



Les cancers de la thyroïde et l'exposition aux facteurs environnementaux

Catherine Ory

► To cite this version:

Catherine Ory. Les cancers de la thyroïde et l'exposition aux facteurs environnementaux : Modèles in vitro 3D humains pour l'évaluation des risques de carcinogenèse thyroïdienne après exposition à des facteurs environnementaux. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2023, 22, pp.27-28. anses-04540404

HAL Id: anses-04540404

<https://anses.hal.science/anses-04540404>

Submitted on 15 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les cancers de la thyroïde et l'exposition aux facteurs environnementaux

Modèles *in vitro* 3D humains pour l'évaluation des risques de carcinogénèse thyroïdienne après exposition à des facteurs environnementaux

Catherine ORY, CEA Fontenay-aux-Roses

Étude de faisabilité (en cours depuis 2019) –
Financement : 49.972 € – Contact :
catherine.ory@cea.fr

Mots-clés : thyroïde humaine normale, organoïdes, rayonnement ionisant, perturbateur endocrinien, dose-effet, faibles doses, cancers et pathologies thyroïdiennes

Les cancers de la thyroïde sont à 80% des carcinomes papillaires ou PTC⁶⁸ dont la fréquence augmente dans le monde depuis une quarantaine d'années⁶⁹. Cette augmentation s'explique majoritairement par l'évolution des pratiques de diagnostic (échographie à ultrasons, biopsie à l'aiguille fine et techniques d'analyse histologique) qui permet la détection de cancers de petites tailles (quelques millimètres à 1 centimètre). Néanmoins, depuis une quinzaine d'années des études épidémiologiques rapportent également une augmentation de la fréquence des PTC de taille supérieure au cm, qui ne peut pas être expliquée par le sur-diagnostic et suggérerait l'effet de facteurs environnementaux favorisant le développement de ces cancers.

Les rayonnements ionisants

L'exposition aux rayonnements ionisants (RI) pendant l'enfance à une dose reçue à la thyroïde d'au moins 50 milligray (mGy)⁷⁰ est le seul facteur de risque avéré pour les cancers de la thyroïde. L'exposition de la thyroïde peut

se produire lors d'une radiothérapie ou d'un diagnostic par imagerie médicale, ou par contamination par les iodes radioactifs suite à un accident nucléaire (Tchernobyl, Fukushima). Les doses varient de quelques mGy à plusieurs dizaines de Gy en fonction du contexte d'exposition. Les lésions de l'ADN à l'origine des cancers sont induites proportionnellement à la dose. Aux faibles doses si des cancers radioinduits se développent, leur fréquence est trop faible pour se distinguer significativement, par des approches statistiques d'épidémiologie, du bruit de fond des cancers spontanés qui augmentent quand la population vieillit. Il n'est pas possible à ce jour de répondre aux interrogations sociétales concernant l'effet des faibles doses de RI sur la santé publique.

Les perturbateurs endocriniens

La contribution d'une substance chimique pour le développement de pathologies dans un contexte d'exposition environnementale peut être difficile à évaluer notamment en raison de l'exposition simultanée à plusieurs substances. Une littérature croissante décrit les effets de pesticides, plastifiants ou retardateurs de flamme sur la physiologie thyroïdienne et suggèrent qu'ils pourraient être associés au développement de pathologies. Aucune étude n'a permis pour l'instant de confirmer une augmentation du risque de cancers de la thyroïde associée à l'exposition à des perturbateurs endocriniens (PE).

Le projet de recherche : NormThyr3D

L'objectif du projet est de valider des modèles *in vitro* 3D de tissu thyroïdien humain normal mimant au mieux la physiologie du tissu. Comme la physiologie et la carcinogénèse thyroïdienne sont différentes chez l'homme et les rongeurs, ces modèles sont indispensables pour analyser les effets de stress suspectés d'être associés au développement de pathologies thyroïdiennes chez l'homme. Dans un premier temps ces modèles seront utilisés pour comparer la

⁶⁸ De l'anglais, « *Papillary Thyroid Carcinoma* ».

⁶⁹ *Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study*, Miranda-Filho A et al., Lancet Diabetes Endocrinol.

⁷⁰ Le Gray (Gy) est l'unité de dose de rayonnement absorbée par la matière. 1Gy = 1 joule d'énergie absorbée par kilogramme de matière (1 J/kg).

réponse cellulaire à des doses de RI connues pour induire des cancers, à la réponse aux faibles doses.

Méthodologie

Les modèles sont développés en collaboration avec les anathomopathologistes A. Al Ghuzlan (Institut Gustave Roussy, Villejuif) et S. Lassale (Hopital Pasteur, Nice). Le tissu normal est prélevé si possible après une thyroïdectomie pour un cancer. Un premier modèle consiste à maintenir en culture des fragments de tissu thyroïdien (cultures organotypiques). Le deuxième modèle est dérivé des thyrocytes, les cellules majoritaires de la thyroïde à l'origine des PTC qui sont alors isolés du tissu et ensemencés dans du matrigel (Corning). En s'aggrégeant et en proliférant, ils s'organisent en follicule thyroïdien (thyrosphères), une structure sphérique creuse contenant de la thyroglobuline (TG), le précurseur des hormones thyroïdiennes.

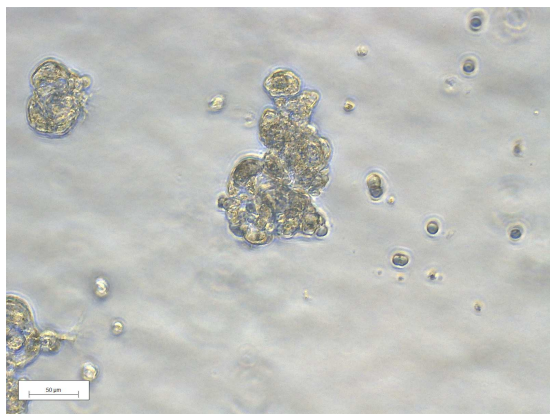


Illustration 11 : Thyrosphères, 15 jours de culture (microscopie photonique)

L'optimisation des conditions de culture consiste à faire varier des paramètres comme la concentration des facteurs de croissance dans le milieu de culture, la densité cellulaire et le pourcentage de gel pour les thyrosphères, et à favoriser l'oxygénation du tissu pour les cultures organotypiques.

La validation des modèles repose sur le maintien de l'organisation tissulaire (culture

organotypique) ou folliculaire (thyrosphères) au cours du temps (microscopie photonique, techniques d'histologie et immunomarquages). Les modèles doivent également garder la capacité à synthétiser comme *in vivo* la Thyroxine (T4) en réponse à la Thyroïdostimuline (dosage et immunomarquage).

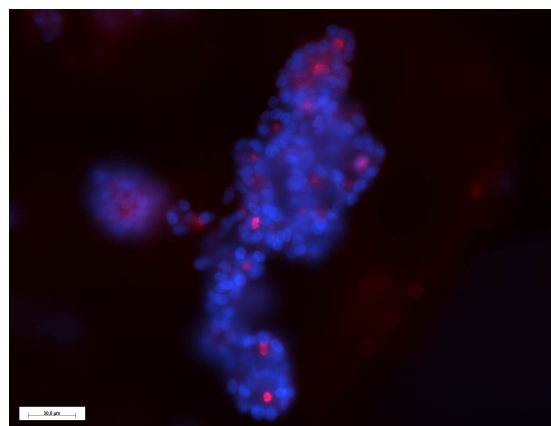


Illustration 12 : Thyrosphères analysées par immunomarquage, après 15 jours de culture (Bleu : noyaux des thyrocytes – Rouge : T4 dans les lumens des follicules)

Résultats préliminaires

Nous devons encore valider l'oxygénation des cultures organotypiques par ajout d'HEMOXCell (Hemarina), une hémoglobine de vers marins, dans le milieu de culture. Nous disposons maintenant d'un protocole permettant d'obtenir des thyrosphères qui expriment notamment la TG et synthétisent de la T4 après trois semaines de culture. Ce modèle est maintenant utilisé pour tester la réponse des thyrocytes à une exposition aux RI. L'évaluation du maintien des thyrosphères sur des temps plus longs est en cours.