

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

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

Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

BELKHODJA Yasmine Noor El Houda

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Biologiques,

Option : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

Peroxydation lipidique et statut antioxydant lors du
cancer papillaire de la thyroïde.

Soutenu le 10/07/2021, devant le jury composé de :

Président	BABA AHMED FZ	Professeur	Université de Tlemcen
Encadreur	BOUANANE S.	Professeur	Université de Tlemcen
Examineur	BEREKSI REGUIG S.	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Titre et résumé en arabe :

بيروكسيد الدهون وحالة مضادات الأكسدة في سرطان الغدة الدرقية الحليمي.

سرطانات الغدة الدرقية هي أكثر أنواع الأورام الخبيثة التي تصيب الغدد الصماء انتشارًا مع زيادة سريعة في حدوثها في جميع أنحاء العالم مؤخرًا. ترتبط هذه الزيادة بشكل أساسي بالتغير في حدوث السرطانات الحليمية التي تمثل 80% من هذه السرطانات. الهدف من هذا العمل هو تقييم الإجهاد التأكسدي لدى مرضى سرطان الغدة الدرقية الحليمي من خلال تحليلات بعض المقالات العلمية التي تهدف إلى مقارنة مستويات منتجات بيروكسيد الدهون، وكذلك مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية لدى هؤلاء المرضى مع النتائج لدى أفراد سليمة.

أظهرت نتائج المقالات التي تم تحليلها ارتفاع معدل منتجات بيروكسيد الدهون مقارنة بالمعيار وانخفاض في قوة مضادات الأكسدة. في الختام، تظهر دراسة حالة الأكسدة / مضادات الأكسدة في هذا التحليل اختلافًا قويًا في توازن الإجهاد التأكسدي في سرطان الغدة الدرقية الحليمي.

من المحتمل أن تكون أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية المتغيرة مسؤولة عن المستوى المرتفع لمنتجات بيروكسيد الدهون مما يستلزم تقييم تأثير العلاج المضاد للأكسدة على تطور هذا السرطان.

Mots clés :

الغدة الدرقية - السرطان - الإجهاد التأكسدي - بيروكسيد الدهون - حالة الأكسدة / مضادات الأكسدة.

Titre et résumé en français :

Peroxydation lipidique et statut antioxydant lors du cancer papillaire de la thyroïde.

Les cancers thyroïdiens sont les tumeurs malignes endocriniennes les plus fréquentes avec une augmentation rapide d'incidence dans le monde récemment. Cette augmentation est principalement liée à l'évolution de l'incidence des cancers papillaires qui représentent 80% de ces cancers.

L'objectif de ce travail consiste à déterminer l'évaluation du stress oxydatif chez des patients atteints de carcinome papillaire thyroïdien (CPT) à travers l'analyse de certains articles ayant pour but de comparer les niveaux des produits de la peroxydation lipidique, ainsi que le statut antioxydant enzymatique et non enzymatique chez ces patients à ceux des sujets sains.

Les résultats des articles analysés témoignent un taux élevé des produits de la peroxydation des lipides par rapport à la norme et une diminution du pouvoir antioxydant.

Pour conclure, l'étude du statut oxydant/antioxydant dans cette analyse met en évidence un fort déséquilibre de la balance du stress oxydatif lors du carcinome papillaire de la thyroïde.

Il est probable que les systèmes de défense antioxydants enzymatiques et non enzymatiques altérés sont responsables du taux élevé des produits de la peroxydation lipidique ce qui nécessite l'évaluation de l'effet du traitement antioxydant sur la progression du CPT.

Mots clés : Thyroïde - Cancer - CPT - Stress oxydatif - peroxydation lipidique - statut oxydant/antioxydant.

Titre et résumé en anglais :

Lipid peroxidation and antioxidant status in papillary thyroid cancer.

Thyroid cancers are the most frequent endocrine malignancies with a rapid increase in incidence worldwide recently. This increase is mainly linked to the change in the incidence of papillary cancers, which represent 80% of these cancers.

The objective of this work is to determine the evaluation of oxidative stress in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) through the analyzes of certain articles aimed at comparing the levels of the products of lipid peroxidation, as well as the enzymatic and non-enzymatic antioxidant status in these patients to the results in healthy subjects.

The results of the articles analyzed show a high rate of lipid peroxidation products compared to the norm and a decrease in antioxidant power.

In conclusion, the study of the oxidant / antioxidant status in this analysis shows a strong imbalance in the oxidative stress balance in papillary thyroid carcinoma.

It is likely that altered enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense systems are responsible for the elevated level of lipid peroxidation products which necessitates evaluation of the effect of antioxidant therapy on the progression of CPT.

Mots clés : Thyroid - Cancer - CPT - Oxidative stress - lipid peroxidation - oxidant / antioxidant status.

« La science ne renverse pas à mesure ses édifices; mais elle y ajoute sans cesse de nouveaux étages et, à mesure qu'elle s'élève davantage, elle aperçoit des horizons plus élargis. »

Berthelot

Remerciements

Après avoir rendu grâce au bon Dieu le tout puissant et le bienveillant pour m'avoir donné santé, volonté, courage et patience pour mener à terme mon parcours universitaire et pourvoir réaliser ce travail de fin d'études, Je profite par le biais de ces quelques lignes pour exprimer mes vifs remerciements à tous ceux qui, de près ou de loin ont participé à la rédaction de cet humble travail.

Je voudrais citer plus particulièrement :

Mme BOUNANE Samira professeur à l'université de Tlemcen. J'ai eu l'honneur d'être parmi vos étudiants et de bénéficier de votre riche enseignement. Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour moi un modèle, votre gentillesse, et votre disponibilité permanente ont toujours suscité mon admiration.

Veillez bien madame recevoir mes remerciements pour le grand honneur que vous m'avez fait d'accepter l'encadrement de ce travail.

Je tiens à remercier également les membres du jury :

Mme BABA AHMED Fatima Zohra Professeur à l'UABT. Il m'est agréable de vous voir au sein de mon jury, veuillez croire à ma vive gratitude et ma fière reconnaissance.

Mme BREKSI REGUIG Selma maître de conférences à l'UABT. Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail, soyez assurée de mon profond respect.

En espérant que vous allez voir, dans ce manuscrit, les fruits du dévouement avec lequel vous avez fait preuve durant les enseignements que vous nous avez prodigués.

En guise de reconnaissance, je tiens à remercier, très sincèrement, Mr BENAMMAR Chahid enseignant à l'UABT, j'ai eu l'honneur et la chance de

bénéficiaire de ses précieux conseils et de son suivi tout au long de mon parcours universitaire.

Je remercie également Dr Tabouri Sarah maître de conférences en oncologie médicale à l'université de SBA, pour sa disponibilité et pour m'avoir communiqué sa passion pour la recherche dans le domaine des cancers.

J'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille : Mes parents, ma sœur, mon frère et mon grand-père, et tous mes proches, qui m'ont accompagnée, aidée, soutenue et encouragée tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Et pour finir, comme l'a dit un jour l'ancien président des Etats-Unis, Bill Clinton, "Nous ne pouvons construire notre propre avenir sans aider les autres à construire le leur".

Par cette citation, je voudrais remercier aussi les personnes qui m'ont accompagnée dans la réalisation de ce mémoire :

Ma très chère Mimi, BENYELLES Meriem, tu as été mon ange gardien durant cette étape de ma vie je ne te remercierais jamais assez pour tes judicieux conseils.

Merci de m'avoir aidé à construire mon avenir futur docteur ! Je te souhaite une vie pleine de réussite, tu es une personne en or et tu mérites tout le bonheur.

Ainsi que Moncef S. merci pour ton aide précieuse surtout lors de mes crises de détresse dues aux problèmes techniques sans toi mon ordinateur n'aurait jamais tenu le coup jusque-là face à mon impatience.

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes employés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A toi le plus doux des papas,

De tous les pères, tu es le meilleur !

Je te remercie pour ton amour, ton éternelle disponibilité, tes prières, tes conseils avisés, pour la confiance que tu me portes, pour les sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être et enfin pour avoir formé mon esprit de guerrière pour faire face aux coups de la vie et à ses tragédies Je prie le grand Dieu de te procurer santé et longue vie.

Que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ton amour. Je t'aime fort papa !

A la plus chère et tendre des mamans,

C'est pour moi un grand moment car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je suis à la fois fière et chanceuse d'être ta fille et de pouvoir réaliser ce que tu as tant espéré et attendu de moi.

Je te dédie ce travail en témoignage de ma vive reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour. Puisse ALLAH t'accorder bonne santé, bonheur et longue vie. Je t'aime ma très chère Maman !

A Ma chère sœur Malak et mon cher frère Mehdi,

A tous les moments d'enfance passés avec vous, en gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apportée. Vous m'avez soutenue, réconfortée et encouragée. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus. Je vous aime !

A la prunelle de mes yeux ma petite sœur Lilya,

Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille, le plus précieux de tous les cadeaux du bon Dieu comme Papa le dit toujours.

A ma sœur de cœur Nizel DIB,

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes douces grands-mères Mima et mamie.

En reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

Et à mon papi chéri,

*« Un grand-père est quelqu'un avec de l'argent dans ses cheveux et de l'or dans son cœur. »
Je trouve tout à fait mon papi dans cette jolie citation certainement le meilleur de tous ! Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour ma formation depuis la primaire. Je t'aime papi et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

A Ines, Mimi, Faten, Sarra, Tema, kamila et Amine,

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs, des cousines et des amis qui me sont très chers.

Figure 1: Vue antérieure de la glande thyroïde	Error! Bookmark not defined.
Figure 2: Histologie de la glande thyroïde	3
Figure 3: Aspect des follicules thyroïdiens. A : au Repos, B : en Activité.....	4
Figure 4: Structures des hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs. Libération à partir de la thyroglobuline.	7
Figure 5: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.	7
Figure 6: Régulation de l'hormonosynthèse.	9
Figure 7: Situation de l'Algérie en Afrique pour le CT chez les 2 sexes	13
Figure 8: Situation de l'Algérie en Afrique du nord pour le CT chez la femme	14
Figure 9: Fréquence du CT chez la femme en Algérie en 2010	14
Figure 10: Mécanisme montrant un stress oxydant au sein d'une cellule	21
Figure 11: Les sources endogènes des ERO	Error! Bookmark not defined.
Figure 12: Les sources exogènes des ERO	24
Figure 13: Les antioxydants	29

Tableau 1: Classification anatomopathologique du cancer thyroïdien 11

4-HNE : 4-hydroxynonéal.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AGE: Advanced Glycation Endproducts.

AO: Les agents oxydants.

ATP : Adénosine tri-phosphates.

ATPase : Adénosine-tri-phosphatases.

CAT : Catalase.

CPT Cl : Carcinome papillaire thyroïdien classique.

CPT : Carcinome papillaire thyroïdien.

Cu : Cuivre.

DIT : Di-iodo-tyrosine.

ERN : Espèce azotée réactive.

ERO : Espèces réactives de l'oxygène.

ESA : Espèce soufrée réactive.

Fe : Fer.

GC : Goitre colloïdal.

GPX : Glutathion peroxydase.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HEX: Haematopoieetically Expressed homeobox.

HT: Les hormones thyroïdiennes.

K⁺ : L'ion de potassium.

M CPT : Microcarcinome papillaire thyroïdien.

MDA: Malonedialdéhyde.

MIT: Mono-iodo-tyrosine.

Mn : Manganèse.

Na⁺ : L'ion de sodium.

NAD⁺: Nicotinamide adénine dinucléotide.

Abréviations

NIFTP: Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features.

NIS : Symporteur sodium iodure.

NO : L'oxyde nitrique.

O₂⁻ : Anion superoxyde.

O₃: L'ozone.

PAX8: Paired box gene 8.

PL : Peroxydation lipidique.

PGA : Produits de glycation avancée.

RL : Radical Libre.

Se : Sélénium.

SH: Groupements sulfhydryles.

SO: Stress oxidant.

SOD: Superoxyde dismutase.

T3: Tri-iodo-thyronine.

T4: Tétrai-iodo-thyronine ou thyroxine.

TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substances.

TCA Cycle: Cycle de Krebs.

Tg: Thyroglobuline.

THOX: thyroidOxydase.

TPO: La thyroperoxydase.

TRH: Thyrotropin-Releasing Hormone.

TSH: Thyroid-stimulating hormone.

TTF1: Thyroid transcription factor-1.

TTF2: Thyroid transcription factor-2.

Zn : Zinc.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
Synthèse bibliographique	
Chapitre 01 : Rappel anatomique et histo-physiologique de la thyroïde	
1. Rappel anatomique de la glande thyroïde :	2
2. Rappel histologique :	2
2.1. Les cellules folliculaires ou THYRÉOCYTES :	2
2.2. Les cellules parafolliculaires ou cellules C « cellules claires » :	3
3. Embryologie de la glande :	5
4. Rappel physiologique de la thyroïde :	5
4.1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :	5
4.2. Régulation des hormones thyroïdiennes :	8
4.3. Le rôle des hormones thyroïdiennes :	9
5. La glande thyroïde à l'état pathologique :	10
5.1. Cancers de la thyroïde :	10
5.2. Classification anatomopathologique des cancers thyroïdiens :	11
Chapitre 02 : Carcinome papillaire de la thyroïde	
Généralités :	16
1. Définition :	16
2. Les sous-types histologiques des cancers papillaires thyroïdiens :	16
2. Epidémiologie :	17
3. Facteurs favorisants :	17
4. Présentation clinique :	18
5. Principes thérapeutiques du cancer thyroïdien papillaire :	19
Chapitre 03 : Stress oxydatif et antioxydants	
Introduction :	20
1. Origines des ERO :	21
2. sources des ERO :	22
2.1. Sources endogènes :	22
2.2. Sources exogènes :	22
3. Rôle biologique des ero (actions non délétères) :	24

4. Actions délétères :	24
4.1. Dommages oxydatifs de l'ADN :	24
4.2. Dommages oxydatifs protéiques :	25
4.3. Dommages oxydatifs lipidiques (peroxydation lipidique) :	25
5. Antioxydants :	26
5.1. Les antioxydants enzymatiques :	27
5.2. Les antioxydants non enzymatiques :	27
6. Peroxydation lipidique et statut antioxydant lors du CPT :	29
<i>Analyse des articles</i>	
Article 1 : Lipid peroxidation and antioxidants status in patients with papillary thyroid carcinoma in India.	30
Article 2 : Increased lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in thyroid tissue with multinodular goiter and papillary carcinoma.	31
Article 3 : Redox Status and Antioxidative Cofactor Metals Influence Clinical and Pathological Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma and Colloid Goiter.	32
Article 4 : Vitamin C Cytotoxicity and Its Effects in Redox Homeostasis and Energetic Metabolism in Papillary Thyroid Carcinoma Cell Lines.	34
<i>Discussion des résultats</i>	35
<i>Conclusion générale</i>	36
<i>Références bibliographiques</i>	37
<i>Annexes</i>	43

INTRODUCTION

La thyroïde a toujours été source d'interrogations pour nos pairs. Si aujourd'hui les mystères de l'embryologie, de l'histologie, de l'anatomie, et de la physiologie de cette glande sont éclaircis, il reste des zones d'ombre lorsqu'on aborde sa pathologie et c'est notamment le cas des cancers.

Les cancers thyroïdiens sont les tumeurs malignes endocriniennes les plus fréquentes avec une augmentation rapide d'incidence dans le monde récemment. Le carcinome papillaire de la thyroïde (CPT), représentant 70 à 90 % des tumeurs malignes différenciées de la thyroïde, est le type le plus courant du cancer de la thyroïde (**Suzan Tabur et al., 2014**).

Les facteurs de risques potentiels sont l'âge, les radiations ionisantes, l'alimentation et le mode de vie. Le stress oxydatif est l'un des mécanismes candidats reliant ces facteurs au développement du CPT. Le SO est un déséquilibre, au niveau de l'organisme, entre les molécules oxydantes et les molécules antioxydantes, en faveur des molécules oxydantes, ces molécules (espèces oxygénées réactives ERO) sont formées physiologiquement en permanence et sont impliquées dans plusieurs fonctions cellulaires comme la signalisation cellulaire, la phagocytose, la modulation de l'expression des gènes et la bactéricidie, leur production excessive induit l'oxydation des différentes biomolécules (ADN, protéines, lipides et glucides) causant la perte de leurs fonctions biologiques. Ces effets néfastes altèrent la structure et la fonction des tissus engendrant l'apoptose et la cancérisation. Le SO favorise de nombreux aspects d'initiation et de progression de la tumeur thyroïdienne (**HAMMA S.A, 2019**).

Le but de cette modeste contribution est d'établir une quelconque relation entre le carcinome papillaire thyroïdien et le stress oxydatif et cela par la détermination des marqueurs de la peroxydation lipidique ainsi que le statut antioxydant lors de ce cancer.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 01 :

***RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTO-PHYSIOLOGIQUE DE
LA THYROÏDE***

La thyroïde est un chef d'orchestre polyvalent. Son champ d'action s'étend à différents domaines de l'organisme humain : la température corporelle, le transit intestinal, les muscles, le poids, le cœur, le cerveau, la peau, la chevelure, les yeux, la vision et la fonction ovarienne. Son dérèglement entraîne de sérieuses perturbations qui retentissent sur diverses fonctions (**Rosen al., 2020**).

La glande thyroïde est longtemps restée énigmatique tant au point de vue anatomique que physiologique. Les progrès de la médecine ont permis d'en explorer le développement embryologique, l'histologie et l'anatomie.

1. RAPPEL ANATOMIQUE DE LA GLANDE THYROÏDE :

La thyroïde est une glande qui se situe dans la partie antéro-inférieure du cou, en avant des six premiers anneaux de la trachée, sous le cartilage. Elle est constituée par deux lobes latéraux ovoïdes, réunis par un isthme duquel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de l'alouette, vestige de l'embryogénèse (figure 1), ce qui lui fait généralement prendre la forme d'un H ou d'un papillon. C'est une glande de petite taille, 5 à 6 cm de hauteur et d'environ 2 cm de largeur et d'épaisseur. Son poids moyen est de 30g. Richement vascularisée, elle reçoit de 80 à 120 ml de sang par minute (**Portulano et al., 2014**).

2. RAPPEL HISTOLOGIQUE :

La glande thyroïde comprend deux types de cellules qui sont totalement indépendantes les unes des autres.

2.1. LES CELLULES FOLLICULAIRES OU THYRÉOCYTES :

Ce sont des cellules polarisées reposant sur une lame basale et se regroupant en une assise unistratifiée formant le follicule (ou vésicule), d'environ 200 µm de diamètre (Figure 2). Ces cellules représentent 99% des cellules thyroïdiennes et produisent les hormones thyroïdiennes et la thyroglobuline.

Le follicule est formé par une monocouche de cellules folliculaires polarisées, ou thyrocytes, organisées en une sphère étanche. Il constitue l'unité fonctionnelle de la glande thyroïde. L'intérieur du follicule est délimité par la membrane apicale des thyrocytes et contient essentiellement de la thyroglobuline iodée, autrefois appelée *colloïde* « substance amorphe et jaunâtre ».

L'extérieur du follicule est entouré par la membrane basolatérale des thyrocytes, en contact avec un important réseau de capillaires sanguins permettant des échanges intenses avec le sang.

Les faces latérales des cellules folliculaires adjacentes sont reliées entre elles par des complexes de jonction.

L'aspect des thyrocytes change selon leur état d'activité. Au repos, les cellules sont aplaties avec une colloïde abondante qui devient très acidophile (Figure 3A). En cas d'hyperactivité les cellules adoptent une forme de cylindre, les organites de synthèse protéique sont plus nombreux alors que la substance colloïde se raréfie et se colore moins vivement (Figure 3B) (**Franc, 2007 ; Ryndak-Swiercz, 2010**).

2.2. LES CELLULES PARAFOLLICULAIRES OU CELLULES C « CELLULES CLAIRES » :

Elles sont responsables de la production de la calcitonine et représentent moins de 1% du parenchyme thyroïdien. Leur appellation de cellules parafolliculaires revient au fait qu'elles sont en contact avec la lame basale du follicule. Elles sont reconnaissables en microscope électronique à leurs grains de sécrétion contenant la calcitonine libérée par exocytose (**Franc, 2007 ; Ryndak-Swiercz, 2010**).

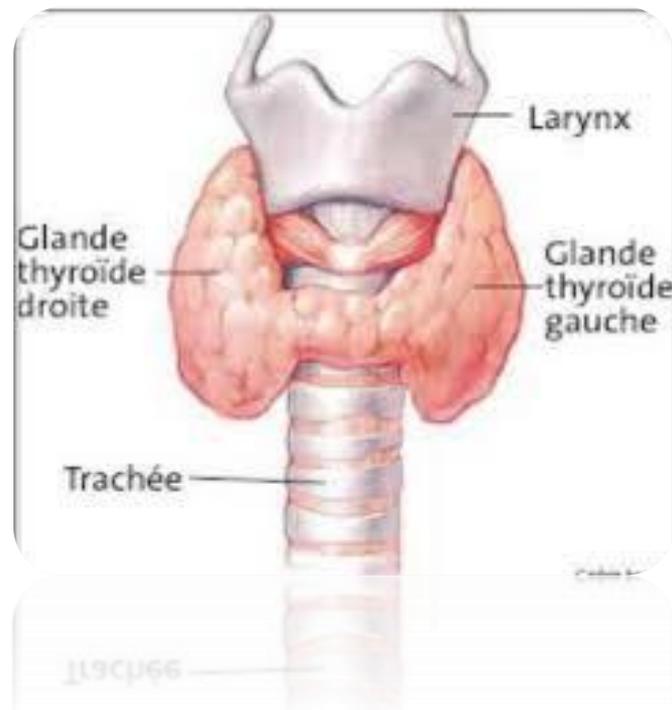


FIGURE 1: Vue antérieure de la glande thyroïde (Portulano et *al.*, 2014)

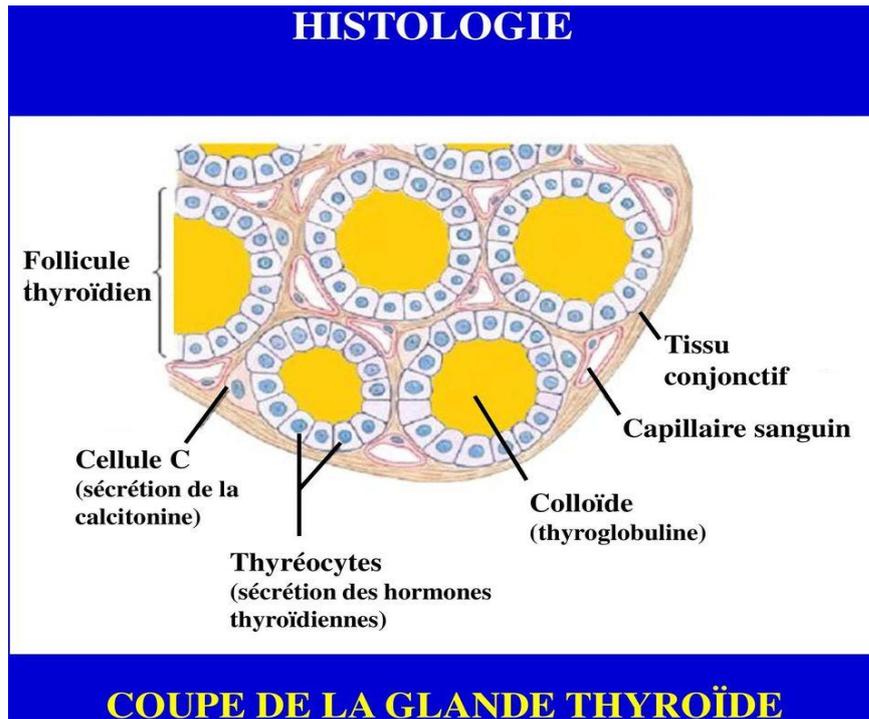


FIGURE 2: Histologie de la glande thyroïde (Marieb, 2008)

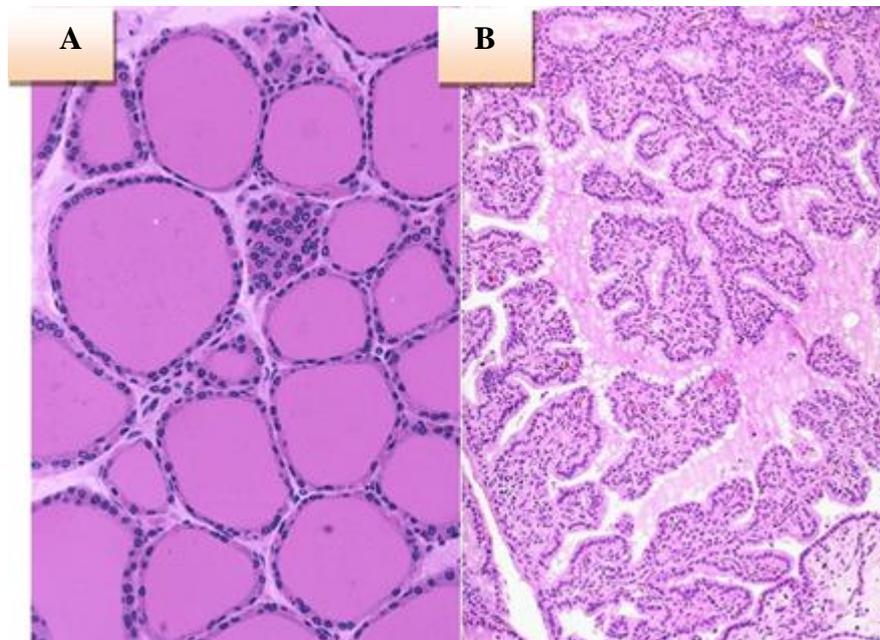


FIGURE 3: Aspect des follicules thyroïdiens
A : au Repos, B : en Activité (Dach, 2014).

3. EMBRYOLOGIE DE LA GLANDE :

La glande thyroïde est d'origine endodermique. L'ébauche thyroïdienne est formée à partir d'un épaissement du plancher du pharynx primitif au niveau de la première poche pharyngée. Elle migre très tôt durant la vie fœtale vers la loge thyroïdienne définitive. Ce qui reste devient : le processus thyroglosse, (pyramide de Lalouette), souvent palpé chez l'adulte, généralement situé à droite. Le point d'origine du tractus thyroglosse forme à la base de la langue une petite dépression (foramen cæcum). Les corps ultimobranchiaux, venant forcément de la crête neurale, ont un rôle dans le développement de la thyroïde. Ils se forment à partir des 4^{ème} et 5^{ème} poches pharyngées et s'incorporeraient à la thyroïde dépendant la vie fœtale. Les tissus qui en sont issus se transformeraient pour certains en cellules C parafolliculaires (**Leclère et al., 1992 ; Schlienger 1998 ; Legèraubène et al., 2001**).

Chez le fœtus, la thyroïde gagne son emplacement définitif à la fin du 2^{ème} mois, la synthèse hormonale commence vers la 12^{ème} semaine, l'axe thyrotrope devient mature vers la 35^{ème} semaine (**Legèraubène et al., 2001**).

4. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA THYROÏDE :

Les hormones thyroïdiennes (HT) jouent, dès la vie embryonnaire, un rôle majeur dans le développement de l'organisme mais aussi dans le maintien du métabolisme basal et la régulation des systèmes fondamentaux du corps humain durant toute la vie.

4.1. BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES :

Le tissu thyroïdien se compose de cellules parafolliculaires (moins de 1%) et de thyrocytes s'organisant en follicules thyroïdiens. C'est dans cette structure que la biosynthèse des HT a lieu (**Inserm - Afsset, 2008 ; Vlaeminck-Guillem, 2011**). Cette dernière dépend de l'axe thyrotrope hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus produit la Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH). La TRH stimule la production de la TSH au niveau de l'antéhypophyse qui joue un rôle capital dans la stimulation de la glande et la production des HT. Son dosage est un examen de référence dans l'exploration de la fonction thyroïdienne. Comme dans tous les systèmes de l'axe hypothalamo-hypophysaire, on mentionne un rétrocontrôle négatif des hormones en amont de leur production.

Les hormones thyroïdiennes dérivent d'un acide aminé : la L-tyrosine. La fixation d'iode sur les noyaux phénols permet la production de résidus mono-iodo-tyrosine (MIT) et di-iodo-tyrosine (DIT) qui, lors de la condensation au niveau de la Tg, forment la thyroxine (T4 ou

tétra-iodo-thyronine) et la tri-iodo-thyronine (T3) par couplage (Figure 4). La Tg est par la suite clivée assurant la libération des HT dans le sang. La majeure partie de la T3 (80%) est issue de la désiodation périphérique de la T4 au niveau des organes cibles : rein, foie, muscles et cerveau **(Vlaeminck-Guillem, 2011)**.

Les principales étapes de la biosynthèse hormonale sont le captage de l'iode par les thyrocytes, l'incorporation à la thyroglobuline et enfin la sécrétion des hormones.

L'iode est un halogène indispensable à la synthèse des HT. Il est fourni à l'organisme par l'alimentation (les poissons, crustacés et laitages et depuis 1952 par la supplémentation de certains sels de cuisine). Ses besoins sont évalués entre 100 et 150µg par jour chez l'adulte et jusqu'à 300µg par jour chez la femme enceinte. C'est un oligoélément rare d'une faible quantité dans l'organisme. L'iode subit également un recyclage interne par la protéolyse de la thyroglobuline **(Ryndak-Swiercz, 2010)**.

La captation de l'iode a lieu au pôle basal de la cellule folliculaire par le symporteur du sodium et de l'iode NIS grâce à un gradient de sodium (Na⁺) entretenu par une ATPase membranaire dépendante du Na⁺ et du K⁺. Le transporteur capte l'iode sous forme d'ion, de manière saturable et réversible. NIS est exprimé en grande quantité dans la glande thyroïde, mais aussi au niveau des glandes gastriques, salivaires et mammaires **(Spitzweg, 1998)**. Cette dernière localisation joue un rôle important dans la concentration d'iode dans le lait maternel, permettant la synthèse d'hormones thyroïdiennes par le nourrisson allaité. L'expression de NIS dépend des facteurs de transcription TTF1, TTF2 et Pax8, ainsi que de la stimulation par la TSH. L'iode diffuse dans la cellule puis passe la membrane apicale par un transporteur protéique actif, se retrouvant ainsi dans la substance colloïde de la lumière du follicule (figure 5).

La Tg est synthétisée et maturée dans le cytosol puis excrétée dans la colloïde. Les facteurs TTF1 et Pax8 stimulent son expression alors que HEX et TTF2 l'inhibent. L'iode et la Tg se trouvent ainsi dans le même compartiment, permettant la synthèse des HT. La thyroperoxydase TPO permet la fixation de l'iode à la thyroglobuline pour former les résidus MIT et DIT. Cette réaction d'organification dépend strictement de la présence de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) généré par le système enzymatique NADPH - ThyroïdOxydase (THOX) : $\text{NADPH} + \text{O}_2 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}_2$. Le stress oxydatif et la modification des protéines, système équilibré en physiologie, sont indispensables à la synthèse et au stockage des HT **(Vlaeminck-Guillem, 2011)**.



FIGURE 4: Structures des hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs. Libération à partir de la thyroglobuline (Vlaeminck-Guillem, 2011).

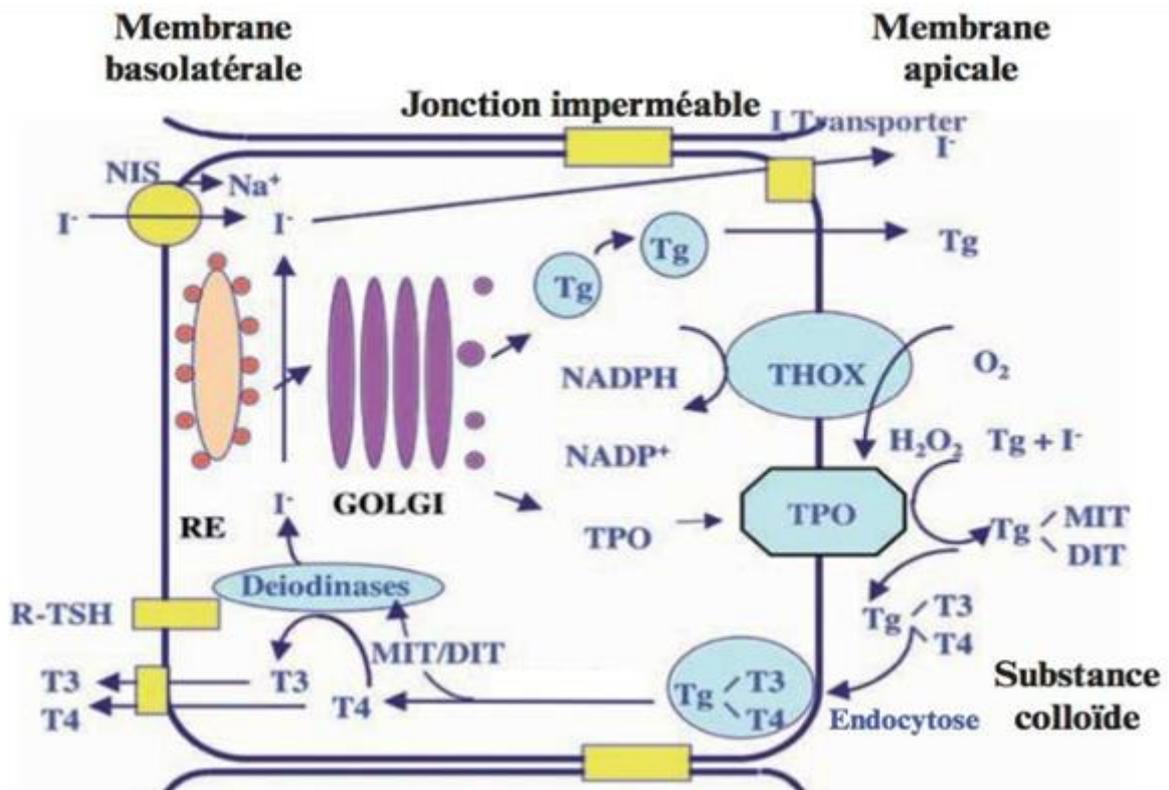


FIGURE 5: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Inserm - Afsset, 2008).

La glande thyroïde est unique car elle résiste au stress oxydatif inhérent à son fonctionnement. Les principaux mécanismes de protection sont tout d'abord la localisation de la synthèse dans la substance colloïde, à l'extérieur de la cellule folliculaire ; ensuite le fort potentiel antioxydant de la thyroïde (présence des élénoprotéines tel que le glutathion) ; et enfin le faible potentiel de multiplication des thyrocytes limitant la multiplication de cellules endommagées par le stress oxydatif. De multiples processus d'origine endogène ou exogène (composés chimiques) peuvent perturber directement ou indirectement l'homéostasie thyroïdienne, notamment l'équilibre du stress oxydatif interne, favorisant potentiellement la tumorigenèse (**Inserm - Afsset, 2008**).

La TSH, grâce à son récepteur basal à sept domaines transmembranaires, stimule l'endocytose de la Tg iodée, réservoir d'HT. Dans le thyrocyte, la Tg est dégradée, les résidus MIT et DIT non utilisés sont dégradés, l'iode est recyclé et les hormones T3 et T4 sont sécrétées dans le sang. La très grande majorité des HT circule dans le sang sous forme liée à des protéines plasmatiques (thyroxine binding globulin et albumine). Seule la fraction libre des HT est capable de diffuser et d'agir au niveau des tissus cibles (**Inserm - Afsset, 2008**).

4.2. REGULATION DES HORMONES THYROÏDIENNES :

La régulation des taux plasmatiques de T3 et T4 est indispensable au maintien du métabolisme cellulaire normal. Cette régulation se fait via l'axe hypothalamo-hypophysaire mais peut aussi être faite par la concentration d'iodures (figure 6).

➤ Axe hypothalamo-hypophysaire : Il y a une double régulation :

- La TRH (Thyrotropin-releasing hormone), qui est hypothalamique, stimule la sécrétion de TSH (Thyroid stimulating hormone) par l'hypophyse. Elle subit un rétrocontrôle positif ou négatif par la TSH selon son taux.
- La TSH opère à tous les niveaux de cette régulation. Elle contrôle la sécrétion et la synthèse des hormones thyroïdiennes. Et aussi, elle a une action d'hyperplasie tissulaire et d'hypertrophie cellulaire au niveau de la thyroïde.

➤ Les iodures à forte concentration : La prise de certains médicaments comme le lithium, la Cordarone ou l'utilisation de produits de contraste iodés lors de scanners, peuvent entraîner une saturation à l'iode. Ce qui entraîne un blocage de la captation et la synthèse des hormones thyroïdiennes et aussi la conversion de T4 en T3.

Ces mécanismes peuvent causer des dysrégulations comme des hyper ou des hypothyroïdies à l'iode.

Quand T3 et T4 sont trop élevées, il y a un rétrocontrôle négatif, donc TSH diminue. Mais quand elles sont trop basses, il y a un rétrocontrôle positif ce qui augmente la TSH (Vlaeminck-Guillem, 2003).

Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

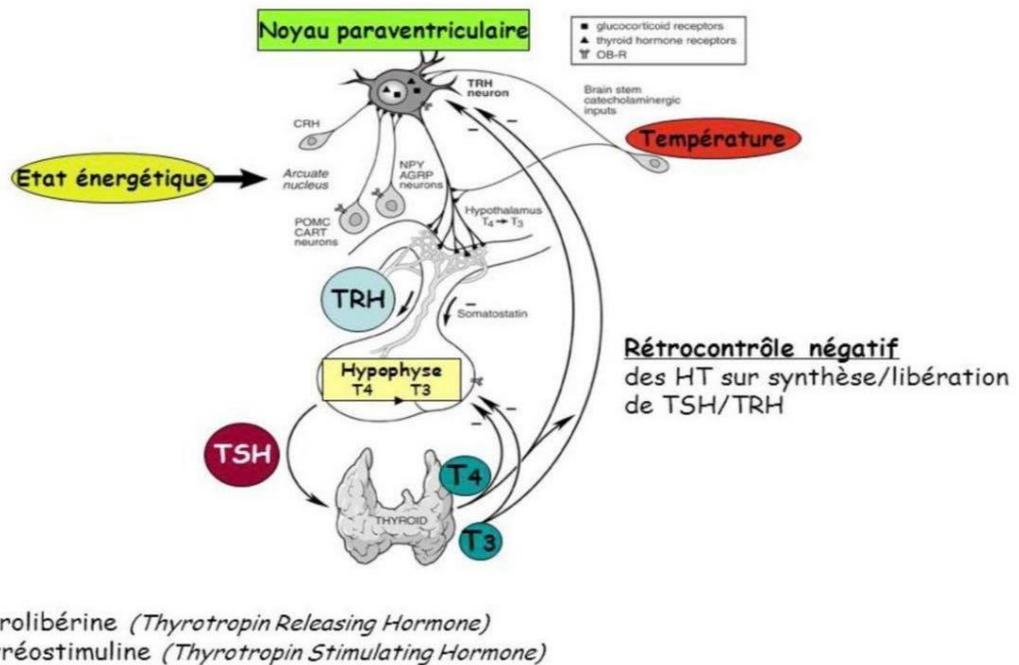


FIGURE 6: Régulation de l'hormonosynthèse (Saadi, 2020).

4.3. LE RÔLE DES HORMONES THYROÏDIENNES :

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle dans de nombreuses fonctions de l'organisme humain. Généralement, elles participent à la production d'énergie, de chaleur ou encore à l'utilisation des éléments apportés par l'alimentation : graisses, sucres, protéines. Elles agissent sur les muscles, le tube digestif, le cœur, les cheveux, etc. Chez l'enfant, elles contribuent à la croissance et au développement du corps via leur action sur le système nerveux et le squelette. A l'âge adulte, elles contribuent au fonctionnement du système nerveux et à l'entretien des os (Anthony et Helen, 2014).

5. LA GLANDE THYROÏDE A L'ETAT PATHOLOGIQUE :

Un mauvais fonctionnement de la thyroïde entraîne des troubles très variés, vu les multiples fonctions sur lesquelles agissent les hormones thyroïdiennes. Parmi les pathogénies thyroïdiennes fréquentes : le nodule, le goitre, les thyroïdites et nous insisterons particulièrement sur le cancer thyroïdien, objet de notre travail.

5.1. CANCERS DE LA THYROÏDE :

Le cancer thyroïdien est une tumeur maligne se présentant souvent sous la forme d'un nodule. Son diagnostic parfois difficile, repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire de la thyroïdectomie (**Leux et al., 2010**).

Les carcinomes thyroïdiens épithéliaux de souche folliculaire représentent majoritairement les tumeurs thyroïdiennes. Ils se distinguent par fréquence décroissante en carcinome bien différenciés (papillaires et vésiculaires), peu différenciés et anaplasiques.

Les cancers médullaires développés à partir des cellules C représentent environ 5 à 8% des tumeurs thyroïdiennes. Ils sont dépistés par le dosage de la calcitonine et par une enquête rigoureuse dans les familles porteuses d'une prédisposition génétique.

Les autres tumeurs malignes (lymphomes, métastases intra thyroïdiennes) sont beaucoup plus rares.

Plus de 80% des malades atteints de cancer thyroïdien développent des variétés histologiques bien différenciées d'évolution lente que guérit la chirurgie. Une faible minorité présente des formes délétères, apte à engendrer des récurrences locorégionales ou d'évolution métastatique ganglionnaire, pulmonaire et osseuse. Les malades non guéris peuvent continuer à recevoir des traitements radiométraboliques et être réopérés (**Do Cao, 2010**).

5.2. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS THYROÏDIENS :

Tableau 1: Classification anatomopathologique du cancer thyroïdien OMS 2004 (Leenhardt et al., 2005 ; Do Cao, 2010).

Tumeurs thyroïdiennes malignes de la thyroïde selon la classification de l'OMS (2004)		
Tumeurs épithéliales	Carcinome vésiculaire	Carcinome vésiculaire à invasion minime. Carcinome vésiculaire largement invasif. Carcinome vésiculaire à cellules claires. Carcinome vésiculaire oncocytaire.
	Carcinome papillaire	Microcarcinome papillaire. Carcinome papillaire à forme vésiculaire. Carcinome papillaire à cellules hautes. Carcinome papillaire sclérosant diffus. Carcinome papillaire oncocytaire. Carcinome à forme solide, cribiforme.
	Carcinome peu différencié	Carcinome insulaire Carcinome trabéculo-vésiculaire.
	Carcinome indifférencié ou anaplasique.	
	Carcinome médullaire	Sporadique Familial
	Mixtes, papillo-vésiculaires et médullaires	
	Autres tumeurs épithéliales	Thymome Téatome Carcinome épidermoïde Carcinome muco-épidermoïde Tumeurs de Settle et Castle
Tumeurs non épithéliales	Lymphomes-Sarcomes-Paragangliome	
Métastases Intrathyroïdiennes	Mélanome _ Adénocarcinomerénal_ Adénocarcinome mammaire Adénocarcinome pulmonaire.	

5.3. Epidémiologie du cancer de la thyroïde dans le monde :

Si une faible proportion des nodules thyroïdiens révèle une malignité (5 à 10%), le cancer thyroïdien, représentant 1 à 2 % des diagnostics de cancers solides, est le plus fréquent des cancers endocrines (**Agate et al., 2012**).

L'incidence des cancers thyroïdiens ne cesse d'augmenter dans le monde depuis les dernières décennies. Cette augmentation est principalement liée à l'évolution de l'incidence des cancers papillaires, qu'on va voir de près dans le chapitre suivant. Les CPT sont de très bon pronostic, ce qui fait la différence d'évolution entre l'incidence et la mortalité, cette dernière étant globalement stable sur la même période, actuellement de 0,2 % quel que soit le sexe (**Binder-Foucard et al., 2012**).

5.4. Epidémiologie en Algérie :

D'après le registre des cancers d'Alger, en Algérie, l'incidence brute du cancer thyroïdien (figure 8) ; rien que chez les femmes est passée de 8% en 2006, à 15,6 % en 2012 (**Ministère de la santé et de la population, 2012**).

En Afrique, l'Algérie se classe 3^{ème}, après l'Égypte et l'Éthiopie avec un taux d'incidence de 12 par 100 000 pour les deux sexes.

Alors que, selon le sexe féminin (figure 9, 10), l'Algérie occupe la première place en Afrique du Nord (**International Regency for Research on Cancer, 2012**).

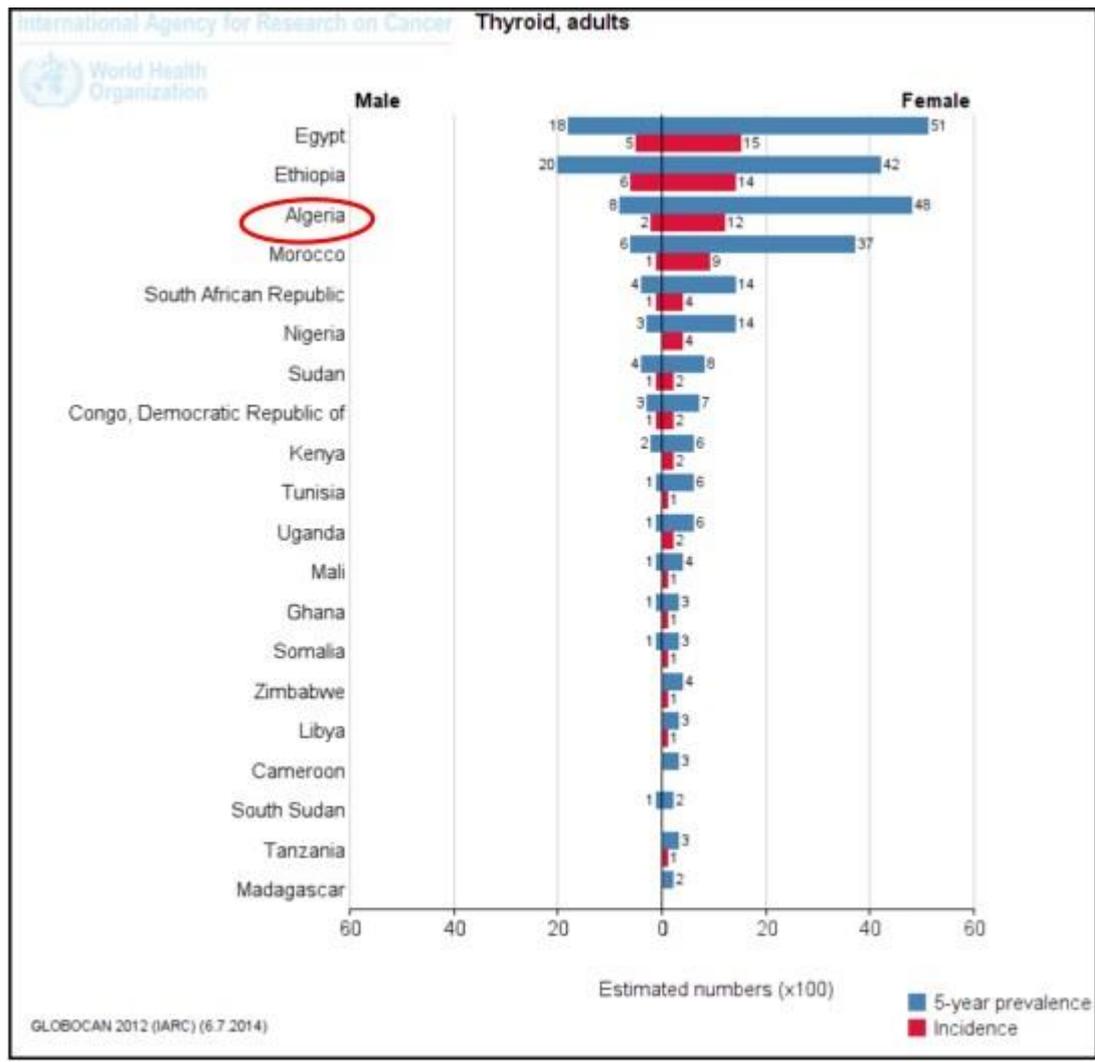


FIGURE 7: Situation de l'Algérie en Afrique pour le CT chez les 2 sexes (**Plan national cancer, 2015-2019**).

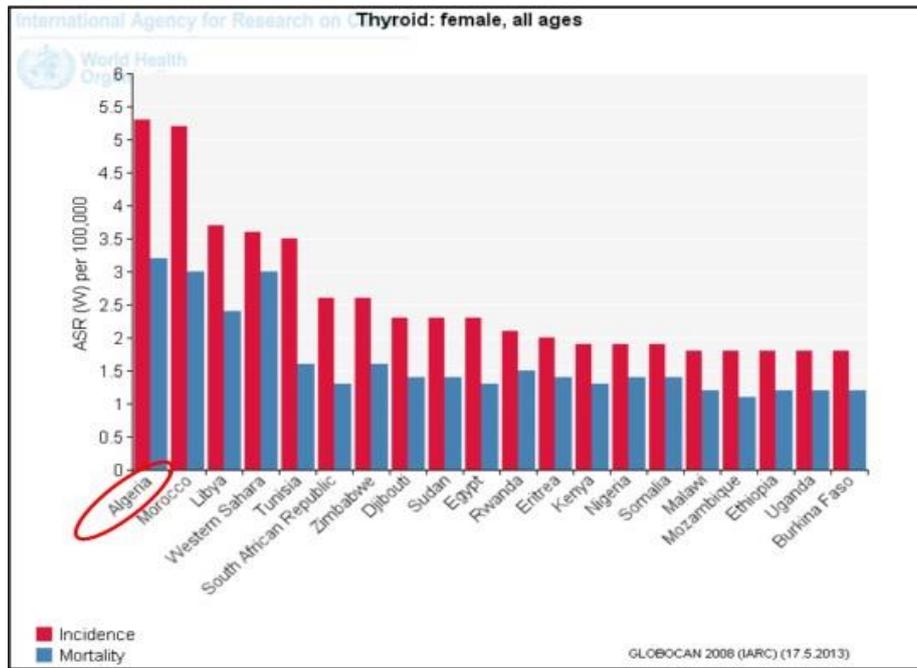


FIGURE 8: Situation de l'Algérie en Afrique du nord pour le CT chez la femme (**Plan national cancer, 2015-2019**)

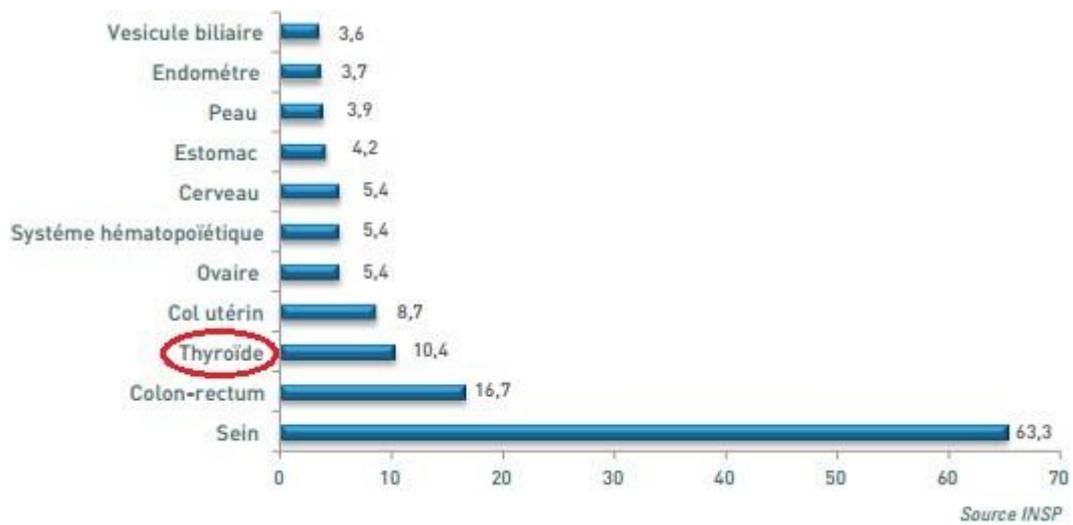


FIGURE 9: Fréquence du CT chez la femme en Algérie en 2010 (**Plan national cancer, 2015-2019**).

CHAPITRE 02 :

CARCINOME PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE

GENERALITES :

1. Définition :

Le carcinome papillaire thyroïdien représente 80% des cancers thyroïdiens. Le tissu tumoral est caractérisé par la présence de papilles (axe conjonctivo-vasculaire central, délimité par une couche de cellules) (**Chabre, 2003**). On parle de CPT multifocal lorsqu'il apparaît dans plus d'une région à la fois au sein de la glande thyroïde. Son évolution est lente et locorégionale (intra-thyroïdienne et lymphatique). Environ 65% des patients porteurs d'un CPT (>10mm) ont des métastases ganglionnaires cervicales lors du diagnostic. Deux à 10% ont des métastases à distance, fréquemment : pulmonaires (**Chabre, 2003**).

2. Les sous-types histologiques des cancers papillaires thyroïdiens :

On distingue plusieurs sous-types histologiques de CPT :

1.1. Le CPT classique (CPT cl.) :

Défini par une architecture formée de papilles, le CPT Cl est caractérisé par ses métastases ganglionnaires cervicales fréquentes. Son pronostic est généralement bon, avec une mortalité à 10 ans.

1.2. LE CPT BIEN DIFFERENCIE :

Inférieure à 5%, est liée à la taille et au nombre des adénopathies locorégionales ainsi qu'à la présence d'une extension extra-ganglionnaire (**Hay et al., 2013**).

1.3. LE MICROCARCINOME PAPILLAIRE (MCPT) :

Défini par une taille inférieure ou égale à 1 cm, est devenu l'un des variants les plus fréquents du fait de l'augmentation de sa détection échographique (**Ross et Tuttle, 2014**), il a un excellent pronostic (**Ito et al., 2010**).

1.4. DES VARIANTS VESICULAIRES DE CPT :

Architecture constituée de vésicules et non de papilles, dont le pronostic reste bon. Parmi ces variants vésiculaires, une nouvelle entité a été décrite récemment, le CPT d'architecture vésiculaire encapsulé sans angio-invasion (NIFTP), pour (Non Invasive Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like nuclear features), défini par la présence de caractéristiques nucléaires de CPT, une architecture folliculaire, et l'absence d'invasion de la capsule lésionnelle qui doit être échantillonnée de façon exhaustive, son pronostic est excellent (**Nikiforov et al., 2016**).

1.5. LE VARIANT VESICULAIRE INFILTRANT :

Ce variant a un risque de métastases similaire à celui du CPT classique.

Tandis qu'il y a d'autres sous-types qui sont plus agressifs :

1.6. LE CPT A CELLULES HAUTES.

1.7. LE CPT A CELLULES CYLINDRIQUES, « HOBNAIL » (EN CLOU DE TAPISSIER).

1.8. TRABECULAIRE (ARCHITECTURE SOLIDE SOUS FORME DE MASSIFS PLEINS).

1.9. SCLEROSANT DIFFUS (ATTEINTE DIFFUSE BILATERALE, FIBROSE MARQUEE) (Nikiforov et al., 2016).

2. Epidémiologie :

Dans la majorité des séries étudiées, le carcinome thyroïdien, qui a une structure seulement ou en majeure partie papillaire, est le plus fréquent des cancers thyroïdiens : 60 à 70% des différents cancers (Bricaire et al., 2014). Les carcinomes papillaires peuvent apparaître à tout âge mais on les rencontre plus souvent que les autres types de cancers thyroïdiens chez l'enfant et le jeune adulte. Ils surviennent exceptionnellement chez l'enfant avant l'âge de 10 ans, mais représentent cependant 80% des cancers thyroïdiens primitifs de l'enfant. Ils apparaissent en général avant les 40 ans, dans 50% des cas, touchant la femme 2 à 3 fois plus souvent que l'homme (Bricaire et al., 2014).

3. Facteurs favorisants :

❖ **Radiations ionisantes :**

Depuis longtemps, l'augmentation consécutive du nombre des lésions malignes thyroïdiennes a été démontrée suite aux traitements par des rayons X des affections bénignes de l'enfant (acné, hypertrophie amygdalienne, végétations...).

Une augmentation du risque est retrouvée pour des doses absorbées par la thyroïde supérieure à 50 cGy, mais des doses plus faibles, de 6 à 24 cGy, sont aussi incriminées (Club Thyroid, 1995). De plus, l'âge lors de l'irradiation joue un rôle fondamental ; le jeune âge étant corrélé avec un risque supérieur de développer un cancer thyroïdien (ClubThyroid, 1995).

La thyroïde de l'enfant est plus sensible que celle de l'adulte pour une même dose d'irradiation.

Enfin, les phénomènes de cancérogenèse sont favorisés par l'état prolifératif intense du tissu en pleine croissance, avec une susceptibilité accrue pour le sujet de sexe féminin.

❖ **Tchernobyl :**

Après l'explosion survenue sur le site nucléaire de Tchernobyl en 1986, des quantités importantes d'isotopes radioactifs (iode 131, 132, 133) ont été libérées dans l'atmosphère. On a alors constaté une augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens, ceci notamment chez l'enfant dont l'exposition interne était 3 à 10 fois plus forte que chez l'adulte car elle est liée à l'absorption par l'alimentation (nourriture et eau) et par inhalation (**Fagen, 1997**).

❖ **Pathologies thyroïdiennes bénignes :**

Le cancer thyroïdien est souvent précédé d'anomalies thyroïdiennes bénignes, des études sont toujours d'actualité prouvant la progression de ces pathologies en lésions malignes (**Pappo, 2000**).

❖ **Apport alimentaire en iode :**

La prévalence des nodules thyroïdiens est plus élevée et leur taux de malignité est plus faible dans les régions carencées en iode que dans les régions où l'apport alimentaire en iode est suffisant. Dans les régions où persiste une carence en iode avec goitre endémique, les histologies vésiculaires ou anaplasiques sont plus fréquentes par rapport aux papillaires que dans les régions où l'apport en iode est normal, voire élevé, comme en témoignent les populations du Japon, de la Norvège, de l'Islande et des îles Hawaïennes.

D'ailleurs, la prophylaxie iodée a provoqué une augmentation de la proportion des cancers papillaires, comme en Suisse, alors qu'il était noté une diminution des cancers vésiculaires et anaplasiques (**Fagen, 1997**).

4. Présentation clinique :

Sous forme d'un nodule thyroïdien palpable, indolore, peu évolutif, consistance variable, mais généralement ferme. Parfois il n'est pas palpable (particularités anatomiques), et il est alors découvert par échographie. On souligne qu'il ne doit être pris en compte que s'il atteint 1 cm car sinon c'est un microcarcinome.

Dans de rares cas on retrouve des signes de forte suspicion de malignité : consistance très ferme ou dure, irrégulière, adénopathie cervicale palpable, dysphonie (paralysie récurrentielle), voire dysphagie, adhérence aux tissus environnants, ou/et une évolution rapide (**Chabre, 2003**).

5. Principes thérapeutiques du cancer thyroïdien papillaire :

La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer thyroïdien, elle a pour but d'éradiquer tout tissu tumoral macroscopique, de réaliser un examen anatomo-pathologique qui aboutit au diagnostic de certitude et de limiter le risque de récurrences (**McConahey, 1989; Zaydfudim et al., 2008**).

L'atteinte ganglionnaire est courante dans les cancers différenciés de la thyroïde. Elle concerne 30 à 50 % des patients. Elle est plus fréquente dans les cancers papillaires que dans les cancers folliculaires. L'envahissement ganglionnaire est plus important chez les enfants ce qui nécessitera **un curage ganglionnaire** (**Frasoldati et al., 2004; Leboulleux et al., 2005**).

Et enfin, le **traitement adjuvant par l'iode 131** afin de détruire les reliquats de tissu thyroïdien normal (résultants de l'ablation), ce qui a pour but de faciliter la détection d'une rechute ultérieure par le dosage de la Tg dans le sérum, et détruire les foyers néoplasiques résiduels (**Pacini et al., 2006**).

CHAPITRE 03 :

STRESS OXYDATIF ET ANTIOXYDANTS

INTRODUCTION :

Le stress oxydatif est l'incapacité de l'organisme de se défendre contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) en raison de la perturbation d'équilibre endogène entre ces dernières et les agents anti oxydants (**Bensakhria, 2018**) (Figure 10). Ce déséquilibre peut être causé suite à un déficit nutritionnel en antioxydants, à une surproduction endogène d'origine inflammatoire ou à une exposition environnementale à des facteurs pro oxydants.

Le rôle du SO est majeur, c'est un médiateur clé qui institue et exacerbe le processus pathologique (**Geny et al., 2019**).

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO), sont des espèces chimiques oxygénées telles que des radicaux libres, des ions oxygénés et des peroxydes, rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons de valence non appariés. Il peut s'agir par exemple de l'anion superoxyde O_2^- , de l'oxygène singulet O_2^\bullet , du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , ou encore de l'ozone O_3 (**Mudasir Irfan Dar et al., 2017**).

Les ERO désignent à la fois des espèces radicalaires de l'oxygène et des espèces non radicalaires. Ainsi, tous les radicaux oxygénés sont des ERO, mais tous les ERO ne sont pas des radicaux (**Garrel et al., 2017**).

Dans des conditions physiologiques, les ERO sont intimement liées et nécessaires à une fonction biologique normale, en grande partie par le biais d'une régulation, d'une signalisation et d'une détection redox étroitement contrôlées. Dans des conditions pathologiques, la production incontrôlée des ERO conduit à un SO défini comme "un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants en faveur des oxydants, conduisant à une perturbation de la signalisation et du contrôle redox et/ou à des dommages moléculaires (**Touyz et al., 2020**).

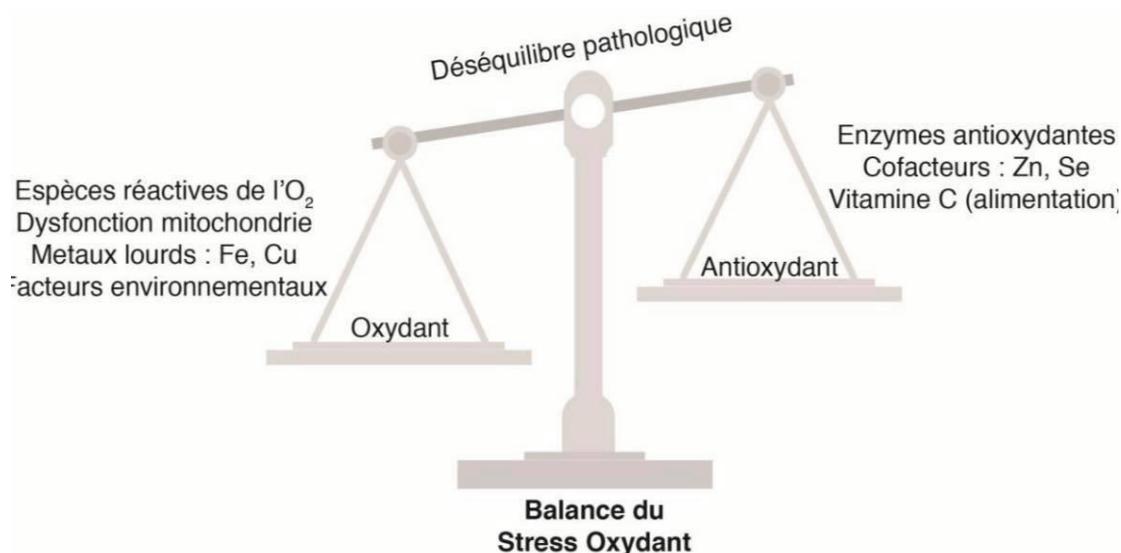


FIGURE 10: Mécanisme montrant un stress oxydatif au sein d'une cellule (**Garrel et al., 2017**)

1. ORIGINES DES ERO :

Les radicaux libres (RL) sont des produits du métabolisme cellulaire normal. La plupart des espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont produites dans la cellule par la chaîne respiratoire mitochondriale, et l'ATP est synthétisée en réduisant l'oxygène moléculaire en eau par une série de réactions de transfert de protons et d'électrons. Lors de ce processus, certains électrons fuient prématurément, entraînant la formation des ERO. Il est récemment devenu clair que dans des conditions hypoxiques, la chaîne respiratoire mitochondriale produit également de l'oxyde nitrique (NO), qui est une autre substance active appelée espèce azotée réactive (ERN) (**Fu et al., 2014 ; Biswas et al., 2017**).

Il y a une troisième catégorie des radicaux libres, ce sont les espèces soufrées actives (ESA) comme le radical thiyol (**Giles et al., 2002**).

Plusieurs autres réactions biologiques peuvent générer les ERO dans l'organisme comme dans la réponse à l'invasion bactérienne, aux xénobiotiques aux cytokines et les métaux toxiques (chrome, cuivre,...) (**Ray et al., 2012 ; Fu et al., 2014**) ainsi que les rayonnements : les rayons ionisants X et des rayons ultraviolets (**Favier, 2003**).

2. SOURCES DES ERO :

2.1. SOURCES ENDOGENES :

Incluent différents organites cellulaires tels que les mitochondries, peroxyosomes et le réticulum endoplasmique (c'est là où la consommation de l'oxygène est élevée) (**Phaniendra et al., 2015**), les enzymes et les molécules de transport (comme la xanthine oxydase, l'aldéhyde oxydase, etc.) ainsi que les réactions d'auto-oxydation des molécules biologiques et les ions métalliques (**Ganesh et al., 2018**) (**Figure 11**).

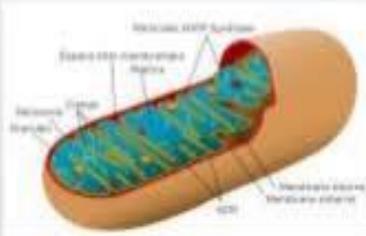
2.2. SOURCES EXOGENES :

Proviennent principalement d'eau polluée, des médicaments, des pesticides, et les drogues (**Figure 12**). Après pénétration de ces composés dans le corps par différentes voies, ils vont se métaboliser et génèrent des radicaux libres (**Pham-Huy et al., 2008 ; Phaniendra et al., 2015**).

LES SOURCES ENDOGENES DES ROS

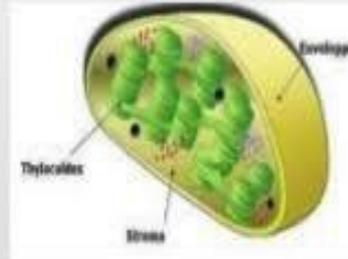
« La Mitochondrie »

- ❖ La Respiration



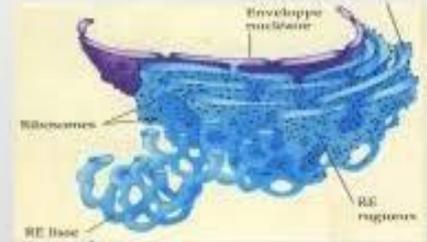
« Le Chloroplaste »

- ❖ La Photosynthèse



« Le Réticulum Endoplasmique »

- ❖ La Détoxification via cyt P450



« Les Enzymes »

- ❖ Les NADPH-oxydases
- ❖ Xanthine oxydase
- ❖ Cyclooxygénase
- ❖ Lipoxygénases
- ❖ Les peroxydases extracellulaires
- ❖ Les oxalate-oxydases
- ❖ Les amine-oxydases
- ❖ Les oxydases peroxysomales

« Le Peroxysome »

- ❖ La Photorespiration
- ❖ La β -oxydation
- ❖ La chaîne de transport des électrons

« Autres »

- ❖ Phagocytoses
- ❖ Inflammation/ Infection
- ❖ Déficit immunitaire « Cytokines »
- ❖ Phénomène d'ischémique-reperfusion
- ❖ Métaux de transition Fe, Cu, Zn, ...
- ❖ Exercices Physiques (Sport intensif, ...)
- ❖ Fatigue/ Stress/ Angoisse

FIGURE 11: Les sources endogènes des ERO (Lilya et al., 2014).

LES SOURCES EXOGENES DES ROS

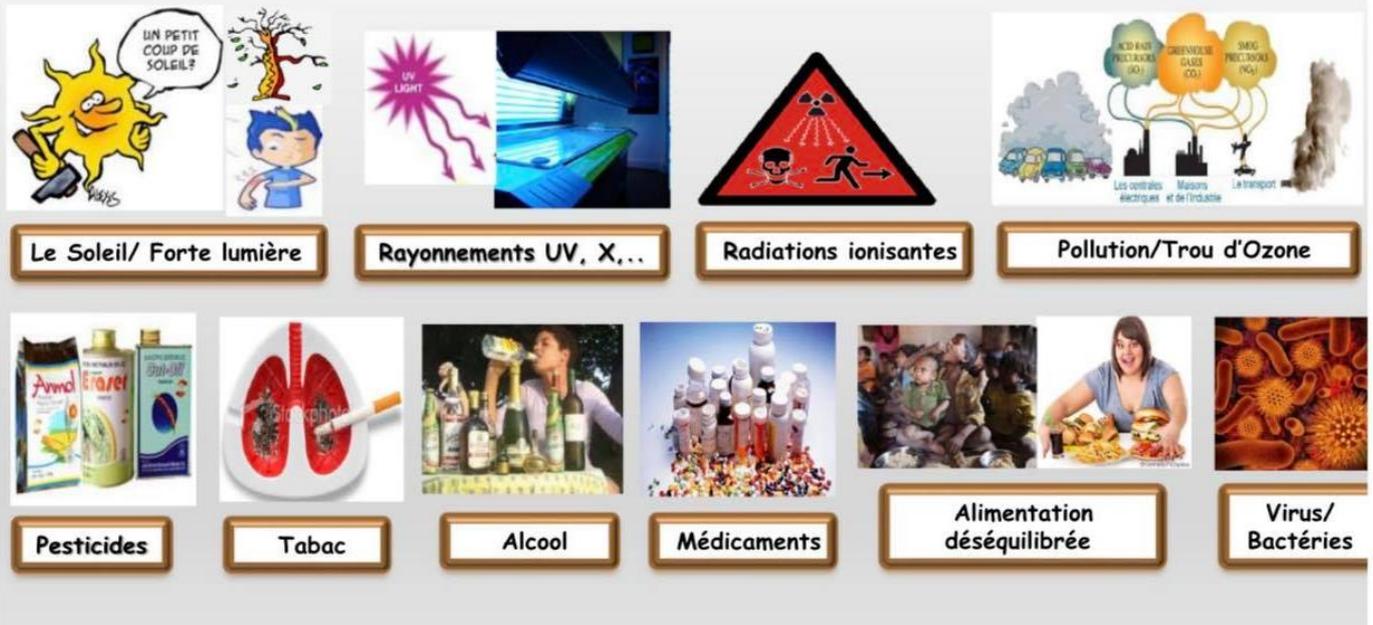


FIGURE 12: Les sources exogènes des ERO (Lilya et al., 2014).

3. ROLE BIOLOGIQUE DES ERO (ACTIONS NON DELETERES) :

Les ERO jouent le rôle de seconds messagers, régulant divers processus physiologiques moléculaires, cellulaires et tissulaires. Elles sont impliquées dans la défense antibactérienne lors des réactions de cytotoxicité face aux agents pathogènes, la régulation des gènes par un phénomène appelé contrôle redox des gènes, la destruction par apoptose des cellules tumorales, la transduction de signaux cellulaires, la modulation du métabolisme cellulaire par interaction ligand – récepteur, le développement embryonnaire, la croissance, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire (Afonso et al., 2007).

4. ACTIONS DELETERES :

4.1. DOMMAGES OXYDATIFS DE L'ADN :

Ces dommages ciblent l'ADN mitochondrial et nucléaire.

H_2O_2 et $O_2^{\bullet-}$ ne sont pas assez réactifs pour altérer directement l'ADN, mais ils peuvent générer le radical $\bullet OH$. La réaction de $\bullet OH$ avec l'ADN conduit à plusieurs processus : la formation d'adduits sur l'ADN, l'oxydation des bases et des résidus des sucres, des cassures de

chaîne par arrachement d'un atome d'hydrogène du 2- désoxyribose (simple et double brins), pontages ADN-protéines dans les nucléoprotéines, et formation de sites abasiques.

L'oxydation de l'ADN peut causer des altérations de la fonction mitochondriale, des formations d'espèces mutagènes et aussi l'activation des systèmes de réparation (**Bensakhria, 2018**).

4.2. DOMMAGES OXYDATIFS PROTEIQUES :

Ces dommages ciblent les acides aminés soufrés et aromatiques puisqu'ils sont sensibles à ces attaques causées par l'abondance de groupements sulfhydryles (SH) dans leurs structures. L'action peut être directe sur les chaînes peptidiques et latérales et produit des métabolites primaires comme elle peut être indirecte par glycation et formation de groupements carbonyles, ou par lipo-oxydation et formation de bases de Schiff et des adduits de Michael (métabolites secondaires) (**Bensakhria, 2018**).

Les dommages oxydatifs des protéines génèrent des changements structuraux majeurs responsables de nombreuses altérations des fonctions cellulaires suite à :

- + Des inhibitions enzymatiques.
- + Perte de spécificité ligand-récepteur.
- + Dénaturation des épitopes antigéniques.
- + Perturbations métaboliques.
- + Formation de produits de glycation avancée PGA ou AGE (Advanced Glycation Endproducts).
- + États pro-inflammatoires.
- + Échappement à la dégradation et accumulation tissulaire (**Bensakhria, 2018**).

4.3. DOMMAGES OXYDATIFS LIPIDIQUES (PEROXYDATION LIPIDIQUE) :

4.3.1. DEFINITION :

C'est l'oxydation des lipides soit par des espèces radicalaires de l'oxygène soit catalysée par des enzymes. Ce mécanisme cible les constituants membranaires, généralement les acides gras polyinsaturés (-CH=CH-CH₂-CH=CH-), les lipides circulants (lipoprotéines), et le cholestérol non estérifié (libre) (**Bensakhria, 2018**).

4.3.2. MECANISMES DE LA PEROXYDATION LIPIDIQUE :

La peroxydation des lipides a trois opérations qui forment une réaction en chaîne de radical libre :

- Amorçage.
- Bouturage.
- Achèvement. (**Shelley et al., 2019**)

L'amorçage est la production d'un radical d'acide gras lors de la combinaison des espèces réactives de l'oxygène avec un atome d'hydrogène formant l'eau et un radical d'acide gras. Le radical instable d'acide gras réagit rapidement avec l'oxygène moléculaire au cours de l'opération de bouturage afin de former un radical acide peroxy-gras.

Ce radical instable réagit avec de l'acide gras libre à un peroxyde d'hydrogène. Cela entraîne une succession de réactions de radicaux libres jusqu'à ce qu'une substance non radicale soit formée par la combinaison de deux radicaux libres dans l'opération d'achèvement. Dans un organisme, les réactions de radical libre peuvent aussi être inhibées par les molécules antioxydantes qui peuvent gripper aux radicaux libres et éviter la peroxydation de lipide (**Shelley et al., 2019**).

4.3.3. METABOLITES REACTIFS ISSUS DE LA PEROXYDATION LIPIDIQUE :

- Métabolites primaires : ROO°, HOOR, RO°.
- Métabolites secondaires : Aldéhydes : 4-hydroxynonéanal (4-HNE) considéré comme le plus génotoxique, Malonedialdéhyde (MDA) mutagène et athérogène.

4.3.4. CONSEQUENCES :

Les conséquences proviennent de l'action conjuguée des métabolites primaires et secondaires :

- ✚ Une atteinte de l'intégrité des structures membranaires.
- ✚ Dysfonctionnements cellulaires.
- ✚ Amplification des dommages cellulaires (généralement par les métabolites secondaires).
- ✚ Modification de la structure des lipoprotéines (**Bensakhria, 2018**).

5. ANTIOXYDANTS :

Un antioxydant est une substance qui inhibe/retarde significativement l'oxydation d'un substrat via la chélation de radicaux libres qui sont à l'origine de plusieurs maladies dont les

cancers. Les antioxydants sont classés en deux classes les antioxydants enzymatiques et les non enzymatiques (**Delattre et al., 2005**).

5.1. LES ANTIOXYDANTS ENZYMATIQUES :

L'organisme humain se défend contre les radicaux en synthétisant des enzymes qui les neutralisent. Les principales enzymes antioxydantes sont la catalase, superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase (**Vincent et al., 2004**).

✚ La superoxyde dismutase (SOD) :

La Superoxyde dismutase est une enzyme qui se trouve dans le cytosol et les mitochondries. Elle a 3 co-facteurs : Le Mn dans les mitochondries et le Cu et le Zn dans le cytosol, Elle catalyse la dismutation de l'anion superoxyde (O₂⁻) et élimine les ERO après leur formation (**Collard, 2010**).

✚ La glutathion peroxydase (GPX)

La GPX protège l'organisme non seulement contre les radicaux oxygénés mais aussi contre les peroxydes ou le NO et aussi contre les peroxydes organiques formés par oxydation des acides gras ou du cholestérol (**Ribeiro et al., 2017**).

✚ La catalase (CAT) :

Les catalases sont des enzymes qui assurent la conversion du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène via les cofacteurs Fe ou le Mn (**Ananya, 2019**).

5.2. LES ANTIOXYDANTS NON ENZYMATIQUES :

✚ La vitamine C :

Connue sous le nom de l'acide ascorbique, est un cofacteur enzymatique dans diverses réactions physiologiques d'hydroxylation. Elle est aussi impliquée dans la synthèse des globules rouges et du collagène, elle a un rôle dans la croissance des cellules et participe au système immunitaire, notamment en contribuant à l'élimination de cellules cancéreuses. Ses propriétés antioxydantes lui permettent de contrer l'action néfaste des oxydants présents dans le corps humain (**Mirvish, 1986**).

Le glutathion :

Le glutathion est un antioxydant abondant dans l'organisme où il joue un rôle de protection des tissus et de protéines (comme l'hémoglobine, la ferrine ou l'albumine). Il est généralement fourni par l'alimentation (brocolis, avocats, choux, carottes...) même si l'organisme est aussi capable d'en produire. Sous l'action de la glutathion peroxydase (**Dringen et al., 2000**).

La vitamine E :

La vitamine E (α -tocophérol) est le principal antioxydant. Elle neutralise les radicaux libres et stoppe la chaîne de réactions de peroxydation des lipides. Cette vitamine devient à son tour un radical moins réactif, qui pourra être régénéré par l'acide ascorbique (**Bationo et al., 2015**).

Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes préviennent l'oxydation des lipides. Ils agissent autant que piègeurs de radicaux libres tels que le DPPH°, le superoxyde et le peroxyde, ou encore comme chélateurs de métaux (**Nijveldt et al., 2001**).

Les polyphénols :

Les polyphénols sont des substances chimiques qui ont au moins un cycle aromatique portant une ou plusieurs fonctions OH. Ils présentent une activité antioxydante importante, bien plus élevée que la Vit E. Ils sont naturellement capables de piéger l'oxygène singulet 1O_2 et le radical anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$ en le dismutant en H_2O_2 (**Chen et al., 2003**).

L'acide urique :

Produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est principalement ionisé sous forme d'urate à pH physiologique, qui est un puissant piègeur de radicaux libres (OH^\bullet , ROO^\bullet , NOO^\bullet ...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites, notamment par la vitamine C (**Heleng et al., 2007**).

Les oligo-éléments :

Le Zinc (Zn), le sélénium (Se), le manganèse (Mn), le fer (Fe) et le cuivre (Cu) sont des métaux ayant un rôle dans la défense contre le stress oxydatif. Ce ne sont pas des antioxydants

mais toutes les enzymes antioxydantes requièrent l'un de ces oligoéléments en tant que cofacteur afin de maintenir leur activité catalytique (**Buldak et al., 2014**).

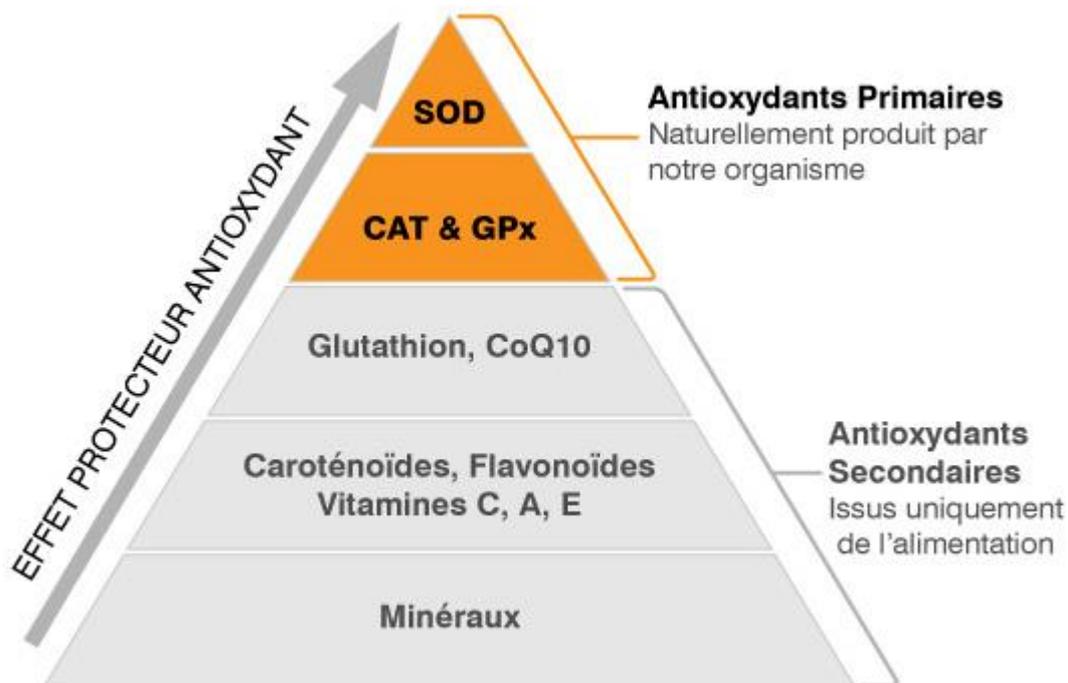


FIGURE 13: Les antioxydants (BIONOV, 2016).

6. PEROXYDATION LIPIDIQUE ET STATUT ANTIOXYDANT LORS DU CPT :

Généralement, une augmentation de la stimulation de la glande thyroïde peut être à l'origine d'un cancer. La stimulation peut être directe (promotion du processus tumoral) ou indirecte (emballement du stress oxydatif). Dans les conditions physiologiques, la thyroïde utilise le stress oxydatif lors de la synthèse hormonale, la toxicité d'un agent pro oxydant pourrait contribuer à l'emballement du mécanisme intrinsèque et promouvoir la tumorigenèse. (**Inserm - Afsset, 2008**).

L'hydroperoxyde lipidique (LOOH) et le malondialdéhyde (MDA) sont des indicateurs de peroxydation lipidique, et leurs niveaux sont principalement utilisés comme indicateurs des dommages oxydatifs dans les cellules et les tissus. L'équilibre entre la formation et la clairance des peroxydes lipidiques détermine les niveaux de peroxyde dans les cellules. Cet équilibre pourrait être perturbé en raison de la diminution des mécanismes de défense cellulaire et de l'augmentation de la réaction de peroxydation lipidiques (**Terzioglu et al., 2016**).

La peroxydation lipidique est un exemple bien connu de dommages aux membranes cellulaires, aux lipoprotéines et à d'autres lipides contenant des structures (**Tabur et al., 2014**).

Diverses études ont été entretenues récemment afin d'évaluer les produits de la peroxydation lipidiques lors du cancer papillaire thyroïdien et comparer les résultats à des sujets sains. Il a été observé une augmentation de ces produits ainsi qu'une baisse du statut antioxydant enzymatique et non enzymatique que ce soit au niveau du tissu tumoral, du plasma et même des érythrocytes membranaires d'un patient ayant un carcinome papillaire (**Senthil et al., 2004; Hüsamettin Erdamar et al., 2010 ; Rovcanin Branislav et al., 2019**).

L'augmentation des produits de la PL lors du CPT serait une des principaux facteurs déclenchants/favorisants la prolifération des cellules tumorales du CPT.

Ainsi, les mécanismes antioxydants sont probablement impliqués dans la protection contre les dommages de la PL et l'apoptose induite par le stress oxydant qui favorise la prolifération des cellules cancéreuses (**Rovcanin Branislav et al., 2019**).

Lorsque le rôle incontestable du stress oxydatif dans la pathogenèse du CPT est considéré, à l'avenir, il est prévu d'associer des changements paramétriques dans le sérum des patients ayant altérations causées par le stress oxydatif.

Aussi, ça va permettre de mieux comprendre le rôle des espèces réactives de l'oxygène dans le mécanisme de formation du cancer et de souligner l'importance du traitement antioxydant complémentaire dans la lutte contre le cancer (**Terzioglu et al., 2016**).

ANALYSE DES ARTICLES

**ARTICLE 1 : LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANTS STATUS IN PATIENTS
WITH PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN INDIA.**

**(PEROXYDATION LIPIDIQUE ET STATUT ANTIOXYDANT CHEZ DES PATIENTS
AYANT UN CARCINOME PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE EN INDE) :**

Senthil, N., & Manoharan, S. (2004). Lipid peroxidation and antioxidants status in patients with papillary thyroid carcinoma in India. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 13(4). DOI: ISBN: 0964-7058.

Objectif de la recherche :

Des études ont été faites pour démontrer des niveaux modifiés du taux des produits de la peroxydation des lipides et aussi du statut antioxydant au niveau des tissus tumoraux du cancer de la thyroïde. Cependant, ça n'a pas été bien démontré dans le plasma et les érythrocytes des patients atteints de ce cancer. Ainsi, la présente étude a été entreprise pour analyser les taux des produits de peroxydation lipidique et des antioxydants enzymatique et non enzymatiques dans le plasma et les érythrocytes des patients ayant un carcinome papillaire thyroïdien.

Patients et méthodes :

• **Population étudiée :**

Vingt patients atteints de carcinome papillaire thyroïdien de stade II diagnostiqués cliniquement (Taille de la tumeur > 1 cm) au Raja Muthiah Collège médical et hôpital, Université Annamalai, Annamalai Nagar, Inde, n'ayant subi aucun traitement antérieur pour leurs tumeurs ont été choisis pour l'étude. Un nombre égal d'âge et de sexe appariés de sujets sains ont également été étudiés. Les malades et les sujets sains étaient de sexes différents et d'une tranche d'âge allant de 40 à 60 ans.

• **Paramètres de dosage et méthodes :**

-La peroxydation lipidique a été estimée comme en témoignent les formations de ses produits TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances) Le kit de dosage TBARS est fait pour quantifier directement les MDA dans les échantillons et fluides biologiques. Les peroxydes lipidiques dans le plasma étaient dosés par la méthode de Yagi.

-Les TBARS dans les érythrocytes et les membranes érythrocytaires ont été estimés par la méthode de Donnan.

- La vitamine E a été estimée par la méthode de Desai.
- Le niveau de vitamine C a été estimé par la méthode d'Omaye et al.
- L'activité du glutathion peroxydase a été estimée selon la méthode de Rotruck et al.

Résultats :

Une augmentation des taux des produits de la peroxydation lipidique, et une diminution des niveaux d'antioxydants non enzymatiques et des activités antioxydantes enzymatiques dans le plasma et les érythrocytes ont été détectées chez les sujets atteints de CPT par rapport aux sujets sains.

ARTICLE 2 : INCREASED LIPID PEROXIDATION AND IMPAIRED ENZYMATIC ANTIOXIDANT DEFENSE MECHANISM IN THYROID TISSUE WITH MULTINODULAR GOITER AND PAPILLARY CARCINOMA.

(AUGMENTATION DE LA PEROXYDATION LIPIDIQUE ET ALTERATION DES MECANISMES DE LA DEFENSE ANTIOXYDANTE ENZYMATIQUE DANS LE TISSU THYROÏDIEN AVEC GOITRE MULTINODULAIRE ET CARCINOME PAPILLAIRE) :

Erdamar, H., Çimen, B., Gülcemal, H., Saraymen, R., Yerer, B., & Demirci, H. (2010). *Clinical biochemistry*, 43(7-8), 650-654. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.02.005

Objectif de la recherche :

Cette étude avait pour but d'évaluer le statut oxydant/antioxydant du tissu thyroïdien chez les patients atteints de Goitre multinodulaire, carcinome papillaire et à comparer avec leurs tissus non pathologiques.

- **Patients et paramètres dosés :**

41 patients atteints de goitre multinodulaire qui ont subi un traitement chirurgical. Les patients ont été divisés en trois groupes selon le diagnostic clinique (14 substances toxiques des goitres multinodulaires, 18 goitres multinodulaires non toxiques et 9 carcinomes papillaires). Le MDA, le sélénium, la SOD totale et aglutathion peroxydase ont été dosés dans des échantillons de ces tissus thyroïdiens.

Résultats :

Les doses de la SOD, de la glutathion peroxydase et du sélénium ont été trouvés plus faibles mais le MDA était plus élevé dans les nodules et les tissus cancéreux par rapport à ceux des témoins.

Le niveau du MDA dans le groupe des goitres multinodulaires non toxiques était supérieur à celui du groupe des multinodulaires toxiques des goitres dans les tissus nodulaires.

ARTICLE 3 : REDOX STATUS AND ANTIOXIDATIVE COFACTOR METALS INFLUENCE CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA AND COLLOID GOITER.

(LE STATUT REDOX ET LES METAUX COFACTEUR ANTIOXYDANTS INFLUENCENT
LA CLINIQUE ET LES CARACTERISTIQUES PATHOLOGIQUES DU CARCINOME
PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE ET DU GOITRE COLLOÏDE) :

Branislav, R., Aleksandar, S., Dusan, K., Kristina, G., Dragan, M., Milan, J., ... & Ivan, P. (2019). *Biological Trace Element Research*, 1-11. DOI: 10.1007/s12011-019-01995-x

Objectif de la recherche :

Le statut redox est reconnu comme un facteur important de cancérogenèse, mais son influence sur l'évolution clinique du PTC doit être mieux élucidée. Le but de cette recherche était de déterminer le statut redox tissulaire de 65 patients ayant un CPT et 45 patients atteints de goitre colloïdal (GC) avec profilage de métal cofacteur antioxydant.

Matériel et méthodes :

- **Patients :**

L'étude a inclus des patients caucasiens euthyroïdiens de tout âge et des deux sexes ayant subi une chirurgie de la thyroïde en 2015-2019 et ont été divisés en deux groupes : une cohorte expérimentale de patients atteints de CPT (n = 65) et un groupe témoin de patients atteints de GC (n = 45) qui ont été appariés par âge et sexe avec les patients du CPT.

- **Paramètres dosés et méthodes :**

La concentration de MDA a été utilisée pour évaluer le niveau de peroxydation, tandis que les mécanismes antioxydants ont été estimés en dosant les activités de la SOD, la catalase (CAT),

la glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion réductase (GR) avec la quantification des concentrations de Se, Cu, Zn et Mn.

-La quantité de peroxydes lipidiques dans les homogénats de tissus était déterminée par dosage de la substance réactive à l'acide thiobarbiturique (TBARS), basée sur la formation de MDA selon la méthode de Varshney et Kale.

-L'activité SOD a été déterminée selon la méthode de Sunet Zigman.

-L'activité de la CAT a été déterminée par spectrophotométrie selon la méthode de Beers et Sizer.

-L'activité de la GPx a été déterminée par spectrophotométrie selon la méthode de Wendel.

-La GR a été déterminée par spectrophotométrie selon la méthode de Carlberg et Mannervik.

-La quantification de Se, Cu, Zn et Mn a été réalisée par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS, iCAP Qc, Thermo Scientific, Royaume-Uni).

Résultats :

Les tissus CPT avaient des niveaux de peroxydation normaux et augmentation de l'activité de la GPx et de la GR. L'activité de SOD a été considérablement réduite dans la diffusion du CPT et augmentée chez les fumeurs. L'activité SOD dépendait directement des niveaux de MDA dans les tissus du GC. Les patients GC avec goitre rétrosternal avaient une concentration de MDA et une activité SOD réduites. Les tissus CPT avaient des niveaux de Se diminués et une concentration accrue de Cu et de Mn par rapport à d'autres tissus.

ARTICLE 4 : VITAMIN C CYTOTOXICITY AND ITS EFFECTS IN REDOX HOMEOSTASIS AND ENERGETIC METABOLISM IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA CELL LINES.

(CYTOTOXICITE DE LA VITAMINE C ET SES EFFETS SUR L'HOMÉOSTASIE REDOX ET METABOLISME ENERGETIQUE DANS DES LIGNEES CELLULAIRES DU CARCINOME PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE) :

Tronci, L., Serreli, G., Piras, C., Frau, D. V., Dettori, T., Deiana, M., & Caria, P. (2021). *Antioxidants*, 10(5), 809. DOI:10.3390/antiox10050809

Objectif de la recherche :

Une dose élevée de vitamine C (acide L-ascorbique, ascorbate) présente des effets anti-tumoraux, principalement médiée par des mécanismes pro-oxydants. On pense que cet effet cytotoxique affecte la diaphonie réciproque entre l'équilibre redox et le métabolisme cellulaire dans différents types de cancer. La vitamine C inhibe également la croissance des cellules du carcinome papillaire de la thyroïde (CPT), bien que les effets métaboliques et redox demeurent incompris. Pour faire la lumière sur ces aspects, Dans la présente recherche, le mécanisme anti-tumoral de la vitamine C dans un modèle CPT in vitro a été étudié en explorant les effets oxydatifs et les altérations métaboliques.

Matériel et méthodes :

Les lignées cellulaires dérivées de CPT hébergeant le plus d'altérations génétiques communes caractérisant cette tumeur ont été utilisées. La cytotoxicité de la vitamine C a été mesurée à l'aide du MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl) le dosage du bromure de -2,5-diphényl tétrazolium). Viabilité cellulaire, apoptose et le métabolome a été exploré par le même test (MTT), cytométrie en flux et UHPLC/MS.

Résultats :

Des changements ont été observés dans l'homéostasie redox, avec augmentation du niveau d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et perturbation des antioxydants et des porteurs d'électrons, conduisant à la mort cellulaire par apoptose et par nécrose. Le stress oxydatif a contribué aux altérations du métabolisme altérations à la fois de la glycolyse et du cycle du TCA.

DISCUSSION DES RESULTATS

Article 1 :

L'augmentation observée des TBARS plasmatiques chez les patients atteints d'un cancer papillaire de la thyroïde peut être liée à une surproduction de peroxydes lipidiques dans les érythrocytes, les membranes érythrocytaires ou les tissus tumoraux eux-mêmes avec une fuite conséquente dans le plasma. Par conséquent, les niveaux diminués de vitamine E, C ainsi que l'activité du glutathion peroxydase observés dans cette étude peuvent être corrélés à une peroxydation lipidique plasmatique élevée ou à l'utilisation de ces antioxydants par les tissus tumoraux pour éliminer les peroxydes lipidiques en excès qui y sont générés.

Il est probable que les systèmes de défense antioxydants enzymatiques et non enzymatiques significativement altérés sont responsables du taux élevé des produits de la peroxydation lipidique dans le plasma et les érythrocytes des patients atteints du CPT.

Article 2 :

L'altération des composants des statuts oxydant/antioxydant du tissu thyroïdien ainsi que l'augmentation des niveaux de MDA et la diminution des activités de GPx, du niveau de la SOD et du sélénium pourrait refléter le stress oxydatif dû à des effets hypermétaboliques des hormones thyroïdiennes sur ces cellules hautement sensibles. Une baisse des activités tissulaires du SOD et GPx par rapport à la normale peut indiquer une diminution compensatoire du mécanisme de défense antioxydant.

Ces résultats suggèrent qu'une corrélation négative entre la PL et le système de défense antioxydant peut jouer un rôle dans le développement d'une pathologie nodulaire thyroïdienne. Il a été révélé que les tissus thyroïdiens cancéreux ont une PL plus accélérée en plus de la diminution des enzymes de piégeage des antioxydants. Ce qui fait que le tissu cancéreux est plus vulnérable aux effets toxiques de certaines espèces de radicaux libres. Ces résultats ont souligné l'impact du sélénium lié au GPx pour le système de défense antioxydant et le métabolisme de l'hormone thyroïdienne. Ce qui nécessite l'évaluation de l'effet du traitement antioxydant sur la progression des maladies nodulaires thyroïdiennes, même si le tissu thyroïdien possède un système de défense antioxydant.

Article 3 :

De nombreuses corrélations entre les paramètres redox dans les tissus CPT révèlent une bonne co-activation des mécanismes antioxydants et une réponse coopérative au stress oxydant. Les tissus du CPT avaient des niveaux de Se réduits et une concentration accrue de Cu et de

Mn par rapport aux autres tissus. La concentration de MDA et l'activité SOD étaient des prédicteurs significatifs de la dissémination multicentrique du CPT et de l'existence de métastases ganglionnaires, respectivement. En particulier, la concentration de Cu a prédit la localisation rétrosternale chez les patients du GC. Les résultats significatifs présentés dans cette étude offrent une possibilité de développement de nouveaux biomarqueurs moléculaires pronostiques de CPT et du GC.

Article 4 :

Les résultats confirment l'effet pro-oxydant de la vitamine C comme étant pertinent dans le déclenchement de la cytotoxicité dans les cellules du CPT et suggèrent que l'inhibition de la glycolyse et l'altération du cycle du TCA via l'épuisement du NAD⁺ peuvent jouer un rôle important dans le mécanisme de mort des cellules cancéreuses du CPT.

CONCLUSION GENERALE

La causalité du stress oxydatif dans la physiopathologie du carcinome papillaire thyroïdien a été prouvée par de nombreuses études.

Dans celle-ci le but était de l'évaluer via la quantification des produits de la peroxydation lipidique ainsi que le statut antioxydant.

L'analyse des quatre articles permet de confirmer la mise en évidence du SO dans le carcinome papillaire thyroïdien par des taux élevés de MDA et des perturbations des activités antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques comparés aux sujets témoins.

Ce qui nécessite l'évaluation de l'effet du traitement antioxydant sur la progression de ce cancer, même si le tissu thyroïdien possède un système de défense antioxydant.

Petite remarque : Suite à l'analyse du 4ème article, ma curiosité a été piquée pour en savoir davantage sur le double visage de la vitamine C.

La vitamine C est connue pour ses propriétés antioxydantes, c'est un moyen de défense contre les radicaux libres. Mais dans certaines conditions, cette vitamine stimule la production de ces radicaux, créant elle-même l'ennemi contre lequel elle doit nous défendre. Certains articles rapportent que la vitamine C, selon sa quantité apportée à l'organisme a deux propriétés antagonistes (un effet pro oxydant et un effet antioxydant). Moins connue, c'est sa capacité à participer à produire les espèces réactives de l'oxygène (ERO).

Effectivement elle participe à la production des ERO, mais elle peut aussi assurer son rôle protecteur si elle est présente en concentration suffisante, cela dépend aussi des ions métalliques disponibles dans notre organisme pour catalyser la production des ERO.

Ainsi, des articles ont affirmé que l'oxydation induite par la vitamine C menace les cellules saines des malades, elle peut engendrer sélectivement la mort de cellules tumorales de certains cancers (notamment celles du cancer thyroïdien). La vitamine C peut aussi agir par bien d'autres mécanismes pour la réduction de tumeurs chimiorésistantes, et les chercheurs essayent actuellement de l'exploiter dans les traitements de certains cancers.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2007).** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du rhumatisme*, 74(7), 636-643.
- **Agate L, Lorusso L, Elisei R. (2012).** New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest.*; 35(6 Suppl):3-9.
- **Ananya M. (2019).** Système antioxydant d'enzyme. *News médical life sciences.*
- **Anthony W Norman, Helen L Henry (2014).** Thyroid Hormones. *Hormones.* 3rds Edition Elsevier : 430 pages
- **Ayala, A. et al. (2014).** Peroxydation de lipide: Production, métabolisme, et mécanismes de signalisation de malondialdéhyde et 4-Hydroxy-2-Nonenal, *médicament oxydant et longévité cellulaire*, 2014, e360438.
- **Barrera, G. (2012).** Produits oxydants de peroxydation de tension et de lipide dans l'étape progressive de cancer et le traitement, *oncologie internationale de notices de recherche universitaire*: e137289.
- **Bationo, F., Savadogo, A., Kabore, D., Ouattara, L., Ouedraogo, H. G., Savadogo, B., and Traore, A. (2015).** "Storage influence on beta-carotene and alpha-tocopherol contents of solar-dried *Spirulina platensis* (*Spirulina*)."
African Journal of Food Science, 9(12), 546-554.
- **Bensakhria, A. (2018).** Le stress oxydatif. *Toxicologie générale*, 70-86.
- **Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. (2013).** Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012-Tumeurs solides [Internet]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr>
- **Biswas S., Das R., and Banerjee E. R. (2017).** Role of free radicals in human inflammatory diseases. *Biophysics journal*.
- **Branislav, R., Aleksandar, S., Dusan, K., Kristina, G., Dragan, M., Milan, J., & Ivan, P. (2019).** Redox Status and Antioxidative Cofactor Metals Influence Clinical and Pathological Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma and Colloid Goiter. *Biological Trace Element Research*, 1-11.
- **Bricaire H., Joly J., Gerard Marchand R., Tubiana M., Lacour M., Bok B. (2014).** - Cancer de la thyroïde à l'exception du carcinoma médullaire) Ed Technique encyclopédie medico chirurgicale (Paris, France) *Endocrinologie Nutrition* , 7, 1008, A 50: P 4-20.

- **C. Leux, P.Guenel. (2010).** Risk factors of thyroid tumors: Role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants, *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique*; 58: 359–3.
- **Cillard, J., & Cillard, P. (2006).** Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Oleagineux, corps gras, lipides*, 13(1), 24-29.
- **Club Thyroid. Symposium. 4. Toronto 1995.** Cancer thyroïdien. 47P.
- **Dach J. (2014).** Bioidentical Hormones and Natural Thyroid. Graves Remission with Iodine.
- **Do Cao C (2010).** Cancers de la thyroïde. Les maladies de la thyroïde, chapitre 9, Elsevier Masson SAS, p71-84.édition. Pages: (346-348, 523, 527-529).
doi: 10.1210/er.2012-1036.
- **E. Coulon, J. Pinson, J.-D. Bourzat, A. Commercon, J. P. Pulicani. (2001).** "Electrochemical Attachment of Organic Groups to Carbon Felt Surfaces", *Langmuir*, Vol. 17, p. 7102.
- **Elsevier Masson (2011).** Structure et physiologie thyroïdienne. SAS 10-002-B10
- **Erdamar, H., Çimen, B., Gülcemal, H., Saraymen, R., Yerer, B., & Demirci, H. (2010).** Increased lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in thyroid tissue with multinodular goiter and papillary carcinoma. *Clinical biochemistry*, 43(7-8), 650-654.
- **Fagen JA (1997).** – Familial non modullary thyroid carcinoma : the case for genetic susceptibility. *J Clinic Endocrino Metab*, Feb, 82, 2, P 342-344.
- **Favier A., (2003).** Le stress oxydant. L'actualité chimique.108.
- **Franc B. (2007).** Histologie et cytologie de la thyroïde. *Traité d'Endocrinologie*, chapitre17, Flammarion Médecine-Science. P 123-130.
- **Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. (2003).** Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1; 97(1):90-6.
- **Fu P. P., Xia Q., Hwang H. M., Ray P. C., and Yu H. (2014).** Mechanisms of nanotoxicity: generation of reactive oxygen species. *Journal of food and drug analysis*.1:64-75.
- **Ganesh N, Sharma, Gaurav gupta, & Piyush Sharma (2018).** A comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and their Relationship with Human Aliments Critical Review in *Eukaryotic Gene Expression* ; 28 (2) : 139_154.
- **Garrel C, Bigard X. (2017).** Stress oxydatif et micronutriments antioxydants. *Nutr Sport* ; 151.

- **Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. août 2013.** Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.*; 26(8):879-85.
- **Inserm - Afsset. (2008).** Expertise collective Paris.
- **Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al.** An
- **J. Haleng , J. Pincemail , J.O. Defraigne , C. Charlier , J.P. Chapelle, 2007.** Le stress oxidant. Chapelle, Service de Biologie clinique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
- **L. Chen, X. Yang, H. Jiao, B. Zhao, 2003.** "Tea catechins protect against lead-induced ROS formation, mitochondrial dysfunction, and calcium dysregulation in PC12 cells", *Chemical Research in Toxicology*, Vol. 16, p. 1155.
- **Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart J-M, et al. (2005).** Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.*; 90(10):5723-9.
- **Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B., et al. (1997).** La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions, des concepts à la pratique clinique. Paris 6ème : Expansion Scientifique Française, 573 p.
- **Leenhardt L., Ménégoux F., Franc B. Et al.** Cancers de la thyroïde. *Endocrinologie-Nutrition EMC* ; 10-008-A-50 : 1-27.
- **LÉGER Aubène(2001).** Pathologie thyroïdienne : diagnostic & traitement. 4ème édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 255 p.
- **Lilya B., Réda D. (2014).** Les espèces réactives d'oxygène (ROS) : Dr Jekky and mister Hyde ou comment l'oxygène peut-il devenir toxique? Laboratoire de Physiologie et Biologie des Organismes, Faculté des Sciences Biologiques, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB).
- **Marieb E.N. (2008).** Biologie humaine principes d'anatomie et de physiologie, 8e.
- **McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF(1986).** Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* ; 61(12):978-96.
- **Ministère de la santé et de la population(2012).** Registre des tumeurs d'Alger.2006, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Registre des tumeurs d'Alger.

- **Muzza, M., Colombo, C., Cirello, V., Perrino, M., Vicentini, L., & Fugazzola, L. (2016).** Oxidative stress and the subcellular localization of the telomerase reverse transcriptase (TERT) in papillary thyroid cancer. *Molecular and cellular endocrinology*, 431, 54-61.
- **Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al.(2016).** Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol*; 2(8):1023-9
- **Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. (2006).** Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.*; 91(3): 926-32
- **Pham-Huy L. A., He H., and Pham-Huy C. (2008).** Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 2: 89.
- **Phaniendra A., Jestadi D. B., and Periyasamy L. (2015).** Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 1:11-26.
- **Pizzimenti, S. et al. 2010.** Les effets « hypocrites » des espèces réactives de l'oxygène et du produit de peroxydation de lipide 4-Hydroxynonanal dans les cachets du cancer, *cancers*, 2, Pp. 338-363.
- **Portulano, C., Paroder-Belenitsky, M. and Carrasco, N. (2014)** ‘the Na⁺/I⁻ Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact’, *Endocrine Reviews*, 35(1), pp. 106–149.
- **R. Dringen, J. M. Gutterer, J. Hirrlinger, (2000).** "Glutathione metabolism in brain. Metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species", *European Journal of Biochemistry*, Vol. 267, p. 4912.
- **Ray P. D., Huang B. W., and Tsuji Y. (2012).** Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular signalling*. 5: 981-990
- **Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. 2020 Jul 10. In:StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):Stat Pearls Publishing ; 2021 Jan–. PMID: 31869075.**
- **Ross DS, Tuttle RM. (2014).** Observing micropapillary thyroid cancers. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*; 24(1):3-6.
- **Ryndak-Swiercz A. (2010).** Ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. *Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson SAS, Chapitre 1, p 3-5.*

- **S. S. Mirvish, (1986).** "Effects of vitamins C and E on carcinogen formation and action, and relationship to human cancer", Basic Life Sciences, Vol. 39, p. 83.
- **SCHLIENGER J-L. (1998).** SOS Thyroïde: Toute la vérité sur une glande peu ordinaire. 1ère édition. Paris : Éditions Frison-Roche, 253 p.
- **Senthil, N., & Manoharan, S. (2004).** Lipid peroxidation and antioxidants status in patients with papillary thyroid carcinoma in India. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 13(4).
- **Shelley Farrar Stoakes, M.Sc., B.Sc. (2019).** Peroxydation des lipides. News medical. Life sciences.
- **Spitzweg C., Jobs W., Eisenmenger W., Heufelder A.E. (1998).** Analysis of sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metab* vol 83..Surg. janv 2010; 34(1):28-35.
- **Tabur, S., Aksoy, Ş. N., Korkmaz, H., Ozkaya, M., Aksoy, N., & Akarsu, E. (2015).** Investigation of the role of 8-OHdG and oxidative stress in papillary thyroid carcinoma. *Tumor Biology*, 36(4), 2667-2674.
- **Tronci, L., Serreli, G., Piras, C., Frau, D. V., Dettori, T., Deiana, M., ... & Caria, P. (2021).** Vitamin C Cytotoxicity and Its Effects in Redox Homeostasis and Energetic Metabolism in Papillary Thyroid Carcinoma Cell Lines. *Antioxidants*, 10(5), 809.
- **Vasilaki, A.T. et McMillan, (2011).** Peroxydation de lipide de dc, en *encyclopédie de Schwab* (eds) de *cancer*, Springer, Pp. 184-345.
- **Vlaeminck-Guillem V. (2011).** Structure et physiologie thyroïdiennes. Endocrinologie-
- **Vlaeminck-Guillem.** Structure et physiologie thyroïdienne. Encyclopédie médicochirurgicale 10-002-B-10. 2003 Elsevier SAS.
- **Williams R. (2012)-** Traité d'Endocrinologie. Ed Flammarion Medicine Science (Paris), 351P.
- **Zaydfudim V., Feurer I.D., Griffin M.R., Phay J.E. (2008).** The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery.*; 144(6): 1070-7; discussion 1077-1078.

ANNEXES

Original Article

Lipid peroxidation and antioxidants status in patients with papillary thyroid carcinoma in India

Namasivayam Senthil M Phil and Shanmugam Manoharan PhD

Department of Biochemistry, Faculty of Science, Annamalai University, Annamalai Nagar, Tamil Nadu, India

The levels of lipid peroxidation products (TBARS), non-enzymatic antioxidants and enzymatic antioxidants activity were investigated in plasma and erythrocytes of twenty clinically diagnosed stage II papillary thyroid cancer patients and an equal number of age and sex matched healthy subjects. An increase in the levels of lipid peroxidation products, decrease in non-enzymatic antioxidants levels and enzymatic antioxidant activities in plasma and erythrocytes were detected in papillary thyroid cancer patients as compared to healthy subjects. Impairment in antioxidant defence mechanisms are responsible for enhanced lipid peroxidation observed in plasma and erythrocytes of papillary thyroid cancer patients.

Keywords: papillary thyroid cancer, lipid peroxidation, antioxidants, India

Introduction

Thyroid cancer, the most common endocrine cancer, is a cancerous tumour or growth located within the thyroid gland. The annual incidence rate of thyroid carcinoma varies from 0.5 to 10 cases per 100,000 in different parts of the world.¹ Thyroid cancer accounts for 64% of deaths attributable to malignant endocrine neoplasms, more than all other endocrine cancers combined.² Papillary carcinoma and follicular carcinoma are the most common types respectively accounting for about 70% and 15% of cases.³ In the USA, about 18,000 new cases of thyroid cancer and 1,200 deaths are reported to occur every year.⁴ The pattern of thyroid cancer in India is different from that seen in Western countries. In Bombay, North India, the thyroid cancer incidence was found to be at the lowest level in both sexes and it is about three times more frequent among women than men.⁵ In Chennai, South India, thyroid carcinoma constitutes about 1-2% of all cancers.⁶ Thyroid cancer occurs two to three times more frequently in women than in men.

Free radicals are highly reactive species generated in vivo as by-products of normal metabolism. Although free radicals are utilized by the immune system to kill microbes, free radicals are toxic when generated in excess. Free radicals can damage proteins, lipids, carbohydrates, and nucleic acids. Plasma membranes are critical targets of free radical reactions. Lipid peroxidation is a complex process occurring in aerobic cells and reflects the interaction between molecular oxygen and polyunsaturated fatty acids. Lipid peroxidation has been implicated in the pathogenesis of a variety of diseases including cancer.^{7,8} The continuous production of oxidants, are however, balanced by equivalent synthesis

of antioxidants. Antioxidants act as radical scavengers, hydrogen donors, electron donors, peroxide decomposers, singlet oxygen quenchers, enzyme inhibitors and metal-chelating agents. The antioxidant defence system includes antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) and small molecule antioxidants (vitamin E, vitamin C and reduced glutathione).^{9,10} Studies have demonstrated altered levels of lipid peroxides and antioxidants in tumour tissues of thyroid cancer patients.^{11,12} However, the altered pattern of lipid peroxidation products and antioxidants have not been well documented in plasma and erythrocytes of papillary thyroid cancer patients. Hence, the present study was undertaken to analyse the levels of lipid peroxidation products and antioxidants in plasma and erythrocytes of papillary thyroid cancer patients.

Methods and Patients

Twenty clinically diagnosed stage II papillary thyroid carcinoma (tumour size >1cm) patients from Raja Muthiah Medical College and Hospital, Annamalai University, Annamalai Nagar, India, who had not undergone any previous treatment for their tumours were chosen for the study. An equal number of age and gender matched healthy subjects were also investigated. The patients and healthy subjects were from both genders ranging in age from 40-60 years.

Correspondence address: Dr S Manoharan, Dept. Biochemistry, Faculty of Science, Annamalai University, Annamalai Nagar-608 002, Tamilnadu, India
Tel: +91-4144-238343; Fax: +91-4144-238145
Email: manshisak@yahoo.com
Accepted 25 June 2004



Increased lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in thyroid tissue with multinodular goiter and papillary carcinoma

Hüsümettin Erdamar ^{a,*}, Behzat Çimen ^b, Harun Gülcemal ^c, Recep Saraymen ^d, Betül Yerer ^e, Hüseyin Demirci ^f

^a Department of Medical Biochemistry, Tunceli Government Hospital, Tunceli, Turkey

^b Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Erciyes University, Kayseri, Turkey

^c Department of General Surgery, Tunceli Government Hospital, Tunceli, Turkey

^d Department of Biochemistry, Medical Faculty, Erciyes University, Kayseri, Turkey

^e Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Erciyes University Kayseri, Turkey

^f Department of Endocrinology and Metabolism, Atatürk Government Hospital, Balıkesir, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 December 2009

Received in revised form 8 February 2010

Accepted 9 February 2010

Available online 18 February 2010

Keywords:

Nodular goiter
Papillary carcinomas
Tissue
Lipid peroxidation
Antioxidants

ABSTRACT

Objectives: We aimed to evaluate the oxidant/antioxidant status of thyroid tissue in patients with multinodular goiter, papillary carcinoma and to compare with their nonpathologic tissues.

Methods: We studied 41 patients with multinodular goiter who underwent surgical treatment. The patients were divided into three groups according to clinical diagnosis. Malondialdehyde, selenium, total superoxide dismutase and glutathione peroxidase of thyroid tissue samples were determined in 14 toxic multinodular goiters, 18 non-toxic multinodular goiters, and 9 papillary carcinomas.

Result: Superoxide dismutase and glutathione peroxidase and selenium were found lower but malondialdehyde was higher in both nodule and cancerous tissues compared with those of control ones. The level of malondialdehyde in non-toxic multinodular goiters group was higher than toxic multinodular goiters group in nodule tissues.

Conclusions: It can be stated that the lipid peroxidation is increased and enzymatic free radical defense system was significantly impaired in patients with both multinodular goiters and papillary carcinomas.

© 2010 The Canadian Society of Clinical Chemists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Free radical-mediated oxidative damage has been implicated in pathogenesis of a large number of diseases including several thyroid disorders [1]. Thyroid hormones regulate oxidative metabolism and thus play an important role in free radical production [2]. It is well known that thyroid hormone biosynthesis is an oxidative biochemical reaction which depends on the formation of peroxides [3]. H₂O₂ is an essential compound for oxidation and organification of iodide [4]. Variations of the levels of thyroid hormones can be one of the main physiological modulators of in vivo cellular oxidative stress due to their known effects on mitochondrial respiration [5]. One of the major effects of thyroid hormones is to increase mitochondrial respiration which results in increased generation of reactive oxygen species (ROS), leading to oxidative damage to membrane lipids [6]. Oxidative damage from polyunsaturated fatty acids leads to the formation of thiobarbituric acid-reacting substances (TBARS). ROS generation is controlled by antioxidant enzyme activities [superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx)] and non-enzymatic antioxidants such as glutathione [3,7].

* Corresponding author. Fax: +90 428 212 58 93.
E-mail address: mdherdamar@yahoo.com (H. Erdamar).

Thyroid nodules are present in up to 50% of the adult population and majority of them are benign, though between 5% and 15% are malignant [8]. However, very little is known about the tissue antioxidant defense in multinodular goiter or thyroid cancers. The aim of our study was to evaluate the oxidant/antioxidant status of thyroid tissue at the time of thyroidectomy in patients with toxic or non-toxic multinodular goiter (MNG), papillary carcinoma (PC) and to compare with the results of their nonpathologic adjacent tissues.

Materials and methods

Patients

From February 2008 through 2009 June, we studied 41 consecutive patients with multinodular goiter (MNG) (30 females, 11 males, mean age = 47.16 ± 1.73 years) who were followed up and underwent surgical treatment Department of General Surgery at Tunceli Government Hospital. The indications for surgery were large goiter, more than two centimeters, with compressive effect in the all of the patients. To eliminate the factors which might affect free radical antioxidant activity, we excluded all smoking and alcohol drinking subjects, as well as individuals suffering from chronic or acute diseases such as hypertension, diabetes mellitus, diseases of the liver, kidney and endocrine and immunological or inflammatory



Redox Status and Antioxidative Cofactor Metals Influence Clinical and Pathological Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma and Colloid Goiter

Rovcanin Branislav¹ · Stojisavljevic Aleksandar² · Kekic Dusan³ · Gopcevic Kristina⁴ · Manojlovic Dragan^{2,5} · Jovanovic Milan¹ · Knezevic Sasa⁶ · Zivaljevic Vladan¹ · Diklic Aleksandar¹ · Paunovic Ivan¹

Received: 29 August 2019 / Accepted: 26 November 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the endocrine neoplasm that occurs the most often worldwide, and its molecular pathophysiology is still not well characterized. Redox status is recognized as an important factor of carcinogenesis, but its influence on the PTC's clinical course needs to be better elucidated. The aim of this research was to determine the tissue redox status of 65 PTC and 45 colloid goiter (CG) patients together with antioxidative cofactor metal profiling. The malondialdehyde (MDA) concentration was used to access the prooxidation level, while antioxidant mechanisms were estimated by assaying the activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and glutathione reductase (GR). The antioxidative cofactor metals included quantification of Se, Cu, Zn, and Mn concentration. PTC tissues had normal prooxidation levels and increased GPx and GR activity. The activity of SOD has been significantly reduced in multicentric PTC dissemination and increased in smokers. SOD activity was directly dependent on MDA levels in CG tissues. CG patients with retrosternal goiter had reduced MDA concentration and SOD activity. Numerous correlations between redox parameters in PTC tissues reveal good co-activation of antioxidative mechanisms and cooperative response on prooxidation. PTC tissues had decreased Se levels and increased concentration of Cu and Mn in comparison to other tissues. MDA concentration and SOD activity were significant predictors of PTC's multicentric dissemination and for the existence of lymph node metastases, respectively. Particularly, the concentration of Cu predicted the retrosternal localization in CG patients. Significant findings presented in this study provide a possibility for development of novel prognostic molecular biomarkers of PTC and CG.

Keywords Papillary thyroid carcinoma · Colloid goiter · Oxidative stress · Metals

Introduction

Papillary thyroid carcinoma (PTC) represents approximately 80% of all thyroid malignancies, accounting for 95% of all thyroid carcinomas, and its incidence is rising in most countries. The mechanisms of its indolent clinical course in most patients require it to be further characterized on a molecular level [1]. Numerous molecular, genetic, and environmental factors are identified as contributors to PTC etiology; however, exposure to ionizing radiation is considered as the most influential exogenous risk factor for PTC carcinogenesis [2]. Since current knowledge cannot fully reveal the mechanisms of papillary carcinogenesis, studies of PTC etiology are still of special interest. Cancer cells are characterized by metabolic reprogramming with bioenergetic and signaling dysregulation which can be largely associated with oxidative stress [3]. The oncogenic potential of oxidative stress lies in the deleterious effects of an augmented level of reactive oxygen species

✉ Rovcanin Branislav
rovcaninb@yahoo.com

¹ Center for Endocrine Surgery, Clinical Center of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

² Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 12-16, Belgrade, Serbia

³ Institute for Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁴ Institute for Chemistry in Medicine, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁵ South Ural State University, Lenin Prospect 76, Chelyabinsk, Russia

⁶ Center for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Published online: 06 December 2019

Springer



Article

Vitamin C Cytotoxicity and Its Effects in Redox Homeostasis and Energetic Metabolism in Papillary Thyroid Carcinoma Cell Lines

Laura Tronci ¹, Gabriele Serreli ^{1,*}, Cristina Piras ¹, Daniela Virginia Frau ¹, Tinuccia Dettori ¹, Monica Deiana ¹, Federica Murgia ¹, Maria Laura Santoru ¹, Martina Spada ¹, Vera Piera Leoni ¹, Julian Leether Griffin ², Roberta Vanni ¹, Luigi Atzori ^{1,†} and Paola Caria ^{1,†}

¹ Department of Biomedical Sciences, University of Cagliari, Cittadella Universitaria, SS 554, km 4.5, 09042 Monserrato, Italy; lauratronci90@gmail.com (L.T.); cristina.piras@unica.it (C.P.); dvfrau@unica.it (D.V.F.); dettorit@unica.it (T.D.); mdeiana@unica.it (M.D.); federica.murgia@unica.it (F.M.); marialaurasantoru@gmail.com (M.L.S.); martina.spada@unica.it (M.S.); vleoni@unica.it (V.P.L.); vanni@unica.it (R.V.); latzori@unica.it (L.A.); paola.caria@unica.it (P.C.)

² Department of Biochemistry & Cambridge Systems Biology Centre, University of Cambridge, Cambridge CB1 9NL, UK; julian.griffin@imperial.ac.uk

* Correspondence: gabriele.serreli@unica.it; Tel.: +39-070-675-4185; Fax: +39-070-675-4032

† Equally contributing.



Citation: Tronci, L.; Serreli, G.; Piras, C.; Frau, D.V.; Dettori, T.; Deiana, M.; Murgia, F.; Santoru, M.L.; Spada, M.; Leoni, V.P.; et al. Vitamin C Cytotoxicity and Its Effects in Redox Homeostasis and Energetic Metabolism in Papillary Thyroid Carcinoma Cell Lines. *Antioxidants* **2021**, *10*, 809. <https://doi.org/10.3390/antiox10050809>

Academic Editors: Stefania Pizzimenti, Giuliana Muzio and Giuseppina Barrera

Received: 21 April 2021

Accepted: 15 May 2021

Published: 20 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: High-dose of vitamin C (L-ascorbic acid, ascorbate) exhibits anti-tumoral effects, primarily mediated by pro-oxidant mechanisms. This cytotoxic effect is thought to affect the reciprocal crosstalk between redox balance and cell metabolism in different cancer types. Vitamin C also inhibits the growth of papillary thyroid carcinoma (PTC) cells, although the metabolic and redox effects remain to be fully understood. To shed light on these aspects, PTC-derived cell lines harboring the most common genetic alterations characterizing this tumor were used. Cell viability, apoptosis, and the metabolome were explored by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide test (MTT), flow cytometry, and UHPLC/MS. Changes were observed in redox homeostasis, with increased reactive oxygen species (ROS) level and perturbation in antioxidants and electron carriers, leading to cell death by both apoptosis and necrosis. The oxidative stress contributed to the metabolic alterations in both glycolysis and TCA cycle. Our results confirm the pro-oxidant effect of vitamin C as relevant in triggering the cytotoxicity in PTC cells and suggest that inhibition of glycolysis and alteration of TCA cycle via NAD⁺ depletion can play an important role in this mechanism of PTC cancer cell death.

Keywords: vitamin C; PTC cells; ROS; cell metabolism; TCA cycle; antioxidants; glycolysis; anti-cancer effects

1. Introduction

Several in vitro and in vivo studies have shown that a high dose of vitamin C exhibits antitumor effects [1–3], and this cytotoxicity is mediated by the accumulation of hydrogen peroxide (H₂O₂), resulting in the depletion of intracellular antioxidants [4–7]. Particularly, the accumulation of H₂O₂ leads to the conversion of the reduced glutathione (GSH) into the oxidized form (GSSG), resulting in oxidative stress and cell damage [6]. It is becoming clear that redox perturbations and altered energy metabolism are hallmarks of cancer, playing a fundamental role in the development, progression, and survival of cancer cells [8]. Previous studies showed the effect of vitamin C on the viability of breast and colon cancer cells, by inhibiting energetic processes and consequently ATP production [4,9]. The selective action of high levels of vitamin C on cultured cancer cells harboring *KRAS* or *BRAF* mutations has been demonstrated for the first time in colon cancer, which commonly harbors these genetic mutations [9]. This observation provided a mechanistic rationale for