

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

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

Département de Biologie

MEMOIRE

Présenté par

**Boumedienne Bouchra
Habri Mérieme**

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie moléculaire et cellulaire

Thème

Profils des immunoglobulines & désordre hématologique
au cours du cancer de la thyroïde

Soutenu le 30 juin 2020, devant le jury composé de :

Président **Mme Samira BERAHOU** maître assistant A Université de Tlemcen

Encadreur **Dr. Sana TABET-HELAL** maître de conférences B Université de Tlemcen

Examineur **Dr. Ilham MKEDDER** maître de conférences B Université de Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

Résumé

Les cancers sont dus à plusieurs perturbations au niveau de la cellule. Il existe différents types de cancer mais ce qu'il nous intéresse dans ce travail, c'est le cancer de la thyroïde.

Ce dernier est représenté par une prolifération cellulaire incontrôlée, anarchique et permanente des cellules de la glande thyroïde. Ce processus pathologique aboutira à la naissance de tumeurs malignes. Plusieurs paramètres sont étudiés en recherche scientifique afin d'illustrer les réseaux des voies de signalisation ainsi que les molécules impliquées dans le déclenchement et la progression de ce type de cancer.

Cependant, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le bon fonctionnement du corps humain et participent à la régulation de l'hématopoïèse. De ce fait un dysfonctionnement thyroïdien affecte les cellules sanguines.

Par conséquent, certaines formes d'anémie et un désordre hématologique sont provoqués au cours de ce cancer tels que : une diminution de nombre de globules rouges, globules blanc et hémoglobine, une augmentation de nombre des plaquettes, une réduction de la masse érythrocytaire chez les patients hypothyroïdiens contrairement aux hyperthyroïdiens... .

Donc, il existe un fort lien entre les troubles thyroïdiens et les altérations des paramètres hématologiques. Mais, dès l'obtention d'un état euthyroïde tous les changements reviennent à la normale.

De plus, les cellules cancéreuses secrètent des auto-anticorps antithyroïdiens (anticorps anti-thyroglobuline et anticorps anti-peroxydase) qui sont des immunoglobulines de type G (IgG).

Un taux élevé de ces anticorps indique la présence des maladies thyroïdiennes auto-immunes comme la thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Graves, thyroïdite fibrosante de Riedel qui sont considérées comme des facteurs de la survenue du cancer de la thyroïde. Ces pathologies thyroïdiennes orientent vers un désordre auto-immun notamment la dérégulation d'expression des immunoglobulines principalement IgG4.

Mots clés : anémie, cancer, immunoglobuline, thyroïde.

تنجم السرطانات عن عدة اضطرابات في الخلية. هناك أنواع مختلفة من السرطان، لكن ما يهمنا في هذا العمل هو سرطان الغدة الدرقية.

يتم تمثيل هذا الأخير من خلال تكاثر الخلايا غير المنضبط والدائم لخلايا الغدة الدرقية. ستؤدي هذه العملية المرضية إلى تشكل أورام خبيثة.

يتم دراسة العديد من المعلمات في البحث العلمي لتوضيح شبكات مسارات الإشارات وكذلك الجزيئات المشاركة في بدء وتطور هذا النوع من السرطان.

ومع ذلك، تلعب هرمونات الغدة الدرقية دورًا مهمًا في الأداء السليم لجسم الإنسان. لذا، فإنهم يشاركون في تنظيم تكون الدم. ونتيجة لذلك، يؤثر الخلل في الغدة الدرقية على خلايا الدم.

لذلك، تحدث أشكال معينة من فقر الدم واضطراب الدم خلال هذا السرطان مثل: انخفاض في عدد خلايا الدم الحمراء وخلايا الدم البيضاء والهيموجلوبين، وزيادة في عدد الصفائح الدموية، وانخفاض في كتلة كريات الدم الحمراء في مرضى قصور الغدة الدرقية على عكس مرضى فرط نشاط الغدة الدرقية، هناك صلة قوية بين اضطرابات الغدة الدرقية والتعديلات في المعلمات الدموية. ولكن بمجرد رجوع الغدة الدرقية إلى حالتها العادية تعود جميع التغييرات إلى طبيعتها.

بالإضافة إلى ذلك، تفرز الخلايا السرطانية الأجسام المضادة للغدة الدرقية (الأجسام المضادة لمضادات الغدة الدرقية والأجسام المضادة لمضاد البيروكسيداز) وهي من النوع الغلوبولين المناعي.

يشير المستوى المرتفع من هذه الأجسام المضادة إلى وجود أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية مثل التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، المرض القبور، والتهاب الغدة الدرقية الليفية، التي تعتبر عوامل في تطور سرطان الغدة الدرقية. تشير أمراض الغدة الدرقية هذه إلى اضطراب في المناعة الذاتية، ولا سيما إلغاء تنظيم التعبير عن الغلوبولين المناعي بشكل رئيسي IgG4.

الكلمات المفتاحية: فقر الدم، السرطان، غلوبولينات مناعية، الغدة الدرقية.

Abstract

Cancers are caused by several disturbances in the cell. There are different types of cancer, but what we are interested in in this work is thyroid cancer.

The latter is represented by an uncontrolled, uncontrolled and permanent cell proliferation of the cells of the thyroid gland. This pathological process will lead to the birth of malignant tumors.

Several parameters are studied in scientific research to illustrate the networks of signaling pathways as well as the molecules involved in the initiation and progression of this type of cancer.

However, thyroid hormones play an important role in the proper functioning of the human body. So, they participate in the regulation of hematopoiesis. As a result, a thyroid dysfunction affects the blood cells.

Consequently, certain forms of anemia and a disorder of the hematological parameters are caused during this cancer such as: a decrease in the number of red blood cells, white blood cells and hemoglobin, an increase in the number of platelets, a reduction in erythrocyte mass in hypothyroid patients unlike hyperthyroid.... Therefore, there is a strong link between thyroid disorders and alterations in hematological parameters. But when you get euthyroid all the changes go back to normal.

In addition, cancer cells secrete anti-thyroid autoantibodies (anti-thyroglobulin antibodies and anti-peroxidase antibodies) which are type G immunoglobulins (IgG).

A high level of these antibodies indicates the presence of autoimmune thyroid diseases such as Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, Riedel's fibrotic thyroiditis, which are considered to be factors in the development of thyroid cancer. These thyroid pathologies point to an autoimmune disorder, notably the deregulation of expression of immunoglobulins mainly IgG4.

Key words: anemia, cancer, immunoglobulin, thyroid.

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Allah qui nous a créé et nous avoir accordé la vie, la force nécessaire afin de terminer ce travail et la capacité pour dépasser toutes les difficultés.

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à notre encadreur, Dr. Sana TABET-HELAL, maître de conférences de classe B au département de Biologie- Université Abou Bekr BELKAID Tlemcen, pour sa patience, sa disponibilité, ses encouragements, ses orientations et ses conseils précieux tout au long de la réalisation de ce travail. C'est vraiment grâce à elle qu'on a peut terminer ce mémoire. Merci pour tout... .

Nos chaleureux remerciements à la thésarde Mlle Nawal Souad Halfaoui pour son aide et ses encouragements. Nous lui souhaitons le bon courage pour ses études de doctorat.

Nous remercions également les membres de jury Mme Samira BERAHOU, présidente du jury, maître assistant de classe A au département de Biologie- Université Abou Bekr BELKAID Tlemcen et Dr. Ilham MKEDDER, examinatrice du jury, maître de conférences de classe B au département de Biologie- Université Abou Bekr BELKAID Tlemcen d'avoir accepté d'évaluer notre mémoire.

Nous n'oublierons pas d'adresser un grand merci pour nos amis Gouber Abd El Wadoud, Lagha Mohamed El-Amine, Khiar Oussama, Seddiki Nassim et Sahari Abd El Kader qui nous ont vraiment aidés. Merci pour votre présence et vos motivations.

Pour finir je remercie ma chère amie et binôme Boumedienne Bouchra de m'avoir fait confiance et d'avoir tenté l'aventure avec moi. Nous avons formé une bonne équipe. Je te remercie encore une fois ma chérie.

Je dédie ce mémoire.

A mes chers parents pour leurs aides, leur soutien moral, leurs sacrifices. J'espère que vous serez fières de moi.

A mon frère Ismail et sa femme Sabrine pour les encouragements.

A ma chère sœur Selma et mon frère Mohamed El Amine je vous souhaite le meilleur pour l'avenir.

A ma petite membre de famille ma nièce Ritedj Aya que Dieu la garde.

A ma cousine Sarah et à tous qu'ils ont été derrière moi et m'ont toujours aidé.

Mérieme

Tous les lettres ne serraient trouver les mots qu'il faut

Tout simplement je dédie ce modeste travail.

A mon père, ma fierté, ma force et gloire.

A ma chère mère, mon paradis, ma joie et la source de mes inspirations.

A mon grand frère Yassine, ma petite sœur Fatima et mon petit frère Anis pour leurs encouragements.

A mes oncles Abd El Kader et Ahmed, ma tante Rabia et ma cousine Karima qu'ont contribué à me remonter le moral et me soutenir dans les moments difficiles.

A mon beau-père Ismail Chikhi, ma belle-mère khadra et toute sa famille je vous souhaite que du bonheur.

A mon fiancé Izhari Chikhi merci d'être avec moi.

Pour finir je remercie infiniment ma chère amie et binôme Habri Mérieme pour les moments inoubliables qu'on a passé ensemble durant la préparation de notre projet.

Bouchra

Sommaire

Sommaire

Introduction générale	1
Chapitre 1 : Revue de la littérature	4
I.1. Cancer.....	4
I.1.1. Généralités.....	4
I.1.1.1. Nature de la maladie.....	4
I.1.1.2. Caractéristiques des cellules tumorales.....	4
I.1.1.3. Progression tumorale.....	5
I.1.1.4. Origine des cancers.....	6
I.2. Cancer & cycle cellulaire.....	6
I.3. Cancer & apoptose.....	8
I.4. Cancer & système immunitaire.....	10
I.5. Cancer de la thyroïde.....	11
I.5.1. Présentation du cancer de la thyroïde.....	11
I.5.2. Anatomie de la thyroïde.....	11
I.5.3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	12
I.5.4. Facteurs régulateurs de la biosynthèse.....	14
I.5.5. Différents types de cancers thyroïdiens.....	15
I.5.6. Epidémiologie.....	15
I.5.7. Facteurs de risques.....	17
I.5.8. Voies RAS/MAPK et PI3K/AKT impliquées dans le cancer thyroïdien.....	18
I.5.9. Marqueurs tumoraux.....	19
I.5.10. Immunoglobulines & cancer de la thyroïde.....	21
I.5.11. Diagnostic.....	25
I.5.12. Traitements.....	26
Chapitre 2 : Etude comparative des travaux publiés	28
Chapitre 3 : Conclusion et perspectives	34
Chapitre 4 : Références bibliographiques	36

Liste des figures

Liste des Figures

Figure 1 : Caractéristiques des cellules tumorales

Figure 2 : Différentes étapes de la progression tumorale

Figure 3 : Facteurs de risque environnementaux du cancer au Royaume-Uni

Figure 4 : Schéma représentant l'implication des kinases cycline-dépendantes dans le cycle cellulaire

Figure 5 : Postes du contrôle intervenant en cycle cellulaire

Figure 6 : Mode d'action de la p53

Figure 7 : Schéma simplifié de la voie extrinsèque et intrinsèque d'apoptose

Figure 8 : Anatomie de la thyroïde

Figure 9 : Effets des hormones thyroïdiennes sur le fonctionnement du corps humain

Figure 10 : Image représentant l'ensemble des cellules de la glande thyroïde

Figure 11 : Formules constitutionnelles des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs

Figure 12 : Axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde

Figure 13 : Classement de l'Algérie en Afrique du nord pour le CT chez la femme en 2008

Figure 14 : Fréquence du CT chez la femme en Algérie en 2010

Figure 15 : Schéma simplifier des voies MAPK et IP3K/AKT en cancer thyroïdien

Figure 16 : Formes « Y » d'immunoglobuline

Figure 17 : Structure d'une immunoglobuline

Figure 18 : Représentation schématique d'une immunoglobuline complète et des chaînes légères libres kappa et lambda

Figure 19 : Structure d'une molécule d'immunoglobuline de type G

Liste des Tableaux

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Mutations selon le type de cancer thyroïde

Tableau 02 : Comparaison des travaux publiés sur le désordre hématologique au cours des pathologies thyroïdiennes

Liste des abréviations

Liste des abréviations

AC : Anticorps

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

AA : Acide aminé

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AKT: Sérine / thréonine kinase

ATM : Ataxie Telangiectasie Mutated

Bcl-2: B-cell Lymphoma 2

Bcl-xl: B-cell Lymphoma extra large

BRAF: Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma B1

CDK : cyclin-dependent kinase

CDR: Complementarity Determining Regions

CT : Cancer thyroïdien

Cyc : Cycline

Dit : Diiodotyrosine

DNA-PK : Protéine kinase dépendante de l'ADN

ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase

Fab: Antigen-Binding Fragment

Fc : Fragment cristallisé

Fr : Frame Work Region

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HGB : Hemoglobine

Ig : Immunoglobuline

IRM : Imagerie par résonance magnétique

KDa : Kilo Dalton

LB: Lymphocyte B

LT: lymphocyte T

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase

MEK: Mitogen-activated Extracellular Signal-regulated Kinase

Mcl-1: Myeloid Cell Leukemia 1

MDM2: Murine double minute 2

Mit: Monoiodotyrosine

Liste des abréviations

mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin

NEM2 : Néoplasie endocrinienne multiple de type 2

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P21: Protéine 21

p53 (TP53) : Protéine 53

PAX8: Paired Box 8

Pi3K: Phosphatidyl-inositol-3 phosphate kinase

PIK3CA: Phosphatidylinositol-biphosphate Kinase Catalytic Subunit Alpha

PIP2: Phosphatidylinositol-biphosphate

PIP3: Phosphatidylinositol-triphosphate

PLAT: Platelets Cells

PPARY: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

pRb : Protéine de rétinoblastome

PTEN: Phosphate and TENSin

RAS : Rat Sarcoma

RBC : Red blood cells

RET: Rearrangement During Transfection Gene

ROS: Reactive Oxygen Species

RT3 : Triiodothyronine reverse

T3: Triiodothyronine

T4: Thyroxine

Th2: Lymphocyte T Helper

TGB: Thyroglobuline

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha

TPO: Thyroperoxydase

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone

TRK: Tyrosine Kinase Receptor

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

TT.F1: Transcription Termination Factor 1

TT.F2: Transcription Termination Factor 2

WBC: White blood cell

Introduction générale

Introduction générale

Le cancer est la maladie la plus mortelle au monde à l'origine de 8.2 millions de décès en 2012 (World Cancer Report 2014, IARC).

Le cancer correspond à une prolifération incontrôlée et une propagation anarchique des cellules anormales au sein de l'organisme. La malignité des cancers est causée par une dissémination métastatique conduisant à la mort des personnes atteintes. Les cellules cancéreuses métastatiques acquièrent des nouvelles caractéristiques qui permettant leur propagation selon deux voies : généralement par voie sanguine et rarement par voie lymphatique (Robert, 2013).

Le cancer thyroïdien est le cancer endocrinien le plus abondant. Il résulte de l'accumulation de différentes altérations génétiques et épigénétiques au niveau du noyau cellulaire des thyrocytes. Il existe plusieurs types, le plus fréquent de malignité est le carcinome papillaire présentant des altérations génétiques telles que des mutations ponctuelles de gènes BRAF et RAS et un réarrangement RET-PTC provoquant ainsi l'activation de la voie de signalisation de protéine kinase (MAPK) activée par un mitogène. Cependant, le deuxième type courant est carcinome folliculaire qui inclut des mutations RAS et un réarrangement PAX8-PPARY et aussi des mutations ponctuelles de RET pour le développement des carcinomes médullaires (Lalmi et al., 2015).

Le cancer thyroïdien est souvent associé à des facteurs de risque comme les radiations ionisantes, antécédents familiaux... (Leenhardt and Grosclaude, 2012).

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle physiologique important chez l'homme. Elles peuvent réguler l'hématopoïèse humaine dans la moelle osseuse (Golde et al., 1977).

L'association entre les troubles thyroïdiens et les anomalies des paramètres hématologiques est bien déterminée. Le scientifique Horton a observé une diminution du nombre de globules rouges dans le sang périphérique des patients après une thyroïdectomie (Horton et al., 1976).

De plus, l'hypothyroïdie peut provoquer certaines formes d'anémie d'une part, ou une hyperprolifération des progénitures érythroïdes immatures d'autre part. L'anémie est généralement une anémie macrocytaire hypochrome de gravité modérée (Horton et al., 1976).

En revanche, l'anémie n'est pas fréquemment observée chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, alors que l'érythrocytose est assez courante (Corrocher et al., 1981).

Il a été constaté que tous les paramètres hématologiques reviennent à la normale lorsqu'un état euthyroïde est atteint (Perlman and Sternthal, 1983a).

Ces données suggèrent que le mécanisme moléculaire par lequel les hormones thyroïdiennes influencent l'hématopoïèse pourrait servir de base à une intervention thérapeutique dans les maladies thyroïdiennes (Iddah et al., 2013a).

Introduction générale

Les immunoglobulines appartiennent à la famille des gammaglobulines qui sont des glycoprotéines sériques induisant une réponse immunitaire humorale en exerçant la fonction d'anticorps contre un antigène. Elles sont classées en IgG, IgD, IgM, IgE, IgA sous la forme monomère, dimère ou pentamère. Cette nomenclature de ces Ig a été basée sur leur structure et leurs propriétés physicochimiques (Kolopp-Sarda and Faure, 2016).

Au cours du cancer thyroïdien on assiste à une dérégulation de l'expression des anticorps antithyroïdiens, les antithyroperoxydases et les antithyroglobulines. Ces derniers appartiennent à la famille des IgG (Ingrand, 2002).

Parmi ces immunoglobulines on trouve que les IgG, IgA, IgM, qui dans la plupart du cas restent en taux normale. Seulement les IgG sont dérégulées avec une surexpression (Glynne and Thomson, 1972).

Donc, il est apparu essentiel de mettre en évidence le lien entre l'expression des immunoglobulines et les désordres hématologiques pendant le cancer de la thyroïde.

Notre objectif, au départ, était d'étudier la dérégulation d'expression de différentes classes d'Ig et l'évaluation du désordre hématologique, par des dosages sanguins hémogramme (NFS, numération de la formule sanguine), et de voir si le traitement réduisait ces dérèglements. Ces manipulations étaient programmées au niveau du Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Métabolique - Centre Hospitalo-universitaire (CHU) de Tlemcen.

Cependant, vu la crise sanitaire causée par le virus Covid-19 tous les dosages biologiques prévus au service cité précédemment ont été annulés et à la place nous avons effectué des études comparatives entre plusieurs travaux scientifiques publiés sur l'expression, les classes d'Ig étudiées et sur la dérégulation du système sanguin au cours du cancer de la thyroïde.

Ensemble, cette étude comparative nous permet de mieux comprendre l'impact de la sécrétion d'Ig que ça soit par la cellule immunitaire plasmocyte ou par la cellule tumorale et du désordre hématologique sur la progression du cancer de la thyroïde.

Chapitre I : Revue de la littérature

I.1. Cancer

I.1.1. Généralités

I.1.1.1. Nature de la maladie

Le fardeau mondial du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur onze meurent de cette maladie.

A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq prochaines années suivant le diagnostic, appelée prévalence à 5 ans, est estimée à 43,8 millions (d'après OMS 2018).

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale et incontrôlable au sein d'un tissu normal de l'organisme, engendrant le développement de tumeurs qui échappent aux règles de fonctionnement du corps. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur site de production et former des métastases (Nabi and Le, 2018).

I.1.1.2. Caractéristiques des cellules tumorales

Cette transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, qui peut durer des dizaines d'années. Au terme de cette transformation, la cellule cancéreuse a acquis un certain nombre de caractéristiques (figure 1).

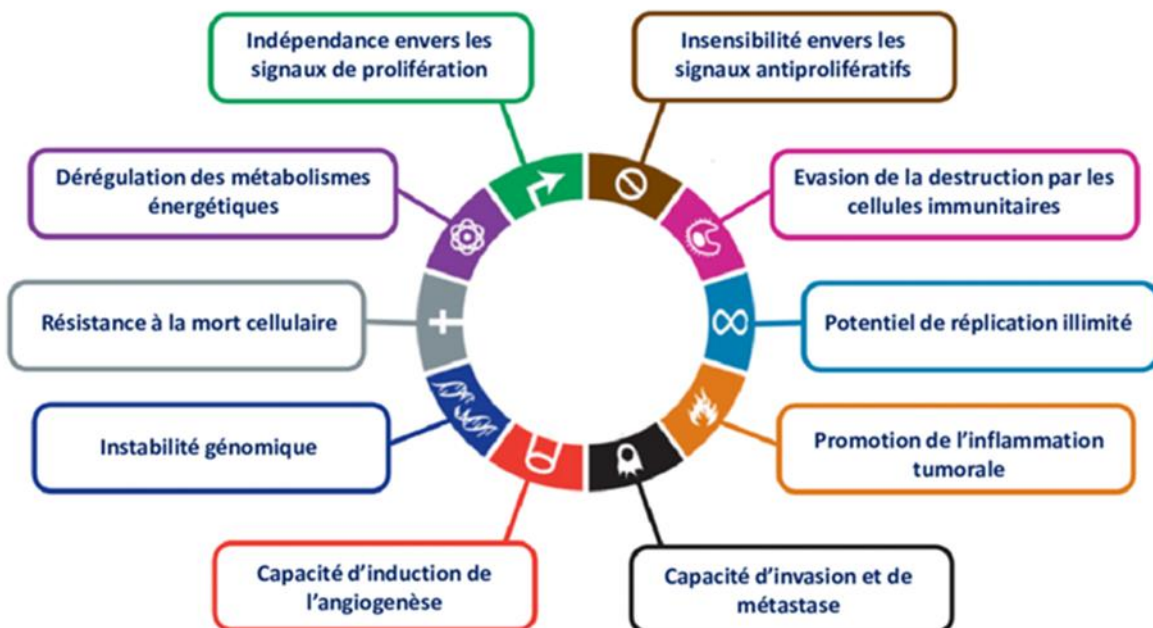


Figure 1 : Caractéristiques des cellules tumorales (D'après Hanahan and Weinberg, 2011).

I.1.1.3. Progression tumorale

Différentes étapes ont été identifiées dans le développement d'un cancer :

- **Initiation** : la présence d'un oncogène et la disparition d'un gène suppresseur ne suffisent pas pour qu'une cellule normale se transforme en une cellule maligne. Il faudra la présence de d'autres altérations génétiques ou épigénétiques. Donc une lésion majeure au niveau de l'ADN va se produire ce qui en résulte une transformation de la cellule.
- **Promotion** : la cellule transformée continue son développement et sa prolifération anarchique à l'aide des facteurs de promotion dites promoteurs mitogènes. Ces derniers sont classés en trois classes :
 1. Promoteurs mitogènes endogènes comme les hormones qui favorisent la prolifération cellulaire par exemple TSH qui intervient dans la naissance et l'évolution du cancer de la thyroïde.
 2. Promoteurs mitogènes exogènes ce sont des composés utilisés pour stimuler la prolifération cellulaire comme ester de Phorbol.
 3. Promoteurs mitogènes cytotoxiques comme tétrachlorure du carbone responsable de la mort cellulaire des cellules hépatiques.
- **Progression** : la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : elle se multiplie de façon anarchique, en perdant en partie son caractère différencié. L'évolution se fait d'abord localement, puis peut s'étendre via le sang et la lymphe à d'autres endroits du corps où se forment les métastases (Tubiana, 2008) (figure 2).

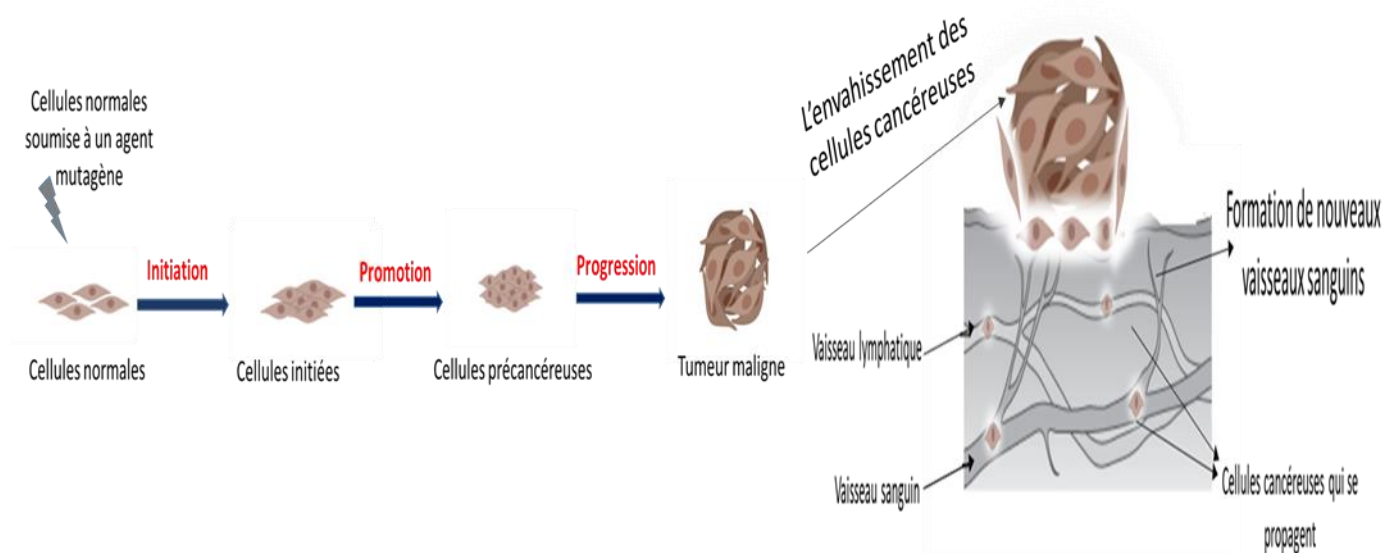


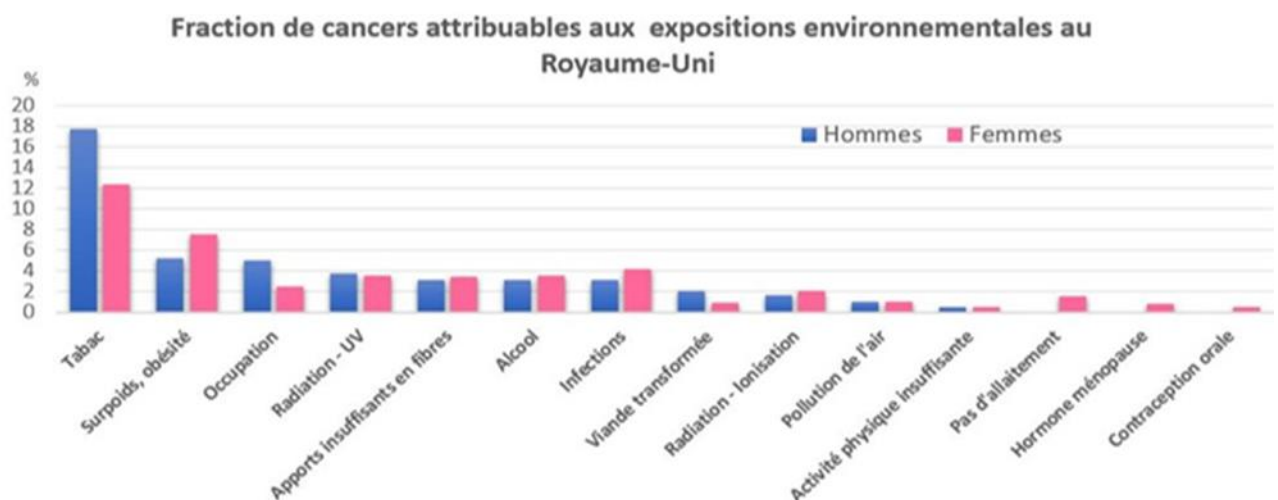
Figure 2 : Différentes étapes de la progression tumorale.

I.1.1.4. Origine des cancers

Dans plusieurs cas, les causes exactes du cancer sont mal connues, cependant il reste clair qu'il s'agit de l'action conjuguée de facteurs environnementaux et génétiques qui agissent ensemble pour l'initiation (modification initiale de l'ADN) ou la promotion (prolifération des cellules initiées) du cancer. L'origine de ces modifications est classée en deux grandes catégories : exogène et endogène. L'Origine exogène correspond à toutes expositions environnementales auxquelles un organisme est soumis (Falette et al., 2019) (figure 3).

L'Origine endogène : les altérations sont provoquées en partie par des molécules issues de notre métabolisme comme les espèces réactives à l'oxygène (ROS). Chaque jour notre ADN subit des millions d'agressions de la part de ces molécules mais dans la grande majorité des cas, celles-ci sont réparées de manière très efficace (Burkart et al., 1999).

Néanmoins, il suffit d'une défaillance dans l'expression d'un gène important pour enclencher ou continuer un processus de transformation cellulaire (Dupasquier and Quittau-Prévostel, 2009).



Adapté de Brown et al. British Journal of Cancer, 2018 - www.quoidansmonassiette.fr

Figure 3 : Facteurs de risque environnementaux du cancer au Royaume-Uni (D'après Brown et al., 2018).

I.2. Cancer & cycle cellulaire

La division cellulaire est un processus fondamental et indispensable au maintien de l'homéostasie cellulaire et tissulaire par lequel une cellule mère donne deux cellules filles identiques. Ce mécanisme extrêmement complexe est contrôlé strictement par un grand nombre de protéines qui interviennent transitoirement et dans un ordre bien défini permettant la succession précise des étapes du cycle cellulaire (Carassou et al., 2012).

Les quatre phases de ce cycle sont distinguées selon leur chronologie et leur fonction :

- G1 (Gap 1) : phase de croissance cellulaire et d'activités métaboliques normales et elle est considérée comme un point de passage des cellules sortant de quiescence (G0) sous l'effet de stimulations mitogéniques.
- S (Synthesis) : phase de réplication d'ADN (duplication de la totalité de génome et dédoublement de la ploïdie d'une cellule).
- G2 (Gap 2) : phase préparatoire à la mitose (synthèse d'enzymes et d'organites ...).
- M (Mitosis) : phase de division cellulaire en partageant par égalité les chromosomes entre les deux cellules filles (Favaudon, 2000).

En absence de facteurs de croissance de l'environnement (mitogènes) les cellules à G1 peuvent entrer en G0 donc G1 est réversible par contre l'entrée en S est irréversible (Viallard et al., 2001).

Le passage d'une phase à une autre dépend des CDK et leur régulation par les Cyclines. La progression en G1 est assurée par Cycline D (D1-3) qui s'associe avec CDK2, 4,6 puis CDK2-Cycline E conduit à la transition G1/S suivie par CDK2-Cycline A qui régule le contrôle de la phase S. CDK1-Cycline A intervient en G2 et finalement CDK1-Cycline B assure la transition G2/M et aussi l'entrée en phase M (mitose) (Carassou et al., 2012) (figure 4).

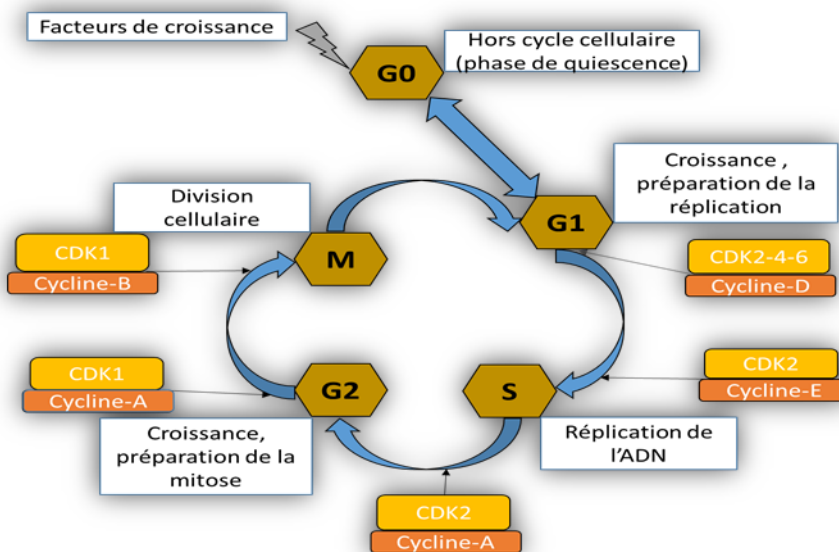


Figure 4 : Schéma représentant l'implication des kinases cycline-dépendantes dans le cycle cellulaire.

La régulation du cycle cellulaire fait appel au mécanisme de contrôle appelé point de contrôle. Il faut donc contrôler les étapes clés qui sont : G1, S, G2 et M.

Parmi ces points de contrôle on a l'expression de gènes dont les produits possèdent un rôle activateur (Cycline/CDK), inhibiteur (Cyclin Kinase Inhibitor) ou suppresseur (p53, pRb, ATM) (Levy et al., 2011) (figure 5).

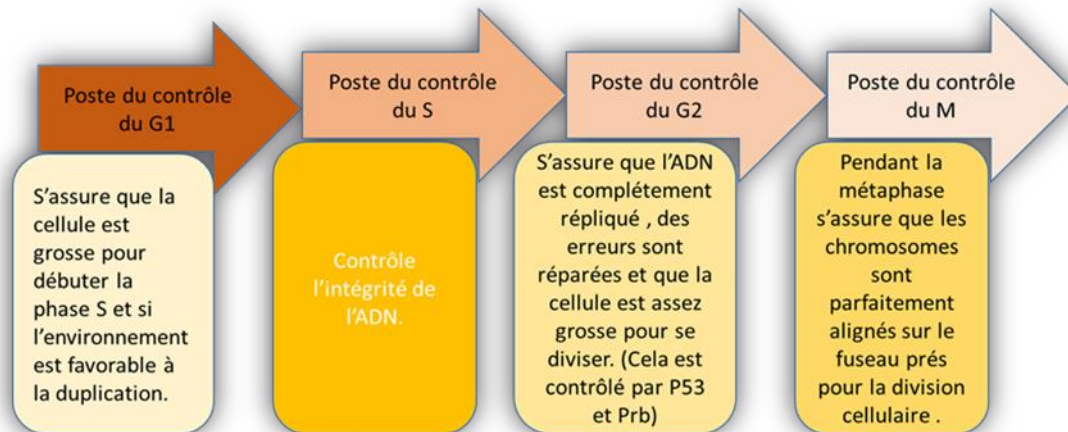


Figure 5 : Représentation schématique des Postes du contrôle intervenant en cycle cellulaire.

Le dysfonctionnement du cycle cellulaire conduit à une prolifération anarchique ce qui aboutira au développement d'un cancer (Viallard et al., 2001).

I.3. Cancer & apoptose

L'apoptose est une mort cellulaire programmée qui participe à de nombreux processus biologiques. Elle est caractérisée par un ensemble de changement morphologique et biochimique nécessitant une consommation d'énergie.

Elle est la réponse physiologique normale à de nombreux stimuli tel que le signal de mort extracellulaire TNF- α (TumorNecrosis Factor α) déclenchant la voie extrinsèque ou un signal intracellulaire comme des dommages irréparables de l'ADN déclenchant la voie intrinsèque mitochondriale. Les protéines effectrices de l'apoptose sont les caspases (caspase 3, 7 et 9), des protéases à cystéine qui clivent de nombreux substrats dans la cellule.

Ce processus a pour rôle principal l'élimination de certaines cellules défailtantes de l'organisme soit parce qu'elles ne sont plus nécessaires ou bien parce que leur fonction dévie du cycle cellulaire (Seve et al., 2002).

L'apoptose est sous contrôle par un certain nombre de gènes effecteurs ou suppresseurs. La plupart des gènes effecteurs sont des gènes suppresseurs de tumeur (p53 la plus mutée en cas de cancer). En revanche, plusieurs gènes répresseurs de l'apoptose sont des proto-oncogènes notamment Bcl-2 (Sjöström and Bergh, 2001).

- P53 : est un facteur de transcription de nature phosphoprotéique, elle agit comme un facteur clés de l'initiation de l'apoptose et aussi peut prendre une place centrale dans l'arrêt de la progression du cycle cellulaire en G1 (Favaudon, 2000).

Les activités de p53 sont modulées par des interactions avec des proto-oncogènes (MDM2, ATM et/ou DNA-PK, C-Abl).

Dans le cas normal, elle est présente en faible taux dans le cytosol sous forme d'un complexe avec la protéine MDM2. Un endommagement d'ADN induit une phosphorylation de p53 et MDM2 ce qui va empêcher la formation du complexe. La p53 dans sa forme libre et active induit l'arrêt du cycle cellulaire pour permettre la réparation d'ADN de se mettre en place, si les endommagements sont plus graves la p53 induit l'apoptose (Hasler et al., 2001) (figure 6).

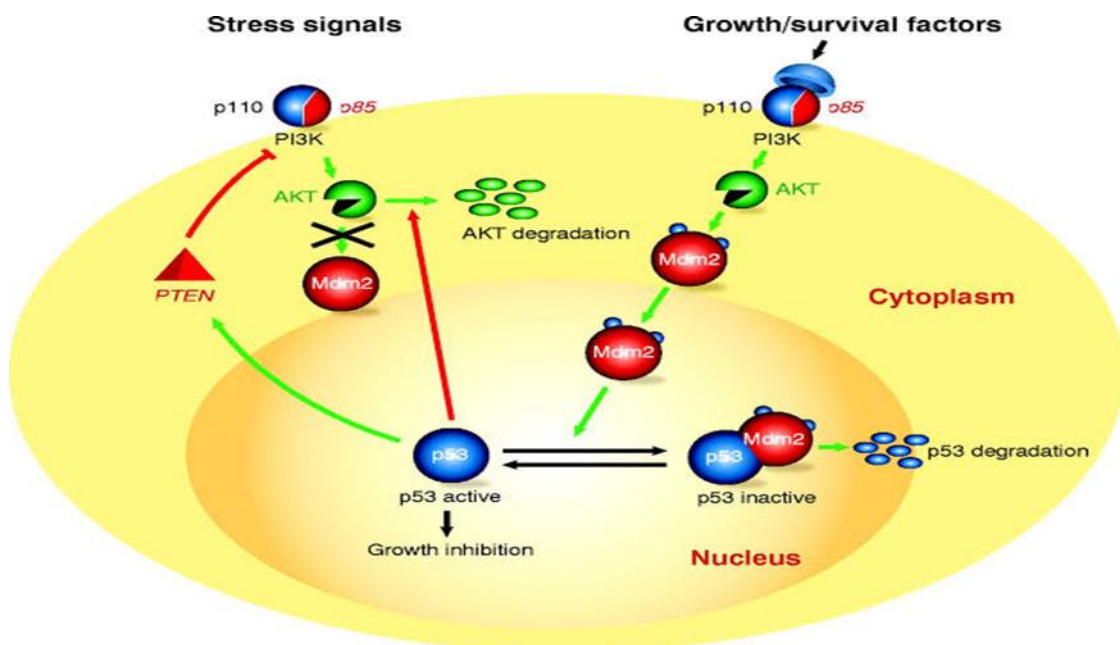


Figure 6 : Mode d'action de la p53 (D'après Haupt, 2003).

- Bcl-2 : Une série de travaux a permis l'identification d'une protéine de famille Bcl-2, selon la fonction en distingue deux catégories : celles qui résistent à l'apoptose par un effet anti-apoptotique (Bcl-2, Bcl-xl, Mcl-1 ...) et qui la stimule (Bax, Bak, Bid, Bik...) sont les pro-apoptotiques (Hata et al., 2015) (figure 7).

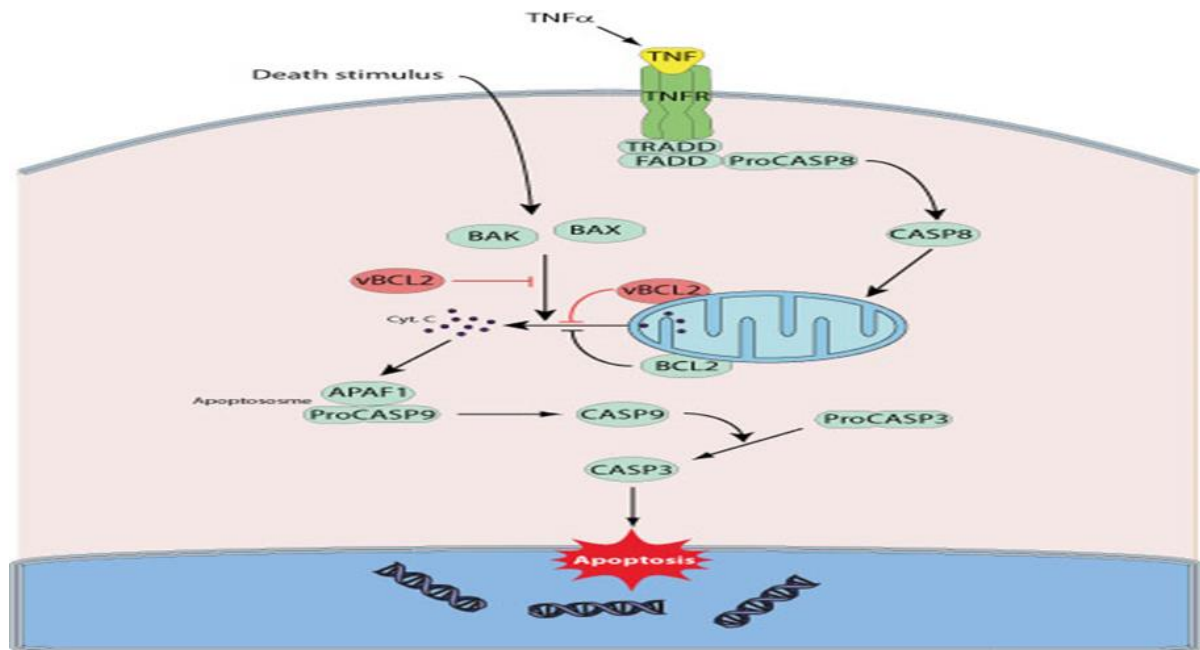


Figure 7 : Schéma simplifié de la voie extrinsèque et intrinsèque d'apoptose (D'après Hata et al., 2015). L'apoptose est donc un mécanisme régulateur essentiel qui intervient dans divers processus physiologiques clés. Ainsi, tout dysfonctionnement de ce programme peut s'avérer délétère pour l'organisme et conduire au développement de diverses pathologies, en particulier le cancer (Seve et al., 2002).

I.4. Cancer & système immunitaire

Le système immunitaire est le principal système de défense de l'organisme, il présente un rôle efficace dans la lutte anti tumorale en contrôlant le développement des tumeurs par des mécanismes de l'immunosurveillance sous le nom de la théorie d'immunoediting ou théorie des 3E composée de trois phases :

- Phase d'élimination : l'interaction du système immunitaire inné et adaptatif pour la détection et l'élimination des cellules tumorales avant qu'elles deviennent visibles cliniquement.
- Phase d'équilibre : en cas où les cellules tumorales ne seront pas complètement lysées. Dans ce cas le système immunitaire maintient la tumeur dans un état de dormance fonctionnelle sans la détruire.
- Phase d'échappement : les cellules tumorales s'échappent au système immunitaire et acquièrent des propriétés qui les rendent invisible au système (Terme and Tanchot, 2017).

I.5. Cancer de la thyroïde

I.5.1. Présentation du cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est une multiplication incontrôlée, anarchique et permanente des cellules de la glande thyroïde, Ce processus aboutira à la construction des tumeurs malignes. Ces cellules cancéreuses ont la capacité de migration vers d'autres tissus en formant des métastases. Ce cancer peut apparaître en plusieurs formes selon le type de cellules altérées (Leenhardt et al., 2005).

I.5.2. Anatomie de la thyroïde

La glande thyroïde est la glande endocrine la plus volumineuse de l'organisme. Elle est située dans la région sous hyoïdienne médiane, en avant de la trachée, entre le bord inférieur du cartilage thyroïde et le troisième ou le quatrième anneau trachéale.

Elle a la forme d'un papillon avec deux lobes droit et gauche réunis entre eux par une partie centrale c'est l'isthme (Berges et al., 2010) (figure 8).

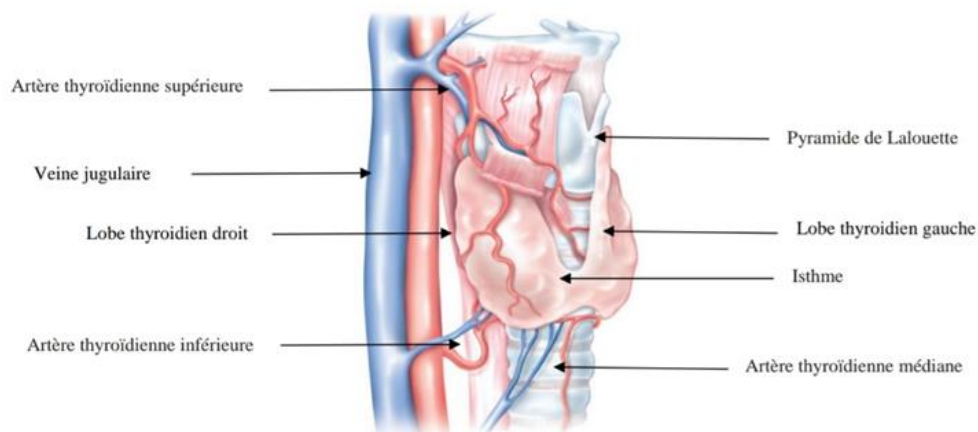


Figure 8 : Anatomie de la thyroïde (D'après Wémeau, 2010).

Le follicule est l'unité de base histologique et fonctionnelle de la glande thyroïde. Il est constitué d'une membrane basale, d'un épithélium sécrétoire qui constitue les thyrocytes ou cellules folliculaires produisant les hormones thyroïdiennes : Triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4) qui sont nécessaire pour le bon fonctionnement du corps humain et d'une cavité centrale (Berges et al., 2010) (figure 9).

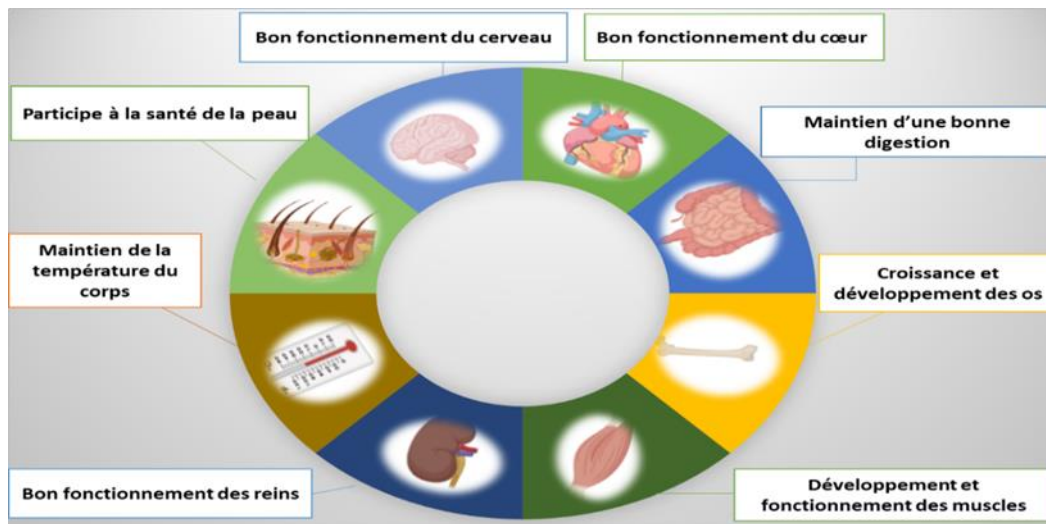


Figure 9 : Effets des hormones thyroïdiennes sur le fonctionnement du corps humain (D'après Berges et al., 2010).

Entre les follicules, il existe les cellules parafolliculaires appelées aussi cellules C produisant la calcitonine (Massart and Corbineau, 2006) (figure 10).

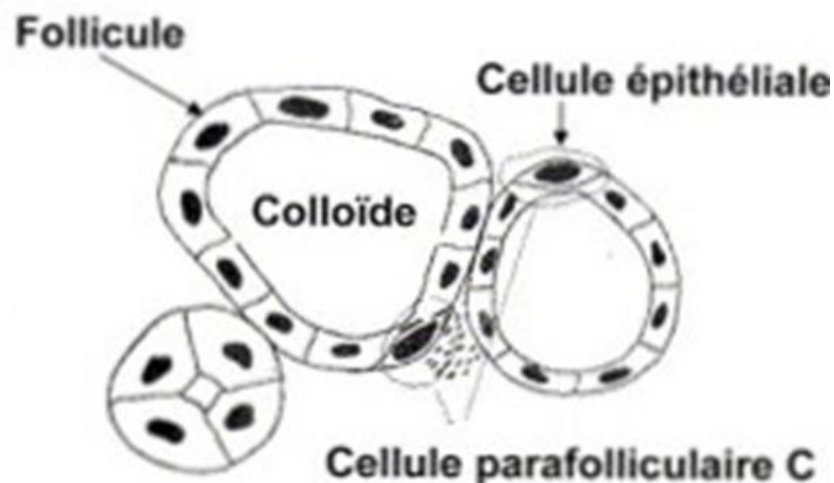


Figure 10 : Image représentant l'ensemble des cellules de la glande thyroïde (D'après Massart and Corbineau, 2006).

I.5.3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

L'hormonosynthèse thyroïdienne a lieu dans la molécule de thyroglobuline (TGB) qui est un précurseur glycoprotéique synthétisé par les thyrocytes et riche en résidus tyrosyls.

Cette biosynthèse comporte plusieurs étapes :

1. Transport actif de l'iode d'origine alimentaire après sa transformation en iode inorganique (I⁻) dans l'estomac ou d'origine endogène par une désiodation périphérique et intrathyroïdienne.

Cette captation se fait au niveau du pôle basolatéral de la cellule épithéliale (Thyréocyte) par un symporteur Na^+/I^- ou NIS sous contrôle du TSH.

2. Par exocytose, la TGB est exportée dans le colloïde par contre l'iode est transporté à l'aide de la pendrine qui agit comme un antiport Cl^-/I^- . Dans la lumière folliculaire, l'iode inorganique est oxydé en iode actif par TPO (thyropéroxydase) grâce au H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène) (Massart and Corbineau, 2006).
3. L'incorporation de l'iode actif sur les résidus tyrosyls de la TGB et formation de Mit (monoiodotyrosine) par fixation d'une seule molécule d'iode sur la TGB et Dit (diiodotyrosine) par fixation de deux molécules d'iode (Beck-Peccoz et al., 2005).

4. Couplage et formation de T3 (triiodothyronine) et T4 (thyroxine) :

Un résidu de monoiodotyrosine et un résidu de diiodotyrosine se combinent pour former la triiodothyronine (T3) et deux résidus de diiodotyrosine pour former la tétraiodothyronine ou thyroxine (T4). Ces deux hormones seront stockées sur TGB au sein de colloïde (Citterio et al., 2017).

5. En cas de besoin, une endocytose est faite au niveau du pôle apical des thyrocytes de la TGB. Puis une protéolyse par des enzymes lysosomiales (appelées cathepsine de Robertis) de nature endopeptidase et exopeptidase permettant la libération des hormones thyroïdiennes (Racadot, 1991)

La grande partie de la T3 est issue de la désiodation périphérique de la T4 par l'enzyme 5' désiodase par contre l'obtention de la T3-reverse (rT3) est sous l'effet du 5 désiodase (Ingrand, 2002) (figure 11).

6. Finalement, grâce à des protéines de transports les T3 et T4 sont transportées dans le sang vers leurs tissus cibles (Massart and Corbineau, 2006).

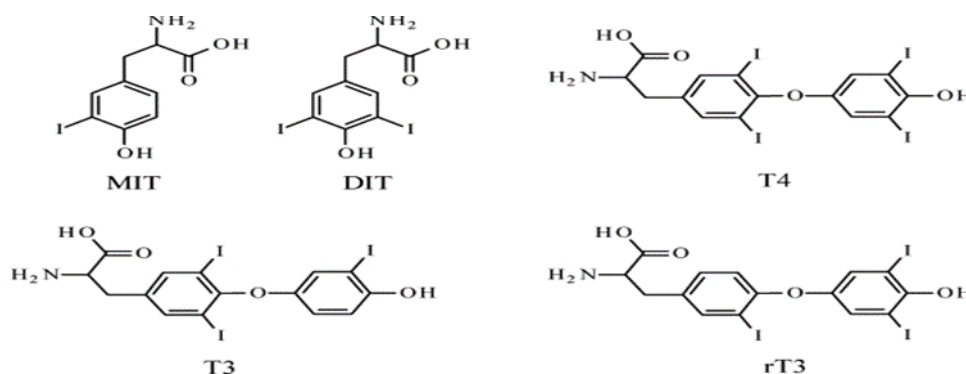


Figure 11 : Formules constitutionnelles des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs (D'après Tóth et al., 2013).

I.5.4. Facteurs régulateurs de la biosynthèse

La synthèse des hormones thyroïdiennes est coordonnée par un système hypothalamo-hypophysaire qui est le siège de la production de nombreuses hormones importantes jouant un rôle de facteurs régulateurs de la biosynthèse (figure 12).

- **TRH (Thyréotropin Releasing Hormone)** : appelée aussi la thyrolibérine qui est un tripeptide hypothalamique. Elle stimule l'induction de la synthèse et la libération immédiate du TSH grâce à la fixation aux récepteurs membranaires couplés à la protéine G des cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. Donc la TRH serait responsable du contrôle positif au niveau de l'hypophyse (Beck-Peccoz et al., 2005).
- **TSH (Thyroid-Stimulating-Hormone ou thyrotropine)** : est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités α et β avec un poids moléculaire de 28KDa. Elle est synthétisée par les thyrotropes sous l'effet d'un contrôle positif de TRH ou un rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes (Gronier et al., 2015).

La fixation du TSH sur son propre récepteur déclenche une transformation d'ATP (L'adénosine triphosphate) en AMPc (adénosine monophosphate cyclique) via l'adénylatecyclase entraînant la régulation de l'expression du gène de la TGB et gène de TPO (Racadot, 1991).

- **Iodure** : l'iode est indispensable pour le bon fonctionnement du thyrocyte. Un excès ou une carence en iode est la cause de la survenue de diverses pathologies thyroïdiennes (Brucker-Davis et al., 2016).
- **Autres facteurs** : facteurs de croissances (insuline...), divers neurotransmetteurs (somatostatine, adrénaline, noradrénaline ...), cytokines (interférons, interleukines...) ... (Beck-Peccoz et al., 2005) (figure 12).

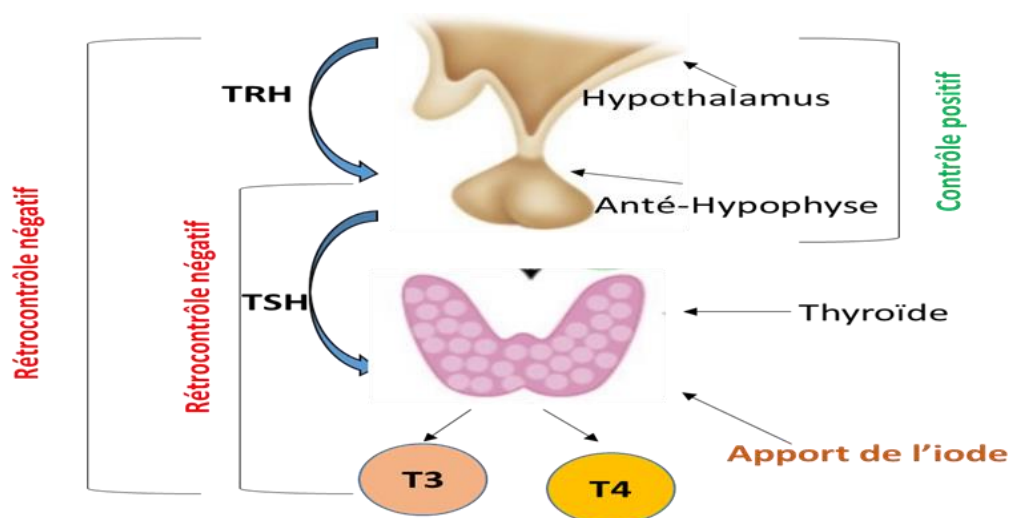


Figure 12 : Axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde (D'après Gronier et al., 2015).

Un dysfonctionnement de cette régulation conduit à une augmentation ou diminution des concentrations des hormones thyroïdiennes, cela aboutira à l'apparition des pathologies thyroïdiennes telles que cancer de la thyroïde (Reyt and Buxeraud, 2018).

I.5.5. Différents types de cancers thyroïdiens

Histologiquement, les cancers thyroïdiens sont classés en quatre types principaux : papillaire, vésiculaire, médullaire et anaplasique.

- Cancer papillaire : c'est le cancer différencié le plus fréquent avec 70% des cancers et prédominant chez les sujets jeunes (Leenhardt and Grosclaude, 2011).

Typiquement, il est constitué de papilles (axe conjonctivo-vasculaire et bordé de cellules épithéliales et de follicules). Parmi ces caractéristiques il s'agit d'une tumeur non encapsulée souvent multi focale. Les métastases ganglionnaires sont plus fréquentes que les métastases à distances (Schlumberger, 2007).

- Cancer vésiculaire ou folliculaire : c'est un cancer différencié qui représente environ 5 à 10% des cas avec un pronostic peu moins bon que celui des cancers papillaire en raison de sa ressemblance à la thyroïde normale. Contrairement au cancer papillaire les métastases hématogènes sont plus fréquentes que les métastases ganglionnaires (Boufraquech and Nilubol, 2019).

Ces deux types de cancers se développent à partir des cellules dites folliculaires (Leenhardt and Grosclaude, 2011).

- Cancer médullaire : Représente 5 à 10 % des cas, il se développe à partir des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes. Ce cancer est détecté par des méthodes d'immuno-histochimie et le dosage de marqueurs tumoraux (ACE, Thyrocalcitonine). Il se présente sous deux forme : sporadique touche les adultes âgés et la forme familiale affecte les adultes jeunes (Niccoli-Sire and Conte-Devolx, 2007).
- Cancer anaplasique ou indifférencié : C'est le type du cancer thyroïdien le plus rare avec une fréquence de 1,7 %. Il est considéré parmi les cancers les plus agressifs chez l'homme à cause de son évolution particulièrement rapide, aussi bien locale que régionale avec des taux élevés de métastases à distance et de mortalité (Boufraquech and Nilubol, 2019).

I.5.6. Epidémiologie

Les cancers de la thyroïde sont relativement les plus rares dont ils représentent 1% de l'ensemble des tumeurs malignes (Larwanou et al., 2020).

Après les 30 ans il sera plus fréquent et plus agressif chez les sujets âgés avec une prédominance chez les femmes (Boumansour et al., 2014).

En Afrique, le taux d'incidence en Algérie est de 12 par 100 000 pour les deux sexes. Par conséquent, elle occupe la troisième place, après l'Égypte et l'Éthiopie.

Pour l'incidence selon le sexe féminin, l'Algérie occupe la première place en Afrique du Nord (World Health Organization. Globacon 2012).

En Algérie, l'incidence du cancer thyroïdien chez les femmes est passée de 8 en 2006, à 15.6 en 2012 (D'après le registre des tumeurs d'Alger 2006- 2012) (figures 13 et 14).

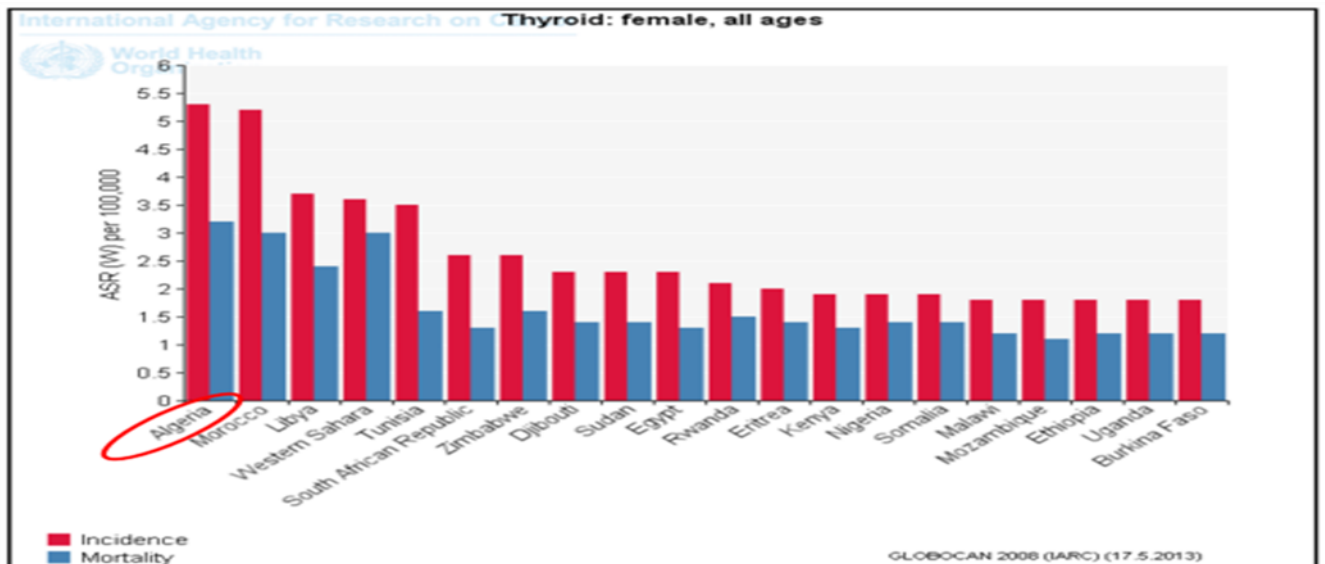


Figure 13 : Classement de l'Algérie en Afrique du nord pour le CT chez la femme en 2008 (d'après le Journal Plan National Cancer 2015-2019).

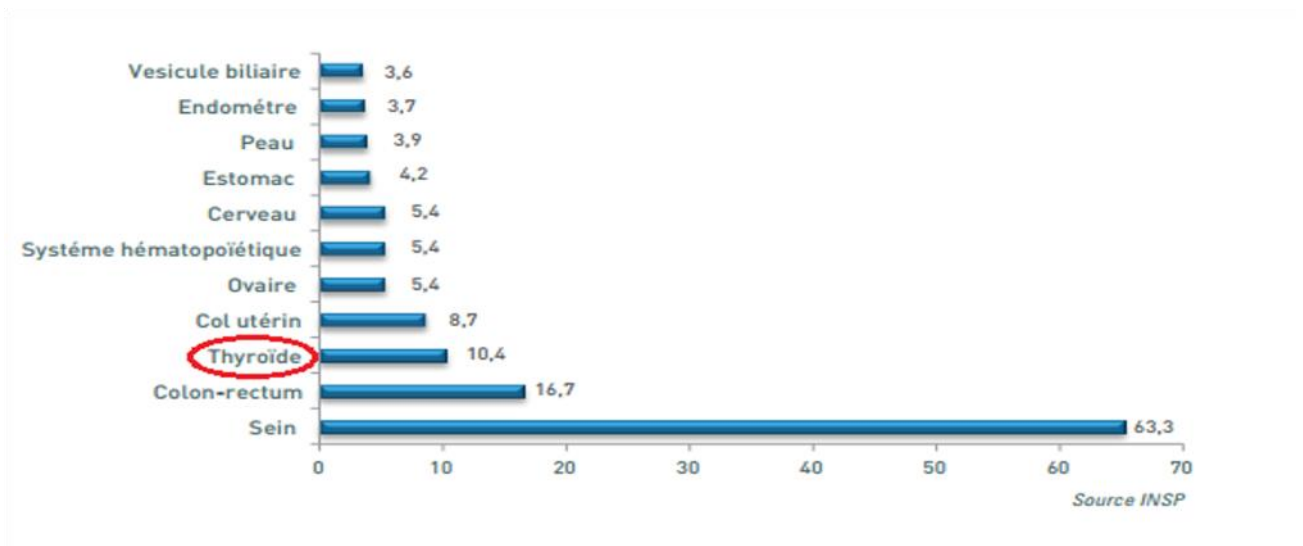


Figure 14 : Fréquence du CT chez la femme en Algérie en 2010 (D'après le registre des tumeurs d'Alger 2006- 2012).

I.5.7. Facteurs de risques

La plupart des cancers sont attribuables à de nombreux facteurs de risque, concernant le cancer de la thyroïde on cite :

- Irradiation : plus l'irradiation ionisante a été reçue pendant l'enfance ou à l'âge jeune plus le risque de développer un cancer thyroïdien augmente avec une incidence élevée chez les filles que chez les garçons. Quant à l'âge est supérieur à 25-30 ans le risque n'est plus significatif (Schlumberger et al., 2011).
- Facteurs hormonaux : chez la femme ils jouent un rôle dans le développement de cancer de la thyroïde du fait que l'incidence des cancers papillaires est augmentée au moment de la puberté et pendant la période d'activité génitale féminine (Leux et al., 2012).
- Les maladies liées à la thyroïde : les nodules, le goitre et les maladies auto-immunes de la thyroïde (la thyroïdite, l'hypo et l'hyper-thyroïdie) sont fortement associées à un risque élevé de la survenue d'un cancer (Duranteau et al., 2012).
- Alimentation : l'iode est indispensable à la biosynthèse de l'hormone thyroïdienne. Il est fourni par l'alimentation telle que les poissons, crustacés, certains sels de cuisine et laitages. Cet élément joue un rôle important dans le fonctionnement de la glande thyroïde. De ce fait, la carence en iode établie l'apparition de cancer de la thyroïde, on parle alors de carcinomes folliculaires qui sont les plus fréquents dans ce cas et aussi des carcinomes anaplasiques (Do Cao and Wémeau, 2009) .Par contre la survenue des carcinomes papillaires est en cas de taux élevé de l'iode (Berges et al., 2010).
- Les antécédents familiaux : une personne dont un parent au premier degré a développé un cancer thyroïdien à plus de risques d'être un jour atteinte. Un risque accru peut dû à certaines affections héréditaires, la plus courante est le syndrome de néoplasie endocrinien multiple de type 2 (NEM2) et aussi par une mutation héréditaire du gène RET (Leenhardt, 2005). De nombreuses mutations et/ou réarrangements de gènes sont impliqués dans le développement des tumeurs thyroïdiennes (Lalmi et al., 2015) (tableau 1).

Type de cancer	Genès	Anomalie génétiques
Papillaire	RET/PTC TRK BRAF RAS	Réarrangement Mutation ponctuelle
Anaplasique	TP53 B-Caténine RAS BRAF PTEN P21/WAF PIK3CA	Mutation ponctuelle, délétion, insertion Mutation ponctuelle Surexpression
Médullaire	RET : familiales et sporadiques	Réarrangement
Vésiculaire	PAX8-PPARY RAS PIK3CA PTEN	Réarrangement Mutation ponctuelle

Tableau 01 : Mutations selon le type de cancer thyroïdien (D'après Lalmi et al., 2015).

I.5.8. Voies RAS/MAPK et PI3K/AKT impliquées dans le cancer thyroïdien

La voie RAS/MAPK et la voie PI3K/AKT constituent la principale voie de transmission d'un signal au sein d'une cellule par l'activation d'un récepteur membranaire stimulé par un facteur de croissance ou une cytokine. Elles sont impliquées dans la régulation de la prolifération, la survie, la migration cellulaire et aussi dans l'angiogenèse. Donc, une activation anormale conduit à de nombreux cancer dont cancer de la thyroïde (Lièvre and Laurent-Puig, 2010).

La voie MAPK est majoritairement impliquée dans l'apparition des cancers papillaires et la voie PI3K/AKT dans les cancers vésiculaires (Lalmi et al., 2015).

Elles sont activées suite à une stimulation cellulaire par des facteurs de croissance qui vont induire une dimérisation et une activation de récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase suite à leur autophosphorylation.

La MAPK est constituée des protéines RAS, RAF, MEK et ERK qui sont activées successivement via une cascade de phosphorylation par contre la PI3K peut agir directement avec les récepteurs à activité tyrosine kinase ou par l'intermédiaire de RAS. Une fois la PI3K est activée une PIP2 va se transmettre en PIP3 après PI3K peut être inhibée par PTEN. Le composé PIP3 recrute la AKT qui phosphoryle et active à leur tour de nombreuses cibles en cite mTOR. Donc, ERK et mTOR vont activer différents cibles dont les facteurs de transcriptions contrôlant l'expression de certains gènes et aussi ceux qui sont impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire (Naoum et al., 2018) (figure 15).

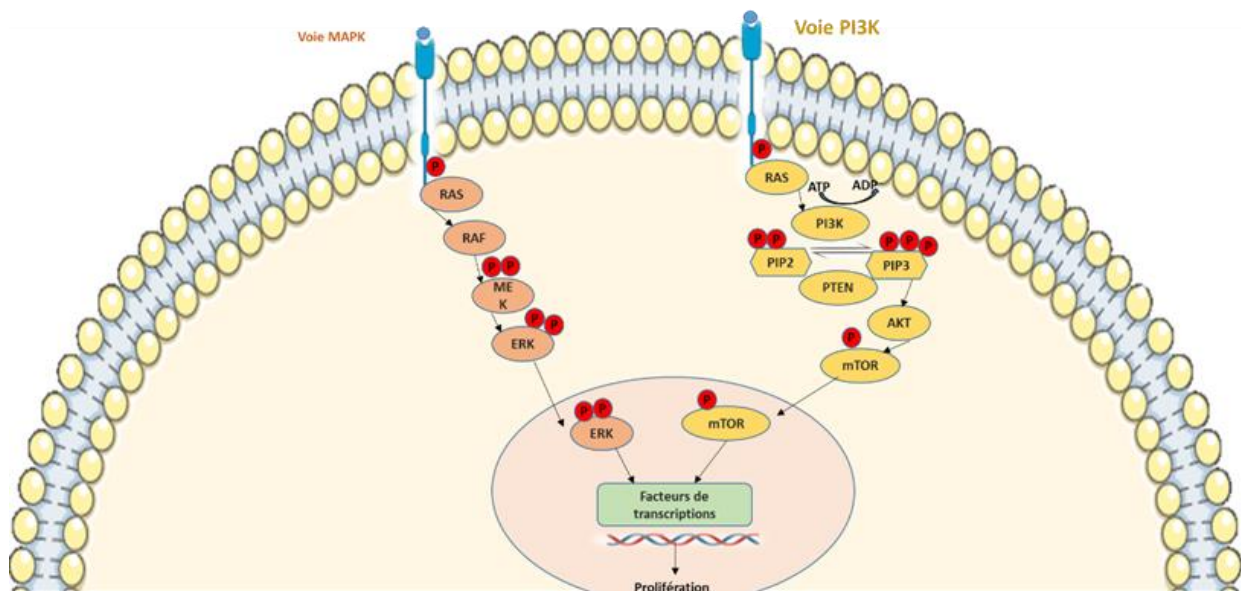


Figure 15 : Schéma simplifié des voies MAPK et IP3K/AKT en cancer thyroïdien (D'après Charles et al., 2014).

I.5.9. Marqueurs tumoraux

Les principaux marqueurs de l'activité biologique des deux populations cellulaires (cellules C et cellules folliculaires) de la glande thyroïde sont respectivement la calcitonine (CT) et la thyroglobuline (TGB) (Guliana and Calmettes, 1993).

La TGB est une glycoprotéine iodée homodimérique de 660 kDa avec une demi-vie de 65 heures (Georges et al., 2012).

Chaque sous-unité est constituée de 2750 acides aminés reliés entre eux par des ponts de sulfures notamment le gène de TGB qui est situé sur le bras long du chromosome 8. De plus, cette glycoprotéine est synthétisée par le tissu thyroïdien normal et anormal (tumoral) (Gaillard, 2000).

Les différents isoformes de la TGB sont secrétés par un épissage alternatif sans l'influence de facteurs de transcriptions (TTF1, TTF2, Pax8). La thyroïdectomie et le traitement ablatif par iode 131 ont de mauvais résultats car le taux sérique de TGB devient indétectable donc il faut l'interpréter en fonction de taux de TSH et la présence ou non de l'AC anti-TGB.

Il s'agit d'une molécule hétérogène par son degré d'iodation, de glycosylation et par son contenu en oses et en acide sialique. En revanche, en cas de cancer thyroïdien elle est peu iodée et présente une altération de glycosylation (d'Herbomez et al., 2016).

Le dosage de TGB peut se faire d'une manière efficace sur le sérum plus que sur le plasma hépariné et cela par différentes techniques : radio-immunologique compétitif (RIA), radio-immunométrique (IRMA) ou immunoenzymatique (ELISA).

Un taux élevé du TGB (généralement supérieur à 100 µg/l) signifie la présence d'une tumeur thyroïdienne.

Par conséquent, la TGB est considérée comme un excellent marqueur tumoral des cancers thyroïdiens différenciés des souches folliculaires (Guliana and Calmettes, 1993).

La calcitonine ou thyrocalcitonine est un polypeptide de 32 acides aminés avec un poids moléculaire de 3400 Da. Elle est secrétée par les cellules C de la glande thyroïde indépendamment des hormones thyroïdiennes jouant un rôle hypocalcémiant.

Le gène de calcitonine appelé Calc-1 est situé sur le bras court du chromosome 11 (p13-15) qui est composé de six exons séparés par cinq introns (Bernard-Poenaru et al., 1996). Ce gène est localisé entre les gènes de la catalase et de l'hormone parathyroïdienne. Les trois autres gènes Calc-2, Calc-3 et Calc-4 présentent des séquences nucléotidiques homologues mais seulement le Calc1 est impliqué dans la production de calcitonine (Rahimova et al., 2020).

Cette hormone est générée par un épissage et en combinant les quatre premiers exons de l'ARN transcrit. Il est le produit mature de modifications post-traductionnelles d'une protéine précurseur de 136 acides aminées appelé préprocalcitonine (Bae et al., 2015).

Ce précurseur donne naissance au peptide signal et à la procalcitonine (PTC 116 aa) puis cette dernière se clive en katalcalcine, calcitonine immature et finalement en calcitonine mature (32 aa) (d'Herbomez, 2011).

La fonction biologique de calcitonines est dépendante du pont disulfure en partie N-terminale et la proline amidé en partie C-terminale (Bae et al., 2015).

Les techniques de dosages immunométriques actuelles basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux (l'un spécifique de la région N-terminale et l'autre de la région C-terminale) sont spécifiques de la calcitonine mature monomère (Niccoli-Sire and Conte-Devolx, 2007).

Ce dosage peut être fait à tout moment de la journée car elle ne possède pas de rythme circadien mais à distance des repas pour éviter l'interférence potentielle de l'hypergastrénimie.

Il existe aussi un autre type de dosage c'est les tests de stimulation de calcitonine par la penguastine (analogue synthétique de la gastrine).

Ces tests ne sont pas dépourvus d'effets secondaires tels les nausées, les vomissements... .

Dans ce cas-là, ils ont utilisé gluconate de calcium comme étant un agent stimulant mais pas encore standardisé.

Les cancers médullaires de la thyroïde sont marqués par un taux élevé de calcitonine. Ainsi, il est considéré comme un marqueur de diagnostic, pronostic et de suivi de ce type de cancer (d'Herbomez, 2011).

De ce fait, il existe une bonne corrélation entre le taux de calcitonine et la masse tumorale (Niccoli-Sire and Conte-Devolx, 2007).

De plus, l'antigène carcinoembryogénique est aussi considéré comme un marqueur tumoral de cancer médullaire (Gambardella et al., 2019). Néanmoins, il est moins faible et non spécifique par rapport à la calcitonine donc il est considéré comme un marqueur de différenciation d'un cancer médullaire thyroïdien (marqueur de mauvais pronostic).

La parathormone est un autre marqueur de ce type de cancer mais potentiel avec des performances diagnostiques proches ou peu inférieur de la calcitonine (d'Herbomez, 2011).

I.5.10. Immunoglobulines & cancer de la thyroïde

La reconnaissance du soi et du non soi c'est la caractéristique la plus fondamentale du système immunitaire dont les immunoglobulines jouent un rôle clés dans cette reconnaissance.

Les immunoglobulines (Ig) sont des hétérodimères glycoprotéiques constituées de deux chaînes polypeptidiques lourdes (H pour Heavy) et deux chaînes polypeptidiques légères (L pour light) (Desgranges, 2004).

Les deux chaînes lourdes et légères sont reliées par des ponts disulfures inter-chaînes ainsi des ponts disulfures intra-chaînes au sein de chaque chaîne polypeptidique. Il existe cinq types de chaînes lourdes : μ , γ , α , δ ou ϵ qui distinguent chaque isotypes d'Ig respectivement G, M, A, E ou D et deux chaînes légères κ (Kappa) représentent 60% des chaînes légères chez l'homme et les 40% restants pour lambda ou λ . Ces deux chaînes sont constituées de boucles protéiques d'environ 110 acides aminés nommées domaines. On observe deux domaines pour les chaînes légères l'un variable (VL, variable light) et l'autre constant (CL, constant light) et quatre domaines pour les chaînes lourdes correspondant à trois domaines constants (CH, constant Heavy) et un domaine variable (VH, variable Heavy) à l'exception des chaînes lourdes μ et ϵ qui possèdent cinq domaines (Gensous et al., 2016). Aussi la présence d'une région charnière au niveau de laquelle les bras de la structure d'Ig ont une forme de Y qui présente un certain degré de flexibilité (Al Saati and Brousset, 2010) (figure 16).

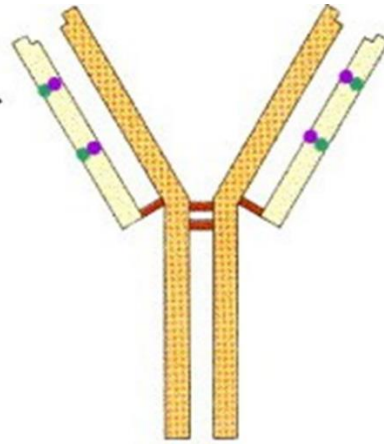


Figure 16 : Formes « Y » d'immunoglobuline (D'après Musset and Choquet, 2006).

Les domaines variables de chaînes lourdes et légères et CH 1 sont responsables de fixation de l'AG est appelé le fragment Fab (Fragment Antigen Binding) (Gensous et al., 2016) (figure 17).

Il existe trois régions hypervariables appelées régions déterminant la complémentarité CDR (Complementary Determining Regions) au niveau des domaines variables en association avec des régions de structure plus conservées sont les régions charpentes FR (Frame Work Region) (Al Saati and Brousset, 2010).

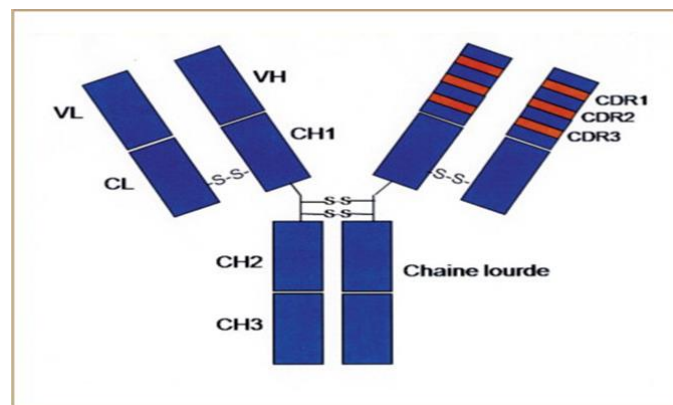


Figure 17 : Structure d'une immunoglobuline (D'après Al Saati and Brousset, 2010).

Les trois CDR de chaîne lourde s'associent avec trois autres CDR de chaîne légère en formant le paratope site de fixation de l'épitope antigénique. Enfin, le fragment FC est constant qui confère les fonctions effectrices telle que l'activation du système du complément et certaines cellules cibles de l'AC lié à son Ag spécifique (figure 18)(Gensous et al., 2016).

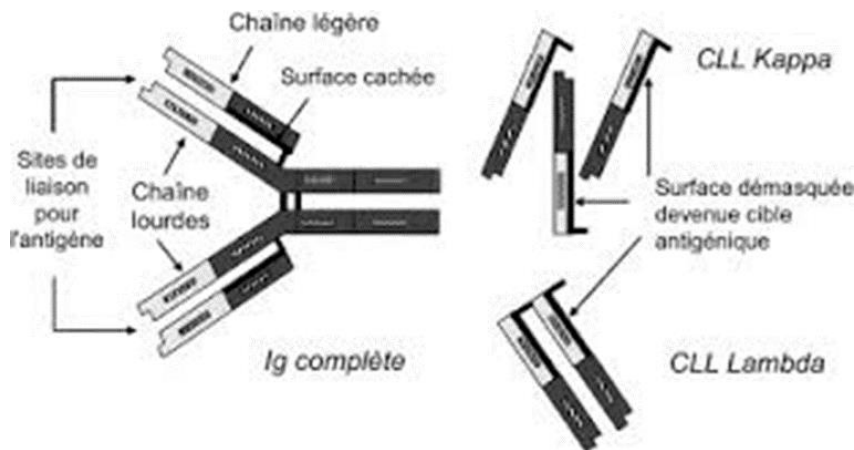


Figure 18 : Représentation schématique d'une immunoglobuline complète et des chaînes légères libres kappa et lambda (D'après Guenet et al., 2007).

Les Ig sont synthétisées par les plasmocytes, la forme différenciée des lymphocytes B, sous deux formes solubles dans le plasma et de nombreuses sécrétions et forme membranaire comme des récepteurs de l'antigène à la surface des cellules B (BCR) (Gensous et al., 2016).

Elles sont employées par le système immunitaire afin d'identifier et de neutraliser des corps étrangers (antigènes) (Hu et al., 2008).

Elles sont classées selon leur abondance, d'abord les IgG intervenant dans la fixation rapide du complément, la réponse mémoire et la réponse immunitaire passive chez les fœtus à travers le placenta il y a quatre sous isotopes appelés IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 (figure 19). Après les IgM qui seront secrétées lors du premier contact avec l'antigène et sont présentes dans le sérum sous forme pentamérique associées par des ponts disulfures et par une chaîne de jonction J (Joining). Ensuite, les IgA fabriquées par les cellules de défense situées dans les muqueuses jouant un rôle fondamental de protection et se présentent sous deux formes sériques monomérique et sécrétoires dimérique reliées par une chaîne de jonction J similaire à celle des IgM. Pour les IgE présentées en taux très faible dans le sérum, elles interviennent dans les réactions d'hypersensibilités en provoquant la libération d'histamine par les cellules de l'immunité. Finalement, les IgD qui sont présentés sur la surface des lymphocytes B jouant un rôle d'un récepteur d'antigène et elles interviendraient dans la maturation des lymphocytes (Gensous et al., 2016) (figure 19).

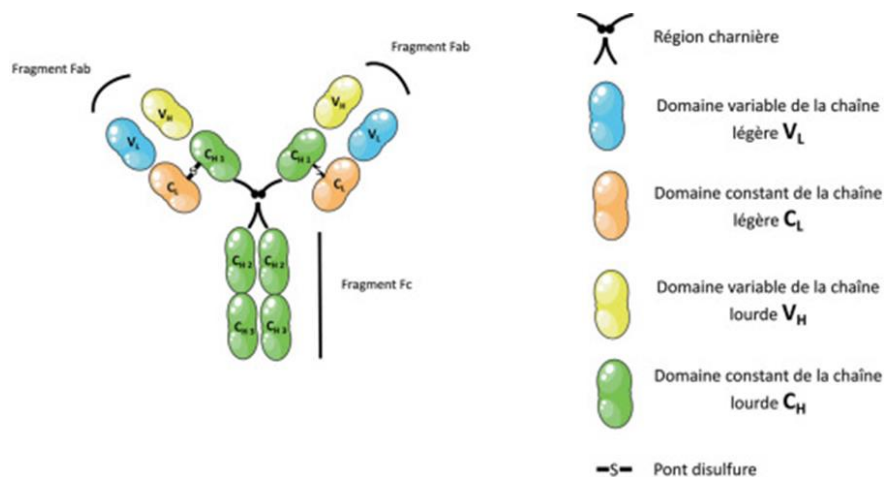


Figure 19 : Structure d'une molécule d'immunoglobuline de type G (D'après Gensous et al., 2016).

La résistance d'antigènes cancéreux au système immunitaire aboutira à un épuisement des lymphocytes T et lymphocytes B. Dans ce cas-là les anticorps fabriqués par les lymphocytes B vont être déréguler par une production élevée des IgA grâce à un changement de classe qui reflète l'immunité polarisée et atténuation de réponse des IgG anti tumorale (Peppas et al., 2020).

Des études en génomique et protéomique ont montré l'expression des Ig dans les lignées et tissus cellulaires cancéreux d'origines épithéliales, digestives, reproductives... . Ces Ig exprimées dans les différentes lignées cancéreuses comprennent toutes formes d'isotypes d'Ig dont les IgG (IgG1, IgG3), IgA, IgM, IgD, IgE (Hu et al., 2008).

Les maladies auto-immunes thyroïdiennes sont fréquentes et dépendes d'une dérégulation du système immunitaire (Proust-Lemoine, 2016). Elles ont en commun la présence d'un infiltrat lymphocytaire intrathyroïdien et des auto-anticorps circulants dirigés contre le fonctionnement de la thyroïde (Ingrand, 2002).

D'après des travaux scientifiques effectués par le scientifique Kottahachchi Dulani, la maladie attribuée aux AC type IgG4 (IgG4-RD) est une nouvelle catégorie de maladies impliquant de nombreux systèmes, y compris le système endocrinien en général et la thyroïde en particulier.

La thyroïdite fibrosante de Riedel se caractérise par une fibrose extensive intéressant non seulement la glande thyroïde mais aussi engainant également les tissus cervicaux avoisinants. Elle représente la forme la plus rare des thyroïdites chronique. Son diagnostic histologique est parfois délicat et peut mimer à un cancer thyroïdien. Elle est caractérisée par un taux élevé des IgG4 (plus que 135 mg/dl) et un mal fonctionnement de la thyroïde telle que l'hypo et l'hyperthyroïdie avec une prédominance féminine.

Ce taux élevé des AC type IgG4 peut augmenter les états inflammatoires associés à Th2 induisant ainsi à une tumeur avec perte de l'immunité anti tumorale en inhibant l'activation de cellules effectrices

immunitaire. Donc des rapports ont montré que cette pathologie a également des associations avec le cancer de thyroïde folliculaire et papillaire (Kottahachchi and Topliss, 2016).

Les principaux auto-anticorps (AC) antithyroïdiens sécrétés par les lymphocytes B sont les anticorps antithyroglobuline (AC anti-TGB), anticorps antithyroperoxydase (AC anti-TPO), anticorps antirécepteurs de la TSH (AC anti R-TSH) (Charfi et al., 2009).

Les antithyroglobulines sont des anticorps de type IgG principalement IgG1 et IgG4, ne fixant pas le complément contrairement à les antithyroperoxydases qui appartiennent aussi aux IgG mais ils fixent le complément et ont la particularité de médier les réactions de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Les anticorps anti R-TSH qui sont des anticorps hétérogènes capables d'activer ou de bloquer les actions du récepteur à la TSH, ces deux effets peuvent être présents chez un même patient (Ingrand,2002).

I.5.11. Diagnostic

Le cancer de la thyroïde peut être diagnostiqué à différents moments, et peut être suspecté avant tout traitement ou bien détecté pendant ou après une opération de la thyroïde.

- Examens systématiques :
 1. Examen clinique : se réalise par un médecin pour évaluer l'état de santé général, la caractérisation du nodule situé sur la thyroïde, identification des antécédents familiaux, médicaux ou chirurgicaux et la détection des signes.
 2. Examen biologique : la prise du sang permettant la mesure de TSH, hormones thyroïdiennes (T3 et T4) pour évaluer le fonctionnement de la thyroïde. Par contre le dosage de calcitonine et de TGB marque la présence ou non d'une tumeur thyroïdienne.
- Examens complémentaires :
 1. Echographie cervicale et thyroïdienne : pour la précision des caractéristiques de la thyroïde ou du nodule (taille, nombre, localisation).
 2. Scintigraphie : cet examen n'est impliqué qu'en cas de taux de TSH bas. Il sert à évaluer l'activité du nodule et ainsi la détection d'un nodule hyperfonctionnel (Leenhardt et al., 2005).
 3. Cytoponction : consiste à un prélèvement et l'analyse des cellules de la thyroïde pour évaluer le risque de malignité (Himeur et al., 2018).
 4. IRM : est réalisé lorsque l'image fournie par l'échographie n'apporte pas les informations nécessaires pour décrire l'ensemble de cancer (Do Cao and Wémeau, 2009).

I.5.12. Traitements

Les traitements du cancer de la thyroïde sont généralement efficaces, l'associe souvent plusieurs approches thérapeutiques :

- Chirurgie : la première étape du traitement du cancer thyroïdien c'est la thyroïdectomie avec curage ganglionnaire cervicale latérale en cas de métastases des ganglions lymphatiques.

Selon l'ablation de la thyroïde on distingue trois types :

1. Thyroïdectomie totale : ablation des deux lobes thyroïdiens.
2. Hémithyroïdectomie : ablation d'un seul lobe thyroïdien.
3. Thyroïdectomie subtotale : ablation totale de la thyroïde sauf le nerf récurrent et les glandes parathyroïdes (Favaudon et al., 2015).

- Traitement par l'iode 131 : c'est un traitement complémentaire de la thyroïdectomie totale.

Son objectif est la destruction de toutes cellules cancéreuses de la thyroïde mais aussi certaines cellules normales de la thyroïde et la réalisation d'un bilan d'extension des éventuels foyers captant l'iode.

- Traitement hormonale : est réalisée après une thyroïdectomie à base de lévothyroxine. Ce médicament sert à remplacer la thyroxine (hormone produite normalement par la thyroïde) pour maintenir une TSH à un taux normal donc on parle de l'hormonothérapie substitutive ou ralentir la croissance des cellules cancéreuses en gardant la TSH à un taux bas c'est l'hormonothérapie frénatrice (Do Cao and Wémeau, 2009).
- Radiothérapie : sert à diriger des rayons vers la tumeur pour détruire les cellules cancéreuses. Elle est appliquée sur les patients qui ne peuvent pas être traités par l'iode 131 (Favaudon et al., 2015).
- Chimiothérapie : elle n'est pas très souvent utilisée pour traiter le cancer de la thyroïde, consiste à injecter des médicaments qui seront diffusés dans l'ensemble de l'organisme pour la destruction des cellules tumorales (Lkhoyaali et al., 2015).

Chapitre II : Etude comparative des travaux publiés

Le cancer est une maladie présentée par une prolifération cellulaire rapide et anarchique, liée à un échappement aux mécanismes de régulation intrinsèques et extrinsèques au sein d'une cellule, d'un tissu et d'un organe.

C'est une maladie puzzle et effrayante ou un ensemble de pathologies (Hausman, 2019) qui est marquée par une croissance cellulaire incontrôlée (Sherr, 1996).

La transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse n'a pas besoin uniquement de l'apparition d'oncogènes et la disparition des gènes suppresseurs de tumeur mais aussi des altérations génétiques ou épigénétiques sont nécessaires. Au cours de l'évolution de cette maladie les cellules tumorales peuvent se migrer et former des métastases (Tubiana, 2008).

Ces modifications résultent des interactions entre les facteurs génétiques internes et des facteurs intrinsèques qui peuvent être :

Carcinogènes physiques comme les radiations insistantes.

Carcinogènes chimiques tels que l'asbeste et le tabac.

Carcinogènes biologiques comme des infections virales ou bactériennes (Sun et al., 2012).

Par conséquent, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse comme la prolifération anarchique, la perte d'adhérences cellule / cellule et cellule/matrice extracellulaire et la résistance aux signaux antiprolifératifs.

Ces dernières années le cancer thyroïdien a connu une augmentation régulière de son incidence. Il est considéré parmi les principaux cancers endocriniens (Lebastchi and Callender, 2014).

C'est un cancer qui touche les différents types cellulaires composant la thyroïde en résultant les quatre formes du cancer thyroïdien avec une prévalence différente (Mathonnet, 2006).

Il se présente sous la forme du nodule thyroïdien qu'est souvent associé à un goitre dit multi-nodulaire. Dans ce stade, les cancers thyroïdiens ont le meilleur pronostic car ils peuvent être pris en charge au plan thérapeutique (Wémeau, 2010).

Les cellules tumorales peuvent ensuite atteindre des ganglions plus distants et conduire à la formation de métastases. Aussi, après la découverte d'un nodule, un bilan complet est nécessaire : il permet de déterminer la nature maligne (cancéreuse) ou bénigne (non cancéreuse) de l'anomalie thyroïdienne.

Les hormones thyroïdiennes sont nécessaires pour le fonctionnement physiologique du corps humains. Parmi ces fonctions, elles régulent l'hématopoïèse dans la moelle osseuse (Iddah et al., 2013).

Le dysfonctionnement de la thyroïde induit différents effets sur les cellules sanguines tels que l'anémie, la leucopénie érythrocytaire, la thrombocytopénie et, dans de rares cas, la pancytopénie (Dorgalaleh et al., 2013).

Le profil hématologique est influencé par les troubles thyroïdiennes. Cependant, la cause de la survenue de l'anémie au cours d'une hypothyroïdie est variable. Elle peut être due à une anémie pernicieuse coexistante, carence en folate, carence en fer ou une combinaison entre ceux-ci.

Elle peut également être la conséquence de l'hypothyroïdie en soi, puis peut répondre à traitement à la thyroxine seule (Horton et al., 1976).

Des travaux du scientifique Kawa et ses collaborateurs ont montré qu'après une thyroïdectomie le nombre de globules rouges dans le sang périphérique est diminué (Kawa et al., 2010).

En revanche, d'autres travaux ont indiqué que dans le cas d'une hyperthyroïdie, une diminution de nombre relatif de nombre d'éosinophiles et une augmentation relative de nombre de neutrophiles et cellules mononucléaire et aussi une hyperplasie de toutes les lignées cellulaires myéloïdes (Perlman and Sternthal, 1983).

D'autre part, les patients atteints d'hypothyroïdie ont une masse érythrocytaire réduite en raison de la diminution du volume du plasma et peut ne pas être indétectable par des mesures de routine telles que la concentration d'hémoglobine, alors qu'une augmentation de la masse érythrocytaire est observée chez la plupart des patients hyperthyroïdiens (Fein and Rivlin, 1975).

L'altération d'autres paramètres hématologiques tels que l'hémoglobine (HG), l'hématocrite (HCT), le volume corpusculaire moyen (MCV), l'hémoglobine corpusculaire moyenne (HCM), la numération des

globules blancs (GB) et la numération plaquettaire est aussi associée à un dysfonctionnement de la thyroïde et également observée (Kawa et al., 2010).

Cependant, il faut noter que tous les changements reviennent à la normale si un état euthyroïde (normal) est obtenu. La pancytopénie, c'est un état morbide dans lequel il y a réduction des trois paramètres de l'hémogramme : l'anémie (GR) la thrombopénie (plaquettes) et la leucopénie (GB), est un effet secondaire rare dont la cause n'est pas bien comprise (Lima et al., 2006).

De plus, les résultats des tests hématologiques réalisés sur des patients atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes ont montré que le niveau de globules blancs, globules rouges et hémoglobine est faible par contre le taux de plaquettes est élevé (Iddah et al., 2013).

Selon les données obtenues, la numération des globules rouges était statistiquement différente entre les patients atteints d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie (valeur $P < 0,05$), mais la numération des globules blancs et l'ITP (index pronostique des lymphocytes T périphériques) n'ont pas montré de différence statistiquement significative dans ces deux groupes de patients (valeur $P > 0,05$) (Dorgalaleh et al., 2013).

Désordre hématologique	
Dorgalaleh et al., 2013	-Une anémie. -Une leucopénie érythrocytaire. -Une thrombocytopénie. -Une pancytopénie.
Kawa et al., 2010	-Diminution de globules rouges après une thyroïdectomie.
Perlman and Sternthal, 1983	En cas d'hyperthyroïdie : -Diminution de nombre d'éosinophiles. -Augmentation de nombre de neutrophiles et cellules mononucléaire. -hyperplasie de toutes les lignées cellulaires myéloïdes.
Fein and Rivlin, 1975	La masse érythrocytaire : - Réduite chez les hypothyroïdiens - Augmentée chez les hyperthyroïdiens
Iddah et al., 2013	-Un nombre faible de : GR, GB et HG -Un taux élevé de plaquettes

Tableau 02 : Comparaison des travaux publiés sur le désordre hématologique au cours des pathologies thyroïdiennes.

A partir de toutes ces données, on peut conclure que le lien entre le dysfonctionnement de la thyroïde et les désordres hématologiques est bien connu (Kawa et al., 2010), mais les mécanismes moléculaires immunologiques de ces effets n'est pas bien illustré à ce jour. Ces changements doivent être pris en considération pour les traitements médicaux.

La cellule cancéreuse est capable de synthétiser des immunoglobulines en particulier de type IgG mais les mécanismes moléculaires de ce phénomène sont mal définis. Des travaux ont montré que la régulation à la baisse des IgG freinait la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses *in vitro* et *in vivo* (Wang et al., 2013).

Les cancers thyroïdiens expriment de nombreux antigènes qui peuvent ciblés des auto-anticorps (Tgb, TPO, R-TSH). L'intensité du processus thyroïdien auto-immun et le taux de positivité des anticorps antithyroïdiens sont proportionnelles. De ce fait, un taux très élevés de ces derniers peuvent orienter vers un désordre auto-immun thyroïdien (Charfi et al., 2009).

Le dosage des AC anti-TPO et anti-TGB indique la thyroïdite de Hashimoto. En parallèle AC anti R-TSH indique la maladie de graves. La majorité des AC anti-TGB sont des IgG bien que certaines soient des IgA. L'AC anti-TGB est AC intrafolliculaire qui se lie aux cellules immunitaires et aux Ag avec ou sans destruction tissulaire (Jo and Lim, 2018).

Des travaux récents ont montré que la fréquence de TGB sérique positive chez les patients atteints de cancer thyroïdien peut être utilisée pour diagnostiquer la thyroïdite de Hashimoto et l'hypothyroïdie plus précisément qu'AC anti-TGB. Donc l'AC anti-TGB est plus spécifique aux tumeurs thyroïdiennes que l'AC anti-TPO (Jo and Lim, 2018).

De plus, le dosage des concentrations des immunoglobulines types IgG, IgA, IgM a montré des valeurs élevées par rapport à celles retrouvées à la normale (Amino et al., 1975).

À l'exception des types de cellules productrices d'immunoglobuline G (IgG) bien connues, c'est-à-dire les lymphocytes B et les plasmocytes matures, divers types de cellules non lymphoïdes, dont les cellules cancéreuses humaines, les neurones et certaines cellules épithéliales spécifiques, expriment l'IgG.

En utilisant l'hybridation *in situ*, la scientifique Qiu et ses collaborateurs ont permis de détecter la région constante de l'IgG1 humaine (IGHG1) dans les cellules cancéreuses de la thyroïde papillaire. Et cela, grâce à une microdissection par capture laser suivie d'une RT-PCR, les transcriptions de l'ARNm de l'IGHG1, Igκ, le gène d'activation de recombinaison 1 (RAG1), RAG2, et les gènes de cytidine désaminase induits par l'activation ont été amplifiés avec succès à partir de cellules isolées de cancer papillaire de la thyroïde.

En outre, ils ont confirmé par des techniques d'immunohistochimie que l'expression des protéines IgG est constatée et qu'aucun des récepteurs IgG n'était exprimé dans le cancer papillaire de la thyroïde. Les différences dans le niveau d'expression de IgGγ entre la taille des tumeurs, entre le cancer papillaire de la thyroïde et le tissu thyroïdien normal, ainsi qu'entre le cancer papillaire de la thyroïde avec et sans métastase ganglionnaire étaient significatives. Pris ensemble, ces résultats indiquent que l'IgG est produite par les cellules cancéreuses papillaires de la thyroïde et qu'elle pourrait être positivement liée à la croissance et aux métastases des cellules cancéreuses papillaires de la thyroïde.

En outre, il a été démontré que IgGγ colocalisait avec des protéines du complément dans les mêmes cellules cancéreuses, ce qui pourrait indiquer que des complexes immuns se sont formés.

Ces complexes immunitaires pourraient être constitués d'IgG synthétisées par l'hôte contre les antigènes de surface de la tumeur et d'IgG anti-idiotypiques produites localement et ayant une spécificité pour la région variable de ces anticorps "primaires". Les cellules cancéreuses pourraient ainsi échapper aux réponses immunitaires spécifiques à l'antigène de la tumeur de l'hôte, favorisant ainsi la progression de la tumeur (Qiu et al., 2012).

Des travaux plus anciens ont montré la présence de dépôts cellulaires d'immunoglobuline type IgG, en particulier des sous-classes IgG1 et IgG4, avec des facteurs de complément C3d, C4d et C5 dans 80 % des cas atteints du carcinome papillaire de la thyroïde (CTP), alors que les autres maladies thyroïdiennes étudiées ne présentaient que peu ou pas de dépôts cellulaires.

Ces résultats suggèrent qu'une réponse immunitaire spécifique à la tumeur type CTP avec activation de la cascade classique du complément (Lucas et al., 1996).

A partir de ces données, on peut déduire qu'au cours du cancer de la thyroïde l'expression des immunoglobulines est dérégulée notamment l'immunoglobuline type IgG et il est essentiel de les

doser d'une manière précoce afin d'éviter un désordre auto-immun au niveau des cellules de la glande thyroïde.

Chapitre III : Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

La cellule cancéreuse est une cellule qui a perdu tout ou une partie de sa spécialisation et devenue insensible aux signaux antiprolifératifs et apoptotiques.

Parmi les cancers étudiés, le cancer de la thyroïde qui atteint les cellules localisées à la glande thyroïde.

Au cours de ces travaux, c'était prévu, avant la crise sanitaire causée par le virus Covid-19, de doser différentes classes d'immunoglobulines et de réaliser quelques paramètres sanguins afin de détecter des désordres hématologiques chez des patients atteints du cancer de la thyroïde et cela avant et au cours du traitement en les comparant avec les personnes saines (témoins).

Après, nous avons détaillé la littérature sur le déclenchement, la progression et les traitements utilisés pour ce type de cancer.

Enfin, nous avons effectué une étude comparative de certains travaux publiés sur l'analyse d'expression des immunoglobulines et de l'anémie au cours du cancer de la thyroïde.

Il est apparu clair que les immunoglobulines surtout de la classe IgG sont surexprimées par les cellules cancéreuses en parallèle d'une anémie souvent attribuées.

Néanmoins, les mécanismes moléculaires illustrant le lien entre le cancer de la thyroïde et ces dérégulations est mal illustré à ce jour, et comme perspectives à nos travaux. Nous proposons de suivre l'expression des immunoglobulines, par cytométrie en flux ou microscopie optique à fluorescence ou western blot, au niveau des cellules cancéreuses thyroïdiennes mises en culture, issues des biopsies chirurgicales et d'observer le nombre et la morphologie de différentes lignées cellulaires du tissu sanguin par microscopie optique et par un comptage cellulaire.

Chapitre III : Références bibliographiques

A

- Al Saati, T., and Brousset, P. (2010). Données récentes sur la production d'anticorps monoclonaux à visée diagnostique en histopathologie. *Revue Francophone des Laboratoires* 2010, 51–55.
- Amino, N., Pysher, T., Cohen, E.P., and Degroot, L.J. (1975). Immunologic aspects of human thyroid cancer. Humoral and cell-mediated immunity, and a trial of immunotherapy. *Cancer* 36, 963–973.
- Bae, Y.J., Schaab, M., and Kratzsch, J. (2015). Calcitonin as Biomarker for the Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 204, 117–137.
- Beck-Peccoz, P., Bonomi, M., and Persani, L. (2005). Hormone thyroïdienne. EMC - Endocrinologie 2, 140–147.
- Berges, O., Belkacemi, Y., and Giraud, P. (2010). Dose de tolérance des tissus sains : la thyroïde. *Cancer/Radiothérapie* 14, 307–311.
- Bernard-Poenaru, O., Graulet, A.M., and Guéris, J. (1996). La calcitonine humaine. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 11, 306–310.
- Boufraquech, M., and Nilubol, N. (2019). Multi-omics Signatures and Translational Potential to Improve Thyroid Cancer Patient Outcome. *Cancers* 11, 1988.
- Boumansour, N., Beldjilali, H., Agag, F., Ouhaj, Tidjani, R., and Midoun, N. (2014). Profil épidémiologique des cancers thyroïdiens à l'Ouest algérien. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 62, S214.
- Brown, K.F., Rungay, H., Dunlop, C., Ryan, M., Quartly, F., Cox, A., Deas, A., Ellis-Brookes, L., Gavin, A., Hounsom, L., et al. (2018). The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer* 118, 1130–1141.
- Brucker-Davis, F., Hiéronimus, S., and Fénelon, P. (2016). Thyroïde et environnement. *La Presse Médicale* 45, 78–87.
- Burkart, W., Jung, T., and Frisch, G. (1999). Damage pattern as a function of radiation quality and other factors. *Comptes Rendus de l'Académie Des Sciences - Series III - Sciences de La Vie* 322, 89–101.
- Carassou, P., Meijer, L., Le Moulec, S., Aoun, J., and Bengrine-Lefèvre, L. (2012). Cell cycle and molecular targets: CDK inhibition. *Bulletin Du Cancer* 99, 163–171.
- Charfi, N., Chabchoub, G., Mnif, M., Elleuch Bougacha, N., Jouda, J., Ayadi, H., and Abid, M. (2009). Prédilection aux maladies auto-immunes thyroïdiennes au sein d'une famille tunisienne multiplexe. *Pathologie Biologie* 57, 378–382.
- Charles, J., Martel, C., de Fraipont, F., Leccia, M.-T., Robert, C., and Busser, B. (2014). Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 141, 671–681.
- Citterio, C.E., Veluswamy, B., Morgan, S.J., Galton, V.A., Banga, J.P., Atkins, S., Morishita, Y., Neumann, S., Latif, R., Gershengorn, M.C., et al. (2017). *De novo* triiodothyronine formation from thyrocytes activated by thyroid-stimulating hormone. *J. Biol. Chem.* 292, 15434–15444.

- Corrocher, R., Querena, M., Stanzial, A.M., and De Sandre, G. (1981). Microcytosis in hyperthyroidism: haematological profile in thyroid disorders. *Haematologica* 66, 779–786.
- Desgranges, C. (2004). Anticorps monoclonaux et thérapeutique. *Pathologie Biologie* 52, 351–364.
- Do Cao, C., and Wémeau, J.-L. (2009). Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens. *La Presse Médicale* 38, 210–219.
- Dorgalaleh, A., Mahmoodi, M., Varmaghani, B., Kiani node, F., Saeedi Kia, O., Alizadeh, S., Tabibian, S., Bamedi, T., Momeni, M., Abbasian, S., et al. (2013). Effect of Thyroid Dysfunctions on Blood Cell Count and Red Blood Cell Indices. *Iran J Ped Hematol Oncol* 3, 73–77.
- Dupasquier, S., and Quittau-Prévostel, C. (2009). Une expression dérégulée dans les cancers : des causes potentielles multiples. *Comptes Rendus Biologies* 332, 1–14.
- Duranteau, L., Faure, S., and Buxeraud, J. (2012). Les principales pathologies de la thyroïde et leur traitement. *Actualités Pharmaceutiques* 51, 12–18.
- Falette, N., Fervers, B., and Carretier, J. (2019). Cancers et expositions environnementales : entre certitudes et incertitudes. *Bulletin du Cancer* 106, 975–982.
- Favaudon, V. (2000). Régulation du cycle cellulaire et de la mort cellulaire radio-induite. *Cancer/Radiothérapie* 4, 355–368.
- Favaudon, V., Fouillade, C., and Vozenin, M.-C. (2015). La radiothérapie FLASH pour épargner les tissus sains. *Med Sci (Paris)* 31, 121–123.
- Fein, H.G., and Rivlin, R.S. (1975). Anemia in thyroid diseases. *Med. Clin. North Am.* 59, 1133–1145.
- Gaillard, O. (2000). La thyroglobuline. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 15, 14–18.
- Gambardella, C., Offi, C., Patrone, R., Clarizia, G., Mauriello, C., Tartaglia, E., Di Capua, F., Di Martino, S., Romano, R.M., Fiore, L., et al. (2019). Calcitonin negative Medullary Thyroid Carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma? *BMC Endocr Disord* 19, 45.
- Gensous, N., Turpin, D., Duluc, D., Contin-Bordes, C., and Blanco, P. (2016). Genèse des anticorps. *Revue du Rhumatisme* 83, A27–A32.
- Georges, A., Corcuff, J.-B., Brossaud, J., and Bordenave, L. (2012). Particularités méthodologiques et interprétation du dosage de thyroglobuline sérique. *Médecine Nucléaire* 36, 24–28.
- Glynn, A., and Thomson, J.A. (1972). Serum immunoglobulin levels in thyroid disease. *Clin. Exp. Immunol.* 12, 71–78.
- Golde, D.W., Bersch, N., Chopra, I.J., and Cline, M.J. (1977). Thyroid Hormones Stimulate Erythropoiesis in Vitro. *Br J Haematol* 37, 173–177.
- Gronier, H., Sonigo, C., and Jacquesson, L. (2015). Impact du fonctionnement thyroïdien sur la fertilité du couple. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 43, 225–233.
- Guenet, L., Decaux, O., Lechartier, H., Ropert, M., and Grosbois, B. (2007). Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *La Revue de Médecine Interne* 28, 689–697.

- Guliana, J.M., and Calmettes, C. (1993). Calcitonine et thyroglobuline : intérêt de leur dosage comme marqueurs de l'activité cellulaire normale et pathologique de la glande thyroïde. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 8, 243–247.
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144, 646–674.
- Hasler, J., Penel, C., Gaspar, T., and Crèvecoeur, M. (2001). Mort cellulaire programmée, apoptose, ...et cellules végétales. *L'Année Biologique* 40, 75–95.
- Hata, A.N., Engelman, J.A., and Faber, A.C. (2015). The BCL2 Family: Key Mediators of the Apoptotic Response to Targeted Anticancer Therapeutics. *Cancer Discovery* 5, 475–487.
- Haupt, S. (2003). Apoptosis - the p53 network. *Journal of Cell Science* 116, 4077–4085.
- Hausman, D.M. (2019). What Is Cancer? Perspectives in Biology and Medicine 62, 778–784.
- d'Herbomez, M. (2011). Dosages de la calcitonine : indications et interprétation. *La Presse Médicale* 40, 1141–1146.
- d'Herbomez, M., Lion, G., Béron, A., Wémeau, J.-L., and DoCao, C. (2016). Advances in thyroglobulin assays and their impact on the management of differentiated thyroid cancers. *Annales de Biologie Clinique* 74, 21–27.
- Himeur, M.A., Yahia, H., Abdellali, M., Griène, L., and Ait Abdelkader, B. (2018). Intérêt des dosages biologiques in situ dans le bilan diagnostique des nodules thyroïdiens. *Annales d'Endocrinologie* 79, 298.
- Horton, L., Coburn, R.J., England, J.M., and Himsworth, R.L. (1976). The haematology of hypothyroidism. *Q. J. Med.* 45, 101–123.
- Hu, D., Zheng, H., Liu, H., Li, M., Ren, W., Liao, W., Duan, Z., Li, L., and Cao, Y. (2008). Immunoglobulin Expression and Its Biological Significance in Cancer Cells. *Cell Mol Immunol* 5, 319–324.
- Iddah, M.A., Macharia, B.N., Ng'wena, A.G., Keter, A., and Ofulla, A.V.O. (2013a). Thyroid Hormones and Hematological Indices Levels in Thyroid Disorders Patients at Moi Teaching and Referral Hospital, Western Kenya. *ISRN Endocrinol* 2013.
- Iddah, M.A., Macharia, B.N., Ng'wena, A.G., Keter, A., and Ofulla, A.V.O. (2013b). Thyroid Hormones and Hematological Indices Levels in Thyroid Disorders Patients at Moi Teaching and Referral Hospital, Western Kenya. *ISRN Endocrinology* 2013, 1–6.
- Ingrand, J. (2002). À propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 17, 165–171.
- Jo, K., and Lim, D.-J. (2018). Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer. *Korean J Intern Med* 33, 1050–1057.
- Kawa, M.P., Grymuła, K., Paczkowska, E., Baškiewicz-Masiuk, M., Dąbkowska, E., Koziółek, M., Tarnowski, M., Kłós, P., Dziedziejko, V., Kucia, M., et al. (2010). Clinical relevance of thyroid dysfunction in human haematopoiesis: biochemical and molecular studies. *European Journal of Endocrinology* 162, 295–305.

Kolopp-Sarda, M.N., and Faure, G.C. (2016). Pourquoi les immunoglobulines s'appellent-elles IgG, IgA, IgM, IgD et IgE ? /data/revues/1773035X/v2016i484/S1773035X16302507/.

Kottahachchi, D., and Topliss, D.J. (2016). Immunoglobulin G4-Related Thyroid Diseases. *Eur Thyroid J* 5, 231–239.

Lalmi, F., Sadoul, J.-L., and Rohmer, V. (2015). Les cancers de la thyroïde : de l'épidémiologie à la biologie moléculaire. *Annales d'Endocrinologie* 76, S19–S28.

Larwanou, M.M., Houda, S., El Ouahabi, H., and Alaoui, N.I. (2020). Cancer différencié de la thyroïde métastatique à propos de 70 cas : impact des nouvelles recommandations de 2017. *Médecine Nucléaire* 44, 12–17.

Lebastchi, A.H., and Callender, G.G. (2014). Thyroid cancer. *Current Problems in Cancer* 38, 48–74.

Leenhardt, L., and Grosclaude, P. (2011). Épidémiologie des cancers thyroïdiens dans le monde. *Annales d'Endocrinologie* 72, 136–148.

Leenhardt, L., and Grosclaude, P. (2012). Épidémiologie et facteurs de risque des cancers thyroïdiens. *Médecine Nucléaire* 36, 3–12.

Leenhardt, L., Ménégaux, F., Franc, B., Hoang, C., Salem, S., Bernier, M.-O., Dupasquier-Fédiaevsky, L., Le Marois, E., Rouxel, A., Chigot, J.-P., et al. (2005). Cancers de la thyroïde. *EMC - Endocrinologie* 2, 1–38.

Leux, C., Truong, T., Guizard, A.-V., Schvartz, C., and Guénel, P. (2012). Facteurs anthropométriques et risque de cancer de la thyroïde : une étude cas-témoins en France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 60, S84.

Levy, A., Albiges-Sauvin, L., Massard, C., Soria, J.-C., and Deutsch, É. (2011). Cell cycle, mitosis and therapeutic applications. *Bulletin Du Cancer* 98, 1037–1045.

Lièvre, A., and Laurent-Puig, P. (2010). La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancérologie* 16, II.

Lima, C.S.P., Zantut Wittmann, D.E., Castro, V., Tambascia, M.A., Lorand-Metze, I., Saad, S.T.O., and Costa, F.F. (2006). Pancytopenia in untreated patients with Graves' disease. *Thyroid* 16, 403–409.

Lkhoyaali, S., Benhmida, S., Ait Elhaj, M., Layachi, M., Bensouda, Y., and Errihani, H. (2015). Les thérapies ciblées dans le cancer de la thyroïde : vers un traitement personnalisé ? *Pathologie Biologie* 63, 1–6.

Lucas, S.D., Karlsson-Parra, A., Nilsson, B., Grimelius, L., Åkerström, G., Rastad, J., and Juhlin, C. (1996). Tumor-specific deposition of immunoglobulin G and complement in papillary thyroid carcinoma. *Human Pathology* 27, 1329–1335.

Massart, C., and Corbineau, E. (2006). Transporteurs d'iodures et fonction thyroïdienne. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 21, 138–143.

Mathonnet, M. (2006). Exploration des nodules thyroïdiens : rôle de l'échographie préopératoire. *Annales de Chirurgie* 131, 577–582.

- Musset, L., and Choquet, S. (2006). Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines : de la biologie à la clinique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 21, 270–278.
- Nabi, K., and Le, A. (2018). The Intratumoral Heterogeneity of Cancer Metabolism. In *The Heterogeneity of Cancer Metabolism*, A. Le, ed. (Cham: Springer International Publishing), pp. 131–145.
- Naoum, G.E., Morkos, M., Kim, B., and Arafat, W. (2018). Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol Cancer* 17, 51.
- Niccoli-Sire, P., and Conte-Devolx, B. (2007). Cancer médullaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie* 68, 325–331.
- Peppas, I., George, G., Sollie, S., Josephs, D.H., Hammar, N., Walldius, G., Karagiannis, S.N., and Van Hemelrijck, M. (2020). Association of Serum Immunoglobulin Levels with Solid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 29, 527–538.
- Perlman, J.A., and Sternthal, P.M. (1983a). Effect of 131I on the anemia of hyperthyroidism. *J Chronic Dis* 36, 405–412.
- Perlman, J.A., and Sternthal, P.M. (1983b). Effect of 131I on the anemia of hyperthyroidism. *Journal of Chronic Diseases* 36, 405–412.
- Proust-Lemoine, E. (2016). Auto-immunité thyroïdienne et polyendocrinopathies : intérêt des auto-anticorps antithyroïdiens. *Médecine Nucléaire* 40, 399–403.
- Qiu, Y., Korteweg, C., Chen, Z., Li, J., Luo, J., Huang, G., and Gu, J. (2012). Immunoglobulin G expression and its colocalization with complement proteins in papillary thyroid cancer. *Mod. Pathol.* 25, 36–45.
- Racadot, A. (1991). Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Aspects biochimiques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 6, 27–32.
- Rahimova, A., Zaidi, M., and Huang, C.L.-H. (2020). Biology of Calcitonin. In *Reference Module in Biomedical Sciences*, (Elsevier), p. B9780128012383623000.
- Reyt, V., and Buxeraud, J. (2018). Médicaments des dysfonctionnements thyroïdiens. *Actualités Pharmaceutiques* 57, 1–6.
- Robert, J. (2013). Biology of cancer metastasis. *Bulletin Du Cancer* 100, 333–342.
- Schlumberger, M. (2007). Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie* 68, 120–128.
- Schlumberger, M., Chevillard, S., Ory, K., Dupuy, C., Le Guen, B., and de Vathaire, F. (2011). Cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants. *Cancer/Radiothérapie* 15, 394–399.
- Seve, M., Chimienti, F., and Favier, A. (2002). Rôle du zinc intracellulaire dans la mort cellulaire programmée. *Pathologie Biologie* 50, 212–221.
- Sherr, C.J. (1996). *Cancer Cell Cycles*. Science 274, 1672–1677.

Sjöström, J., and Bergh, J. (2001). How apoptosis is regulated, and what goes wrong in cancer. *BMJ* 322, 1538–1539.

Sun, Y., Campisi, J., Higano, C., Beer, T.M., Porter, P., Coleman, I., True, L., and Nelson, P.S. (2012). Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B. *Nat. Med.* 18, 1359–1368.

Terme, M., and Tanchot, C. (2017). Système immunitaire et tumeurs. *Annales de Pathologie* 37, 11–17.

Tóth, G., Mazák, K., Hosztafi, S., Kökösi, J., and Noszál, B. (2013). Species-specific lipophilicity of thyroid hormones and their precursors in view of their membrane transport properties. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 76, 112–118.

Tubiana, M. (2008). Généralités sur la cancérogénèse. *Comptes Rendus Biologies* 331, 114–125.

Viallard, J.F., Lacombe, F., Belloc, F., Pellegrin, J.L., and Reiffers, J. (2001). Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *Cancer/Radiothérapie* 5, 109–129.

Wang, J., Lin, D., Peng, H., Huang, Y., Huang, J., and Gu, J. (2013). Cancer-derived immunoglobulin G promotes tumor cell growth and proliferation through inducing production of reactive oxygen species. *Cell Death Dis* 4, e945.

Wémeau, J.-L. (2010a). *Les maladies de la thyroïde* (Issy-les-Moulineaux [France: Elsevier Masson]).

Wémeau, J.-L. (2010b). Nodule thyroïdien. In *Les maladies de la thyroïde*, (Elsevier), pp. 55–62.

(1976). *The Haematology of Hypothyroidism*. *QJM: An International Journal of Medicine*.