



UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1998

THESE N°

309/1

**MALADIES THYROIDIENNES
AUTO-IMMUNES :
HYPOTHESE D'UN MECANISME
D'ACTION RADICALAIRE**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 6 Avril 1998

par

Pierre JEANNOT

né le 22 Novembre 1972 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD	PRESIDENT
Monsieur LAGORCE, <i>maître de conférences</i>	JUGE
Mademoiselle BEYSSSEN, <i>docteur en pharmacie</i>	JUGE
Monsieur BLONDEAU, <i>docteur en pharmacie</i>	JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES

ADMINISTRATIFS :

POMMARET Maryse

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,

Professeur des Universités de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique,

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Nous avons pu apprécier la qualité et la clarté de votre enseignement au cours de nos études.

Vous êtes unanimement reconnu pour vos compétences parmi les étudiants.

Recevez l'expression de notre haute reconnaissance.

A Monsieur Jean-François LAGORCE,

Maître de conférences,

Nous vous exprimons tous nos remerciements pour votre disponibilité et votre gentillesse durant la réalisation de cette thèse et nos années estudiantines.

Soyez assuré de notre entier respect.

A Mademoiselle Marie-Laure BEYSSEN,

Docteur en Pharmacie,

Nous sommes très reconnaissants de l'aide précieuse que vous avez apportée à ce travail.

A Monsieur Philippe BLONDEAU,

Docteur en Pharmacie,

Vous nous avez guidés et grandement enrichis sur les plans personnels et professionnels, en nous acceptant au sein de votre officine durant nos années d'études.

Très sensibles à l'amitié que vous nous faites en jugeant cette thèse, nous vous témoignons toute notre gratitude.

A mes parents,

qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde affection et
le témoignage du soutien sans faille qu'ils ont toujours su m'apporter.

A mes grand-parents

A Catherine

A toute ma famille

A tous mes amis

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : Les radicaux libres

1. GENERALITES SUR LES RADICAUX LIBRES :

1. 1. Définition
1. 2. Les radicaux libres oxygénés :
 1. 2. 1. L'oxygène de l'air
 1. 2. 2. Les formes actives de l'oxygène
 1. 2. 3. Les radicaux libres oxygénés

2. ORIGINES DES RADICAUX LIBRES IN VIVO :

2. 1. Les mécanismes physiologiques :
 2. 1. 1. La chaîne respiratoire mitochondriale
 2. 1. 2. La phagocytose
 2. 1. 3. La synthèse des prostaglandines
2. 2. Les rayonnements :
 2. 2. 1. Les mécanismes d'action
 2. 2. 2. Origine des rayonnements
2. 3. Le métabolisme :
 2. 3. 1. Les réactions de détoxification
 2. 3. 2. Les réactions enzymatiques

3. POUVOIR PATHOGENE DES RADICAUX LIBRES :

3. 1. Les mécanismes de l'agression radicalaire
3. 2. Les cibles biologiques :
 3. 2. 1. Action sur les lipides : la peroxydation lipidique
 3. 2. 2. Action sur les protéines
 3. 2. 3. Action sur les acides nucléiques
 3. 2. 4. Action sur les oses

DEUXIEME PARTIE : Les systèmes de protection contre les radicaux libres

1. LES SYSTEMES DE PROTECTION ENZYMATIQUES :

1. 1. Les enzymes de destruction des superoxydes :
 1. 1. 1. Les superoxydes dismutases
 1. 1. 2. La céruléoplasmine
 1. 1. 3. La thiorédoxine réductase
 1. 1. 4. L'indolamine 2,3-dioxygénase
1. 2. Les enzymes de destruction des peroxydes :
 1. 2. 1. Les catalases
 1. 2. 2. Les peroxydases

2. LES SUBSTANCES BIOLOGIQUES NON ENZYMATIQUES : "SCAVENGERS" ET "QUENCHERS" ENDOGENES :

2. 1. L'alpha tocophérol ou vitamine E
2. 2. Les caroténoïdes et la vitamine A
2. 3. L'acide L-ascorbique ou vitamine C
2. 4. Le glutathion
2. 5. L'acide urique
2. 6. Les flavonoïdes

TROISIEME PARTIE : La glande thyroïde

1. PHYSIOLOGIE :

1. 1. Généralités
1. 2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :
 1. 2. 1. Origine de l'iode
 1. 2. 2. La thyroglobuline
 1. 2. 3. La peroxydase thyroïdienne
 1. 2. 4. Formation des hormones thyroïdiennes
1. 3. Contrôle de l'hormonogénèse par la TSH

2. LES THYROIDITES :

2. 1. La thyroïdite chronique lymphocytaire
2. 2. La thyroïdite granulomateuse subaiguë
2. 3. La thyroïdite post-partum
2. 4. La thyroïdite muette avec hyperthyroïdie transitoire
2. 5. La thyroïdite chronique fibro-invasive

3. LA MALADIE DE BASEDOW

QUATRIEME PARTIE : Les radicaux libres et la thyroïde

1. LA PRODUCTION RADICALAIRE AU SEIN DE LA THYROÏDE :

1. 1. Le rôle de l'iode
1. 2. La régulation thyroïdienne iode-dépendante
1. 3. La toxicité induite par l'iode
1. 4. Le mécanisme de production radicalaire envisagé

2. LES PATHOLOGIES THYROIDIENNES IMPLIQUANT LES RADICAUX LIBRES :

2. 1. La thyroïdite d'HASHIMOTO
2. 2. La maladie de BASEDOW

3. LES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE :

3. 1. Les molécules utilisées
3. 2. Le mécanisme d'action
3. 3. Les indications
3. 4. Les propriétés antiradicalaires
3. 5. Les effets indésirables

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Les radicaux libres oxygénés (alcoxyle et peroxyde) et les formes actives de l'oxygène (anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, l'ion hydroxyle et l'oxygène singulet) sont des espèces chimiques instables, qui possèdent une forte réactivité.

En cherchant à se stabiliser, ils vont exercer leur agressivité sur de multiples cibles biologiques, par la peroxydation lipidique.

Mis en cause dans de nombreux domaines, leurs implications endocrinologiques représentent à l'heure actuelle un sujet d'étude permanent.

Nous nous sommes attachés à étudier les méfaits radicalaires au niveau thyroïdien.

Nous présenterons les espèces radicalaires majeures, les moyens de les combattre et la physiologie thyroïdienne.

Nous développerons ensuite la mise en jeu d'un mécanisme d'action radicalaire dans deux pathologies de la glande : les maladies d'HASHIMOTO et de BASEDOW, dans lesquelles l'hypothèse auto-immune est démontrée, liée le plus souvent à des facteurs environnementaux favorisant : âge, sexe, hérédité, infections virales, iatrogénicité.

Dans le métabolisme normal de la thyroïde, il apparaît des radicaux libres, soit d'origine membranaire (A°), soit d'origine hormonale (DIT°) et une pathologie thyroïdienne auto-immune peut se développer pour des raisons quelconques : vieillissement, défaut de moyens de protection, excès de production radicalaire, détournement du métabolisme normal de l'iode, excès ou défaut de protéines acceptrices de l'iode.

Nous envisagerons enfin la possibilité d'un pouvoir anti-radicalaire des anti-thyroïdiens de synthèse : le méthimazole et le propylthiouracile.

PREMIERE PARTIE :
Les radicaux libres

1. GENERALITES SUR LES RADICAUX LIBRES :

1. 1. DEFINITION : (12) (31) (35)

Les radicaux libres sont des atomes ou molécules très instables, possédant un électron célibataire non apparié sur leur couche externe. Les électrons sont des particules chargées électriquement, qui induisent un champ magnétique appelé "spin", par un mouvement de rotation sur eux-mêmes. Cette propriété est utilisée en résonance magnétique.

Un atome, ou une molécule stable possède un nombre pair d'électrons externes, réunis entre eux par électrons de spins opposés.

L'appariement de deux électrons de spins opposés permet l'annulation de leurs champs magnétiques réciproques, donc un doublet est plus stable que deux électrons isolés.

Un radical libre a un de ses électrons externes non apparié, qui développe un champ magnétique et cherche absolument à former une union avec un électron arraché à l'orbitale externe d'une autre molécule stable. Cette molécule devient un radical libre à son tour. C'est en effet la présence d'un électron célibataire de spin parallèle sur la couche externe, qui définit le radical libre et qui lui confère son extrême réactivité.

La production d'un seul radical libre peut causer des lésions importantes dans une cellule, en déclenchant des réactions en chaîne très rapides : environ 10^{-4} seconde.

Tout atome peut donner naissance à un radical : par gain d'un électron, générant un radical chargé négativement (réduction), ou par perte d'un de ses électrons avec création d'un radical à charge positive (oxydation).

Des radicaux libres peuvent aussi apparaître lors de la dissociation d'une molécule par scission homolytique d'une liaison covalente, dans laquelle chaque atome entraîne un électron avec lui. Une liaison covalente est la mise en commun, par deux atomes, de deux électrons de spins opposés.



A° et B° sont les deux radicaux libres produits.

Cette association est différente de la scission hétérolytique classique, qui produit deux substrats ioniques. Un des substrats reçoit les deux électrons de la liaison covalente et l'autre aucun :



A reçoit les deux électrons et possède ainsi un excès de charges négatives, à l'inverse, B a un excès de charges positives.

Les radicaux libres sont représentés par de nombreuses formes chimiques, dont les plus importantes sont les radicaux libres oxygénés, car ils sont les plus nombreux et les plus toxiques.

En effet, l'oxygène est présent partout sur la Terre et il est primordial à la vie aérobie. Au cours du métabolisme cellulaire, il donne naturellement naissance à des radicaux libres, qui peuvent cependant devenir toxiques.

Les radicaux oxygénés regroupent les formes actives de l'oxygène, qui sont des molécules de petite taille non carbonées, et les radicaux libres oxygénés proprement dits, qui sont des molécules de grande taille.

H° : radical hydrogène

OH° : radical hydroxyle

$O_2^{\circ-}$: anion superoxyde

$R-O^\circ$: radical alcoxyle

$R-OO^\circ$: radical hydroperoxyde

1. 2. LES RADICAUX LIBRES OXYGENES :

1. 2. 1. L'oxygène de l'air : (17) (29) (31)

L'oxygène moléculaire est un biradical formé de deux atomes, présentant deux électrons non appariés de spins parallèles sur leurs orbitales électroniques externes : il est paramagnétique. Ces spins diminuent la réactivité des deux électrons impairs, c'est pour cela que l'oxygène moléculaire est peu réactif et ne se combine pas spontanément aux structures organiques. L'oxygène moléculaire ne peut accepter que deux électrons de même spin, c'est-à-dire une paire.

La chimie de l'oxygène consiste en des réactions avec des espèces paramagnétiques, avec des donneurs d'électrons ou avec la lumière.

L'oxygène est aussi un substrat d'enzymes telles que les oxydases ou les oxygénases, ou le produit d'autres enzymes comme la superoxyde dismutase (SOD) ou les catalases.

Le métabolisme normal de l'oxygène dans l'organisme se fait en faveur de la production d'eau, après une réduction tétravalente catalysée par les cytochromes oxydases à 95 %.



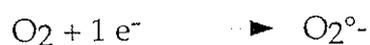
Les électrons échangés pendant cette réaction proviennent de la production d'adénosine triphosphate (ATP), au cours de la respiration cellulaire.

Cependant, dans certains cas interviennent des réductions mono-, bi- et trivalentes, qui donnent naissance respectivement à l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\circ-}$), au peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et au radical hydroxyle (OH°).

1. 2. 2. Les formes actives de l'oxygène :

1. 2. 2. 1. L'anion superoxyde : $\text{O}_2^{\circ-}$ (12) (16) (29)

C'est un monoradical chargé négativement, provenant de la réduction monovalente de l'oxygène moléculaire, qui capte un électron.



L'apport énergétique nécessaire à cette réaction est surtout fourni de manière enzymatique par :

- la NADPH oxydase pendant la phagocytose,
- la cytochrome oxydase mitochondriale au cours de la respiration cellulaire,
- la xanthine oxydase et le cytochrome P450 dans les phénomènes de détoxification,
- les corticosurrénales lors du métabolisme de certaines molécules étrangères.

L'anion superoxyde est relativement peu réactif et réagit surtout avec des donneurs d'électrons comme les protons, ou avec des espèces paramagnétiques.

Remarque :

Une substance paramagnétique est attirée par le champ électrique, tandis qu'une substance diamagnétique est repoussée par le champ magnétique.

Il subit une réaction de dismutation en présence de protons H^+ , c'est-à-dire qu'une molécule d'anion superoxyde se réduit tandis que l'autre s'oxyde :

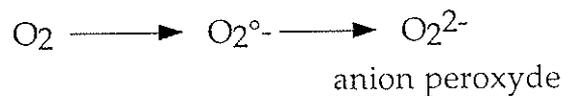


Il se forme du peroxyde d'hydrogène et de l'oxygène. La présence de la SOD favorise cette réaction.

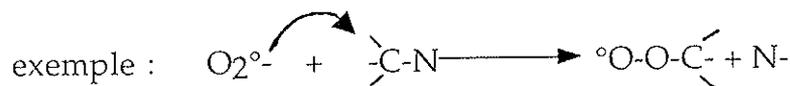
L'anion superoxyde peut intervenir dans quatre types de réactions :

- réactions d'oxydo-réduction :

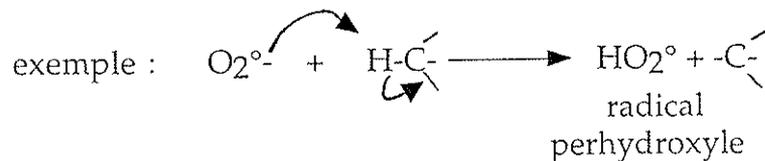
$O_2^{\circ-}$ est à la fois oxydant et réducteur.



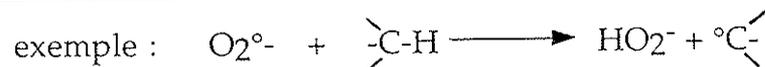
- réactions nucléophiles :



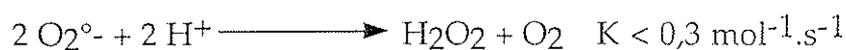
- réactions acide-base :



- réactions radicalaires :



Le radical perhydroxyle, formé par protonation de $O_2^{\circ-}$, est beaucoup plus liposoluble que ce dernier, mais sa dismutation en milieu aqueux est bien plus rapide que celle de $O_2^{\circ-}$.

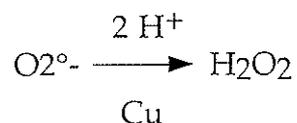


Le radical perhydroxyle peut réagir sur les liaisons $\text{C}\equiv\text{N}$ et nitrones, et arracher H° aux liaisons C-H allyliques pour induire la peroxydation lipidique.

1. 2. 2. 2. Le peroxyde d'hydrogène : H_2O_2 (9)

Il est formé secondairement par dismutation de $\text{O}_2^{\circ-}$, mais peut également être produit à partir de l'eau sous l'action de radiations ionisantes, qui fournissent l'énergie nécessaire.

Ce sont les ions métalliques (Cu), qui catalysent la formation de H_2O_2 à partir de $\text{O}_2^{\circ-}$ par réduction :



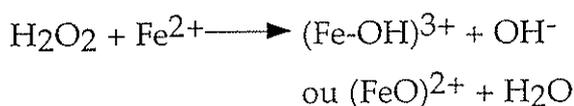
Le peroxyde d'hydrogène est très réactif et possède un fort pouvoir oxydant, mais ce n'est pas un radical libre.

En présence d'ions ferreux Fe^{2+} ubiquitaires, il se décompose selon la réaction de FENTON pour donner un radical hydroxyle OH° très agressif et un ion hydroxyle OH^- inoffensif.

Réaction de FENTON :

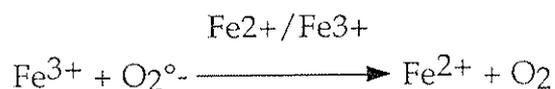


D'autres espèces peuvent être produites, comme les ions ferryles :



La réaction s'interrompt quand le fer ferreux s'épuise.

Cependant, l'anion superoxyde peut régénérer le fer ferreux à partir du fer ferrique Fe^{3+} formé dans la réaction de FENTON, entretenant ainsi la réaction et accentuant la production de OH° .



De plus, le peroxyde d'hydrogène peut réagir lui-même avec l'anion superoxyde pour aboutir au radical hydroxyle, selon la réaction d'HABER-WEISS, qui est catalysée par le fer.

Réaction d'HABER-WEISS :



La présence simultanée d'anion superoxyde, de peroxyde d'hydrogène et de fer, permet la production du radical hydroxyle.

Le peroxyde d'hydrogène est normalement formé à partir de l'anion superoxyde. Cette réaction catalysée par la SOD, est considérée comme une défense naturelle contre la toxicité de cet ion. Il est ensuite dismuté en eau et en oxygène dans les réactions catalysées par les catalases. L'eau oxygénée est pourtant considérée comme un toxique du fait de la réaction de FENTON.

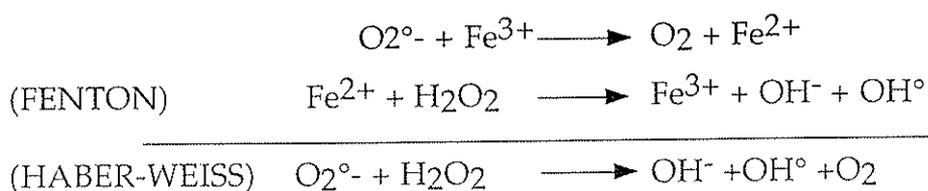
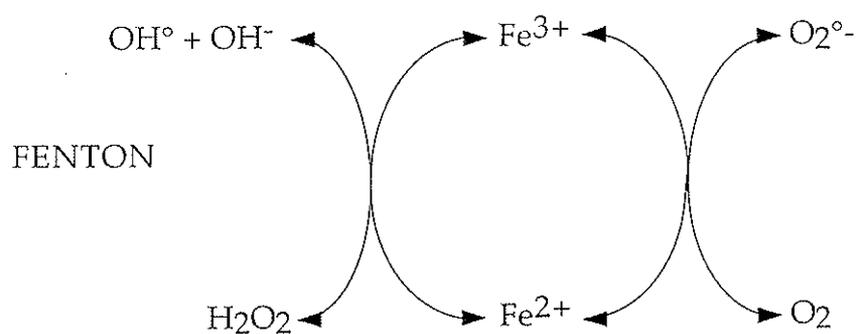


figure 1 (29)

1. 2. 2. 3. Le radical hydroxyle : OH°

C'est le radical libre de l'oxygène le plus instable car il est le plus réactif.

Il peut être formé de deux façons à partir du peroxyde d'hydrogène : soit au cours de la réaction d'HABER-WEISS décrite précédemment, soit sous l'influence de la lumière UV.

De nombreux polluants peuvent induire sa formation directement ou indirectement : l'amiante, le tétrachlorure de carbone (CCl₄), le paraquat, la fumée de cigarette, l'ozone,...



Il peut également être produit par la décomposition de l'eau sous l'action des radiations ionisantes : rayons X, rayons γ .

Le radical hydroxyle est plusieurs milliers de fois plus réactif que l'anion superoxyde. Il cause des dommages multiples en réagissant sur les lipides, les protéines, l'ADN et les oses.

En cherchant à stabiliser son électron célibataire, il entraîne la formation de nouveaux radicaux libres par arrachement d'un atome d'hydrogène ou par transfert d'un électron célibataire. Il peut également hydroxyler les noyaux aromatiques.

En l'absence d'oxygène, deux radicaux libres peuvent se dimériser, ce qui arrête toute réaction. En présence d'oxygène, les radicaux libres réagissent préférentiellement avec celui-ci pour former des radicaux oxygénés instables et notamment des peroxydes et des tétroxydes.

Le radical peroxyde peut se recombinaison en libérant un composé très oxydant : l'oxygène singulet.

En empêchant la recombinaison entre les radicaux formés, l'oxygène favorise l'extension du phénomène.

1. 2. 2. 4. L'oxygène singulet : $^1\text{O}_2$ (12) (29)

Ce n'est pas un radical libre, mais une molécule en état d'excitation se comportant comme un radical libre.

Il peut réagir avec différents accepteurs d'électrons pour produire des peroxydes et de nouveaux radicaux libres.

Il se forme dans les milieux biologiques soit par des réactions photosensibilisées, soit par des réactions d'excitation chimique, qui n'impliquent pas d'excitation lumineuse.

exemple au niveau du cytochrome P450 :



1. 2. 3. Les radicaux libres oxygénés : (12)

Ils sont essentiellement produits à partir des acides gras insaturés comme l'acide arachidonique présent dans les glycérophospholipides des membranes biologiques.

Ce sont des formes intermédiaires instables.

Ils peuvent résulter de l'action d'un radical libre comme l'ion hydroxyle, ou de la réponse à des stimuli membranaires spécifiques.

Les principaux radicaux libres oxygénés sont les radicaux peroxydes ROO° , et les radicaux alcoxydes RO° .

La formation d'un radical peroxyde à partir de l'action d'un radical libre correspond à la phase d'initiation d'une réaction en chaîne, entraînant la désorganisation de la membrane cellulaire.

En effet, le radical ROO° va chercher à se stabiliser à son tour, en arrachant un hydrogène à un autre acide gras insaturé. Il se forme alors un hydroperoxyde ROOH , également instable : c'est la phase de propagation.

En présence de fer et d'oxygène, les hydroperoxydes sont convertis en radicaux alcoxydes RO° , également très réactifs, qui peuvent relancer une autre chaîne de peroxydation. La réaction en chaîne s'arrête spontanément en l'absence d'oxygène, lorsque deux radicaux libres s'associent. Elle peut aussi être bloquée lorsque le radical rencontre un piègeur comme l'alpha-tocophérol.

2. ORIGINE DES RADICAUX LIBRES IN VIVO : (23)

Dans l'organisme, les radicaux libres sont produits en permanence dans les mitochondries lors de la respiration ou lors de la phagocytose. Ils peuvent également se former au cours de mécanismes de détoxification après une exposition à certaines espèces chimiques ou sous l'effet de radiations.

L'essentiel de leur production est en fait associé au métabolisme cellulaire de l'oxygène et aux réactions d'oxydoréduction.

2. 1. LES MECANISMES PHYSIOLOGIQUES :

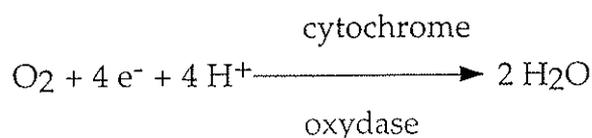
2. 1. 1. La chaîne respiratoire mitochondriale :

Les deshydrogénases spécifiques intervenant dans le catabolisme cellulaire des molécules biologiques, ont pour fonction principale d'arracher des électrons aux substrats de potentiel d'oxydoréduction négatif.

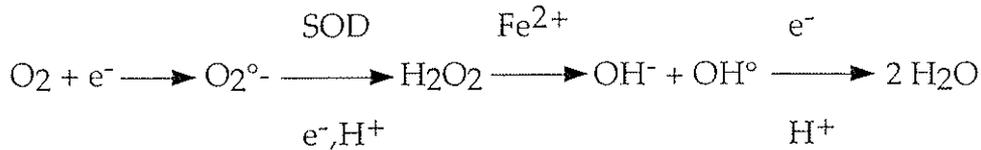
Dans des conditions aérobies normales, ces électrons sont transférés sur l'oxygène, de potentiel positif, grâce à un ensemble de systèmes transporteurs.

Ces derniers sont rassemblés dans les mitochondries et constituent la chaîne respiratoire, qui a un double objectif : le transfert d'électrons jusqu'à l'oxygène et la récupération de l'énergie libérée au cours de ce transfert.

La respiration cellulaire est la principale source d'énergie des cellules vivant en aérobie, sous forme d'ATP. Elle comporte une réduction de l'oxygène en eau, où les électrons sont déplacés par paire. A ce niveau, l'apparition de radicaux libres est due aux perturbations du transport des électrons. L'oxygène moléculaire peut effectivement accepter quatre électrons pour être réduit en eau par le biais de la cytochrome oxydase mitochondriale.



5 % de l'oxygène fait l'objet d'une réduction partielle monovalente avec production de radicaux libres oxygénés.



Ainsi, la respiration cellulaire produit physiologiquement des radicaux libres.

2. 1. 2. La phagocytose : (12) (13)

C'est la capacité de certaines cellules : macrophages, polynucléaires neutrophiles, à capturer et ingérer des particules solides, inertes ou vivantes étrangères à l'organisme et les cellules endommagées.

La production de dérivés actifs de l'oxygène est particulièrement importante au niveau des polynucléaires neutrophiles et des macrophages et constitue une des défenses antibactériennes majeures.

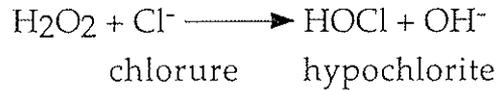
La production de radicaux libres est déclenchée par l'activation de récepteurs membranaires du polynucléaire neutrophile : récepteurs d'oligosaccharides bactériens, de peptides, d'anticorps.

Les récepteurs du complément (Cr1 et Cr3) favorisent l'attachement des bactéries, mais n'activent pas le métabolisme oxydatif.

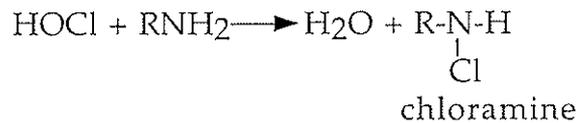
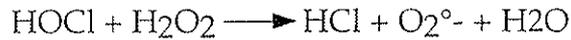
La production de radicaux libres au niveau des macrophages est stimulée par l'interféron γ dans le cadre d'une réponse immunitaire mettant en jeu les lymphocytes T. Le macrophage peut également être activé par des lipopolysaccharides bactériens, dont la stimulation constitue un des éléments principaux de l'inflammation.

Cette stimulation s'accompagne de l'accélération de leur consommation d'oxygène : c'est le "choc respiratoire" ou "respiratory burn". Elle commence par l'activation du complexe NADPH-oxydase, qui réduit l'oxygène en anion superoxyde. Cette enzyme membranaire exige un apport important en coenzyme réduit (NADPH), assuré par le cycle des pentoses. Puis il y a production de peroxyde d'hydrogène par dismutation de O_2 .

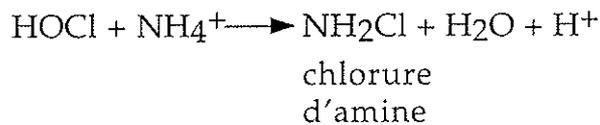
En présence d'ions chlorure Cl^- , la myéloperoxydase des polynucléaires transforme le peroxyde d'hydrogène en hypochlorite très oxydant, qui attaque les parois bactériennes.



L'hypochlorite réagit avec des amines présentes dans le sang (glucosamine, taurine,...) pour donner naissance à des chloramines, et avec le peroxyde d'hydrogène pour former l'oxygène singulet.



L'hypochlorite peut former le chlorure d'amine en présence d'ions NH_4^+ :



Le chlorure d'amine a une forte action oxydante sur les fonctions thiols (-SH) en les transformant en sulfoxydes. Une molécule aussi importante qu'est le glutathion pour les phénomènes antiradicalaires, peut être réduite.

On voit donc que les leucocytes activés produisent des composés très toxiques : l'ion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, l'hypochlorite et les chloramines. Lorsque ceux-ci sont libérés dans les phagosomes, ils vont détruire le matériel phagocyté.

Le stress oxydatif détruit souvent le phagocyte et forme des polynucléaires altérés en amas avec la présence de pus.

Les mêmes mécanismes sont à l'origine de lésions tissulaires dans certaines maladies à complexes immuns comme les vascularites.

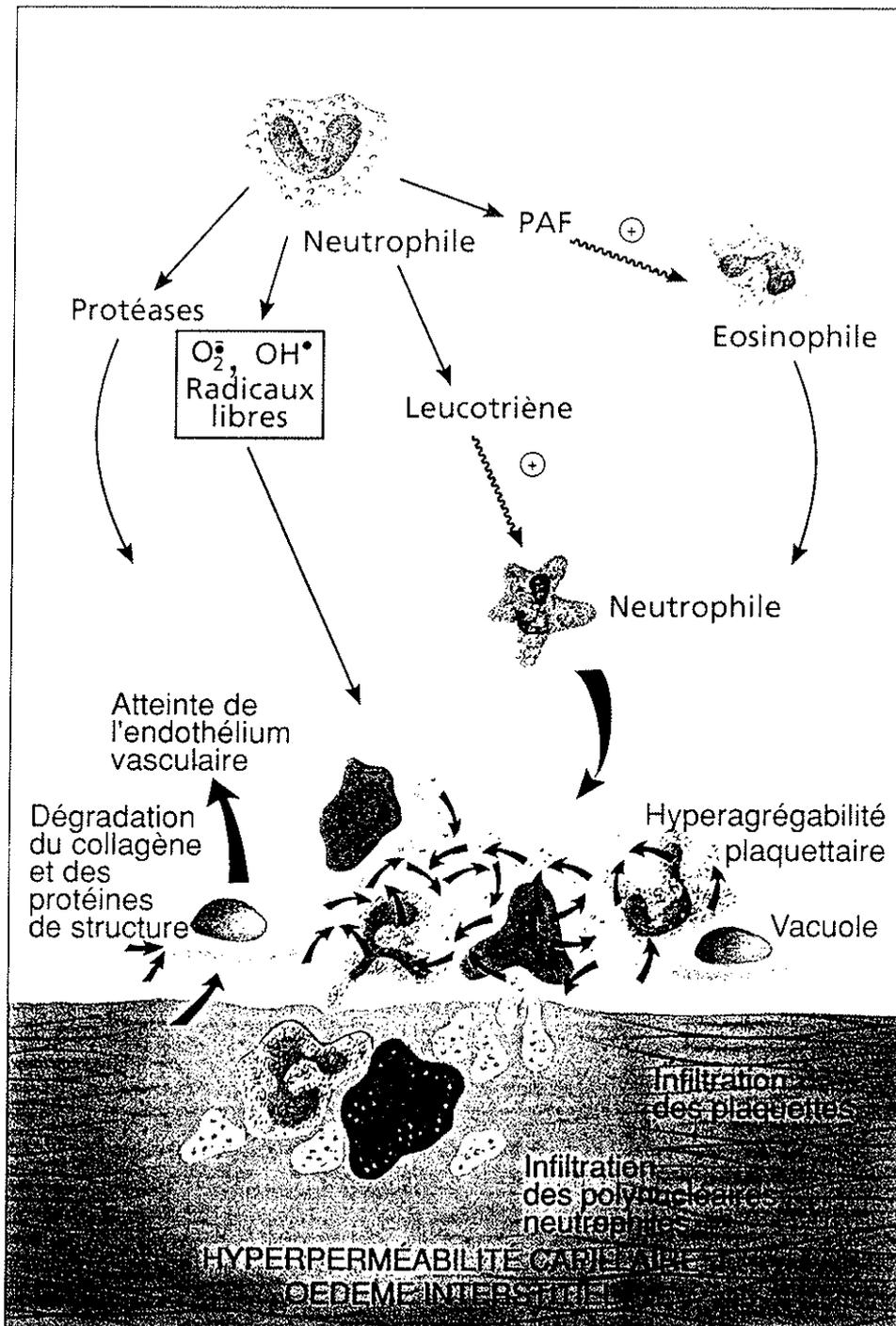


figure 2 : Réaction inflammatoire
Conséquence de la libération des radicaux libres. (13)

2. 1. 3. La synthèse des prostaglandines : (13)

Les phospholipases A₂ catalysent l'hydrolyse de la liaison acyl-ester en position 2-acyl des glycérophospholipides membranaires, qui libèrent le plus souvent l'acide arachidonique, acide gras insaturé de vingt atomes de carbone et quatre doubles liaisons.

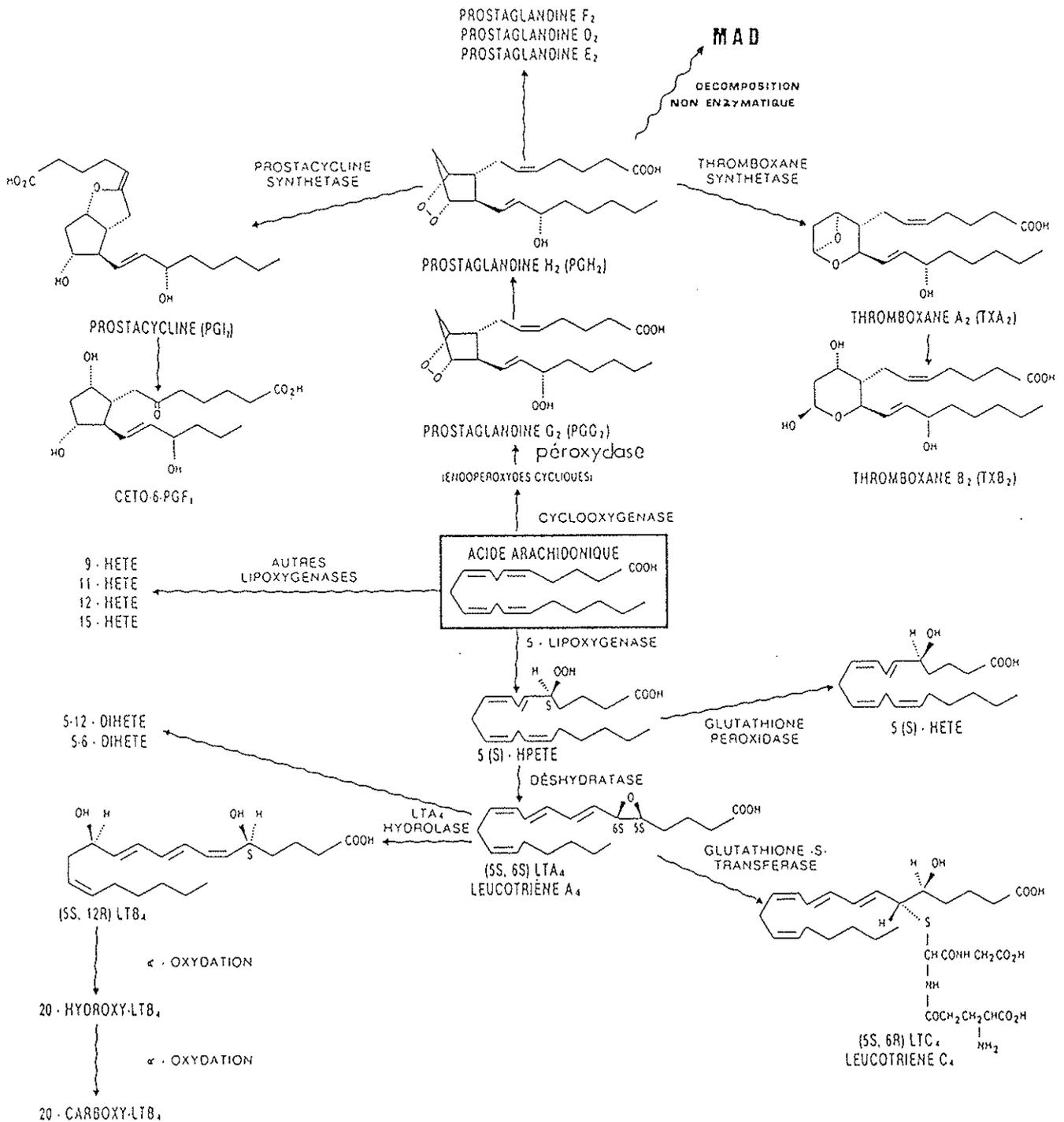


figure 3 : Métabolisme de l'acide arachidonique.

L'acide arachidonique peut suivre trois voies métaboliques :

- la voie de la cyclooxygénase, qui conduit aux prostaglandines G, H, D et E, aux thromboxanes A₂ et B₂ et à la prostacycline
- la voie des lipoxygénases, qui mène aux leucotriènes.
- la voie des époxygénases à cytochrome P450.

Ces deux premières enzymes (cyclooxygénase et lipoxygénase) sont situées au niveau de la membrane plasmique des cellules.

La prostaglandine E₂ intervient dans les réactions inflammatoires et les thromboxanes A₂ et B₂ ont un rôle important dans l'agrégation plaquettaire.

Les leucotriènes sont de puissants agents inflammatoires.

Deux précurseurs participent à la biosynthèse des prostaglandines : l'acide arachidonique et l'oxygène.

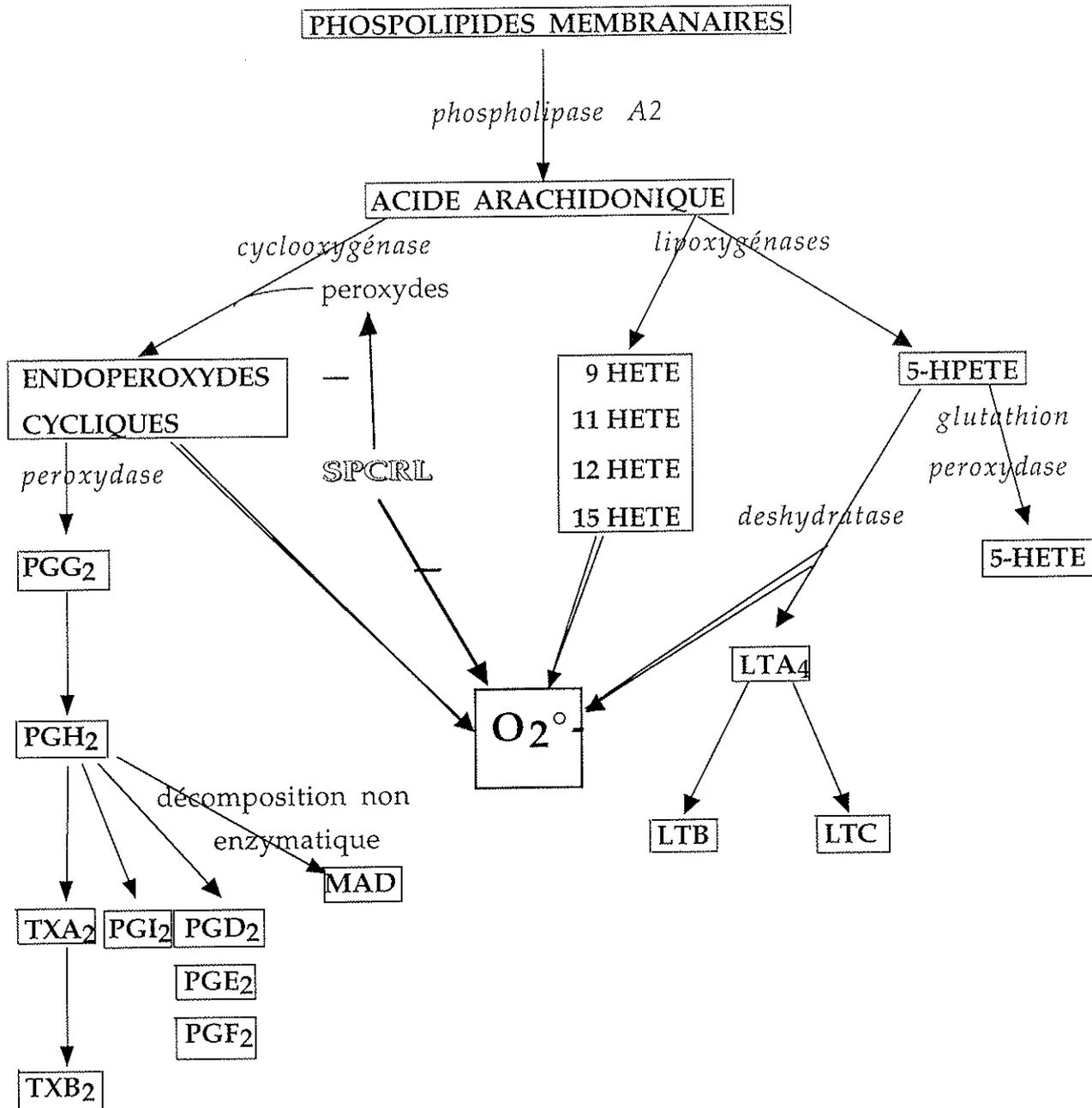
Au début des recherches sur la synthèse des prostaglandines, il a été admis que l'oxygène était utilisé sous la forme non activée, véhiculé par les hématies. Paradoxalement, on note une augmentation de la biosynthèse des prostaglandines au cours de l'hypoxie tissulaire, ce qui conduit certains auteurs à supposer que l'oxygène est préalablement activé sous forme de singulet pour participer à cette biosynthèse. Le singulet pourrait provenir de la décomposition de peroxydes lipidiques préexistants et le fonctionnement de la cyclooxygénase nécessiterait un activateur, qui serait un peroxyde lipidique activant l'oxygène.

De plus, des radicaux hydroxyles OH° peuvent être produits au cours de la synthèse des prostaglandines. En effet, la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques, sous l'action de la cyclooxygénase, s'accompagne d'une production de radicaux libres OH°, au niveau de la transformation de la prostaglandine G₂ (PGG₂) en prostaglandine H₂ (PGH₂).



Ces radicaux interviendraient secondairement sur le métabolisme de l'acide arachidonique en inhibant la cyclooxygénase et en privilégiant la voie du thromboxane A₂ (ayant une action proagrégante), sur celle de la prostacycline.

La prostacycline a une action pro-agrégante, c'est la prostaglandine I₂.



HETE : hydroxy-éicosa-tétranoate

LT : leuctriène

MAD : dialdéhyde malonique

PG : prostaglandine

SPCRL : systèmes de protection contre les radicaux libres

TX : thromboxane

figure 4 : Les radicaux libres et la biosynthèse des dérivés de l'acide arachidonique.

2. 2. LES RAYONNEMENTS : (5) (14)

Les milieux biologiques sont constitués d'atomes de nombre atomique faible (C, H, O, ...) et les interactions, que présentent les particules ionisantes, sont essentiellement des collisions avec les électrons.

Selon l'énergie communiquée à l'électron, la molécule à laquelle il appartient est ionisée, excitée ou acquiert un supplément d'énergie thermique.

2. 2. 1. Les mécanismes d'action :

Les rayonnements peuvent avoir deux actions sur les cellules : directe ou indirecte. DUTREIX et coll. assimilent une cellule à une solution aqueuse, nous aurons ainsi :

- une action directe sur les molécules de soluté, provoquant des lésions au niveau de ces molécules,
- une action indirecte due à l'interaction avec les solutés des produits de la radiolyse de l'eau.

2. 2. 1. 1. Action directe :

Les molécules excitées et ionisées ont un excédent d'énergie, qui compromet leur stabilité et peut être expulsé soit par émission de photons $h\nu$, soit par rupture d'une liaison covalente et scission de la molécule en deux radicaux libres.



La radiolyse de l'eau et la photolyse sont deux exemples de production de radicaux libres par l'action directe des rayonnements.

2. 2. 1. 1. 1. La radiolyse de l'eau :

La radiolyse est l'ensemble des transformations chimiques provoquées dans la matière par l'absorption de l'énergie d'un rayonnement ionisant.

L'exposition à des radiations de haute énergie entraîne des coupures d'une ou plusieurs liaisons.

La radiolyse résulte d'un transfert d'énergie à des molécules ou à des atomes; plus ce transfert est grand, plus la production de radicaux est importante.

La radiolyse de l'eau résulte de l'action directe des rayonnements sur les molécules d'eau, qui peuvent être soit ionisées, soit excitées.

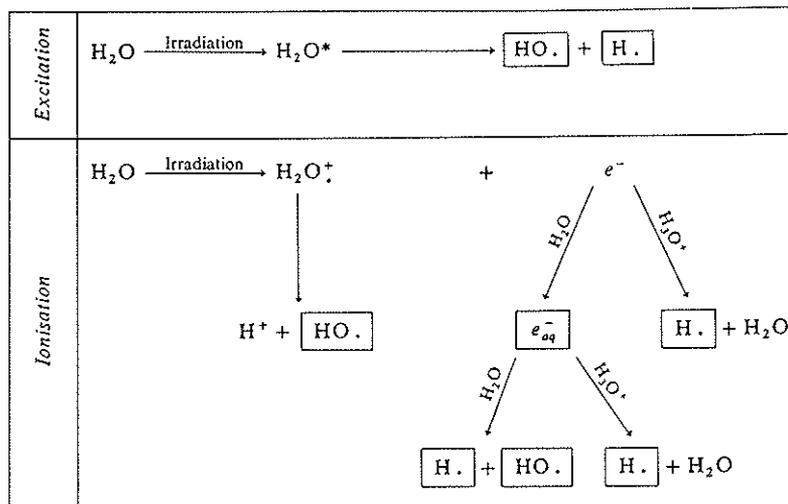
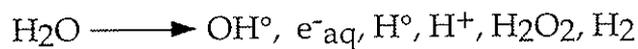


figure 5 : La radiolyse de l'eau. (14)

Au total, on obtient des radicaux très réactifs : l'ion hydroxyle OH° , l'hydrogène naissant H° et l'électron aqueux réducteur e_{aq}^- .

Ces produits peuvent ensuite se recombiner différemment entre eux, mais le bilan global est :



2. 2. 1. 1. 2. La photolyse :

C'est la coupure d'une ou plusieurs liaisons covalentes par suite de l'absorption de la lumière.

exemple :



L'absorption d'un photon $h\nu$ par un atome ou une molécule à l'état fondamental, va accroître son niveau d'énergie sur une orbitale plus externe.

Certaines molécules sont insensibles à la lumière excitatrice, mais d'autres substances photosensibilisantes sont capables d'absorber les photons de la lumière excitatrice et transmettre leur excitation à ces molécules.

exemple de ces substances photosensibilisantes : la chlorophylle, l'éosine Y, le bleu de méthylène, l'eau, ...

2. 2. 1. 2. Action indirecte :

Elle est due à l'interaction secondaire des produits de la radiolyse de l'eau, qui diffusent et agissent sur les molécules organiques R : H.



De manière générale, les radicaux libres provenant d'une radiolyse sont plus toxiques que ceux issus d'une simple réaction biochimique.

Il existe des composés radioprotecteurs, qui peuvent diminuer l'effet de l'irradiation. Ils contiennent des groupements SH ou NH₂, qui captent les radicaux OH[°] et forment le radical RS[°] peu réactif :



Ils ne sont pas utilisés en pratique, car ils sont toxiques.

2. 2. 2. Origine des rayonnements :

Le soleil est la première source de rayonnements, qu'il produit intensément, mais une seule partie arrive à la surface de la Terre. Grâce à la couche d'ozone stratosphérique, les rayons dangereux pour l'homme (X et γ) sont arrêtés.

En revanche, les radiations de longueur d'onde comprise entre 290 et 2500 nm passent : UVA, UVB, visible, infrarouge.

Les UVB (290-320 nm) sont indispensables à la synthèse des vitamines D, mais sont aussi les plus dangereux pour l'homme. Ils sont à l'origine des coups de soleil et des altérations de l'ADN, car ils réagissent avec la phéomélanine pour former des radicaux libres. Les peaux trop souvent exposées au soleil subissent un vieillissement plus rapide et plus précoce.

Les UVA potentialisent les cancers cutanés induits par les UVB.

2. 3. LE METABOLISME :

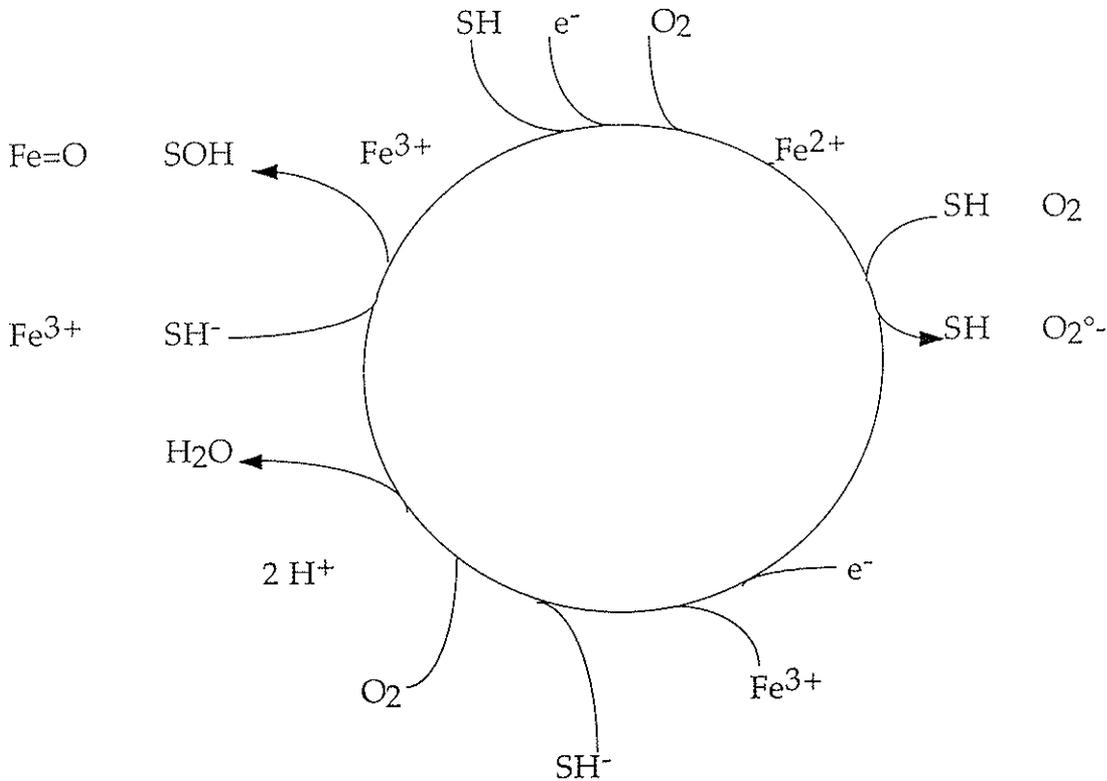
Les radicaux libres peuvent également être produits au cours de certains métabolismes comme les réactions de détoxification ou certaines réactions enzymatiques.

2. 3. 1. Les réactions de détoxification : (9)

Les radicaux libres sont aussi produits par les réactions oxydatives de détoxification.

Les péroxysomes sont des organites cellulaires, qui jouent un rôle primordial dans la détoxification de nombreuses molécules. Ils sont à l'origine d'une production radicalaire par transformation de l'oxygène moléculaire en anion superoxyde et en peroxyde d'hydrogène.

Les cytochromes P450 sont des protéines, qui fonctionnent comme les oxydases : par transferts monoélectroniques à l'origine d'une production de radicaux. Ils participent aussi à la détoxification de certains produits (anesthésiques, pesticides, polluants, ...) et à la biosynthèse de stéroïdes (cortisol, aldostérone, ...).

étape 1 :

le cytochrome est à l'état oxydé.

étape 2 :

actions successives du substrat SH, d'un électron e⁻, de l'oxygène O₂ et réduction du fer.

étape 3 :

l'oxygène récupère l'élément réducteur, passant à l'état de superoxyde O₂^{°-}.

étape 4 :

arrivée du deuxième électron et réduction du superoxyde en peroxyde.

étape 5 :

rupture de la liaison oxygène-oxygène, produisant une molécule d'eau et une entité très oxydante appelée oxène Fe=O.

figure 6 : Fonctionnement du cytochrome P450.

Le cytochrome P450 fonctionne ainsi : la protéine reçoit dans l'ordre le substrat, le premier électron, puis l'oxygène diatomique, enfin vient le deuxième électron, qui permet d'exercer l'hydroxylation proprement dite.

Il est constitué de plusieurs isoenzymes, qui possèdent le même groupement héminique, mais des apoprotéines différentes. Ces isoenzymes ont des activités variables suivant le substrat.

Le cytochrome P450 est capable de métaboliser un grand nombre de substances endogènes et exogènes. Certains médicaments sont transformés en métabolites stables, alors que d'autres forment des métabolites réactifs. Ces intermédiaires réactifs peuvent être générés par trois types de réactions :

- le cytochrome P450 oxyde le substrat en un métabolite électrophile.

exemple : l'oxydation du paracétamol en une quinone-imine réactive.

- le cytochrome P450 catalyse la deshalogénéation de divers alcanes halogénés en radicaux libres.

exemple : le tétrachlorure de carbone CCl_4 .

- la NADPH-cytochrome P450 réductase réduit le substrat en radicaux libres, pouvant à leur tour réduire l'oxygène moléculaire en anion superoxyde.

exemple : la formation de radicaux semiquinones à partir de quinones.

De même, grâce à la résonance paramagnétique électronique (RPE), on a pu observer que le paraquat et le diquat (herbicides) produisent des radicaux libres en acceptant des électrons des chaînes de transport électronique.

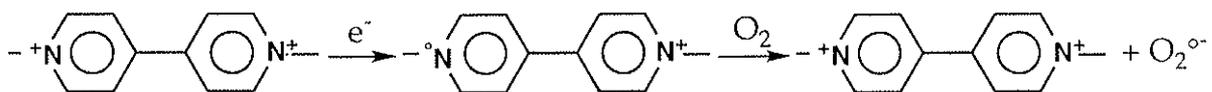


figure 7 : Formation de radicaux libres par les herbicides.

a- formation du radical hydroxyle :



b- régénération de l'herbicide :



Les chloroplastes possèdent des SOD qui vont produire le peroxyde d'hydrogène, mais n'ont pas de catalases, c'est pourquoi ce dernier est pris en charge par le cycle ascorbate/glutathion, rapidement oxydé : la photosynthèse est alors arrêtée.

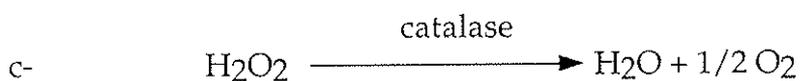
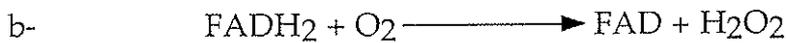
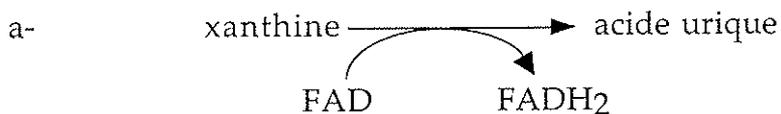
Ces herbicides sont également très toxiques pour les animaux et l'homme.

2.3.2. Les réactions enzymatiques : (12) (14)

Plusieurs enzymes produisent des radicaux libres : c'est le cas des oxydases, qui forment en majorité du peroxyde d'hydrogène, mais aussi l'anion superoxyde.

La xanthine oxydase ou deshydrogénase est une enzyme de dégradation des bases puriques. Elle fonctionne avec deux coenzymes flavine-adénine-dinucléotide (FAD) et deux atomes de fer par molécule d'apoenzyme.

Les hydrogènes fixés sur le FAD de la xanthine oxydase seront directement transmis à l'oxygène et il se forme du peroxyde d'hydrogène :



3. POUVOIR PATHOGENE DES RADICAUX LIBRES :

(2) (4) (10) (12) (13) (35)

Il arrive que les systèmes physiologiques de défense antiradicalaires (enzymes et piègeurs) soient dépassés. Ceci survient après une surproduction de radicaux libres, due à une exposition à des rayonnements UV ou à des radiations ionisantes, ou suite à des états pathologiques.

De même, les systèmes enzymatiques peuvent perdre une partie de leur activité suite à un déficit ou au vieillissement.

Il en résulte une attaque radicalaire, qui s'exerce sur de multiples cibles biologiques : l'acide hyaluronique, le collagène, les phospholipides des membranes cellulaires et l'ADN.

3. 1. LES MECANISMES DE L'AGRESSION RADICALAIRE :

Un radical libre oxygéné exerce son agressivité vis-à-vis des molécules biologiques par arrachement d'électrons orbitaux externes aux atomes moléculaires et sous l'effet d'un champ électrique développé par l'électron célibataire. L'électron arraché vient s'apparier avec cet électron célibataire et stabilise ainsi le radical libre. A l'inverse, la molécule devient à son tour un radical libre instable.

Comme ce processus fonctionne à l'image d'une réaction en chaîne, il dénature de nombreuses molécules biologiques et altère leurs propriétés physiologiques, entraînant d'importantes désorganisations du métabolisme cellulaire.

3. 2. LES CIBLES BIOLOGIQUES :

Ce sont les lipides membranaires, les protéines et les acides nucléiques, qui sont les plus touchés par l'agressivité radicalaire.

3. 2. 1. Action sur les lipides : la peroxydation lipidique :

Les lipides sont présents dans tout l'organisme et les radicaux libres y sont très actifs.

Les radicaux agissent sur :

- les triglycérides en favorisant le rancissement des graisses alimentaires,
- l'acide arachidonique en donnant naissance à des peroxydes.

Cependant, les acides gras insaturés des phospholipides membranaires constituent leur cible principale. Leur oxydation entraîne une profonde altération des membranes, une perte des composants intracellulaires et la formation d'aldéhydes et de complexes lipoprotéiques (lipofuscine).

En attaquant les acides gras polyinsaturés, les radicaux superoxydes et hydroxyles créent des radicaux libres inorganiques instables à leur tour.

3. 2. 1. 1. Structure membranaire des cellules :

Les membranes cellulaires sont formées d'une double couche de phospholipides.

Les phospholipides sont des molécules constituées par un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe. Le pôle hydrophobe est formé de deux chaînes d'acides gras insaturés possédant plusieurs doubles liaisons carbone-carbone. Les pôles hydrophiles délimitent la surface externe de la membrane, et les pôles hydrophobes la surface interne.

Au milieu de ce double feuillet, se trouvent les protéines à l'origine des fonctions d'échange et de transmission d'informations assurées par la membrane.

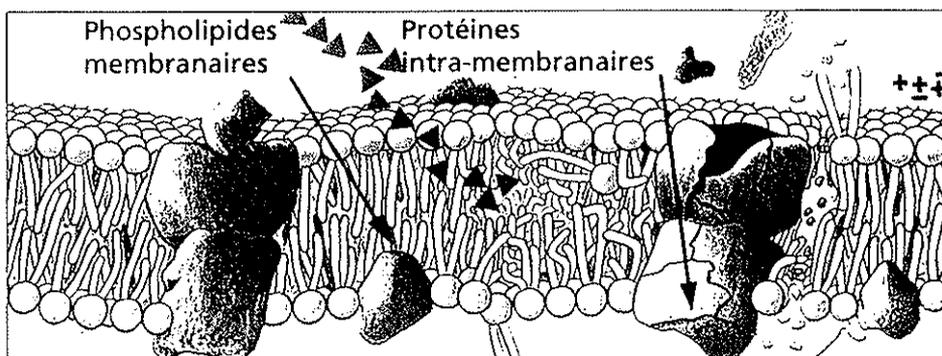


figure 8 : Destructuration membranaire sous l'effet des radicaux libres. (14)

L'un des impacts lipidiques les plus significatifs des radicaux libres, est leur effet oxydant sur ces acides gras insaturés.

3. 2. 1. 2. Désorganisation structurale des membranes :

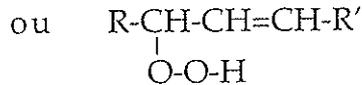
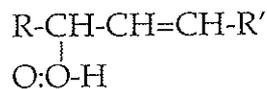
En 1943, PAQUOT est l'un des premier à montrer que l'oxydation des composés éthyléniques conduit à deux peroxydes, l'hydroperoxyde et l'époperoxyde.

L'auteur propose les formules suivantes :

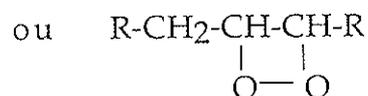
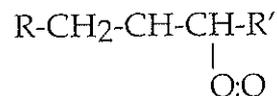
- pour un corps gras insaturé :



- pour les hydroperoxydes :



- pour les époperoxydes :



La peroxydation lipidique est une réaction radicalaire, qui comporte trois étapes classiques :

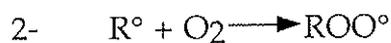
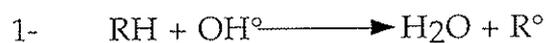
- l'initiation,
- la propagation,
- la terminaison.

3. 2. 1. 2. 1. Initiation :

L'initiation de la réaction en chaîne se fait au niveau de la structure divinyl-méthane d'une double liaison présente dans les acides gras insaturés.

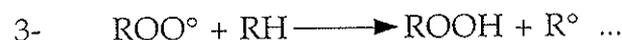
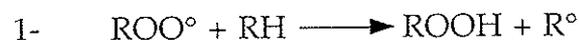
Le radical libre capte un atome d'hydrogène pour se stabiliser. Dans le cas du radical hydroxyle OH° , il se transforme en eau.

Il y a alors production d'un radical de l'acide gras polyinsaturé, qui subit un réarrangement de ses doubles liaisons. Ensuite, il se forme en présence d'oxygène, un radical ROO° responsable de la propagation de la réaction.



3. 2. 1. 2. 2. Propagation :

Le radical peroxy formé va se transformer en un hydroperoxyde lipidique ROOH instable, par arrachement d'un hydrogène sur une chaîne insaturée voisine intacte. Le radical R° formé fixe une molécule d'oxygène et peut recommencer un nouveau cycle à son tour.



C'est cette réaction, qui constitue la peroxydation lipidique.

Les hydroperoxydes lipidiques ROOH formés peuvent subir différentes voies de dégradation.

Ils sont peu réactionnels, mais en présence de fer Fe^{2+} (contaminant biologique universel), ils subissent une forte réaction de FENTON. Elle les convertit en radicaux alcoxyles RO° , susceptibles de relancer une nouvelle chaîne, comme OH° .



D'une manière générale, les ions métalliques vont favoriser la dégradation des hydroperoxydes selon la réaction :



Les hydroperoxydes peuvent aussi être dégradés en alcanes ou en aldéhydes.

Un des produits de dégradation est la dialdéhyde malonique : MAD.

Il peut réagir avec les groupements thiols (SH) ou amines (NH₂) des protéines, en donnant naissance à des pigments fluorescents appelés lipofuscine, dont l'accumulation caractérise les cellules sièges de peroxydations lipidiques répétées. Ces pigments fluorescents apparaissent en jaune aux UV, ils ont été découverts en 1842 par HANNOVER. Ils s'accumulent linéairement avec l'âge et dans certaines pathologies (comme le SIDA), principalement dans les cellules nerveuses du cerveau. Ils empêchent les cellules de fonctionner normalement.

La lipofuscine n'est pas la cause du vieillissement des cellules, elle en est simplement l'expression biologique.

3. 2. 1. 2. 3. Terminaison :

La réaction en chaîne s'arrête quand :

- deux radicaux libres appartenant ou non à la même molécule, se réunissent pour créer des ponts entre eux :



- un radical libre rencontre un piègeur

exemple : l'alpha-tocophérol,

- le dialdéhyde malonique réagit avec les protéines membranaires, établissant des pontages.

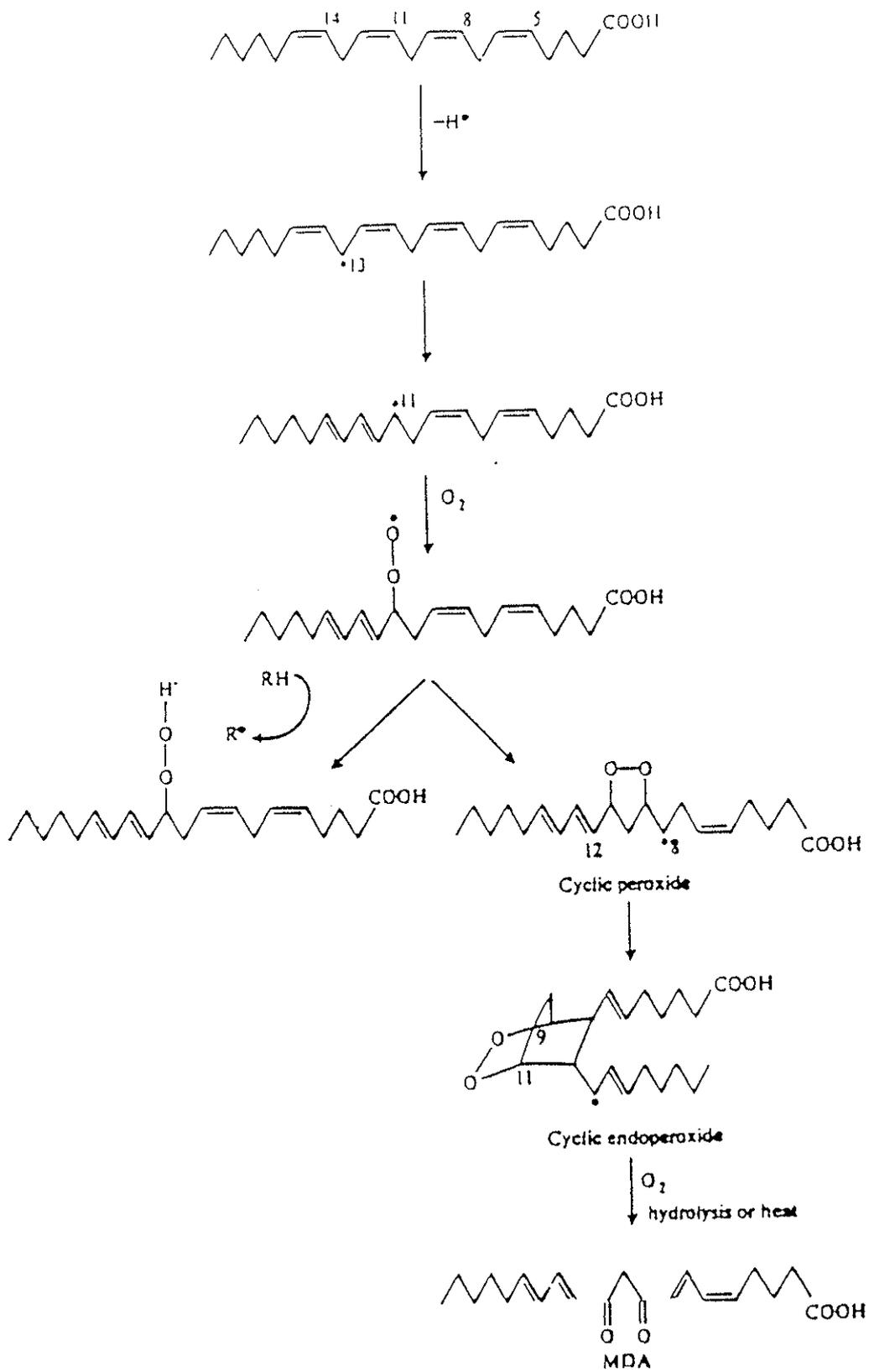


figure 10 : La peroxydation lipidique. (35)

3. 2. 2. Action sur les protéines :

Les protéines font partie des cibles et notamment celles qui possèdent un groupement sulfhydryle SH. C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires, qui vont être oxydées et inactivées.

exemple : les enzymes de la glycolyse.

Les radicaux oxydent les fonctions thiols de la cystéine, qui a un rôle important au niveau de la peau et des phanères.

De cette attaque radicalaire des protéines, résultent d'importants troubles métaboliques cellulaires.

Les protéines de structure qui constituent le tissu conjonctif (microfibrilles du collagène ou de l'acide hyaluronique) sont également touchées, entraînant une sclérose ou une fibrose du tissu.

Par contre, les radicaux libres peuvent conduire à une activation de certaines enzymes comme la cyclooxygénase ou la phospholipase A₂, qui interviennent dans la synthèse des prostaglandines inflammatoires à partir de l'acide arachidonique.

3. 2. 3. Action sur les acides nucléiques : (9)

L'ADN, constituant quasi universel de la matière vivante, est hautement sensible à l'action des radicaux libres.

Le radical superoxyde est capable de provoquer des cassures ou des mutations chromosomiques et d'induire des échanges de chromatides sœurs. C'est au niveau des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, que s'exerce l'action radicalaire, produisant des ruptures de brins d'ADN. De plus, la réparation de ces lésions se fait avec plus ou moins d'erreurs, car les enzymes qui en sont responsables, peuvent être elles-mêmes le siège de réactions radicalaires : on obtiendra des mutations.

Ces dénaturations de l'ADN peuvent avoir de graves conséquences sur la transmission ou la replication du message génétique, et donc sur la synthèse des protéines. Les radicaux libres pourraient diminuer le contenu en 5-méthylcytosine, qui semble importante dans la différenciation cellulaire.

Les lésions chromosomiques sont la conséquence de l'action de facteurs libérés sous l'action de l'oxygène activé : les facteurs clastogènes.

Ce sont des produits de la peroxydation lipidique tels que le 4-hydroxynonanal et des nucléotides tels que l'inosine di et triphosphate.

Ils endommagent l'ADN de façon indirecte en inactivant des sites fonctionnels des ADN polymérase ou en interférant avec les sites de liaison entre isomérase et ATP.

Il est à noter que l'attaque du désoxyribose par l'ion peroxyde OH° , donne lieu à des produits dosables par l'acide thiobarbiturique, ce qui permet de mesurer l'intensité de l'agression radicalaire.

3. 2. 4. Action sur les oses :

Le radical superoxyde attaque l'acide hyaluronique, constituant essentiel de la substance fondamentale du conjonctif du derme, et provoque la fragmentation de cette macromolécule polyosidique.

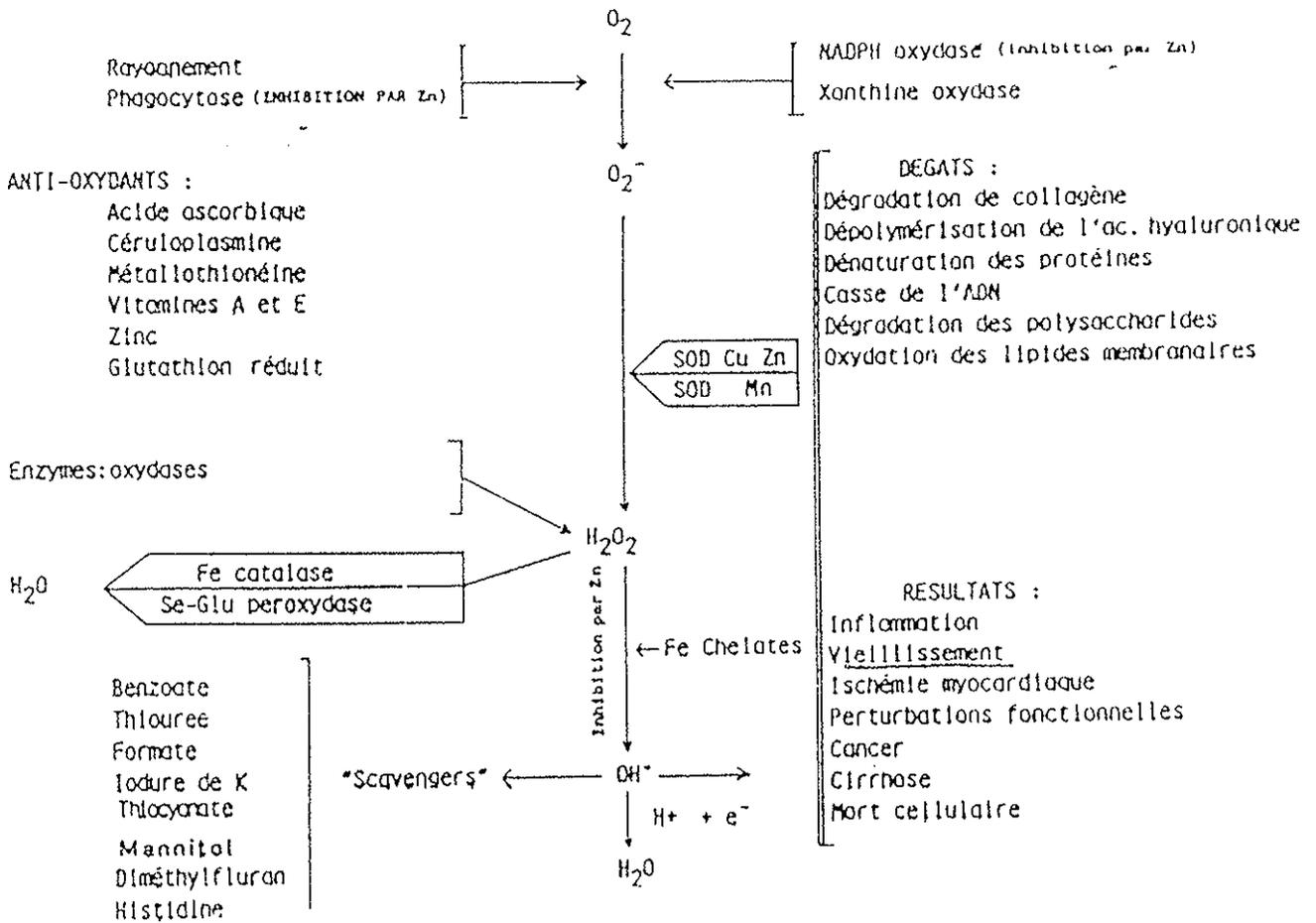


figure 12 : Production de radicaux libres-Action et conséquences. (35)

DEUXIEME PARTIE :

Les systèmes de protection contre
les radicaux libres

La toxicité des radicaux libres ne s'exerce pas en dehors des états pathologiques ou du vieillissement : il existe donc des systèmes protecteurs.

Pour défendre ses cellules, l'organisme dispose de mécanismes efficaces :

- de limitation de la production radicalaire à un niveau raisonnable dans les tissus,
- de réparation et d'adaptation rapide à une surproduction endogène ou exogène brutale, appelée stress oxydatif.

Les moyens de défense sont de nature très variée selon les compartiments cellulaires. Ces protecteurs peuvent être séparés en deux catégories :

- les systèmes de défense enzymatiques : superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion peroxydase (GPx), thiorédoxine réductase, ...
- les substances biologiques non enzymatiques : la vitamine E, le glutathion, ...

FORMATION DES RADICAUX LIBRES OXYGÉNÉS ET SYSTÈMES NATURELS DE PROTECTION		
Oxydant	Mécanisme de formation	Système protecteur
O_2^- (anion superoxyde)	Enzymatiques : NADPH oxydase, réduction monoélectronique de O_2 , mitochondries, cytochrome P450, xanthine oxydase	Superoxyde dismutase
H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène)	Dismutation de O_2^- (spontanée ou par la SOD)	Catalase, Se-glutathion peroxydase (glutathion, réductase, G-6 PDG)
OH^\cdot (radical hydroxyle)	Radiolyse de l'eau par réaction de H_2O_2 et O_2^-	Acide urique, vitamine C, glutathion, taurine
1O_2 (oxygène singulet)	Activation photochimique de O_2	Caroténoïdes
ROO^\cdot (radical peroxy)	Formation contrôlée de ROO^\cdot : activité des cyclo-oxygénases et lipoxygénases	Vitamine E (couplée à la vitamine C), ubiquinones
RO^\cdot (radical alcoyle)	Formation non contrôlée de RO^\cdot et ROO^\cdot : secondaire à la production de O_2^-	
$ROOH^\cdot$ (radical hydroperoxy)	-	Se-glutathion peroxydase et glutathion

figure 13 : Formation des radicaux libres oxygénés et systèmes naturels de protection. (12)

1. LES SYSTEMES DE PROTECTION ENZYMATIQUES :

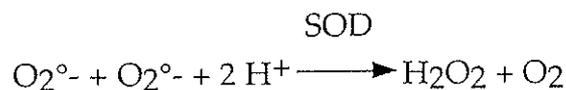
(2) (13) (16) (28)

1. 1. LES ENZYMES DE DESTRUCTION DES SUPEROXYDES :

1. 1. 1. Les superoxydes dismutases : SOD

Une superoxyde dismutase est une métallo-enzyme, contenant selon les cas : du fer, du cuivre, du manganèse ou du zinc.

Elle transforme le radical superoxyde $O_2^{\circ-}$ en eau oxygénée et en oxygène moléculaire, sans consommer d'énergie, ni de cofacteur.



Cette réaction d'oxydoréduction s'appelle une dismutation, car elle donne un composé oxydé et un composé réduit dans la même réaction. Elle peut se produire spontanément à pH 7, mais sa vitesse est multipliée par 10 en présence de SOD.

Nous connaissons actuellement trois sortes de SOD :

- les SOD Cu-Zn au niveau du plasma,
- les SOD à Mn au niveau des bactéries et des mitochondries,
- les SOD à Fe au niveau du périplasma des bactéries.

Leur mode d'action est similaire : le métal du site actif est réduit lors de sa rencontre avec l'anion superoxyde.

Il oscille entre l'état +II et l'état +III pour la FeSOD et la MnSOD, et entre l'état +I et l'état +II pour la CuSOD.

1. 1. 1. 1. Les SOD Cu-Zn :

§ la Cu-ZnSOD cytosplamique :

C'est une protéine de masse moléculaire égale à 35000 daltons et contenant 0,38 % de cuivre.

Elle comporte deux sous-unités identiques, ayant chacune un atome de cuivre et un atome de zinc, liés au même groupement imidazole du même site actif.

Elle est codée par un gène situé sur le chromosome 21 (21q22).

Le cuivre est absolument nécessaire à son activité, alors que le zinc ne semble pas participer à la réaction, mais stabilise l'enzyme.

§ la SOD extra-cellulaire :

Elle est sécrétée dans les liquides biologiques (plasma, lymphe, liquide synovial), mais la majeure partie se trouve dans les tissus.

Cette enzyme contient du cuivre et du zinc, mais à la différence de la SOD cytoplasmique, elle est tétramérique.

Elle se présente sous trois formes A, B et C, qui se distinguent par leurs différences d'affinité pour l'héparine et les glucosamines en général.

La forme C, qui constitue la quasi totalité de la SOD extra-cellulaire, est sécrétée par les fibroblastes et les cellules gliales. Ensuite, elle se lie de façon réversible aux protéoglycanes des membranes cellulaires et de la matrice interstitielle.

Elle pourrait ainsi protéger les cellules et les protéines de soutien, sans interférer avec le système de défense contre les micro-organismes, qui ne fixent pas la SOD extra-cellulaire.

1. 1. 1. 2. Les SOD à manganèse :

La SOD humaine mitochondriale est un tétramère, dont chaque monomère renferme un atome de manganèse. Elle est codée par un gène situé sur le chromosome 6.

Cette enzyme, de masse moléculaire supérieure, est beaucoup plus sensible à la dénaturation que la SOD Cu-Zn, qui est très résistante.

1. 1. 1. 3. Les SOD à fer :

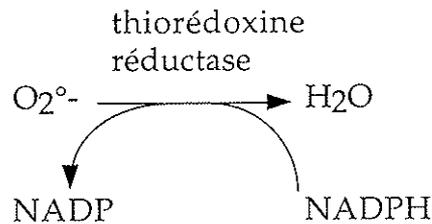
Cette enzyme est présente chez les bactéries et les végétaux, mais n'est retrouvée dans aucun tissu animal.

1. 1. 2. La céruléoplasmine :

La céruléoplasmine est une protéine sérique, qui joue un rôle dans l'inflammation. Elle peut également catalyser la dismutation de l'ion superoxyde, mais avec moins d'efficacité que les SOD.

1. 1. 3. La thiorédoxine réductase :

Elle semble active sur $O_2^{\circ-}$, mais aussi sur H_2O_2 .



1. 1. 4. L'indolamine 2,3-dioxygénase :

Cette enzyme utilise l'anion superoxyde pour oxyder le L-tryptophane en formyl-cynurénine, dans le cytosol des kératinocytes.

L'action de la SOD doit obligatoirement être couplée à celle des catalases et des peroxydases, afin d'éviter l'accumulation du peroxyde d'hydrogène.

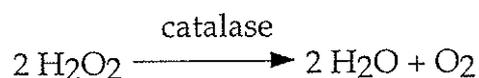
1. 2. LES ENZYMES DE DESTRUCTION DES PEROXYDES :

Le peroxyde d'hydrogène n'est pas un radical libre, mais il est extrêmement réactif. S'il n'est pas dégradé à temps, il va pouvoir générer le radical hydroxyle, le plus réactif des radicaux libres de l'oxygène.

La cellule dispose de plusieurs moyens pour l'éliminer.

1. 2. 1. Les catalases :

Les catalases sont des enzymes ferriporphyriniques, catalysant la libération d'oxygène moléculaire à partir du peroxyde d'hydrogène :



Elles sont présentes dans un grand nombre de tissus, mais sont particulièrement abondantes dans le foie et les globules rouges. Elles se localisent dans des organites cytoplasmiques : les peroxysomes, qui jouent un rôle important dans la détoxification de divers produits.

Les cellules dépourvues de peroxysomes (donc de catalases) seront les plus sensibles à la peroxydation, c'est le cas des cellules nerveuses.

Ce sont des molécules composées de quatre sous-unités identiques. Chaque sous-unité renferme un ion Fe^{3+} , logé dans un noyau hémique identique à celui de l'hémoglobine (protoporphyrine IX) et une molécule de NADPH.

Elles agiraient par le mécanisme suivant :



La catalase peut catalyser l'oxydation d'autres substrats endogènes (A) : l'hydroxylamine, l'acide formique, le méthanol et l'éthanol.



Tous les organismes aérobies possèdent une catalase, mais son absence suite à un accident génétique peut être partiellement compensée par la glutathion peroxydase.

Les catalases sont relativement peu efficaces à faible concentration de peroxydes, alors que les peroxydases peuvent agir sur de faibles doses de H₂O₂. Quand la concentration en peroxydes est importante, c'est la catalase qui agit plus rapidement.

1. 2. 2. Les peroxydases :

1. 2. 2. 1. Les glutathion peroxydases à sélénium : Se-GPx

Ce sont des enzymes cytosoliques et intramitochondriales. Elles sont constituées de quatre sous-unités identiques, contenant chacune un atome de sélénium. Cet atome est fixé à la chaîne peptidique et incorporé sous forme de sélénocystéine dans la séquence primaire par un mécanisme complexe.

L'ARN de transfert (ARNt) de la sérine porte un anti-codon inhabituel phosphorylé. Le phosphore est ensuite échangé contre du sélénure d'hydrogène par les mécanismes enzymatiques. Ainsi, la sélénocystéine est incorporée à une place précise de la séquence primaire et non à celle de n'importe quelle cystéine.

Au cours du fonctionnement de l'enzyme, le sélénium passe par plusieurs degrés d'oxydation différents.

Cette enzyme dégrade la plus grande partie du peroxyde d'hydrogène en le transformant en eau et en glutathion oxydé, en présence de glutathion réduit.



Contrairement à l'action des SOD, l'activité de la Se-GPx est métaboliquement consommatrice d'énergie. Le fonctionnement de l'enzyme nécessite le flux de glutathion recyclé. La régénération du glutathion réduit, dont les cellules n'ont qu'un capital limité, se fait au détriment du glucose-6-phosphate (G6PDH).

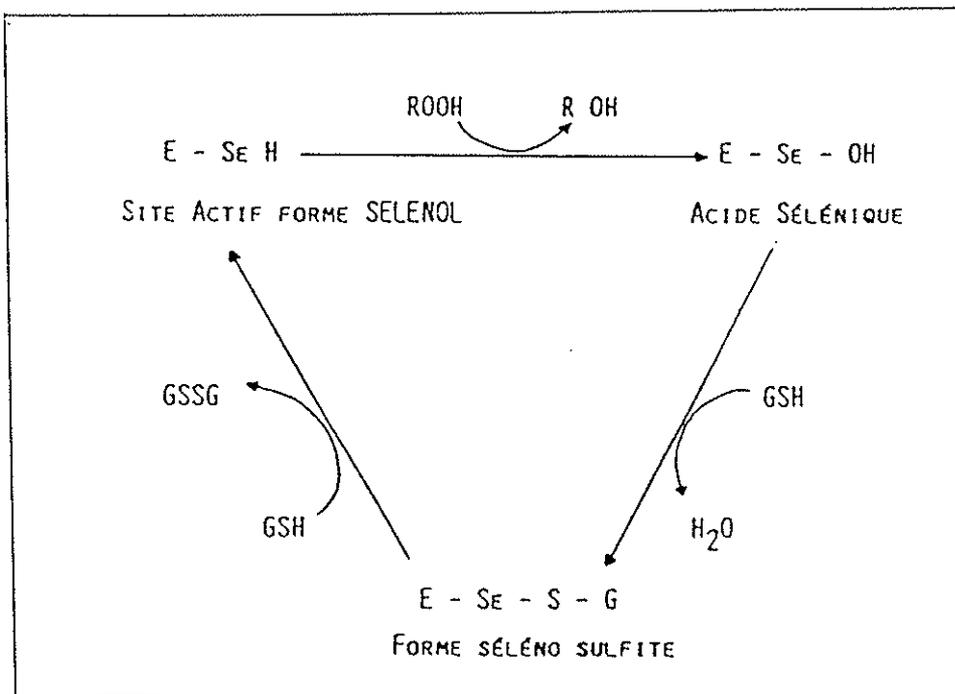
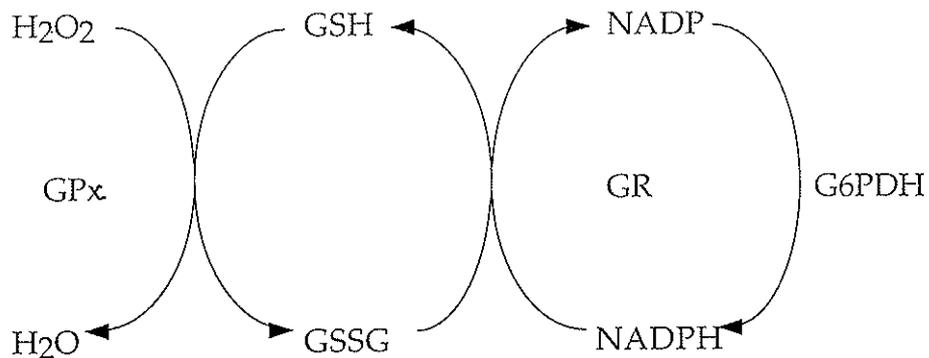


figure 14 : Mécanisme d'action de la glutathion peroxydase. (35)

Le glutathion oxydé est réduit par la glutathion réductase. Cette réaction consomme du NADPH, qui est régénéré grâce à la G6PDH de la voie des pentoses phosphates.

Le rôle de la glutathion peroxydase à sélénium est très important dans la plupart des tissus où cette enzyme réalise presque toute l'élimination de H_2O_2 , comme dans les globules rouges ou les plaquettes. Dans le foie, elle participe pour 70 % à la réduction des organiques.



GR : glutathion réductase

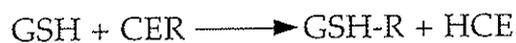
G6PDH : glucose-6-phosphate deshydrogénase

GSH : glutathion réduit

GSSH : glutathion oxydé

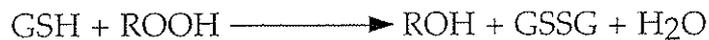
1. 2. 2. 2. Les glutathion transférases : GTr

Les glutathion transférases ont un rôle de détoxification d'un grand nombre de composés électrophiles (médicaments, agents cancérigènes, ...). Elles les conjuguent au glutathion réduit selon la réaction suivante :



Les conjugués du glutathion formé sont ensuite métabolisés par coupure du glutamate et du glycolle et acétylation du groupe thiol libre de la cystéine. Les dérivés acides mercapturiques résultants sont excrétés.

Les glutathions transférases ont une activité peroxydasique, uniquement vis-à-vis des peroxydes organiques : elles n'agissent pas sur H_2O_2 .

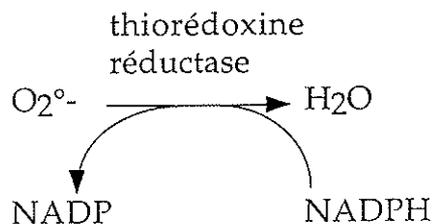


Dans la carence en sélénium, il y a une baisse d'activité de la Se-GPx et augmentation de l'activité des GTr.

1. 2. 2. 3. La thiorédoxine réductase :

Elle est localisée au niveau des membranes des cellules épidermiques. Sa structure est proche de la glutathion réductase et consomme aussi du NADPH et possède un cofacteur : le FAD.

Elle semble active sur le peroxyde d'hydrogène et sur l'anion superoxyde.



La lutte contre les radicaux semble passer par une action complémentaire des SOD et des peroxydases.

Le radical superoxyde n'est pas très agressif pour les milieux biologiques. Inversement, le peroxyde d'hydrogène formé par l'action des SOD à partir de ce radical, est très cytotoxique, surtout en présence de fer.

L'action complémentaire des glutathion oxydases est primordiale pour continuer les transformations vers la molécule d'eau.

Les SOD et Se-GPx exercent un effet protecteur mutuel. La SOD, Cu-Zn en particulier, est inactivée par H_2O_2 , tandis que les catalases, les peroxydases héminiques et la Se-GPx sont inactivées par $\text{O}_2^{\circ-}$.

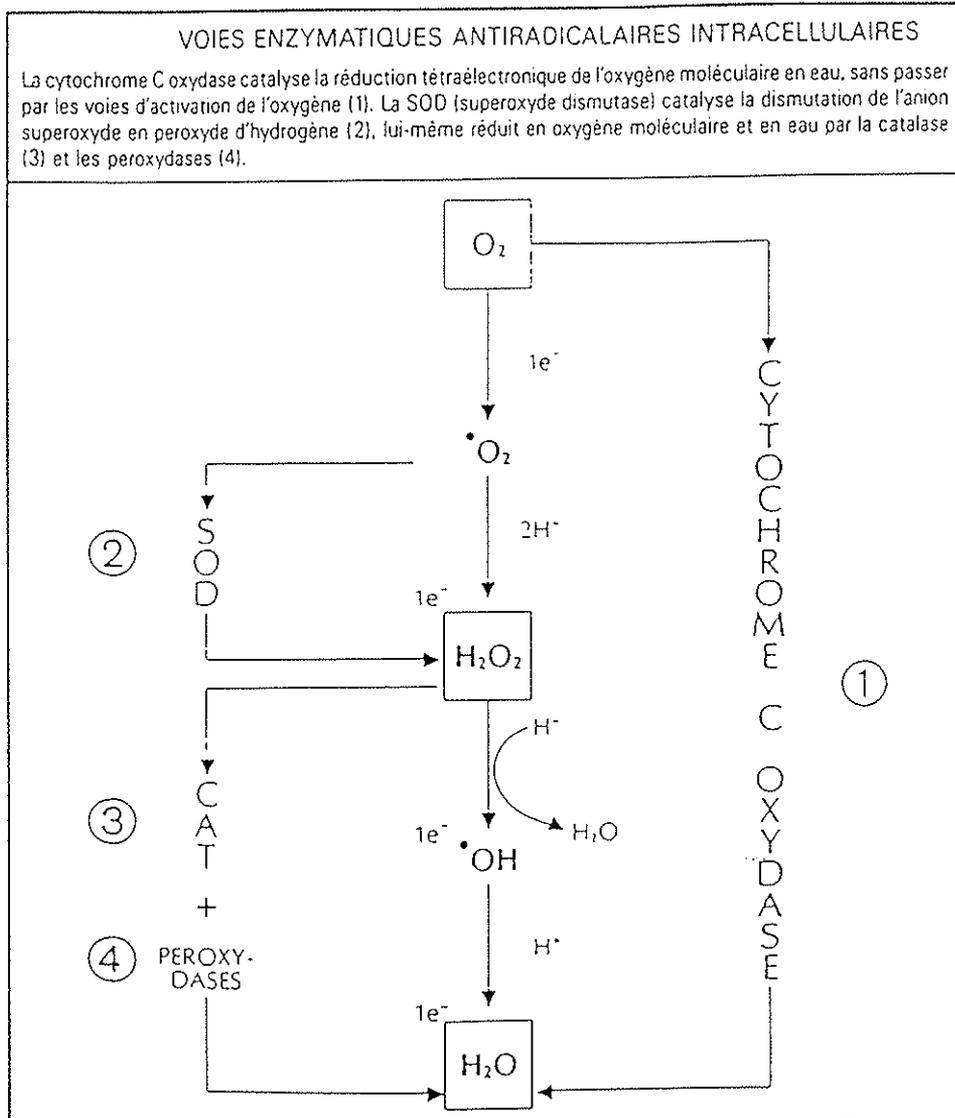


figure 15 : Voies enzymatiques antiradicalaires intracellulaires. (12)

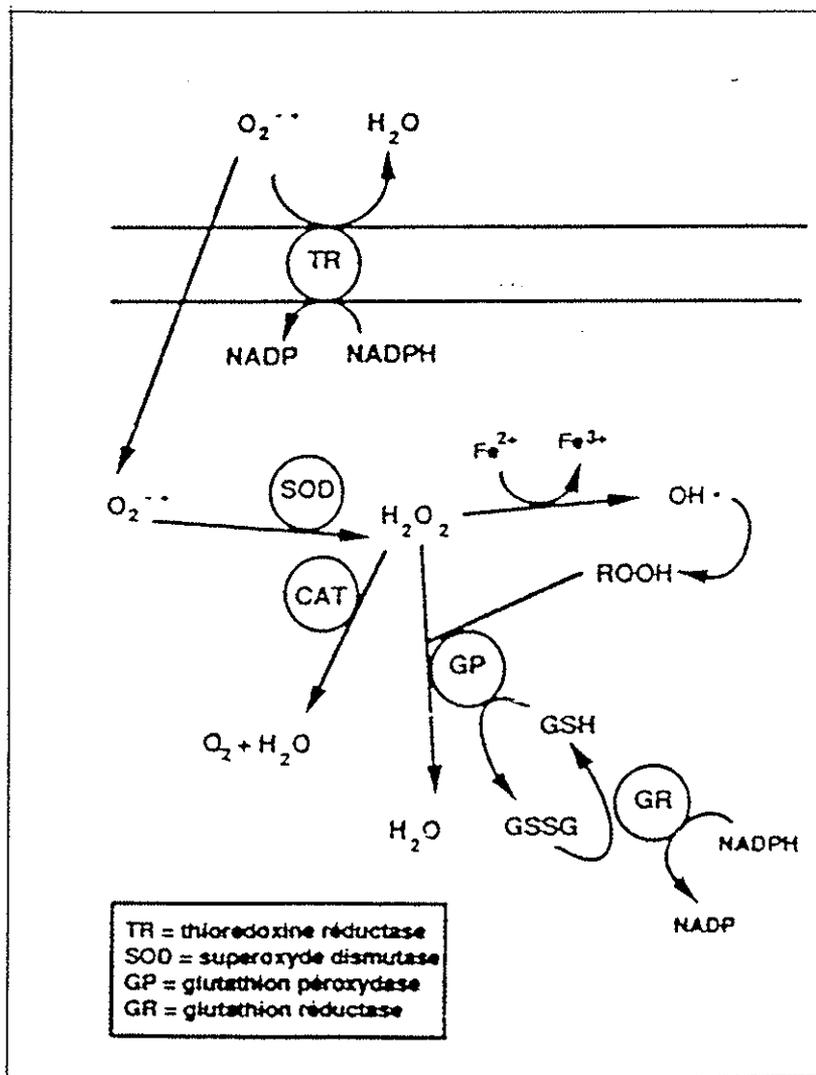
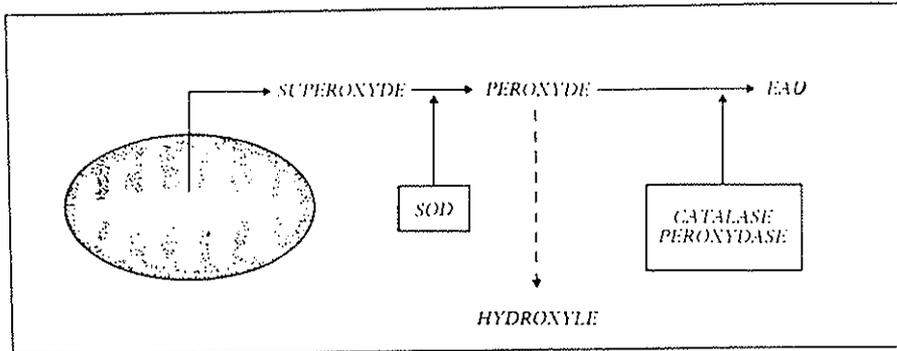


figure 16 : Les systèmes enzymatiques de défense antiradicalaire. (35)

2. LES SUBSTANCES BIOLOGIQUES NON ENZYMATIQUES : "SCAVENGERS" ET "QUENCHERS" ENDOGENES :

(2) (12) (13) (16) (21)

Si l'activité enzymatique est insuffisante, les ions superoxyde et le peroxyde d'hydrogène s'accumulent, des radicaux hydroxyles apparaissent et entraînent la peroxydation en chaîne des lipides membranaires.

L'organisme ne possède pas d'enzymes contre les radicaux peroxydes et alcoxydes, mais les réactions de lipoperoxydation peuvent être stoppées par des piègeurs de radicaux libres.

Les scavengers (nettoyeurs en français) sont des molécules facilement oxydables, présentes dans le cytosol (glutathion, acide ascorbique) ou dans les membranes cellulaires (alpha-tocophérol, vitamine A) et qui forment avec les radicaux libres très réactifs des composés stables.

Les quenchers (amortisseurs) neutralisent l'oxygène singulet $1O_2$. C'est une des activités de la vitamine E.

2. 1. L'ALPHA TOCOPHEROL OU VITAMINE E : (21)

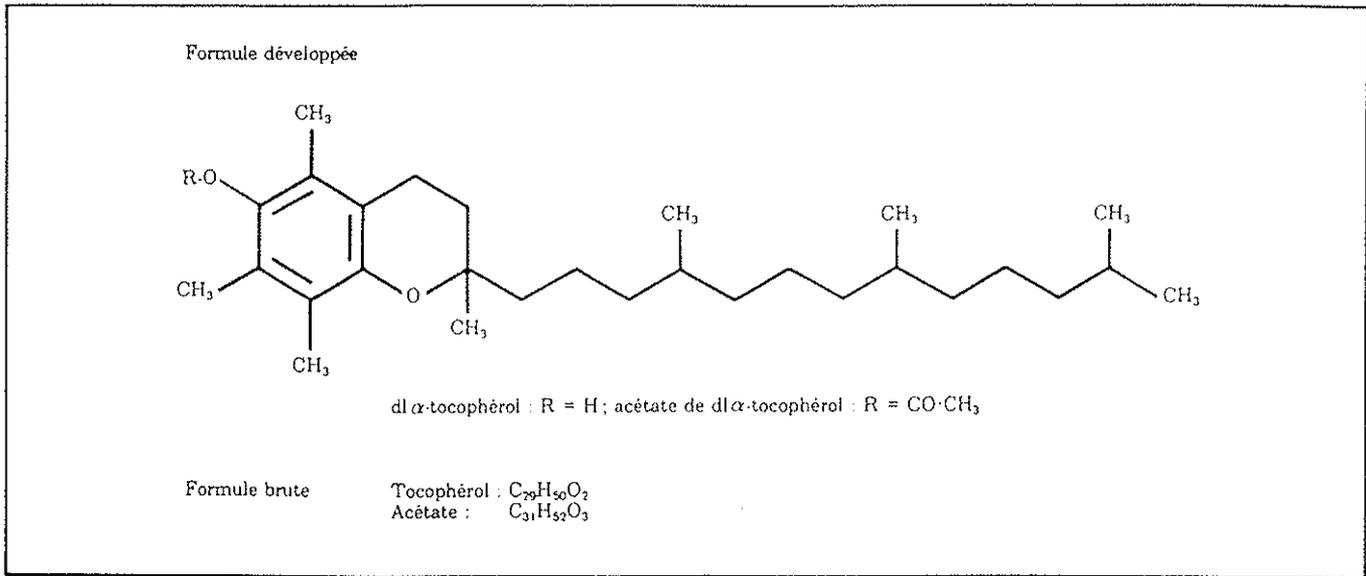


figure 17 : La vitamine E. (21)

La vitamine E est un composé liposoluble présent dans la double couche phospholipidique des membranes cellulaires et mitochondriales, et dans les protéines.

Son rôle antioxydant est connu depuis longtemps puisqu'elle est utilisée comme additif alimentaire pour éviter le rancissement des graisses insaturées.

Elle bloque la cascade de la peroxydation lipidique en captant les radicaux peroxydes ROO[°], à l'endroit même de leur formation, pour donner un radical tocophéryle plus stable et de faible réactivité. Elle agit de façon identique à O₂, O₂^{°-} et OH[°].



Les hydroperoxydases ROOH formées pourront être dégradées par la glutathion peroxydase en dérivés hydroxylés non toxiques.

Le tocophérol est régénéré par :

- la vitamine C (acide ascorbique), qui joue un rôle d'antioxydant indirect
- le glutathion.



Le radical VitC serait réduit enzymatiquement en vitamine C par des systèmes dépendants du NADPH.



2. 2. LES CAROTENOÏDES ET LA VITAMINE A :

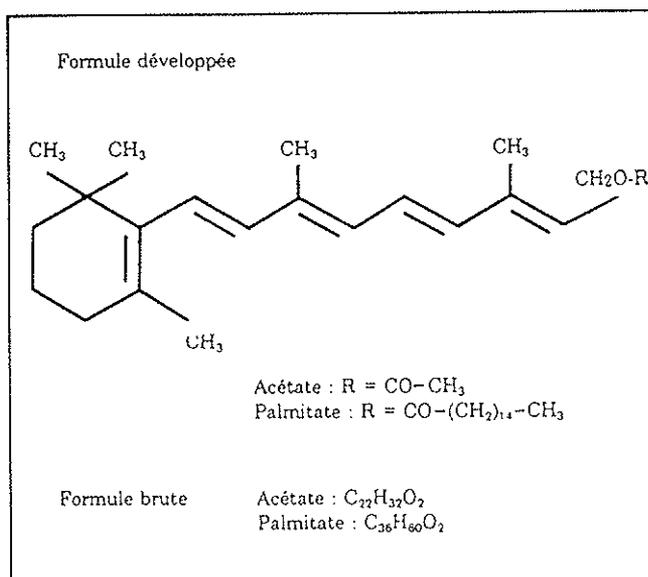


figure 18 : La vitamine A (21)

Les caroténoïdes sont des composés liposolubles. Ce sont des provitamines, qui sont apportées par l'alimentation végétale (carottes, abricot, ...).

La vitamine A ou rétinol est libérée lors du métabolisme de certains β -caroténoïdes (β -carotènes), grâce à l'action d'une enzyme : la caroténase.

Grâce à leur système de doubles liaisons conjuguées, ils ont une importante activité antioxydante. Ils piègent l'oxygène singulet, dont ils utilisent l'énergie pour convertir la forme cis en son isomère trans, et inversement, ils inactivent les radicaux libres et inhibent la peroxydation lipidique.

2. 3. L'ACIDE L-ASCORBIQUE OU VITAMINE C : (30)

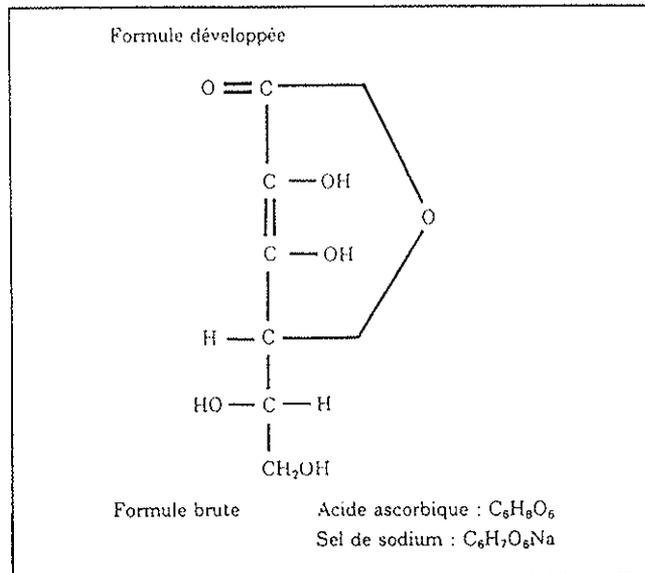


figure 19 : La vitamine C. (21)

C'est un composé liposoluble, qui a un rôle de vecteur d'hydrogène dans l'organisme.

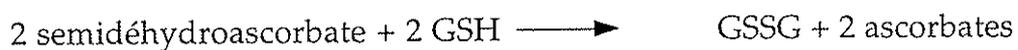
La destruction des radicaux libres oxygénés représente une fonction biologique importante de l'acide ascorbique.

C'est un puissant agent réducteur, qui réagit avec l'ion superoxyde, le radical hydroxyle, tous les peroxydes et les radicaux thiyles ou tocophéryles pour produire le radical délocalisé semi-déhydroascorbate.

Ce radical peut être produit par réaction entre deux molécules :



Il peut aussi être réduit par les enzymes déhydroascorbate réductases à glutathion ou à NADPH :



De plus, la vitamine C peut régénérer le tocophérol.

L'action de la vitamine C est pourtant très controversée, quant à son action protectrice vis-à-vis de la toxicité de l'oxygène. En présence de cuivre ou de fer, elle réalise un système pro-oxydant très puissant, qui donne lieu à l'ion hydroxyle et au peroxyde d'hydrogène. Ainsi, son emploi en tant qu'antioxydant reste limité.

2. 4. LE GLUTATHION :

Il agit comme cofacteur d'un grand nombre d'enzymes antioxydantes (Se-GPx, ascorbate réductase, glutathion peroxydase, ...), mais il a également sa propre action de protection indirecte.



Le radical GS° formé est moins réactif que OH° , mais n'est cependant pas inerte. Il pourra être réduit par l'acide ascorbique.

2. 5. L'ACIDE URIQUE :

Produit du catabolisme de la purine, l'acide urique est à l'origine d'une maladie inflammatoire : la goutte.

Il piège l'ion hydroxyle en formant un urate peroxyde inerte, qui peut activer l'alpha-antitrypsine et l'alcool deshydrogénase.

Cependant, le rôle de l'acide urique n'est pas clairement prouvé, d'autant plus que les sujets atteints de déficits héréditaires en xanthine oxydase (catalysant l'oxydation de la xanthine en acide urique), ne souffrent d'aucune manifestation clinique.

2. 6. LES FLAVONOÏDES :

Les flavonoïdes sont des antioxydants d'origine végétale. Ils libèrent spontanément un atome d'hydrogène au contact d'un radical libre pour le neutraliser.

exemples de plantes médicinales contenant des flavonoïdes antioxydants :

- le chardon Marie,
- le gingko biloba,
- l'hammamélis.

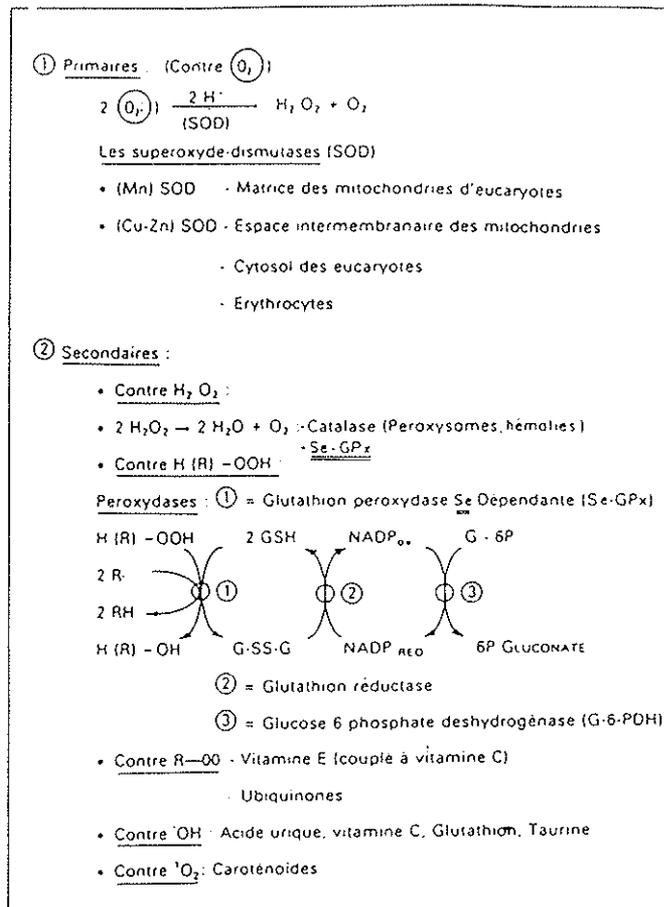
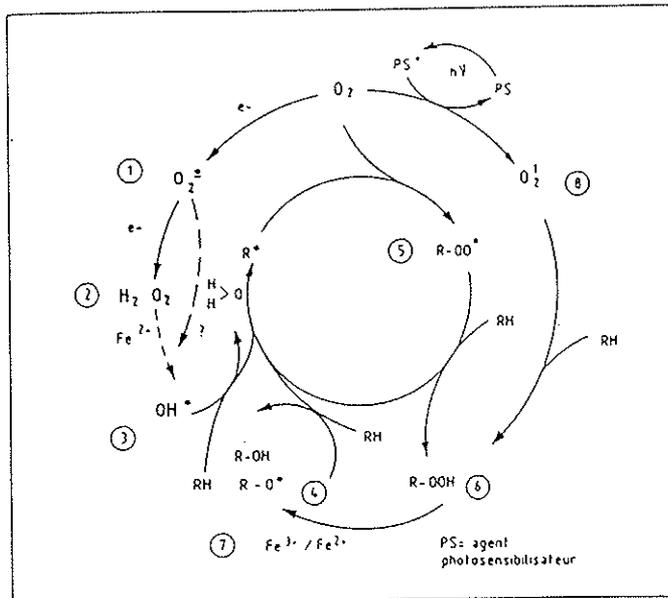


figure 20 : Mécanismes de protection contre les radicaux libres. (10)



Systèmes de protection

- 1) Superoxyde Dismutases : SOD (Cu - Zn) SOD (Mn)
- 2) Glutathion Peroxydase : Se - GPx - (Catalase???)
- 3) Piégeurs de radicaux $\cdot OH$ (Acide urique, Vit. C, Glutathion, Taurine)
- 4) Vit. E ?
- 5) Vit. E
- 6) Se-GPx, PL-Se-GPx, Non - Se-GPx (Glutathion-S-transférases) ?
- 7) Chélateurs/Transporteurs de Fe^{2+} , Fe^{3+} (Cu^{2+}) : (Transferrine, ceruloplasmine) ?
- 8) Piégeurs d'oxygène singulet (caroténoïdes ?, cholestérol ??)

figure 21 : Formes actives de l'oxygène et systèmes de protection. (10)

TROISIEME PARTIE :
La glande thyroïde

1. PHYSIOLOGIE : (8) (34)

La glande thyroïde synthétise et sécrète des hormones spécifiques iodées : la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Ces deux hormones sont indispensables à la croissance et jouent un rôle majeur dans le métabolisme énergétique.

La thyroïde contribue à la régulation du pool iodé de l'organisme, elle sécrète également la calcitonine, hormone hypocalcémiante.

1. 1. GENERALITES :

La thyroïde est une glande endocrine située devant la base du larynx et le début de la trachée. D'un poids moyen de 30 grammes chez l'adulte, elle est formée de deux lobes latéraux réunis par une lame de parenchyme, qui constitue l'isthme. Elle est enveloppée d'une capsule conjonctive.

La vascularisation du corps thyroïdien est assurée par quatre vaisseaux principaux, qui permettent un débit sanguin important de 4 à 6 ml par minute et par gramme de glande.

Des travées de tissu conjonctif la divisent en lobules, qui comprennent eux-mêmes les follicules thyroïdiens et la substance colloïde.

Les follicules thyroïdiens ou vésicules thyroïdiennes représentent l'unité fonctionnelle. Ils sont de forme sphérique, leur taille varie de 50 à 200 microns. La paroi folliculaire est constituée d'une seule couche de cellules épithéliales cubiques : les thyrocytes. La forme de ces cellules dépend du degré d'activité de la glande : si celle-ci est en hyperfonctionnement, les cellules ont une forme cylindrique.

La substance colloïde se trouve dans une cavité centrale délimitée par les cellules folliculaires rangées en palissade. Elle est de nature protéique, essentiellement constituée par une glycoprotéine : la thyroglobuline (Tg).

L'étanchéité de la cavité est assurée par des jonctions intercellulaires appelées jonctions serrées (tight junctions), qui forment une ceinture autour de chaque cellule, contribuant à établir la polarité cellulaire.

La thyroïde est aussi constituée de cellules C ou cellules parafolliculaires, qui sécrètent la calcitonine, hormone régulatrice du métabolisme phosphocalcique.

La fonction essentielle de la thyroïde endocrine est la synthèse, le stockage est une de ses fonctions exocrine et la libération des hormones thyroïdiennes est endocrine.

1. 2. BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES :

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes est réalisée dans les thyrocytes à partir de l'iode et des restes tyrosyles de la thyroglobuline, sous l'action de la peroxydase thyroïdienne.

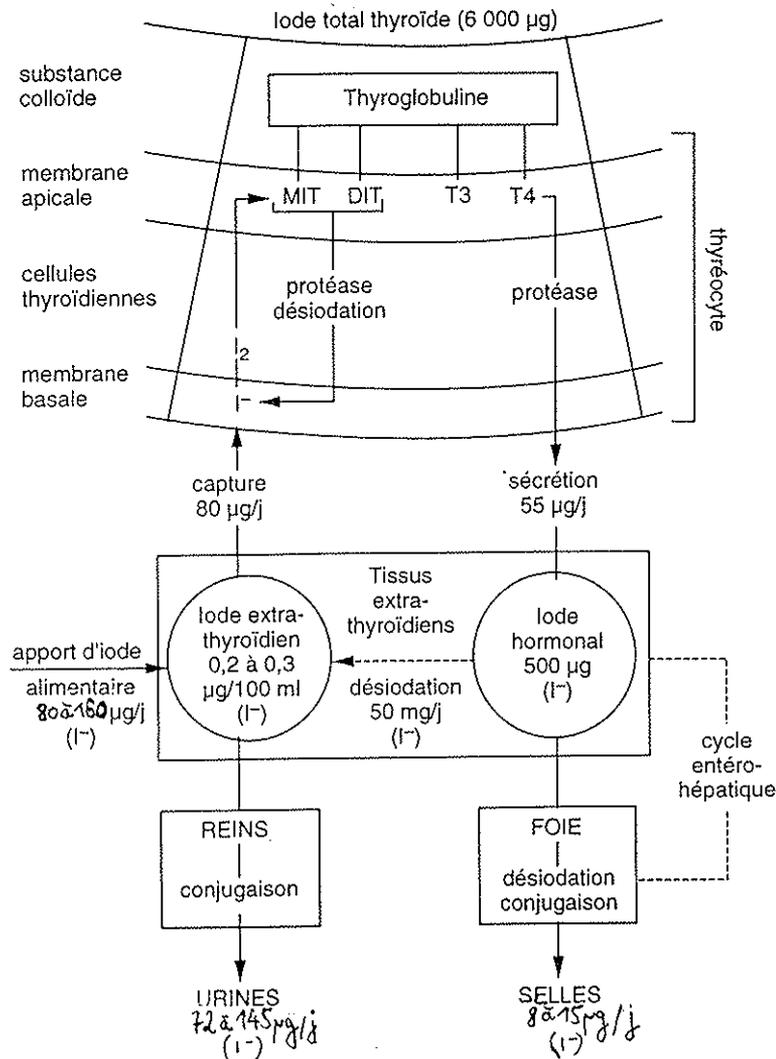


figure 22 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes et cycle de l'iode. (8)

1. 2. 1. Origine de l'iode :

L'iode peut avoir deux origines : exogène et endogène.

L'apport iodé exogène sous forme d'iodures (I^-) est fourni par l'alimentation. En Europe, il varie en moyenne entre 80 et 160 μg par jour. Environ 90 % de cet apport sont résorbés par l'intestin et passent dans la circulation. Les iodures se répartissent alors dans les liquides extracellulaires. Ils sont soit captés par la glande thyroïde (80 $\mu\text{g}/\text{jour}$), soit éliminés par le rein (72 à 145 $\mu\text{g}/\text{jour}$). Une faible partie est éliminée par voie fécale (8 à 15 $\mu\text{g}/\text{jour}$).

L'iode endogène provient du catabolisme des hormones thyroïdiennes. Après leur utilisation par les cellules cibles, les hormones, les MIT et les DIT sont desiodés et une partie de l'iode est ainsi récupérée par la thyroïde.

Les thyrocytes étant en contact avec les capillaires sanguins par leur membrane basale, c'est à ce niveau que les iodures sont captés par un mécanisme de transfert actif contre un gradient de concentration très élevé. La thyroïde se comporte comme une véritable pompe à iodures.

Cette capture des iodures est augmentée par la TSH (Thyroid Stimulating Hormon) sécrétée par l'hypophyse et inhibée par les ions I^- en excès ou par les anions thiocyanate, bromure, perchlorate, borate, ... qui utilisent le même système de transport.

1. 2. 2. La thyroglobuline : Tg

La thyroglobuline est la protéine majeure de la thyroïde.

Cette glycoprotéine iodée constitue la réserve de l'organisme en iode. Stockée dans la colloïde, elle constitue 95 % de cette substance amorphe et visqueuse. La thyroïde contient assez de thyroglobuline pour assurer un état d'euthyroïdie pendant deux mois.

La thyroglobuline est une macromolécule globulaire d'une masse relative de 660 Kda, ce qui la place parmi les plus grosses protéines connues. Son coefficient de sédimentation est de 19 S. Les polyribosomes du réticulum endoplasmique rugueux synthétisent le squelette polypeptidique de la protéine, qui est exporté jusqu'à l'appareil de Golgi par les lames du réticulum endoplasmique lisse.

Les différents glucides, qui constituent la partie osidique de la protéine, sont incorporés progressivement. Au niveau de l'appareil de Golgi, la molécule native de Tg (17 S) est concentrée puis mise sous forme de vésicules, qui migrent jusqu'au pôle apical de la cellule. C'est ici qu'a lieu l'iodation proprement dite de la Tg, donnant naissance au composé 19 S, qui est ensuite déversé dans la colloïde.

Sa séquence primaire correspond à un polypeptide de 2748 acides aminés. Elle comporte 134 résidus tyrosyles, dont 30 seulement sont susceptibles d'être iodés et parmi eux, seuls 5 à 16 donnent naissance aux hormones thyroïdiennes.

Ces résidus particuliers sont situés sur les cinq domaines hormonogéniques : trois sont en position carboxy terminale, un est localisé au centre de la molécule, tandis que le dernier se trouve dans la région amino terminale et assure à lui seul 70 % de la synthèse hormonale.

Le gène de la Tg se trouve sur le chromosome 8 chez l'homme. Les mutations de ce gène conduisent à un taux de synthèse inapproprié de Tg ou une altération de sa structure, ces mutations sont responsables des goitres congénitaux. Cette protéine est également un des auto-antigènes de la thyroïdite d'HASHIMOTO, hypothyroïdie d'origine auto-immune.

La Tg sera iodée sur les résidus tyrosyles au niveau de la membrane apicale du thyrocyte, grâce à l'action de la peroxydase thyroïdienne. Réabsorbée par le thyrocyte par endocytose, puis dirigée vers la fraction lysosomiale, elle subira une hydrolyse acide et relarguera ses résidus tyrosine mono et diiodés et T3 et T4, qui seront libérés par le pôle apical de la cellule.

1. 2. 3. La peroxydase thyroïdienne : TPO

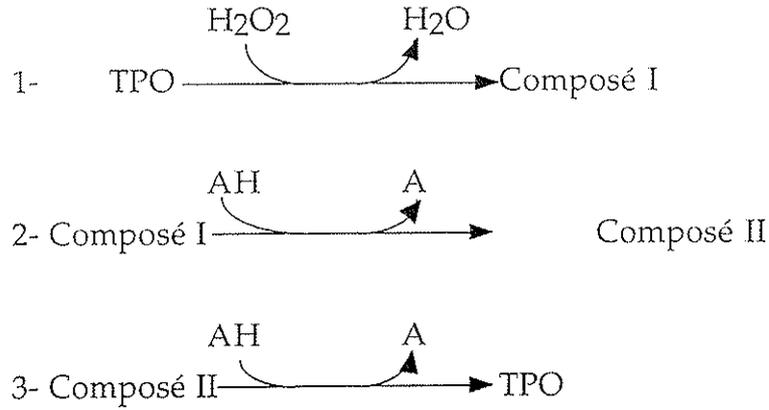
C'est une hémoprotéine de 104 Kda, localisée dans la partie apicale de la membrane, dont l'état catalytique nécessite du peroxyde d'hydrogène, synthétisé par une NADPH oxydase, sous le contrôle de la TSH.



Comme toutes les peroxydases, elle est capable, en présence de peroxyde d'hydrogène, d'oxyder l'ion iodure et les restes tyrosyles d'une protéine.

Par contre, la réaction de couplage des restes iodotyrosyles est spécifique, mais n'est possible que si ceux-ci appartiennent à la thyroglobuline.

L'hème de la peroxydase présente trois états d'oxydation, chacun caractérisé par un maximum d'absorption dans le spectre visible. Il y correspond trois états de l'enzyme, appelés CI, CII et CIII, par niveau d'oxydation croissant.



AH est une molécule réduite dans la thyroïde.

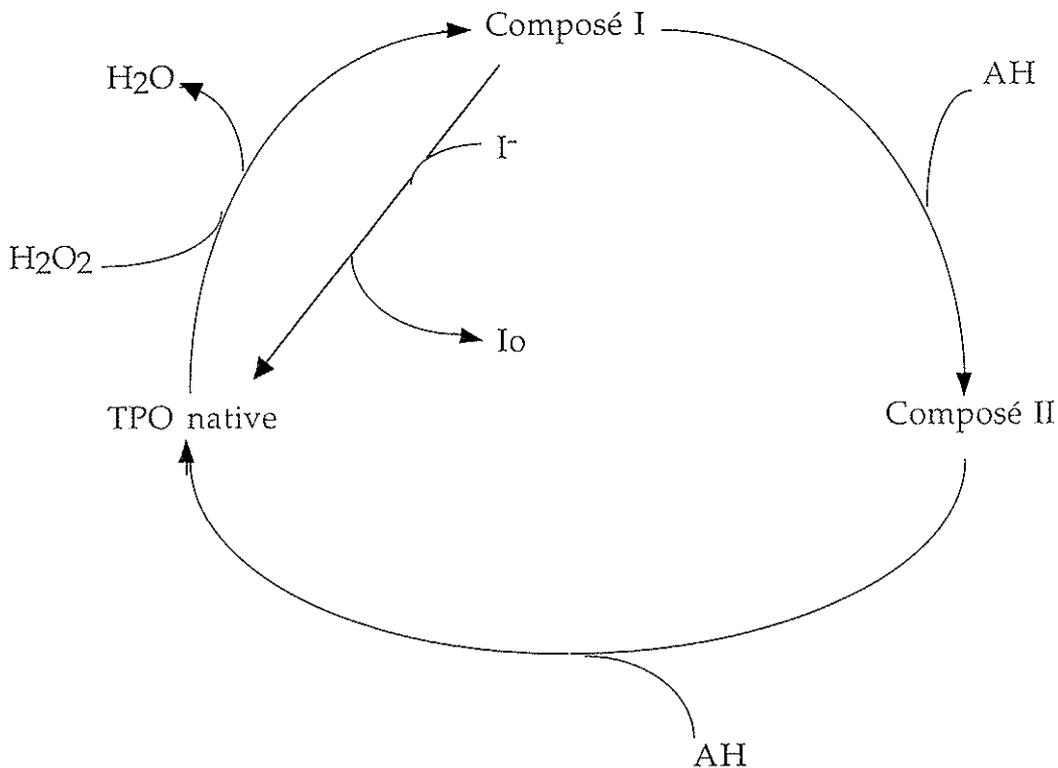


figure 23 : Cycle de la TPO

Le complexe I est la véritable entité active, qui permet l'oxydation des iodures et l'iodation des restes tyrosyles de la Tg. Le complexe II permet de catalyser le couplage. Un excès de H₂O₂ forme le complexe III. Lorsque les iodures sont en excès, ils occupent les sites de liaison et inactivent l'enzyme. Ce mécanisme est une des explications du blocage de l'hormonosynthèse par un excès d'iodures : c'est l'effet WOLFF-CHAIKOFF.

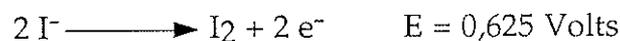
1. 2. 4. Formation des hormones thyroïdiennes :

Les ions iodures ne peuvent pas se fixer directement sur les restes tyrosyles de la thyroglobuline. Ils doivent être préalablement oxydés pour conduire aux entités iodotyrosines, qui sont alors couplées pour former les iodotyronines. Ces réactions sont catalysées par la TPO.

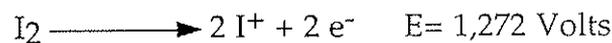
1. 2. 4. 1. Oxydation des iodures :

L'ion iodinium est capable de réaliser l'iodation des restes tyrosyles de la Tg. Cet ion provient de l'oxydation en deux étapes, d'iodures par H₂O₂.

a- formation d'iode moléculaire :



b- oxydation de l'iode en ion iodinium :



La formation intermédiaire de l'iode moléculaire a été mise en évidence par la formation de triiodure, quand la peroxydase fonctionne en l'absence d'accepteur d'ion iodonium (reste tyrosyles).



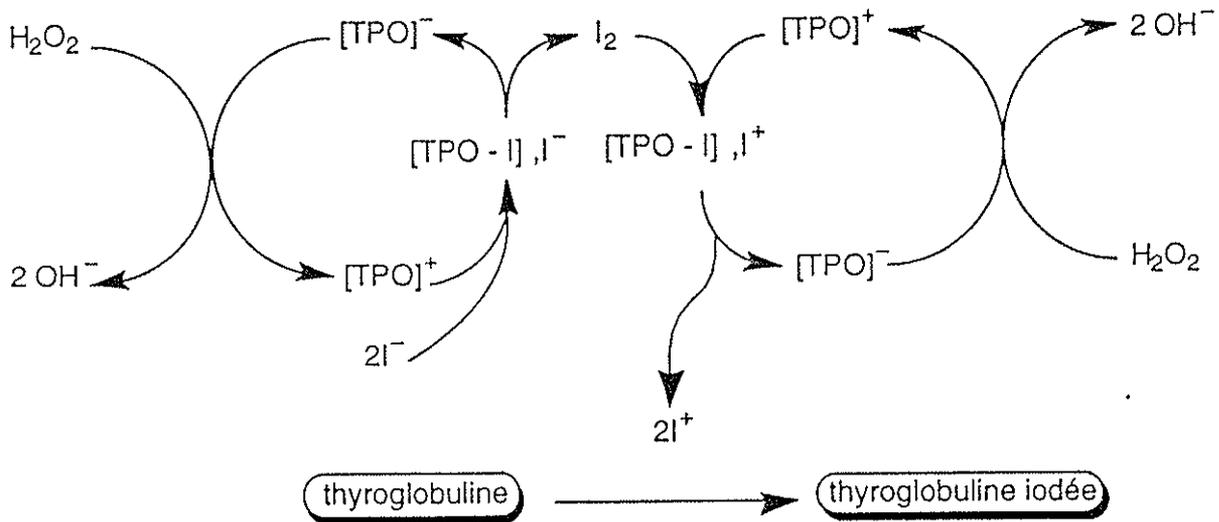


figure 24 : Activité de la peroxydase thyroïdienne. (8)

La TPO existerait sous deux formes, réduite TPO^- et oxydée TPO^+ . Cette forme oxydée fixerait ensuite l'ion iodure, pour l'oxyder en di-iode, puis le di-iode formé pour le transformer en ion iodinium I^+ (ou tout autre dérivé de l'iode de même degré d'oxydation), qui serait l'espèce chimique responsable de l'iodation successive (MIT puis DIT) des restes tyrosyles de la Tg. Dans les deux cas, il est possible qu'il se forme le même complexe oxydé TPO-I, qui se transforme en TPO^- et en I^+ .

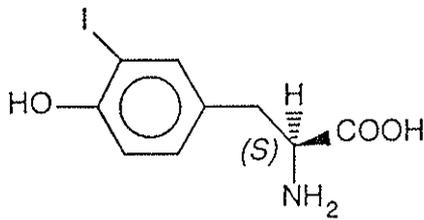
L'iodation directe des restes tyrosyles par le di-iode ne semble pas possible, mais on ne peut exclure qu'elle soit, au moins en partie, de nature radicalaire.

En cas d'insuffisance en thyroglobuline, accepteur de I^+ , celui-ci réagirait avec l'ion I^- pour donner du di-iode qui s'accumule.

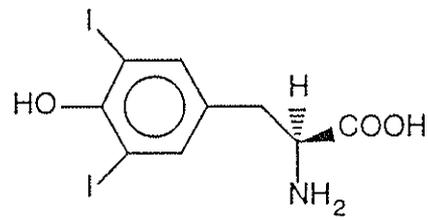
1. 2. 4. 2. Iodation des restes tyrosyles de la thyroglobuline :

L'iodation des restes tyrosyles de la thyroglobuline aboutit à leur monosubstitution (3-iodotyrosyle), puis à leur disubstitution (3,5-diiodotyrosyle), qui restent attachés pour l'essentiel à la Tg.

La réaction d'iodation est conforme aux règles de la plurisubstitution des composés phénoliques, elle se fait par l'intermédiaire électrophile, qui est ici l'ion I^+ produit par action de la peroxydase.



3-iodotyrosine (MIT)



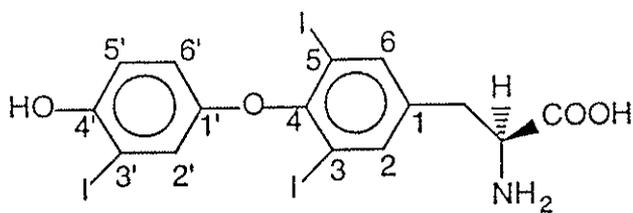
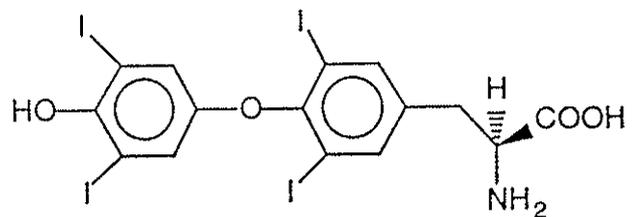
3,5-diiiodotyrosine (DIT)

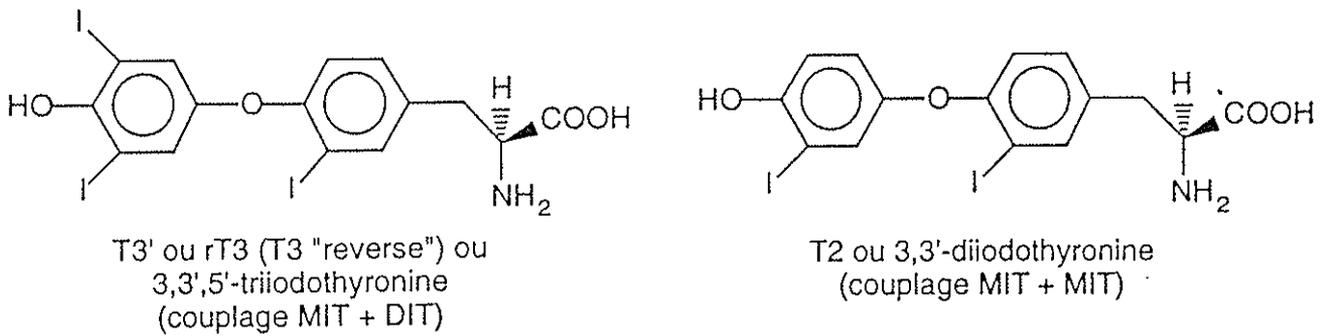
Il existe cependant dans la thyroïde, de faibles quantités de diiodotyrosine libre (DIT), qui aurait un rôle à la fois dans la stimulation de la réaction de couplage et dans la régulation de l'iodation des restes tyrosyles, en intervenant dans les réactions d'oxydoréduction qu'elle implique.

1. 2. 4. 3. Formation de la thyroxine :

La réaction de couplage des restes tyrosyles mono et diiodés de la Tg s'effectue spécifiquement sous l'influence catalytique de la peroxydase thyroïdienne à niveau d'oxydation élevé : complexe II.

Lorsque les iodures sont oxydés, H_2O_2 s'accumule, entraînant la formation du complexe III. Après ce couplage et protéolyse de la Tg, quatre iodothyronines principales sont libérées.

T3 ou 3,5,3'-triiodothyronine
(couplage DIT + MIT)T4 ou 3,5,3',5'-tétraiodothyronine
(couplage DIT + DIT)



La réaction de couplage, impliquant une oxydation, utiliserait les ions iodures comme cofacteur chargé du transfert des électrons.

Le couplage serait réalisé par un complexe de transfert de charge entre deux restes tyrosyles de la Tg iodée, l'un à son degré d'oxydation natif a, l'autre sous forme oxydée b (ion carbénium), placés en position antiparallèle. Comme dans la réaction d'iодation, ce couplage pourrait être en parti de nature radicalaire (couplage phénolique).

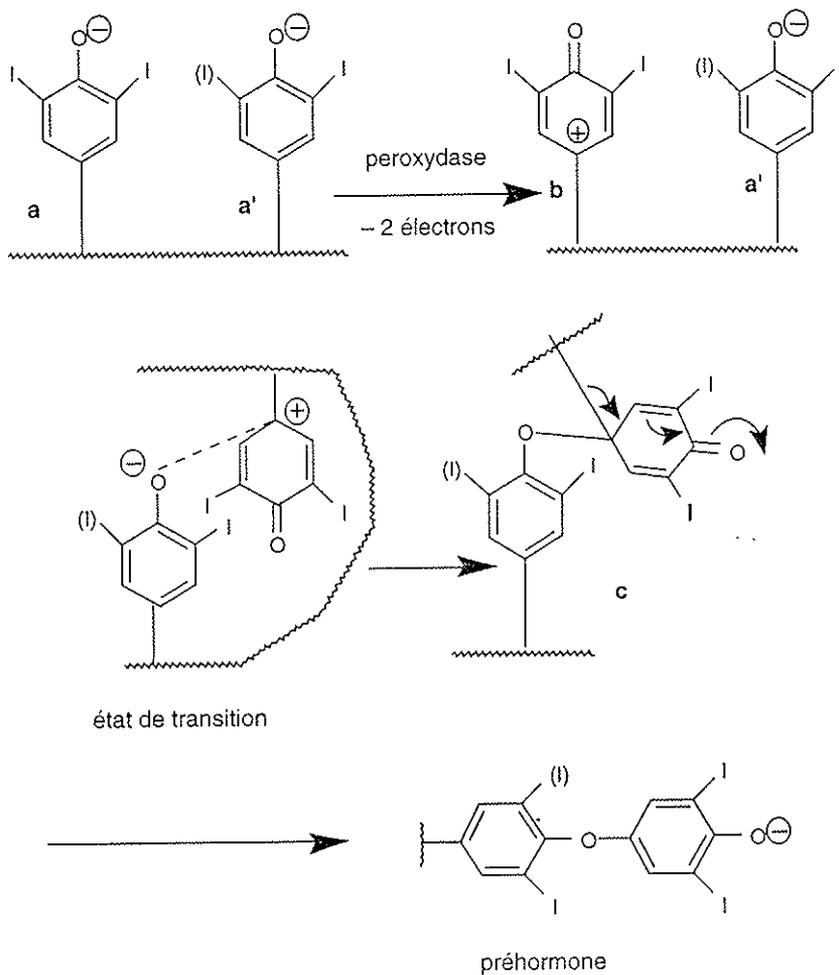


figure 25 : Couplage des restes tyrosyles iodés de la thyroglobuline.

La synthèse des hormones thyroïdiennes est dépendante de la libération de la TSH hypophysaire. Une diminution de T3 et T4 provoque une hypersécrétion de TSH, et inversement par rétrocontrôle négatif.

Ainsi, la synthèse des hormones T3 et T4 est sous la dépendance des ions iodures, mais un excès de ceux-ci inhibe la biosynthèse, avec formation de I_3^- au détriment des ions iodures nécessaires.

1. 2. 4. 4. Stockage des pré-hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont stockées sous forme de thyroglobuline iodée, à l'intérieur de petites vésicules situées dans la substance colloïde.

1. 2. 4. 5. Libération de T3 et T4 :

La thyroglobuline iodée libère normalement les hormones thyroïdiennes selon les besoins de l'organisme. Cette libération se déroule en deux étapes :

- pinocytose de la Tg iodée contenue dans la colloïde au niveau du pôle apical du thyrocyte. Les gouttelettes intracytoplasmiques ainsi formées fusionnent avec les lysosomes pour donner des phagolysosomes, qui vont migrer vers la membrane basale.

- protéolyse par intervention d'enzymes lysosomales, avec formation des iodothyronines, T4 (75 % des hormones libérées), T3 (25 % restants) et des MIT et DIT en faibles quantités.

T3 et T4 passent dans la circulation sanguine, alors que les MIT et les DIT sont désiodés par une iodotyrosine désiodase.

Dans le sang veineux efférent thyroïdien, le rapport T4/T3 est plus faible que dans la thyroglobuline iodée, en raison de l'existence d'une T4-désiodase intracellulaire.

1. 3. CONTROLE DE L'HORMONOGENESE PAR LA TSH :

La synthèse des hormones thyroïdiennes est stimulée par la TSH, hormone hypophysaire, dont la sécrétion pulsatile est sous la dépendance des hormones T3 et T4. Le puissant rétrocontrôle négatif qu'exercent les hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH, ainsi que l'action activatrice de cette dernière sur l'hormonogénèse, concourent à une régulation stricte du taux des hormones thyroïdiennes.

La TSH active toutes les étapes de l'hormonogénèse en stimulant la synthèse et la sécrétion de Tg, le flux et l'entrée de l'ion I⁻ et sa fixation sur la Tg.

Des pathologies d'origine auto-immune résultent de la présence d'anticorps anti-récepteurs à la TSH :

- dans la maladie de GRAVES-BASEDOW, les anticorps antirécepteurs de la TSH stimulants (TSAb) stimulent le récepteur, se substituent à la TSH et conduisent à une hyperstimulation incontrôlée : hyperthyroïdie.

- dans certains myxœdèmes, les anticorps antirécepteurs de la TSH bloquants (TBAb) interfèrent avec la liaison de la TSH au récepteur et le rendent insensible à l'hormone.

2. LES THYROIDITES : (6) (7)

Les radicaux libres étant impliqués dans de multiples phénomènes inflammatoires, il est important de présenter ceux qui concernent la thyroïde, ou thyroïdites.

Deux tableaux cliniques sont significatifs de la thyroïdite :

- chronique et lymphocytaire (HASHIMOTO),
- granulomateuse non purulente de RIESENZELL (de QUERVAIN).

Nous développerons brièvement trois autres types moins courants de thyroïdite :

- post-partum,
- muette avec hyperthyroïdie transitoire,
- chronique fibro-invasive.

2. 1. LA THYROIDITE CHRONIQUE LYMPHOCYTAIRE :

C'est HASHIMOTO, qui a décrit le premier cette affection. Il a relaté le cas de quatre femmes japonaises, toutes âgées de plus de quarante ans, avec un goitre diffus non douloureux, dont les deux lobes avaient chacun la taille d'un œuf de pigeon.

Sur le plan clinique, la palpation révélait une dureté, qui laissait soupçonner une grosseur maligne, c'est pourquoi les patientes étaient opérées. Histologiquement, on trouvait des infiltrations massives, avec destruction partielle de l'épithélium thyroïdien et une fibrose débutante. Après l'opération, les sujets devenaient hypothyroïdiens.

La description clinique et anatomopathologique d'HASHIMOTO était complète et n'a pas été remise en compte depuis plus de 80 ans. Encore aujourd'hui, la thyroïdite d'HASHIMOTO se manifeste par un goitre de taille réduite et d'un poids de 30 à 60 grammes, de la consistance d'une gomme.

Lors d'une première manifestation à l'adolescence, il n'est pas rare que l'on parle de manière erronée d'un goitre pubertaire. Les manifestations d'inflammation ne sont tout au plus ressenties que par un léger tiraillement.

Lors d'un diagnostic, 55 % des patients sont euthyroïdiens, 40 % légèrement hypothyroïdiens et 5 % hyperthyroïdiens. L'hypothyroïdie correspond à la manifestation de l'apparition d'anticorps, qui bloquent les récepteurs de la TSH. Par la suite, environ 10 % des patients deviennent spontanément hypothyroïdiens. Si la TSH est déjà légèrement élevée lors du diagnostic, la probabilité de développement d'une hypothyroïdie est plus élevée.

En 1956, on pouvait prouver que chez les patientes atteintes de thyroïdite d'HASHIMOTO, il existait des auto-anticorps anti-Tg : on avait ainsi découvert la première maladie auto-immune. Il a été trouvé des auto-anticorps contre la peroxydase thyroïdienne, qui sont identiques aux anticorps anti-microsomiaux.

95 % des patients atteints de thyroïdite d'HASHIMOTO possèdent des auto-anticorps. La formation de ces auto-anticorps n'a pas encore été complètement expliquée. L'hérédité de la formation de ces anticorps semble être autosomiale dominante, mais avec une faible pénétration pour les hommes et pleine pénétration pour les femmes seulement à la puberté.

Une étude menée en Angleterre montre que 10 % des femmes saines possèdent des anticorps anti-thyroïdiens, mais très peu présentent une thyroïdite d'HASHIMOTO. Chez des patients plus âgés des deux sexes, hospitalisés en Suisse, on a trouvé des anticorps anti-thyroïdiens dans 6 % des cas.

Même si le tableau clinique est muet, il ne fait aucun doute que la présence d'anticorps correspond à une corrélation pathologique et anatomique.

Si le goitre n'est pas trop volumineux et si la patiente est euthyroïdienne (dosages thyroïdiens normaux), une thérapie n'est pas absolument utile. Lors d'un gros goitre, on recommande une thérapie à la L-thyroxine, nécessaire pour une hypothyroïdie.

Une thérapie avec des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs n'est pas justifiée, vu la simplicité du traitement précédent.

2. 2. LA THYROIDITE GRANULOMATEUSE SUBAIGUE :

Cette maladie est impressionnante sur le plan clinique : le patient se plaint de violentes douleurs d'apparition subite dans la région du cou, avec un rayonnement vers l'oreille ou vers la mâchoire. La période qui précède est la plupart du temps une infection grippale ou une pharyngite, entraînant un état fébrile et fortement diminué. Lors de la palpation, on trouve une grosseur bien localisée dans la région du lobe thyroïdien et surtout une douleur extrême lors de la pression. Le patient paraît hyperthyroïdien avec un pouls élevé.

La sédimentation sanguine s'élève à plus de 50 mm/heure, l'absorption d'iode radioactif est très basse et les valeurs de l'hormone thyroïdienne sont élevées.

Les follicules thyroïdiens sont partiellement détruits avec un éclatement des colloïdes, et il est typique de trouver des cellules géantes.

Dans la phase aiguë, les patients sont hyperthyroïdiens, puis passent par une phase d'euthyroïdie pour finalement rester quelques semaines hypothyroïdiens.

Le déroulement est bénin et la rémission est complète avec euthyroïdie, dans la majorité des cas.

La thérapie faite d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est utilisée dans les cas légers, mais souvent on a besoin d'utiliser les corticoïdes.

2. 3. LA THYROIDITE POST-PARTUM :

Il s'agit d'une variante de la thyroïdite auto-immune, qui apparaît après l'accouchement. Si une femme possède des anticorps anti-thyroïde (anti-Tg) avant le début de la grossesse, la probabilité qu'elle développe une thyroïdite post-partum est très augmentée. Cette forme de thyroïdite a été décrite pour la première fois au Japon, avec la fréquence étonnante de 5 à 6 % de toutes les femmes après l'accouchement. L'étonnante incidence a pu être confirmée par la suite en Europe et aux Etats Unis.

Les symptômes sont des battements de cœur, de la nervosité, des sueurs, ou de la fatigue. La majorité de ces dérèglements de la fonction thyroïdienne sont passagers et l'euthyroïdie se rétablit après environ un an, sans que l'on ait besoin de recourir à des soins.

2. 4. LA THYROIDITE MUETTE AVEC HYPERTHYROIDIE TRANSITOIRE :

A partir de 1972 aux Etats Unis, on a observé des patients hyperthyroïdiens, de façon quasi-épidémique, pour lesquels la thérapie avait peu d'influence. Ces sujets montraient une récupération spontanée.

Dans des centres d'endocrinologie, cette forme de thyroïdite pouvait représenter jusqu'à 30 % de tous les cas d'hyperthyroïdie.

L'explication exacte de ces petites épidémies, montrait que la consommation de viande de bœuf hachée de certains supermarchés, était un facteur de risque. L'analyse des viandes hachées de bœuf donnait un taux de thyroxine de 11µg/gramme de viande, soit 1300 µg/hamburger. Il s'agissait donc d'une intoxication à la thyroxine due à la nourriture.

La viande provenait de boucheries en gros, où on mélangeait les muscles du cou et les thyroïdes pour en faire de la viande hachée. Jusqu'en 1970 dans les boucheries américaines, on avait retiré la thyroïde pour l'utiliser dans l'industrie pharmaceutique. Par la suite, il n'y avait plus de demande industrielle pour les thyroïdes bovines et on les a utilisées dans la viande.

Depuis, les publications concernant cette forme de thyroïdite se sont raréfiées, mais il n'est pas exclu qu'elle puisse un jour réapparaître.

2. 5. LA THYROIDITE CHRONIQUE FIBRO-INVASIVE :

Elle est plus connue par les médecins sous le nom de goitre dur de RIEDEL, même si très peu d'entre eux l'on personnellement rencontrée, car elle est très rare (1 cas sur 2100 thyroïdectomies).

Cliniquement, on trouve un goître très dur, qui croît rapidement et exerce une pression sur la trachée. La plupart des patients sont euthyroïdiens, mais le diagnostic pré-opératoire est presque celui d'une grosseur maligne.

Lors de l'opération, le chirurgien trouve l'image surprenante d'un tissu fibreux, qui se développe dans la cage thoracique et au niveau de la musculature du cou et de la thyroïde.

Après une résection partielle, le pronostic est étonnement bon, puisque l'évolution de la maladie est souvent stoppée.

3. LA MALADIE DE BASEDOW : (22)

Décrite en 1846, la maladie de BASEDOW (ou GRAVES) est la cause la plus fréquente des hyperthyroïdies. Elle est connue classiquement comme l'association d'un goitre, d'une exophtalmie et de signes de thyrotoxicose : tachycardie, tremblements, amaigrissement. On considère aujourd'hui qu'il s'agit d'une maladie auto-immune survenant sur un terrain génétique prédisposé.

La large prédominance féminine a été établie et confirmée en 1977, par l'étude de TUNBRIDGE en Grande Bretagne. La prévalence est de 19/1000 chez les femmes et seulement de 1,6/1000 chez les hommes. L'incidence annuelle est de l'ordre de 2 à 3 cas pour 1000 femmes, avec un âge moyen de survenue (hommes et femmes compris) de 48 ans.

La forme typique se rencontre de préférence chez la femme jeune et peut faire suite à un choc psycho-affectif. Cette forme réunit un goitre, des signes oculaires et des manifestations de thyrotoxicose. Les signes cardio-vasculaires sont les plus fréquents, il s'agit au minimum de tachycardie et souvent de troubles du rythme. L'amaigrissement étonne du fait de la conservation de l'appétit. La thermophobie, les troubles vasomoteurs, la polydipsie, des troubles nerveux caractériels sont fréquemment retrouvés. Le goitre, les signes oculaires, le myxoœdème pré tibial sont le reflet d'anomalies auto-immunes.

Le goitre est habituellement diffus, élastique, homogène, symétrique, non douloureux et vasculaire. Les signes oculaires sont constatés en même temps que les signes de thyrotoxicose. L'ophtalmopathie basedowienne non compliquée associe exophtalmie, œdème palpébral, rétraction des paupières supérieures et plus rarement une diplopie. Le myxoœdème pré tibial est rare, les lésions siègent avec prédilection au niveau de l'arête antérieure du tibia sous forme d'un érythème s'épaississant progressivement et devenant violacé. Suivant les patients, ces signes ne sont pas obligatoirement tous présents.

Le diagnostic de cette maladie repose sur le dosage de la T3 et de la T4 libres, dont les taux seront franchement élevés. On trouve des anticorps anti-TSH et le taux de TSH est effondré.

La cartographie thyroïdienne au technétium ou à l'iode 131 révèle un goitre homogène.

QUATRIEME PARTIE :
Les radicaux libres et la thyroïde

1. LA PRODUCTION RADICALAIRE AU SEIN DE LA THYROÏDE :

1. 1. LE ROLE DE L'IODE : (11)

Les effets directs de l'iode sur la glande thyroïde sont bien connus : de petites doses favorisent la synthèse hormonale, alors que de fortes doses l'inhibent.

En dehors de ce rôle régulateur, l'iode possède deux autres effets thyroïdiens :

- induire une toxicité in vivo et in vitro dans les glandes déficientes en iode,
- favoriser le développement de maladies thyroïdiennes auto-immunes.

Aucun de ces effets n'est clairement compris. A l'heure actuelle, il n'existe que des hypothèses concernant les premières étapes du mécanisme d'action de l'iode sur la thyroïde.

1. 2. LA REGULATION THYROÏDIENNE IODE-DEPENDANTE :

La régulation thyroïdienne iode-dépendante, face à un apport exogène de TSH a été montrée par BRAY en 1968 grâce à l'hypophysectomie d'animaux. Ceci est en partie dû à l'inhibition qu'exerce l'iode sur l'effet stimulateur de la TSH vis-à-vis de l'adényl cyclase et des cascades du phosphoinositide calcium.

Cette intervention dans la transduction du signal de la TSH pourrait expliquer la plupart-sinon tous-les effets inhibiteurs de l'iode. Elle protégerait l'organisme de la surproduction d'hormone thyroïdienne par :

- baisse de production de peroxyde d'hydrogène,
- baisse d'iodation (effet WOLFF-CHAIKOFF) et du couplage,
- baisse de prolifération cellulaire et d'endocytose,
- protéolyse de la thyroglobuline (Tg),
- baisse du transport des I⁻.

L'effet inhibiteur de l'iode est annulé par l'addition d'inhibiteurs de la peroxydase thyroïdienne (TPO), ou d'inhibiteurs de la pompe à iodures. On peut ainsi émettre l'hypothèse que l'iodure doit être incorporé en un composé organique (appelé XI) pour être inhibiteur.

Des études ont été menées pour tenter de caractériser ce composé XI, mais celles en faveur d'un acide aminé ou d'un peptide ont échoué. Des preuves privilégiant une structure iodolipidique s'accumulent.

Le principal iodolipide thyroïdien est un aldéhyde : le 2-iodohexadécanal.

C'est un produit d'addition de I^- oxydé, au vinyléther des plasmalogènes. Les plasmalogènes sont des facteurs héréditaires cytoplasmiques, ce sont des glycérophospholipides membranaires.

Ce iodolipide a un effet inhibiteur sur deux fonctions :

- la production de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) dépendant de la NADPH oxydase,
- l'adényl cyclase,
- la voie des polyphosphoinositides.

Beaucoup d'aspects du métabolisme du 2-iodohexadécanal restent à élucider, avant que son rôle définitif en tant qu'inhibiteur XI soit admis : où est-il produit, comment peut-il protéger les cellules thyroïdiennes du stress oxydatif, et comment atteint-il son site d'action ?

Sa formation près de la membrane apicale des thyrocytes serait logique, car les systèmes de production de H_2O_2 et de la TPO y sont présents. Cependant, comment pourrait-il atteindre le domaine basal cellulaire pour inhiber les deux principales cascades régulatrices.

1. 3. LA TOXICITE INDUITE PAR L'IODE : (24) (25) (27)

Un effet toxique de l'ion iodure I^- , fourni à des animaux de laboratoire déficients en iode, a été montré par FOLLIS en 1959 et par la suite abondamment détaillé chez les rats, les souris et les poulets. Plus récemment, il a été relaté dans des follicules humains en culture.

L'administration d'une dose importante d'iodure de potassium (KI) à des thyrocytes déficients en iode induit la nécrose de ces mêmes cellules. Cette mort cellulaire était suivie par une réaction inflammatoire transitoire chez les individus sains et prévenue par des inhibiteurs de la TPO ou des inhibiteurs de la pompe à iodures.

Si on regarde avec attention, la nécrose apparaît déjà pendant la période de déficience en iode elle-même. L'action de l'iodure est empêchée lorsque son oxydation et son organification sont empêchées.

Les changements morphologiques induits par de forts dosages en iode sont comparables aux bouleversements décrits durant le stress oxydatif et la peroxydation lipidique : rupture de la continuité membranaire, vésiculation du réticulum endoplasmique rugueux, formation de vacuoles, gonflement mitochondrial, accumulation d'inclusions de lipofuscine.

L'hypothèse que ces importants apports iodés puissent aboutir à un stress oxydatif est soutenue par l'augmentation simultanée du taux de dialdéhyde malonique (MAD) dans le tissu thyroïdien, et par l'effet protecteur partiel des antioxydants.

1. 4. LE MECANISME DE PRODUCTION RADICALAIRE ENVISAGE : (11) (20) (34)

La toxicité de l'iode vis-à-vis de la thyroïde a fait l'objet de recherches, afin de connaître quel en serait son mécanisme. Trois mécanismes ont été considérés :

- une production de radicaux libres directement pendant les réactions d'oxydation,
- une production radicalaire pendant les réactions d'oxydation mais de façon indirecte,
- la formation de sels halogénés toxiques sans radicaux libres intermédiaires.

En se référant au travail de DENEFF, il est possible d'avancer un mécanisme moléculaire de production radicalaire au sein de la thyroïde (figure 26).

Dans celui-ci, la voie oxydative du peroxyde d'hydrogène et de la peroxydase, est responsable de la nécrose observée pendant la déficience en iode et également de son aggravation pendant la réalimentation aigüe iodée.

Dans des conditions normales, la TPO est oxydée en présence de H_2O_2 pour donner le composé I de la TPO (CPI).

CPI transfère deux électrons à l'iodure, qui donne un composé iodé de stade +I, lequel peut être incorporé sous forme des iodotyrosines dans la thyroglobuline (Tg). Quant à CPI, il retourne à son état natif. Ce même composé I peut aussi réagir avec un donneur d'un électron pour former le composé II (CPII) et un radical A° , comme il apparaît pendant le couplage et la synthèse des iodothyronines.

En présence d'un fort excès de H_2O_2 secondaire à la stimulation chronique de TSH, et en absence relative de I^- ou de tyrosines de Tg (en tant que donneurs électroniques exogènes comme pendant la déficience en iode), CPII est converti en CPIII.

Grâce à l'activité "catalase-like" de la TPO, CPIII peut redonner CPII. Ce cycle comporte une TPO ferreuse comme intermédiaire, qui pourrait induire une réaction de FENTON et produire des radicaux libres oxygénés à partir de H_2O_2 . Une fraction significative de l'enzyme reste inactivée irréversiblement.

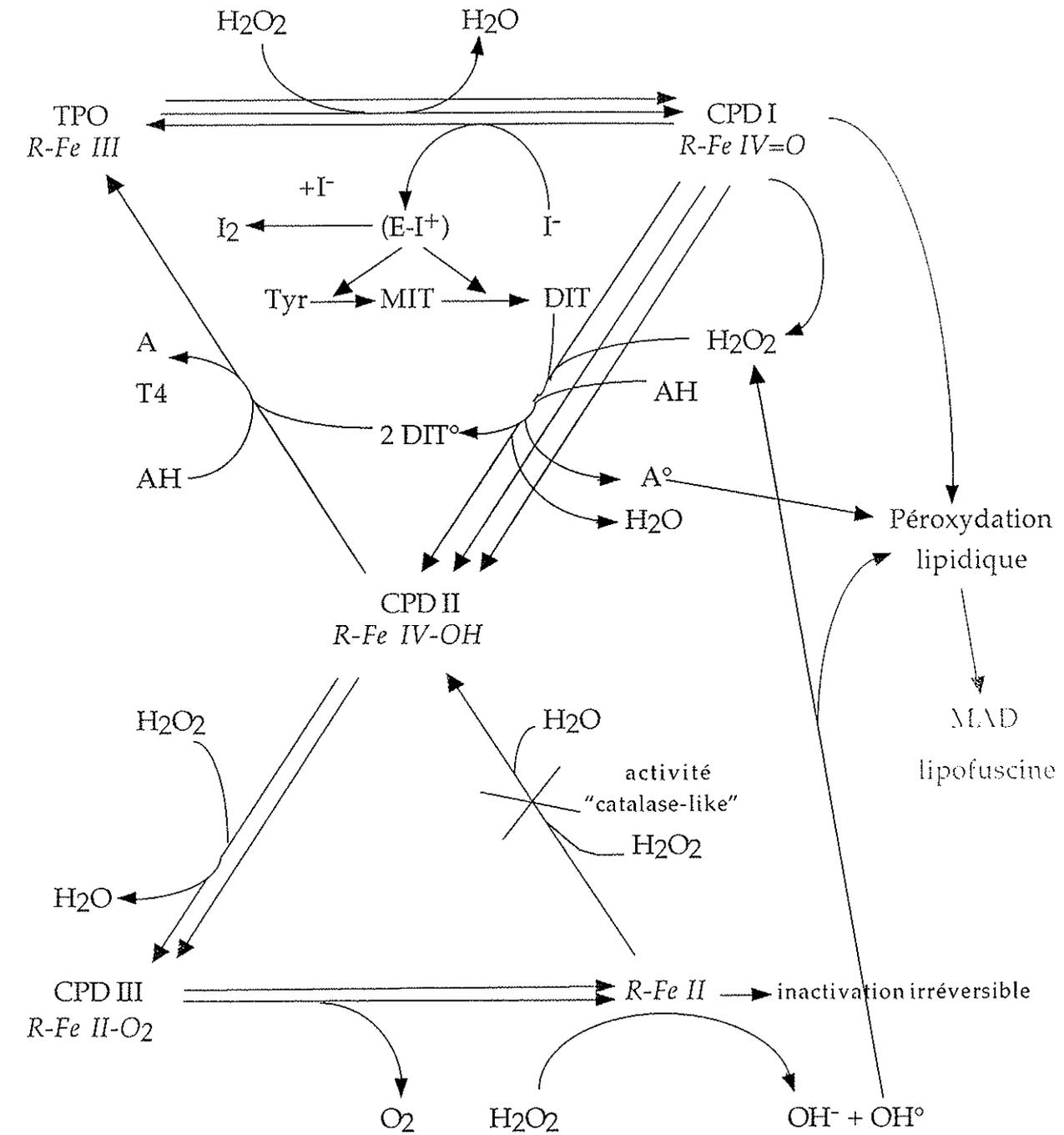


figure 26 : Mécanisme de formation de radicaux libres pendant la synthèse des hormones thyroïdiennes. (11)

Si l'iodure et H_2O_2 sont en excès quand les taux de Tg sont bas, comme chez les animaux goitreux nourris à l'iode, I_2 est formé, il y a production de dérivés halogénés toxiques et de radicaux libres. Ceci pourrait provoquer des interactions avec les cellules voisines, par des réactions ne faisant pas intervenir les radicaux.

Cependant, le composé I pourrait aussi se comporter comme un radical libre, ou en produire, et induire une peroxydation lipidique. Ceci interviendrait quand:

- I^- est en excès : quand le régime passe de normo-iodé à hyper-iodé, ou bien d'hypo-iodé à normo-iodé.

- la Tg est en déficit : quand elle est peu présente ou bien quand peu de ses résidus tyrosyles peuvent être iodés.

En plus, l'activité catalase-like de la TPO étant inhibée par l'iode en excès, plus de radicaux libres pourraient être produits par la réaction de FENTON.

Le peroxyde d'hydrogène réagit avec une molécule donneuse d'hydrogène AH, qui peut être :

- un antithyroïdien de synthèse (ATS)
- ou une membrane cellulaire.

La concentration en H_2O_2 est entretenue par l'association entre eux des radicaux OH° au niveau du composé I et du composé R-Fe II.

Le radical A° formé peut être à l'origine de la formation de MAD et de dépôts de lipofuscine.

OH° va réagir lui aussi avec une molécule AH, pouvant être un ATS ou une membrane cellulaire. Il va ainsi générer H_2O_2 et des radicaux A° .

Plusieurs résultats confortent l'hypothèse radicalaire. Le stress oxydatif pourrait expliquer l'augmentation du taux de MAD des glandes déficientes en iode mais aussi l'absence de toxicité d'une dose identique d'iode, qui atteint une glande dont la Tg est très iodée.

Il fournit une explication à l'augmentation de la nécrose cellulaire décrite récemment dans la déficience combinée en iodure I^- et en sélénium Se. Cette situation est caractérisée par un faible taux de détoxification de H_2O_2 , reflétant l'absence de glutathion peroxydase ou d'une autre sélénoprotéine.

Une démonstration directe d'un mécanisme radicalaire peut être faite grâce à une analyse à la résonance paramagnétique électronique (RPE). L'implication des radicaux libres dans les réactions d'iodation a déjà été proposée, mais pas encore vérifiée. Cependant, il existe de plus en plus de données, prouvant que le couplage implique la formation d'un radical libre diiodotyrosine (DIT).

Des données *in vitro*, provenant de cellules transfectées avec le gène de la TPO, vont plus loin. Les radicaux libres dérivés de la TPO auraient un effet cytostatique, à travers des réactions avec des composés cellulaires, ou la formation de produits toxiques.

Dans le schéma de la figure 26, la toxicité de l'iode et l'inhibition autorégulée des fonctions cellulaires pourraient impliquer le même mécanisme moléculaire : les dégâts cellulaires et la formation d'iodolipides reposeraient sur la production radicalaire. En fait, la formation de iodohexadécanal à partir de plasményléthanolamine nécessite un radical intermédiaire et implique le radical E-I⁺.

2. LES PATHOLOGIES THYROIDIENNES IMPLIQUANT LES RADICAUX LIBRES :

2. 1. LA THYROIDITE D'HASHIMOTO : (1) (6) (26) (33)

Depuis les 35 dernières années, il y a une augmentation significative de la prise alimentaire d'iode. Les programmes de supplémentation iodée ont été initiés, afin de prévenir l'apparition de maladies telles que le crétinisme et le goitre endémique, chez des individus vivant dans des zones de déficience environnementale en iode.

En conséquence, l'iode a été ajouté au sel et à l'eau, et administré dans des préparations huileuses intramusculaires, où l'iodation de la nourriture était irréalisable. La prise accrue d'iode est également apparue par inadvertance, à cause de l'utilisation de nourriture iodée pour le cheptel, dans l'industrie alimentaire, les produits pharmaceutiques contenant de l'iode, les antiseptiques topiques, les agents de contraste iodés et autres produits chimiques, qui contaminent la nourriture à terme. Pour exemple, la dose journalière d'iode en Amérique du Nord était environ 7 fois plus élevée que la recommandation de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Parallèlement, l'incidence de la thyroïdite auto-immune s'est élevée. Des observations similaires ont été relevées dans plusieurs pays.

Il existe différentes études épidémiologiques, qui considèrent l'iode comme un agent étiologique de la thyroïdite auto-immune.

Premièrement, WEAVER a montré que l'introduction d'ions iodures I⁻ dans le régime alimentaire, menait à une hausse de l'incidence de l'infiltration lymphocytaire.

Deuxièmement, les études menées dans les régions d'endémie du goitre, ont révélé une relation directe entre l'exposition à l'iodure et l'apparition d'anticorps dirigés contre la thyroglobuline et la peroxydase thyroïdienne.

Troisièmement, un fort pourcentage de patients cardiaques traités par un produit iodé (l'amiodarone : CORDARONE*), développaient un thyroïdite d'HASHIMOTO ou un hyperthyroïdisme.

L'incidence de la thyroïdite est basse dans les sites déficients en iode, et augmente lorsqu'on élève la dose journalière d'iode alimentaire.

En plus des études épidémiologiques ci-dessus, il existe des données basées sur les poulets et les rats prédisposés à la thyroïdite, qui fournissent des preuves montrant que l'iode induit une thyroïdite, par l'intermédiaire d'une production radicalaire.

L'implication des radicaux libres a été envisagée grâce à l'observation d'inclusions de lipofuscine dans les thyrocytes et les macrophages au microscope électronique. Chez le poulet, un traitement par des antioxydants diminue de façon significative la sévérité de la thyroïdite auto-immune chez l'animal (infiltration et auto-anticorps anti-Tg), lorsqu'il est administré avant le début de la maladie.

La formation des radicaux libres semble donc mise en cause dans les étapes pathogénétiques précoces chez le poulet. Il est aujourd'hui admis que les radicaux libres induits par excès d'I⁻, sont responsables de l'induction de la thyroïdite, et de nombreux mécanismes ont été proposés à ce sujet :

- la Tg devient un auto-antigène chez des individus prédisposés quand elle est iodée,
- la toxicité vient de l'iode chez des individus prédisposés et conduit à une réponse inflammatoire non spécifique,
- ...

Le mécanisme le plus probable de formation radicalaire est celui proposé par DENEFF en 1996, il implique la formation de radicaux libres à partir de l'iode figure (26). Ainsi, l'iode causerait des dégâts cellulaires ou la mort par l'intermédiaire des radicaux libres, chez des individus génétiquement prédisposés, et conduirait à une réponse inflammatoire non spécifique, suivie d'une réponse auto-immune spécifique.

2. 2. LA MALADIE DE BASEDOW : (18)

Les radicaux libres oxygénés peuvent être produits dans les tissus par des cellules mononucléées et des macrophages activés. Ces cellules infiltrent la glande thyroïde dans la maladie de BASEDOW.

Une protéine de choc thermique de 72 kilodaltons (HSP 72) est associée aux maladies thyroïdiennes auto-immunes. Elle s'exprime sélectivement au niveau des fibroblastes dérivant des sites impliqués dans la maladie de BASEDOW. Ainsi, HEUFELDER et coll. ont démontré que les fibroblastes dérivant de l'espace rétrooculaire et du myxœdème pré-tibial des patients basedowiens, expriment constitutivement la HSP 72.

Les HSP sont synthétisées par des cellules procaryotiques et eucaryotiques sous des conditions normales. Cette synthèse est sélectivement accrue sous l'influence du stress. Les radicaux libres oxygénés peuvent induire la production cellulaire des HSP, et initier une variété de réponses immunologiques locales ou systémiques.

Les cellules mononucléées, qui infiltrent la glande thyroïde, sont la marque d'une maladie auto-immune. Cette infiltration tissulaire locale est caractéristique des manifestations extra-thyroïdiennes de la maladie de BASEDOW.

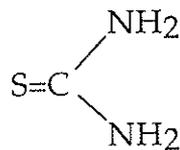
Lorsqu'ils sont activés, les neutrophiles, lymphocytes et macrophages produisent des cytokines, des facteurs de croissance et des espèces réactives oxygénées : l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et une variété d'autres métabolites. Une fois libérés des cellules immuno-compétantes, les radicaux libres oxygénés sont capables de recruter des neutrophiles au niveau des sites réactionnels immuns. Consécutivement, la formation des piègeurs de radicaux libres peut commencer.

3. LES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE :

On connaît depuis longtemps l'effet goitrigène de certaines substances naturelles, mais c'est à partir de 1943 que fut introduit le thiouracile, par ASTWOOD, dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

Ses dérivés, moins sujets aux effets secondaires, représentent les antithyroïdiens les plus couramment utilisés. On les appelle les antithyroïdiens de synthèse ou ATS, afin de les différencier des autres substances à action antithyroïdienne également employées : l'iode stable, le lithium, le perchlorate et les corticoïdes.

Les ATS ont comme base commune la thiourée.



3.1. LES MOLECULES UTILISEES : (8) (15) (18)

Les anti-thyroïdiens de synthèse se divisent en deux familles :

- les dérivés du thiouracile
- les dérivés du mercapto-imidazole.

En France, les deux molécules commercialisées sont le carbimazole (NEO-MERCAZOLE*) et le benzylthiouracile (BASDENE*). Le PTU n'est pas commercialisé, mais il est disponible dans les pharmacies hospitalières.

Ces différentes molécules ont profondément modifié le traitement et le pronostic des hyperthyroïdies en général et de la maladie de BASEDOW en particulier.

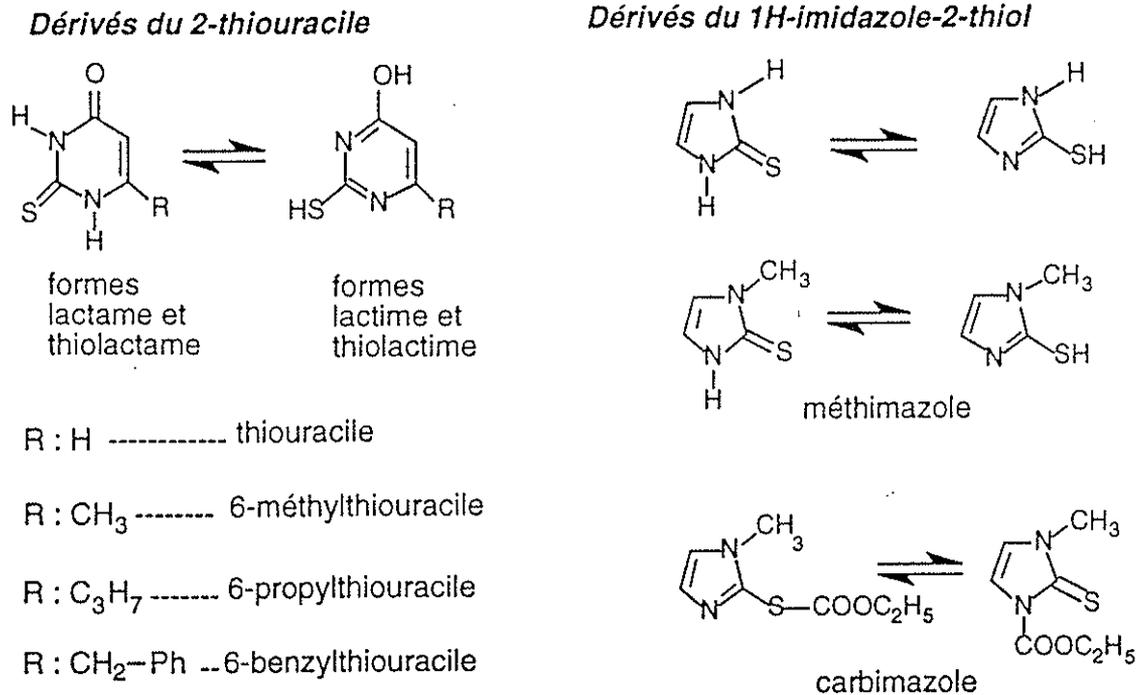


figure 27 : Structure chimique des principaux anti-thyroïdiens. (8)

3. 2. LE MECANISME D'ACTION :

Il existe plusieurs niveaux d'impact possibles :

- sur la peroxydase thyroïdienne :

les ATS sont des inhibiteurs compétitifs de la TPO. Le degré d'inhibition est fonction de la concentration en iodures : elle est plus importante quand celle-ci est faible, et s'arrête en l'absence d'iodures. Ceci explique la démarche thérapeutique consistant à associer les iodures et les ATS.

- sur l'iode moléculaire qui se forme transitoirement :

celui-ci n'est donc plus disponible pour l'iodation des restes tyrosyles.

- sur les désiodases :

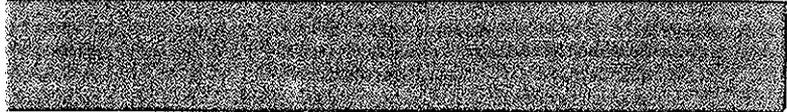
les ATS inhibent le processus de désiodation intra-thyroïdien et/ou périphérique de T3 et T4.

Basdène®

BENZYLTHIOURACILE



50 COMPRIMÉS / 50 TABLETS



Néo-mercazole

Carbimazole

5mg

 50 comprimés
à 5 mg

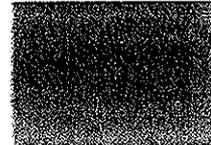


Néo-mercazole

Carbimazole

20mg

 30 comprimés
à 20 mg



3. 3. LES INDICATONS :

Les ATS sont principalement indiqués dans le traitement des hyperthyroïdies, dont la maladie de BASEDOW. Ils sont utilisés :

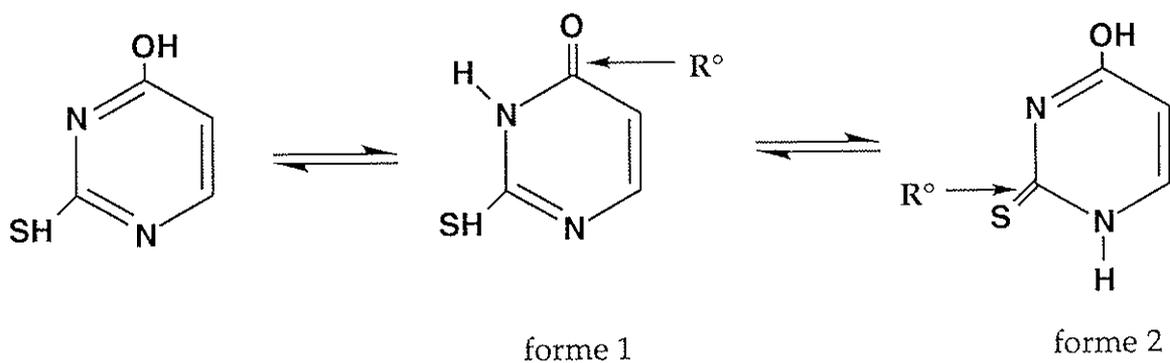
- seuls : en particulier chez les sujets jeunes
- ou bien en complément d'un traitement radical (chirurgie ou iode radio-actif).

3. 4. LES PROPRIETES ANTI-RADICALAIRES : (15) (18) (19) (32)

Plusieurs actions immunologiques des ATS ont été décrites : augmentation de la production d'interleukine-2, altération de la fonctionnalité des lymphocytes B et T, modulation de l'expression HLA-DR du thyrocyte, de même que la production d'immunoglobulines.

De plus, il a été suggéré que les ATS possèdent des propriétés de piègeurs de radicaux libres oxygénés. Nous envisageons que cette caractéristique puisse provenir de l'existence des formes tautomères des ATS, notamment du PTU et du carbimazole.

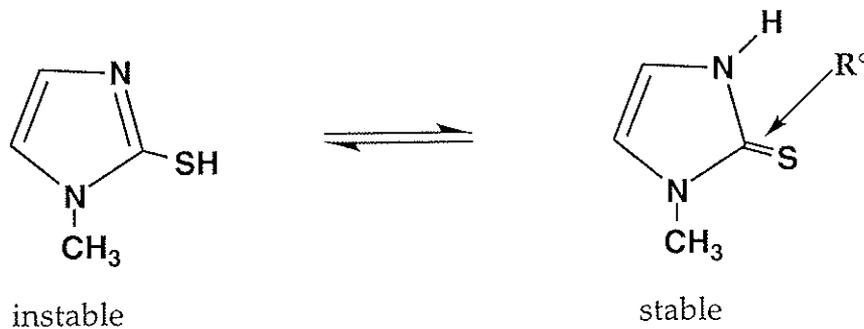
Pour le PTU :



La forme tautomère 1 est la forme quinonique ou lactame, elle est lipophile. Le composé qu'elle formera avec le radical R° présentera une élimination hépatique, et possèdera une faible toxicité.

La forme tautomère 2 est la forme lactime ou phénolique, elle est hydrophile. Le composé qu'elle formera avec le radical R° aura une élimination urinaire, et sera plus toxique. Cependant, c'est avec la forme 2 que les radicaux libres semblent se lier préférentiellement.

Pour le MMI :



La forme stable est celle qui va se lier avec les radicaux libres, au niveau de la double liaison soufrée.

Suite à des expériences menées au laboratoire, nous avons pu définir un coefficient anti-radicalaire de 0,7 pour le MMI. La molécule de référence est l'alpha tocophérol, il a un coefficient anti-radicalaire de 1.

La concentration qui inhibe 50 % des effets radicalaires (CI50) est de 0,703 mmol/l pour l'alpha tocophérol, elle est de 1,033 mmol/l pour le MMI.

Ces résultats tendent ainsi à prouver, que le MMI possède bien des capacités anti-oxydantes.

FAURE et coll. ont étudié les capacités anti-oxydantes des ATS et des hormones thyroïdiennes. D'après eux, le propyl-thiouracile (PTU) montre une capacité à empêcher l'oxydation et la peroxydation lipidique, dans des recherches *in vitro*. Ce qui est important, c'est que les concentrations de PTU utilisées étaient très proches des taux sériques (6µg/ml) trouvés après l'administration de 300 mg de PTU à l'homme.

Ces résultats ont été appuyés par les recherches menées par HEUFELDER sur la protéine de choc thermique HSP 72 dans la maladie de BASEDOW : l'expression de la protéine HSP 72 dans les fibroblastes diminue, lorsqu'on administre des ATS tels que le carbimazole et le PTU.

Ainsi, l'effet suppressif du traitement par antithyroïdiens de synthèse sur l'état peroxydatif lipidique dans l'hyperthyroïdisme humain, peut être attribué à l'action piègeuse directe de radicaux des ATS, en plus de l'obtention de l'état d'euthyroïdie. L'action finale impliquerait une utilisation plus faible de l'oxygène dans les réactions produisant des espèces actives oxygénées.

3. 5. LES EFFETS INDESIRABLES :

Ils sont observés dans 1 à 10 % des cas et sont d'origine immuno-allergique.

L'agranulocytose est la complication la plus grave. Elle survient peu fréquemment, mais de façon précoce et imprévisible. Elle est réversible presque toujours à l'arrêt du traitement, et il est impératif de contrôler la numération formule sanguine fréquemment.

D'autres effets indésirables ont été signalés : anémie, thrombopénie, pancytopénie, aplasie médullaire, intolérance cutanée, ...

CONCLUSION

Si l'implication des radicaux libres dans les pathologies thyroïdiennes est actuellement un paramètre acquis, de nombreuses hypothèses ont été émises afin d'envisager un mécanisme, qui expliquerait leurs altérations au sein de la glande.

Celui que nous proposons semble à la fois cohérent sur le plan physiologique et réunir les avis des dernières études conduites sur le sujet.

La peroxydase thyroïdienne présente trois états d'oxydation, qui vont être à l'origine d'une hyperproduction radicalaire, notamment lors du couplage des iodotyrosines .

Le composé I peut lui-même se comporter comme un radical libre ou en produire par interaction, soit avec l'iode, soit avec la thyroglobuline.

Enfin, le peroxyde d'hydrogène, indispensable à l'activité enzymatique de la peroxydase thyroïdienne, peut lui-même être producteur de radicaux libres s'il réagit avec un anti-thyroïdien de synthèse ou une membrane cellulaire.

L'hyperproduction radicalaire thyroïdienne est mise en évidence par des dépôts de lipofuscine et de dialdéhyde malonique, qui sont les marqueurs classiques des réactions radicalaires.

Il faut souligner l'action anti-radicalaire des anti-thyroïdiens de synthèse, dont l'utilisation dans l'hyperthyroïdie reste prépondérante.

Dans l'avenir, prouver une double implication radicalaire dans la régulation et la toxicité iodée ne sera pas aisé, notamment du fait de la durée de vie des radicaux libres.

D'autre part, une meilleure compréhension du mécanisme conduisant aux pathologies thyroïdiennes pourrait avoir de considérables implications thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN E.M.,
The effect of iodine on lipid peroxidation and ultrastructure in the thyroid of BB/Wor rats.
Journal Endocrinol. Invest., 1992, 15, 519-523.
2. BAGREL A.,
Radicaux libres et systèmes antioxydants.
Revue française des laboratoires, 1992, 233 : 107-11.
3. BENHAMOU J.P., BIRCHER J., MAC INTYRE N., RIZETTO M., RODES J.,
Hépatologie clinique.
Médecine Sciences Editions Flammarion, 1993 : 802-909.
4. BERMOND P.,
Radicaux libres et vieillissement.
Cahier Nutrition Diététique, 1991, XXVI, 6 : 403-407.
5. BIENVENU P.,
Radiolyse-Photolyse.
Club d'étude des radicaux libres en biologie, mars 1991.
6. BROWN T. R., BAGCHI N.,
The role of iodine in the development of autoimmune thyroiditis.
International Review of Immunology, 1992, 9 : 167-182.
7. BURGI H.,
Thyroiditis.
Schweiz. Rundschau Med. Prax., 1994, 83, 3 : 57-60.
8. BUXERAUD J.,
Médicaments en relation avec les systèmes hormonaux.
Traité de chimie thérapeutique, 4 : 697-743.
9. CEROU S.,
Radicaux libres et pathologie humaine-Actualisation et perspectives d'avenir.
Thèse D.E. n° 356 : Pharmacie, Limoges, 1992.

10. CRASTES DE PAULET A.,
Radicaux libres et vieillissement.
Cahier Nutrition Diététique, 1992, XXVI, 2 : 137-143.

11. DENEFF J.-F., MANY M.-C., VAN DEN HOVE M.F.,
Iodine-induced thyroid inhibition and cell necrosis : two consequences of the same free-radical mediated mechanism?
Molecular and Cellular Endocrinology, 1996, 121 : 101-103.

12. DODET B.,
La chasse aux radicaux libres oxygénés.
Biofutur, mai 1991 : 23-24.

13. DROY-LEFAIX M.T., FERRADINI C., GARDES-ALBERT M.,
Les radicaux libres en dix questions.
Editions IPSEN.

14. DUTREIX J., DESGEZ A., BOK B., VINOT J.H.,
Biophysique des radiations et imagerie médicale.
Physique et biophysique, Ed. Masson, 1993 : 239.

15. FAURE M., LISSI E.A., VIDELA L.A.,
Evaluation of the antioxydant properties of thyroid hormones and propylthiouracil in the brain-homogenate autoxidation system and the free radical-mediated oxidation of erythrocyte membranes.
Chem.-Biol. Interactions, 1991, 77 : 173-185.

16. FAVIER A.,
Défense de l'organisme contre les radicaux libres.
Club d'étude des radicaux libres en biologie, mars 1991.

17. GRAY H.B., HAIGHT G.P.,
Principes de chimie.
InterEditions, 1988 : 182.

18. HEUFELDER A.E., WENZEL B.E., BAHN R.S.,
Methimazole and propylthiouracil inhibit the oxygen free radical-induced expression of a 72 kilodalton heat protein in Graves' retroocular fibroblasts.
Journal of clinical endocrinology and metabolism, 92, 74 : 737-742.
19. HIROMATSU Y., SATO M., KENTARO Y., NONAKA K.,
Nicotinamide and 3-aminobenzamide inhibit recombinant interferon- γ -induced HLA-DR antigen expression, but not HLA-A, B, C antigen expression, on cultured human thyroid cells.
Clinical endocrinology, 1992, 36 : 91-95.
20. KOHLER H., JENZER H.,
Interaction of lactoperoxidase with hydrogen peroxide.
Free radicals biology and medicine, 1989, 6 : 323-339.
21. LÉBOULANGER J.,
Les vitamines-Mode d'action-Intérêt thérapeutique.
Laboratoires Roche.
22. LECLERE J., ORGIAZZI J., ROUSSET B., SCHLIENGER, WWEMEAU J.-L.,
LA THYROÏDE.
Expansion scientifique française, 1992.
23. LOUISOT P.,
Catabolismes énergétiques cellulaires, biosynthèse d'hormones.
Editions Simep, 4, 1983.
24. MAHMOUD I., COLIN I., MANY M.-C., DENEFF J.-F.,
Direct toxic effect of iodide in excess on iodine-deficient thyroid glands : epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation.
Experimental and molecular pathology, 1986, 44 : 259-271.
25. MANY M.C., MESTDAGH C., VAN DEN HOVE M.-F., DENEFF J.-F.,
In vitro study of acute toxic effects of iodide doses in human thyroid follicles.
Endocrinology, 1992, 131 : 621-630.

26. MANY M.C., DENEFF J.-F.,
Iodine and goiter involution.
Thyroidology, 1992, 4 : 23-26.
27. MOORE K.L., MEHLHORN R.J.,
Cytostatic effects of horseradish and thyroid peroxidase derived free radicals.
Free radicals biology and medicine, 1993, 14 : 371-379.
28. PELMONT J.,
Enzymes.
Presses universitaires de Grenoble, 1989 : 497-498.
29. PIERRE J.L.,
Chimie de l'oxygène.
Club d'étude des radicaux libres en biologie, mars 1991 : 1-18.
30. REVILLARD J.P.,
Oxydative stress and HIV infection. Retrovirus of human AIDS and related animal diseases.
"Cent gardes", Ed. M. Girard et L. Valette, 1991.
31. RYBAK B.,
Biologie de l'oxygène.
Editions Maloine, 1974.
32. STARLING J.R., HARMS B.A.,
Oxygen-free radical scavengers (superoxide dismutase, catalase) in human and rat thyroid tissue.
Surgical Res. Comm., 1988, 4 : 25-29.
33. SUNDICK R.S., BAGCHI N., BROWN T.R.,
The role of iodine in thyroid autoimmunity : from chickens to humans : a review.
Autoimmunity, 1992, 13 : 61-68.
34. TAUROG A., DORRIS M., DOERGE D.R.,
Evidence for a radical mechanism in peroxidase-catalysed coupling.
Biochemistry and biophysics, 1994, 315 : 82-89.

35. TERRAIL F.,

Radicaux libres et vieillissement cutané.

Thèse D.E. n° 302 : Pharmacie, Limoges, 1992.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	11
PREMIERE PARTIE : Les radicaux libres.....	13
1. GENERALITES SUR LES RADICAUX LIBRES.....	14
1. 1. Définition.....	14
1. 2. Les radicaux libres oxygénés.....	15
1. 2. 1. L'oxygène de l'air.....	15
1. 2. 2. Les formes actives de l'oxygène.....	16
1. 2. 2. 1. L'anion superoxyde.....	16
1. 2. 2. 2. Le peroxyde d'hydrogène.....	18
1. 2. 2. 3. Le radical hydroxyle.....	20
1. 2. 2. 4. L'oxygène singulet.....	20
1. 2. 3. Les radicaux libres oxygénés.....	21
2. ORIGINES DES RADICAUX LIBRES IN VIVO.....	22
2. 1. Les mécanismes physiologiques.....	22
2. 1. 1. La chaîne respiratoire mitochondriale.....	22
2. 1. 2. La phagocytose.....	23
2. 1. 3. La synthèse des prostaglandines.....	26
2. 2. Les rayonnements.....	29
2. 2. 1. Les mécanismes d'action.....	29
2. 2. 1. 1. Action directe.....	29
2. 2. 1. 1. 1. La radiolyse de l'eau.....	30
2. 2. 1. 1. 2. La photolyse.....	31
2. 2. 1. 2. Action indirecte.....	31
2. 2. 2. Origine des rayonnements.....	32
2. 3. Le métabolisme.....	32
2. 3. 1. Les réactions de détoxification.....	32
2. 3. 2. Les réactions enzymatiques.....	35

3. POUVOIR PATHOGENE DES RADICAUX LIBRES.....	36
3. 1. Les mécanismes de l'agression radicalaire.....	36
3. 2. Les cibles biologiques.....	36
3. 2. 1. Action sur les lipides : la peroxydation lipidique.....	37
3. 2. 1. 1. Structure membranaire des cellules.....	37
3. 2. 1. 2. Désorganisation structurale des membranes.....	38
3. 2. 1. 2. 1. Initiation.....	39
3. 2. 1. 2. 2. Propagation.....	39
3. 2. 1. 2. 3. Terminaison.....	40
3. 2. 1. 3. Les conséquences.....	41
3. 2. 2. Action sur les protéines.....	44
3. 2. 3. Action sur les acides nucléiques.....	44
3. 2. 4. Action sur les oses.....	45

DEUXIEME PARTIE : Les systèmes de protection contre les radicaux libres..... 46

1. LES SYSTEMES DE PROTECTION ENZYMATIQUES.....	48
1. 1. Les enzymes de destruction des superoxydes.....	48
1. 1. 1. Les superoxydes dismutases.....	48
1. 1. 1. 1. Les SOD Cu-Zn.....	49
1. 1. 1. 2. Les SOD à manganèse.....	49
1. 1. 1. 3. Les SOD à fer.....	50
1. 1. 2. La céruléoplasmine.....	50
1. 1. 3. La thiorédoxine réductase.....	50
1. 1. 4. L'indolamine 2,3-dioxygénase.....	50
1. 2. Les enzymes de destruction des peroxydes.....	51
1. 2. 1. Les catalases.....	51
1. 2. 2. Les peroxydases.....	52
1. 2. 2. 1. Les glutathion peroxydases à sélénium.....	52
1. 2. 2. 2. Les glutathion transférases.....	54
1. 2. 2. 3. La thiorédoxine réductase.....	55

2. LES SUBSTANCES BIOLOGIQUES NON ENZYMATIQUES	
“SCAVENGERS” ET “QUENCHERS” ENDOGENES.....	58
2. 1. L’alpha tocophérol ou vitamine E.....	59
2. 2. Les caroténoïdes et la vitamine A.....	60
2. 3. L’acide L-ascorbique ou vitamine C.....	61
2. 4. Le glutathion.....	62
2. 5. L’acide urique.....	62
2. 6. Les flavonoïdes.....	62

TROISIEME PARTIE : La glande thyroïde..... 65

1. PHYSIOLOGIE.....	66
1. 1. Généralités.....	66
1. 2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	67
1. 2. 1. Origine de l’iode.....	68
1. 2. 2. La thyroglobuline.....	68
1. 2. 3. La peroxydase thyroïdienne.....	69
1. 2. 4. Formation des hormones thyroïdiennes.....	71
1. 2. 4. 1. Oxydation des iodures.....	71
1. 2. 4. 2. Iodation des restes tyrosyle de la thyroglobuline	72
1. 2. 4. 3. Formation de la thyroxine.....	73
1. 2. 4. 4. Stockage des pré-hormones thyroïdiennes.....	75
1. 2. 4. 5. Libération de T3 et T4.....	75
1. 3. Contrôle de l’hormonogénèse par la TSH.....	76
2. LES THYROIDITES.....	77
2. 1. La thyroïdite chronique lymphocytaire.....	77
2. 2. La thyroïdite granulomateuse subaigue.....	79
2. 3. La thyroïdite post-partum.....	79
2. 4. La thyroïdite muette avec hyperthyroïdie transitoire.....	80
2. 5. La thyroïdite chronique fibro-invasive.....	80
3. LA MALADIE DE BASEDOW.....	81

QUATRIEME PARTIE : Les radicaux libres et la thyroïde.....	82
1. LA PRODUCTION RADICALAIRE AU SEIN DE LA THYROÏDE.....	83
1. 1. Le rôle de l'iode.....	83
1. 2. La régulation thyroïdienne iode-dépendante.....	83
1. 3. La toxicité induite par l'iode.....	85
1. 4. Le mécanisme de production radicalaire envisagé.....	86
2. LES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES IMPLIQUANT LES RADICAUX LIBRES.....	90
2. 1. La thyroïdite d'HASHIMOTO.....	90
2. 2. La maladie de BASEDOW.....	92
3 . LES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE.....	93
3. 1. Les molécules utilisées.....	93
3. 2. Le mécanisme d'action.....	94
3. 3. Les indications.....	96
3. 4. Les propriétés antiradicalaires.....	96
3. 5. Les effets indésirables.....	98
CONCLUSION.....	99
BIBLIOGRAPHIE.....	101
TABLE DES MATIERES.....	107

BON A IMPRIMER N° 9

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

JEANNOT (Pierre). — Maladies thyroïdiennes auto-immunes : hypothèse d'un mécanisme d'action radicalaire. — 111 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1998).

RESUME :

Les recherches sur les origines moléculaires des maladies thyroïdiennes auto-immunes ont confirmé l'importance des molécules de classes I et II du CMH dans l'apparition de ces maladies.

Un autre mécanisme d'origine radicalaire se développe actuellement. C'est pourquoi, après un rappel sur les origines des radicaux libres, leur pouvoir pathogène, les systèmes de protection contre ces mêmes radicaux, puis des généralités sur le métabolisme thyroïdien et les principales pathologies de cette glande, la dernière partie est consacrée à l'importance des radicaux libres dans la thyroïde.

Un mécanisme de production radicalaire pathogène dans la glande est proposé avant de terminer sur une hypothèse de l'action antiradicalaire des deux anti-thyroïdiens de synthèse principalement utilisés en thérapeutique : le méthimazole et le propylthiouracile.

MOTS-CLES :

- Radicaux libres.
- Thyroïde.
- Maladie auto-immune.
- Méthimazole.
- Propylthiouracile.

JURY : Président : Monsieur le Professeur BUXERAUD.
Juges : Monsieur LAGORCE, maître de conférences.
Mademoiselle BEYSSEN, docteur en pharmacie.
Monsieur BLONDEAU, docteur en pharmacie.