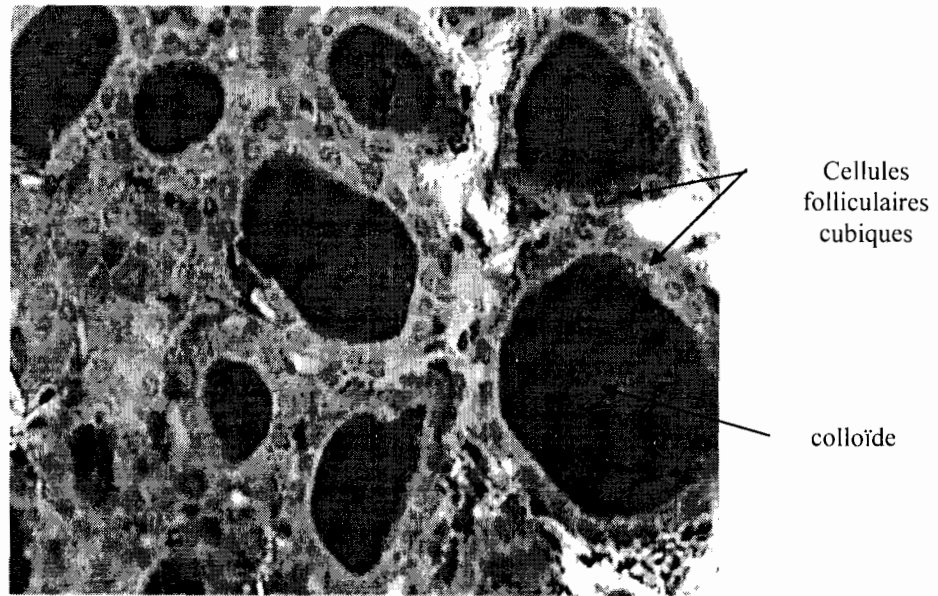


Figure N° 17 : Coupe de la thyroïde d'un rat contrôle (X 400 ; coloration au PAS)

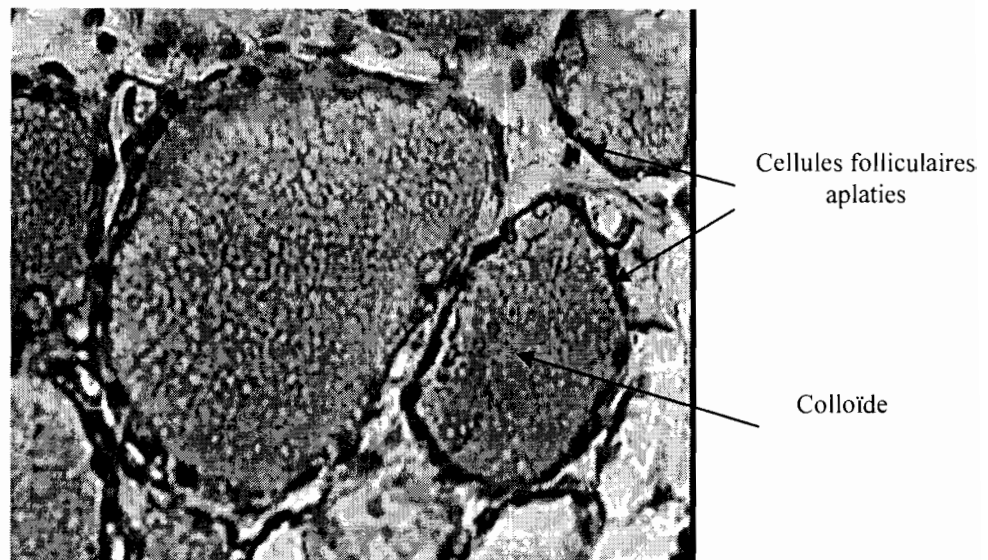


Figure N° 18 : Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu une injection de 1 mg de chloroquine pendant 1 jour (X 400 ; coloration au PAS)

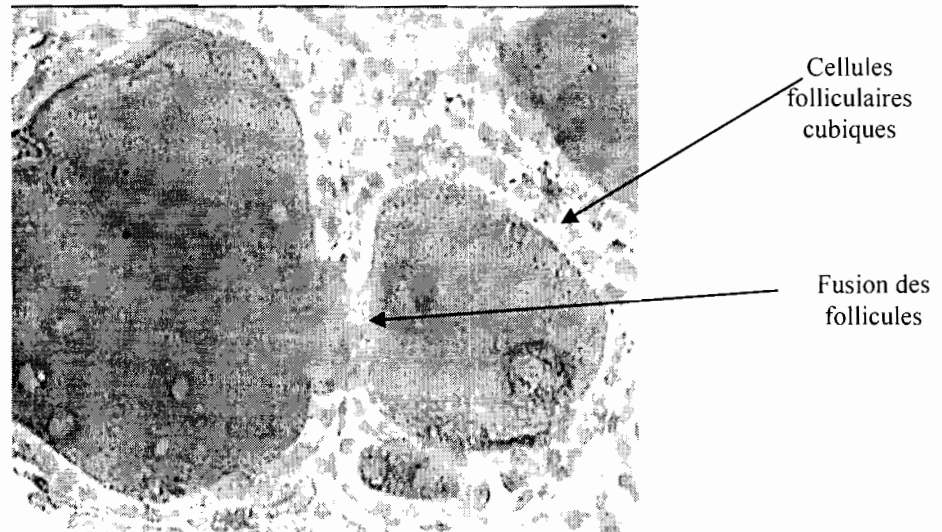


Figure N° 19 a : Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu une injection de 1 mg de chloroquine pendant 10 jours (X 400 ; coloration au PAS)

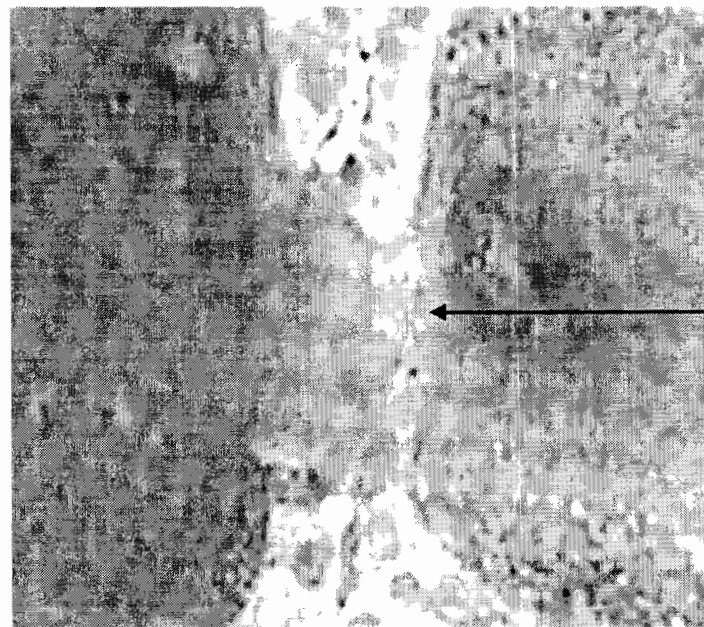


Figure N° 19 b : Zone de fusion folliculaire agrandie  
(1 mg de chloroquine pendant 10 jours ; X 400 ; coloration au PAS)

#### 4.2.2.2. Groupe II<sub>b</sub> : Effets d'une injection de 100 µg d'iode sur une glande pré traitée avec 1 mg de chloroquine

Après une injection de 100 µg d'iode à un rat préalablement soumis à 1 mg de chloroquine :

- pendant 1 jour, on a observé une fusion des grands follicules ; l'assise épithéliale était cubique (figure N°20) ;
- pendant 3 jours, l'assise épithéliale était cubique (figure N°21)
- pendant 10 jours, les follicules étaient remplis de colloïde ; le pôle apical des cellules était irrégulier du fait de la présence d'évaginations de la membrane plasmique (pseudopodes) ; des microfollicules s'étaient formés. Le tissu interstitiel était abondant (figure N°22).

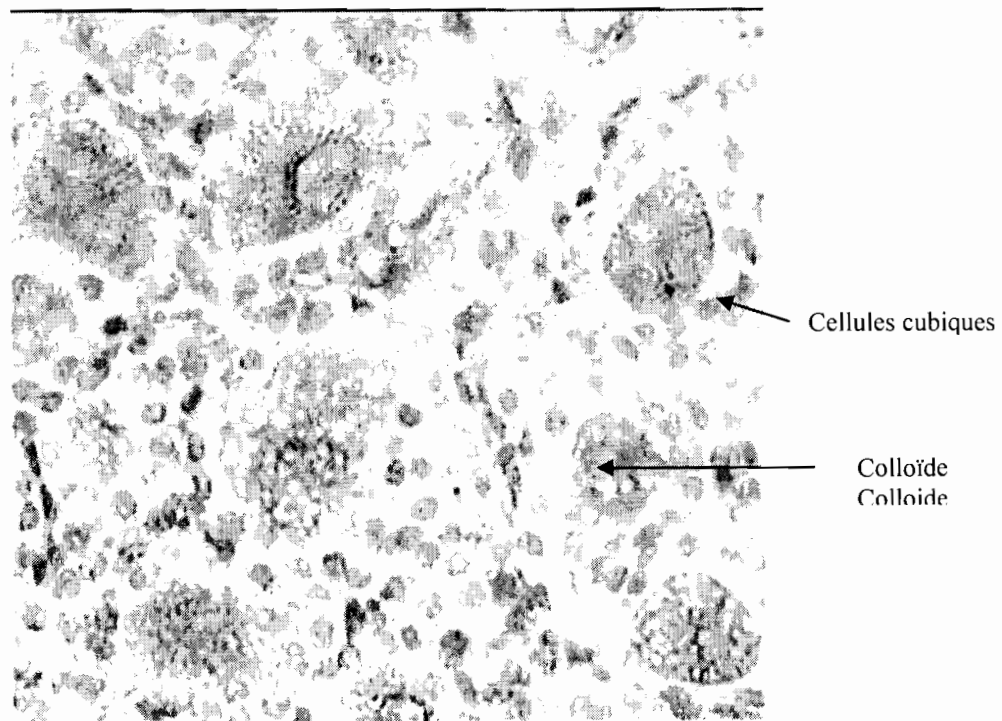


Figure N° 20 : Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100 µg d'iode pendant 1 jour après 1 mg de chloroquine pendant 1 jour (X 400 ; coloration au PAS)

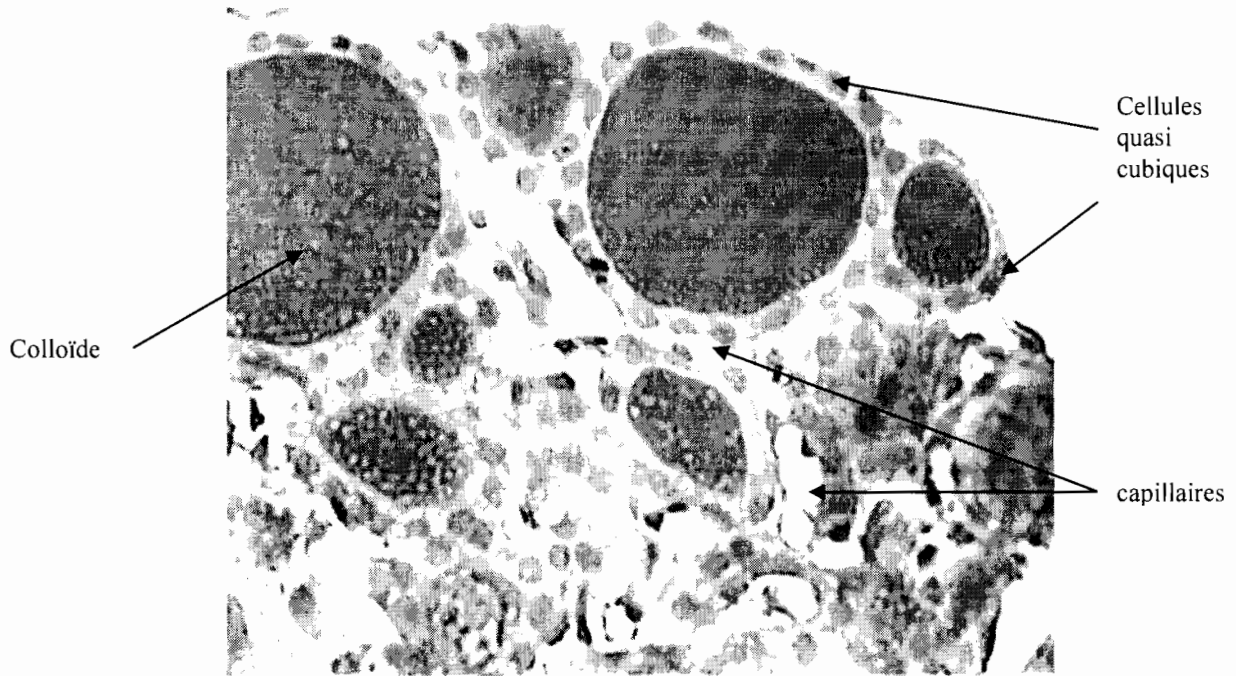


Figure N° 21 : Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100  $\mu$ g d'iode pendant 1 jour après 1 mg de chloroquine pendant 3 jours (X 400 ; coloration au PAS)

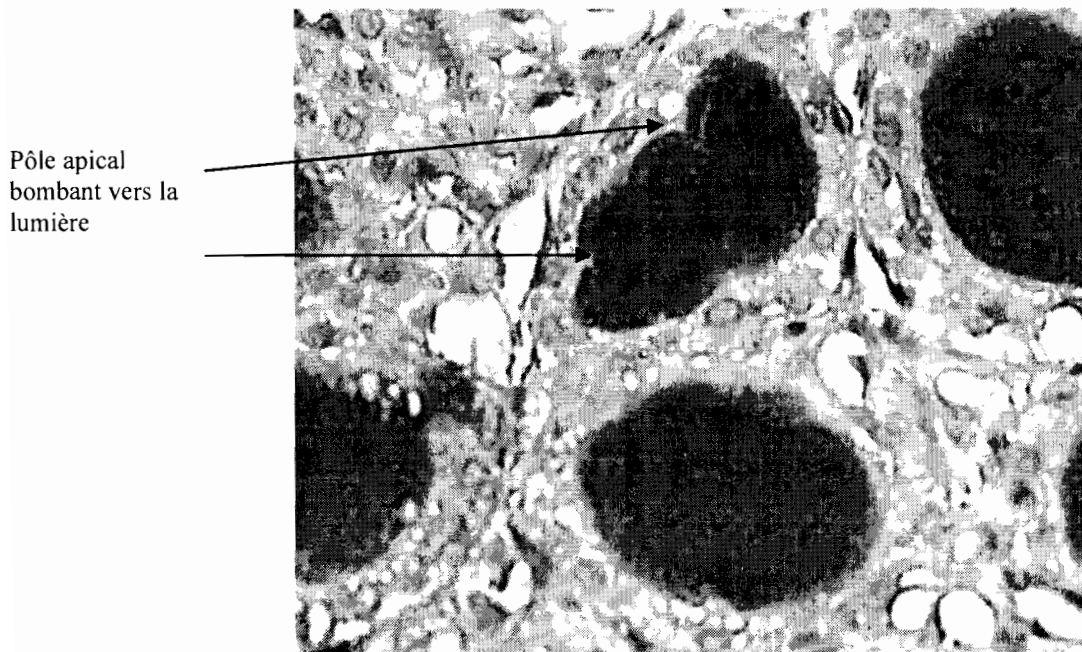


Figure N° 22 : Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100  $\mu$ g d'iode pendant 1 jour après 1 mg de chloroquine pendant 10 jours (X 400 ; coloration au PAS)

#### 4.2.2.3. Groupe II<sub>b</sub> : Effets de 100 µg d'iode pendant 4 jours sur une glande pré traitée avec 1 mg de chloroquine

Après l'injection de 100 µg d'iode pendant 4 jours à un rat préalablement soumis à 1 mg de la chloroquine :

- pendant 1 jour ou pendant 3 jours, l'assise épithéliale était cubique. Des microfollicules étaient apparus ; leurs cavités contenaient du colloïde et elles ne communiquaient pas avec la lumière des follicules.
- pendant 10 jours, les larges follicules étaient abondants ; leurs cellules épithéliales étaient plutôt cubiques ; il existait de nombreuses vacuoles d'endocytose (figures N°23a ; 23b et 23c).

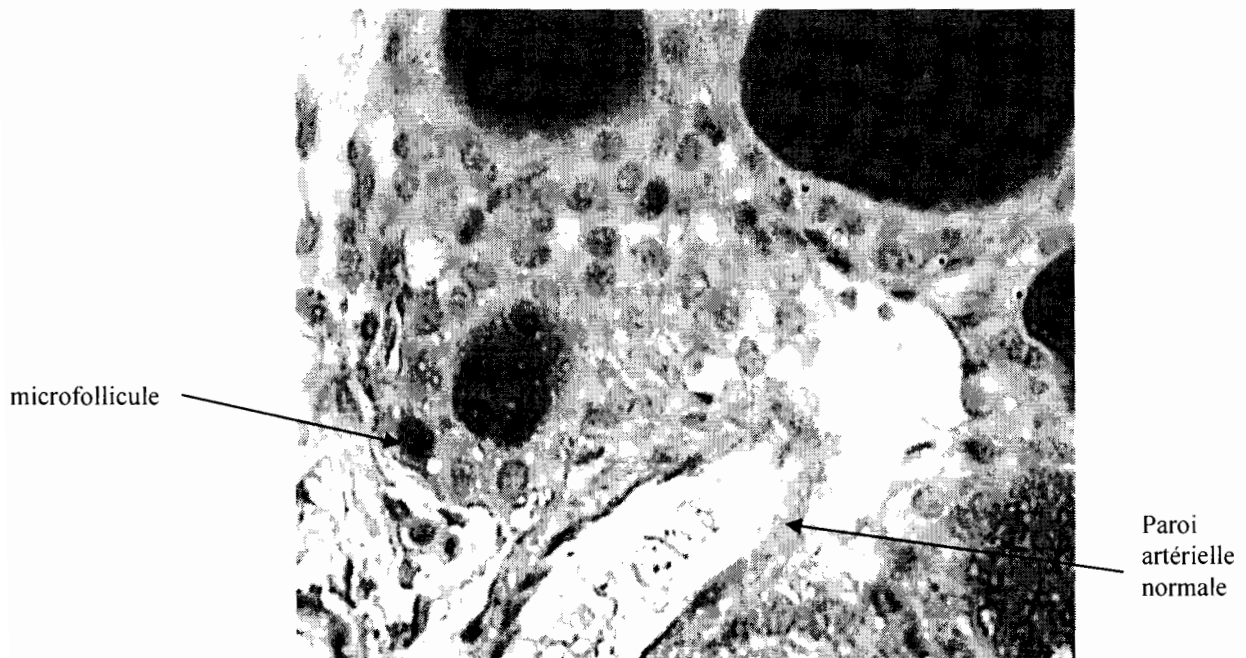


Figure N° 23 a : Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100 µg d'iode pendant 4 jours après 1 mg de chloroquine pendant 10 jours (X 400 ; coloration au PAS)



Vacuoles  
d'endocytose

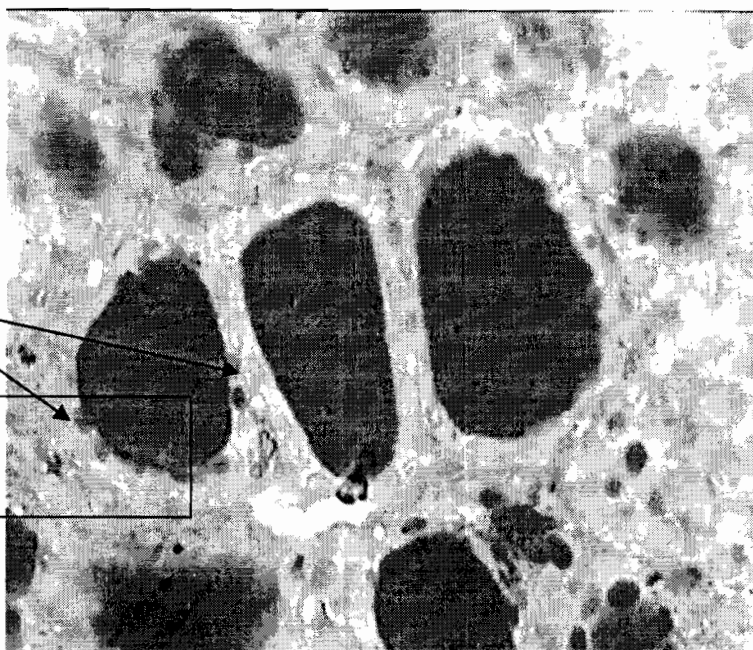


Figure N° 23 b : Coupe de la thyroïde d'un rat ayant reçu 100  $\mu\text{g}$  d'iode pendant 4 jours après 1 mg de chloroquine pendant 10 jours (X 400 coloration au PAS)

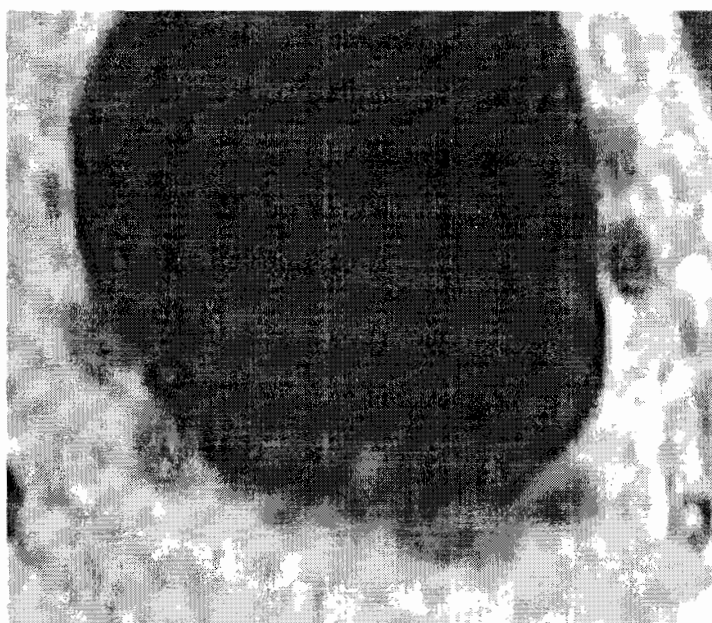


Figure N° 23 c : Zones de vacuoles agrandies (100  $\mu\text{g}$  d'iode pendant 4 jours après 1 mg de chloroquine pendant 10 jours ; X 400 ; coloration au PAS)

## 4.2.3. Effets sur les paramètres hormonaux

### 4.2.3.1. Effet de la chloroquine sur la production de T<sub>4</sub> libre chez le rat

Par rapport aux valeurs contrôles, la chloroquine a entraîné une diminution de la T<sub>4</sub> libre de plus de 90 % à un jour et de plus de 60 % à 10 jours.

L'administration de l'iode n'avait guère varié cette diminution (figure N°24).

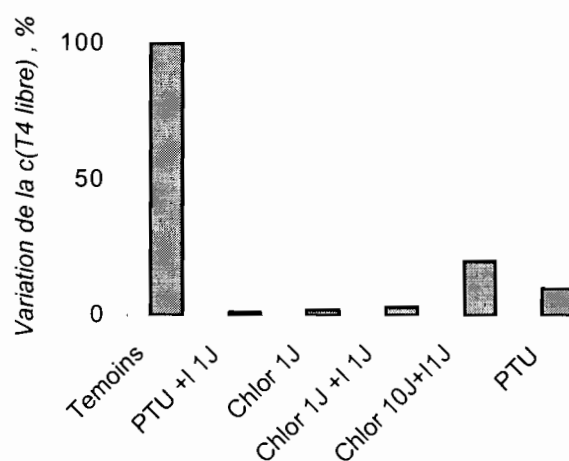


Figure N° 24 : Effets de la chloroquine sur la production de T<sub>4</sub> libre chez le rat

### 4.2.3.2. Effet de la chloroquine sur la TSH chez le rat

Par rapport aux valeurs contrôles, l'administration de chloroquine pendant 1 ou 3 jours n'a pas modifié la concentration de TSH, qu'elle ait été administrée seule ou avant l'administration de l'iode.

Par contre, l'administration de chloroquine pendant 10 jours a induit une stimulation de TSH (figure N°25).

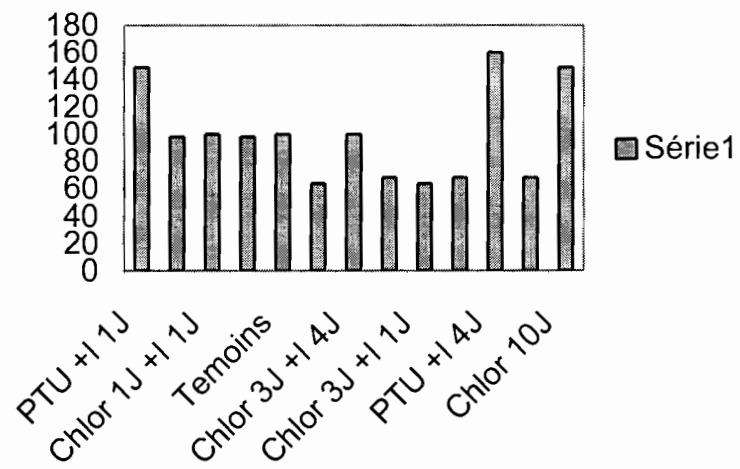


Figure N° 25 : Effets de la chloroquine sur la TSH

## 5. *DISCUSSION*

## A propos du test de validité

Le PTU ou le perchlorate entraînent une hypertrophie de la glande thyroïde, une augmentation du nombre de follicules, une hypervascularisation, une diminution du contenu en iode de la glande associée à un taux bas des hormones thyroïdiennes libres  $T_3$  et  $T_4$  (63).

L'administration du PTU induit la dilatation du réticulum endoplasmique rugueux, de l'appareil de Golgi, le développement de gouttelettes de colloïde et la formation de lysosomes secondaires, dans les vésicules subapicales. Elle bloque la production de la  $T_3$  et de la  $T_4$  et de ce fait, perturbe le fonctionnement de la glande thyroïde (39).

Dans notre étude, l'administration du PTU a induit un goitre hyperplasique : nos résultats sont donc conformes à ceux de la littérature (2-41-42-43-44-45).

En présence de l'iode, l'effet de PTU a été potentialisé, puisque le taux de la  $T_4$  a d'avantage diminué. Ainsi, le mécanisme par lequel le PTU bloque la production des hormones thyroïdiennes n'implique pas directement le symport  $Na^+/I^-$  qui permet à l'iodure d'être activement transporté dans les cellules thyroïdiennes. L'excès de l'iode a dû accentuer l'inhibition de la production des hormones à d'autres niveaux de la synthèse hormonale.

Dans notre étude, l'administration du PTU a dans un premier temps provoqué une diminution de la TSH. Cette diminution n'a pas engendré une augmentation du taux de  $T_4$  libre, ce qui nous amène à suggérer que le PTU agit à d'autres niveaux de la synthèse hormonale. En présence de l'iode, la remontée de la TSH observée peut être due à une stimulation de la production de la TSH au niveau de l'hypophyse.

## A propos de l'expérience en cours

### *Par rapport à la dose de chloroquine administrée et au délai d'obtention du goitre colloïde*

Dans notre étude, le goitre colloïde est apparu après l'injection de 1 mg de chloroquine. Il paraît précoce puisqu'il est apparu d'emblée dès le 1<sup>er</sup> jour de traitement à la chloroquine. Il serait intéressant de savoir si au bout d'un délai plus long ce goitre persiste ou non.

D'autres auteurs ont utilisé chez des rats la chloroquine à la dose de 50 mg/kg par jour, et leur expérience a duré 7, 14 et 21 jours ; ils ont obtenu une diminution des hormones thyroïdiennes  $T_3$  et  $T_4$  mais ils n'ont pas dosé les fractions libres de  $T_3$  et  $T_4$  lesquelles

sont en réalité plus révélatrice de l'état fonctionnel de la glande thyroïde. Pour finir, ces auteurs n'ont pas non plus mentionné les effets éventuels induits sur la glande thyroïde.

Dans le modèle de Many (39), le goitre colloïde a été reproduit au bout d'une longue période de traitement composé d'un traitement goitrigène puissant (LID + PTU) pendant 10 jours, suivi d'un régime riche en iode de (HID ; 10  $\mu$ gl/jour) pendant 40 jours (39). A l'opposé, le goitre colloïde peut être obtenu d'emblée, lorsque l'on injecte de la TSH pendant 4 jours en maintenant un apport iodé normal (47).

#### ***Par rapport aux modifications du poids de la glande thyroïde***

Dans le goitre colloïde décrit dans la littérature, le poids de la glande thyroïde est moindre que celui du goitre hyperplasique, mais supérieur au poids normal (39-48). Dans notre étude, le poids de la glande est supérieur au poids normal et aussi élevé que celui du goitre hyperplasique.

Cette augmentation de poids est probablement due :

- à un déséquilibre entre une endocytose bloquée et exocytose prépondérante de la de la thyroglobuline (48). L'inhibition très précoce de l'endocytose a été suggérée par Many (39) puisque la quantité de thyroglobuline était supérieure à la normale tandis que les quantités glandulaires absolues de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> étaient élevées.
- elle peut traduire en plus, une prolifération cellulaire. Or, la prolifération glandulaire est le symptôme dominant de la goitrigénèse ; elle a principalement été étudiée dans le goitre hyperplasique expérimental induit par une carence iodée ou par l'administration d'antithyroïdiens.
- due à d'autres agents comme les immunoglobulines particulières dirigées contre les récepteurs de la TSH. (64) : comme dans le cas du goitre humain. Ce dernier mécanisme pourrait être également évoqué dans la prolifération cellulaire survenue dans notre étude.

#### ***Par rapport aux modifications de la morphologie de la glande thyroïde***

Le goitre colloïde décrit dans la littérature est formé de larges follicules à épithélium aplati avec une hauteur épithéliale et le volume relatif de l'épithélium réduits ; le volume relatif du colloïde, le rayon moyen des lumières folliculaires et le nombre total des follicules augmentés et le contenu glandulaire en iode 127 significativement accru, de même que la concentration de la thyroglobuline 19S. (39-48). En dépit du fait que dans

notre étude, la hauteur épithéliale, le volume relatif de l'épithélium, le volume relatif du colloïde, le rayon moyen des lumières folliculaires et le nombre total des follicules, la quantité du contenu glandulaire en iode 127 et la concentration de la thyroglobuline 19 S n'ont pu être mesurés, nous avons obtenu des paramètres en faveur d'un goitre colloïde à savoir :

- o de larges follicules à épithélium aplati, ce qui témoigne de l'inhibition de l'endocytose, l'inhibition très précoce de l'endocytose étant essentielle dans la genèse du goitre colloïde
- o la normalisation de l'aspect de la glande à la suite de l'administration de l'iode

Chez le rat, les grands follicules sont nombreux en périphérie de la glande ou au niveau de l'isthme. Leur proportion augmente jusqu'à 80 % chez les animaux âgés de 13 mois (66). Dans notre étude, les rats étaient âgés de 12 semaines au maximum ; nous pouvons émettre l'hypothèse que le nombre élevé des grands follicules observés dans notre étude est lié au traitement par la chloroquine.

Lorsqu'on marque les grands follicules avec de l'iode radioactif, le marquage des grands follicules est léger, contrairement au marquage homogène des follicules chauds (65-67). Ce léger marquage traduit que ceux - ci accumulent très peu l'iode dans le colloïde (67) et ces follicules sont dits alors froids (39). Les cellules folliculaires des follicules froids présentent des signes de la perte de la différenciation cellulaire, comme celles que l'on observe dans les souris naines (68). Dans notre étude, nous n'avons pas évalué le niveau de marquage des larges follicules avec l'iode radioactif ; toutefois, nous pouvons émettre l'hypothèse que la chloroquine induit l'apparition de follicules froids.

Dans notre étude, l'administration de l'iode a provoqué l'apparition des microcavités intraépithéliales qui ne communiquent pas avec la lumière folliculaire principale. Des microcavités ont été également observés dans l'étude de Many (39).

Ces microcavités sont de véritables microfollicules et leur contenu est homogène (39-43). Elles peuvent être formées à partir des modifications d'espaces inter - cellulaires.

### ***Sur le plan hormonal***

Avec la dose de 50 mg/kg de chloroquine par jour certains auteurs ont induit une diminution de la concentration de T<sub>3</sub> de plus de la moitié ; dans leurs expériences, les taux

de T<sub>4</sub> et des TSH sont légèrement modifiés par rapport aux valeurs contrôles (69). Leurs résultats sont donc conformes aux nôtres.

La chloroquine a provoqué une carence en iode et a agit comme un antithyroïdien, ce qui pourrait nous confirmer dans notre hypothèse d'apparition de follicules froids. La carence en iode a été à l'origine de la constitution du goitre ; elle a engendré de sévères modifications en provoquant une hypothyroïdie sévère qui s'est traduite par la chute du taux de la T<sub>4</sub> libre. Cette chute hormonale n'a pas eu d'influence sur la TSH ce qui nous amène à suggérer un effet éventuel sur :

- la stimulation de la production des anticorps antithyroïdiens tels que les anticorps antithyroperoxydases ou anticorps antithyroglobulines
- la formation d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en inhibant la NaDPH oxydase.
- Ces affirmations sont à vérifier scientifiquement.

Dans les conditions de nos manipulations, en présence de l'iode, l'effet inhibiteur de la chloroquine n'a pas été atténué, ce qui nous permet de suggérer que l'effet l'action de la chloroquine sur le fonctionnement de la glande thyroïde ne soit pas hypophysaire, mais plutôt localisée sur ou dans les thyrocytes.

### ***Les mécanismes probables mis en jeu***

Différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer la genèse du goitre colloïde : les changements de sécrétion de la TSH associés ou non à une certaine sensibilité des cellules, l'irrégularité de la supplémentation iodée et le déséquilibre entre l'exocytose prépondérante et l'endocytose bloquée (48). Dans notre étude, nous n'avons mesuré ni les quantités glandulaires de thyroglobuline, ni celles de la T<sub>3</sub> et de la T<sub>4</sub>.

Deux sites d'action de la chloroquine sont connus : la voie de la phospholipase A<sub>2</sub> et celle de l'inositol 1-4-5 triphosphate.

- Dans la voie de la phospholipase A<sub>2</sub>, il a été démontré que la chloroquine inhibe l'activité de la phospholipase A<sub>2</sub> dans les plaquettes sanguines ; la chloroquine inhibe aussi la libération de l'acide arachidonique (AA) à partir des membranes phospholipidiques (4). Etant donné que dans notre expérience, l'administration de l'iode sur une glande prétraitée par la chloroquine n'a pas entraîné de nécrose, nous pouvons déduire qu'il n'y a pas eu de formation d'iodo-lipide puisque l'apparition de la nécrose nécessite la production de radicaux libres et donc de la lipidoperoxydation.



- Dans la voie de l'inositol 1-4-5 triphosphate, il a été démontré que la chloroquine inhibe l'augmentation de calcium induite par la stimulation du récepteur  $IP_3$  en bloquant la liaison de l' $IP_3$  à son récepteur (5). Or, l'activité de la NaDPH oxydase est calcium dépendant ; elle est déterminante dans la production de  $H_2O_2$  nécessaire pour la formation des hormones thyroïdiennes.

Au vu de ces analyses, nous proposons les mécanismes d'action de la chloroquine sur les thyrocytes (figure N° 26).

PHOSPHOLOIPIDES MEMBRANAIRES

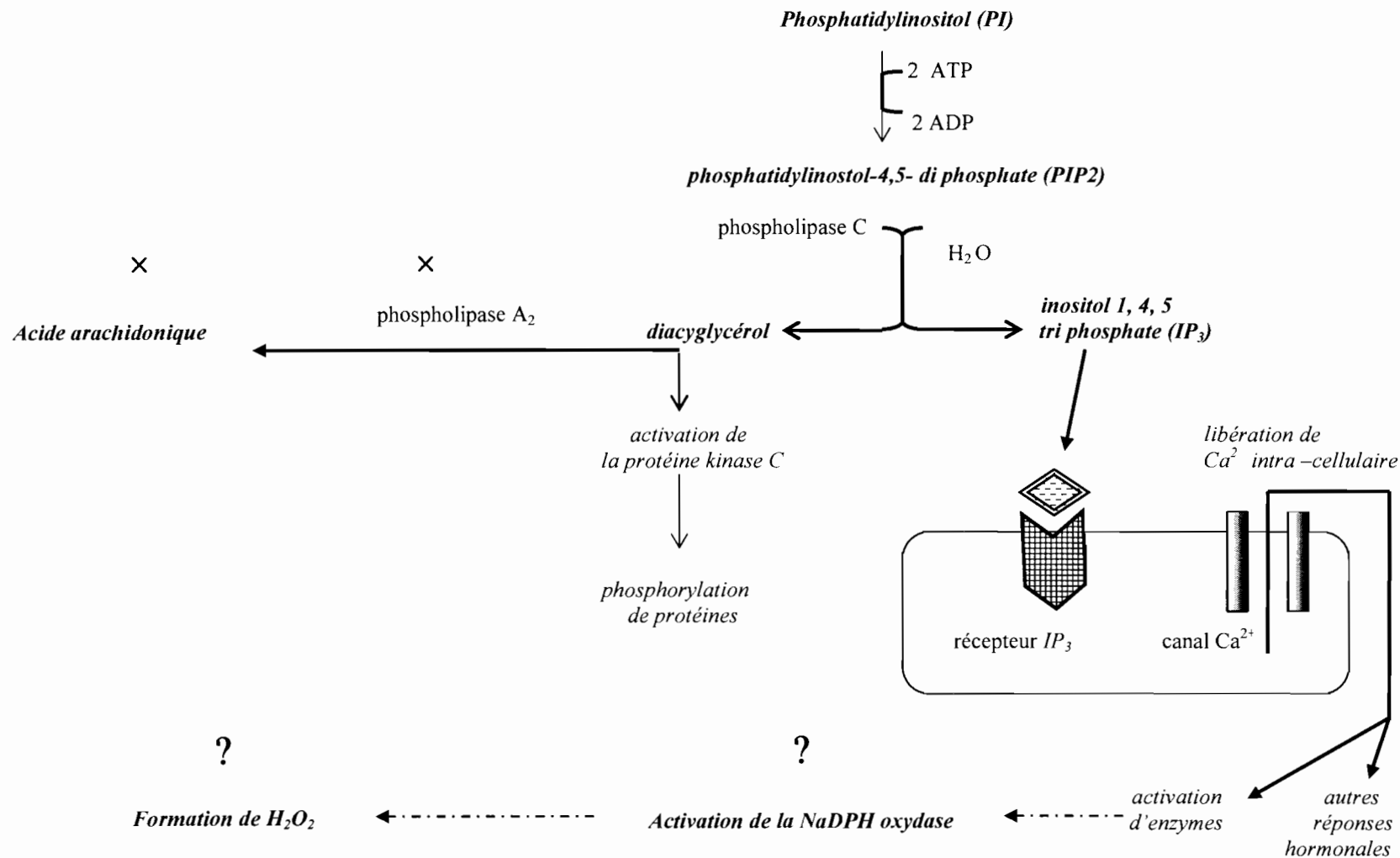


Figure N° 26 : Hypothèse de mécanisme d'action de la chloroquine (tiré et adapté de Lehninger LA, Nelson LD et Cox MM ; 1993 ; page 257)

## *6. CONCLUSIONS*

Dans les conditions de nos manipulations, l'administration de 1 mg de chloroquine a induit le goitre colloïde chez le rat Wistar ; l'administration de 100 µg d'iode a restauré la morphologie de la glande. Nos résultats sont alarmants si l'on sait l'étendue de l'ingestion de chloroquine dans les zones d'endémie palustre. Ils soulèvent d'autres questions chez l'homme :

- les individus ayant consommé de la chloroquine deviennent – t- ils porteurs d'un goitre colloïde ?
- dans quelles mesures / conditions, les individus ayant consommé de la chloroquine deviendront porteurs de goitre colloïde ?
- quels sont les mécanismes qui induisent ou contraire protègent les individus ayant consommé de la chloroquine contre l'apparition du goitre colloïde ?
- à partir de quelles doses la chloroquine engendrerait –elle un goitre colloïde ?
- si le goitre colloïde apparaissait dans les suites immédiates de la consommation de la chloroquine, qu'advient-il à long terme ?
- etc.

Notre étude ouvre d'autres perspectives de recherche. Nous proposons à son terme de :

***Poursuivre l'étude sur le plan expérimental :***

- en variant les doses de chloroquine utilisées afin de rechercher si l'apparition du goitre colloïde est liée à la dose (0,1 mg versus 10 mg de chloroquine)
- en étudiant les effets à long terme afin de rechercher si le goitre colloïde s'aggrave ou involue systématiquement avec le temps (sacrifier les rats 1 mois et 3 mois après l'arrêt de la chloroquine)
- en reproduisant plusieurs cycles de goitre colloïde intercalés avec des traitements iodés pour simuler ce qui se passerait probablement chez l'être humain avec les variations d'ingestion d'iode entre différentes prises de chloroquine
- en analysant d'autres variables telles que : la hauteur épithéliale, le volume relatif de l'épithélium, le volume relatif du colloïde, le rayon moyen des lumières folliculaires et le nombre total des follicules, la quantité du contenu glandulaire en iode <sup>127</sup> et la concentration de la thyroglobuline <sup>19S</sup>

- en recherchant la présence d'anticorps antithyroglobuline, antithyroperoxydase et antirécepteurs TSH dans le sérum et dans la glande
- évaluer l'activité de la NaDPH oxydase en présence de la chloroquine.

***Poursuivre l'étude sur le plan humain***

- en dosant les hormones thyroïdiennes et la TSH chez les patients avant et après le traitement à la chloroquine afin de vérifier si cette drogue induit ou non des perturbations thyroïdiennes

***Vulgariser ces résultats afin de rechercher ou de susciter par des chercheurs intéressés, la poursuite des travaux*** à cause des implications thérapeutiques qu'ils pourraient éventuellement engendrer.

*7. REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES*

1. SINDER C UNDERWOOD E A (1962) : - A short history of medicine. Oxford University Press. London
2. GANGBO F 1990) : - Rapport sur trois ans de formation pédagogique et scientifique en histologie. Rapport déposé en vue de l'obtention du Diplôme d'Etudes Spéciales en Sciences Médicales (orientation histologie). Bruxelles ; Belgique.
3. LAUFE LE, SOKAL DC, COLE LP, SHOUBE D ET SCHENKEN RS (1996) : - Phase I prehysterectomy studies of transcervical administration of quinacrine pellets ; Contraception ; 54 : 181 - 186
4. XIAO YF, ZEIND A, KAUSHIK V, PERREAULT-MICALE CL et MORGAN JP (2000) : - Mechanism of cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> currents by the phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor mepacrine; European J Pharmacol ; 399 : 107 - 116
5. STATISTIQUES SANITAIRES (2000) : - Ministère de la Santé Publique ; Cotonou ; Bénin
6. GENTILINI M (1993) : - Médecine tropicale ; 5ème édition. Flammarion; pages 99 – 122
7. NOSAL R, JANCINOVA V ET PETRIKOVA M (1995) : - Chloroquine inhibits stimulated platelets at the arachidonic acid pathway; Tromb Res ; 77 (6) : 531 - 542
8. MISRA UK, GAWADI et G PIZZO SV (1997) : - Chloroquine, Quinine and Quinidine inhibit calcium release from macrophages intracellular stores by blocking inositol 1,4,5 – triphosphate binding to its receptor; J cell Biochem ; 64 : 225 - 232
9. STEVENS A ET LOWE J (1977) : - Histologie Humaine ; 2<sup>ème</sup> édition ; De Boeck Université ; 408 pages
10. MARIEB E (1999) : - Anatomie et Physiologie Humaines ; De Boeck Université ; 1194 pages
11. JAMIESON JD et PALADE GE (1967a) : – Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cells. I. Role of the peripheral elements of the golgi complex. J Cell Biol ; 34, 577-596
12. JAMIESON JD et PALADE GE (1967b) : – Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cells. II. Transport to condensing vacuoles and zymogen granules. J Cell Biol ; 34, 597-615
13. JAMIESON JD et PALADE GE (1968a) : – Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cells. III. Dissociation of intracellular transport from proteins. J Cell Biol ; 39, 580-588

14. JAMIESON JD et PALADE GE (1968b) : – Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cells. IV. Metabolic requirement. *J Cell Biol* ; 39, 589 – 603
15. BJORKMAN U, EKHOLM R et DENEFF JF (1981) : - Cytochemical localisation of hydrogen peroxide in isolated thyroid follicles. *J Ultrastruct Res* ; 74 : 105 – 115
16. WOLFF J (1964) : - Transport of iodide and others anions in the thyroid gland ; *Physiol Rev* : 44 – 90
17. WOLFF J (1969) : - Iodide goiter and pharmacologic effects of excess iodide : *Am J Med* ; 47 : 101 – 124
18. SCHNEIDER PB (1964) : – Thyroidal iodine heterogeneity : last come-first served system of iodine turnover. *Endocrinol* ; 74, 973-980
19. VAN DEN HOVE - VAN DEN BROUCKE MF, SALVATORE G et DE VISSER M (1977) – Selectivity of thyroglobulin endocytosis. *Ann Endocrinol* ; 38, 47A
20. ERICSON L, RING KM et ÖFVERHOLMT (1983) : – Selective macropinocytosis of thyroglobulin in rat thyroid follicles. *Endocrinology*; 113, 1746-1753
21. MARIÉ N E (2001) : - *Physiologie Humaine* ; 2<sup>ème</sup> édition ; De Boeck Université ; 2001 ; 542 pages
22. CORNELL JS et PIERCE JG (1973) : – The subunits of human pituitary thyroid-stimulating hormone. Isolation, properties and composition; *J Biol Chem*; 248; 4327-4333
23. HOLMES SD, DIRMIKIS SM, MARTIN TJ et MUNRO DS (1978) : – Effects of human thyroid-stimulating hormone and immuno-globulins on adenylyl cyclase activity and the accumulation of cyclic AMP in human thyroid membranes and slices. *J Endocrinol* ; 79, 121-130
24. DERE W H et RAPOPORT B : (1986) : - Control of growth in cultured rat thyroid cells. *Mol Cell Endocrinol* : 44 : 195 – 199;
25. DUMONT JE, ROGER P, SERVAIS P, GERARD C, LAMY F, LECOCQ R, VAN HEUVERSWIJN B, VAN SANDE J, VASSART G et MOCKEL J (1985) : - Regulatory networks involved in the control of thyroid follicular cell function, proliferation and differentiation : the model of the dog thyroid. In *thyroglobulin : the prothyroid hormone*. Eggo MC et Burrow GN. Eds Raven pres, New York ; 283-296
26. LEHNINGER LA, NELSON LD ET COX MM (1993) : - *Principes de Biochimie* ; 2<sup>ème</sup> édition. Flammarion ; 1035 pages
27. VAN SANDE J et DUMONT JE (1973) : – Effects of thyrotropin, prostaglandin E1 and iodide on cyclic 3',5'-AMP concentration in dog thyroid slices. *Biochem Biophys Acta* ; 313 : 320 - 328



28. UTSUMI M, MAKIMURA H, TATEIWA M, SAKODA M et BABA S (1977) : – Effects of thyroxine and cold exposure on hypothamic THR levels in rat with various pituitary thyroid states. *Endocrinol Jpn* ; 24 : 537-543
29. MELANDER A, SUNDLER F et WESTGREN U (1975) : – Sympathetic innervation of the thyroid : - variation with species and age. *Endocrinol* ; 96 : 102 - 106
30. DELANGE F (1994) : – The disorders induced by iodine deficiency : - Thyroid ; 4 : 107-128
31. HETZEL BS et PANDAV CS (1994) : - SOS for a billion : The conquest of iodine deficiency disorders. Delhi : Oxford University Press ; pages 1- 466
32. BENMILOUD M, BACHTARZI H, CHAOUKI ML (1983) : - Public health and nutritional aspect of endemic goitre and cretinism in Africa. In : Delange F, Ahluwalia R, editors. Cassava toxicity and thyroid research and public health issues. Ottawa : International Development Research Centre ; pages 49-54
33. KOPCHUPILLAI N, RAMALINGASWAMI V, STANBURY JB (1980) : - Southeast Asia. In : Stanbury JB, Hetzel BS, editors. Endemic goiter and endemic cretinism. New York : Willey et Sons ; pages 101-121
34. MEDEIROS-NETO GA et DUNN JT (1980) : - Central and South America. In : Stanbury JB, Hetzel BS, editors. Endemic goiter and endemic cretinism. New York : Willey et Sons ; pages 3 – 29
35. MARINE D (1924) : - Etiology and prevention of simple goiter. *Medecine* ; 3 : 453-479
36. STUDER H, KOHLER H et BURGI H (1974) : – Iodine deficiency. In : Handbook of physiology, section 7. Endocrinology. Greep R O et Astwood E B (eds), Washington, D C, American physiological society ; 3 : 303 – 328
37. PEREZI NE (1986) : - Etude des facteurs étiologiques du goitre endémique dans la région de KARA AU Togo. Analyse de la fonction thyroïdienne. Recherche d'une prévention. Thèse. Université des Sciences et techniques du Languedoc. Montpellier France
38. MACHIA V, BATES et RW PASTA I (1967) : - The purification and properties of a thyroid stimulating factor isolated from *Clostridium perfringens*. *J Biol Chem* : 242 : 3726 – 3730
39. MANY MC (1987) : - Le goitre nodulaire expérimental. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade d'Agrégé de l'Enseignement Supérieur ; Université Catholique de Louvain ; 213 pages.
40. VIATEAU PONCIN J (1992) : - Echographie thyroïdienne ; Edition Vigot ; 138 pages
41. DENEJF J-F, HAUMONT S, CORNETTE C et BECKERS C (1981) : – Correlated functional and morphometric study of thyroid hyperplasia induced by iodide deficiency. *Endocrinol* ; 108, 2352-2357

42. MAHMOUD I. (1986) : – Toxic effects of iodide and iodized oil on mouse hyperplastic goiter. Thèse de doctorat en sciences médicales ; UCL
43. MANY MC, DENEFF JF, GATHY P et HAUMONT S (1983) : – Morphological and functional changes during thyroid hyperplasia and involution in C3H mice : evidence for folliculoneogenesis during involution. *Endocrinology* ; 112, 1292-1301
44. MANY MC, DENEFF JF, HAMUDI S et HAUMONT S (1986) : – Increased follicular heterogeneity in experimental colloid goiter produced by refeeding iodine excess after thyroid hyperplasia. *Endocrinology* ; 118, 637-644
45. GANGBO F (1985) : – L'involution de l'hyperplasie thyroïdienne par le lipiodiol chez la souris ICR. Thèse de doctorat en médecine ; Cotonou ; Bénin
46. GREER MA, STUDER H, KENDALL JW (1967) : - Studies on the pathogenesis of colloid goiter. *Endocrinol* ; 81:623-632
47. GERBER H, STUDER H, CONTI A, ENGLER H, KOHLER H et HAEBERTI A (1981) : - Reaccumulation of thyroglobulin and colloid in rat and mouse thyroid follicle during intense thyrotropin stimulation. A clue to the pathogenesis of colloid goiters. *J Clin Invest* ; 68: 1338-1347
48. DENEFF JF, MANY MC ET VAN DEN HOVE MF (1996b) : - Iodine-induced thyroid inhibition and cell necrosis: two consequences of the same free-radical mediated mechanism? *Moll Cell Endocrinol* ; 12: 101-103.
49. CLEMENTS FW, GIBSON HB, HOWELER-COY JF (1970) : - Goitre prophylaxis by addition of potassium iodate to bread : Experience in Tasmania. *Lancet* ; 489-492
50. THILLY CH, DELANGE F, GOLDSTEIN GOLLAIRE J et ERMANS A M (1973) : - Endemic goiter prevention by iodized oil. A reassessment ; *J Clin Endocrinol* ; 36 : 1196 - 1204
51. INGENBLEEK Y, JUNG L et FERARD G (2000) : - Brassiodol : A New iodised oil for eradicating endemic goiter. *The journal of Trace Element in Experimental Medicine*; 13 : 85 – 96
52. CAO XY, JIANG XM, KAREEM A, DOU ZH, RAKEMAN MA, ZHANG ML, et al. (1994) : - Iodination of irrigation water as a method of supplying iodine to a severely iodine-deficient population in Xinjiang, China. *Lancet* ; 344 : 107-110
53. GUERBET A, GIBAUD A, TILLY G, JUSSOT R (1965) : - Monoiodostéarate d'éthyle, préparation à caractères analytiques. *Ann Pharmacol Fr* ; 23 : 663-671
54. HAMUDI S et DENEFF JF (1983) : – Connective tissue changes during thyroid hyperplasia and involution. *Ann Endocrinol* ; 44, 23A
55. FOLLIS RH (1984) : – Further observations on thyroiditis and colloid accumulation in hyperplastic thyroid glands of hamsters receiving excess iodine. *Lab Invest* ; 13, 1590-1599

56. MAHMOUD I, MANY MC et DENEJF JF (1984) : – Organified iodine in excess is toxic for hyperplastic thyroid cells. *Ann Endocrinology* ; 45, 79A
57. MAHMOUD I, COLIN I, MANY M C et DENEJF JF (1986a) : – Direct toxic effect of iodine in excess on iodine-deficiency thyroid glands : epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation. *Exp Mol Pathol* ; 44, 259-271
58. MAHMOUD I, GANGBO F, MANY MC et DENEJF JF (1986b) : – Iodized oil administration induces follicular and vascular lesions in mouse hyperplastic thyroid gland. In : *Frontiers in thyroïdology*. Medeiros-Neto G, Gaitan E (eds). Plenum Medical, New York ; 2 : 967-970
59. BAGCHI N, SCHIVERS B et BROWN T R (1985) : – Studies on the mechanism of acute inhibition of thyroglobulin hydrolysis by iodine. *Acta Endocrinol*; 108, 511-517
60. HAMUDI S (1986) : – Involution of thyroid hyperplasia. Thèse de doctorat en science médicales ; Bruxelles ; UCL
61. DENEJF JF, MANIRATUNGAS, GERARD AC et MARY MC (1996a) : - What could mice tell us about goiter or other benign thyroid diseases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* ; 104 Suppl 3.
62. FOLLIS RH (1959) : - Thyroiditis resulting from administration of excess iodine to hamsters with hyperplastic goiters. *Proc Soc Exp Biol Med* ; 102: 425-429
63. BEN HAMIDA F, SOUSSIA L, GUERMAZI F, REBAI T, ZEGHAL N (2001) : - Propylthiouracil and perchlorate effects on thyroid function in young and lactating mice. *ANN Endocrinol* ; 62 (5) : 446 - 453
64. KOHN LD, CHAN J, STANTISTEBAN P, ISOZAKI O, SHIFRIN S et GROLLMAN E (1986) : - Nature of thyroid autoantigens : The TSH receptor. *Endocrinol Invest* : 9; Supply ; 3 : 58
65. WOLLMAN SH WODINSKY L (1955) : - Localisation of protein – bound 1131 in the thyroid gland of mouse. *Endocrinol*; 56 : 9 – 20
66. STUDER H, FORSTER R, CONTI A , KOLHER H HAEBERLI A ET ENGLER H (1978) : - Transformation of normal follicles into thyrotropin refractory “cold” follicles in aging mouse thyroid gland. *Endocrinol* ; 102 : 1576 - 1586
67. STUDER H, FORSTER R, CONTI A, KHOLER H, HAEBERK A et ENGLER H (1972) : - Transformation of normal follicles into thyrotropin refractory “cold” follicles in aging mouse thyroid gland. *Endocrinol*; 102 : 1576 - 1588
68. LOEWENSTEIN JE et WOLLMAN SH (1970) : – Mechanisms for abnormal slow release of some thyroid radioiodide : an autoradiographic study. *Endocrinol* ; 87, 143-150

69. DENEFF J-F, CORDIER AC, HAUMONT S et BECKERS C (1980b) : – The influence of thyrotropin and growth hormone on thyroid gland of the hereditary dwarf mouse : a morphometric study. *Endocrinol* ; 107, 1249-1257
70. HURST NP, FRENCH JK, BELL AL, NUKI G, O'DONNELL ML, BETTS WH et CLELAND LG (1986) : - Different effects of mepacrine, chloroquine and hydroxychloroquine on superoxide anion generation, phospholipid methylation and arachidonic acid released by blood monocytes ; *Biochem Pharmacol*; 35 (18): 3083 - 3089

# *RESUME*

## Résumé

La chloroquine est un produit médicamenteux similaire à la mépacrine ; or la mépacrine a induit un goitre colloïde chez la souris ICR normale. Etant donnée l'énorme consommation de la chloroquine dans les pays d'endémie palustre et qu'aucune étude n'a mentionné s'il existait un lien entre l'administration de la mépacrine et le goitre, ni entre l'administration de la chloroquine et le goitre chez l'homme, notre travail a étudié les effets induits par la chloroquine sur la thyroïde normale et les effets induits par un excès d'iode à la suite d'un pré-traitement à la chloroquine.

Méthodologie : Nous avons administré de la chloroquine pendant 1, 3 et 10 jours à un groupe de rats Wistar; un deuxième groupe a reçu le même traitement et 100 µg d'iode pendant 1 et 4 jours. Les rats ont été sacrifiés 24 heures après l'arrêt du traitement ; la thyroïde a été prélevée et traitée en paraffine selon les méthodes histologiques classiques ; 2 ml de sang a été ponctionné dans le cœur pour les dosages de la T<sub>4</sub> libre et de la TSH selon la technique Eurogenetics Elisa.

Résultats : l'administration de 1 mg de la chloroquine pendant 1 jour, 3 jours ou 10 jours a entraîné une augmentation du poids absolu de la glande thyroïde. Cette augmentation n'est pas modifiée lorsqu'on a administré dans un deuxième temps 100 µg d'iode pendant 1 jour ou pendant 4 jours.

Le goitre colloïde est apparu dès le 1<sup>er</sup> jour de l'administration de 1 mg de la chloroquine chez les rats. A partir du 3<sup>ème</sup> jour, les grands follicules à cellules aplaties étaient plus nombreux. L'administration de 100 µg d'iode a restauré la forme et la fonction des glandes puisque les cellules sont devenues cubiques et contenaient de nombreuses vacuoles d'endocytose.

La chloroquine a entraîné une diminution très marquée de la T<sub>4</sub> libre qui n'est guère modifiée par l'administration de 100 µg d'iode. Elle a modifié la concentration de TSH au bout de 10 jours de traitement.

Conclusions : Cette étude qui semble être la première du genre devra être poursuivie à cause de l'implication thérapeutique qui pourrait en résulter pour toutes les populations consommatrices de chloroquine, les laboratoires pharmaceutiques, les politiques, etc.