



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: 2311

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Cancer colorectal et hormones thyroïdiennes : un état des arts

Présenté par

Gautier HENKY

Soutenu le 14.11.2024 devant le jury constitué de

Maxime LEHMANN , Président

Michelina PLATEROTI, Directeur de thèse

Marcella DE GIORGI et Céline LORETH, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

« Comment remercier autant de gens qui ont participé de près ou de loin à ce mémoire, celles qui m'ont accompagné tout au long de mes études, qui ont eu un impact sur mon parcours et qui ont concouru à faire de moi qui je suis aujourd'hui ? Comment vous remercier en si peu de mots ? »

Ceci est la question qui me tourmente alors que je regarde cette page blanche. Cette page que je tenais à écrire juste avant l'impression définitive de ce travail.

Je n'ai pas pour habitude de rédiger de belles phrases grandiloquentes, je m'en excuse, vous allez devoir vous contenter d'un simple mais sincère : MERCI.

Je tenais tout de même à saluer les membres du jury qui ont bien volontiers accepté d'évaluer ce travail. Monsieur LEHMANN, Madame DE GIORGI, Madame LORETH, je suis fier de vous présenter ce mémoire, j'espère qu'il vous plaira.

Merci également à Madame PLATEROTI, ma directrice de thèse. Vous m'avez enseigné la méthode scientifique et ça a eu un impact significatif tant dans mes études que dans mon quotidien. Je retiendrai une phrase qui m'a positivement marqué lorsque je vous ai présenté mon premier mémoire de fin de stage : « La science ce n'est pas de la poésie ».

Ensuite, comment pourrais-je ne pas remercier les copains. Les copains de l'Amicale tout d'abord. Mes années passées à la fac de Pharma, à trainer à la K'fet, à participer activement à la vie étudiante resteront gravées longtemps dans ma mémoire. J'y ai rencontré des profils divers, parfois atypiques, mais avec vous les copains, j'ai vécu de très belles années, merci.

En chemin j'ai croisé la route de ma marraine de faluche que je salue et que je remercie de m'avoir offert un groupe d'amis tous un peu bizarres mais que je suis fier d'appeler « la famille d'Amour ». Mention spéciale pour mon fillot et ma fillote, je suis fier de vous !

Le Wilfred club, constitué de personnalités faisant partie de mes amis les plus proches, vous me manquez, et je garde un souvenir ému quand je pense aux bêtises que nous avons faites ensemble et à celle que nous ferons encore. Merci à vous les copains.

Et enfin merci à ma famille de m'avoir encouragé à faire des études longues. Votre soutien et votre bienveillance ont toujours été un moteur dans ma vie (même si je suis du genre paresseux c'est vrai, donc un moteur lent dirons-nous). Je dédicace donc ce travail à tous les membres de ma famille, ceux qui ne sont plus là, ceux que j'ai perdu de vue, et ceux qui me soutiennent au quotidien.

A tous, merci.

Table des matières

Liste des abréviations.....	6
Liste des figures.....	7
INTRODUCTION :.....	9
I. Le cancer colorectal.....	11
I.1 Physiologie du côlon.....	11
I.2 Développement du cancer colorectal.....	13
I.2.1 Les altérations de l'ADN intervenant dans la carcinogénese.....	15
I.2.2 Les mutations inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeurs.....	17
I.2.3 les mutations activatrices ou entraînant la surexpression d'oncogènes.....	21
I.2.4 Les origines génétiques du cancer colorectal.....	25
I.2.5 La classification moléculaire des cancers colorectaux.....	27
I.3 Traitements du CCR.....	31
II. Les hormones thyroïdiennes et les récepteurs aux hormones thyroïdiennes.....	37
II.1 Physiologie thyroïdienne.....	39
II.2 Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes.....	43
II.3 Effets extranucléaires de l'hormone thyroïdienne.....	47
III. Effet des hormones thyroïdiennes dans le cancer colorectal.....	51
III.1 Etat de la connaissance de l'effet de l'hormone thyroïdienne sur les cancers.....	51
III.1.1 Epidémiologie.....	53
III.1.2 Biologie moléculaire.....	57
III.2 Effets de l'hormone thyroïdienne dans le cancer colorectal : épidémiologie.....	63
III.3 Effets de l'hormone thyroïdienne sur le cancer colorectal : biologie moléculaire.....	65
III.3.1 Les effets nucléaires : hormone thyroïdienne et récepteur TR α 1.....	65
III.3.2 Les effets extranucléaires : hormone thyroïdienne et intégrine.....	71
CONCLUSION :.....	73
BIBLIOGRAPHIE.....	76

Liste des abréviations

CCR : Cancer colorectal

CSI : Cellules souches intestinales

TR : Récepteur de l'hormone thyroïdienne

T3 : Triiodothyronine

T4 : Tétraiodothyronine

MIT : Monoiodothyrosine

DIT : Diiodothyrosine

TSH : Thyréostimuline

TRH : Thyrotropin releasing hormone / hormone thyrotrope

MMR : Mismatch repair / réparation d'erreur de mésappariement

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

CMS : Consensus molecular subtypes / sous types moléculaires consensuels

Liste des figures

Figure 1 : Séquence adénome-carcinome

Figure 2 : Voie Wnt/ β -caténine canonique

Figure 3 : Activation de p53 et régulation du cycle cellulaire

Figure 4 : Voie TGF β

Figure 5 : Voie EGFR/MAPK

Figure 6 : Voie PI3K AKT

Figure 7 : Synthèse des hormones thyroïdiennes

Figure 8 : Isoformes des récepteurs des hormones thyroïdiennes et sites de liaison à l'ADN

Tableau 1 : Récapitulatif des mutations les plus couramment observées dans le cancer colorectal

Tableau 2 : Récapitulatif des principales caractéristiques du classement CMS

INTRODUCTION :

Le cancer colorectal (CCR) fait partie des cancers les plus courants. En effet, d'après les données fournies par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) (1), en 2022 il s'agissait du troisième cancer le plus fréquent dans la population mondiale, derrière le cancer du poumon et du sein. En termes de mortalité, le CCR est la seconde cause de décès par cancer. Derrière l'Asie, l'Europe est le continent où l'incidence est la plus élevée. En France métropolitaine, il s'agit du deuxième cancer le plus courant chez les femmes (derrière le cancer du sein) et du troisième plus courant chez les hommes (derrière le cancer du poumon et de la prostate) (1). Avec plus de 21 000 décès en 2022, il s'agit de la deuxième cause de décès par cancer la plus fréquente tous sexes confondus (1). Selon un rapport relayé sur le site Santé Publique France (2), depuis 2010 l'incidence du CCR reste stable tandis que sa mortalité diminue légèrement d'environ 1,5% chaque année chez les hommes. Selon un rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS), le CCR est causé dans 70 à 80% des cas par des mutations d'origine sporadique tandis que les composantes génétiques et familiales n'en représentent que 20 à 30% (3). La grande majorité des cas d'origine génétique est due à une mutation du gène *APC* qui joue un rôle important dans la régulation de la voie Wnt/ β -caténine impliquée dans le renouvellement de l'épithélium intestinal (4). Pour les 80% des cas d'origines sporadiques, un des facteurs de risque principaux est l'âge. Cependant la grande partie des facteurs de risque identifiés sont liés au mode de vie : tabagisme, sédentarité, inactivité physique, surpoids et obésité, consommation excessive de viande rouge, consommation trop faible de fibres végétales, consommation excessive d'alcool (5). En effet, environ 21% des CCR chez les plus de 30 ans seraient attribuables à la consommation d'alcool (6). Depuis les années 1990 on observe une légère diminution de la mortalité causée par le CCR en France. L'enjeu de santé publique majeur lié à ce cancer est le dépistage car, comme dans de nombreux autres cancers, une prise en charge précoce des cancers améliore les chances de guérison des patients. Il peut être détecté à un stade pré-cancéreux grâce à la recherche de sang occulte dans les selles. Ce dépistage est organisé en France pour toutes les personnes de 50 à 74 ans. Si le dépistage est positif, ces personnes se verront proposer une coloscopie pour rechercher la présence de polypes responsables dans la majorité des cas du développement du CCR (5).

I. Le cancer colorectal

I.1 Physiologie du côlon

Afin de bien cerner le développement du cancer colorectal, il est important de présenter la physiologie et l'histologie colique. L'épithélium intestinal a pour rôles principaux l'absorption de nutriments (intestin grêle) ainsi que la résorption de l'eau et des électrolytes conduisant à la dessiccation du bol fécal (colon) (7). L'épithélium est constitué d'une monocouche cellulaire organisée en protubérances appelées villosités ainsi que des invaginations appelées cryptes de Lieberkühn dans l'intestin grêle. Le côlon possède des structures glandulaires appelées également cryptes, il est toutefois dépourvu de villosités structures typique de l'intestin grêle (7,8). Il s'agit d'un tissu ayant une capacité de renouvellement tout au long de la vie d'un individu. Ce renouvellement particulièrement rapide (5 à 8 jours) est permis par la présence de cellules souches au fond des cryptes (8). C'est à partir de ces cellules souches intestinales distinguables par l'expression de marqueurs de cellules souches adultes comme le leucine-rich repeat G protein-coupled receptor 5 (Lgr5) (9), que se développent les différentes cellules constituant l'épithélium. Le traçage de lignées cellulaires épithéliales (10) a permis de montrer que toutes les cellules de cet épithélium sont générées à partir des cellules souches situées au fond des cryptes et que les progéniteurs migrent vers le haut des cryptes en suivant un processus de différenciation de telle sorte qu'une fois arrivées en haut des cryptes ou le long des villosités, les cellules sont pleinement différenciées. Ces cellules sont reconnaissables par l'expression de marqueurs de cellules épithéliales comme la molécule d'adhésion de cellule épithéliale (EpCAM) (11) ainsi que de marqueurs spécifiques d'enzymes entérocytaires comme la saccharase-isomaltase. Arrivées en haut des cryptes coliques ou des villosités, les cellules entament leur programme d'apoptose, se détachent de l'épithélium et sont éliminées dans la lumière intestinale (9,12). Il est important de noter également la plasticité de ce tissu. En effet, il existe plusieurs types de cellules souches qui sont appelées cellules souches « facultatives » ou « de réserve », ne proliférant qu'en cas de lésion tissulaire (13) et permettant de palier à une déplétion des cellules souches intestinales qui expriment le marqueur Lgr5. Ce processus d'homéostasie est

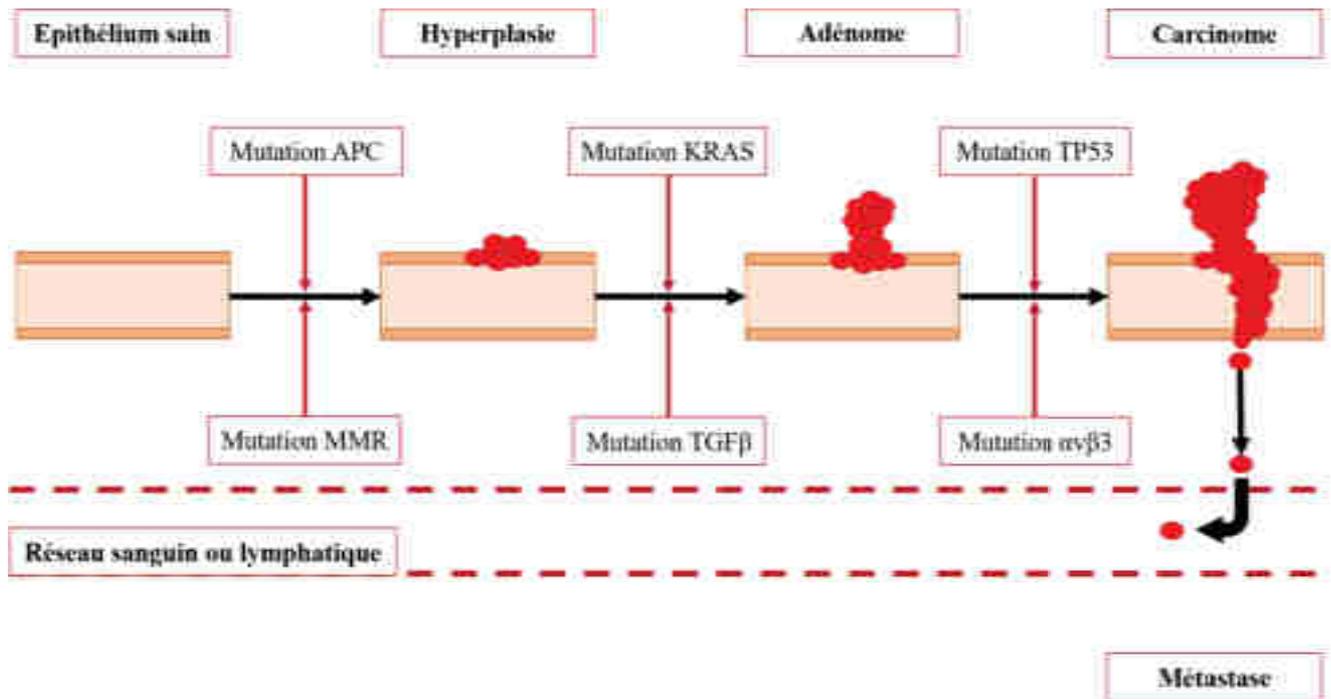


Figure 1 : séquence adénome – carcinome

Figure originale inspirée par la publication de F. De Palma et al : The molecular hallmarks of the serrated pathway in colorectal cancer.

Cette figure décrit la séquence adénome – carcinome passant d'un épithélium intestinal sain à un carcinome métastatique par l'accumulation progressive de mutations. Les mutations représentées ainsi que leur ordre d'acquisition dans le temps est variable, ainsi, bien que la mutation APC soit précoce dans le développement tumoral, elle n'est pas toujours présente ni acquise dans les premiers stades de la pathologie.

finement régulé par des voies de signalisation cellulaire dont la voie Wnt, et la voie Notch (14). La voie Wnt canonique est une voie régulant, entre autres, la prolifération cellulaire et le maintien du caractère souche des cellules souches intestinales (15) par le biais de la β -caténine. La β -caténine agit en co-facteur qui peut activer les facteurs de transcriptions de la famille des facteurs cellulaires-T (Tcf) aboutissant à la transcription de gènes spécifiques de prolifération comme *CCND1*, l'oncogène *c-MYC*, de gènes pro-inflammatoires comme *MMP7*, ou encore le gène marqueur des cellules souches intestinales *LGR5* (15). Un dérèglement du fin équilibre de signalisation des processus de prolifération et de différenciation peut entraîner des dysfonctionnements homéostatiques et conduire à des pathologies telles que le cancer.

I.2 Développement du cancer colorectal

Le développement du cancer colorectal se fait en suivant une chronologie spécifique. Dans la majorité des cas il se développe à partir d'un polype d'origine épithéliale. On appelle ce phénomène la séquence adénome-carcinome (voir Figure 1) (16). Elle se produit à partir d'amas cellulaires glandulaires hyperplasiques et dysplasiques provenant des cryptes appelés polypes ou adénomes. L'hyperplasie est définie comme étant une prolifération anormale des cellules. La dysplasie est quant à elle l'observation de phénotypes cellulaires anormaux au sein d'un tissu. Ces polypes sont considérés comme bénins, cependant, on estime que 15% des polypes acquièrent la capacité de passer à une forme maligne appelée carcinome. Nous le détaillerons plus tard, cette transformation se fait par accumulation progressive de mutations donnant aux cellules tumorales un avantage sélectif pour une réplication plus rapide, une meilleure survie ou encore des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire. De plus, elles peuvent acquérir la faculté de rompre les barrières biologiques telles que la membrane basale dans laquelle cette tumeur était confinée, ainsi que la capacité d'envahir la lamina propria afin d'avoir un accès à la circulation sanguine et lymphatique (16). A ce stade, certaines cellules du carcinome peuvent se désolidariser de la tumeur, rejoindre le flux sanguin et être transportées dans un tissu ou organe différent du côlon et former une nouvelle colonie au détriment des tissus sains, c'est le stade métastatique.

Les mutations s'acquièrent à la suite de dommages, d'erreurs de réparations ou d'erreurs de réplication de l'ADN. Les erreurs de réplication sont très courantes, environ une pour un million de paires de bases répliquées. Cependant, il existe un système de correction de ces erreurs par le biais du système MMR (MisMatch Repair) (17) faisant intervenir, entre autres, des protéines de reconnaissance des erreurs (MLH1, MSH2), des exonucléases ainsi que des ADN polymérases (Pol III). En revanche, il se peut que certaines erreurs persistent, le taux d'erreurs échappant au système MMR est estimé à une sur dix milliards de paires de bases (18). Il se peut que ces mutations se produisent sur des séquences codantes de l'ADN et, par des mécanismes de type insertion, délétion ou de décalage de cadre de lecture, modifient la séquence de codons résultants. Certaines nouvelles séquences peuvent conférer un avantage sélectif aux cellules mutées en termes de survie et de prolifération et peuvent être transmises à leur descendance. Nous allons détailler les altérations génomiques les plus couramment observées dans le cancer colorectal.

I.2.1 Les altérations de l'ADN intervenant dans la carcinogénèse

Le cancer colorectal est généralement décrit comme possédant deux étiologies. Une origine génétique héréditaire comme dans le cas des syndromes de Lynch également appelé Cancer Colorectal Héréditaire Sans Polypose (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer HNPCC) ainsi qu'une origine sporadique due à une ou plusieurs mutations favorisant le développement du CCR. Les cancers colorectaux héréditaires comptent pour environ 5-10 % des CCR totaux (19). Les plus courants sont les HNPCC ainsi que le syndrome FAP (Polypose Adénomateuse Familiale) (19,20).

La grande majorité des mutations sporadiques impliquées dans le développement du cancer colorectal se retrouvent sur des gènes particuliers régissant les mécanismes de survie, de prolifération et de migration cellulaire appelés les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes. Nous allons détailler ci-dessous les plus couramment observés.

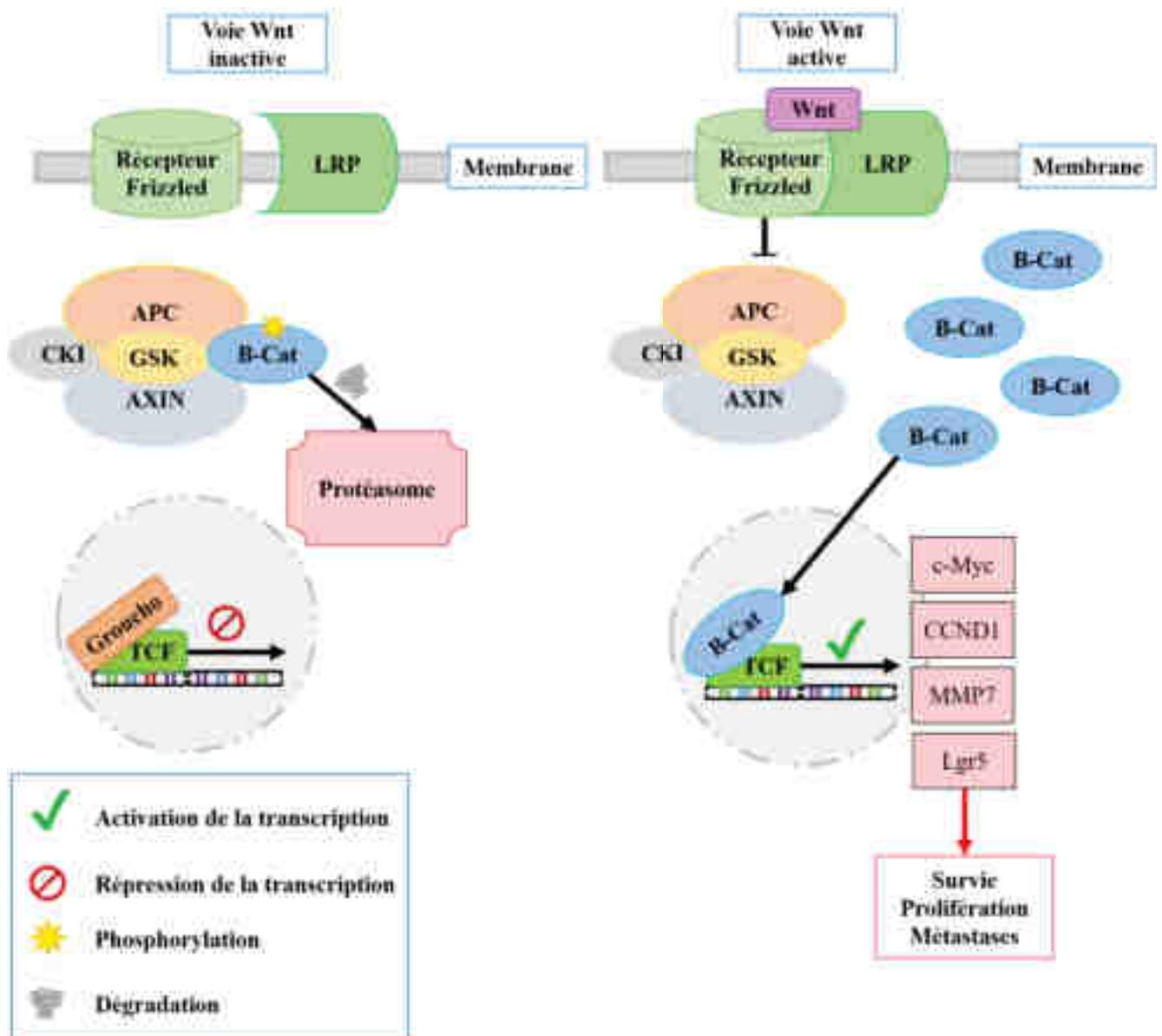


Figure 2 : voie Wnt/β-caténine canonique

Réalisation originale inspirée de la publication de Y. Zhang et al : Targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway in cancer

La figure décrit à gauche la voie Wnt/β-caténine dans son état inactif. Dans cet état, la protéine APC et son complexe de régulation de la β-caténine réprime la β-caténine en l'adressant au protéasome. La seconde partie de la figure décrit la voie Wnt/β-caténine dans son état actif. En présence du ligand Wnt, le récepteur forme un dimère avec le corécepteur LRP. Cette dimérisation provoque l'inhibition du complexe de régulation de la β-caténine. Ceci conduit à l'augmentation de la β-caténine cytoplasmique et sa translocation dans le noyau cellulaire. La β-caténine peut alors remplacer les cofacteurs inhibiteurs des TCF tels que Groucho et activer la transcription des gènes cibles de la voie Wnt/β-caténine.

I.2.2 Les mutations inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeurs jouent un rôle important dans la régulation de la prolifération cellulaire et le processus d'apoptose. En effet, leur transcription abouti à la production de protéines inhibitrices du cycle cellulaire ou initiatrices de l'apoptose et permet de limiter une prolifération anormale des cellules. Cependant, si le gène est muté et rend les protéines non fonctionnelles, la cellule perd le contrôle de sa prolifération, elle devient alors hyperproliférative. Les gènes les plus couramment mutés dans les observations de CCR sont les gène *APC*, *TP53*, *TGF β R2*, *SMAD4* et *PTEN* (21,22)

Gène *APC* et voie Wnt/ β -caténine : La voie Wnt/ β -caténine (voir Figure 2) est essentielle pour l'homéostasie intestinale mais elle est également liée à l'apparition de CCR (23,24). Dans la majorité des cancers colorectaux, la première mutation à apparaître lors de l'initiation de la tumorigénèse est la mutation du gène *APC*. Cette mutation provoque le dysfonctionnement de la protéine APC qui ne peut plus se lier à la β -caténine cytoplasmique ce qui fait que la dégradation de cette protéine n'est plus assurée (25). Ce manque de dégradation provoque une augmentation de la stabilisation de la β -caténine intracellulaire augmentant de fait la transcription de gènes cibles de la voie Wnt/ β -caténine impliqués dans la prolifération tels que les gènes *c-MYC* (26), *CCND1* (27), la survie comme le gène *ABCBI*, l'angiogenèse avec le gène *VEGF* (28) ainsi que des gènes favorisant la migration cellulaire comme le *MMP7* par exemple (29,30).

Gène *TP53* et contrôle du cycle cellulaire : La mutation *TP53* est observée dans environ 35 à 55 % des CCR. Elle est fréquemment due à une mutation faux-sens du gène *TP53* combinée à une délétion chromosomique 17p éliminant le second allèle *TP53* (22). La protéine p53 est une protéine clé de la régulation du cycle cellulaire. Elle est impliquée à plusieurs étapes et notamment aux transitions G1/S et G2/M (voir Figure 3) (31,32). Cette protéine peut être activée par différents facteurs dont des dommages à l'ADN par le biais de la protéine ATM. L'activation de la protéine

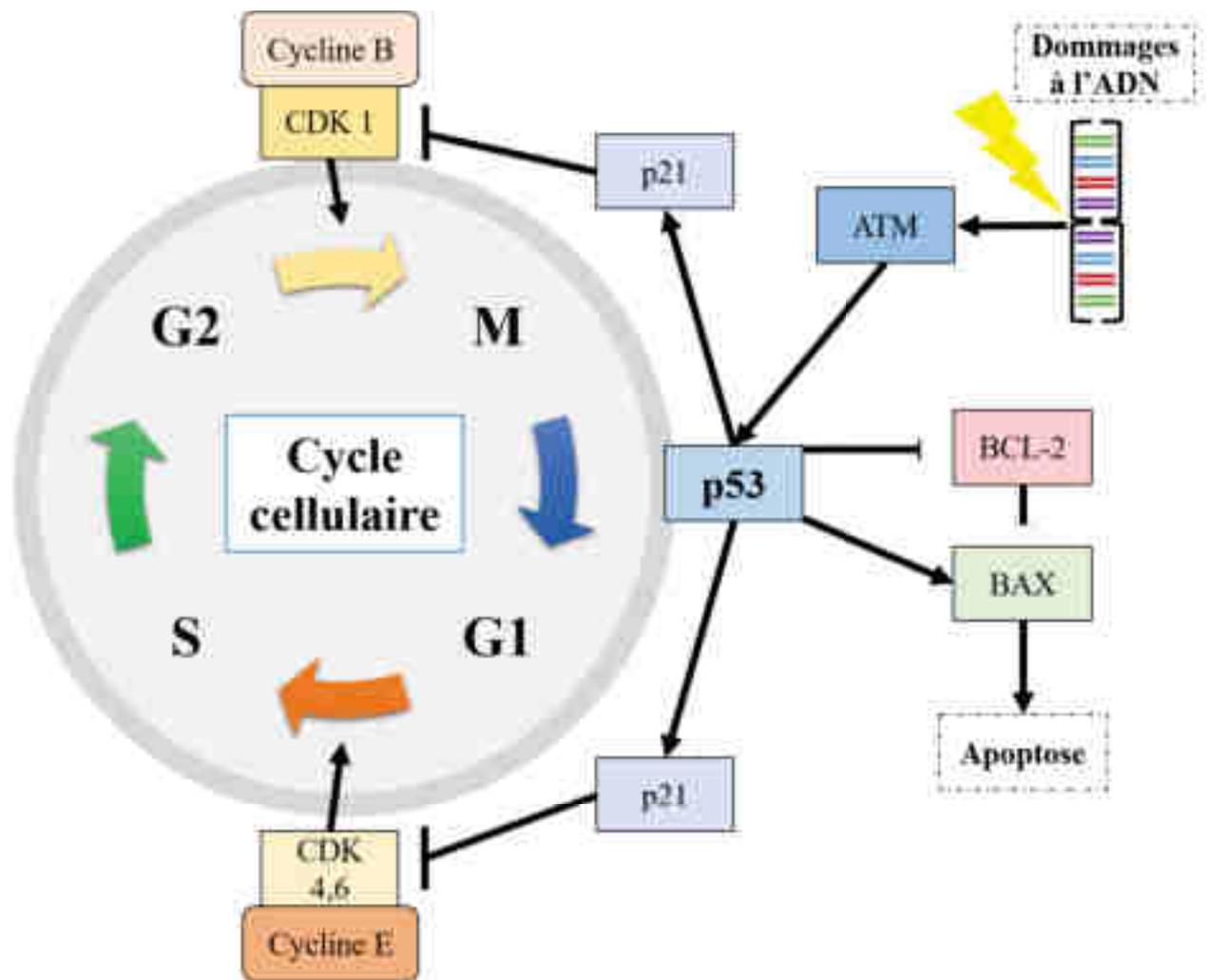


Figure 3 : Activation de p53 et régulation du cycle cellulaire

Figure originale inspirée de la publication de P.I. Velho et al : Novel Targeted Agents in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Cette figure représente la régulation du cycle cellulaire par la protéine p53.

Cette protéine peut être activée suite à un dommage à l'ADN par l'intermédiaire de la protéine ATM. La p53 a un effet cytotatique en inhibant le cycle cellulaire aux transitions G1/S et G2/M. Elle a également un effet pro-apoptotique par l'intermédiaire de la protéine BAX.

p53 a un effet cytostatique à travers l'inhibition du complexe Cycline-Cycline Dépendante Kinase et ainsi une suspension du cycle cellulaire (32). La mutation du gène *TP53* inactive la protéine p53 provoquant la perte de régulation du complexe Cycline-CDK entraînant une transcription non contrôlée de gènes pro-prolifération. La protéine p53 est également une protéine clé de l'activation de l'apoptose, son inactivation provoque aussi une augmentation de la survie cellulaire (31).

Gènes *TGFβR2*, *SMAD4* et voie TGFβ: Les mutations *TGFβR2* et *SMAD4* sont observées dans respectivement 25% et 15% des CCR (21). Ces mutations touchent la voie de signalisation du TGFβ par le biais de ses récepteurs serine-thréonine kinase TGFβR1 et TGFβR2 (voir Figure 4). L'activation de TGFβR1 et TGFβR2 provoque une hétérotétramérisation de ces récepteurs (33). Cette activation va permettre la phosphorylation des protéines SMAD2 et SMAD3. Les SMAD2 et SMAD3 (SMAD-R) phosphorylées vont pouvoir former un complexe avec le SMAD4 (Co-SMAD) au sein du noyau cellulaire. Ce complexe peut se lier aux éléments de liaisons du TGFβ de l'ADN. Ces éléments de liaisons se situent dans des régions promotrices de gènes de survie et de prolifération tels que *c-MYC* et *c-JUN* (33–35). La liaison du complexe SMAD à ces promoteurs est inhibitrice et va donc inactiver la transcription de ces gènes. De plus, le complexe SMAD possède des éléments de liaisons activateurs de la transcription de gènes tels que *CDNK1A* codant pour des protéines inhibitrices des kinases cycline-dépendantes (CDKI) (33,36). L'activation de cette voie conduit à la limitation de la prolifération, et de la survie cellulaire. La mutation de *TGFβR2* est retrouvée dans 90 % des tumeurs possédant des instabilités microsatellitaires (21,22). Cette instabilité conduit à des mutations de type insertion ou délétion au sein de microsatellites présents dans le gène. Ces mutations rendent le récepteur TGFβR2 inactif, inactivant de ce fait la voie de signalisation sous-jacente. La mutation *SMAD4* a pour conséquence d'inactiver la protéine SMAD4 (37). Cette inactivation entraîne l'incapacité de former le complexe nucléaire SMAD4-SMAD2/3 rendant impossible la régulation des gènes cibles. Les mutations *SMAD2* et *SMAD3* existent également et ont un effet similaire mais elles sont cependant moins courantes (21,37).

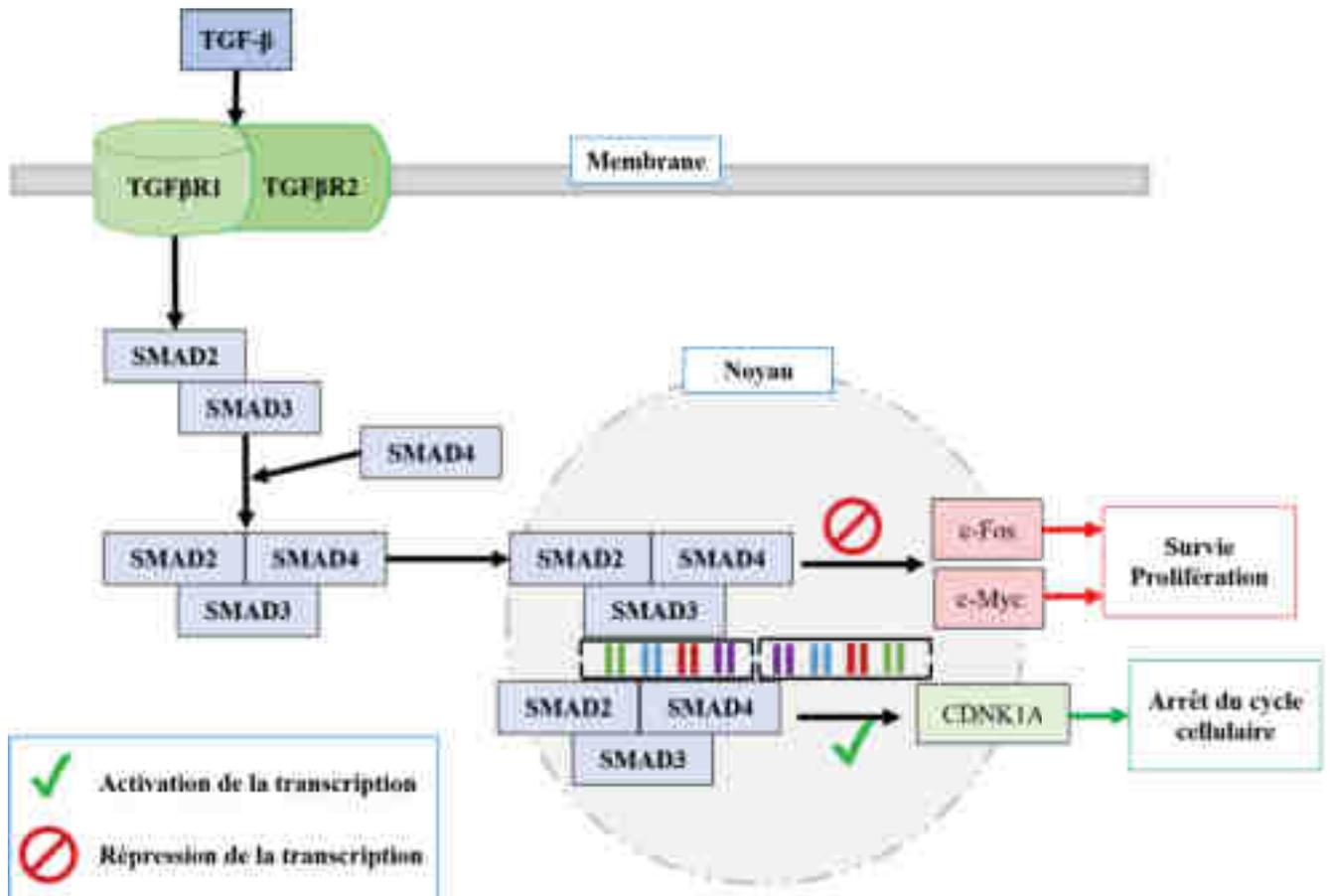


Figure 4 : Voie TGF-β

Figure originale inspirée de la publication de P. Dandan et al : Targeting TGF-β signal transduction for fibrosis and cancer therapy

Cette figure représente l'activation de la voie de signalisation SMAD suite à l'activation du récepteur au facteur de croissance tumorale bêta (TGF-β). Cette activation permet la phosphorylation du complexe SMAD2 et SMAD3 (SMAD-R) permettant à son tour le recrutement du SMAD4 (Co-SMAD). Ce complexe peut se lier à des éléments de liaison de l'ADN permettant la transcription de gènes tels que le CDKN1A et réprimant celles de gènes tels que c-Fos et c-Myc. Ceci à pour conséquence de favoriser l'arrêt du cycle cellulaire et de diminuer la capacité de prolifération et de survie cellulaire.

Les mutations du système de réparation des erreurs de réplication : Les mutations sporadiques du système MMR sont relativement rares dans le CCR (21). Cependant, ce système est tout de même défectueux dans 15 % des CCR (38). Les observations du profil de méthylation des gènes dans des tumeurs ont permis de mettre en évidence l'hyperméthylation d'îlots CpG présents dans les gènes du système MMR et notamment le gène *MLH1* (39). Cette hyperméthylation conduit à la répression du gène ce qui induit un défaut de production de la protéine MLH1 indispensable au fonctionnement du système MMR.

I.2.3 les mutations activatrices ou entraînant la surexpression d'oncogènes

Les oncogènes sont des gènes intervenants dans la régulation positive du cycle cellulaire, de la prolifération ou de la survie cellulaire. Physiologiquement, ils sont finement régulés afin d'éviter une hyperprolifération ainsi que la survie de cellules possédant un phénotype anormal. Dans le contexte pathologique du cancer, la mutation de ces gènes procure un avantage sélectif aux cellules tumorales grâce à une augmentation de leur expression et/ou par la perte de leur régulation.

Gènes de la voie EGFR MAPK : Les mutations de la voie MAPK (Mitogen-Associated Protein Kinase) (voir Figure 5) les plus courantes dans le CCR sont les mutations des gènes *KRAS* et *BRAF* (21,22). Cette voie est activée en réponse d'un récepteur aux facteurs de croissance à activité tyrosine kinase, l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), à la liaison de son ligand. Cette liaison entraîne une cascade de phosphorylation RAS, RAF, MEK, ERK qui va activer diverses protéines impliquées dans la transcription des gènes cibles de cette voie que sont, entre autres, *c-FOS*, *c-JUN* et les gènes des cyclines impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire (21,22,40).

La mutation du gène *KRAS* (codant pour l'isoforme K-RAS) est observée dans 35-45 % des CCR (21). Cette mutation entraîne l'activité constitutive de la protéine, provoquant une suractivation en aval de la voie de signalisation et à terme l'augmentation de la transcription des gènes de survie et de prolifération (40,41). La mutation *BRAF* est observée dans 8-12 % des CCR (21). Elle permet

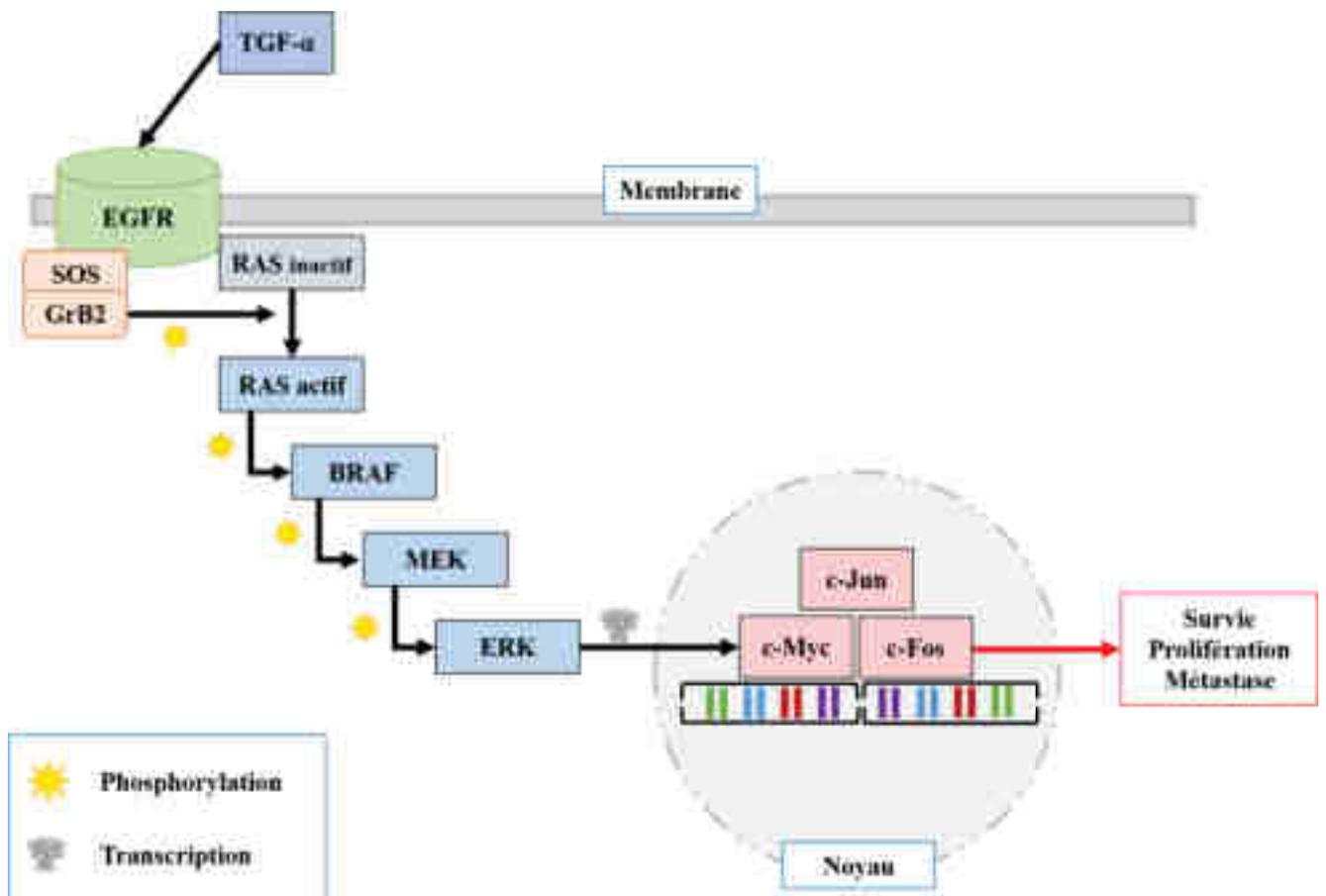


Figure 5 : Voie EGFR/MAPK

Figure originale inspirée de la publication de M. Hao et al : Which patients are prone to suffer liver metastasis? A review of risk factors of metachronous liver metastasis of colorectal cancer

Cette figure représente la cascade de phosphorylation de la voie des MAPK suite à l'activation du récepteur au facteur de croissance épidermique. Cette cascade abouti à l'activation de la transcription de gènes pro-tumoraux tels que c-Jun, c-Mc et c-Fos.

également l'activation constitutive de la protéine B-RAF, l'effet est similaire à la mutation de *KRAS*.

Plus rare encore, il existe une mutation du gène *EGFR* par amplification du gène (21). Ceci a pour effet de surexprimer le récepteur EGFR et augmenter ainsi la signalisation de cette voie.

Gènes PI3KCA et PTEN : Les mutations de la voie PI3K-AKT les plus couramment observées dans le CCR sont la mutation du gène *PI3KCA* et du gène *PTEN* (21,22). La voie PI3K-AKT (voir Figure 6) est activée par la liaison d'un récepteur tyrosine kinase à un facteur de croissance (l'insuline par exemple). Cette activation entraîne la phosphorylation de la protéine PI3K qui va permettre la phosphorylation du PIP2 en PIP3, phosphorylant à son tour la protéine PDK1 qui phosphoryle ensuite la protéine AKT (42). La protéine AKT activée inhibe la protéine FOXO ayant une action inhibitrice de la prolifération et de la survie cellulaire (43), ainsi que la protéine TSC 1/2 qui inhibe l'activité de la protéine mTORC1 impliquée dans la promotion de la synthèse protéique ainsi que dans l'inhibition de l'autophagie (43). En d'autres termes, l'activation de la protéine AKT induit une diminution de la faculté d'autophagie, une augmentation de la survie ainsi que de la prolifération cellulaire (44).

La mutation *PI3KCA* est observée dans 15-25 % des CCR (21,22). Cette mutation impacte la sous unité catalytique p110 α de la protéine PI3K et a pour effet d'augmenter son activité kinase. Cette augmentation d'activité produit plus de PIP3 en conséquence de quoi, l'activité de la protéine AKT est augmentée (44).

La mutation *PTEN* est observée dans 10-15 % des CCR (21,22). Cette mutation inactive l'activité phosphatase de la protéine *PTEN* qui ne peut alors plus limiter l'activation de la protéine AKT par la limitation du PIP3 intracellulaire (44).

Il est important de noter que la protéine K-RAS peut également activer cette voie de signalisation par l'activation de la protéine PI3K et qu'une mutation du gène *KRAS* peut également influencer sur cette voie de signalisation (45).

Ici encore la liste des mutations présentée n'est pas exhaustive mais donne un aperçu de la complexité de cette pathologie de par le nombre de mutations possibles et le fait que plusieurs combinaisons de mutations différentes sont observables. Au stade de carcinome, la tumeur peut continuer à accumuler des mutations dont notamment des mutations lui permettant d'envahir les tissus

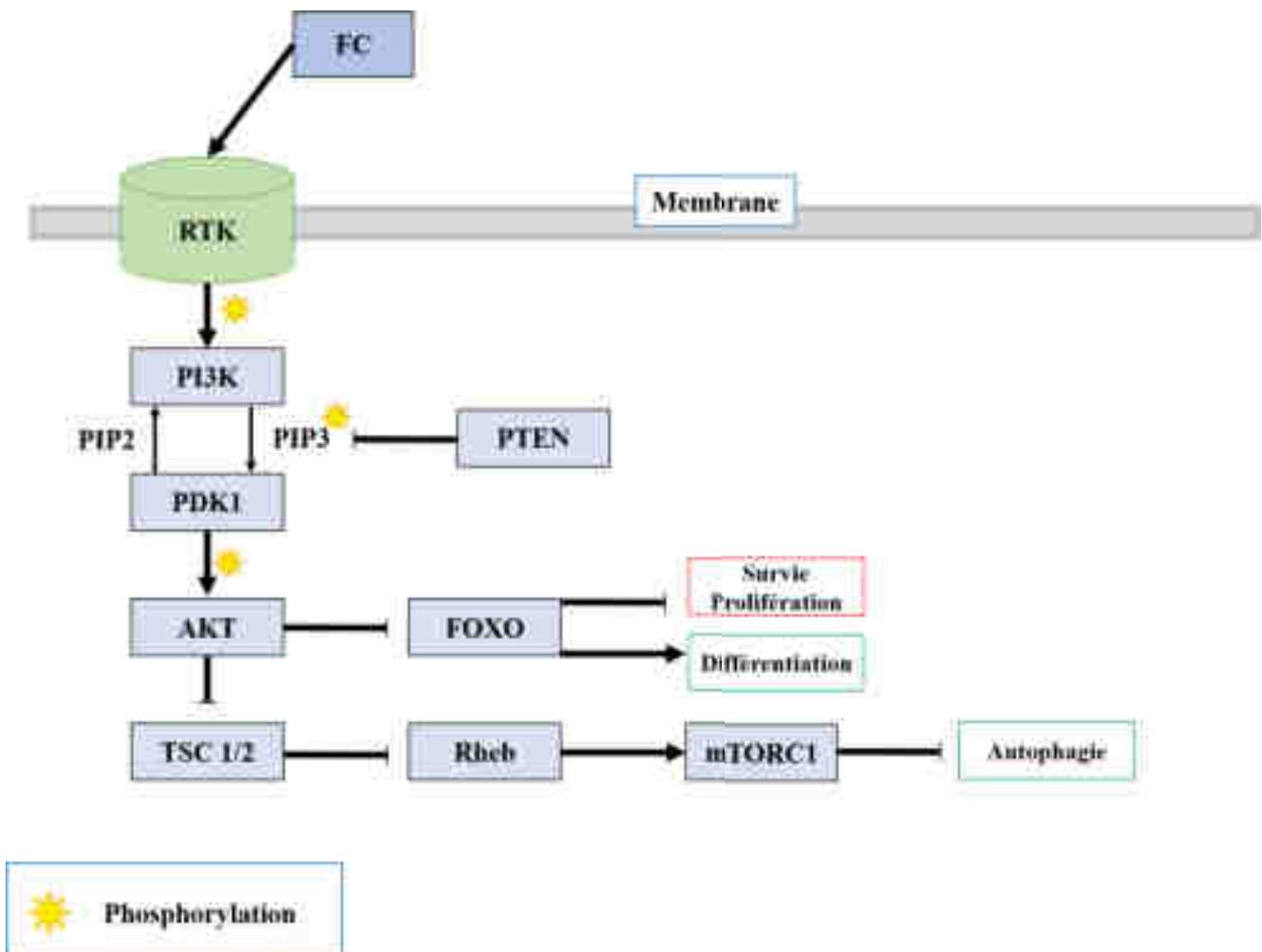


Figure 6 : Voie PI3K AKT

Figure originale inspirée de la publication de Iksen et al : Targeting the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Lung Cancer: An Update Regarding Potential Drugs and Natural Products

La figure représente l'activation de la voie PI3K – AKT suite à la liaison d'un récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) à un ligand de type facteur de croissance (FC). Cette activation entraîne une cascade de phosphorylation aboutissant à la phosphorylation de la protéine kinase B (AKT). L'AKT activée inhibe les protéines FOXO et TSC 1/2 réprimant leurs signalisations respectives ce qui conduit à une diminution de la capacité d'autophagie et de l'engagement vers la différenciation au profit de la survie et de la prolifération cellulaire.

périphériques comme l'activation de métallopeptidase, la sécrétion de facteurs de croissance vasculaire et enfin la perte de protéines de jonction intercellulaires permettant à certaines cellules de se désolidariser de la tumeur primaire, de rejoindre la circulation sanguine ou lymphatique et de former des métastases.

I.2.4 Les origines génétiques du cancer colorectal

Il existe une deuxième étiologie, comptant pour 10-20% des cancers colorectaux, il s'agit de l'étiologie génétique ou héréditaire. Le syndrome de Lynch, par exemple, est causé par une mutation des gènes codants pour les protéines du système MMR. Le plus fréquemment il s'agit des gènes *MSH2* ou *MLH1* (21). Ces mutations entraînent une perte de fonction du système de réparation des erreurs de réplifications provoquant un phénomène d'instabilité des microsatellites (MSI) (38). Les microsatellites sont de courtes séquences de 1 à 6 nucléotides répétées de nombreuses fois situées dans le génome. De par leur répétitivité, les erreurs de réplifications sont plus fréquentes dans leurs séquences. Un défaut dans le système MMR peut engendrer l'accumulation d'erreurs de réplification des microsatellites. Les microsatellites sont présents dans de nombreux gènes, dont des gènes suppresseurs de tumeurs tels *TGFBR2*, qui est fréquemment muté (38,46). La perte des gènes suppresseurs de tumeurs combinée aux défauts de réparation des erreurs de réplifications conduit à un profil d'évolution rapide de la tumeur des patients atteints de ce syndrome.

Le syndrome FAP quant à lui est caractérisé par une mutation de type décalage du cadre de lecture ou une mutation non-sens du gène suppresseur de tumeurs *APC* conduisant à la production d'une protéine tronquée et donc inactive (47). La perte d'activité de la protéine APC entraîne des répercussions importantes sur la transcription des gènes cibles de la voie Wnt – β -caténine impliqués notamment dans la prolifération et la survie cellulaire (15,47). Les patients atteints de ce syndrome développent un nombre conséquent de polypes augmentant de fait le risque de développement d'un carcinome.

Il existe d'autres syndromes héréditaires touchant d'autres gènes tels que *PTEN* ou *MYH* favorisant la survenue de CCR (21,22) mais nous ne les détaillerons pas dans ce mémoire.

Mutation	Voie de signalisation	Type	Fréquence
<i>APC</i>	Wnt/ β -caténine	Suppresseur de tumeur	85%
<i>TP53</i>	p53 - cycle cellulaire	Suppresseur de tumeur	35 - 55%
<i>TGFβR2</i>	TGF β	Suppresseur de tumeur	25%
<i>SMAD4</i>	TGF β	Suppresseur de tumeur	15%
Hyperméthylation <i>MLH1</i>	Système de réparation de l'ADN	Suppresseur de tumeur	15%
<i>PTEN</i>	PI3K-AKT	Suppresseur de tumeur	10 - 15%
<i>KRAS</i>	EGFR/MAPK	Oncogène	35 - 45%
<i>PI3KCA</i>	PI3K-AKT	Oncogène	15 - 25%
<i>BRAF</i>	EGFR/MAPK	Oncogène	8 - 12%

Tableau 1 : Récapitulatif des mutations le plus couramment observées dans le cancer colorectal

Tableau récapitulatif des paragraphes 1.2.2 et 1.2.3. Ce tableau résume les principales mutations observées dans le cadre du cancer colorectal. Les mutations sur les gènes du type suppresseur de tumeur sont des mutations inactivatrices. Les mutations portant sur les gènes du type oncogène sont des mutations activatrices ou suractivatrices.

Ainsi, le cancer colorectal est une maladie complexe présentant des tumeurs d'origines, de génotypes et de phénotypes variés, évoluant dans le temps, ce qui est un facteur majeur de la difficulté d'étude et de prise en charge de cette pathologie.

I.2.5 La classification moléculaire des cancers colorectaux

La classification CMS (Consensus Molecular Subtypes), ou classification Consensuelle des Sous-types Moléculaires, est un outil récent de classification des différents cancers colorectaux qui a pour but de regrouper les tumeurs en fonction de leurs caractéristiques biologiques, génétiques et épigénétiques (48) afin de faciliter la translation de ces caractéristiques en stratégie clinique. Cette classification se base sur un consensus défini par six équipes de recherches différentes travaillant sur des données moléculaires de CCR de cohortes différentes (49).

Il en résulte quatre sous-types moléculaires :

Le sous-type CMS1 (MSI Immunologique) :

Le sous-type CMS1 représente 14% des CCR et regroupe des cancers avec les caractéristiques suivantes : ils sont peu ou pas différenciés, ils possèdent une forte instabilité microsatellitaire (MSI élevé), ont une déficience de réparation des mésappariements de l'ADN, sont fortement mutés et sont associées à un phénotype hyperméthylateur au niveau des îlots CpG. On retrouve fréquemment la mutation du gène *BRAF*. De plus, ces tumeurs sont caractérisées par de fortes infiltrations lymphocytaires de type lymphocyte T cytotoxiques CD8+, lymphocyte T auxiliaire CD4 et lymphocytes natural killer. Ils sont également représentés par une forte activation des voies d'échappement à la réponse immunitaire. La localisation de ce type de tumeur se trouve préférentiellement dans le côlon proximal. Le pronostic est bon en l'absence de métastases (survie sans récurrence), cependant il est mauvais au stade métastatique de la tumeur (survie après rechute). Les tumeurs des patients atteints du syndrome de Lynch font partie de ce sous-type.

Type de CMS	Différenciation	MSI	SCNA	Fréquence
CMS1	-	+	-	14%
CMS2	+	-	+	37%
CMS3	+	-	-	13%
CMS4	-	-	+	23%

Tableau 2 : Récapitulatif des principales caractéristiques du classement CMS.

Tableau récapitulatif du paragraphe 1.2.5. Ce tableau compile les principales caractéristiques qui ont permis d'établir la classification CMS. La caractéristique de différenciation fait référence à l'état de différenciation des cellules tumorales (mésenchymateuses ou épithéliales par exemple). Un « - » signifie que les cellules sont peu différenciées. La caractéristique MSI (MicroSatellite Instability) fait référence à la stabilité des microsatellites. Un « + » signifie que les cellules sont sujettes aux instabilités microsatellites. La caractéristique SCNA (Somatic Copy Number Alteration) fait référence à une altération des chromosomes (aneuploïdie). Un « + » signifie que les cellules possèdent des altérations de type aneuploïdie.

Le sous-type CMS2 (Canonique) :

Le sous-type CMS2 représente 37% des CCR et regroupe des cancers avec les caractéristiques suivantes : ils sont de type épithélial, sont dépourvus d'instabilités microsatellites, ils sont dits stables (MSS), mais possèdent cependant une instabilité chromosomique. Il en résulte une altération importante dans le nombre de copies des gènes (SCNA Somatic Copy Number Altération). On y retrouve un nombre augmenté de copies d'oncogènes et un nombre réduit de gènes suppresseurs de tumeurs. Les voies WNT et MYC sont surrégulées, ces deux voies étant impliquées dans le processus de la carcinogénèse, ainsi qu'une surexpression de l'EGFR. Enfin, on ne retrouve que très peu d'expression de gènes lymphocytaires et myéloïdes ce qui démontre une faible capacité immunogène de ce type de tumeurs. La localisation la plus courante est au niveau du côlon distal.

Le sous-type CMS3 (Métabolique) :

Le sous-type CMS3 représente 13% des CCR et regroupe des cancers avec les caractéristiques suivantes : ils sont également de type épithélial, MSS dans 90% des cas, MSI dans les 10% autres, et un faible taux de SCNA. On retrouve fréquemment des mutations du gène *KRAS* ainsi que des marques d'adaptation métabolique. On ne retrouve que très peu d'expression de gènes lymphocytaires et myéloïdes ce qui démontre également une faible capacité immunogène de ce type de tumeurs. On retrouve ces tumeurs de manière équivalente dans le côlon proximal et distal.

Le sous-type CMS4 (Mésenchymateux) :

Le sous-type CMS4 représente 23% des CCR et regroupe des cancers avec les caractéristiques suivantes : ils sont de type mésenchymateux, peu différenciés, MSS et associés à un fort taux de SCNA. Ils se caractérisent par une activation des voies TGF- β et VEGF. Ces voies sont impliquées dans la transition épithélio-mésenchymateuse de ce type de tumeurs. On observe des marqueurs d'origine lymphocytaire mais également des indices d'immunosuppression. De plus, ils sont associés à une forte concentration de fibroblastes favorisant l'inflammation de la zone tumorale et favorisant l'angiogénèse. On retrouve ces tumeurs principalement au niveau du côlon distal. Il s'agit du sous-type ayant le plus mauvais pronostic.

Il reste 13% de tumeurs qui ne peuvent pas être classées selon ces critères en raison de caractéristiques mixtes pouvant être assimilées à plusieurs sous-types. Ceci peut être expliqué par une hétérogénéité intra-tumorale ou à un phénotype de transition d'un sous-type à un autre.

Cet outil est relativement récent (2015) et a pour vocation d'être affiné au cours du temps et des observations cliniques. Cependant on peut dès à présent lui associer une valeur prédictive du pronostic et de l'évolution de la pathologie, ainsi qu'une valeur prédictive de la réponse aux traitements.

I.3 Traitements du CCR

Comme nous l'avons vu précédemment, le cancer colorectal est une maladie complexe et évolutive. La prise en charge pathologique va dépendre de plusieurs facteurs dont : le sous-type et le stade de la tumeur, le degré d'envahissement des tissus périphériques, la présence ou l'absence de métastases, le type de mutations présentes dans les cellules tumorales ainsi que l'état général du patient (50).

Il est important de préciser que plus la pathologie est prise en charge tôt dans le développement du cancer et meilleures sont les chances de guérisons. Ainsi, grâce à la démocratisation du dépistage du CCR il est possible de détecter des lésions cancéreuses très tôt dans la tumorigénèse et de les traiter au mieux.

Au stade de polype (stade 0 et I) une simple exérèse chirurgicale est préconisée. Dans le cas de certains syndromes favorisant le développement de polypes tels que le syndrome FAP, l'ablation d'une partie ou de la totalité du côlon est parfois recommandée (51). L'emploi de chimiothérapie n'est pas indiqué dans ce cas (50). Au stade de carcinome (stade II et III), l'exérèse chirurgicale est indiquée dans la mesure du possible (50). Les tissus périphériques ainsi que les ganglions lymphatiques avoisinants sont également retirés en prévision d'un éventuel envahissement de ces tissus. Dans le cas d'une tumeur trop volumineuse un traitement néoadjuvant peut être instauré afin de réduire le volume de la tumeur

en prévision d'une chirurgie ultérieure. Dans le cas d'une tumeur ayant envahi les ganglions, un traitement adjuvant peut être instauré afin d'éviter le risque de récurrence et de propagation.

Au stade métastatique (stade IV) une chimiothérapie est préconisée d'emblée en association avec une exérèse chirurgicale de la tumeur primaire et des métastases dans la mesure du possible (50). En cas d'échec de la première ligne de chimiothérapie, l'utilisation d'autres anti-cancéreux en combinaison est recommandée. De plus, si les tumeurs présentent des mutations spécifiques, l'utilisation de thérapies ciblées à base d'anticorps monoclonaux peut être employée.

Les protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement du CCR sont les protocoles LV5FU2, FOLFOX et FOLFIRI. Le protocole LV5FU2 est une association de 5-Fluoro-uracile (5-FU) et d'Acide folinique également appelé Leucovorine (LEU) (52). Le 5-FU est un antinéoplasique cytostatique de la famille des antimétabolites analogues des pyrimidines (53). Il agit à deux niveaux, le premier en tant qu'inhibiteur faux substrat de la thymidilate-synthétase, bloquant de fait la méthylation de l'uracile en thymine, ce qui inhibe par conséquent la synthèse de l'ADN. En second il est incorporé à la place de l'uracile dans l'ARN provoquant des erreurs de traduction lors de la synthèse protéique (53). La LEU est quant à elle une molécule permettant d'éviter les déplétions en acides foliques dues aux traitements anti métaboliques. Cependant, cette molécule a également la propriété de stabiliser le complexe du 5-FU avec la thymidilate-synthétase faisant de ce fait une association synergique (54). Le protocole FOLFOX ajoute à cette association de l'Oxaliplatine (OXA) (55). L'OXA est une substance antinéoplasique de la classe des substances dérivées du platine. Son mécanisme d'action n'est pas encore pleinement élucidé cependant, les études montrent que cette molécule interagirait avec l'ADN et formerait des liens inter et intra-brins bloquant ainsi la synthèse de l'ADN. L'association de l'OXA au 5-FU semblerait avoir une action cytotoxique synergique *in vitro* et *in vivo* (56). Le protocole FOLFIRI quant à lui ajoute de l'Irinotecan (IRI) au LV5FU2 (55). Il s'agit d'un inhibiteur de la topoisomérase I de la classe des cytotoxiques. L'inhibition de la topoisomérase I va entraîner un blocage de la réplication de l'ADN et à terme des ruptures double-brins responsables de la mort cellulaire. Des études ont également montré une efficacité plus élevée de l'association FOLFIRI plutôt que le 5-FU seul dans le contexte de cancer

colorectal métastatique (57). On peut également noter l'utilisation de capécitabine combinée à l'oxaliplatine ou à l'irinotecan dans certains protocoles permettant une alternative en cas d'échec ou d'intolérance des autres protocoles. La capécitabine est un antimétabolite analogue du 5-FU (58).

Les thérapies ciblées comprennent généralement le bévacizumab, le cétuximab et l'encorafénib.

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) inhibant la liaison du VEGF à ses récepteurs. Il est utilisé pour inhiber la néoangiogénèse tumorale ainsi que pour faire régresser les vaisseaux tumoraux (59).

Le cétuximab est un anticorps monoclonal anti-EGFR. Son action inhibe la cascade de signalisation RAS-RAF-MEK-ERK ce qui limite la prolifération, la survie et la migration cellulaire. Cependant, la présence de mutations activatrices des protéines RAS ou RAF limitent fortement l'efficacité du cétuximab (60). L'encorafénib est un antinéoplasique inhibiteur des protéines kinases B-RAF. Son action inhibe la cascade de phosphorylation en aval de B-RAF et peut être utilisée en présence de mutations activatrices des protéines RAS et RAF (61).

La grande majorité des essais cliniques actuels se focalisent sur l'amélioration et l'optimisation des protocoles existants en testant de nouvelles combinaisons de chimiothérapies comme par exemple dans cet essai de phase I dans lequel les auteurs étudient l'administration intermittente d'irinotecan, d'oxaliplatine, de 5FU associé à l'acide folinique ainsi que du bévacizumab (62). Dans cette analyse, les auteurs décrivent un profil de toxicité équivalent aux thérapies habituelles associé à des taux de survie sans progression encourageants. D'autres études s'intéressent aux essais sur de nouvelles voies de signalisation comme la voie PIK3CA combinée aux inhibiteurs de la voie Ras (63). Cependant, des récents progrès ont permis d'envisager une nouvelle stratégie thérapeutique : l'emploi de l'immunothérapie. Ce progrès est dû à trois facteurs majeurs, la validation des inhibiteurs de point de contrôle (anti-PD1) par la FDA (Food and Drug Administration), le développement de méthodes de « nouvelle génération de séquençage » (NGS) pour l'identification de mutations tumorales ainsi qu'une découverte importante au sujet des néoantigènes. En effet, il s'agirait de cibles de choix lors de la réponse immunitaire initiée suite aux traitements par inhibiteurs de points de contrôle (64). De plus, des études sont actuellement menées sur l'optimisation des traitements en fonction du sous-type CMS de la tumeur et sa

valeur prédictive sur la réussite du traitement. Il en résulte notamment, des données montrant que l'immunothérapie anti-PD-1 serait plus efficace sur les cancers CMS1 que sur les autres groupes (65,66).

De nouvelles thérapies sont actuellement en cours de développement. Une stratégie consiste en l'élaboration de vecteurs ciblant spécifiquement les cellules tumorales. Ces vecteurs pourraient contenir un produit cytotoxique et le délivrer spécifiquement au sein des cellules tumorales augmentant l'efficacité de la chimiothérapie tout en diminuant les effets indésirables. Par exemple, le laboratoire Transgene développe actuellement un vecteur issu d'une souche virale de la vaccine, dirigé spécifiquement contre les cellules cancéreuses contenant une prodrogue du 5-FU (67,68). Cette thérapie a obtenu des résultats encourageants dans les essais de phase I/IIa dans le traitement des cancers gastrointestinaux (69) et est actuellement en essais cliniques de phase I/IIa dans le cadre du cancer colorectal. De plus, beaucoup de laboratoires sont investis dans le développement de vaccins contre le cancer. Le principe est de créer un vaccin autologue spécifique à chaque patient à l'aide d'éléments spécifiques de la tumeur. Le point critique est de trouver quels éléments spécifiques peuvent être utilisés pour discriminer les cellules tumorales des cellules saines. Certains laboratoires utilisent les néo-antigènes des cellules tumorales pour entraîner les lymphocytes T d'un patient avant de les lui réinjecter. D'autres utilisent des vecteurs viraux contenant des néo-antigènes spécifiques de la tumeur d'un patient qui serviraient à entraîner le système immunitaire *in situ*.

Bien que beaucoup d'efforts soient investis dans le développement de thérapies nouvelles, ces médicaments n'arriveront probablement pas sur le marché avant plusieurs années.

II. Les hormones thyroïdiennes et les récepteurs aux hormones thyroïdiennes

Nous verrons plus tard le lien entre hormone thyroïdienne et cancer colorectal. Mais avant cela, un rappel anatomique et physiologique sur la thyroïde, ses hormones et les récepteurs à cette hormone s'impose.

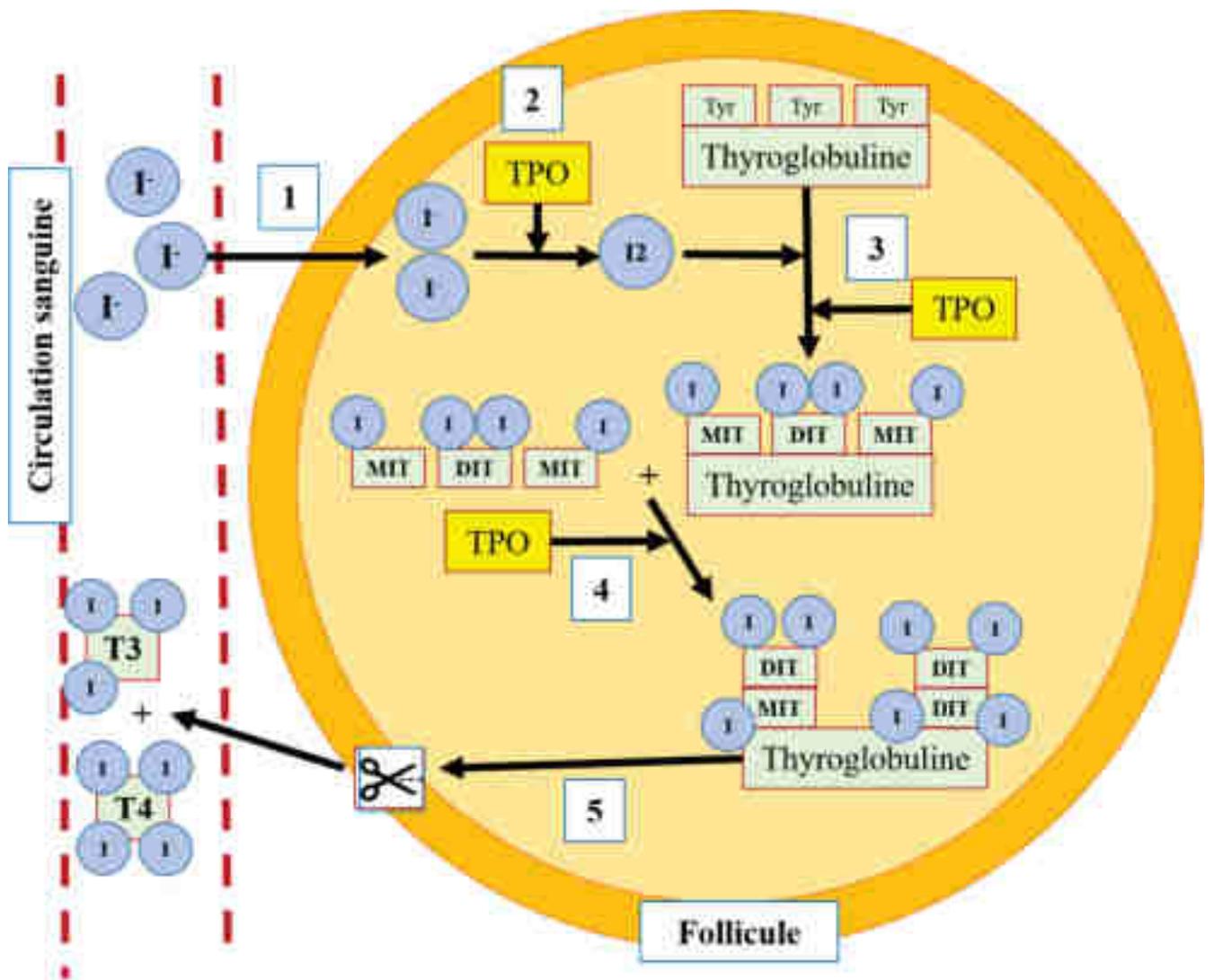


Figure 7 : Synthèse des hormones thyroïdiennes

Figure originale inspirée de la publication de B.K Iyshwarya : *Impact of iodine intake on the pathogenesis of autoimmune thyroid disease in children and adults.* Cette figure représente la synthèse des hormones thyroïdiennes au sein des follicules thyroïdiens .En 1 : recapture des ions iodures (I-) par les symporteurs Na⁺-I- des thyrocytes. En 2 : oxydation des ions iodure (I-) en diiode (I₂) par la thyroxine peroxydase (TPO). En 3 : organification des résidus tyrosine de la thyroglobuline (Tyr) par addition d'atomes d'iodes sous l'action de la thyroxine peroxydase formant des monoiodothyrosines (MIT) et des diiodothyrosines (DIT). En 4 : couplage des monoiodothyrosines avec des diiodothyrosines pour former des 3,5,3'-L-triiodothyronines (T3) ou de deux diiodothyrosines pour former des 3,5,3',5'-L-tetraiodothyronine (T4) En 5 : endocytose de la thyroglobuline et clivage dans le lysosome des thyrocytes permettant la libération des hormones T3 et T4 dans la circulation sanguine.

II.1 Physiologie thyroïdienne

La thyroïde est une glande située au niveau antérieur du cou, enroulée autour des premiers anneaux trachéaux. Cette glande est richement vascularisée par de nombreuses artères thyroïdiennes en provenance des artères carotidiennes, entre autres, et drainée par de nombreuses veines thyroïdiennes ramifiées aux veines jugulaires internes principalement. La glande se compose de deux lobes plus ou moins symétriques, gauche et droit, connectés par un isthme superposé au second anneau trachéal (70,71). Les lobes, de même que l'isthme, contiennent de nombreuses petites alvéoles globulaires appelées les follicules. Les follicules sont les unités fonctionnelles de la thyroïde. Ils sont délimités par un épithélium de cellules appelées les cellules folliculaires ou thyrocytes (72). Les follicules sont le lieu de production des hormones thyroïdiennes. (Voir Figure 7)

La production des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette régulation commence au niveau de l'hypothalamus. Les neurones contenus dans les noyaux paraventriculaires produisent l'hormone thyrotrope (TRH) (73). La TRH est acheminée en direction de l'hypophyse *via* le système porte hypothalamo-hypophysaire. Arrivée dans l'hypophyse, la TRH se lie aux récepteurs de la TRH des cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. Cette liaison entraîne une cascade de signalisation qui aboutit à l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire et l'activation de la protéine kinase C, provoquant la transcription des gènes de l'hormone stimulatrice de la thyroïde (TSH). Cette stimulation va entraîner la libération de TSH dans la circulation sanguine et sa liaison aux récepteurs de la TSH présents sur les thyrocytes. Cette liaison entraîne à son tour la production et la libération des hormones T3 et T4 (73).

Il existe un rétrocontrôle permettant de réguler les niveaux circulants d'hormones thyroïdiennes. Ce rétrocontrôle se fait *via* les hormones T3 et T4. Elles agissent sur l'hypothalamus en diminuant la sécrétion de TRH ainsi que sur l'hypophyse en diminuant à son tour la sécrétion de TSH, il en résulte donc une diminution de la production des hormones T3 et T4 (73).

La lumière des follicules contient le colloïde constitué d'une protéine appelée la thyroglobuline (74). Il s'agit d'une glycoprotéine précurseur des hormones thyroïdiennes produites par les thyrocytes puis stockée dans la lumière du follicule. Lors de la stimulation de la production d'hormone thyroïdienne, l'augmentation de l'activité de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ augmente l'influx des symporteurs $\text{Na}^+\text{-I}^-$ situés au pôle basolatéral des thyrocytes, ce qui a pour effet d'augmenter la recapture des ions iodures présents dans la circulation sanguine (74). Ces ions sont ensuite transportés dans la lumière des follicules. La stimulation de la production de l'hormone induit également l'activation d'une enzyme clé de la production des hormones thyroïdiennes, la Thyroïde Peroxydase (TPO) (74). La TPO permet d'oxyder les ions iodures (I^-) en diiode (I_2). La TPO peut ensuite réaliser une réaction d'organification en liant une molécule de diiode avec les résidus tyrosine de la thyroglobuline. Ceci génère deux types de résidus, des monoiodotyrosines (MIT) n'ayant qu'un seul atome d'iode, et des diiodotyrosines (DIT) possédant deux atomes d'iode. Enfin, la TPO catalyse une réaction de couplage en combinant soit une MIT et une DIT produisant ainsi de la 3,5,3'-L-triiodothyronine (T3) ou deux DIT produisant de la 3,5,3',5'-L-tetraiodothyronine (T4) (74). Ces deux molécules sont les précurseurs des hormones thyroïdiennes circulantes, cependant elles sont toujours liées à la thyroglobuline et stockées dans la lumière du follicule. Il s'agit d'une réserve d'hormones qui peut être mobilisée lors d'une stimulation des thyrocytes. Cette mobilisation se fait par l'endocytose de la thyroglobuline iodée et couplée suivie d'un clivage protéolytique de cette molécule dans le lysosome en MIT, DIT, T3 et T4. La T3 et la T4 vont ensuite pouvoir rejoindre la circulation sanguine. Les MIT et DIT restants sont quant à eux clivés par une déiodinase permettant le recyclage des ions iodures (74).

A leur arrivée dans le système sanguin, la T3 et la T4 sont liées à des protéines de distribution de l'hormone thyroïdienne (THPDs) les transportant dans la circulation sanguine. Les deux THPDs principaux sont la globuline liant la thyroxine (TBG) ainsi que la transthyréine (TTR) (75,76). Ces transporteurs permettent le contrôle de la fraction libre de l'hormone ainsi que la distribution uniforme de cette dernière dans l'organisme. La fraction libre de l'hormone peut entrer dans le cytoplasme des cellules par différents transporteurs membranaires dont les transporteurs d'acide monocarboxylique 8 et 10 (MTC 8-10) (77,78).

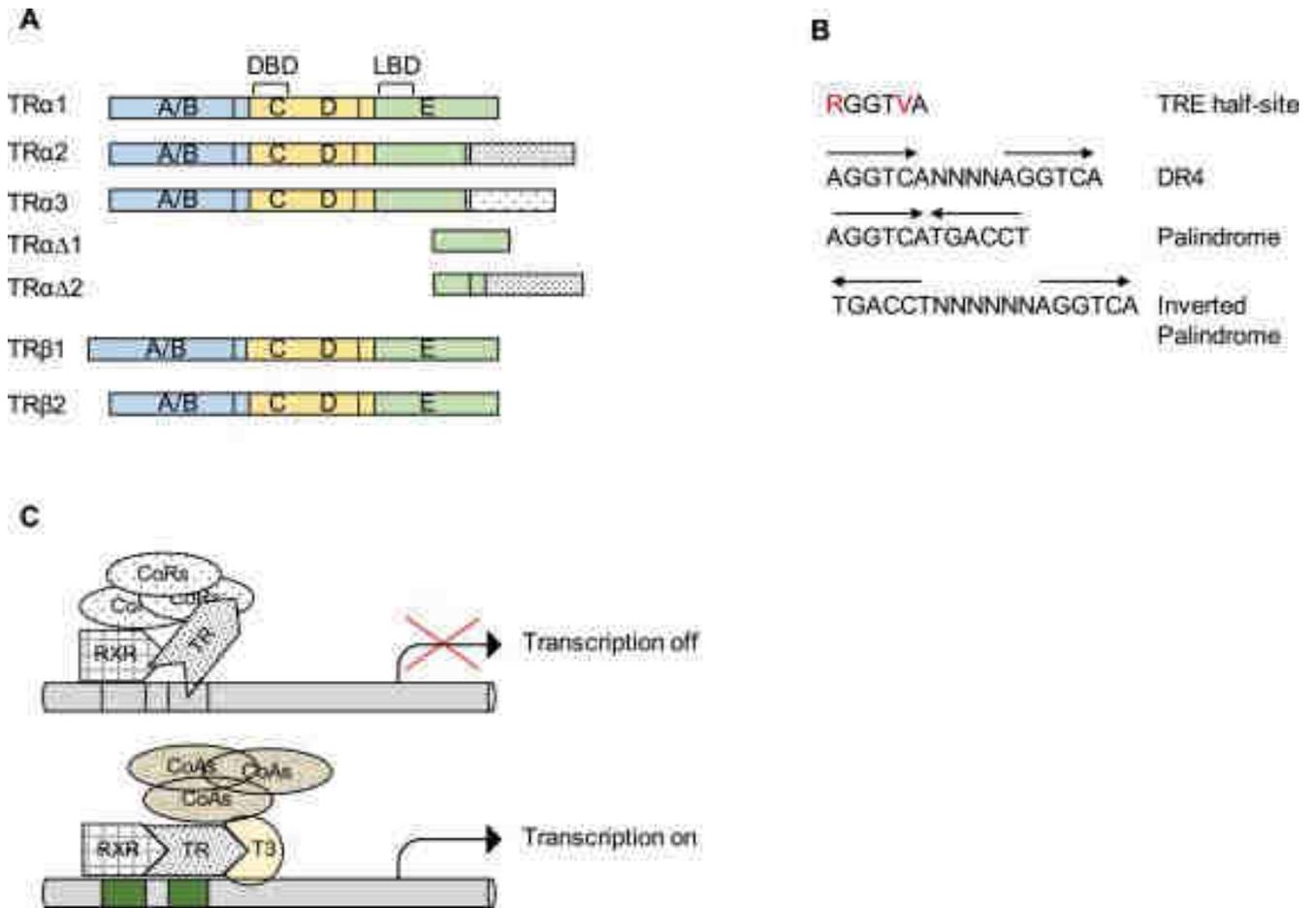


Figure 8 : Isoformes des récepteurs des hormones thyroïdiennes et sites de liaisons à l'ADN

Figure provenant de la publication de M Plateroti et al : *The thyroid hormone nuclear receptors and the Wnt/ β -catenin pathway : An intriguing liaison.*

En A : cette figure représente la structure des différents isoformes du récepteur de l'hormone thyroïdienne. DBD (DNA Binding Domain) signifie site de liaison à l'ADN. LBD (Ligand Binding Domain) signifie de de liaison au ligand. Les TR $\alpha\Delta 1$ et TR $\alpha\Delta 2$ ne possèdent ni site de liaison à l'ADN, ni site de liaison à l'hormone thyroïdienne.

En B : cette figure illustre les séquences d'ADN avec lesquelles interagissent les récepteurs de l'hormone thyroïdienne TRE (Thyroid Response Element). La séquence RGGTVA (R et V étant des nucléotides quelconques) constitue un demi-site du TRE. Cette séquence sera répétée quelque nucléotides plus tard (4 en moyennes) soit dans le même sens, soit en palindrome ou encore en palindrome inversé constituant ainsi un TRE complet permettant la liaison du TR par son DBD.

En C : cette figure représente l'activation d'un récepteur de l'hormone thyroïdienne (TR) par la liaison à la T3 et le recrutement d'un complexe co-activateur (CoAs). Cette interaction entraîne l'activation de la transcription de la séquence d'ADN liée. En l'absence de T3, le récepteur de l'hormone thyroïdienne est réprimé par un complexe co-répresseur (CoRs). Dans cet état, la transcription du gène lié est inactive.

La T4 représente 80% des hormones produites par la thyroïde. Elle est considérée comme le précurseur de la T3 car elle possède une affinité plus faible que la T3 pour ses récepteurs nucléaires (79). De plus, arrivée dans les tissus périphériques, la T4 est convertie en T3. Cette conversion requiert une étape de métabolisation par l'iodothyronine déiodinase 2 (Dio2) qui catalyse l'élimination de l'atome d'iode en 5' de la T4 (80).

Physiologiquement, la T3 est une hormone essentielle qui est impliquée dans des mécanismes variés tels que la prolifération et la différenciation cellulaire, la physiologie cardiaque, musculaire ou du système nerveux, le métabolisme hépatique ou encore le développement embryonnaire (81). Cette variété de fonction est due, en partie, à la diversité de ses récepteurs nucléaires.

II.2 Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes

Les récepteurs de l'hormone thyroïdienne T3 (TR) sont des récepteurs nucléaires agissant en tant que facteurs de transcription (81,82). Les TR sont codés par deux gènes *THRA* (situé sur le chromosome 17) et *THRB* (situé sur le chromosome 3) codant pour différents isoformes protéiques : TR α -1, TR α -2, TR β -1, TR β -2 et TR β -3 mais également d'autres protéines tronquées telles que TR $\Delta\alpha$ -1 ou TR $\Delta\beta$ -3 (83) (Voir Figure 8A). Les récepteurs nucléaires TR comportent des sites de liaison au ligand T3 ainsi que des sites de liaisons à des séquences spécifiques de l'ADN (84) appelés les éléments de réponse aux récepteurs de l'hormone thyroïdienne (TREs). De plus, ils possèdent deux signaux de localisation nucléaires (NLS) impératifs pour leur importation dans le noyau. Ces récepteurs se retrouvent sous forme de monomères, homodimères ou hétérodimères en association avec un récepteur X de rétinoïde (RXR) (85). Ces complexes reconnaissent différents types de TREs. L'élément commun aux TRE est le demi-site comportant l'hexamère AGGTCA. Un TRE est constitué de deux demi-sites. L'arrangement de ces deux demi-sites peut être de type répétition directe (DR4) palindromique soit anti palindromique (86) (Voir Figure 8. B.). Les TREs se trouvent dans les promoteurs des gènes cibles de la T3 (79). Pour un gène activé par la T3, en l'absence de T3, les TR recrutent un complexe corépresseur qui entraîne une répression de la transcription du gène cible (87). Une fois lié à la T3, le TR va pouvoir recruter un complexe d'activation pouvant ainsi initier la

transcription du gène cible par une ARN polymérase (88) (Voir Figure 8 C). L'activité des TR dépend donc de la présence ou non de T3, de son éventuelle dimérisation ainsi que du TRE auquel il est lié. L'effet de cette activation dépend également du type de TR ainsi que de sa localisation.

Nous l'avons dit plus tôt, il existe plusieurs isoformes des TR :

Le récepteur TR α 1 se retrouve majoritairement dans les tissus osseux, cardiaques, musculaires squelettique, gastro-intestinaux et du système nerveux central (89). Il est impliqué dans de nombreux processus physiologiques dont, par exemple, le rythme cardiaque, la température corporelle et la consommation d'énergie (90,91). Il est à noter que ce récepteur est impliqué à plusieurs niveaux dans la régulation de la voie Wnt/ β -caténine canonique dont il permet la transcription de plusieurs facteurs clés dont la β -caténine (92). Il est important de souligner que la transcription du récepteur TR α 1 possède également des éléments de régulation de cette voie de signalisation (93).

Le récepteur TR α 2 est exprimé en majorité dans les tissus cérébraux, hépatiques, testiculaires, adipeux bruns et des muscles squelettiques (89). Il ne possède pas de site de liaison à la T3 et est considéré comme ayant un effet dominant négatif sur le récepteur TR α 1. En effet, il permet de réguler négativement les effets induits par la T3 sur les TRE. Dans cet exemple (94), les auteurs s'intéressent à l'effet du récepteur TR α 2 sur la transcription du gène *Trh*. Ce gène est responsable de la production de thyrotropine (TSH) par les cellules de l'hypothalamus et sa sous-régulation intervient dans le rétrocontrôle de la libération des hormones thyroïdiennes. En condition physiologique, la T3 libérée va activer le récepteur TR α 1 ce qui entraîne une répression du TRE situé dans le promoteur du gène *Trh* entraînant une diminution de la production de TSH. En surexprimant le récepteur TR α 2, les auteurs ont mis en évidence un effet antagoniste sur l'activité du récepteur TR α 1, restituant la transcription du promoteur du gène *Trh* au niveau basal.

Le récepteur TR β 1 est principalement exprimé dans les tissus hépatiques, rénaux et de l'oreille interne. Des expériences d'inactivation spécifiques du gène *Thrb* chez la souris ont permis de mettre en évidence l'implication de ces récepteurs dans le processus de rétrocontrôle négatif de la production de TSH, T4 et T3 (95). Concernant les effets spécifiques à un isotype, les études ont mis en évidence

l'implication du TR β 1 dans la néoglucogénèse, la lipogénèse ainsi que la recapture du cholestérol plasmatique et son catabolisme (96,97).

Le récepteur TR β 2 quant à lui se retrouve en majorité dans les tissus de la rétine, de la cochlée, de l'hypothalamus et de l'hypophyse (98). Il est impliqué dans le développement et la physiologie de l'oreille interne ainsi que de la rétine (99,99).

Les isoformes tronqués du récepteur TR α 1 sont dépourvus d'un ou des deux sites de localisation nucléaires, ils n'ont donc pas d'activité directe sur la transcription nucléaire. En revanche, ils possèdent des signaux de localisation mitochondriale qui leur permettent d'être impliqués dans les effets extranucléaires des hormones thyroïdiennes (100,101).

II.3 Effets extranucléaires de l'hormone thyroïdienne

Les effets extranucléaires de l'hormone thyroïdienne également appelés « non-génomiques » sont définis par les effets des hormones thyroïdiennes T3 et T4 ainsi que leur métabolite la 3,5-diiodo-L-thyronine (T2) qui n'impliquent pas l'activation de la transcription de gènes par la liaison de l'hormone à son récepteur nucléaire.

- **L'intégrine $\alpha_v\beta_3$:**

L'intégrine $\alpha_v\beta_3$ est une protéine faisant partie de la famille des protéines structurales. On trouve ce type de protéines au niveau de la membrane plasmique. Elles agissent essentiellement en tant que régulateurs des interactions intercellulaires et des interactions cellule-matrice extracellulaire (102). La fonction principalement décrite de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ est la reconnaissance ainsi que la liaison aux protéines de la matrice extracellulaire. Des études de cristallographie ont permis de démontrer qu'elle contient également deux sites de liaisons aux hormones thyroïdiennes lui permettant de se lier à la T3 et la T4 (103). Le site de liaison S1 reconnaît exclusivement la T3. Cette liaison entraîne des signaux intracellulaires tels que l'activation de la voie PI3K, provoquant notamment la migration du récepteur TR α 1 du cytoplasme au noyau. Le site de liaison S2 quant à lui, a une affinité plus élevée pour la T4. Cette liaison entraîne une activation des voies MAPK1 et MAPK2 provoquant également

l'internalisation nucléaire du récepteur TR β 1 (104). La liaison de la T4 peut également provoquer l'activation de la protéine kinase D, il en résulte une signalisation pro-angiogénique dépendante du facteur de croissance fibroblastique (bFGF) (103).

- **Les TR Δ :**

TR Δ sont des protéines issues du même ARN messenger que le récepteur TR α 1, cependant, le début de leur traduction prend place dans des triplets AUG internes ce qui entraîne la production de protéines tronquées (105). Il en a été décrit 4 isoformes : p28, p30, p33 et p43 (nomenclature basée sur leur poids moléculaire) mais les rôles de ces protéines ne sont pas encore pleinement compris. On retrouve p28 et p43 au niveau des mitochondries (101). Ces récepteurs sont impliqués dans des processus d'augmentation de la transcription et de production protéique mitochondriale ainsi que dans l'augmentation du rythme métabolique de repos. Ces récepteurs possèdent une forte affinité pour la T3. Plus étonnant, il a été démontré que le récepteur p28 possède une affinité identique pour la T2 (métabolite de la T3) et que l'effet sur l'augmentation du rythme métabolique de repos était tout aussi efficace que la T3 (106) .

- **Effet sur le cytosquelette :**

Des études menées sur des cellules cérébrales ont permis de mettre en évidence la capacité des hormones thyroïdiennes à moduler l'organisation du cytosquelette d'actine. Cet effet a été montré sur des cellules astrocytaires et implique l'hormone T4, l'enzyme déiodinase 2 (DIO2) ainsi que la 3',5',3-triiodothyronine (rT3) (107,108). En outre, la T4 peut entraîner la polymérisation du cytosquelette d'actine. La quantité de T4 est elle-même régulée par l'enzyme DIO2, entraînant la production de T3 et permettant la régulation négative de l'organisation du cytosquelette (109). De manière intéressante, cette régulation négative de la T4 peut être abolie par la rT3 conduisant à l'augmentation de T4 cytoplasmique et une réactivation de la polymérisation du cytosquelette d'actine (107). Le mécanisme exact par lequel la T4 induit la polymérisation du cytosquelette n'a pas encore été pleinement élucidé cependant, il impliquerait un isoforme tronqué du TR α 1, TR Δ α 1. Ce récepteur est dépourvu de signal de localisation nucléaire, et ne

reconnait pas la T3, en revanche, la T4 peut s'y lier. Son activation pourrait entraîner l'activation de la voie PI3K et aboutir à la polymérisation de l'actine (110).

Nous avons donc un aperçu de la complexité des effets des hormones thyroïdiennes, tant dans la diversité de leurs récepteurs que dans le nombre de voies de signalisation impliquées. De plus, bien que la T3 soit l'hormone principale de l'activité nucléaire des hormones thyroïdiennes, les effets non génomiques liés à son précurseur la T4, à son métabolite la T2 ainsi que de son isomère la rT3, sont essentiels en conditions physiologiques et pourraient bien être impliqués dans des mécanismes pathologiques liés au cancer.

III. Effet des hormones thyroïdiennes dans le cancer colorectal

Dans ce paragraphe, nous allons détailler ce qui fait le sujet de cette thèse, à savoir, dans quelle mesure les hormones thyroïdiennes ont un impact sur le cancer colorectal. Commençons par faire un tour d'horizon des études menées sur le sujet dans différents cancers.

III.1 Etat de la connaissance de l'effet de l'hormone thyroïdienne sur les cancers

L'effet de l'hormone thyroïdienne et de ses récepteurs nucléaires TR dans le développement de pathologies cancéreuses est étudié depuis une trentaine d'années. Bien qu'il y ait eu beaucoup de progrès dans la compréhension biochimique du cancer et des hormones thyroïdiennes, leur rôle dans le développement tumoral n'a pas été pleinement élucidé pour le moment. De plus, il existe plusieurs théories mais pas de consensus pour le moment.

Un premier indice de l'impact des hormones thyroïdiennes sur le cancer provient d'études épidémiologiques réalisées au début du XXIème siècle.

III.1.1 Epidémiologie

Une première étude (111) cas-contrôle réalisée chez des patientes atteintes du cancer des ovaires a permis de mettre en évidence que différents paramètres physiopathologiques augmentaient le risque relatif de développer un cancer des ovaires. Les trois paramètres les plus impactants dans cette étude sont la présence de kystes ovariens [Odd Ratio (OR) : 1,3], la présence d'endométriose [OR : 1,7] ainsi que l'hyperthyroïdie [OR: 1,8]. Les auteurs en concluent que l'hyperthyroïdie chez la femme augmente les chances de développer un cancer ovarien. Des résultats similaires ont été obtenus par une autre équipe qui a réalisé une étude cas-contrôle sur des patients atteints du cancer du pancréas (112). D'après leurs résultats, la présence d'un historique d'hyperthyroïdie augmente le risque relatif de cancer du pancréas avec un OR de 2,3.

Cependant, comme il s'agissait d'études rétrospectives basées sur un questionnaire distribué aux patients, les données quantitatives relatives au taux d'hormones circulantes des différents patients n'ont pas été recueillies.

Une étude (113) réalisée chez des patients atteints de cancers prostatiques a montré une corrélation entre un taux élevé de T3 sérique et un stade de tumeur plus avancée. En effet, les 68 patients ont été séparés en trois groupes (bas, modéré et élevé) en fonction du risque représenté par la tumeur. L'équipe de recherche a effectué un dosage sérique de la T3 de chaque patient avant l'instauration de traitements. Bien que les valeurs de T3 n'aient pas excédé les valeurs usuelles, le groupe de patients ayant un cancer à plus haut risque présentait des concentrations sanguines en T3 significativement supérieures aux deux autres groupes. Ces résultats ont été complétés dans une étude ultérieure (114) réalisée par la même équipe cherchant à comparer le taux de T3 sanguin entre des patients atteints de cancers prostatiques, d'hypertrophie bénigne de la prostate et des sujets sains. Les taux de T3 étaient significativement supérieurs chez les patients cancéreux par rapport aux sujets sains. Étonnamment, les patients atteints d'hypertrophie bénigne présentaient un taux de T3 encore supérieur à celui des patients atteints de cancers.

Par la suite, deux études ont eu l'ambition de suivre une population plus large sur un temps plus long dans le but d'observer l'apparition de cancers en fonction du

taux de T3 au cours du temps. La première équipe a suivi une population de 2696 femmes durant un temps moyen de 19,3 ans (115). Leur but était d'observer l'apparition de cancers du sein en fonction du taux de T3 sanguin. Un dosage de TSH et de T3 a été réalisé à l'inclusion des participantes ce qui a permis à l'équipe de recherche de les répartir en quatre quartiles en fonction de leur taux sanguins d'hormones. Au bout de l'étude, les chercheurs ont mis en évidence un risque relatif de développer un cancer du sein de 1,87 chez les femmes du quatrième quartile (possédant un taux de T3 sanguin élevé) par rapport à celles du premier quartile (ayant le taux le plus faible). Plus flagrant encore, en se focalisant chez les femmes en péri/post-ménopause, le risque relatif des femmes du second quartile était de 3,26, pour le troisième quartile de 5,53 et pour le quatrième quartile de 6,87 par rapport à celles du premier quartile. Ils en concluent une augmentation du risque de développement du cancer du sein en fonction des concentrations sériques de T3 et que cette augmentation est dose-dépendante.

La deuxième étude a été réalisée sur une population de plus de 29000 personnes (116). Les chercheurs voulaient observer l'apparition de cancers en fonction du taux de TSH sanguin. Le dosage de la TSH est une mesure indirecte du statut thyroïdien. En effet, si la dose de TSH est en dessous des valeurs usuelles, le système de rétrocontrôle est trop sollicité, le patient est donc considéré comme hyperthyroïdien. *A contrario*, un dosage de TSH au-delà des valeurs usuelles traduit un état d'hypothyroïdie. L'équipe de recherche a réparti les participants en six catégories : une catégorie en hypothyroïdie ($TSH > 3,6 \text{ mU/L}$), trois catégories de personnes euthyroïdiennes dont le dosage de TSH correspond aux valeurs usuelles (le groupe de référence : 0,50-1,4 et deux autres groupes : 1,5-2,4 et 2,5-3,5 mU/L) et deux catégories en hyperthyroïdie dont une considérée comme sub-clinique (0,20-0,49 mU/L) et une catégorie d'hyperthyroïdie franche ($TSH < 0,20 \text{ mU/L}$). Ils ont ensuite observé l'apparition des quatre cancers les plus fréquents, à savoir le cancer du côlon, des poumons, du sein et de la prostate, dans cette population durant 9 ans. Au bout de l'étude, les résultats indiquent à nouveau une corrélation entre l'hyperthyroïdie et le développement de cancers. En effet, le risque relatif tous cancers confondus est de 1,34 pour les sujets en hyperthyroïdie ($TSH < 50 \text{ mU/L}$) par rapports aux sujets euthyroïdiens. Les résultats sont plus évidents pour les cancers du poumon (Hazard Ratio : 2,91) et de la prostate (Hazard Ratio : 2,60). Une fois encore, il a été observé une relation dose-

dépendante entre l'intensité de l'hyperthyroïdie et le risque de développer un cancer.

Pour finir, il est intéressant d'évoquer les études de ces deux équipes (117,118) qui ont analysé le statut hypothyroïdien dans la réponse aux traitements du cancer. Les auteurs de la première étude ont conclu que la survie médiane des patients était significativement supérieure pour les patients hypothyroïdiens (10,1 mois) que pour les patients euthyroïdiens (3,6 mois) dans le cas d'un astrocytome de grade II traité par tamoxifène. Dans la seconde étude les résultats indiquent un risque relatif de décès ou de rechute significativement inférieur pour les patients hypothyroïdiens (HR 0,37) atteints de cancers de la tête et du cou par rapport aux patients avec une thyroïde fonctionnelle. Pour approfondir le sujet, je vous propose la revue de Lars C Moeller et Dagma Führer qui a inspiré ce paragraphe (119).

Bien que toutes les études n'aillent pas dans ce sens, notamment dans le cadre du cancer du foie (120,121), une tendance se dégage de ces différents résultats. Il semblerait que l'hyperthyroïdie agisse en faveur du développement cancéreux.

III.1.2 Biologie moléculaire

Dans ce paragraphe nous allons tenter de faire état des données de biologie moléculaire de l'impact des hormones thyroïdiennes dans différents cancers. Il existe de nombreuses publications traitant de ce sujet, en faisant nos recherches nous avons trouvé des articles se contredisant les uns les autres et faire le tri n'a pas été une mince affaire. Les données les plus fréquemment évoquées sont les suivantes.

L'interaction de la T3 et de la T4 avec l'intégrine $\alpha\beta3$ favorise la progression tumorale. Cette observation est fréquemment citée dans la littérature (122–126). En effet, dans le cadre du cancer pulmonaire, une équipe de chercheurs a mis en évidence la capacité de la T4 à induire la prolifération et l'angiogénèse de cellules cancéreuses issues de cancer du poumon non à petites cellules *in vitro* ainsi que dans des modèles de xénogreffes. Ces effets sont inhibés par l'utilisation de tetrac (un inhibiteur du récepteur $\alpha\beta3$) ainsi que par l'utilisation d'anticorps anti- $\alpha\beta3$. Plus encore, les auteurs ont démontré que les

effets induits par la liaison de la T4 à l'intégrine $\alpha\beta3$ faisaient intervenir la voie des MAP kinases par une inhibition pharmacologique de cette voie ce qui a entraîné le blocage de la prolifération des cellules de cancer du poumon non à petites cellules (123).

Des résultats similaires ont été observés par une autre équipe sur des lignées de gliomes *in vitro*. Selon un protocole similaire, ils ont pu déterminer que la liaison de la T4 au récepteur $\alpha\beta3$ entraîne une augmentation de la prolifération des cellules cancéreuses via la voie des MAP kinases et que cet effet pouvait être inhibé par l'utilisation de tetrac ou d'un anticorps anti- $\alpha\beta3$. Les auteurs ont aussi démontré que la T3 induisait également cet effet (126).

Plus encore, une troisième équipe a démontré que la liaison de la T4 au récepteur $\alpha\beta3$ inhiberait l'apoptose de cellules cancéreuses. Cet effet a été observé sur des cellules de gliomes et impliquerait l'inhibition de l'accumulation nucléaire de la protéine COX 2 ainsi que l'accumulation cytosolique de BCL-XS via l'activation de la kinase ERK1/2 (124). Une fois encore, cet effet est inhibé par l'utilisation de tetrac.

La liaison de T3 et T4 avec le récepteur aux œstrogènes ER α favorise la prolifération tumorale. Cette observation a été faite dans le cadre des cancers pulmonaires et de cancers du sein (127–132). En effet, une première étude a démontré que la supplémentation en T3 induisait la prolifération de cellules de cancer du sein et que cet effet pouvait être supprimé par l'utilisation d'un inhibiteur spécifique du récepteur ER α (ICI 182,780) (128). Une seconde étude a permis de déterminer que la T4 induit l'activation du récepteur ER α via la voie des MAPK (ERK1/2) sur des modèles de cellules de cancer du sein *in vitro*. Cet effet est supprimable par l'addition de tetrac qui inhibe les liaisons des récepteurs membranaires aux hormones thyroïdiennes ainsi que par l'inhibiteur du récepteur ER α (ICI 182,780) et de PD98059 permettant l'inhibition de la phosphorylation de la kinase ERK1/2 (131). Des données similaires ont été observées dans le cadre de l'étude de cellules de carcinome du poumon non à petites cellules exprimant le récepteur ER α . Les auteurs ont pu déterminer que la liaison de T4 et de T3 à l'intégrine $\alpha\beta3$ provoque une augmentation de la prolifération cellulaire via l'activation du récepteur ER α induite par la phosphorylation de l'ERK1/2 (132).

Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes TR sont impliqués à différents niveaux dans les cancers. En effet, l'implication des récepteurs TR dans le développement tumoral a été étudiée dans différents cancers (133–136). Une première étude menée sur des astrocytomes a permis de mettre en lumière un dérèglement de l'expression des TR en fonction du grade de malignité de la tumeur. En effet, ils ont observé une diminution significative de l'expression des récepteurs TR α 1 (P = 0.005) et TR α 2 (P = 0.043) ainsi qu'une augmentation de l'expression du TR β 1 (P = 0.017) entre les tumeurs de grade II et les tumeurs de grade III/IV (133). Les auteurs n'ont toutefois pas déterminé si ce profil d'expression jouait en faveur de la progression tumorale ou non. Des études (134,135) menées sur le cancer du sein permettent de mieux comprendre l'implication des différents isoformes des TR dans le développement de la tumeur. La première équipe a permis de démontrer dans un modèle de souris, développé pour avoir spontanément des tumeurs mammaires, que le récepteur TR β est impliqué dans les mécanismes de suppression de la tumeur. Cette donnée a été confirmée *in vitro* sur une lignée de cellules de cancer du sein (T47D). En effet, la liaison de la T3 au TR β entraînerait une répression de la signalisation de la protéine STAT5. Cette protéine est impliquée dans des mécanismes de prolifération cellulaire et contribuerait à la progression tumorale (137). Une mutation du gène *Thrb* inactivant la liaison à la T3 du récepteur TR β bloque cette répression. Les auteurs en concluent qu'une mutation inactivatrice de TR β promeut l'hyperplasie de cellules mammaires *via* une sur activation de la protéine STAT5 (134). Une autre étude menée sur des échantillons de tumeurs de cancers du poumon non à petites cellules met en évidence des profils de méthylation du gène *THRB* dans 47% des échantillons étudiés. Cependant, aucune association significative avec des paramètres cliniques n'a pu être relevée (136). Une dernière étude sur des échantillons de carcinomes mammaires s'est intéressée à l'expression des récepteurs TR α 1 et TR α 2. Les auteurs observent une corrélation entre le taux d'expression de TR α 2 et la survie globale sur 5 ans. En effet, les patientes dont les tumeurs expriment plus fortement TR α 2 ont une meilleure survie à 5 ans (91.7% ; P = 0.06) que celles dont les tumeurs expriment peu ce récepteur (75.3%). Les auteurs en concluent que l'expression de TR α 2 pourrait intervenir dans la régulation du développement tumoral (135).

La littérature à ce sujet est conséquente. Pour un souci de clarté, nous n'avons sélectionné qu'un petit échantillon de l'ensemble de travaux disponibles. Aussi, je

vous recommande la revue de Hung-Yun LIN *et al* (138) qui m'a grandement aidé à la rédaction de ce paragraphe.

III.2 Effets de l'hormone thyroïdienne dans le cancer colorectal : épidémiologie

Nous allons désormais nous focaliser sur les données concernant le cancer colorectal (CCR). Les données cliniques nous permettent d'avoir de premiers indices quant au rôle des hormones thyroïdiennes dans le développement du cancer colorectal (116,139,140). Une première équipe a étudié l'apparition de cancers chez des patients atteints de la maladie de Basedow. L'étude portait sur une population de 18156 patients hospitalisés pour la maladie de Basedow. Un total de 1495 patients ont développé un cancer au cours des années suivant l'opération. Il est à noter que le traitement de la maladie de Basedow est une répression pharmacologique de la production des hormones thyroïdiennes ou l'exérèse de la thyroïde (141). Sur les 1495 patients ayant développé un cancer, l'équipe a pu mettre en évidence une augmentation significative du risque de développer des cancers du sein, de la thyroïde ainsi que de la partie haute des voies aérodigestives par rapport à la population saine. Curieusement, le risque de développer un cancer colorectal diminuait de manière significative. Cet effet pourrait être dû au statut hypothyroïdien des patients suite à la prise en charge de leur pathologie, cependant, l'étude ne prends pas en compte la concentration sanguine des hormones thyroïdienne ni le temps avant ou après prise en charge des patients, ce qui limite fortement l'interprétation de ces résultats (139). Une seconde étude cas contrôle recherchait l'apparition de CCR dans une population de patients atteints d'hypothyroïdie et traités par de la lévothyroxine, un analogue synthétique de l'hormone T4, durant au moins 5 ans. Etonnamment, les auteurs ont observé une diminution statistiquement significative du risque relatif de déclarer un CCR pour les patients traités à la lévothyroxine comparé à la population contrôle (OR = 0.60 ; P = 0.001). Plus étonnant encore, les auteurs en ont conclu que c'est l'utilisation à long terme de ce médicament qui serait responsable de la diminution du risque de développer un CCR et évoquent la possibilité d'utiliser cette molécule en prévention de ce cancer (140). Cependant ici encore, les taux d'hormones thyroïdiennes sanguines n'ont pas été mesurés chez les sujets de l'étude. Il semble imprudent d'affirmer que la lévothyroxine aurait un effet protecteur de tumeur tandis que nous n'avons aucune donnée

concernant le taux basal de TSH ou de T4 ni même l'état thyroïdien de ces patients. Cet effet pourrait être dû à une hypothyroïdie chronique non compensée par le traitement à la lévothyroxine. Une étude prospective mentionnée précédemment (116) et réalisée sur une population de plus de 29000 sujets avait établi un lien entre l'augmentation du taux de TSH et l'augmentation significative du risque de développer certains cancers (HR = 1.34 ; 95%) tous cancers confondus. Les auteurs ont observé une tendance similaire dans le cadre du cancer colorectal avec un risque HR = 1.42 ; 95% pour les patients ayant un taux de TSH < 0.50 mU/L (correspondant à une hyperthyroïdie) contre HR = 0.91 ; 95% pour les patients ayant un taux de TSH > 3.5 mU/L (correspondant à une hypothyroïdie). Ces résultats s'inscrivent dans la même tendance que les observations dans d'autres cancers comme la prostate, le sein ou les poumons. De l'aveu des auteurs, le peu de tumeurs colorectales observées au cours de l'étude limite toutefois la robustesse de cette donnée.

Il semblerait néanmoins que le statut thyroïdien puisse influencer sur le risque de développer un CCR.

III.3 Effets de l'hormone thyroïdienne sur le cancer colorectal : biologie moléculaire

Afin de déterminer si les hormones thyroïdiennes ont un impact sur le cancer colorectal et dans quelle mesure, il est important de rendre compte des travaux d'équipes s'affairant à la compréhension de la biologie moléculaire sous-jacente. Dans la littérature on retrouve principalement deux mécanismes pouvant en partie répondre à cette interrogation.

III.3.1 Les effets nucléaires : hormone thyroïdienne et récepteur TR α 1

Nous l'avons mentionné précédemment (paragraphe 1.1), l'homéostasie intestinale est finement régulée par des voies de signalisations cellulaires. Des études réalisées chez la souris testant l'inactivation spécifique des gènes des récepteurs des hormones thyroïdiennes *Thra* ou *Thrb*, ont démontré que c'est l'isoforme TR α 1 qui est impliqué dans le développement et le maintien de l'homéostasie intestinale (142,143). De plus, des études menées chez la souris démontrent que la prolifération des cellules intestinales implique la voie Wnt/ β -

caténine canonique et que celle-ci peut être stimulée par l'activité du récepteur TR α 1 (144). En effet, ces études montrent la présence d'un élément de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE) dans le promoteur du gène de la β -caténine et qui agit en tant que facteur de transcription direct de ce gène. Ainsi, l'activation du récepteur TR α 1 par la T3 dans les cellules de l'épithélium intestinal provoque une augmentation de l'expression de la β -caténine conduisant à une augmentation de la transcription des gènes cibles de la voie Wnt/ β -caténine canonique (144,145). La voie Wnt/ β -caténine canonique est essentielle pour l'homéostasie intestinale. Cependant nous l'avons évoqué plus tôt, cette voie est également liée à l'apparition de CCR (23,24,146).

Le récepteur TR α 1 étant impliqué dans la transcription de la β -caténine dans les cellules de l'épithélium intestinal, des recherches sur son potentiel oncogénique ont été menées. Une étude (147) a été réalisée sur des souris pour observer l'effet d'une surexpression du récepteur TR α 1 (vil-TR α 1) seule ou associée avec une mutation inactivant le gène Apc (vil-TR α 1/Apc). Les résultats de cette étude démontrent que la surexpression du récepteur TR α 1 induit l'apparition de lésions adénomateuses dans l'intestin grêle des souris vil-TR α 1. Cependant, cette mutation seule ne semble pas induire de formes invasives de tumeurs. En revanche, dans un contexte génétique pro-oncogénique (vil-TR α 1/Apc), la surexpression de TR α 1 augmente de manière significative la précocité de l'apparition des lésions ainsi que leur malignité par rapport aux souris ne surexprimant pas TR α 1. Ces résultats ont été confirmés aux niveaux des transcrits ainsi qu'au niveau protéique avec une augmentation de l'expression de protéines telles que CCND1, impliquée dans le cycle cellulaire, et de proto-oncogènes tels que c-MYC et c-FOS. Ces augmentations sont d'autant plus importantes lors de la comparaison des tissus sains par rapport aux tissus tumoraux des souris vil-TR α 1/Apc. Les auteurs en concluent que ces résultats soulignent la potentialisation de la tumorigénèse par l'augmentation de l'expression du récepteur TR α 1 en synergie avec la voie Wnt/ β -caténine (147).

Nous l'avons également vu précédemment, des études épidémiologiques ont montré qu'un statut thyroïdien altéré, soit en hypo soit en hyperthyroïdie, en fonction du tissu ou des organes, avait des propriétés soit pro soit anti-oncogéniques (148). Afin de vérifier si les observations réalisées chez la souris sont transposables à l'espèce humaine, une étude *in silico* a été réalisée sur l'expression du récepteur TR α 1 dans les cas d'une large cohorte de CCR humains

(149). Il a été montré que dans les tumeurs des patients participant à l'étude, le gène codant pour TR α 1, *THRA*, était significativement surexprimé par rapport aux tissus sains de ces mêmes patients. De plus, la surexpression de TR α 1 a été associée à un stade plus avancé de la tumeur. Dans ce contexte, l'activité de la voie Wnt/ β -caténine a également été analysée, elle est directement corrélée aux niveaux d'expression de TR α 1. Au cours de cette même étude (149), ces résultats ont été confirmés par des analyses des transcrits et des protéines d'échantillons tumoraux de patients. Par la suite, les auteurs nous informent que des données transcriptomiques *in vivo* sur des souris démontrent que la surexpression de TR α 1 sur-régule des agonistes de la voie Wnt/ β -caténine et sous-régule des antagonistes de cette même voie. Ceci est expliqué par la présence de TREs dans le promoteur des gènes de certains antagonistes. Pour finir, les auteurs ont mené une nouvelle étude *in silico* de l'expression de ces antagonistes dans les tumeurs de patients. Les résultats démontrent que dans certains cancers colorectaux, les antagonistes de la voie Wnt/ β -caténine sont significativement sous-régulés et que ces tumeurs sont associées à une surexpression de TR α 1 (149). Si jusqu'à présent il a été admis que la voie Wnt/ β -caténine est régulée par l'activation du récepteur TR α 1, une étude récente a démontré que l'expression de TR α 1 est elle-même régulée par la voie Wnt/ β -caténine (93). Les données issues de cette étude ont permis de confirmer que les tumeurs issues du sous type CMS2 (à forte activité de la voie Wnt/ β -caténine) expriment fortement le gène *THRA*. Les auteurs ont alors cherché à comprendre les mécanismes de cette augmentation d'expression en analysant les promoteurs de ce gène. Ces recherches ont permis de mettre en évidence un site de liaison dans la région du promoteur du gène *THRA* au facteur de transcription TCF7L2 (facteur de transcription impliqué dans la voie Wnt/ β -caténine) et qu'une stimulation de la voie Wnt/ β -caténine entraîne une augmentation de l'activité de ce promoteur, de la transcription du gène *THRA* et de l'expression du récepteur TR α 1. Ces données confirment le lien entre l'expression du récepteur TR α 1, l'activité de la voie Wnt canonique et la tumorigénèse chez l'humain.

Enfin, des données récentes indiquent que l'hormone thyroïdienne T3 et son récepteur TR α 1 sont impliqués dans des mécanismes de résistance à certaines chimiothérapies conventionnelles. En effet, une étude a récemment démontré que la T3 par le biais du récepteur TR α 1 induit une augmentation de la transcription des gènes *ABCB1* et *ABCG2* dans des cellules ayant un phénotype de cellules souches cancéreuses (150). Il en résulte une augmentation de l'expression des

protéines d'efflux ABCB1 et ABCG2. Ces résultats ont été obtenus *in vitro* dans des modèles de sphéroïdes issus de la lignée d'adénocarcinome colique Caco2 (151). Au cours de cette même étude, les auteurs expliquent avoir confronté ces modèles aux chimiothérapies courantes. Il se trouve que dans le cadre du protocole FOLFIRI, les sphéroïdes supplémentés à l'hormone thyroïdienne T3 possédaient un phénotype de résistance associé à une stimulation de l'expression des protéines d'efflux ABCB1 et ABCG2. Plus encore, le protocole FOLFIRI a échoué à diminuer la capacité de prolifération des sphéroïdes supplémentés en T3 (démonstré par quantification de l'expression de marqueurs tels que le PCNA et la Cycline D1). Une extension de cette expérience a été tentée sur des tumoroïdes issus de tumeurs de patient mais elle n'a cependant pas été concluante.

III.3.2 Les effets extranucléaires : hormone thyroïdienne et intégrine

Si l'action nucléaire de la T3 est désormais bien décrite, il existe un second mécanisme qui a suscité l'intérêt de diverses équipes de recherche. Il s'agit des effets extranucléaires des hormones thyroïdiennes, en particulier ceux impliquant l'intégrine $\alpha\beta3$. Nous l'avons évoqué précédemment l'activation du récepteur $\alpha\beta3$ par les hormones thyroïdiennes (103) provoque une cascade de signalisation des voies MAPK et PI3K. Plus encore, il a été démontré que cette activation participait à la progression tumorale (122–126) et que l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de la liaison des hormones thyroïdiennes à l'intégrine $\alpha\beta3$ permettait de réprimer cette voie de signalisation. Dans le cadre du cancer colorectal, une étude (152) a démontré que la stimulation de l'expression du gène *PD-L1* induite par la liaison de la T4 à l'intégrine $\alpha\beta3$ via la voie des MAPK et du PI3K (démonstré dans cet article (153)) augmentait l'accumulation cellulaire de la protéine PD-L1 ainsi que la croissance tumorale dans une lignée de cellules cancéreuses HCT116. Dans d'autres lignées de cancer colorectal, il a été démontré un effet promoteur de la prolifération, de la migration et de la transition épithélio-mésenchymateuse (154) lié à l'accumulation de PD-L1 cellulaire. Ces résultats convergent avec les résultats d'autres équipes. Aussi, bien qu'il n'y ait pas de consensus actuellement quant au rôle des hormones thyroïdiennes dans le cancer colorectal, l'accumulation de travaux de recherche sur le sujet tend à démontrer un impact certain dans la progression tumorale.

CONCLUSION :

Nous l'avons vu au cours de ce mémoire, le cancer est une pathologie complexe et évolutive. La recherche abondante dans ce domaine participe à l'innovation thérapeutique et est porteuse de grands espoirs. A l'heure actuelle, bien que des avancées majeures aient été observées depuis l'utilisation d'anti-PD-1 pour la prise en charge de certains cancers (155) nous sommes encore trop peu armés pour combattre efficacement cette maladie.

L'hormone thyroïdienne, bien que n'ayant pas été identifiée comme facteur de risque du cancer colorectal semble tout de même jouer un rôle intrigant dans la progression tumorale (147,149) et, plus inquiétant encore, dans la réponse aux chimiothérapies conventionnelles (150). Bien qu'il n'y ait pas encore de consensus à ce propos, l'accumulation d'indices provenant de multiples équipes de recherches devrait à terme amener le corps médical à questionner le traitement proposé aux patients en regard de leur statut thyroïdien.

Pour terminer, s'il y a bien un message que le professionnel de santé que je suis souhaiterait que vous reteniez à la lecture de ce mémoire c'est le suivant.

« Le cancer colorectal possède des facteurs de risques avérés. La consommation de tabac (156), d'alcool, la consommation trop fréquente de viande rouge ou de charcuterie augmentent les chances de déclarer un cancer colorectal. Ces facteurs sont évitables, je ne peux que vous encourager à modérer la consommation de ces substances si l'arrêt total ne peut être envisagé. L'obésité ainsi que la sédentarité sont également décrits comme des facteurs de risques importants (157). Je me joins aux recommandations des institutions de santé ainsi qu'aux auteurs de ces publications (158,159), qui ont observé une diminution du risque de développer un cancer colorectal en pratiquant du sport, pour vous encourager à pratiquer une activité physique adaptée et régulière. Enfin, le dernier facteur de risque est lié à l'âge. Le dépistage est actuellement la seule arme pour lutter efficacement contre ce facteur de risque. Selon Santé Publique France, sur la période 2020-2021, 6,1 millions de français ont réalisé un dépistage soit seulement 34,6% de la population concernée (50 - 74 ans). Cette faible adhésion peut en partie s'expliquer par des aprioris concernant la commodité d'utilisation de ce test. Aujourd'hui, le kit de dépistage contient tout le matériel nécessaire au recueil des selles ainsi qu'au prélèvement de l'échantillon tout en réduisant la manipulation de matière fécale.

Le test est à renouveler tous les deux ans et est entièrement pris en charge par la Sécurité Sociale. Il est récupérable chez votre médecin ou votre pharmacien. Il peut même être commandé en ligne. Une fois réalisé, l'échantillon peut être expédié sans timbre par la poste. Selon la Sécurité Sociale, un cancer colorectal diagnostiqué à un stade précoce (polypes - adénomes) se soigne dans 9 cas sur 10. Je ne peux que vous inciter à participer activement à ce dépistage qui au prix d'un petit désagrément bisannuel pourrait vous éviter de sévères complications. »

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer Today [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
2. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
3. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-08-30_vf_mel_2013-08-30_12-18-6_653.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-08-30_vf_mel_2013-08-30_12-18-6_653.pdf
4. Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. mai 2002;38(7):867-71.
5. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772744/fr/cancer-colorectal-modalites-de-depistage-et-de-prevention-chez-les-sujets-a-risque-eleve-et-tres-eleve
6. Cancer du colon rectum [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum>
7. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 4 mars 2024]. L'intestin grêle. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/small-intestine/what-is-small-intestine-cancer/the-small-intestine>
8. Santos AJM, Lo YH, Mah AT, Kuo CJ. The Intestinal Stem Cell Niche: Homeostasis and Adaptations. *Trends Cell Biol*. déc 2018;28(12):1062-78.
9. Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*. oct 2007;449(7165):1003-7.
10. Barker N, Clevers H. Lineage tracing in the intestinal epithelium. *Curr Protoc Stem Cell Biol*. mai 2010;Chapter 5:Unit5A.4.
11. Chougule P, Herlenius G, Hernandez NM, Patil PB, Xu B, Sumitran-Holgersson S. Isolation and characterization of human primary enterocytes from small intestine using a novel method. *Scand J Gastroenterol*. nov 2012;47(11):1334-43.
12. Ramadan R, Driel MS van, Vermeulen L, Neerven SM van. Intestinal stem cell dynamics in homeostasis and cancer. *Trends in Cancer*. 1 mai 2022;8(5):416-25.
13. Bankaitis ED, Ha A, Kuo CJ, Magness ST. Reserve Stem Cells in Intestinal Homeostasis and Injury. *Gastroenterology*. nov 2018;155(5):1348-61.
14. Van Der Flier LG, Clevers H. Stem Cells, Self-Renewal, and Differentiation in the Intestinal Epithelium. *Annu Rev Physiol*. 1 mars 2009;71(1):241-60.
15. Fevr T, Robine S, Louvard D, Huelsken J. Wnt/beta-catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells. *Mol Cell Biol*. nov 2007;27(21):7551-9.
16. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. juill 2002;89(7):845-60.
17. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol*. mai 2006;7(5):335-46.
18. Iyer RR, Pluciennik A, Burdett V, Modrich PL. DNA mismatch repair: functions and mechanisms. *Chem Rev*. févr 2006;106(2):302-23.
19. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 6 mars 2003;348(10):919-32.
20. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev*. 15 oct 2007;21(20):2525-38.
21. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:479-507.
22. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular Origins of Cancer. *N Engl J Med*. 17 déc 2009;361(25):2449-60.

23. Parker TW, Neufeld KL. APC controls Wnt-induced β -catenin destruction complex recruitment in human colonocytes. *Sci Rep*. 19 févr 2020;10(1):2957.
24. Barker N, Ridgway RA, van Es JH, van de Wetering M, Begthel H, van den Born M, et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature*. janv 2009;457(7229):608-11.
25. Spink KE, Fridman SG, Weis WI. Molecular mechanisms of β -catenin recognition by adenomatous polyposis coli revealed by the structure of an APC- β -catenin complex. *EMBO J*. 15 nov 2001;20(22):6203-12.
26. He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa LT, et al. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science*. 4 sept 1998;281(5382):1509-12.
27. Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, Albanese C, D'Amico M, Pestell R, et al. The cyclin D1 gene is a target of the beta-catenin/LEF-1 pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 mai 1999;96(10):5522-7.
28. Zhang X, Gaspard JP, Chung DC. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor by the Wnt and K-ras Pathways in Colonic Neoplasia. *Cancer Research*. 1 août 2001;61(16):6050-4.
29. Herbst A, Jurinovic V, Krebs S, Thieme SE, Blum H, Göke B, et al. Comprehensive analysis of β -catenin target genes in colorectal carcinoma cell lines with deregulated Wnt/ β -catenin signaling. *BMC Genomics*. 28 janv 2014;15(1):74.
30. Hlubek F, Spaderna S, Jung A, Kirchner T, Brabletz T. β -Catenin activates a coordinated expression of the proinvasive factors laminin-5 γ 2 chain and MT1-MMP in colorectal carcinomas. *International Journal of Cancer*. 2004;108(2):321-6.
31. Kastan MB, Canman CE, Leonard CJ. P53, cell cycle control and apoptosis: Implications for cancer. *Cancer Metast Rev*. 1 mars 1995;14(1):3-15.
32. Stewart ZA, Pietsenpol JA. p53 Signaling and Cell Cycle Checkpoints. *Chem Res Toxicol*. 1 mars 2001;14(3):243-63.
33. Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev*. 1 déc 2005;19(23):2783-810.
34. Chen CR, Kang Y, Siegel PM, Massagué J. E2F4/5 and p107 as Smad cofactors linking the TGFbeta receptor to c-myc repression. *Cell*. 12 juill 2002;110(1):19-32.
35. Wong C, Rougier-Chapman EM, Frederick JP, Datto MB, Liberati NT, Li JM, et al. Smad3-Smad4 and AP-1 complexes synergize in transcriptional activation of the c-Jun promoter by transforming growth factor beta. *Mol Cell Biol*. mars 1999;19(3):1821-30.
36. Seoane J, Le HV, Shen L, Anderson SA, Massagué J. Integration of Smad and Forkhead Pathways in the Control of Neuroepithelial and Glioblastoma Cell Proliferation. *Cell*. 16 avr 2004;117(2):211-23.
37. Fleming NI, Jorissen RN, Mouradov D, Christie M, Sakthianandeswaren A, Palmieri M, et al. SMAD2, SMAD3 and SMAD4 Mutations in Colorectal Cancer. *Cancer Research*. 16 janv 2013;73(2):725-35.
38. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol*. mars 2010;7(3):153-62.
39. Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JPJ, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 6 juin 1998;95(12):6870.
40. Zenonos K, Kyprianou K. RAS signaling pathways, mutations and their role in colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 15 mai 2013;5(5):97-101.
41. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 1 juin 2003;3(6):459-65.
42. Hawkins PT, Stephens LR. Emerging evidence of signalling roles for PI(3,4)P2 in Class I and II PI3K-regulated pathways. *Biochemical Society Transactions*. 9 févr 2016;44(1):307-14.
43. Hay N. Interplay between FOXO, TOR, and Akt. *Biochim Biophys Acta*. nov 2011;1813(11):1965-70.
44. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K pathway in human disease. *Cell*. 10 août 2017;170(4):605-35.
45. Chang F, Steelman LS, Lee JT, Shelton JG, Navolanic PM, Blalock WL, et al. Signal transduction mediated by the Ras/Raf/MEK/ERK pathway from cytokine receptors to transcription

- factors: potential targeting for therapeutic intervention. *Leukemia*. juill 2003;17(7):1263-93.
46. Parsons R, Myeroff LL, Liu B, Willson JK, Markowitz SD, Kinzler KW, et al. Microsatellite instability and mutations of the transforming growth factor beta type II receptor gene in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1 déc 1995;55(23):5548-50.
 47. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. févr 2006;101(2):385-98.
 48. Pilati C, Laurent-Puig P. Cancer colorectal : du consensus moléculaire vers le consensus clinique ? *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*. 1 janv 2019;5(1):35-8.
 49. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Sonesson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. nov 2015;21(11):1350-6.
 50. VIDAL [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Le traitement du cancer du côlon. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-colorectal/traitement-colon.html>
 51. Hammami A, Zine El Abidine F, Elleuch N, Braham A, Jaziri H, Jmaa A. La prise en charge de la polypose adénomateuse familiale : du diagnostic au traitement. *La Presse Médicale Formation*. 1 avr 2022;3(2):119-24.
 52. Ducreux M, Raoul JL, Marti P, Merrouche Y, Tigaud JM, Rebischung C, et al. High-Dose Irinotecan plus LV5FU2 or Simplified LV5FU (HD-FOLFIRI) for Patients with Untreated Metastatic Colorectal Cancer: A New Way to Allow Resection of Liver Metastases? *Oncology*. 9 juin 2008;74(1-2):17-24.
 53. Résumé des caractéristiques du produit - FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64590923&typedoc=R>
 54. VIDAL [Internet]. [cité 6 mars 2024]. ELVORINE 100 mg/10 ml sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/elvorine-100-mg-10-ml-sol-inj-6027.html>
 55. Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 oct 2017;118:54-62.
 56. Résumé des caractéristiques du produit - OXALIPLATINE TEVA 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69634537&typedoc=R>
 57. Résumé des caractéristiques du produit - IRINOTECAN ACCORD 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65484054&typedoc=R>
 58. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216567.htm>
 59. VIDAL [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Bévacicumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bevacizumab-22676.html>
 60. VIDAL [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Cétuximab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cetuximab-22623.html>
 61. VIDAL [Internet]. [cité 6 mars 2024]. BRAFTOVI 50 mg gél. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/braftovi-50-mg-gel-195543.html>
 62. Bellio H, Bertaut A, Hervieu A, Zanetta S, Hennequin A, Vincent J, et al. Phase I Dose-Escalation Trial of an Innovative Chemotherapy Regimen Combining a Fractionated Dose of Irinotecan Plus Bevacizumab, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Folinic Acid (bFOLFIRINOX-3) in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 30 oct 2021;13(21):5472.
 63. Alese OB, Wu C, Chapin WJ, Ulanja MB, Zheng-Lin B, Amankwah M, et al. Update on Emerging Therapies for Advanced Colorectal Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. juin 2023;(43):e389574.
 64. Richard G, Princiotta MF, Bridon D, Martin WD, Steinberg GD, De Groot AS. Neoantigen-

- based personalized cancer vaccines: the emergence of precision cancer immunotherapy. *Expert Rev Vaccines*. févr 2022;21(2):173-84.
65. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2509-20.
66. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 28 juill 2017;357(6349):409-13.
67. Béguin J, Gantzer M, Farine I, Foloppe J, Klonjowski B, Maurey C, et al. Safety, biodistribution and viral shedding of oncolytic vaccinia virus TG6002 administered intravenously in healthy beagle dogs. *Sci Rep*. 26 janv 2021;11(1):2209.
68. Béguin J, Laloy E, Cochin S, Gantzer M, Farine I, Pichon C, et al. Oncolytic virotherapy with intratumoral injection of vaccinia virus TG6002 and 5-fluorocytosine administration in dogs with malignant tumors. *Mol Ther Oncolytics*. 21 sept 2023;30:103-16.
69. Garcia VM, Cassier PA, Spéville BD de, Calvo E, Miguel MJD, Garcia-Carbonero R, et al. 392P Updated data of biodistribution and activity of oncolytic virus TG6002 after intravenous administration in patients with advanced gastrointestinal carcinomas. *Annals of Oncology*. 1 sept 2022;33:S716.
70. Thyroid gland | Function, Disorders & Treatment | Britannica [Internet]. 2024 [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/thyroid-gland>
71. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/>
72. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
73. Wilkinson M, Imran SA. *Clinical Neuroendocrinology: An Introduction*. Cambridge University Press; 2019. 207 p.
74. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 15 déc 2017;458:6-15.
75. Janssen ST, Janssen OE. Directional thyroid hormone distribution via the blood stream to target sites. *Mol Cell Endocrinol*. 15 déc 2017;458:16-21.
76. Rabah SA, Gowan IL, Pagnin M, Osman N, Richardson SJ. Thyroid Hormone Distributor Proteins During Development in Vertebrates. *Front Endocrinol [Internet]*. 8 août 2019 [cité 8 mars 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00506/full>
77. Visser WE, Friesema ECH, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. mars 2008;19(2):50-6.
78. Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, Heuer H, Visser WE. Thyroid Hormone Transporters. *Endocr Rev*. 1 avr 2020;41(2):bnz008.
79. Sandler B, Webb P, Apriletti JW, Huber BR, Togashi M, Lima STC, et al. Thyroxine-Thyroid Hormone Receptor Interactions*. *Journal of Biological Chemistry*. 31 déc 2004;279(53):55801-8.
80. St. Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Defining the Roles of the Iodothyronine Deiodinases: Current Concepts and Challenges. *Endocrinology*. mars 2009;150(3):1097-107.
81. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. juill 2001;81(3):1097-142.
82. Samuels HH, Forman BM, Horowitz ZD, Ye ZS. Regulation of gene expression by thyroid hormone. *J Clin Invest*. avr 1988;81(4):957-67.
83. Lazar MA. Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities*. *Endocrine Reviews*. 1 avr 1993;14(2):184-93.
84. Cheng S yann. Multiple Mechanisms for Regulation of the Transcriptional Activity of Thyroid Hormone Receptors. *Rev Endocr Metab Disord*. 1 févr 2000;1(1):9-18.
85. Ikeda M, Rhee M, Chin WW. Thyroid hormone receptor monomer, homodimer, and heterodimer (with retinoid-X receptor) contact different nucleotide sequences in thyroid hormone response elements. *Endocrinology*. oct 1994;135(4):1628-38.

86. Flamant F, Cheng SY, Hollenberg AN, Moeller LC, Samarut J, Wondisford FE, et al. Thyroid Hormone Signaling Pathways: Time for a More Precise Nomenclature. *Endocrinology*. 1 mai 2017;158(7):2052-7.
87. Burke LJ, Baniahmad A. Co-repressors 2000. *FASEB J*. oct 2000;14(13):1876-88.
88. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:439-66.
89. Anyetei-Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *J Endocrinol*. avr 2018;237(1):R19-34.
90. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. août 2005;26(5):704-28.
91. Sjögren M, Alkemade A, Mittag J, Nordström K, Katz A, Rozell B, et al. Hypermetabolism in mice caused by the central action of an unliganded thyroid hormone receptor $\alpha 1$. *EMBO J*. 31 oct 2007;26(21):4535-45.
92. Skah S, Uchuya-Castillo J, Sirakov M, Plateroti M. The thyroid hormone nuclear receptors and the Wnt/ β -catenin pathway: An intriguing liaison. *Dev Biol*. 15 févr 2017;422(2):71-82.
93. Giolito MV, La Rosa T, Farhat D, Bodoirat S, Guardia GDA, Domon-Dell C, et al. Regulation of the THRA gene, encoding the thyroid hormone nuclear receptor TR $\alpha 1$, in intestinal lesions. *Molecular Oncology*. 2022;16(22):3975-93.
94. Guissouma H, Ghaddab-Zroud R, Seugnet I, Decherf S, Demeneix B, Clerget-Froidevaux MS. TR Alpha 2 Exerts Dominant Negative Effects on Hypothalamic Trh Transcription In Vivo. *PLoS One*. 18 avr 2014;9(4):e95064.
95. Forrest D, Vennström B. Functions of Thyroid Hormone Receptors in Mice. *Thyroid®*. janv 2000;10(1):41-52.
96. Vujovic M, Nordström K, Gauthier K, Flamant F, Visser TJ, Vennström B, et al. Interference of a mutant thyroid hormone receptor alpha 1 with hepatic glucose metabolism. *Endocrinology*. juin 2009;150(6):2940-7.
97. Gullberg H, Rudling M, Saltó C, Forrest D, Angelin B, Vennström B. Requirement for thyroid hormone receptor beta in T3 regulation of cholesterol metabolism in mice. *Mol Endocrinol*. août 2002;16(8):1767-77.
98. Flamant F, Gauthier K. Thyroid hormone receptors: the challenge of elucidating isotype-specific functions and cell-specific response. *Biochim Biophys Acta*. juill 2013;1830(7):3900-7.
99. Abel ED, Boers ME, Pazos-Moura C, Moura E, Kaulbach H, Zakaria M, et al. Divergent roles for thyroid hormone receptor β isoforms in the endocrine axis and auditory system. *J Clin Invest*. 1 août 1999;104(3):291-300.
100. Wrutniak C, Cassar-Malek I, Marchal S, Rasclé A, Heusser S, Keller JM, et al. A 43-kDa protein related to c-Erb A alpha 1 is located in the mitochondrial matrix of rat liver. *J Biol Chem*. 7 juill 1995;270(27):16347-54.
101. Carazo A, Levin J, Casas F, Seyer P, Grandemange S, Busson M, et al. Protein sequences involved in the mitochondrial import of the 3,5,3'-L-triiodothyronine receptor p43. *J Cell Physiol*. déc 2012;227(12):3768-77.
102. Plow EF, Haas TA, Zhang L, Loftus J, Smith JW. Ligand Binding to Integrins *. *Journal of Biological Chemistry*. 21 juill 2000;275(29):21785-8.
103. Lin HY, Cody V, Davis FB, Hercbergs AA, Luidens MK, Mousa SA, et al. Identification and functions of the plasma membrane receptor for thyroid hormone analogues. *Discov Med*. avr 2011;11(59):337-47.
104. Lin HY, Sun M, Tang HY, Lin C, Luidens MK, Mousa SA, et al. L-Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol Cell Physiol*. mai 2009;296(5):C980-991.
105. Bigler J, Eisenman RN. c-erbA encodes multiple proteins in chicken erythroid cells. *Mol Cell Biol*. oct 1988;8(10):4155-61.
106. Horst C, Rokos H, Seitz HJ. Rapid stimulation of hepatic oxygen consumption by 3,5-di-iodo-L-thyronine. *Biochem J*. 1 août 1989;261(3):945-50.
107. Siegrist-Kaiser CA, Juge-Aubry C, Tranter MP, Ekenbarger DM, Leonard JL. Thyroxine-

- dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel, extranuclear action of thyroid hormone. *J Biol Chem.* 25 mars 1990;265(9):5296-302.
108. Visser TJ. Pathways of thyroid hormone metabolism. *Acta Med Austriaca.* 1996;23(1-2):10-6.
109. Leonard JL. Regulation of T3 production in the brain. *Acta Med Austriaca.* 1992;19 Suppl 1:5-8.
110. Lu C, Willingham MC, Furuya F, Cheng S yann. Activation of Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling Promotes Aberrant Pituitary Growth in a Mouse Model of Thyroid-Stimulating Hormone-Secreting Pituitary Tumors. *Endocrinology.* juill 2008;149(7):3339-45.
111. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, Klapper J, Vergona R, Wheeler JE, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology.* mars 2000;11(2):111-7.
112. Ko AH, Wang F, Holly EA. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control.* oct 2007;18(8):809-19.
113. Lehrer S, Diamond EJ, Bajwa AM, Kornreich R, Stagger S, Stone NN, et al. Association between serum triiodothyronine (t3) level and risk of disease recurrence in men with localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2001;4(4):232-4.
114. Lehrer S, Diamond EJ, Stone NN, Droller MJ, Stock RG. Serum triiodothyronine is increased in men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* déc 2002;168(6):2431-3.
115. Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L, Ericsson UB, Malm J, Manjer J. Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Res.* 2010;12(3):R33.
116. Hellevik AI, Åsvold BO, Bjørø T, Romundstad PR, Nilsen TIL, Vatten LJ. Thyroid Function and Cancer Risk: A Prospective Population Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 10 févr 2009;18(2):570-4.
117. Herbergs AA, Goyal LK, Suh JH, Lee S, Reddy CA, Cohen BH, et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study. *Anticancer Res.* 2003;23(1B):617-26.
118. Nelson M, Herbergs A, Rybicki L, Strome M. Association Between Development of Hypothyroidism and Improved Survival in Patients With Head and Neck Cancer. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* 1 oct 2006;132(10):1041-6.
119. Moeller LC, Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer.* avr 2013;20(2):R19-29.
120. Hassan MM, Kaseb A, Li D, Part YZ, Vauthey JN, Thomas MB, et al. Association Between Hypothyroidism and Hepatocellular Carcinoma: A Case-Control Study in the United States. *Hepatology.* mai 2009;49(5):1563-70.
121. Reddy A, Dash C, Leerapun A, Mettler TA, Stadheim LM, Lazaridis KN, et al. Hypothyroidism: a possible risk factor for liver cancer in patients with no known underlying cause of liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2007;5(1):118-23.
122. Bergh JJ, Lin HY, Lansing L, Mohamed SN, Davis FB, Mousa S, et al. Integrin α V β 3 Contains a Cell Surface Receptor Site for Thyroid Hormone that Is Linked to Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase and Induction of Angiogenesis. *Endocrinology.* 1 juill 2005;146(7):2864-71.
123. Davis PJ, Glinsky GV, Lin HY, Leith JT, Herbergs A, Tang HY, et al. Cancer Cell Gene Expression Modulated from Plasma Membrane Integrin α V β 3 by Thyroid Hormone and Nanoparticulate Tetrac. *Front Endocrinol (Lausanne).* 12 janv 2015;5:240.
124. Lin HY, Tang HY, Keating T, Wu YH, Shih A, Hammond D, et al. Resveratrol is pro-apoptotic and thyroid hormone is anti-apoptotic in glioma cells: both actions are integrin and ERK mediated. *Carcinogenesis.* janv 2008;29(1):62-9.
125. Mousa SA, Yalcin M, Bharali DJ, Meng R, Tang HY, Lin HY, et al. Tetraiodothyroacetic acid and its nanoformulation inhibit thyroid hormone stimulation of non-small cell lung cancer cells in vitro and its growth in xenografts. *Lung Cancer.* avr 2012;76(1):39-45.
126. Davis FB, Tang HY, Shih A, Keating T, Lansing L, Herbergs A, et al. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res.* 15 juill 2006;66(14):7270-5.

127. Hammes SR, Davis PJ. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* août 2015;29(4):581-93.
128. Dinda S, Sanchez A, Moudgil V. Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma, in breast cancer cells. *Oncogene.* 24 janv 2002;21(5):761-8.
129. Hall LC, Salazar EP, Kane SR, Liu N. Effects of thyroid hormones on human breast cancer cell proliferation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* mars 2008;109(1-2):57-66.
130. Shao ZM, Sheikh MS, Rishi AK, Dawson MI, Li XS, Wilber JF, et al. Thyroid hormone enhancement of estradiol stimulation of breast carcinoma proliferation. *Exp Cell Res.* mai 1995;218(1):1-8.
131. Tang HY, Lin HY, Zhang S, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. *Endocrinology.* juill 2004;145(7):3265-72.
132. Meng R, Tang HY, Westfall J, London D, Cao JH, Mousa SA, et al. Crosstalk between integrin $\alpha\beta 3$ and estrogen receptor- α is involved in thyroid hormone-induced proliferation in human lung carcinoma cells. *PLoS One.* 2011;6(11):e27547.
133. Hwang SL, Lin CL, Lieu AS, Hwang YF, Howng SL, Hong YR, et al. The expression of thyroid hormone receptor isoforms in human astrocytomas. *Surg Neurol.* déc 2008;70 Suppl 1:S1:4-8; discussion S1:8.
134. Guigon CJ, Kim DW, Willingham MC, Cheng SY. Mutation of thyroid hormone receptor- β in mice predisposes to the development of mammary tumors. *Oncogene.* 28 juill 2011;30(30):3381-90.
135. Jerzak KJ, Cockburn J, Pond GR, Pritchard KI, Narod SA, Dhesy-Thind SK, et al. Thyroid hormone receptor α in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2015;149(1):293-301.
136. Iwasaki Y, Sunaga N, Tomizawa Y, Imai H, Iijima H, Yanagitani N, et al. Epigenetic inactivation of the thyroid hormone receptor beta1 gene at 3p24.2 in lung cancer. *Ann Surg Oncol.* août 2010;17(8):2222-8.
137. Halim CE, Deng S, Ong MS, Yap CT. Involvement of STAT5 in Oncogenesis. *Biomedicines.* 28 août 2020;8(9):316.
138. Lin H, Chin Y, Yang YSH, Lai H, Whang-Peng J, Liu LF, et al. Thyroid Hormone, Cancer, and Apoptosis. In: Prakash YS, éditeur. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1^{re} éd. Wiley; 2016 [cité 11 juin 2024]. p. 1221-37. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c150035>
139. Shu X, Ji J, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K. Cancer risk in patients hospitalised for Graves' disease: a population-based cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 27 avr 2010;102(9):1397-9.
140. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Gruber SB. A Case–Control Study of Levothyroxine and the Risk of Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 21 avr 2010;102(8):568-72.
141. Brent GA. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 12 juin 2008;358(24):2594-605.
142. Sirakov M, Plateroti M. The thyroid hormones and their nuclear receptors in the gut: from developmental biology to cancer. *Biochim Biophys Acta.* août 2011;1812(8):938-46.
143. Gauthier K, Plateroti M, Harvey CB, Williams GR, Weiss RE, Refetoff S, et al. Genetic analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptor alpha locus. *Mol Cell Biol.* juill 2001;21(14):4748-60.
144. Kress E, Samarut J, Plateroti M. Thyroid hormones and the control of cell proliferation or cell differentiation: paradox or duality? *Mol Cell Endocrinol.* 10 déc 2009;313(1-2):36-49.
145. Plateroti M, Kress E, Mori JI, Samarut J. Thyroid hormone receptor alpha1 directly controls transcription of the beta-catenin gene in intestinal epithelial cells. *Mol Cell Biol.* avr 2006;26(8):3204-14.
146. Gregorieff A, Clevers H. Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer. *Genes Dev.* 15 avr 2005;19(8):877-90.
147. Kress E, Skah S, Sirakov M, Nadjar J, Gadot N, Scoazec JY, et al. Cooperation between the thyroid hormone receptor TRalpha1 and the WNT pathway in the induction of intestinal tumorigenesis. *Gastroenterology.* mai 2010;138(5):1863-74.

148. Goemann IM, Romitti M, Meyer ELS, Wajner SM, Maia AL. Role of thyroid hormones in the neoplastic process: an overview. *Endocr Relat Cancer*. nov 2017;24(11):R367-85.
149. Uchuya-Castillo J, Aznar N, Frau C, Martinez P, Le Nevé C, Marisa L, et al. Increased expression of the thyroid hormone nuclear receptor TR α 1 characterizes intestinal tumors with high Wnt activity. *Oncotarget*. 24 juill 2018;9(57):30979-96.
150. Giolito MV, Bodoirat S, La Rosa T, Reslinger M, Guardia GDA, Mourtada J, et al. Impact of the thyroid hormone T3 and its nuclear receptor TR α 1 on colon cancer stem cell phenotypes and response to chemotherapies. *Cell Death Dis*. 1 mai 2024;15(5):306.
151. Giolito MV, Claret L, Frau C, Plateroti M. A Three-dimensional Model of Spheroids to Study Colon Cancer Stem Cells. *J Vis Exp*. 22 janv 2021;(167).
152. Huang TY, Chang TC, Chin YT, Pan YS, Chang WJ, Liu FC, et al. NDA1 Targets PI3K-Mediated PD-L1 Upregulation to Reduce Proliferation in Gefitinib-Resistant Colorectal Cancer. *Cells*. 3 août 2020;9(8):1830.
153. Lin HY, Chin YT, Nana AW, Shih YJ, Lai HY, Tang HY, et al. Actions of l-thyroxine and Nano-diamino-tetrac (Nanotetrac) on PD-L1 in cancer cells. *Steroids*. 1 oct 2016;114:59-67.
154. Cao Y, Liang W, Fang L, Liu M, Zuo J, Peng Y, et al. PD-L1/PD-L1 signalling promotes colorectal cancer cell migration ability through RAS/MEK/ERK. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. déc 2022;49(12):1281-93.
155. Dubois M, Ardin C, André F, Scherpereel A, Mortier L. L'immunothérapie, une révolution en oncologie - Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. *Med Sci (Paris)*. 1 déc 2019;35(12):937-45.
156. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 17 déc 2008;300(23):2765-78.
157. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. janv 2010;11(1):19-30.
158. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 17 oct 2012;104(20):1548-61.
159. Simons CCJM, Hughes LAE, van Engeland M, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Weijenberg MP. Physical activity, occupational sitting time, and colorectal cancer risk in the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol*. 15 mars 2013;177(6):514-30.