

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

UNIVERSITE de TLEMCEM

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

Département de Biologie

Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie

MEMOIRE

Présenté par

Ouahabi Meriem Romaissa

Habi Chaymae

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire chez des patients atteints de cancer de la thyroïde de la wilaya de Tlemcen

Soutenu le 28/06/2020, devant le jury composé de :

Présidente	Mme Dali Sahi M	Professeur	Université Tlemcen
Encadreur	Mme Dennouni-Medjati N	MCA	Université Tlemcen
Examinatrice	Mme Bekhti F	MCB	Université Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

Abstarct

Thyroid cancer is the most common cancer of the endocrine system. Lately in Algeria, it's clearly increasing. The enzymes Glutathione peroxidase (GPx) are part of the system of protection against oxidative damage, they also serve as an antioxidant and cancer marker. These enzymes play a vital role in the thyroid gland by neutralizing the hydrogen peroxide massively generated during the synthesis of thyroid hormones. This study is dedicated to the activity of erythrocyte glutathione peroxidase in thyroid cancer patients in the west of Algeria. The study's population is predominantly female while the type of thyroid cancer is papillary.

The mesure of GPx 1 enzyme activity expressed in U / g at the erythrocyte level is 177.84 ± 51.96 U / g Hb and 117.75 ± 40.51 U / g Hb for the cases and the controls respectively, these results show an increase in GPx1 expression in thyroid cancer cells compared to healthy cells. It should be confirmed by further studies.

Key words: thyroid cancer, erythrocyte glutathione peroxidase, papillary cancer, west Algeria

Résumé

Le cancer de la thyroïde est le cancer du système endocrinien le plus répandu. En Algérie, il est en nette augmentation. Les enzymes glutathion peroxydase (GPx) font partie du système de protection contre les dommages oxydatifs, et sont fortement exprimées au niveau de la thyroïde. Ces enzymes jouent un rôle primordial dans la glande thyroïde en neutralisant le peroxyde d'hydrogène généré massivement lors de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cette étude est consacrée à l'activité de la GPx érythrocytaire chez les patients atteints de cancer de la thyroïde dans l'ouest algérien. La population d'étude est à prédominance féminine. Le cancer thyroïdien est de type papillaire.

La mesure de l'activité de la GPx érythrocytaire, exprimée en U / g Hb est de $177,84 \pm 51,96$ U / g Hb et $117,75 \pm 40,51$ U / g Hb pour les cas et les témoins respectivement. Ces résultats montrent une augmentation de l'expression de la GPx1 chez les cancéreux par rapport aux témoins qu'il conviendrait de confirmer par des études ultérieures.

Mots clés : cancer de la thyroïde, glutathion peroxydase érythrocytaire, cancer papillaire, ouest algérien.

المخلص

سرطان الغدة الدرقية هو أكثر أنواع سرطان الغدد الصماء شيوعًا، يتزايد بشكل واضح في الجزائر. إنزيمات الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) هي جزء من نظام الحماية ضد التلف التأكسدي، كما أنها مضادات للأكسدة ومؤشرات للسرطان. تلعب هذه الإنزيمات دورًا حيويًا في الغدة الدرقية عن طريق تحييد بيروكسيد الهيدروجين المتولد بشكل كبير أثناء توليف هرمونات الغدة الدرقية. هذه الدراسة التي أجريتها مكرسة لدراسة نشاط بروتين الجلوتاثيون بيروكسيداز 1 المتواجد في الدم عند مرضى سرطان الغدة الدرقية في الغرب الجزائري، العينة المدروسة متكونة من أغلبية نسائية. سرطان الغدة الدرقية موضوع الدراسة هو النوع الحليمي.

قياس نشاط إنزيم GPx 1 المعبر عنه بـ U / g على مستوى كريات الدم الحمراء هو 177.84 ± 51.96 U / g Hb و 117.75 ± 40.51 U / g Hb للحالات المريضة و الأشخاص السليمين على التوالي، تظهر هذه النتائج زيادة في نشاط GPx1 في خلايا سرطان الغدة الدرقية مقارنة بالخلايا السليمة، هذه النتائج يجب تأكيدها من خلال إجراء دراسات أخرى.

الكلمات المفتاحية: سرطان الغدة الدرقية، جلوتاثيون 1، سرطان حليمي، الغرب الجزائري



Dédicaces

À mes parents qui depuis mon plus jeune âge ont toujours fait leur maximum.

À ma chère sœur « Sarra », je te souhaite tout le bonheur.

À mes frères adorables, que dieu vous protège.

À mon grand-père et mes grands-mères, tous mes souhaits de longue vie et bonne santé.

À toute ma famille maternelle et paternelle : oncles, tantes, cousins et cousines.

À mon binôme « Romaiissa » et sa famille.

Chaymae



À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, merci d'être toujours là pour moi.

Romaiissa



Remerciements

Nous remercions tout d'abord, ALLAH de nous avoir donné la force et la volonté d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier notre encadreur Mme DENNOUNI-MEDJATI N maître de conférences A à l'Université de Tlemcen, qui nous a guidé dans notre travail et nous a aidé à trouver des solutions pour avancer.

Nous tenons à remercier Mme DALI-SAHI M, maître de conférences A à l'Université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle nous a fait en présidant le jury de ce mémoire.

Nous tenons également à remercier Mme BEKHTI F, maître de conférences B à l'Université de Tlemcen qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être examinatrice de ce travail et de participer à ce jury.

Nous tenons à remercier Melle KAZI TANI Sarra, Melle BEHAR Ammaria, Mr BELHADJ Moussa et Melle HALFAOUI Nawal Souad, que dieu vous bénisse et vous donne la santé.

Un immense merci pour les femmes volontaires pour avoir accepté de participer dans cette étude, Que Dieu vous guérise.

Liste des figures

Figure 01. Anatomie de la thyroïde et les principaux organes du cou.	3
Figure 02. Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule.	5
Figure 03. Iodotyrosines obtenues par iodation de la thyroglobuline.	6
Figure 04. Synthèse simplifiée des iodothyronines.	7
Figure 05. Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes.	9
Figure 06 : Régulation de la production des hormones thyroïdiennes.	9
Figure 07. Taux d'incidence du cancer de la thyroïde dans le monde	13
Figure 08. Structure cristallographique de GPx1.	17
Figure 09. Structure cristalline de la GPx 3	19
Figure 10. Structure cristallographique de la GPx4 humaine	20
Figure 11. Rôle des sélénoprotéines dans la protection de la thyroïde contre le stress oxydatif.	21
Figure 12. Conséquences des niveaux bas des GPX.	23
Figure 13. Distribution du cancer de la thyroïde selon les types histologiques.	28
Figure 14. Représentation histogramme des moyennes d'âge pour les femmes atteintes de cancer thyroïdien papillaire et les témoins.	29
Figure 15. Niveaux d'expression de GPx1 dans différents cancers humains.	30
Figure 16. Représentation histogramme de l'activité enzymatique de la GPx 1 érythrocytaire chez les patients et les cas.	31

Liste des tableaux

Tableau 01. Tumeurs épithéliales de la thyroïde selon l'OMS	16
Tableau 02. Principales sélénoprotéines dans la glande thyroïde et leur fonction	19
Tableau 03. Caractéristiques de la population d'étude	29
Tableau 04. Association entre l'activité de la GPx1 et les paramètres continus et discontinus	30

Liste des abréviations

CA : Carcinome anaplasique

CM : Carcinome médullaire.

CP : Carcinome papillaire

CT : cancer de la thyroïde

CV : carcinome vésiculaire

DI : L'iodothyronine déiodinase.

DIT : Diiodotyrosine

EDTA : Acide éthylène diamine tétra acétique

EFSA : European Food Safety Authority

GPx: Glutathion peroxydases

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

HT : Hormone Thyroïdienne

I⁻ : Iodure.

I₂ : Iode

IMC : Indice de Masse Corporel

LAML : leucémie myéloïde aiguë

LGG : gliome cérébral de grade inférieur

MIT : Monoiodotyrosine

Na⁺ : Sodium

OMS : Organisation mondiale de la santé.

OV : cystadénocarcinome séreux ovarien

PAAD : adénocarcinome pan

RT : Récepteur des hormones thyroïdiennes

Se : Sélénium

SeCys: sélénocystéine

SNP : polymorphismes mononucléotidiques

T3 : Tri-iodothyronine.

T3r : Tri-iodothyronine reverse

T4: Thyroxine

TBG : Thyroxine binding globuline

TGCT : tumeurs des cellules germinales testiculaires créatique

THCA : carcinome thyroïdien

TPO : Peroxydase thyroïdienne

TRH : Thyrotropin releasing hormone

TR α : Récepteurs des hormones thyroïdiennes α

TR β : Récepteurs des hormones thyroïdiennes β

TSH : Thyroid-stimulating hormone

Table des matières

Introduction	1
Synthèse bibliographique	
1. La thyroïde	3
1.1. Description de la glande thyroïdienne.....	3
1.2. Histologie de la thyroïde	4
1.2.1. Les cellules folliculaires ou thyrocytes	4
1.2.2. Les cellules parafolliculaires ou cellules C « cellules claires ».....	4
1.3. Physiologie de la glande thyroïde	4
1.3.1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	4
1.3.1.1. Le métabolisme de l'iode	4
1.3.1.2. Captation d'iode par la thyroïde.....	4
1.3.1.3. La thyroglobuline	5
1.3.1.4. La synthèse hormonale.....	5
1.3.2. Sécrétion des hormones thyroïdiennes	7
1.3.2.1. La désiodation de la pro-hormone T4 en T3	8
1.3.3. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes	8
1.3.4. Le sélénium et la glande thyroïdienne.....	10
2. Cancers de la thyroïde	10
2.1 Les différents types de cancers	11
2.1.1. Les tumeurs malignes épithéliales ou carcinomes	11
2.1.1.1. Carcinome papillaire (CP).....	11
2.1.1.2. Carcinome vésiculaire (CV)	12
2.1.1.3. Carcinome médullaire (CM).....	12
2.1.1.4. Carcinome anaplasique (CA)	12
2.1.2. Les tumeurs malignes non épithéliales	13
2.1.2.1. Lymphome.....	13
2.1.2.2. Sarcome	13
2.1.3. Métastases intrathyroïdiennes	13
2.2. Épidémiologie des cancers de la thyroïde	13
3. Les sélénoprotéines	15
3.1. Les principales sélénoprotéines	16
3.1.1. Les Iodothyronine déiodinases (IDOs).....	16
3.1.2. Les glutathions peroxydases (GPxs).....	17
3.1.2.1. La glutathion peroxydase 1 (GPx1).....	17
3.1.2.2. La glutathion peroxydase 2.....	18
3.1.2.3. La glutathion peroxydase 3 (GPx3).....	19
3.1.2.4. La glutathion peroxydase 4.....	20
3.2. L'activité antioxydante des GPxs dans la thyroïde.....	21
3.3. L'expression de la GPx 1 comme facteur de risque du cancer	22
3.4. La GPx3 comme marqueur sérologique du cancer	23
Materiel et Methodes	3
1. Population d'étude.....	24

2.	Facteurs d'inclusion et d'exclusion	24
2.1.	Facteur d'inclusion	24
2.2.	Facteurs d'exclusion.....	24
3.	Sources des données	24
4.	Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons.....	24
5.	Dosage des glutathions peroxydases	25
5.1.	Principe du dosage	25
5.2.	Dosage de la GSHpx érythrocytaire	26
5.3.	Dosage de l'hémoglobine.....	26
6.	Analyse statistique.....	26
Resultats et Interpretation.....		24
1	Caractéristiques de la population étudiée	27
1.1.	L'âge	28
1.2.	Sexe	28
1.3.	IMC	28
1.4.	Niveau d'instruction.....	29
1.5.	L'activité enzymatique de la GPx1	29
2.	Analyse multivariée.....	30
2.1.	Degré d'association entre les différents paramètres étudiés.....	30
Discussion		26
Conclusion.....		31
Références		37
Annexes		37

Introduction

Introduction

Le cancer de la thyroïde (CT) est la néoplasie endocrinienne la plus fréquente bien qu'il représente moins de 1% de toutes les affections malignes. On assiste, cependant, ces 30 dernières décades à une augmentation importante de son incidence qui s'effectue principalement aux dépens des microcancers papillaires. Plus fréquent chez la femme, les cancers de la glande thyroïde sont des tumeurs de malignité variable essentiellement constituées des tumeurs différenciées (**Haddam et al, 2016**).

Leur dépistage précoce et l'essor de nouvelles thérapeutiques dont celles dites « ciblées » ont permis d'améliorer leur pronostic et leur prise en charge thérapeutique bien que le pronostic des tumeurs indifférenciées reste très grave (**Haddam et al, 2016**).

Au cours des dernières années, l'incidence du cancer de la thyroïde a considérablement augmenté par rapport à d'autres types de cancers endocriniens. Certains auteurs considèrent même que l'importante augmentation de l'incidence observée depuis les années 1980 est essentiellement due à l'augmentation de la surveillance médicale de la glande thyroïde, menant même à un large surdiagnostic (**Rogel et al, 2016 ; Benouis et al, 2017**).

Il existe différents types de cancer de la thyroïde, mais le plus fréquent est le carcinome différencié de la thyroïde. En Algérie, cette morbidité cancéreuse reste mal connue car peu d'études épidémiologiques ont été réalisées dans ce domaine (**Boumansour et al, 2014**).

La relation entre le cancer de la thyroïde et le stress oxydatif, montrant le déséquilibre du système oxydant / antioxydant dans le tissu du cancer de la thyroïde. Les études suggèrent que l'incapacité à produire une défense antioxydante adéquate ou une consommation accrue d'antioxydants, en raison de l'hyperproduction de radicaux libres, pourrait jouer un rôle crucial dans le cancer de la thyroïde (**Meter et al, 2018**).

Le système de la glutathion peroxydase (GPx) appartient à une famille d'enzymes antioxydantes, participe à plusieurs contextes biologiques importants. La GPx peut catalyser la réduction de H_2O_2 et conduire à l'oxydation du glutathion (GSH), qui peut être réduit par la GSH réductase via le NADPH (**Wei et al, 2020**).

La glutathion peroxydase-1 (GPx1) -un membre abondamment exprimé de la famille GPx, dans la thyroïde- est une protéine intracellulaire largement distribuée qui se présente dans toutes les cellules. L'expression de la GPx1 a été liée à des effets cancérogènes dans plusieurs cancers malins (**Wei et al, 2020**).

Introduction

Dans ce travail, une étude analytique est effectuée sur des patients de la wilaya de Tlemcen, en vue d'enrichir les connaissances sur l'activité de la GPx1 qui semble avoir une valeur prédictive pour le carcinome thyroïdien, plus précisément, de type papillaire.

Ce travail est subdivisé en quatre parties :

- La première partie : Une étude bibliographique présentant des notions générales sur le cancer de la thyroïde, sa fréquence dans le monde et en Algérie ainsi que les différents types de carcinome thyroïdien, également, des notions générales sur les principales sélénoprotéines, leur fonction et leur contribution dans les maladies cancéreuses et le stress oxydatif.
- La deuxième partie : Matériel et méthodes, basés sur la mesure de l'activité de la GPx1 érythrocytaire chez des sujets sains et d'autre atteints de cancer de la thyroïde.
- La troisième partie : Résultats et discussion, où on a exploré les valeurs pronostiques conjointement à l'activité de cette protéine antioxydante et sa corrélation avec le diagnostic des cancers.
- La quatrième partie : une conclusion générale

Synthèse
bibliographique

1. La thyroïde

1.1. Description de la glande thyroïdienne

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située à la face antérieure du cou comme apparaît dans la **figure 1**. Elle comporte deux lobes latéraux réunis ensemble par un isthme d'où naît de manière inconstante le lobe pyramidal (ou lobe de Lalouette) sous forme d'un prolongement supérieur un peu latéralisé à gauche et suivant le tractus thyroéglotte. La forme habituelle de la glande thyroïde est celle d'un H ou d'un papillon (**Ryndak-Swiercz, 2010**).

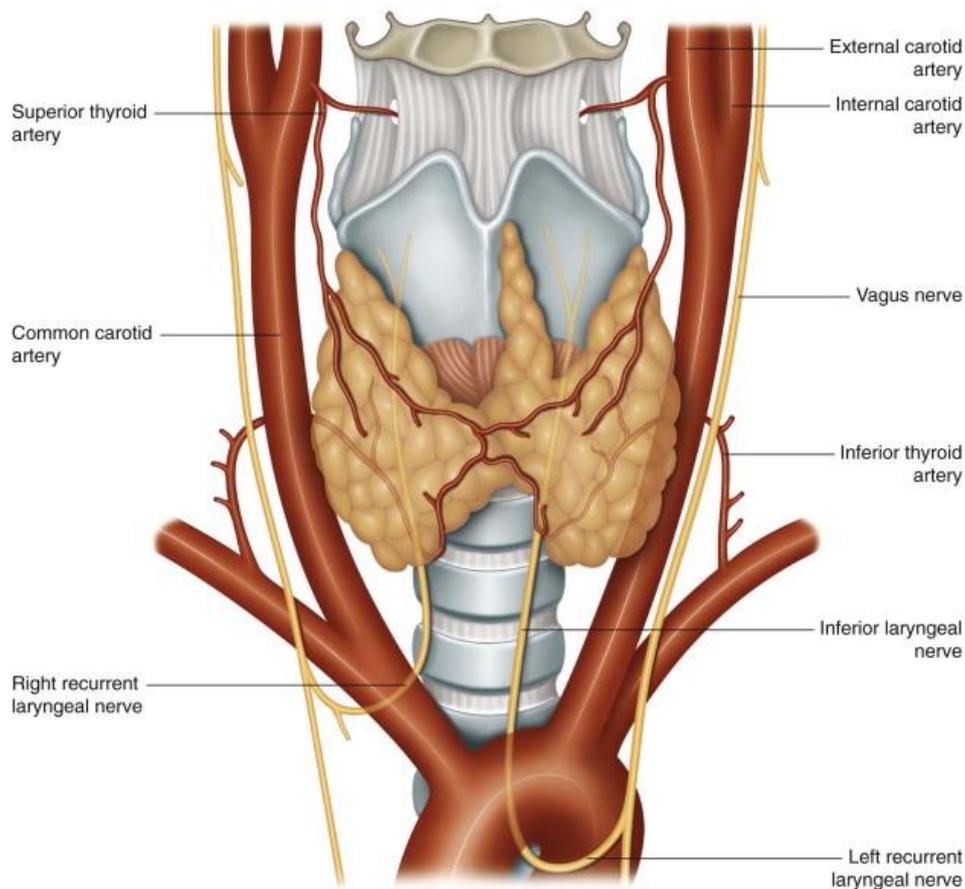


Figure 01 : Anatomie de la thyroïde et les principaux organes du cou (Barral et Croibier, 2011).

Synthèse bibliographique

1.2. Histologie de la thyroïde

La thyroïde comprend deux sortes de cellules indépendantes les unes des autres.

1.2.1. Les cellules folliculaires ou thyrocytes

Ils constituent 99% des cellules de la glande thyroïde et sont responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les thyrocytes délimitent une cavité (espace folliculaire) contenant la substance colloïde constituée essentiellement de thyroglobuline. **(Boufraquech, 2011).**

1.2.2. Les cellules parafolliculaires ou cellules C « cellules claires »

Ces cellules représentent moins de 1% du parenchyme thyroïdien. Elles sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules parafolliculaires.

Elles sécrètent une hormone appelée calcitonine, qui a une action hypocalcémisante. Ce taux de calcitonine est utilisé comme un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde. **(Franc, 2007 ; Ryndak-Swiercz, 2010).**

1.3. Physiologie de la glande thyroïde

1.3.1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

1.3.1.1. Le métabolisme de l'iode

L'iode est le constituant essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'apport iodé principal est l'alimentation (crustacés et poissons surtout, ou ajouté au sel de table).

Les besoins recommandés en iode sont variables selon la situation physiologique: 50 µg/j chez le nourrisson, 150 µg/j chez l'adulte et 200 µg/j chez la femme enceinte **(Schlienger et al, 1997).**

Il existe également une production endogène d'iode par désiodation périphérique et intrathyroïdienne des hormones thyroïdiennes.

1.3.1.2. Captation d'iode par la thyroïde

L'iode d'origine alimentaire est transformé en I⁻ dans l'estomac. Les ions I⁻ sont alors absorbés par les entérocytes de l'intestin grêle et passent dans la circulation sanguine où ils peuvent être captés par la thyroïde (20 %) ou éliminés par voie rénale (70 %) **(Massart et al, 2006).**

Synthèse bibliographique

Les ions I^- sont captés par la cellule thyroïdienne selon un processus actif sous l'effet d'un gradient de concentration entre le milieu extracellulaire et le thyrocyte. Cette étape située au pôle basolatéral de la cellule épithéliale met en jeu la $Na^+ K^+ ATPase$ et un transporteur d'ions I^- : le symporteur Na^+ / I^- ou NIS (**figure 2**) (**Massart et al, 2006**).

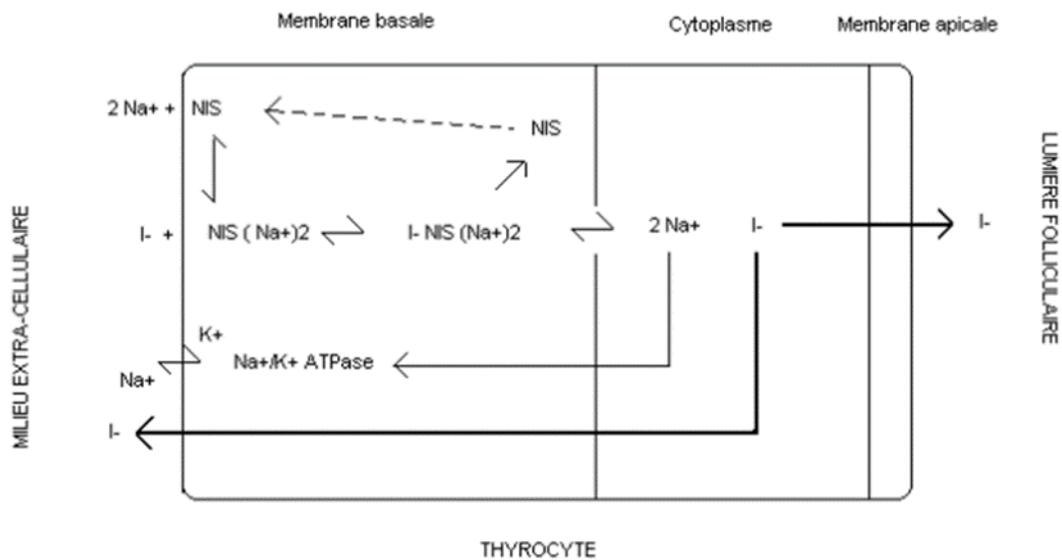


Figure 2. Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule (Brouet, 2011).

1.3.1.3. La thyroglobuline

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (660 kDa) constituée de deux sous-unités identiques reliées par des ponts disulfures. La Tg est stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue la majorité des protéines de la colloïde. C'est le lieu de synthèse et de stockage des hormones thyroïdiennes (**Herbomez et al, 2016**).

1.3.1.4. La synthèse hormonale

Avant l'iodation des résidus tyrosine, il existe une étape indispensable : l'oxydation de l'iodure I^- par la thyroperoxydase pour obtenir une espèce oxydée réactive I^+ . Les ions I^+ se substitueront à des atomes d'hydrogène contenus dans les résidus tyrosine (**Brouet, 2011**).

Synthèse bibliographique

La thyroperoxydase ou TPO est une enzyme clé, localisée au niveau des microvillosités de la membrane apicale des thyrocytes. Elle n'est active qu'en présence de peroxyde d'hydrogène ou H_2O_2 (Brouet, 2011).

Ensuite, l'iodation des résidus tyrosine aboutit à la formation de mono- ou di-iodotyrosines (MIT ou DIT) selon le nombre d'atomes d'iode fixés sur le résidu (figure 3).

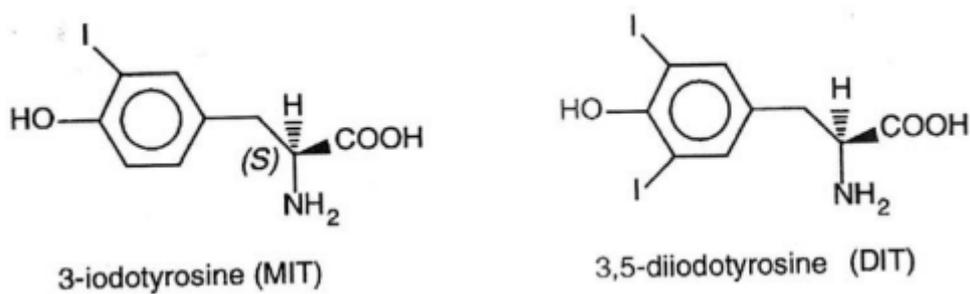


Figure 3. Iodotyrosines obtenues par iodation de la thyroglobuline (Brouet, 2011).

Toujours dans la colloïde, au sein de la thyroglobuline, La thyroperoxydase catalyse également le couplage des iodotyrosines entre elles. Le couplage MIT + DIT donne la 3-5-3'-triiodotyronine (T3) et le couplage DIT + DIT donne la 3-5-3'-5'-tétraiodothyronine ou thyroxine (T4) (Ambert, 2010).

La figure 4 résume les différentes étapes relatées plus haut.

Synthèse bibliographique

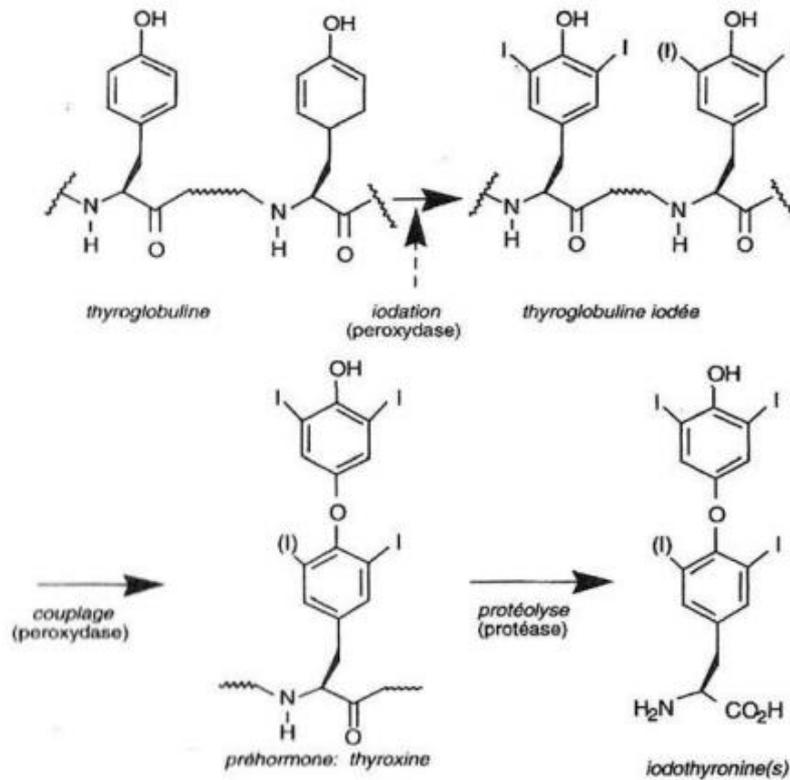


Figure 4. Synthèse simplifiée des iodothyronines (Brouet, 2011).

1.3.2. Sécrétion des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline iodée contenant les hormones T3 et T4 est capturée par endocytose par le thyrocyte, et forme des compartiments intracellulaires dans lesquels elle est en contact avec des enzymes lysosomales. Les hormones T3 et T4 sont libérées dans le cytoplasme par protéolyse. Les MIT et les DIT sont rapidement désiodés par une iodotyrosine désiodase. (Figure 5) (Ambert, 2010).

Les hormones thyroïdiennes plasmatiques, du fait de leur caractère lipophile, sont transportées dans le sang, liées à des protéines. Ces protéines de transport sont :

- Non spécifique : albumine (pour une petite partie).
- Spécifiques : TBG – Thyroxin Binding Globulin (pour environ 60 à 75 %) et TBPA (Thyroxin Binding Pre –Albumin).

Synthèse bibliographique

Deux types de récepteurs d'hormones thyroïdiennes ont été identifiés : récepteurs thyroïdiens alpha (TR α) et beta (TR β). Plusieurs isoformes de ces récepteurs ont également été décrit (TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2) (Luster et al, 2019).

1.3.2.1. La désiodation de la pro-hormone T4 en T3

La thyroïde sécrète environ 13 fois plus de T4 que de T3, la T3 étant environ 5 fois plus active que la T4. La T4 est donc considérée comme une pro-hormone, la T3 étant obtenue par la désiodation de la T4 (Cailloux, 2014).

La désiodation est la principale voie de catabolisme des hormones thyroïdiennes puisqu'elle permet de réguler la concentration de leur formes actives et inactives. Elle est le fait de trois sélénodésiodases ou iodothyronine désiodases:

- la 5' désiodase de type I (iodothyronine désiodase 1 ou D1)
- la 5'désiodase de type II (iodothyronine désiodase 2 ou D2)
- et la 5'désiodase de type III (iodothyronine désiodase 3 ou D3).

Ce sont des sélénoprotéines, c'est pourquoi l'apport diététique de Se est essentiel dans le métabolisme de l'iode et des hormones thyroïdiennes. Leur expression est différente en fonction des tissus qui régulent l'activité des hormones thyroïdiennes en modulant l'expression et l'activité de ces désiodases (Cailloux, 2014).

1.3.3. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle d'une glycoprotéine appelée Thyroïd Stimulating Hormone ou TSH, sécrétée par l'antéhypophyse (**figure 5**). Les récepteurs de la TSH se trouvent sur la membrane des thyrocytes (Gallois, 2008 ; Blanchard, 2009).

La TSH est sous le contrôle de l'hypothalamus, puisque sa sécrétion est stimulée par la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone).

La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif (**figure 6**), leur augmentation entraîne une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse (Shupnik et al, 1989 ; Gallois, 2008).

Synthèse bibliographique

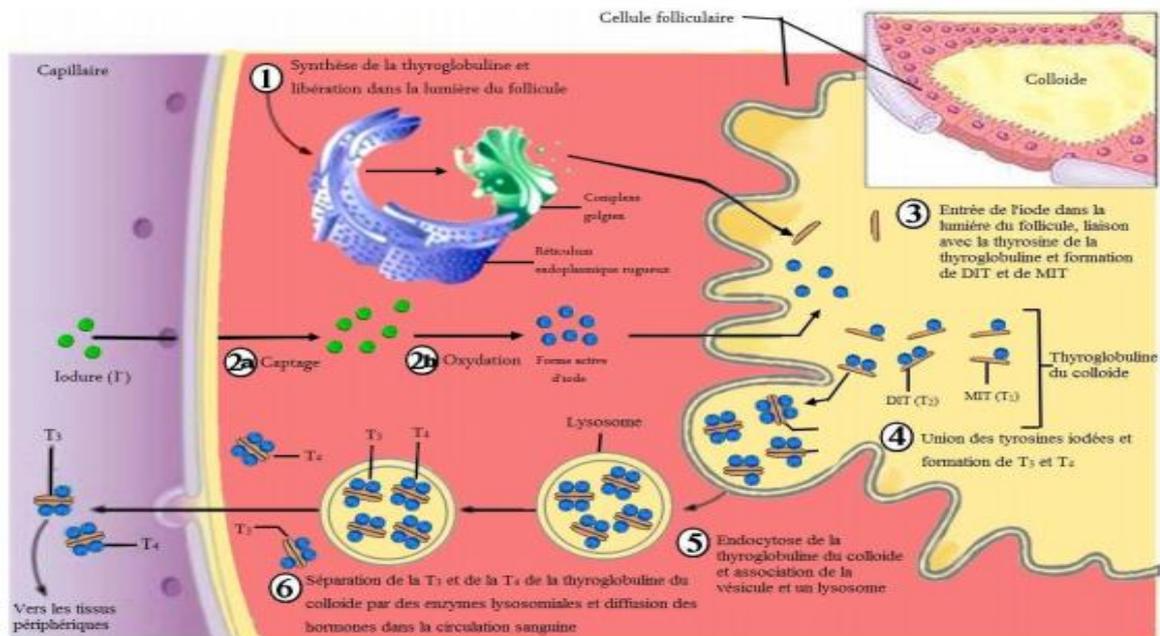


Figure 5. Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes (Marieb, 1999).

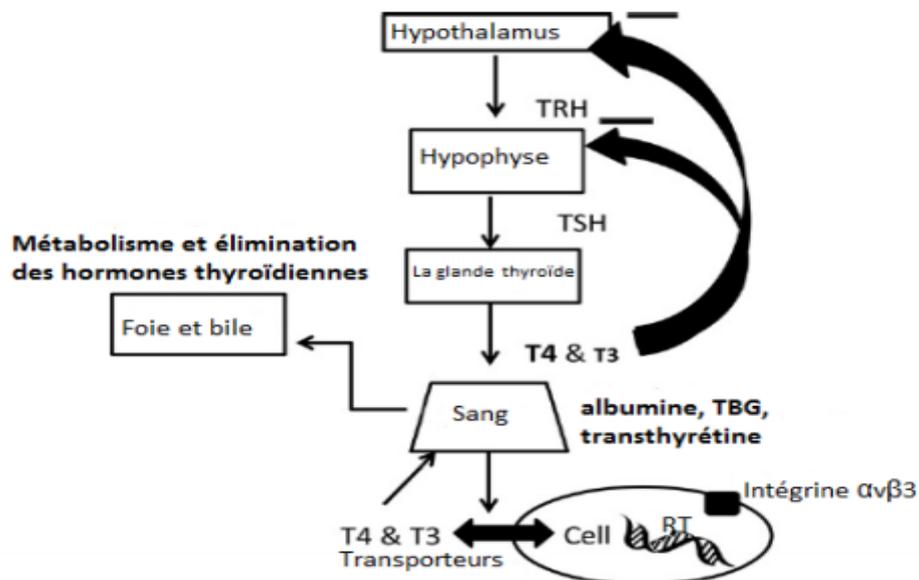


Figure 6. Régulation de la production des hormones thyroïdiennes (Schlenker, 2012).

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone, TSH:Thyroid Stimulating Hormone, TBG: thyroidbinding globulin, RT : Récepteurs des hormones thyroïdiennes

Synthèse bibliographique

1.3.4. Le sélénium et la glande thyroïdienne

Le bon fonctionnement de la glande thyroïde outre l'iode, nécessite également un certain nombre d'éléments, y compris le Se. Le Se est un oligo-élément essentiel qui est incorporé dans les protéines sous la forme du 21ème acide aminé « la sélénocystéine (SeCys) ».

Le Se est nécessaire à l'action des hormones thyroïdiennes, car les trois désiodases (5'DI, 5'DII et 5'DIII), essentielles pour la régulation des taux de T3, sont des sélénoprotéines (**Hoffmann, 2007**).

Le rôle le plus connu du Se est son rôle antioxydant. Il permet en effet de lutter contre les radicaux libres, notamment en participant au métabolisme de la glutathion peroxydase.

On trouve du Se un peu partout dans notre alimentation, particulièrement dans les produits d'origine animale (viandes, abats, fromages, poissons.), surtout le jaune d'œuf.

Selon L'autorité européenne de sécurité des aliments (**EFSA, 2014**), l'apport alimentaire quotidien de ce micronutriment est compris entre de 55 et 200 µg /j, tandis qu'une consommation quotidienne au-dessus de 400–700 µg/j peut avoir des effets toxiques (**Stuss et al, 2017**).

2. Cancers de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde (CT) est le cancer du système endocrinien le plus fréquent ; il représente environ 95 % de l'ensemble des tumeurs malignes affectant ce système. L'incidence de ce cancer a augmenté de manière spectaculaire au cours des trois dernières décennies (**Edwards, 2018**).

Ce type de cancer touche environ 2 à 3 fois plus de femmes que d'hommes. La plupart des personnes atteintes ont plus de 30 ans, mais ce cancer peut néanmoins survenir à tout âge, même s'il est rare chez les enfants (**Leenhardt et al, 2005**).

Il touche les cellules épithéliales folliculaires et les cellules para-folliculaires C (**Nikiforova et al, 2013**).

Synthèse bibliographique

2.1. 2.1. Les différents types de cancers

Selon la classification établie en 2004, les cancers thyroïdiens peuvent être de natures :

- Tumeurs malignes épithéliales, ou carcinomes.
- Tumeurs malignes non épithéliales, avec les lymphomes malins et les sarcomes.
- Métastases intra-thyroïdiennes provenant de tumeurs primaires extrathyroïdiennes (**Brouet, 2011**).

2.1.1. Les tumeurs malignes épithéliales ou carcinomes

Les tumeurs épithéliales sont elles-mêmes divisées en plusieurs catégories (**Tableau 1**).

Tableau 01. Tumeurs épithéliales de la thyroïde selon l'OMS (2004)

<i>Tumeurs épithéliales</i>	Carcinomes vésiculaires ou folliculaires
	Carcinomes papillaires
	Carcinomes anaplasiques ou indifférenciés
	Carcinomes médullaires
	Autres, comme les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes mixtes, etc : plus rares

2.1.1.1. Carcinome papillaire (CP)

Le carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) est la tumeur maligne thyroïdienne la plus fréquente, représentant 80 à 90 % des carcinomes thyroïdiens (**Ravella et al, 2018**).

Il s'agit d'un cancer thyroïdien différencié, ce qui signifie que la tumeur ressemble au tissu thyroïdien normal au microscope. Le cancer papillaire est typiquement constitué de papilles, structures composées d'un axe conjonctivovasculaire et bordées de cellules épithéliales et de follicules. Les noyaux des cellules épithéliales sont caractéristiques (noyau en verre dépoli). Le stroma fibreux est souvent abondant, les petites calcifications feuilletées stromales (psammomes ou calcosphérites) sont inconstantes (**Schlumberger, 2007**).

Synthèse bibliographique

Ce cancer est associé à un pronostic favorable pour la majorité des patients traités. Leur diffusion est essentiellement lymphatique sous forme de métastases ganglionnaires, cervicales et sus claviculaires (**El Khiati et al, 2013**)

2.1.1.2. Carcinome vésiculaire (CV)

Il représente 10-15% des cancers thyroïdiens, ne présente aucune caractéristique nucléaire spécifique et le diagnostic de malignité ne repose que sur les signes d'invasion, l'architecture est vésiculaire (**Benouis, 2018**).

Leur diffusion se fait le plus souvent par voie sanguine (métastases osseuses et pulmonaires). Leur pronostic est moins bon que celui des cancers papillaires.

Il prédomine également chez la femme. Le carcinome à cellules de Hürthle est un sous-type agressif (**Edwards, 2018**).

2.1.1.3. Carcinome médullaire (CM)

Le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer rare (3–5 %) qui se développe aux dépens des cellules C para folliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (**Niccoli-Sire et Conte-Devolx, 2007; Do Cao et Wémeau, 2009**).

Ils ont la particularité d'être familiaux dans 30 % des cas ce qui impose une prise en charge spécifique (**Borson-Chazot et Bournaud, 2011**).

2.1.1.4. Carcinome anaplasique (CA)

Le carcinome anaplasique de la thyroïde fait partie des tumeurs malignes indifférenciées de la tête et du cou les plus graves. Il se présente comme une masse en croissance rapide qui envahit les structures adjacentes. Il représente le pronostic le moins bon de toutes les tumeurs malignes de la thyroïde avec une mortalité supérieure à 95% en 5 années (**Melany et Chen, 2017**), ils représentent moins de 2 % des cancers de la thyroïde (**Wemeau et Do Cao, 2008**).

Synthèse bibliographique

2.1.2. Les tumeurs malignes non épithéliales

2.1.2.1 Lymphome

Représente moins de 5 % de l'ensemble des tumeurs cancéreuses de la thyroïde, le lymphome non hodgkinien à cellules B étant le plus courant (**Edwards, 2018**).

Les lymphomes surviennent dans plus de 80% des cas chez un sujet déjà atteint d'une pathologie thyroïdienne auto-immune de plus de 60 ans. Il se présente comme un nodule froid isolé, avec un volume augmentant rapidement. Le traitement associe chirurgie, chimio- et radiothérapie. Sa survie à 5 ans est de 50% (**Brouet, 2011**).

2.1.2.2. Sarcome

Les sarcomes sont rares (représente moins de 1 %), ce sont des tumeurs malignes du tissu conjonctif (**Brouet, 2011**).

2.1.3. Métastases intrathyroïdiennes

Les cancers du sein, du rein, du poumon, du côlon et les mélanomes peuvent donner des métastases intrathyroïdiennes. Elles se révèlent le plus souvent par un nodule thyroïdien et peuvent poser un problème diagnostique quand le primitif n'est pas connu (**Leenhardt et al, 2005**).

2.2. Épidémiologie des cancers de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est le 16e cancer le plus fréquemment diagnostiqué au monde (**Figure 7**), avec 298000 cas en 2012 ; les sujets de sexe féminin représentent 70 à 75 % des diagnostics (**Edwards, 2018**).

Synthèse bibliographique

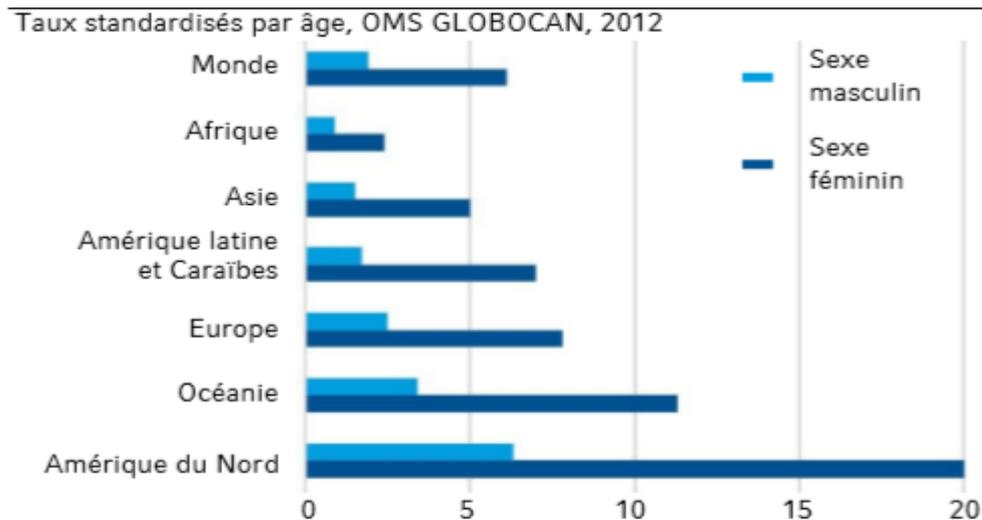


Figure 7. Taux d'incidence du cancer de la thyroïde dans le monde (Edwards, 2018)

Dans le monde, les taux les plus élevés sont observés dans les registres français et italiens, tandis que les plus faibles se trouvent au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, au Danemark, en Suède et dans certains registres en Allemagne (Benouis et al, 2017).

Aux États-Unis, le nombre de cas a triplé au cours des 3 dernières décennies, pour dépasser 57 000 (42 470 chez les femmes et 14 400 chez les hommes) (Scharpf, 2017).

En France en 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer de la thyroïde à 2 783 chez les hommes et 7 317 chez les femmes, tandis que 143 hommes et 215 femmes en sont décédés (Rogel et al, 2016).

En Algérie. Selon le Pr. Hammouda, responsable du Registre du Cancer d'Alger (2006), le cancer de la thyroïde occupe la 5e place par ordre de fréquence alors qu'il n'occupait que la 15e rangée en 1980 (Benouis et al, 2017).

1710 nouveaux cas de cancer de la thyroïde ont été signalés. Le taux d'incidence brut pour 100 000 habitants est de 8,4, tandis que les taux d'incidence standardisés sont de 10,1 / 100 000. Cette tumeur touche 4,6 fois plus de femmes que d'hommes. L'âge médian est de 56 ans (Hamdi Cherif et al, 2015).

Synthèse bibliographique

3. Les sélénoprotéines

Le Se est un micronutriment d'une grande importance nutritionnelle jouant un rôle fondamental dans de nombreuses fonctions biologiques notamment contre le stress oxydatif et les maladies auto-immunes. Décrit pour la première fois en 1817, son nom dérive du grec « σελήνη — Selene » qui signifie lune, se référant à l'aspect brillant et gris de ce composé lorsqu'il est fondu (**Duntas et Benvenega, 2015**).

Les niveaux du Se dans le corps dépendent des caractéristiques de la population, de son régime alimentaire et de sa zone géographique principalement de la composition du sol. (**Ventura et al, 2017**).

Le Se est incorporé dans plusieurs protéines. A ce jour 25 sélénoprotéines ont été décrites. Ces protéines incorporent le Se sous forme d'un 21^{ème} acide aminé, la sélénocystéine (SeCys) codée par le codon UGA, qui est normalement considéré comme un signal d'arrêt (**Song et al, 2014**).

Ce micronutriment a fait l'objet de beaucoup d'études au cours des dernières années. Des rapports scientifiques ont révélé son rôle crucial dans le maintien de la fonction immuno-endocrinienne, du métabolisme et de l'homéostasie cellulaire (**Ventura et al, 2017**).

La glande thyroïde est caractérisée par une forte concentration de Se, qui est incorporé dans les sélénoprotéines. Certaines de ces sélénoprotéines ont une activité antioxydante importante, contribuant à la défense antioxydante dans la thyroïde en éliminant les radicaux libres d'oxygène générés lors de la production d'hormones thyroïdiennes ainsi que le peroxyde d'hydrogène généré massivement lors de l'iodation des résidus thyrosine (**Tableau 02**) (**Ventura et al, 2017**).

Synthèse bibliographique

Tableau 02. Principales sélénoprotéines dans la glande thyroïde et leur fonction (Ventura et al, 2017)

Glutathione peroxidase	GPX	Catalyzes the reduction of H ₂ O ₂ and protects against oxidative stress
Cytosolic GPx 1	GPX1	Antioxidative defense
Gastrointestinal GPx 2	GPX2	Antiapoptotic function in colon crypts; helps to maintain intestinal mucosal integrity
Extracellular GPx 3	GPX3	Antioxidant in extracellular fluid; thyroid protection from hydrogen peroxide in thyrocytes and follicular lumen
Phospholipid GPx 4	GPX4	Reduces the phospholipids' hydroperoxides; regulates apoptosis
Iodothyronine deiodinase	DIO	Production of active thyroid hormone T ₃ , reverse T ₃ (rT ₃), and T ₂
Type I DIO	DIO1	Conversion of T ₄ to T ₃
Type II DIO	DIO2	Local production (intracellular) of T ₃ from T ₄
Type III DIO	DIO3	Production of rT ₃ from T ₄ and T ₂ from T ₃

3.1. Les principales sélénoprotéines

3.1.1. Les iodothyronine déiodinases (IDOs)

Les iodothyronines déiodinases, une famille ubiquitaire de sélénoenzyme, sont des régulateurs clés spécifiques dans la synthèse et la signalisation des hormones thyroïdiennes intracellulaires (Ryan et al, 2015).

Les IDO régulent la maturation des hormones thyroïdiennes et maintiennent une durée de vie optimale. Les IDO régulent les conversions entre les différentes formes d'hormones thyroïdiennes : la thyroxine (T₄), la 3,5,3'-triiodothyronine (T₃) et la triiodothyronine inverse (rT₃) (Valverde et al, 2014).

IDO1 est principalement localisé dans le foie, les reins et la thyroïde. L'IDO2 s'exprime fortement dans le cerveau, l'hypophyse, la thyroïde, le muscle squelettique et le tissu adipeux. IDO3 est abondant dans le placenta et l'utérus pendant la grossesse, ainsi que dans le cortex cérébral et la peau. La T₄, la principale hormone sécrétée par la glande thyroïde, nécessite IDO1 et IDO2 pour catalyser la déiodination pour la formation de la T₃ active (Valverde et al, 2014).

Les DIO sont également impliqués dans la cancérogenèse. L'expression de DIO1 diminue dans les cancers d'origines diverses, y compris ceux de la thyroïde papillaire, les reins, les poumons, la prostate et le foie. L'expression de DIO2 augmente dans les cancers de la thyroïde

Synthèse bibliographique

folliculaire, anaplasique et médullaire, ainsi que les astrocytes, les gliocytes et la glande hypophyse dans le cerveau. L'expression de DIO3 est augmentée dans l'hémangiome hépatique, les gliomes, le gliosarcome, le glioblastome et les tumeurs hypophysaires. Ce sont des biomarqueurs candidats pour le diagnostic et la thérapie du cancer (**Ryan et al, 2015**).

3.1.2. Les glutathions peroxydases (GPxs)

Les enzymes glutathion peroxydases (GPx) font partie du système de protection contre la peroxydation lipidique qui comprend la prévention de l'oxydation par des réactions enzymatiques (**Ouled-Haddou et al, 2019**).

Les glutathion peroxydases catalysent la réduction du hydroperoxyde lipidique et les peroxydes d'hydrogènes libres en eau (H_2O_2) par la déshydrogénation du glutathion monomère réduit (GSH) ou d'autres réducteurs biologiques (**Vijay, 2016**).

Bien qu'appartenant à la même famille, chaque enzyme possède des caractéristiques uniques qui déterminent leur rôle biologique précis (**Cardoso et al, 2016**).

La famille des glutathion peroxydases (GPx) comprend jusqu'à présent huit membres (GPx1-GPx8) identifiés ; cinq d'entre eux (GPx1-4 et GPx6) contiennent de la SeCys dans le site catalytique et les trois autres sont des protéines contenant de la cystéine (Cys) (**Cheng et al, 2019**).

Cependant, toutes les GPx (définis par homologie) n'utilisent pas de GSH, certaines de ces enzymes sont fonctionnellement identifiées comme des peroxydases dépendantes de la thiorédoxine contenant une Cys (**Lubos et al, 2011**).

3.1.2.1. La glutathion peroxydase 1 (GPx1)

Cette isoforme la plus abondante, est une sélénoprotéine intracellulaire exprimée dans la plupart des tissus principalement dans les érythrocytes, le foie et les reins. Elle est formée de quatre sous-unités de 22 kDas (**Figure 8**), chacune portant une SeCys (**Mohammedi et al, 2016 ; Francisco et al, 2018**).

La GPx1 est une isoenzyme cytosolique et mitochondriale qui est exprimée de manière presque omniprésente. Son substrat principal est le H_2O_2 ; cependant, elle peut dégrader les hydroperoxydes d'acides gras. Elle peut également servir de véhicule de stockage pour le Se,

Synthèse bibliographique

contenant 4 résidus de sélénocystéine dans une structure tétramérique (**Sultan et al, 2018 ; Metere et al, 2018**).

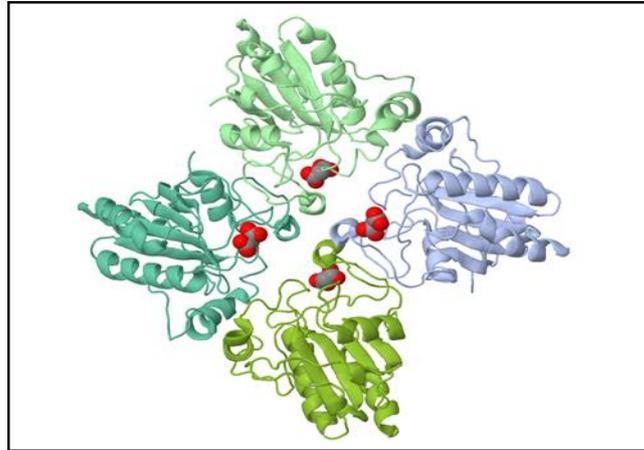


Figure 8. Structure cristallographique de GPx1 (Kavanagh et al, 2005)

Cette sélénoprotéine a été largement étudiée en relation avec la cancérogenèse, bien que les niveaux de transcription pour GPx1 ainsi que d'autres antioxydants aient été suggérés comme ayant une valeur prédictive pour les métastases (**Peters et al, 2017**).

Ainsi, la GPx-1 peut limiter la mutagenèse cellulaire induite par les oxydants et les réponses inflammatoires qui favorisent certains cancers. La perte de la GPx-1 aux premiers stades de la carcinogenèse peut contribuer à l'initiation du cancer et aux stades ultérieurs du cancer, une carence en GPx-1 peut favoriser des réponses prolifératives (**Lubos et al, 2011**).

En revanche, un excès de la GPx-1 peut empêcher les dommages oxydatifs (tels que l'oxydation de l'ADN) et l'inflammation, mais peut également bloquer la mort des cellules apoptotiques, ce qui améliore la survie des cellules transformées. Ainsi, la GPx-1 a un effet complexe sur le développement et la progression du cancer en raison, en partie, de son rôle de modulation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) intracellulaires (**Lubos et al, 2011**).

3.1.2.2. La glutathion peroxydase 2

La glutathion peroxydase 2 (GPx2) une sélénoprotéine, ayant une sélénocystéine au centre actif, c'est une enzyme tétramérique localisée dans le cytosol et capable de réduire le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes d'alkyle (**Hatfield et al, 2016**).

Synthèse bibliographique

La GPx2, qui est fortement exprimée dans les tissus gastro-intestinaux et principalement examinée dans le contexte du cancer colorectal en raison de sa régulation positive dans les adénomes intestinaux et les tumeurs du colon (**Peters et al, 2018**).

Elle joue, aussi, un rôle important dans la tumorigénèse et la progression de divers autres cancers humains, tels que les adénocarcinomes pulmonaires et le cancer du col utérin (**Koeberle et al, 2019**).

3.1.2.3. La glutathion peroxydase 3 (GPx3)

La GPx3 est une protéine extracellulaire sécrétée par les cellules épithéliales, et trouvée en abondance dans le plasma. C'est un capteur majeur d'ERO. Elle agit comme un modulateur de signal redox et contribue donc à la défense antioxydante extracellulaire (**Koeberle et al, 2019**).

Elle existe sous forme de tétramère (**Figure 9**) avec un poids moléculaire de sous-unité d'environ 23 kDa¹². La structure cristalline de la GPx3 humaine a révélé que chaque sous-unité contenait un résidu de SeCys et que la Sec-53 active était située dans une poche à la surface de la protéine avec Gln-87, Trp-161 et Asn-162 à proximité, qui a formé un catalyseur tétrade hautement conservée dans la famille GPx dépendante du Se (**Song et al, 2014**).

Le 21^e acide aminé SeCys est codé par le codon UGA, qui est normalement considéré comme un signal d'arrêt.

Cette sous-forme GPx est glycosylée, ce qui indique que l'enzyme est, en effet, exportée et non pas libérée passivement par les cellules ou en réponse des dommages cellulaires (**Masella et Mazza, 2009**).



Figure 9. Structure cristalline de la glutathion peroxydase humaine 3 (Pilka et al, 2007)

La GPx3 a été détectée dans la colloïde thyroïdienne. Elle interfère directement avec la synthèse des hormones thyroïdiennes en affectant la concentration de H_2O_2 . Si la défense antioxydante n'est pas suffisamment efficace, des dommages excessifs (par exemple, la peroxydation) devraient donc être détectables dans les lipides, l'ADN et les protéines des cellules épithéliales thyroïdiennes (Hegedüs et al, 2016).

L'extraction de la GPx3 du colloïde thyroïdien se fait par incubation avec 0,5% de dodécyl sulfate de sodium, indiquant que cette enzyme est sécrétée dans la lumière folliculaire et attachée de manière lâche à la thyroglobuline colloïdale (Schmutzler et al, 2007).

Cela concorde avec le rôle des sélénoprotéines dans la protection de la thyroïde contre d'éventuels dommages par le peroxyde d'hydrogène. En particulier, GPx3 pourrait utiliser un excès de H_2O_2 et catalyser la polymérisation de la thyroglobuline en la forme de stockage hautement réticulée présente dans la colloïde (Schmutzler et al, 2007).

3.1.2.4. La glutathion peroxydase 4

La GPx4 est cytosolique, nucléaire et se trouve également dans l'intermembrane mitochondriale. Elle est principalement exprimée dans le tissu cérébral (neurones et les cellules gliales) au cours du développement où son rôle d'élimination des radicaux libres protège contre le stress oxydatif. Elle est la seule glutathion peroxydase capable de réduire directement, dans

Synthèse bibliographique

la membrane les acides gras oxydés et le cholestérol (Ouled-Haddou *et al*, 2019 ; Cardoso *et al*, 2016).

Son centre catalytique est également caractérisé par une tétrade (**Figure 10**) comprenant des liaisons hydrogène entre le résidu SeCys et les atomes d'azote dans l'asparagine (Asn), la glutamine (Gln) et le tryptophane (Trp) (Cardoso *et al*, 2016).

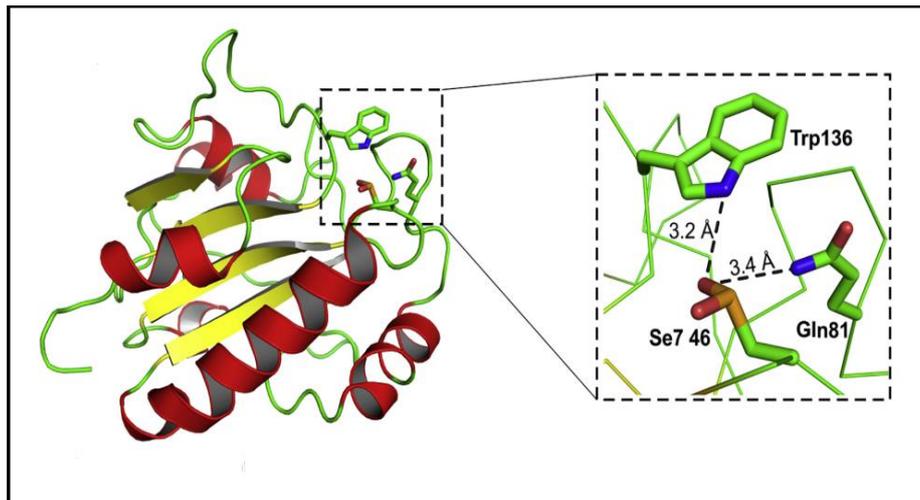


Figure 10. Structure cristallographique de la SeCys contenue du GPX4 humain

Coloration des motifs de la structure secondaire en rouge, jaune et vert pour l'hélice α , la feuille β et les boucles, respectivement. La sélénocystéine est présente au niveau redox de l'acide séléninique (SE7 46 dans l'entrée PDB 6ELW) (Borchert *et al*, 2018).

3.2. L'activité antioxydante des GPXs dans la thyroïde

La GPx3 est sécrétée du pôle apical de la membrane des thyrocytes où elle dégrade l'excès de peroxyde d'hydrogène qui n'a pas été utilisé par la peroxydase thyroïdienne (TPO) pour l'iodation des résidus tyrosyl de la thyroglobuline ou pour le couplage de l'iodotyrosine (Luster *et al*, 2019).

La GPx1 protège le compartiment intracellulaire contre le H_2O_2 excessif qui peut diffuser dans les thyrocytes, tandis que la GPx4 peut traiter les hydroperoxydes lipidiques dans les mitochondries (**Figure 11**). La faible expression et la variance génétique des GPx3 a été liée à la différenciation du cancer de la thyroïde (Luster *et al*, 2019).

Synthèse bibliographique

En outre, l'évaluation de l'expression de GPx1 chez les patients atteints du carcinome des cellules rénales (la tumeur maligne la plus fréquente du rein) a révélé que la surexpression de la GPx1 était positivement corrélée avec un stade tumoral plus élevé (**Cheng et al, 2019**).

Cependant, dans le cas des carcinomes thyroïdiens la diminution de la concentration de la GPx1 (- 45,7, p <0,01) dans les cellules cancéreuses thyroïdiennes après thyroïdectomie par rapport aux cellules saines indique que le système antioxydant dans les cellules cancéreuses est incapable de contrer de manière adéquate les effets des radicaux libres (**Meterer et al, 2018**).

En effet, tous les patients atteints de cancer de la thyroïde ont montré une expression réduite de cette enzyme antioxydante dans le tissu tumoral, après la thyroïdectomie, par rapport à celles détectées dans les tissus sains (**Meterer et al, 2018**).

3.4. La GPx3 comme marqueur sérologique du cancer

La sélénoenzyme antioxydante GPx3 semble être particulièrement importante dans le cancer de la thyroïde. L'ARNm de la GPx3 est fortement exprimé dans les thyrocytes, et son expression s'est avérée être régulée à la baisse dans des échantillons de cancer de la thyroïde (**Choi et al, 2019**).

L'hyperméthylation du promoteur du gène de la GPx3 et la suppression de l'expression de ce dernier sont associées à une inflammation, une tumorigenèse et une réponse à la chimiothérapie dans divers types de cancer (**Choi et al, 2019**).

En effet, une régulation négative de l'expression du gène de la GPx3 par l'hyperméthylation du promoteur a été observée dans un large éventail de tumeurs malignes humaines, y compris le cancer de la thyroïde, le carcinome hépatocellulaire et la leucémie myéloïde chronique (**Peters et al, 2017**).

Dans le cancer de la thyroïde, la méthylation du gène de la GPx3 et les niveaux réduits de l'enzyme étaient corrélés avec la GPx3 a été méthylée dans 46,8% du cancer papillaire de la thyroïde (CPT) (**Zhao et al, 2015 ; Peters et al, 2017**).

Chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, une concentration faible de la GPx3 a été observée par rapport aux niveaux de GPx3 chez les femmes en bonne santé, accompagnée d'une augmentation du stress antioxydant et du développement de l'état inflammatoire associé au syndrome des ovaires polykystiques (**Figure 12**) (**Szczuko et al, 2019**).

Synthèse bibliographique

L'étude de Yao et *al* (2015) montre aussi que le promoteur du gène de la GPx3 chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique a été significativement méthylé par rapport aux témoins ($P = 0,007$).

Trois SNP dans le gène de la GPx3 étaient significativement associés au risque de cancer différencié de la thyroïde dans une étude portant sur 268 cas et 378 témoins de la population chinoise de Taiwan (Luster et *al*, 2019).

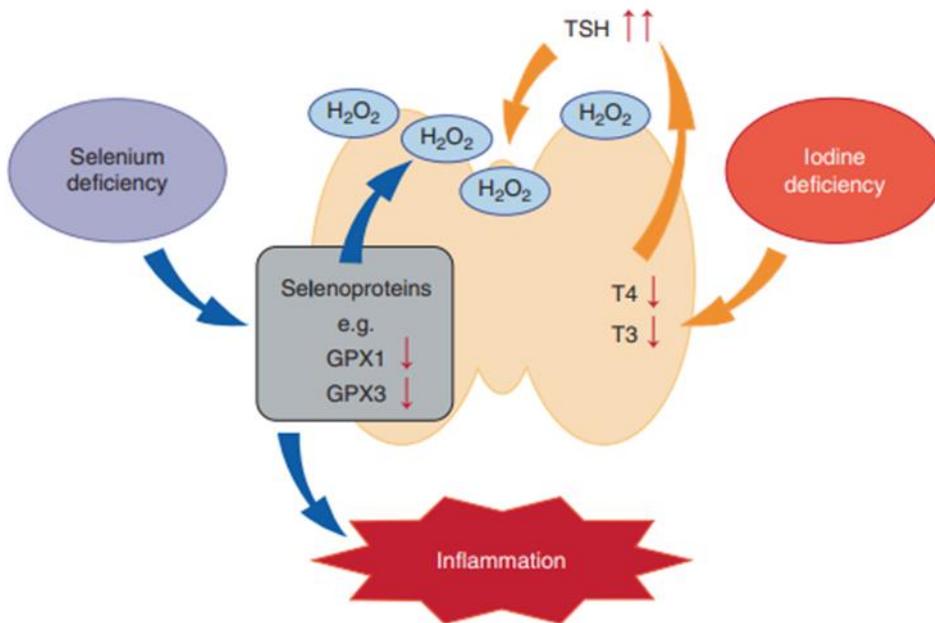


Figure 12. Conséquences des niveaux bas des GPx

(Les niveaux bas des GPx1 et GPx3 suivis par une diffusion de H₂O₂ dans le parenchyme thyroïdien entraîne une inflammation et par conséquent sa destruction) (Luster et *al*, 2019).

Matériel et Méthodes

Matériel et Méthodes

1 Population d'étude

Il s'agit d'une étude cas/témoins, la population ciblée était composée de 15 sujets atteints de cancer papillaire de la thyroïde ainsi que de 30 témoins en bonne santé.

Les prélèvements des patients avaient eu lieu au niveau du service de chirurgie générale de l'hôpital universitaire de Tlemcen.

Les dosages sont réalisés dans le laboratoire Chimie Analytique et Electrochimie, au sein du département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature, de la Vie, Terre et Univers, Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen.

2. Facteurs d'inclusion et d'exclusion

2.1. Facteur d'inclusion

- Tout patient de l'ouest algérien, atteint de cancer papillaire de la thyroïde et qui a consenti librement à participer à l'étude.

2.2. Facteurs d'exclusion

- Les sujets non consentants.
- Témoins présentant une maladie chronique ou autre.

3. Sources des données

La collecte des données a été faite par utilisation d'un questionnaire comprenant différentes Items tels que l'âge, le sexe, taille, poids, IMC, la fonction, type d'habitation et d'autres paramètres essentiels de manière à faciliter leur exploitation (**Annexe I**).

Le dossier médical des patients était le support de toutes informations complémentaires concernant leurs pathologies, l'histoire de suivi de la maladie et les antécédents personnels et familiaux.

4. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins ont été réalisés sur la veine du pli du coude. Le sang prélevé est recueilli sur des tubes EDTA qui sont étiquetés et centrifugés par la suite à 3000tr/min pendant

Matériel et Méthodes

10 minutes. Le plasma est conservé pour le dosage des marqueurs plasmatiques (GPx3) pour des études ultérieures.

Le culot restant est récupéré et lavé avec l'eau physiologique. La lyse des érythrocytes se fait par l'addition d'eau distillée glacée (dilution 1/5ème), suivie par incubation pendant 15 minutes au réfrigérateur (4°C). Les tubes sont ensuite centrifugés à 4000tr/min pendant 15 minutes pour éliminer les débris cellulaires.

Le surnageant récupéré constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage de GPx1.

5. Dosage des glutathions peroxydases

Ces enzymes antioxydantes sont présentes dans différentes matrices, nous avons choisi de les doser au niveau du culot érythrocytaire.

5.1. Principe du dosage

Toutes les techniques décrites reposent sur le même principe, en présence de glutathion réduit (GSH), la glutathion peroxydase réduit un hydroperoxyde (ROOH) tandis que le GSH est oxydé en glutathion disulfure (GSSG) (**Richard et al, 1997**).

La vitesse d'oxydation du GSH est mesurée en suivant la décroissance du NADPH consommé pour la réduction du GSSG par le glutathion réductase. Ce dosage en continu permet de maintenir constante la concentration du GSH dans le mélange réactionnel (**Richard et al, 1997**).

A partir de cette méthode, de très nombreuses variantes ont été décrites, le premier substrat utilisé a été le H₂O₂ (**Paglia et Valentine, 1967**). Dans la présente étude, la méthode utilisée est une adaptation de Gunzler et al, (1974) qui ont remplacé le H₂O₂ par le tertbutylhydroperoxyde (tBOOH) très stable en solution aqueuse à 4°C.

La quantité de glutathion oxydé par le tertbutyl était mesurée en suivant la décroissance d'absorption du NADPH à 340 nm. Ce dosage en continu (fait à 25°C et à pH 7) permet de maintenir constante la concentration du GSH dans le milieu réactionnel. Les résultats sont exprimés en U/g d'hémoglobine pour la GPx érythrocytaire, une unité étant définie comme une micromole de NADPH oxydée par minute. Le spectrophotomètre utilisé était de type Analytik Jena (Germany).

Matériel et Méthodes

5.2. Dosage de la GSH-Px érythrocytaire

On avait préparé un hémolysât au 1/2 dans le Drabkin du lysat de globules rouges, puis dans une microcuve avaient été mis dans l'ordre :

- 900 µL tampon Tris
- 25 µL hémolysât ou tampon tris pour le contrôle
- 20 µL Glutathion
- 20 µL Glutathion réductase
- 20 µL NADPH

On avait agité par retournement et on avait attendu une minute avant d'ajouter 20 µL de tBOOH.

Après agitation par retournement, l'évolution de la densité optique avait été suivie.

5.3. Dosage de l'hémoglobine

Dans une cuve on avait mélangé 1mL de Drabkin dilué avec 20 µL du lysat au 1/10. Attendre 20 mn après agitation par retournement, et noter l'absorbance de la solution à 546 nm.

6. Analyse statistique

L'analyse statistique des données avait été effectuée par le logiciel MINITAB version 16 et Excel 2007. Les résultats sont exprimés pour les variables quantitatives en moyenne et écartype.

Des tests paramétriques avaient été choisis. Le coefficient de corrélation r de Pearson avait été utilisé pour étudier le degré d'association entre deux variables. Il s'agit d'une analyse univariée.

La comparaison entre deux moyennes par le test « t » de Student, et le test du Khi 2 pour comparer entre les pourcentages.

Le seuil de significativité avait été fixé à $P < 0,05$.

Résultats et Interprétation

Résultats et Interprétation

1 Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le Tableau 3.

Tableau 03. Caractéristiques de la population d'étude.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart-type. IMC : indice du masse corporelle (Poids (Kg)/Taille(m²)).

	Cas		Témoins	P- valeur
Age (ans)	43.41 \pm 15.08		41,12 \pm 12.20	0,521
Sexe (%femme)	93.34		75.86	/
Type de carcinome	Papillaire		/	/
IMC (kg/m²)	Moyenne générale	28,11 \pm 4,80	25.818 \pm 4,86	0,093
	Insuffisance pondérale (IMC < 18.5 kg/m ²)	0 %	3.45%	0,270
	Normal (IMC 18.5-24.9 kg/m ²)	33.33 %	37.97%	
	Surpoids (IMC 25.0-29.9 kg/m ²)	33.33 %	34.48%	
	Obèse (IMC \geq 30.0 kg/m ²)	33.33 %	24.13%	
Niveau d'instruction%				/
Universitaire	53.33		24.13	0.001
Primaire	46.67		75.87	0.002
GPx1 (U/g Hb)	177,84 \pm 51,96		117,75 \pm 40,51	0,001

Résultats et Interprétation

1.1.L'âge

Les caractéristiques de la population étudiée montrent que l'âge moyen est de $41,12 \pm 12,20$ et $43,41 \pm 15,08$ ans pour les témoins et les malades respectivement (**Figure 14**).

La moyenne d'âge entre cas et témoins n'était pas significative.

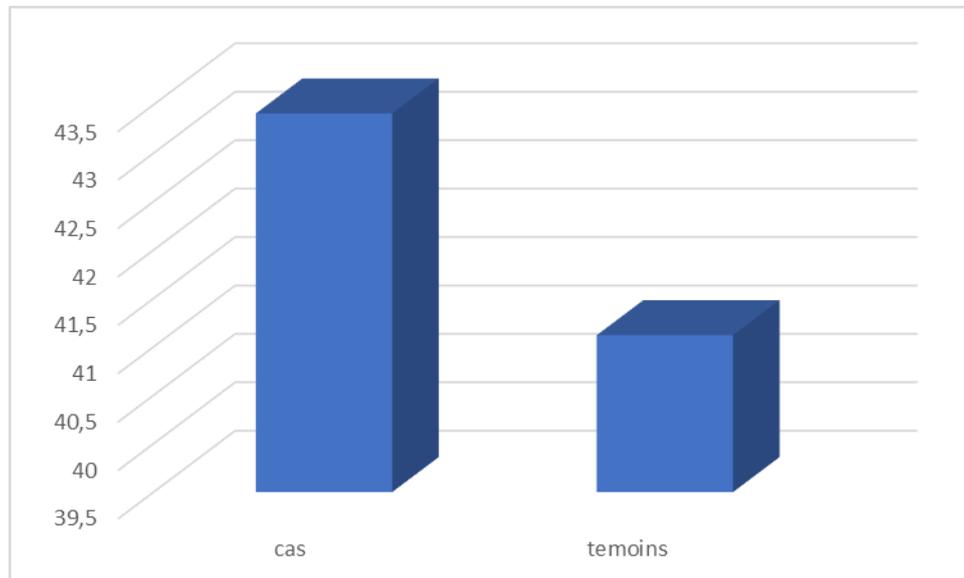


Figure 14. Histogramme des moyennes d'âge pour les sujets atteints de cancer thyroïdien papillaire et les témoins

1.2. Le Sexe

Les femmes représentent 93,34% des sujets malades par rapport à 75,86% de sujets sains. On note que le cancer thyroïdien touche plus de femmes que d'hommes.

1.3. L'IMC

L'IMC avait été calculé par le ratio du poids en kg sur la taille en m^2 . La moyenne de l'IMC de la population malade étudiée est de $28,11 \pm 4,80 kg/m^2$, celle des témoins est de $25,818 \pm 4,86 kg/m^2$ ($p > 0,05$).

L'IMC avait été réparti en 5 classes, selon les recommandations de l'OMS (2018) : un IMC insuffisant $< 19 kg/m^2$, normal compris entre 19 et $25 kg/m^2$, une classe en surpoids avec un IMC entre 25 et $30 kg/m^2$, un IMC entre 30 et $35 kg/m^2$ pour l'obésité et enfin un IMC supérieur à $35 kg/m^2$ et qui comprenait les individus avec obésité morbide.

Nous n'avons pas remarqué de différence significative entre les trois classes d'IMC chez nos malades : classe normale, classe surpoids et la classe des obèses, avec une fréquence de 33,33% (**Tableau 3**).

Résultats et Interprétation

L'indice de masse corporelle (IMC) prouve une augmentation non significative chez les cas de carcinome papillaire comparés aux témoins.

1.4. Niveau d'instruction

On remarque que plus de 53% des cas sont des universitaires, tandis que les témoins représentent seulement 24.13% (**Tableau 3**).

1.5. L'activité enzymatique de la GPx1

L'activité de la GPx 1 est $177,84 \pm 51,96$ U/g Hb et $117,75 \pm 40,51$ U/g Hb, pour les cas et les témoins respectivement (**Figure 15**).

On remarque que l'activité de la GPx1 est plus élevée chez les cas par rapport aux témoins, la différence est hautement significative ($P=0.001$) (**Tableau 3**).

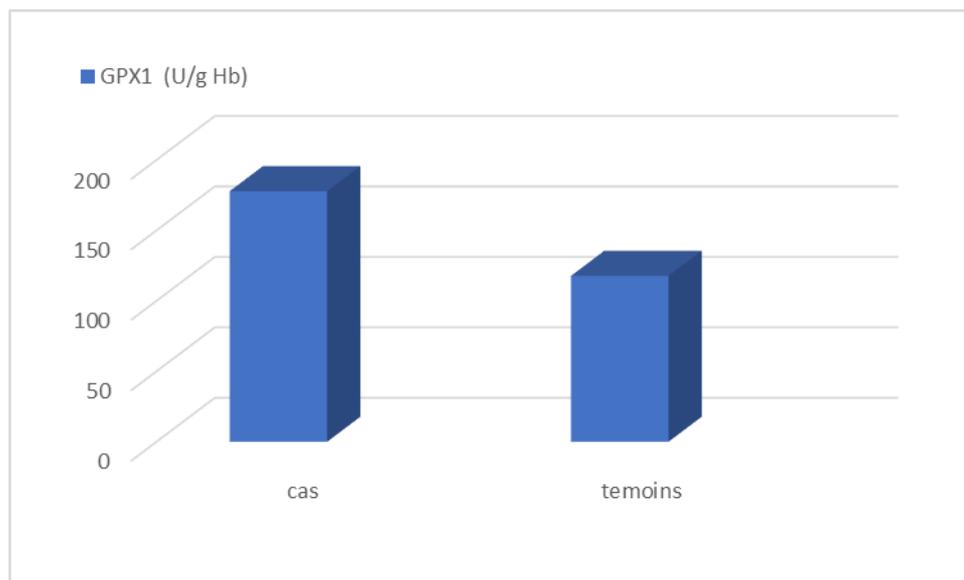


Figure 15. Histogramme de l'activité enzymatique de la GPx 1 érythrocytaire chez les cancéreux et les témoins.

Résultats et Interprétation

2. Analyse multivariée

2.1. Degré d'association entre les différents paramètres étudiés

La corrélation de Pearson avait été utilisée pour rechercher une éventuelle association entre la GPx 1, l'âge et l'IMC. Le **tableau 4** regroupe les différents coefficients de corrélation, ainsi que la P-value correspondante. Aucune corrélation significative n'avait été observée.

Tableau 4. Association entre l'activité de la GPx1 et les paramètres continus et discontinus

	Activité de la GPx1 chez les cas		Activité de la GPx1 chez les témoins	
	r	P	r	P
Age	-0.089	0.753	-0.05	0.795
IMC	-0.100	0.722	-0.001	0.753
Sexe	/	0.706	/	0.140
Niveau d'instruction	/	0.137	/	0.507

Les figures suivantes représentent les courbes de régressions de ces corrélations.

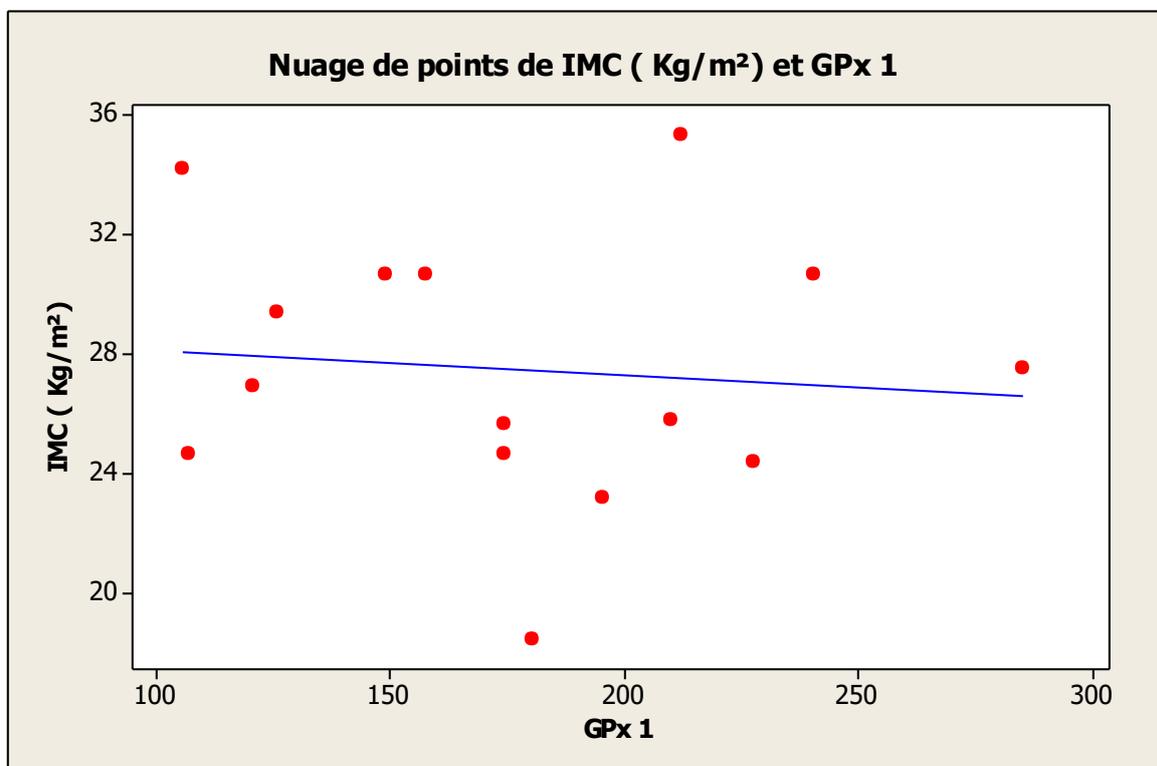


Figure 16. Courbe de régression liant l'activité de la GPx 1 et l'IMC des malades

Résultats et Interprétation

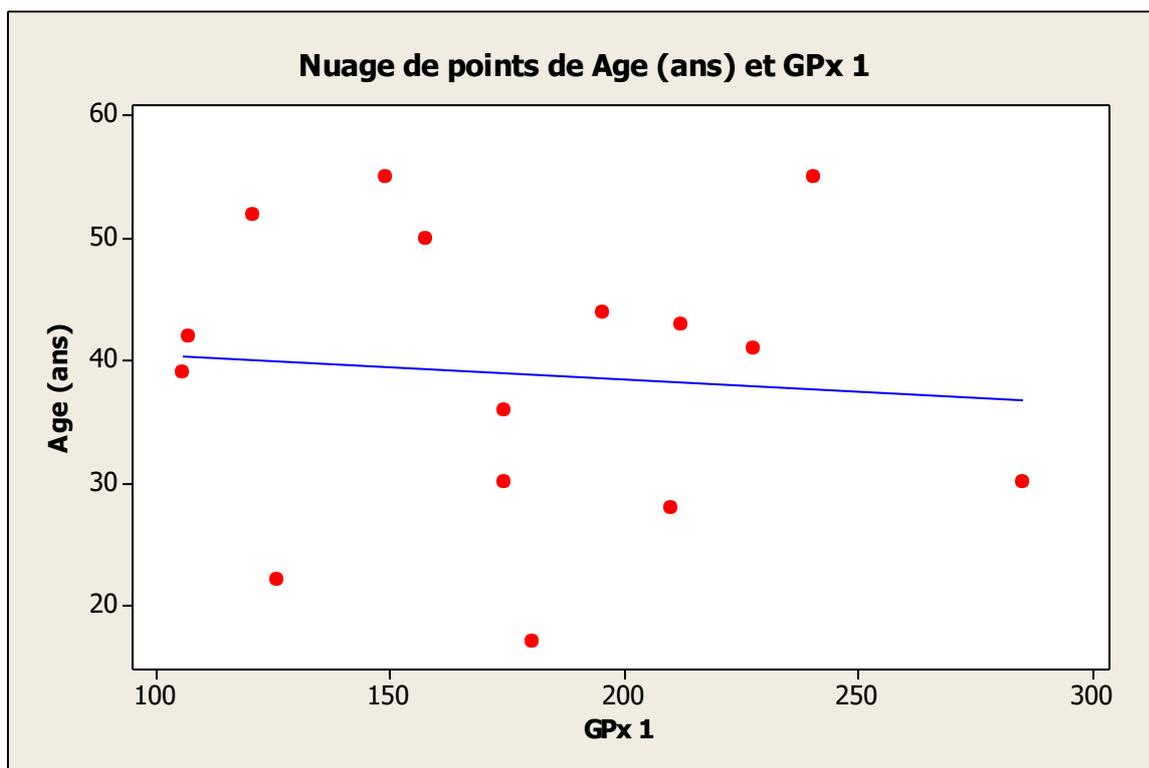


Figure 17. Courbe de régression liant l'activité de la GPx 1 et l'âge des malades

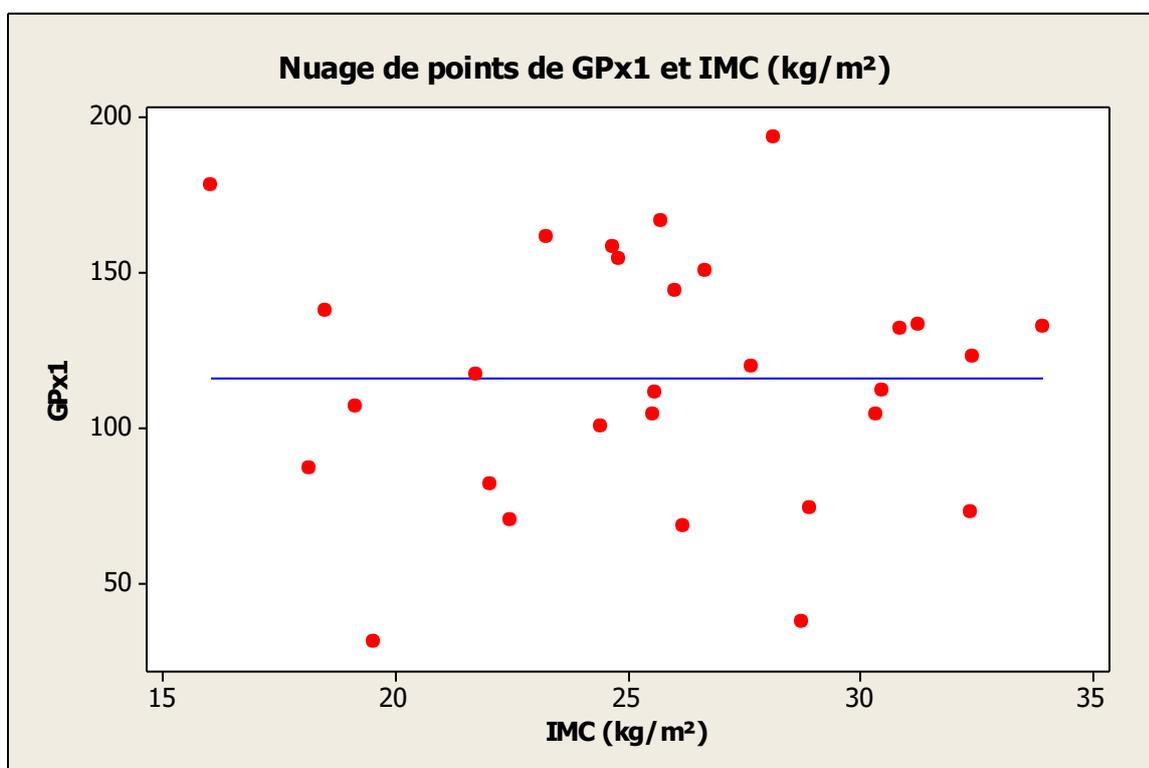


Figure 18. Courbe de régression liant l'activité de la GPx 1 et l'IMC des témoins

Résultats et Interprétation

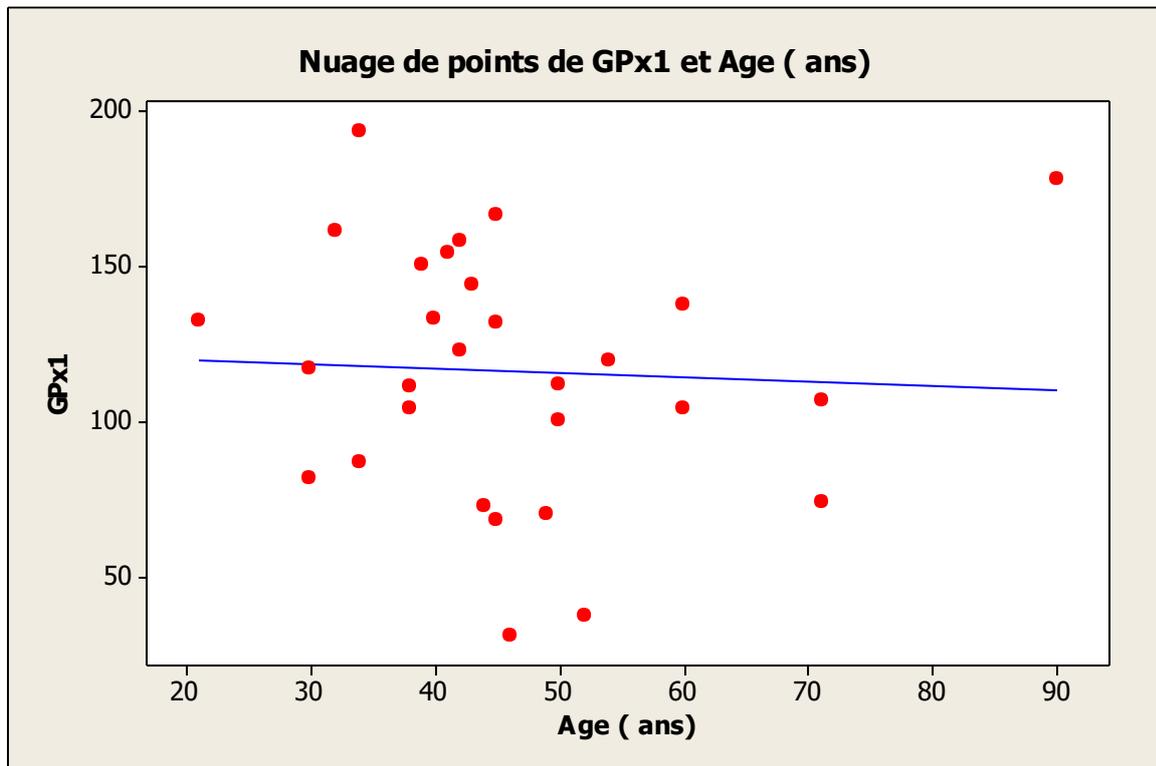


Figure 19. Courbe de régression liant l'activité de la GPx 1 et l'âge des témoins

Discussion

Discussion

Ce travail avait pour objectif principal de mesurer l'activité enzymatique de la GPx1 érythrocytaire chez des sujets atteints de cancer de la thyroïde. Les principaux résultats de cette recherche ont montré que :

Le sexe féminin représente (93.34%) de l'échantillon étudiée, car il y'avait beaucoup plus d'atteintes de sexe féminin que de sexe masculin.

On note également d'après une étude de l'ouest algérien que les femmes sont largement incriminées par cette maladie par rapport aux hommes, où les femmes représentent 94,75% des cas du cancers de la thyroïde (**Benouis et al, 2017**).

L'âge moyen de nos patients atteints du cancer papillaire est 43.41 ans \pm 15.08. Cela est confirmé par les résultats de **Benouis et al** qui montrent un pic pour le groupe d'âge de 40 - 60 ans (45,88%), suivi de groupe de 60 - 80 ans (31,04%) et du groupe de 20 - 40 ans (21,75%).

Le cancer papillaire était le type histologique étudié parce qu'il s'agit du cancer le plus fréquent dans la population. De même, une étude avait montré que ce type de carcinome représente 85.47% (**Benouis et al, 2017**).

La majorité des résultats obtenus par d'autres études (**Ben Raïs Aouad et al, 2008 ; Leenhardt et Grosclaude, 2011 ; Touati et al, 2015**) corroborent nos résultats en ce qui concerne le sexe, l'âge et le type histologique de cancer.

La population étudiée présente une égalité entre les trois classes d'IMC : normale, surpoids et obèse avec une fréquence de 33.33%.

L'ensemble des études épidémiologiques indiquent qu'un IMC élevé est associé à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde (**Lauby-Secretan et al, 2019**). Les patients présentaient un IMC plus élevé que celui des témoins mais la différence n'était pas significative.

Au terme de cette étude, et pour approfondir la corrélation entre l'expression de la GPx1 et les valeurs pronostiques dans le cancer thyroïdien papillaire, nous avons mesuré l'activité enzymatique de GPx1 dans le sang afin d'explorer les informations pronostiques dans ce type de carcinome.

Nos résultats montrent une augmentation significative de l'activité de cette sélénoenzyme chez les patients atteints de cancer de la thyroïde par rapport aux témoins, dont la moyenne était de $177,84 \pm 51,96$ U/g Hb chez les cas et de $177,84 \pm 51,96$ U/g Hb chez les témoins.

Discussion

Nos résultats concordent avec une étude précédente de **Cheng et al, 2019**, où les niveaux d'expression de la GPx1 étaient fortement exprimés et prédisaient un mauvais pronostic dans plusieurs types de cancer y compris le cancer de la thyroïde.

L'étude récente de **Wei et al, 2020**, dans le même contexte, a étroitement corrélié l'augmentation de l'activité de la GPx à la carcinogenèse et à la progression de la maladie et prouve que les niveaux d'expression de GPx1 ont augmenté dans la plupart des cancers humains.

Dans notre étude, nous avons évalué, également, le degré d'association entre les paramètres anthropométriques (âge et IMC) et l'activité enzymatique de la GPx1, les courbes de régression obtenues sont présentées dans les figures 16 et 17.

On remarque, selon la figure 16 que les points de nuage sont dispersés de façon aléatoire, alors, il s'avère clairement qu'il n'existe pas de relation entre l'activité de la GPx1 et l'IMC. Ces résultats sont différents des autres études telle que celle de **Takata et al, 2012**, et **Najafi et al, 2014**, confirmant que l'IMC était dissocié de l'activité enzymatique de la GPx1.

En effet, l'activité de la GPx1 des malades est pratiquement indépendante de leur poids. Cette conclusion est également valable en ce qui concerne la relation entre l'activité de la GPx1 et l'âge, représentée dans la figure 17 et confirmée par les données du tableau 4 où nous avons trouvé que le coefficient de corrélation linéaire était $r = -0.089$ pour l'âge et $r = -0.100$ pour l'IMC ($P > 0,05$). Ces résultats révèlent qu'il n'y a aucune corrélation linéaire significative entre les paramètres anthropométriques et l'activité enzymatique.

L'étude de **Jablonska et al, 2015** démontre que les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients atteints de cancer ne sont pas significativement différentes du groupe témoin en termes d'âge, d'IMC ou même de tabagisme ou de ménopause. Ce constat renforce nos résultats.

L'association entre l'activité de la GPx1 et les paramètres discontinus avait montré une corrélation positive et non significative entre le niveau d'instruction et l'activité de la GPx1 chez les témoins et les cas, dont les données obtenues sont mentionnées dans le tableau 4. L'activité de la GPx1 n'est pas affectée par leur niveau d'instruction.

Par ailleurs, les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) suggèrent une éventuelle altération de l'activité de la GPx érythrocytaire. Selon les connaissances actuelles, 38 polymorphismes mononucléotidiques ont été trouvés dans le gène GPx-1. Parmi celle qui

Discussion

modifient la région codante pour ces protéines, deux sites polymorphes majeurs du gène GPx-1 sont couramment étudiés en raison de leur fréquence et des altérations qui en résultent dans la séquence d'acides aminés du gène GPx-1 (**Lubos et al, 2011**).

L'un des polymorphismes implique un nombre variable de répétitions tri-nucléotidiques « GCG » dans le premier exon du gène GPx-1 humain qui se traduit par cinq, six ou sept alanines près de l'extrémité N-terminale (**Rudenko et al, 2015**).

L'autre polymorphisme commun implique une substitution Leu à la place de Pro plus commun à l'acide aminé 198 en raison d'une substitution de T (codon, CTC) par un C (CCC). Bien qu'une étude ait signalé un effet pour les répétitions Ala dans la modulation de l'expression de GPx-1 en réponse au sélénium, la plupart des études ont analysé les conséquences du polymorphisme Leu / Pro sur l'expression et l'activité (**Lubos et al, 2011**).

L'association entre les variations génétiques GPx-1 (en particulier le Pro198Leu) et l'activité GPx1 a été évaluée dans nombreuses études telle que l'étude de **Qatatsheh et al, en 2019** et **Takata et al, en 2012**, montrant que la mesure de l'activité enzymatique de cette sélénoprotéine était plus faible pour l'allèle Leu.

Les SNPs du gène GPx1 augmentent le risque de développement du cancer thyroïdien, bien qu'ils ne soient pas en corrélation avec l'agressivité tumorale. En revanche il y a parmi ces variations génétiques, des SNPs qui présentent un effet protecteur contre le cancer de la thyroïde. (**Dos Santos et al, 2017**)

Conclusion

Conclusion

Le carcinome papillaire est la forme la plus fréquente de cancer de la thyroïde, L'incidence de ce type de cancer a considérablement augmenté dans l'Ouest algérien.

L'étude que nous avons menée est consacrée à la mesure de l'activité de la GPx érythrocytaire chez les patients atteints de carcinome thyroïdien pour explorer s'il y a des valeurs prédictives en association avec le diagnostic du cancer de la thyroïde.

La population étudiée a montré un âge moyen de 43.41 ± 15.08 ans, avec une dominance féminine dont les femmes représentent 93 % de sujets atteints, ce qui indique que le sexe est un facteur déterminant dans ce type de cancer.

Le dosage de la GPx1 réalisé, dans le cadre de notre travail prouve une augmentation hautement significative de l'activité enzymatique contrairement à d'anciennes études, et plus conformément à des études plus récentes qui montrent une augmentation de l'activité de l'enzyme dans le cancer de la thyroïde.

Nous avons aussi constaté qu'il n'y a aucune corrélation significative entre l'activité enzymatique de GPx1 et des paramètres tels que le poids, l'âge et l'IMC.

Le résultat de ce travail ouvre de vastes perspectives dans la compréhension de la physiopathologie du cancer de la thyroïde. Il convient d'approfondir d'avantage les recherches sur ces marqueurs antioxydants et ce en multipliant les études de cas afin de confirmer cette différence significative entre cas et témoins, il convient par ailleurs de s'intéresser aux différents polymorphismes de cette enzyme en relation avec le cancer de la thyroïde.

Références

Références

A

- Ambert, E. 2010. Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine. Sciences pharmaceutiques.

B

- Baez-Duarte.B, Mendoza-Carrera.F, García-Zapién.A, Flores-Martínez.S, Sánchez-Corona. J, Zamora-Ginez.I, Pérez-Fuentes. R, 2014. Glutathione Peroxidase 3 Serum Levels and GPX3 Gene Polymorphisms in Subjects with Metabolic Syndrome. Archives of Medical Research, 375–382. <https://doi:10.1016/j.arcmed.2014.05.001>.
- Barral.J, Alain Croibier, Visceral Vascular Manipulations, 2011, Vessels of the thyroid, Elsevier Health Sciences.
- Ben Raïs A, Ghfir.N, Missoum I, Rahali F, Guerrouj J, Ksyar H, Ech-Cherrag R, 2008. Aspects épidémiologiques du cancer différencié de la thyroïde (médullaire exclu) au Maroc. Médecine Nucléaire, 32(11), 580–584. <https://doi:10.1016/j.mednuc.2008.09.002> .
- Benouis ,A., 2018. Cancer de la thyroïde : Aspect familial et mutation du proto-oncogène RET. Thèse de doctorat, Université Oran Ahmed Ben Bella.
- Benouis. A, Bekkouche. Z, Merad.M, Loudjedi. L, Khelil.H, and Berber.N, 2017. Thyroid Cancer in Western Algeria: Histopathological and Epidemiological Study. Journal of Can - cer Therapy, 8, 672-682. <https://doi.org/10.4236/jct.2017.87058>.
- Blanchard. H. N, 2009. Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France. Broadley, S., Deans, J., Sawcer, S., Clayton, D. & Compston, D. A. S. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. Brain, 123, 1102-1111.
- Borchert.A, Kalms. J, Roth, S.R, Rademacher. M, Schmidt. A, Holzhutter, H.G. Kuhn, H, Scheerer, P, 2018, Crystal structure and functional characterization of selenocysteine-containing glutathione peroxidase 4 suggests an alternative mechanism of peroxide reduction Biochim. Biophys. Acta 1863: 1095-1107.
- Borson-Chazot. F, Bournaud. C, 2011 , Faut-il dépister les cancers de la thyroïde ? La Presse Médicale 40, 1182–1188. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2011.09.010>.

Références

- Boufraquech. M, 2011, Implication des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans la radiocarcinogénèse thyroïdienne. Thèse de doctorat : Médecine. Université Paris XL.
- Boumansour. N & Midoun. N ,2014, Profil épidémiologique des cancers thyroïdiens à l'ouest Algérien. Annales d'Endocrinologie, 75(5-6), 369.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.332>
- Brouet .C, 2011, Les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients. Thèse de doctorat : faculté de pharmacie, Université Henri Poincare- Nancy 1.

C

- Cailloux. J, 2014, Rôle du système générateur d'espèces réactives de l'oxygène NOX4-p22phox dans la thyroïde humaine : implication dans la prolifération et la différenciation thyroïdienne. Thèse de doctorat. Université Paris-Sud.
- Cardoso, B. R., Hare, D. J., Bush, A. I., & Roberts, B. R, 2016, Glutathione peroxidase 4: a new player in neurodegeneration? Molecular Psychiatry, 22(3), 328–335.
<https://doi:10.1038/mp.2016.196>
- Cheng Y, Xu T, Li S, Ruan H, 2019, GPx1, a biomarker for the diagnosis and prognosis of kidney cancer, promotes the progression of kidney cancer. Aging (Albany NY), 12165–12176. <https://doi:10.18632/aging.102555>
- Choi, J.-Y., An, B. C., Jung, I. J., Kim, J. H., & Lee, S, 2019. MiR-921 directly downregulates GPx3 in A549 lung cancer cells. Gene.
<https://doi:10.1016/j.gene.2019.02.086>

D

- Do Cao, C., Wémeau, J.-L, 2009. Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens. La Presse Médicale 38, 210–219.
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2008.05.018>
- Dolph L. Hatfield, Ulrich Schweizer, Petra A. Tsuji, Vadim N. Gladyshev, 2016, Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health, page 452, ISBN 978-3-319-41283-2

Références

- Dos Santos, I, Genre, J., Marques, D, da Silva, A, dos Santos. J, de Araújo, J. Silbiger, V, 2017, A new panel of SNPs to assess thyroid carcinoma risk: a pilot study in a Brazilian admixture population. BMC Medical Genetics, [https://doi:10.1186/s12881-017-](https://doi:10.1186/s12881-017-017-)

E

- Edwards, P. 2018, Tendances relatives au cancer de la thyroïde : réelle augmentation de l'incidence ou surdiagnostic ? Hannover re.
- El Khiati R, Metastase axillaire un carcinome papillaire de la thyroïde, 2013 Journal médical panafricain, <https://doi:10.11604/pamj.2013.16.12.1478>.
- European Food Safety Authority, 2014, EFSA Journal, 12 10-3846

F

- Flohé L, Günzler W A, 1984, Assays of glutathione peroxidase, Methods in Enzymology, Volume 105, 1984, Pages 114-120. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05015-1)
- Franc, B., 2007, Histologie et cytologie de la thyroïde. Traité d'Endocrinologie, chapitre 17, Flammarion Médecine-Science, P 123-130.
- Francisco J.Ruiz-Ojeda, J. Olza, Ángel Gil, M.Aguilera, 2018, Oxidative Stress and Inflammation in Obesity and Metabolic Syndrome, Oxidative Stress and Dietary Antioxidants, Pages 1-15 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812504-5.00001-5>

G

- Gallois, M., 2008. L'hypothyroïdie (quand la thyroïde se dérègle ?). Thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2.

H

- Hamdi Cherif M , , Bidoli E , Birri S , Mahnane A , Zaidi Z , Boukharouba H , Moussaoui H , Kara L , Ayat A , Makhloufi K , Bouchaibi I , Atoui , Virdone S et Serraino D, 2014, Estimation du cancer de l'incidence et de la survie en Algérie. <http://dx.doi.org/10.14312/2052-4994.2015-14>

Références

- Hegedüs.L, Paschke R, Krohn K, Bonnema S J, 2016, Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition), Pages 1570-1583.e5
- Herbomez M, Lion G, Béron A, Wémeau JL, DoCao C. Avancées dans les dosages de thyroglobuline et leur impact dans la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde. Ann Biol Clin 2016 ; 74(1) : 21-7 <https://doi:10.1684/abc.2015.1106>
- Hoffmann PR. 2007. Mechanisms by which selenium influences responses. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) ;55:289-97.

J

- Jablonska. E, Gromadzinska. J, Peplonska.B, Fendler.W, Reszka.E, Krol. M, Wasowicz.W, 2015, Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity relationship in breast cancer depends on functional polymorphism of GPX1. BMC Cancer, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1680-4>

K

- Kavanagh K.L, Johansson C, Smee C, Gileadi O, Von Delft F, Weig J, Sundstrom M, Edwards A, Oppermann U, 2005, Structural Genomics Conso (Sgc), Structure cristalline de la glutathion peroxidase.

L

- Lauby-Secretan B, Dossus L, Marant-Micallef, C., & His, M. 2019. Obésité et cancer. Bulletin Du Cancer. <https://doi:10.1016/j.bulcan.2019.04.008>.
- Leenhardt L et Grosclaude P, 2011, Épidémiologie des cancers thyroïdiens dans le monde. Annales d'Endocrinologie, 72 (2), 136-148. <https://doi:10.1016/j.ando.2011.03.025>
- Leenhardt L, Ménégaux F, Franc B, Hoang C, Salem S, Bernier M.-O, Dupasquier Fédiaevsky L, Le Marois E, Rouxel A, Chigot J.-P, Chérié-Challine L, Aurengo A, 2005, Cancers de la thyroïde. EMC - Endocrinologie 2, 1–38. <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2004.10>.
- Leonidas H. Duntas & Salvatore Benvenga, 2015, Selenium: an element for life, Endocrine 48, 756–775. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0477-6>

Références

- Lubos E, Loscalzo J, Handy D, 2011, Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 1957–1997. <https://doi:10.1089/ars.2010.3586>
- Lubos.E, Loscalzo.J, and Diane E, 2011, Handy corresponding author 2 Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities, *Antioxid Redox Signal*, <https://doi:10.1089/ars.2010.3586>

- Luster M, Duntas L.H, Wartofsky L, 2019, *The Thyroid and Its Diseases: A Comprehensive Guide for the Clinician*, page 119, Springer International Publishing.

M

- Marieb, E. N. 1999. Le système endocrinien. In *anatomie et physiologie humaine*, pp. 605607.
- Masella R, Mazza G, 2009, *Glutathione and Sulfur Amino Acids in Human Health and Disease*, Wiley, P 101, ISBN: 9780470170854
- Massart C, & Corbineau E ,2006, Transporteurs d'iodes et fonction thyroïdienne. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 21(3), 138–143. <https://doi:10.1016/j.immbio.2006.04.003>
- Melany, M., Chen, S., 2017, Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 46, 691–711. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.04.011>.
- Metere, F. Frezzotti, C. Graves, M. Vergine, A. De Luca, D. Pietraforte, L. Giacomelli, 2018, A possible role for selenoprotein glutathione peroxidase (GPx1) and thioredoxin reductases (TrxR1) in thyroid cancer: our experience in thyroid surgery. *Cancer Cell International*, 18(1). <https://doi:10.1186/s12935-018-0504-4>
- Mohammedi, K., Patente, T. A., Bellili-Muñoz, N., Driss, F., Le Nagard, H., Fumeron, F. Velho, 2016, Glutathione peroxidase-1 gene (GPX1) variants, oxidative stress and risk of kidney complications in people with type 1 diabetes. *Metabolism*, 65(2), 12–19. <https://doi:10.1016/j.metabol.2015.10.004>

Références

N

- Najafi, M., Ghasemi, H., Roustazadeh, A., & Farajollahi, M. , 2014, Lack of association between glutathione peroxidase1 (GPx1) activity, Pro198Leu polymorphism and stenosis of coronary arteries: A population-based prediction. *Meta Gene*, 2, 722–729. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2014.09.007>
- Niccoli-Sire P. et Conte-Devolx B, 2007, Cancer médullaire de la thyroïde. *Traité d'Endocrinologie*, chapitre 27, Flammarion Médecine-Science. P 184-189.
- Nikiforova, M., Wald, A, Roy, S., Durso, M.B., Nikiforov, Y.E., 2013, Targeted Next Generation Sequencing Panel (ThyroSeq) for Detection of Mutations in Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98, E1852–E1860. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2292>

O

- Ouled-Haddou H., Messaoudi K., Lopes Dos Santos R., Carola C, Demont Y., Caulier A., Vong P., Jankovsky N., Lebon D., Platon J., Demagny J., Guillaume N., Marolleau J., Rochette J., Garçon L., 2019, A New Role of Glutathion Peroxydase 4 in Human Erythroblast Eucleation, *Blood* 134 _1: 938. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-122161>.

P

- Paglia DE, Valentine WN, 1967, Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* ;70(1):158-169.
- Peters K.M, Carlson B.A, Gladyshev V.N, Tsuji P.A, 2018, Selenoproteins in colon cancer *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 127, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.075>
- Pilka. E.S, Guo. K, Gileadi. O, Rojkowa.A, von Delft. F, Pike. A.C, Kavanagh. K.L, Johannson. C, Sundstrom. M, Arrowsmith. C.H, Weigelt. J, Edwards. A.M, Oppermann. U, 2007, Structural Genomics Consortium (SGC), Crystal structure of human glutathione peroxidase 3, <https://doi:10.2210/pdb2R37/pdb>

Q

Références

- Qatatsheh. A, Amr. R, M. Al-Holy , Dabbour.I, Olaimat.A, 2019, Identification of Single Nucleotide Polymorphisms in Selenium-Glutathione Peroxidase (GPX1) Gene, Current Research in Nutrition and Food Science, <https://doi:10.12944/CRNFSJ.7.3.21>

R

- Ravello L, et al. Carcinome papillaire thyroïdien variante solide/trabéculaire avec mutation DICER1 chez une enfant de 11 ans. Annales de pathologie (2018), <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2018.04.003>
- Richard MJ, Belleville F, Chahas J, Ceballos_Picot I, Vitoux D, Boyer MJ, Chaudière J, Favier A , 1997 , Les glutathion peroxydases : intérêt de leur dosage en biologie clinique, Laboratoire de biochimie CHU A_michallon Grenoble. Vol (55), PP :195_208
- Rogel A, Bernier M-O, Motreff Y, Cléro E, Pirard P, Laurier D. Épidémiologie du cancer de la thyroïde 30 ans après l'accident de Tchernobyl : fréquence, facteurs de risque et impact des pratiques diagnostiques. Bull Epidemiol Hebd. 2016, http://www.invs.sante.fr/beh/2016/11-12/2016_11-12_1.html
- Ryan T.Y. Wu, Wen-Hsing Cheng,2015, in Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults, Pages 211-229, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418680-4.00021-X>
- 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

- Scharpf, J, 2017, Achieving Active Surveillance for Thyroid Cancer—Not a Euphemism for Watching a Ticking Time Bomb. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 143(10), <https://doi:10.1001/jamaoto.2017.1453>
- Schlenker, E. H, 2012, Effects of hypothyroidism on the respiratory system and control of breathing: Human studies and animal models. Respiratory physiology & neurobiology, 181, 123-131.
- Schlienger, J. L., Goichot, B., & Grunenberger, F,1997, Iode et fonction thyroïdienne. La Revue de Médecine Interne, 18(9), 709–716. [https://doi:10.1016/s0248-8663\(97\)83750-2](https://doi:10.1016/s0248-8663(97)83750-2)

Références

- Schlumberger.M, 2007 , Annales d'Endocrinologie 68 (2007) 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.04.004>
- Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L, Hoang-Vu C, Herzog V, Köhrle J, 2007, Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. Biol Chem, 388(10):1053–1059. <https://doi:doi:10.1515/BC.2007.122>
- Shupnik, M. A., Ridgway, E. C. & Chin, W., 1989, Molecular biology of thyrotropin. Endocrine reviews, 10, 459-475.

S

- Song, J., Yu, Y., Xing, R., Guo, X., Liu, D., Wei, J., & Song, H. 2014, Unglycosylated recombinant human glutathione peroxidase 3 mutant from Escherichia coli is active as a monomer, Scientific Reports, 4(1). <https://doi:10.1038/srep06698>
- Stuss, M., Michalska-Kasiczak, M., Sewerynek, E., 2017. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. Endokrynologia Polska 68, 440–465. <https://doi.org/10.5603/EP.2017.0051>
- Sultan. C, Saackel. A, Stank. A, Fleming.T, Fedorova. M, Hoffmann. R, Wagner. A, 2018, Impact of carbonylation on glutathione peroxidase-1 activity in human hyperglycemic endothelial cells, Redox Biology, 16, 113–122. <https://doi:10.1016/j.redox.2018.02.018>
- Szczuko M, Zapalowska-Chwyć M, Drozd R, 2019, A Low Glycemic Index Decreases Inflammation by Increasing the Concentration of Uric Acid and the Activity of Glutathione Peroxidase (GPx3) in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Molecules, <https://doi:10.3390/molecules24081508>

T

- Takata Y, King IB, Lampe JW, et al. 2012, Genetic variation in GPX1 is associated with GPX1 activity in a comprehensive analysis of genetic variations in selenoenzyme

Références

genes and their activity and oxidative stress in humans, 419-426.

<https://doi:10.3945/jn.111.151845>.

- Touati, M.M., Aljalil, A., Darouassi, Y., Chihani, M., Lahkim, M., Fassi, J.A., Bouaity, B., Ammar, H., 2015. Les carcinomes de la thyroïde : profils épidémiologique, clinique et thérapeutique, à propos de 102 cas. Pan African Medical Journal. <https://doi:10.11604/pamj.2015.21.59.5688>.

V

- Valverde-R. C, Orozco,Juan.A, Solís-S, Robles-Osorio.L, 2014, in Cellular Endocrinology in Health and Disease, Pages 365-377, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-408134-5.00022-6>
- Ventura M, Melo M, Carrilho F, 2017, Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment, nternational Journal of Endocrinology, page 9, <https://doi.org/10.1155/2017/1297658>

W

- Watson R R, Preedy V R, 2013, Bioactive food as dietary interventions for the aging population, Academic Press,page 230 ISBN :978-0-12-397155
- Wei R, Qiu H, Xu J, Mo J, Liu Y, Gui Y, Huang G, Zhang S, Yao H, Huang X, Gan Z. 2020, Expression and prognostic potential of GPX1 in human cancers based on data mining. Ann Transl Med ;8-4-124. <https://doi:10.21037/atm.2020.02.36>
- Winther K. H, Rayman M. P, Bonnema S.J & Hegedüs L, 2020, Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians, Nature Rev Endocrinol 16, 165–176 , <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0311-6>.

Y

- Yao DM, Zhou JD, Zhang YY, Lei Yang, Xiang-Mei Wen , Jing Yang , Hong Guo , Qin Chen , Jiang Lin , Jun Qian, 2015 , GPX3 promoter is methylated in chronic myeloid leukemia. Int J Clin Exp Pathol. 6450–6457 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26261521/>.

Références

Z

- Zhang, Q., Xu, H., You, Y., Zhang, J., & Chen, R, 2018, High Gpx1 expression predicts poor survival in laryngeal squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*, 45(1), 13–19. <https://doi:10.1016/j.anl.2017.05.012>
- Zhao H, Li J, Li X, Chao Han, Yi Zhang, Lili Zheng, Mingzhou Guo, 2015, Silencing GPX3 Expression Promotes Tumor Metastasis in Human Thyroid Cancer. *Curr Protein Pept Sci*. 316–321, <https://doi:10.2174/138920371604150429154840>.

Annexes



Questionnaire

Numéro attribué au patient	
Nom et prenom	
Numéro de téléphone	
Sexe	
Age	
Profession	
Taille	
Poids	

Niveau d'étude	O	P	C	L	U
----------------	----------	----------	----------	----------	----------

Grp Sgn + RH	O	A	B	AB	Consanguinité
Statut matrimonial	C	M	D	V	
					PRECISEZ :

Fumeurs		Origine ethnique	
Nbre		Caucasiens , Africains , Autres (précisez)	
Type			
Durée			

Avez-vous d'autres antécédents médicaux ?	Non	Oui
	
Y a-t-il des membres de votre famille qui sont atteints d'un cancer ?	Non	Oui
	
Y a-t-il d'autres antécédents médicaux dans votre famille ?	Non	Oui
	

Diagnostic	Date :

• Partie du questionnaire destinée aux femmes :

Avez-vous eu des enfants ?	Non	Oui	Nombre	Allaitement
Avez-vous pris des contraceptifs ?	Non	Oui	Période	Type de contraception
Avez-vous souffert de problèmes gynécologiques ?	Non	Oui	Précisez	

Age des premières règles	
Age de la ménopause	
Traitements de ménopause	

Abstarct

Thyroid cancer is the most common cancer of the endocrine system. Lately in Algeria, it's clearly increasing. The enzymes Glutathione peroxidase (GPx) are part of the system of protection against oxidative damage, they also serve as an antioxidant and cancer marker. These enzymes play a vital role in the thyroid gland by neutralizing the hydrogen peroxide massively generated during the synthesis of thyroid hormones. This study is dedicated to the activity of erythrocyte glutathione peroxidase in thyroid cancer patients in the west of Algeria. The study's population is predominantly female while the type of thyroid cancer is papillary.

The mesure of GPx 1 enzyme activity expressed in U / g at the erythrocyte level is 177.84 ± 51.96 U / g Hb and 117.75 ± 40.51 U / g Hb for the cases and the controls respectively, these results show an increase in GPx1 expression in thyroid cancer cells compared to healthy cells. It should be confirmed by further studies.

Key words: thyroid cancer, erythrocyte glutathione peroxidase, papillary cancer, west Algeria

Résumé

Le cancer de la thyroïde est le cancer du système endocrinien le plus répandu. En Algérie, il est en nette augmentation. Les enzymes glutathion peroxydase (GPx) font partie du système de protection contre les dommages oxydatifs, et sont fortement exprimées au niveau de la thyroïde. Ces enzymes jouent un rôle primordial dans la glande thyroïde en neutralisant le peroxyde d'hydrogène généré massivement lors de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cette étude est consacrée à l'activité de la GPx érythrocytaire chez les patients atteints de cancer de la thyroïde dans l'ouest algérien. La population d'étude est à prédominance féminine. Le cancer thyroïdien est de type papillaire.

La mesure de l'activité de la GPx érythrocytaire, exprimée en U / g Hb est de $177,84 \pm 51,96$ U / g Hb et $117,75 \pm 40,51$ U / g Hb pour les cas et les témoins respectivement. Ces résultats montrent une augmentation de l'expression de la GPx1 chez les cancéreux par rapport aux témoins qu'il conviendrait de confirmer par des études ultérieures.

Mots clés : cancer de la thyroïde, glutathion peroxydase érythrocytaire, cancer papillaire, ouest algérien.

المخلص

سرطان الغدة الدرقية هو أكثر أنواع سرطان الغدد الصماء شيوعًا، يتزايد بشكل واضح في الجزائر. إنزيمات الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) هي جزء من نظام الحماية ضد التلف التأكسدي، كما أنها مضادات للأكسدة ومؤشرات للسرطان. تلعب هذه الإنزيمات دورًا حيويًا في الغدة الدرقية عن طريق تحييد بيروكسيد الهيدروجين المتولد بشكل كبير أثناء توليف هرمونات الغدة الدرقية. هذه الدراسة التي أجريتها مكرسة لدراسة نشاط بروتين الجلوتاثيون بيروكسيداز 1 المتواجد في الدم عند مرضى سرطان الغدة الدرقية في الغرب الجزائري، العينة المدروسة متكونة من أغلبية نسائية. سرطان الغدة الدرقية موضوع الدراسة هو النوع الحليمي.

قياس نشاط إنزيم GPx 1 المعبر عنه بـ U / g على مستوى كريات الدم الحمراء هو 177.84 ± 51.96 U / g Hb و 117.75 ± 40.51 U / g Hb للحالات المريضة و الأشخاص السليمين على التوالي، تظهر هذه النتائج زيادة في نشاط GPx1 في خلايا سرطان الغدة الدرقية مقارنة بالخلايا السليمة، هذه النتائج يجب تأكيدها من خلال إجراء دراسات أخرى.

الكلمات المفتاحية: سرطان الغدة الدرقية، جلوتاثيون 1، سرطان حليمي، الغرب الجزائري