

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2014

Thèse N° 099/14

**STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DANS
LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DIFFÉRENCIÉS
DE LA GLANDE THYROÏDE
(A propos de 32 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/09/2014

PAR

M. AZIZ KARAM

Né le 11 Décembre 1987 à Oujda

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

cancers différenciés - thyroïde - TSHus - thyroglobuline - I131
Echographie - Nodules - cytoponction

JURY

M. MESSARY ABDELHAMID.....	PRESIDENT
Professeur d'Oto-rhino-laryngologie	
M. ZALAGH MOHAMED.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oto-rhino-laryngologie	
M. OUDIDI ABDELLATIF.....	} JUGES
Professeur d'Oto-rhino-laryngologie	
M. LAKTAOUI ABDELKADER	
Professeur agrégé d'Ophtalmologie	

PLAN

I- INTRODUCTION.....	4
II- RAPPELS :	6
1- Anatomie	6
2- Embryologie	19
3- Histologie.....	21
4- Physiologie.....	22
III- MATÉRIEL ET MÉTHODES	26
1- Période et type de l'étude :	26
2- Critères d'inclusion et d'exclusion :	26
3- Méthodologie de l'étude :	26
IV- RÉSULTATS:	29
V- DISCUSSION :	39
1- CARACTÉRISTIQUES DES CANCERS DIFFÉRENCIÉS DE LA THYROÏDE	39
1.1- Epidémiologie	39
1.2- Antécédents et facteurs de risque	43
1.3- Cancer différencié et nodules thyroïdiens	48
2- STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE	51
2.1- Echographie cervicale	51
2.2- Cytoponction thyroïdienne.....	63
2.3- Scintigraphie et nodules thyroïdiens	66
2.4- Examen extemporané	67
2.5- Aspects anatomohistologiques des cancers thyroïdiens différenciés ..	69
2.6- Complications évolutives	70
3- STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE	78
3.1- Prise en charge chirurgicale	78

3.2- Totalisation isotopique : l'irathérapie.	85
3.3- Traitement hormonal	86
4- SURVEILLANCE	88
4.1- Objectifs du suivi	88
4.2- Outils de surveillance	88
4.3- Modalités du suivi	91
5- FACTEURS PRONOSTIQUES	93
VI- CONCLUSION:	96
VII- RÉSUMÉ :	98
VIII- BIBLIOGRAPHIE :	103

LISTE DES ABREVIATIONS :

- AAT : auto-anticorps anti thyroglobuline
- ANDEM : Agence nationale pour le développement et l'évaluation médicale
- CDT : cancers différenciés de la thyroïde
- CR : curage récurrentiel
- CT : cancer thyroïdien
- FP : faux positif
- GBq : Giga Becquerel
- GMN : goitre multinodulaire
- HCG : mormone gonado-chorionique
- I131 : Iode 131
- IRMA : méthode immuno radiométrique
- LR : likelihood ratio
- LT4 : lévothyroxine 4
- MBq : méga Becquerel
- mCi : milli Curie
- MCP : microcarcinome papillaire
- NEM 2 : néoplasie endocrinienne multiple 2
- ORL : oto-rhino-laryngologie
- RAS : rat sarcoma
- RET : rearranged during transfection
- rhTSH : recombinant human thyroid stimulating hormon
- Sp : spécificité
- Tg : thyroglobuline
- TSHUS : thyroid stimulating hormon ultra sensible
- VPP : valeur prédictive positive

I. INTRODUCTION :

Les cancers différenciés de la thyroïde (CDT) sont des tumeurs malignes qui se développent à partir des cellules épithéliales de la glande thyroïdienne. Ils sont représentés par :

- Les carcinomes papillaires qui sont les plus fréquents (80% de l'ensemble des carcinomes thyroïdiens) et de bon pronostic si la prise en charge est bien conduite précocement.
- Les carcinomes vésiculaires ou folliculaires qui sont beaucoup moins fréquents (5% des cancers thyroïdiens) [1].

C'est en 1833 que BECK a publié le premier cas de goitre cancéreux. Un siècle plus tard KOCHER codifie la chirurgie thyroïdienne [2].

Le cancer thyroïdien différencié est le premier cancer malin endocrinien, mais reste néanmoins rare ne représentant que 1% des pathologies néoplasiques [3]. Pourtant, il fait l'objet d'une attention croissante de par l'augmentation de son incidence depuis une trentaine d'années.

Le CDT est nettement plus fréquent chez la femme que chez l'homme avec un sex-ratio de 3F/1H. Il touche rarement l'enfant et l'adolescent et l'âge moyen de diagnostic est entre 45 et 50 ans [1].

Les circonstances de découverte sont dominées par les nodules thyroïdiens. Bien que fréquents, ils ne sont malins que dans 5% des cas [3]. Malgré les progrès réalisés en terme de dépistage, le diagnostic des CDT repose essentiellement sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

La chirurgie constitue le seul traitement curatif des cancers différenciés de la thyroïde. Pourtant, il n'existe pas encore de consensus international sur l'étendue de la thyroïdectomie et du curage ganglionnaire. Par ailleurs, la chirurgie sera complétée chez les patients à haut risque par un traitement à l'iode radioactif. En cas de thyroïdectomie totale, une hormonothérapie substitutive est prescrite à vie.

Le pronostic des cancers différenciés de la thyroïde est très favorable permettant l'estimation de la survie sur 10 ans et seulement 5% des patients meurent de leur cancer. Les facteurs pronostics sont bien définis. Les métastases à distance sont retrouvées dans 10% des cas dont les localisations préférentielles sont l'os et le poumon. Le taux de récurrences locorégionales est de 7% des cas [1].

Une surveillance à long terme s'impose. Elle doit être régulière et repose sur l'examen clinique, le dosage de la thyroglobuline plasmatique sous stimulation par la TSH, l'échographie cervicale et la scintigraphie du corps entier par dose traceuse d'iode 131.

A travers ce travail réalisé à propos de 32 cas de cancers différenciés de la thyroïde colligés au service d'ORL de l'hôpital militaire My Ismail – Meknès, sur une période s'étalant de 2007 à 2014, nous exposons les différents aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et histopathologiques de ces cancers, ainsi que les modalités de traitement et de surveillance.

II. RAPPELS

La chirurgie du corps thyroïde ne peut se concevoir actuellement, sans la connaissance parfaite de son anatomie normale et ses variantes [1-9, 12,14].

Cette glande endocrine est située dans la région sous hyoïdienne médiane, entre en rapport essentiellement avec l'axe aéro-digestif, les axes vasculo-nerveux du cou, les nerfs laryngés et les parathyroïdes.

1 : ANATOMIE

A- Morphologie de la thyroïde

La thyroïde a la forme d'un papillon. Les lobes latéraux sont réunis par un isthme large et mince donnant à l'ensemble un aspect en H [2-6]. La pyramide de Lalouette qui naît le plus souvent soit de l'isthme, soit du lobe gauche est inconstante [3,4]. La coloration de la thyroïde est rose, de consistance molle, avec une surface légèrement mamelonnée. Son volume est variable en fonction de l'âge. Son poids normal est de 25 à 30 g [3].

B- Situation de la thyroïde :

L'isthme est en regard des deuxième et troisième anneaux, les lobes répondent pour moitié à la trachée et pour moitié au larynx, les pôles supérieurs affleurent le bord postérieur du cartilage thyroïdien, l'inférieur répond au cinquième, voire au sixième anneau trachéal sur la tête en hyperextension [2-7].

C- Rapports de la thyroïde :

1- Rapports superficiels :

La peau de la face antérieure du cou est doublée d'un tissu cellulo-graisseux. De part et d'autre de la ligne médiane, jusqu'au contact de la saillie des muscles sternocléido-mastoïdiens, apparaissent les veines jugulaires antérieures qui sont comprises dans l'aponévrose cervicale superficielle (figure1).

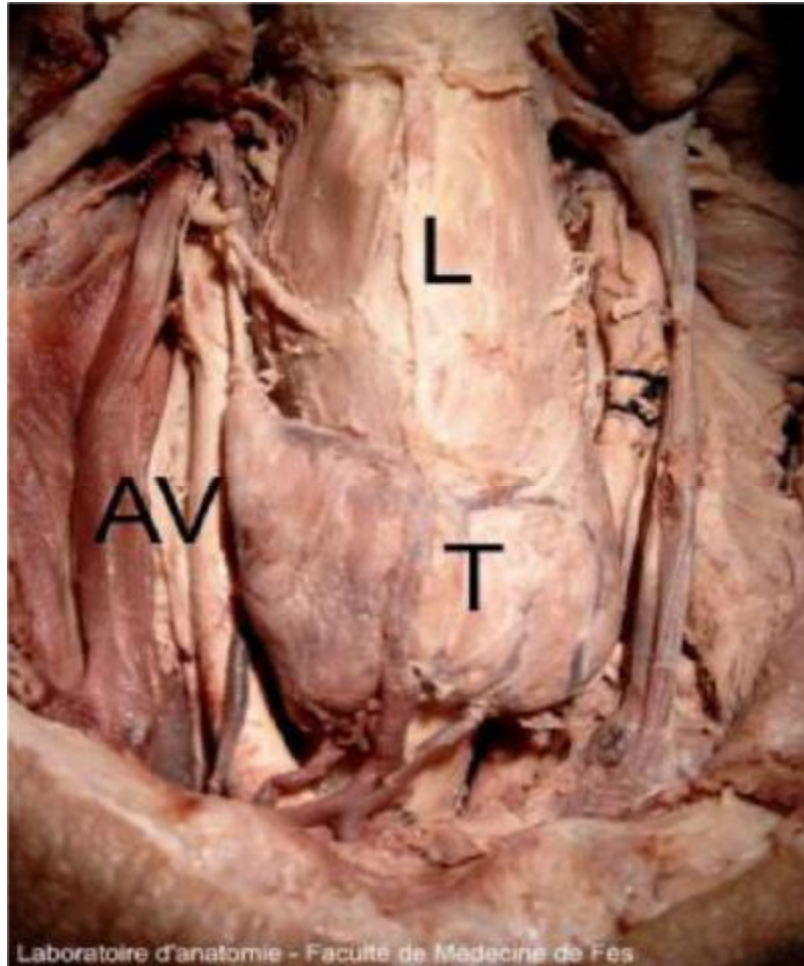


Figure 1: représentation schématique de la région cervicale.

T= thyroïde

L=Larynx

AV=Axe vasculaire

Leur section-ligature conduit à la face profonde de cette dernière et au plan de décollement utilisé pour découvrir la saillie volumineuse des muscles sterno-cléidomastoïdiens, les muscles sterno-hyoïdiens unis sur la ligne médiane par la ligne blanche [3-6]. Celle-ci divisée, on découvre en arrière du sterno-hyoïdien le muscle sterno-thyroïdien.

2- Rapports profonds :

Ils sont constitués essentiellement par :

2.1- Axe aéro-digestif :

Le corps thyroïde se moule sur les faces antérieures et latérales de cet axe, constitué par le larynx et la trachée en avant et l'oesophage en arrière. L'isthme est fixé au deuxième anneau trachéal par le ligament de Grüber médian. La face profonde de la partie isthmique inférieure est séparée de la trachée par le plexus isthmique à l'origine des veines thyroïdiennes médianes [3-5]. Il faut retenir ici le danger veineux du décollement inférieur [2]. Les lobes latéraux entrent en rapport avec l'axe aéro-digestif par leur face postéro-interne et leur bord postérieur.

2.2- Axe vasculo-nerveux latéral du cou :

Il entre en rapport avec la face postéro-externe des lobes latéraux et est formé au niveau du corps thyroïde par (Figure 2) :

- l'artère carotide primitive, en dedans.
- La veine jugulaire interne, en dehors.
- La chaîne lymphatique jugulo-carotidienne située sur la face antéro-externe de la veine.
- le nerf pneumogastrique placé dans l'angle dièdre postérieur formé par la carotide et la jugulaire.
- L'anse du nerf grand hypoglosse [2-4].

2.3- Rapports importants sur le plan chirurgical :

a- Rapports du corps thyroïde et des nerfs laryngés

Les nerfs laryngés sont utiles à connaître non seulement pour éviter leur blessure au cours des exérèses thyroïdiennes, mais encore pour expliquer leur atteinte au cours des processus tumoraux [2-7,9].

Ø Nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent:

C'est une branche du nerf vague. Le nerf récurrent gauche naît dans le thorax sous la crosse de l'aorte, puis remonte verticalement dans l'angle trachéo-oesophagien, plaqué sur la face antérieure du bord gauche de l'oesophage. Il est accompagné par les ganglions de la chaîne récurrentielle [5-7]. Il passe en arrière et à distance de l'artère thyroïdienne inférieure et du lobe gauche de la thyroïde, pour remonter jusqu'au bord inférieur du muscle constricteur inférieur du pharynx, sous lequel il s'engage pour pénétrer dans le larynx.

A droite, le nerf récurrent naît du nerf vague dans la région carotidienne et sous-clavière, remontant sous la sous-clavière et au contact du dôme pleural. Il se dirige en haut et en dedans, en passant en arrière de la carotide, puis se dirigeant obliquement vers le haut, pour rejoindre l'angle trachéo-oesophagien par un trajet un peu plus oblique qu'à gauche. Il remonte jusqu'au muscle constricteur du pharynx, sous lequel il se glisse pour pénétrer dans le larynx (figure2).

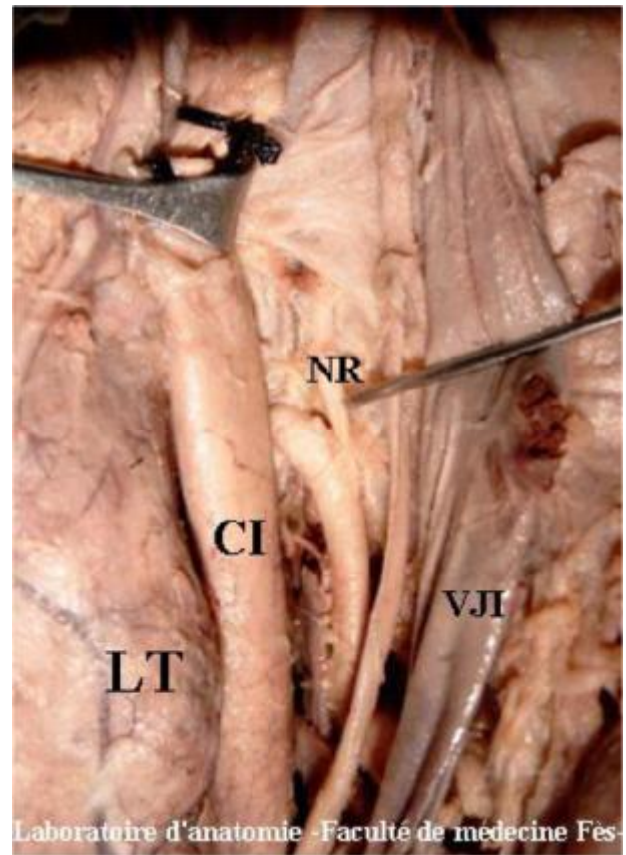
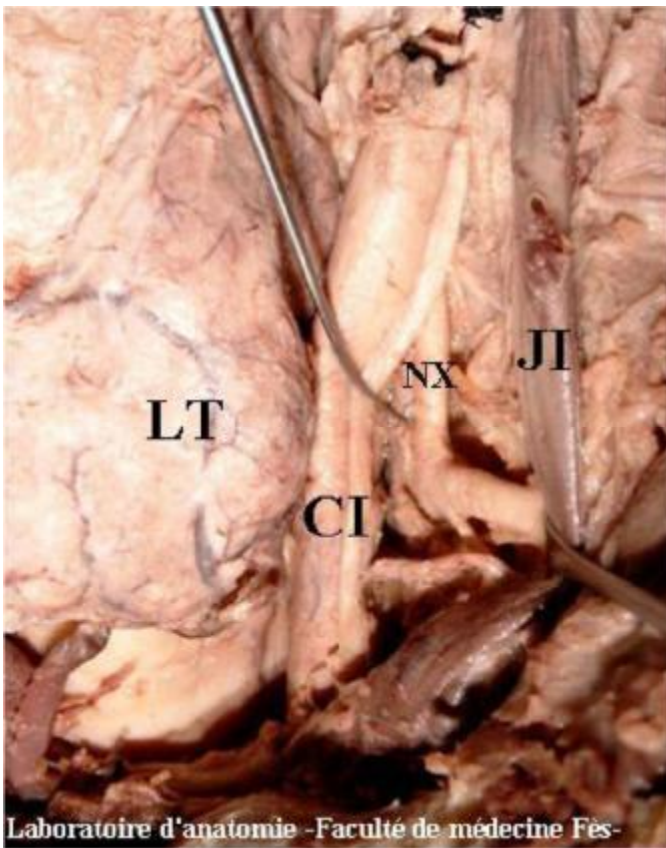


Figure 2 : Les rapports du nerf récurrent avec la face postéro-latérale de la glande thyroïde

LT : Lobe Thyroïdien

CI : Carotide Interne

NX : Nerf Vague

VJI : Veine jugulaire Interne

NR : Nerf Récurrent

Le nerf récurrent innerve tous les muscles du larynx, sauf le crico-thyroïdien. Il est sensitif pour la muqueuse postérieure du larynx, et présente des anastomoses avec le rameau interne du nerf laryngé supérieur [2-7]. Les fibres du nerf récurrent sont fragiles, mais peuvent donner lors des traumatismes modérés une paralysie isolée du crico-aryténoïdien, avec dyspnée, et en cas de traumatisme plus sévère, une paralysie des muscles constricteurs, avec troubles phonatoires.

Ø Nerf laryngé supérieur:

C'est un nerf mixte, lui aussi originaire du vague, dont il émerge au niveau du creux sous-parotidien postérieur [5-7]. Il descend obliquement en bas et en avant, le long de la paroi pharyngée jusqu'à la grande corne de l'hyoïde, derrière laquelle il se divise en deux branches:

- Nerf laryngé externe: descend le long de l'insertion du muscle constricteur inférieur du pharynx, va innerver le crico-thyroïdien, puis perfore la membrane cricothyroïdienne, pour aller apporter la sensibilité de la muqueuse du ventricule, de la corde et de l'étage sous-glottique [2-4].

- Rameau laryngé supérieur proprement dit ou rameau interne: descend le long de l'artère laryngée supérieure et la suit à travers la membrane thyro-hyoïdienne. Il donne la sensibilité de la muqueuse pharyngée, depuis la base de langue jusqu'au sinus piriforme, ainsi qu'à la muqueuse laryngée sus-glottique [2-4, 6,7].

b- Rapports avec les parathyroïdes :

Les parathyroïdes, au nombre de quatre; deux supérieures et deux inférieures, sont en rapport étroit avec la face postérieure des lobes latéraux. Camouflées par une enveloppe graisseuse, les parathyroïdes sont contenues dans l'épaisseur du fascia périthyroïdien [3-5]. Elles peuvent être accolées à la glande, intraglandulaires ou encore isolées.

La parathyroïde supérieure est à la moitié de la face postérieure au contact de l'anastomose artérielle rétrolobaire, l'inférieure à la face postérieure du pôle inférieur du corps thyroïde, au voisinage de l'artère thyroïdienne inférieure et en dehors du nerf récurrent [2-6]. Mais le corps thyroïde peut entrer en rapport avec des parathyroïdes aberrantes: en variété intertrachéo-oesophagienne, sous-isthmique, ou juxtarécurrentielle [3].

D-Artères thyroïdiennes (Figure 3) :

La vascularisation artérielle du corps thyroïde est assurée par les deux artères thyroïdiennes supérieures, les deux artères thyroïdiennes inférieures, une artère thyroïdienne moyenne inconstante [3-5].

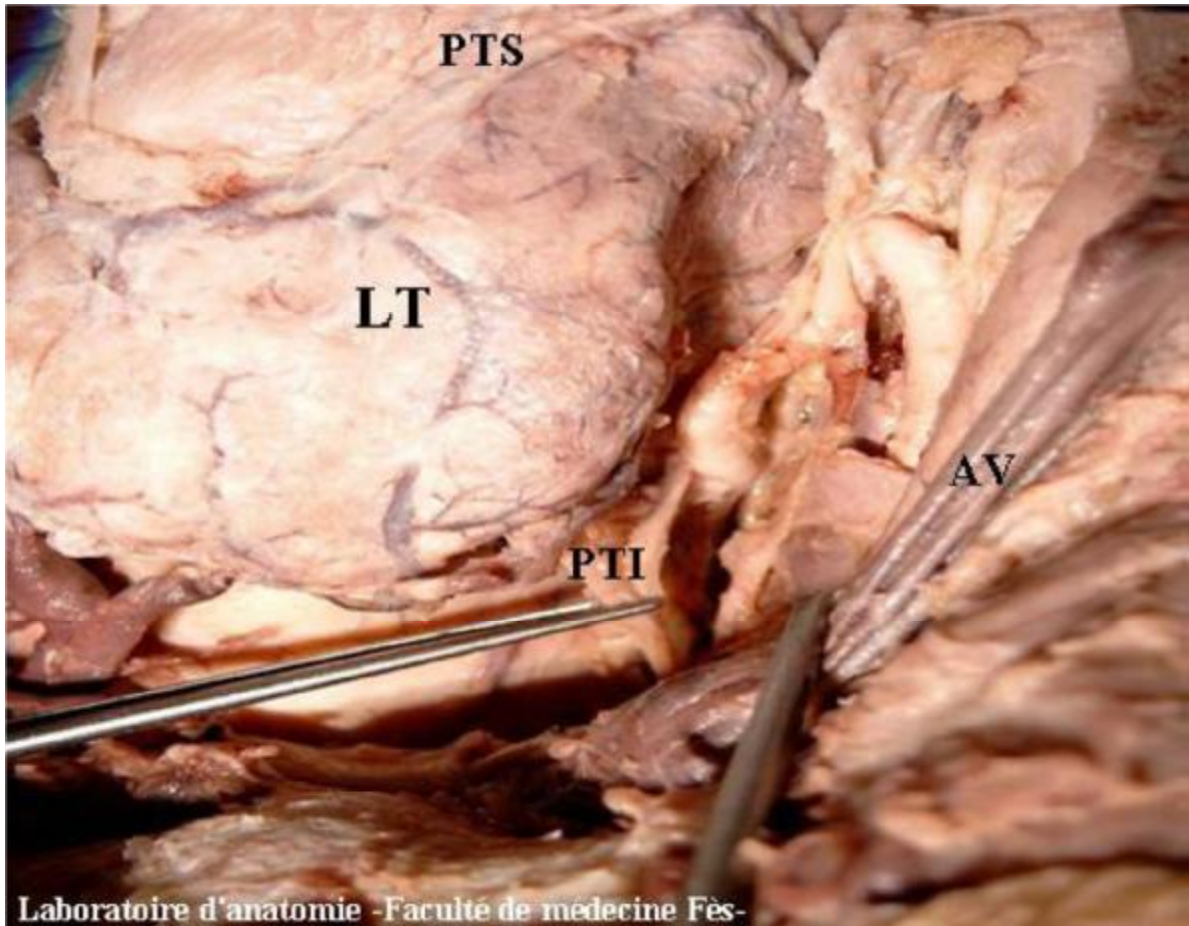


Figure 3 : Le rapport de l'artère thyroïdienne inférieure et du nerf récurrent

LT : Lobe Thyroïdien

PTI : Pédicule Thyroïdien Inférieur

PTS : Pédicule Thyroïdien supérieur

AV : Axe Vasculaire

- L'artère thyroïdienne supérieure, la plus volumineuse, née de la carotide externe, aborde le pôle supérieur du lobe latéral et se divise, soit au contact de la glande, soit à distance, en trois branches : interne, postérieure et externe.
- L'artère thyroïdienne inférieure, branche la plus interne du tronc bicervicoscapulaire, née de l'artère sous-clavière, se divise à la face postérieure du pôle inférieur du lobe latéral en trois branches : inférieure, postérieure et interne.
- L'artère thyroïdienne moyenne, inconstante, naît de la crosse aortique ou du tronc artériel brachiocéphalique et se termine dans l'isthme.
- Par leurs anastomoses sus-, sous-isthmique et postérieures, ces artères constituent un véritable cercle artériel périthyroïdien.
- Les artères thyroïdiennes participent également à la vascularisation des parathyroïdes [3].

E-Veines thyroïdiennes :

Les veines thyroïdiennes forment à la surface du corps thyroïde le plexus thyroïdien [2-5]. Ce réseau se déverse par:

- La veine thyroïdienne supérieure qui se jette dans la veine jugulaire interne, par le tronc thyro-linguo-pharyngo-facial ou directement.
- La veine thyroïdienne moyenne, inconstante, se jette dans la veine jugulaire interne; et est transversale sur un lobe de taille normale.
- Les veines thyroïdiennes inférieures, qui collectent la partie inférieure et interne des lobes inférieurs et de l'isthme, forment plusieurs troncs anastomosés entre eux se jettant dans le tronc veineux brachiocéphalique gauche [3].

F-Lymphatiques thyroïdiens :

On distingue 2 drainages lymphatiques :

1- Superficiel : suit les veines jugulaires antérieure et externe.

2- Profond : comprend trois parties:

a- Collecteurs médians :

Les collecteurs médians supérieurs drainent la partie supérieure de l'isthme et la partie adjacente des lobes thyroïdiens [10-13]. Ils font parfois relais dans le ganglion préaryngé. Ces collecteurs se drainent dans les ganglions supérieurs de la chaîne jugulaire interne au niveau de l'aire IIa. Les médians inférieurs drainent la partie inférieure de l'isthme pour gagner la chaîne ganglionnaire prétrachéale. Plus rarement d'autres rejoignent les ganglions médiastinaux supérieurs (aire VI).

b- Collecteurs latéraux :

Les éléments supérieurs suivent le pédicule thyroïdien supérieur pour se rendre vers les ganglions supérieurs de la chaîne jugulaire interne et notamment les ganglions supéro-externes de la chaîne jugulaire à proximité du nerf spinal (aire II b) [10-13].

Les collecteurs latéraux et inférieurs se dirigent vers les ganglions inférieurs et externes de la jugulaire interne [10,14-17].

c- Collecteurs postérieurs :

Ils se drainent vers la chaîne récurrentielle et les ganglions rétro-pharyngés latéraux lorsqu'ils sont présents. Ils existent d'importantes communications lymphatiques entre les deux lobes thyroïdiens [3, 6,10].

Ces collecteurs cervicaux sont répartis ainsi (figure 4) [10] :

- Le niveau I : comprend les territoires sous mental (Ia) et sous maxillaire (Ib).
- Le niveau II : ou jugulocarotidien haut est constitué du territoire sous digastrique (IIa) et rétrospinal (IIb).
- Le niveau III : ou jugulocarotidien moyen.
- Le niveau IV : ou jugulocarotidien inférieur.
- Le niveau V: ou groupe cervical postérieur qui comprend le groupe spinal postérieur (Va) et cervical transverse (Vb).
- Le niveau VI : comportant les ganglions prétrachéaux, préaryngés et récurrentiels.
- Le niveau VII: qui comporte les ganglions entre l'arc aortique et la fourchette sternale.

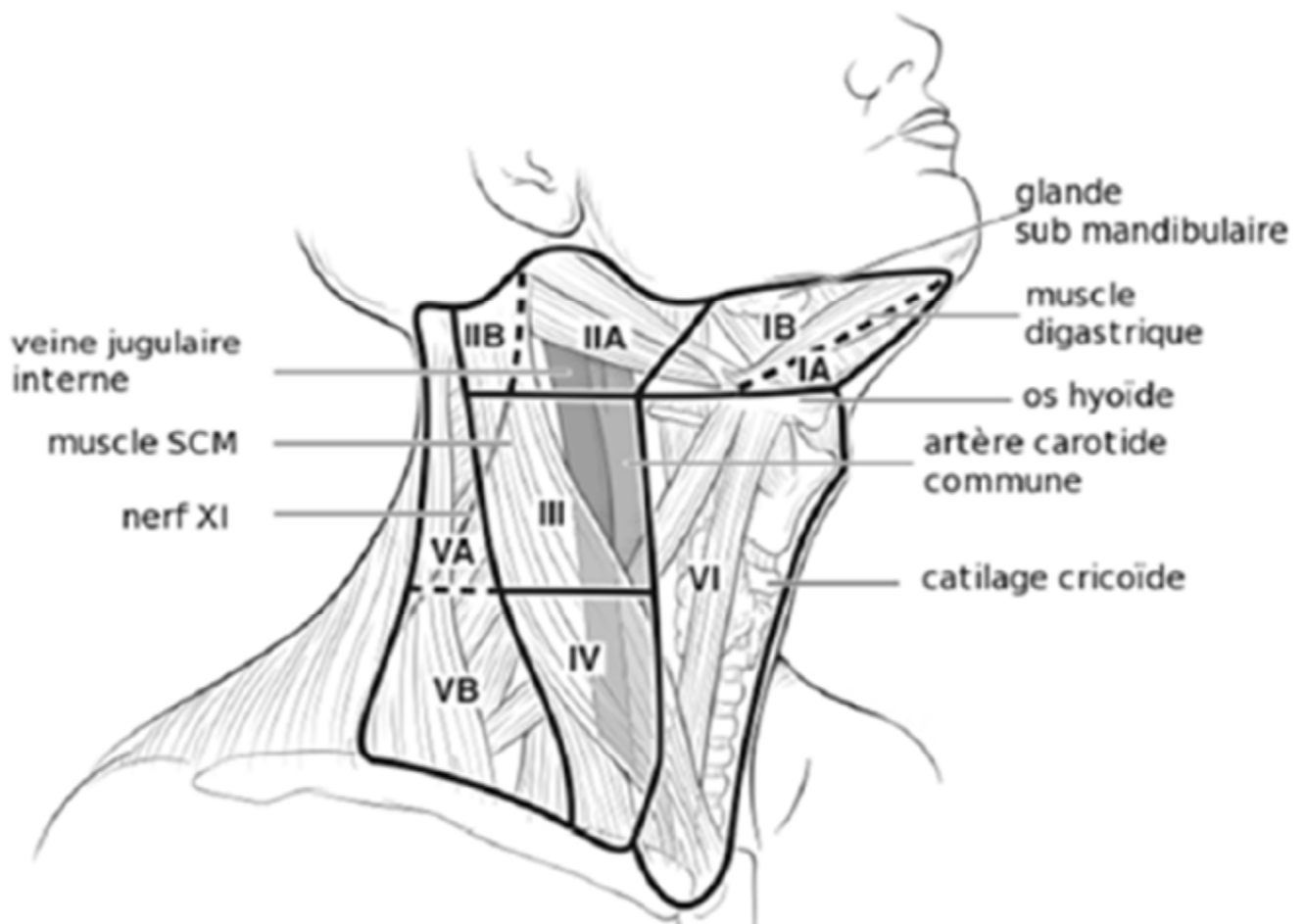


Figure 4 : Les niveaux ganglionnaires cervicaux

G-Modifications liées à la pathologie :

La pathologie thyroïdienne entraîne souvent des modifications anatomiques, liées dans la plupart des cas à l'augmentation hétérogène du volume thyroïdien, mais aussi aux mécanismes physiopathologiques.

Sur le plan chirurgical, on retiendra que la profondeur du nerf récurrent varie avec la taille du corps thyroïde, surtout s'il est déformé par des nodules [2-4]. Ce nerf d'ailleurs classiquement exposé aux traumatismes lors du geste opératoire à cause des variations anatomiques et d'autant plus si réintervention [4-7].

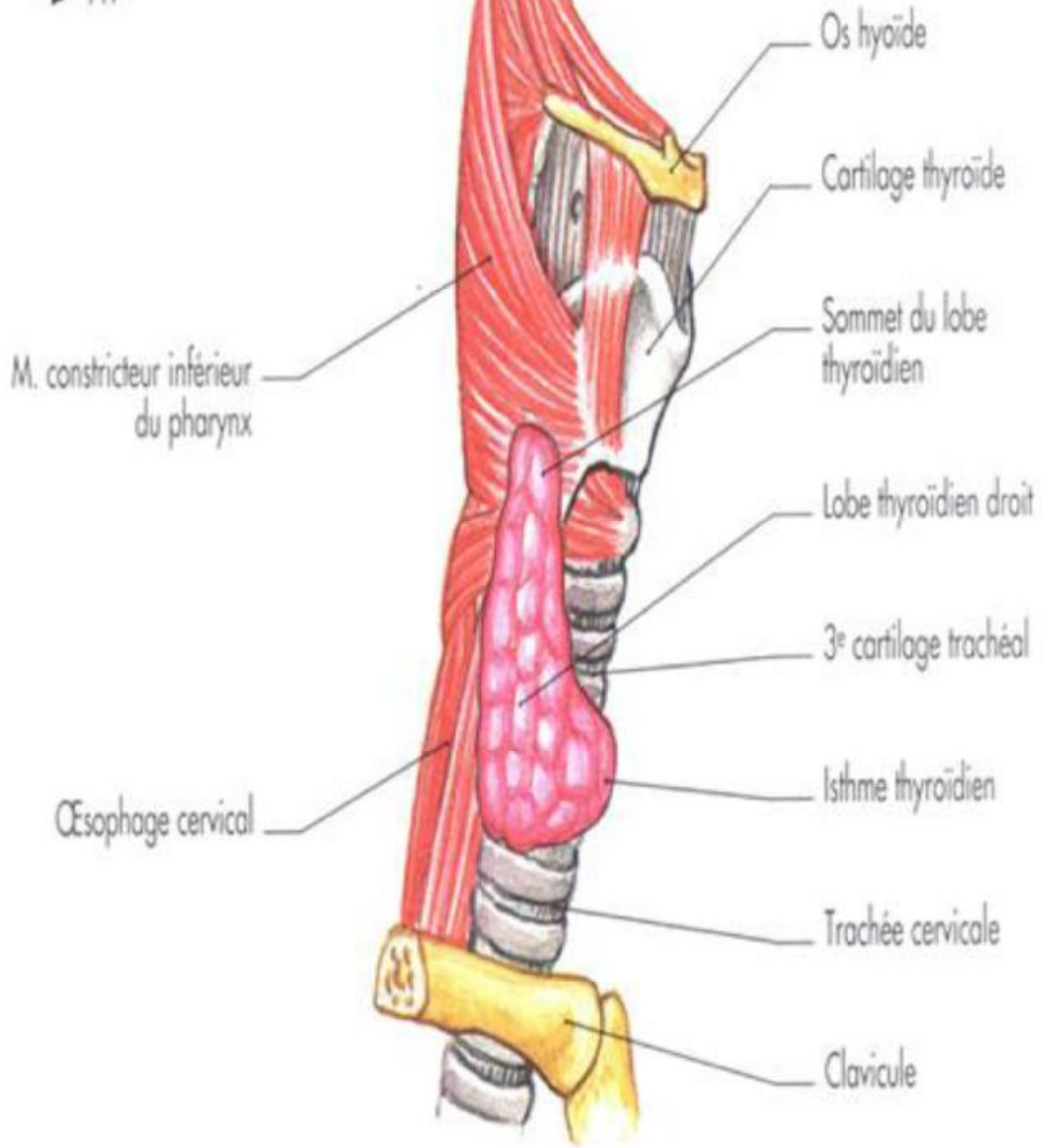
Les veines thyroïdiennes moyennes prennent dans les hypertrophies une direction antéropostérieure après avoir cheminé plaquées contre la glande, cette disposition peut gêner l'hémostase [3].

En cas de pathologie thyroïdienne invasive la face profonde des muscles sous-hyoïdiens peut être adhérente aux lobes thyroïdiens. Dans ces cas précis, on ne dissèque pas les muscles sous-hyoïdiens de la glande thyroïde. Ils sont sectionnés au-dessus et en dessous des zones d'adhérence et sont réséqués en monobloc avec la glande thyroïde [3,18].

2 EMBRYOLOGIE:

L'organogenèse de la glande thyroïde a une grande importance en clinique. Le corps de la thyroïde se forme embryologiquement à partir de 3 ébauches: deux ébauches latérales naissant du quatrième sillon branchial interne qui forme une partie des lobes latéraux ainsi que les glandes parathyroïdes; et une ébauche médiane, évagination du pharynx buccal constituant le tractus thyro-glosse qui donne l'isthme et la majeure partie des lobes latéraux et dont la pyramide de Lalouette représente le reliquat. Sa présence anormale est à l'origine des thyroïdes accessoires sus-hyoïdiennes; pré-hyoïdiennes ou linguales, point de départ possible de goitre aberrant.

La paroi ventrale de l'intestin pharyngien se différencie à la fin de la troisième semaine. Cette origine correspond au foramen caecum de la langue situé au milieu du V lingual à la jonction corps de la langue - racine de la langue. Cette ébauche endodermique s'invagine dans la muqueuse pharyngienne et descend pour former le canal thyro-glosse. Vers la 7ème semaine, l'extrémité inférieure de ce canal se place en avant de l'axe viscéral du cou pour former la partie de la glande thyroïde sécrétant les hormones thyroïdiennes iodées. Le reste du canal thyro-glosse régresse. La croissance de l'os hyoïde s'effectuant après celle du tractus thyro-glosse, il peut se produire des adhérences très intimes entre ces deux éléments. Parfois des reliquats du canal thyro-glosse peuvent persister et former un kyste du tractus thyro-glosse. Ces kystes représentent 40% des malformations congénitales de l'enfant. Plus rarement la migration du canal thyro-glosse peut être stoppée. La glande thyroïde a un siège ectopique pouvant être situé dans la racine de la langue ou sur le trajet habituel de la migration (Figure 4).



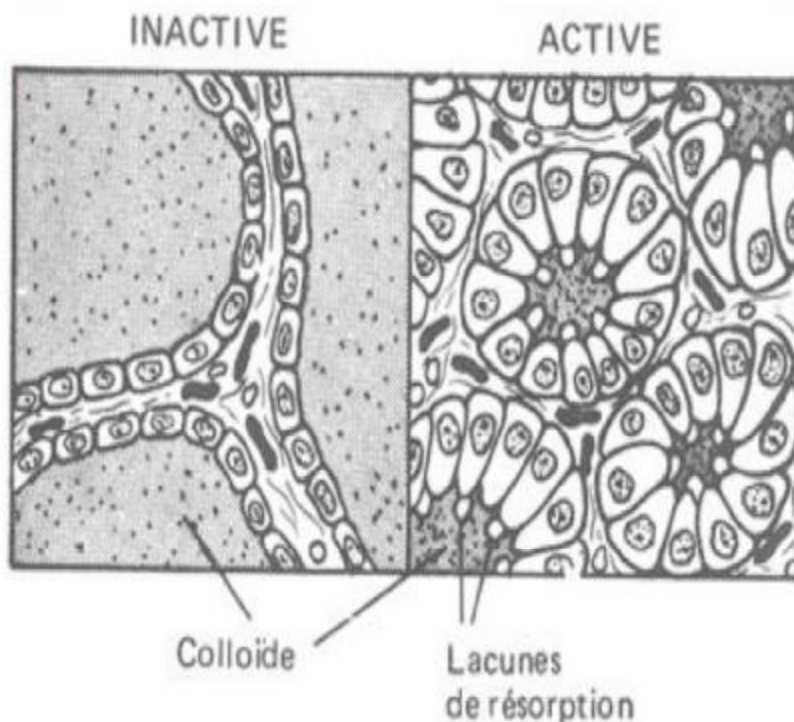
Atlas de poche d'embryologie (Ulrich Drews - Médecine Sciences Flammarion)

Figure 5 : Organogenèse de la glande thyroïde

3 : Histologie :

La partie glandulaire de la thyroïde est composée d'un épithélium constituant des unités sphériques tassées les unes contre les autres, les vésicules ou les follicules.

Chaque vésicule est bordée d'une simple couche cellulaire spécialisée qui repose sur une membrane basale et entoure une lumière remplie de colloïde thyroïdienne, matériel protéique homogène, coloré en rose par l'hématoxyline éosine (eosinophile) et riche en thyroglobuline, protéine iodée représentant la forme de stockage de l'hormone thyroïdienne thyroxine 4 (T4). La taille des vésicules varie suivant leur phase: sécrétion ou stockage (Figure 5).



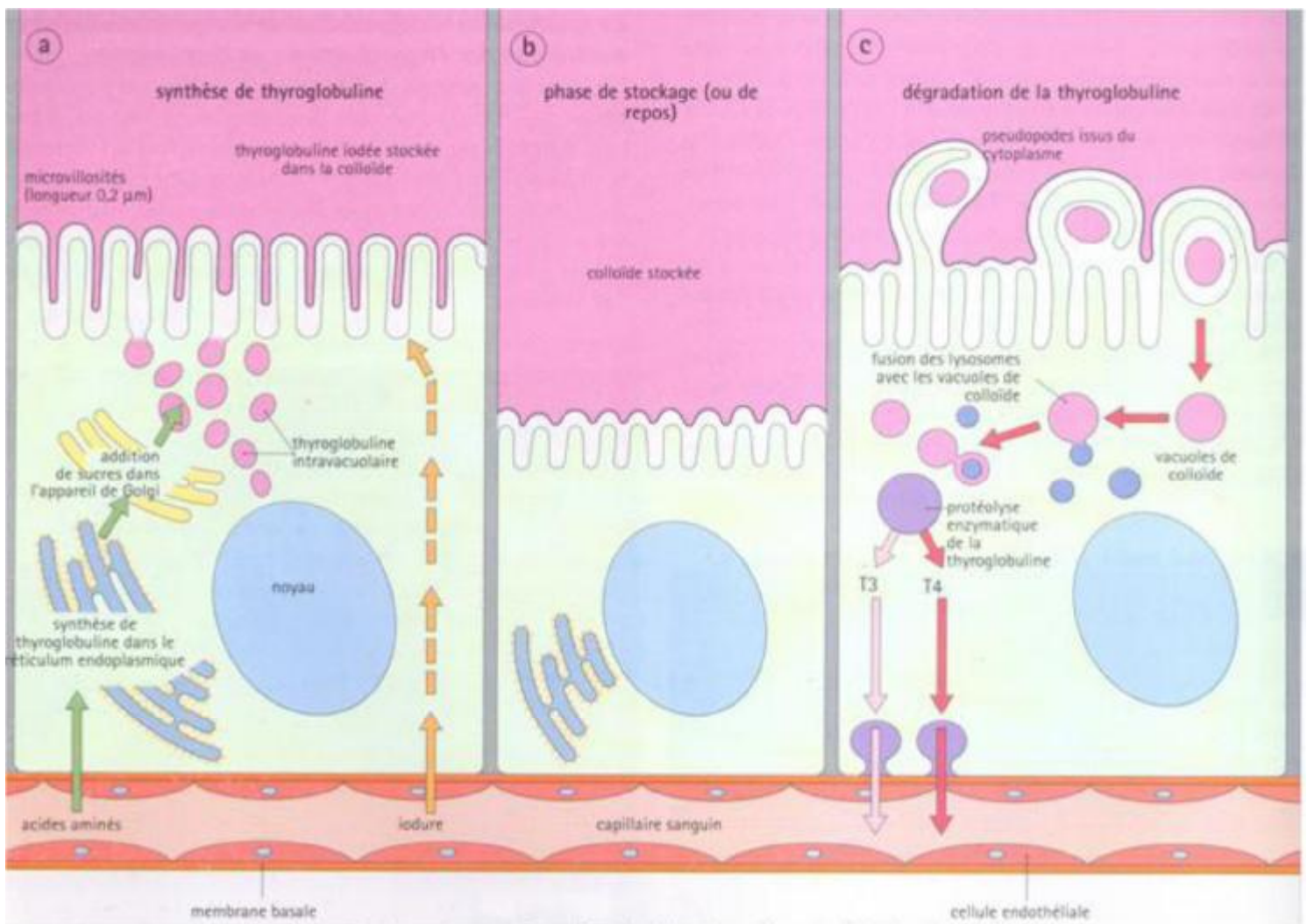
Histologie de la biologie à la clinique de Jean Pierre Dadoune (2ème édition Médecine Science Flammarion)

Figure 6 : Architecture histologique des cellules thyroïdiennes

En phase sécrétoire active, les cellules des vésicules thyroïdiennes présentent plusieurs modifications:

- Ø Le réticulum endoplasmique se développe;
- Ø Le nombre de ribosomes libres augmente;
- Ø L'appareil de Golgi se dilate
- Ø Les microvillosités de surface augmentent en nombre et en longueur;
- Ø Des gouttelettes intracytoplasmiques (correspondant à de la colloïde contenue dans des vésicules d'endocytose issues d'expansions pseudopodales du cytoplasme du côté luminal) apparaissent.

4 : Physiologie :



Physiologie Humaine (3ème édition Hervé Guénard - édition Pradel)

Figure 7 : Synthèse et dégradation de la thyroglobuline.

a- Synthèse de la thyroglobuline

La thyroglobuline est élaborée par les cellules thyroïdiennes, sa fraction protéique étant synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux puis transportée dans l'appareil de Golgi, où la plupart de ses résidus sucrés sont ajoutés par glycosylation.

La thyroglobuline quitte l'appareil de Golgi dans de petites vacuoles qui sont transportées jusqu'au pôle luminal de la cellule. Elle est ensuite libérée dans la lumière par exocytose.

Peu après cette libération, l'iode, issu du cytoplasme des cellules épithéliales par oxydation de l'iodure, est incorporé à ses composants tyrosines (la cellule épithéliale thyroïdienne non seulement transporte l'iode contre un gradient de concentration à partir du sang capillaire dans la lumière de la vésicule, mais convertit également l'iodure en iode).

b- Phase de stockage (ou de repos) :

La thyroglobuline agit comme un réservoir à partir duquel les hormones thyroïdiennes peuvent être produites et sécrétées dans la circulation capillaire en fonction des besoins.

c- Dégradation de la thyroglobuline :

Afin de libérer les hormones thyroïdiennes à partir de la colloïde, les cellules épithéliales émettent des pseudopodes à partir de leur surface luminale ; elles entourent de petites gouttelettes de colloïde qui sont ensuite incorporées dans leur cytoplasme.

Les lysosomes fusionnent avec les petites vacuoles et leurs enzymes fractionnent la thyroglobuline, par hydrolyse et protéolyse, en plus petites unités dont les plus importantes sont la T4 et la T3. Toutes deux sont des acides aminés iodés.

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes est possible grâce à l'organisation des cellules thyroïdiennes en structures folliculaires, polarisées, avec un pôle apical au contact de la colloïde et un pôle basolatéral au contact du compartiment plasmatique.

L'hormone qui contrôle la fonction thyroïdienne est la TSH. Elle exerce un contrôle positif sur le thyrocyte, en stimulant à la fois la fonction, la prolifération et la différenciation cellulaire. L'iodure est à l'inverse le principal agent de contrôle négatif.

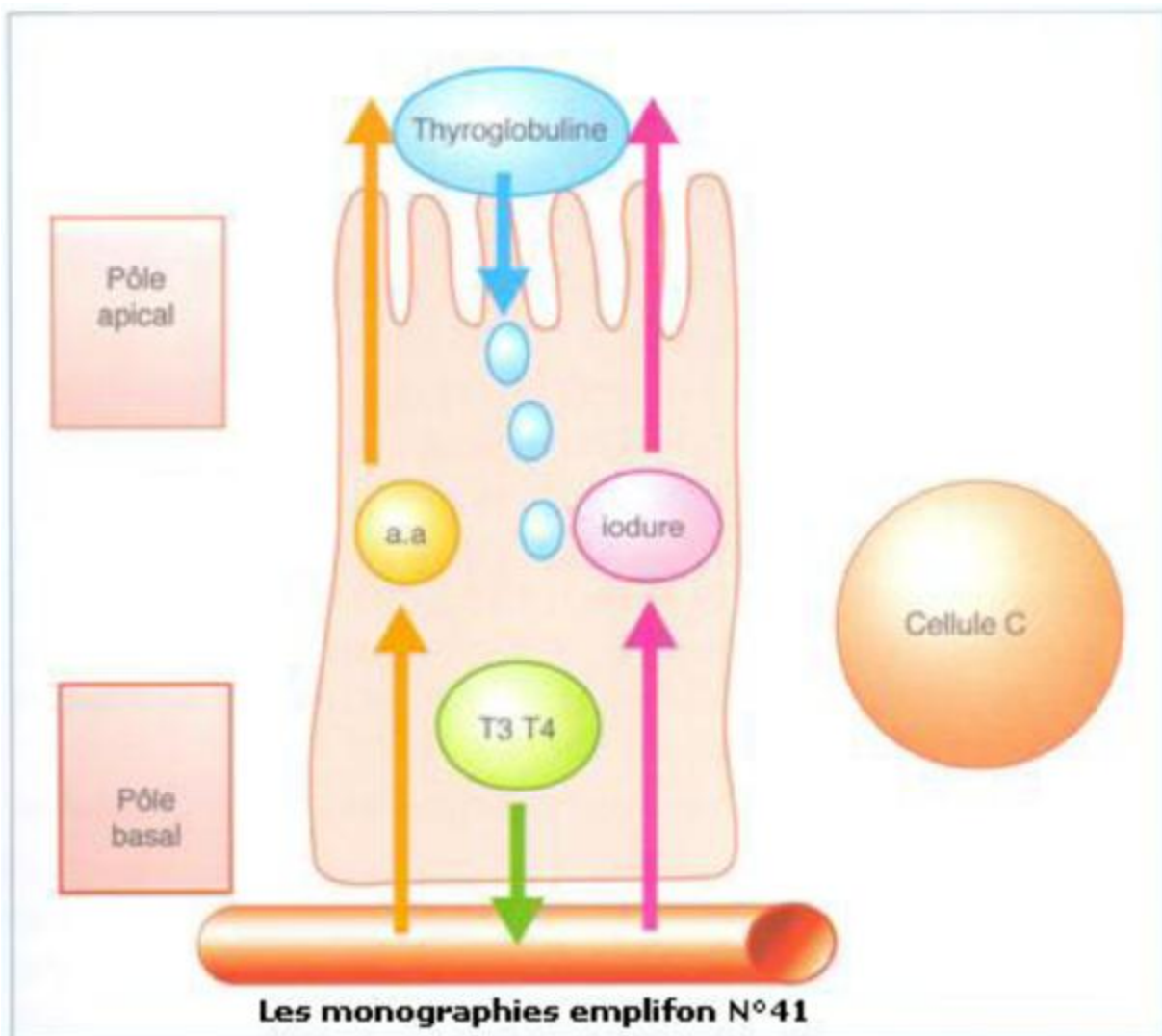


Figure 8 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse est la sécrétion de TSH sont sous le contrôle de plusieurs facteurs, les plus importants étant le rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes et l'action stimulante de la TRH (Figure 9).

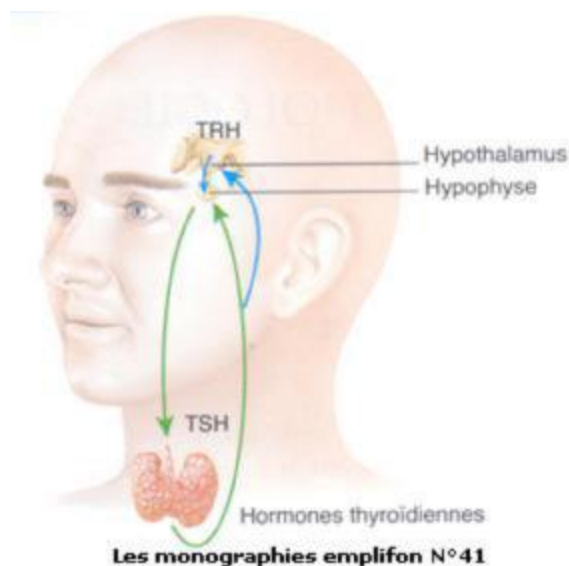


Figure 9 : Contrôle de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes appartient donc aux cellules folliculaires.

Les cellules C qui produisent la calcitonine, hormone intervenant dans le métabolisme calcique, ne dépendent pas de la TSH pour la croissance et la prolifération et n'interviennent pas dans la production des hormones thyroïdiennes.

III. MATÉRIEL ET MÉTHODES :

1- Période et type de l'étude :

Notre travail a consisté en une étude rétrospective sur des patients atteints de cancer différencié de la thyroïde, hospitalisés au sein du service d'ORL de l'Hôpital Militaire My Ismaïl de Meknès durant la période s'étalant de 2007 à 2014. La sélection des patients étudiés s'est faite par une recherche sur les registres des patients disponible au sein du service d'ORL.

2- Critères d'inclusion et d'exclusion :

Ø Les critères d'inclusion sont les suivants :

Patients hospitalisés durant la période de 2007 à 2014 ;

Patients présentant un cancer différencié de la thyroïde de type papillaire et vésiculaire confirmé à l'étude anatomopathologique.

Ø Les critères d'exclusion sont :

Patients présentant d'autres formes histologiques de cancer de la thyroïde ;

Patients dont les dossiers ne présentaient pas les informations requises pour notre étude (données cliniques, anatomo-pathologiques).

Ainsi, nous avons retenu 32 dossiers parmi 40 qui répondaient aux critères sus cités.

3- Méthodologie de l'étude :

Pour chaque dossier nous avons recueilli les informations suivantes reportées sur une fiche d'exploitation :

Fiche d'exploitation :

Identité
N° d'ordre :/..... Sexe : masculin : <input type="checkbox"/> féminin : <input type="checkbox"/> Age : en année Profession : Origine :
Antécédents
Médicaux : <ul style="list-style-type: none">• Hyperthyroïdie : <input type="checkbox"/> Hypothyroïdie : <input type="checkbox"/> Thyroïdite : <input type="checkbox"/>• Goitre : <input type="checkbox"/> Nodule : <input type="checkbox"/> Irradiation antérieure : <input type="checkbox"/> HTA : <input type="checkbox"/>• Cardiopathie : <input type="checkbox"/> Tuberculose : <input type="checkbox"/> Diabète : <input type="checkbox"/> Médicamenteux : <ul style="list-style-type: none">• Lévothyroxine : <input type="checkbox"/> Amiodarone : <input type="checkbox"/> Cordarone : <input type="checkbox"/> Néomercazole : <input type="checkbox"/> Chirurgicaux : <ul style="list-style-type: none">• Enucléation : <input type="checkbox"/> Lobo isthmectomie : <input type="checkbox"/>• Thyroïdectomie subtotalaire : <input type="checkbox"/> Thyroïdectomie totale : <input type="checkbox"/>• Autre : Anatomopathologie : <ul style="list-style-type: none">• GMHN bénin : <input type="checkbox"/> Cancer : <input type="checkbox"/>• Autre:..... Cas similaire dans la famille : <input type="checkbox"/>
Histoire de la maladie
Début : 0-6 mois : <input type="checkbox"/> ; 6-12 mois : <input type="checkbox"/> ; 12-24 mois : <input type="checkbox"/> ; > 24 mois : <input type="checkbox"/> Dysphonie : <input type="checkbox"/> Tachycardie : <input type="checkbox"/> Dyspnée : <input type="checkbox"/> Diarrhée motrice : <input type="checkbox"/> Dysphagie : <input type="checkbox"/> Autres signes :
Examen clinique
Masse basi cervicale : Ant : <input type="checkbox"/> Dte : <input type="checkbox"/> Gche : <input type="checkbox"/> Taille : < 2cm <input type="checkbox"/> 2-4 cm <input type="checkbox"/> >4 cm <input type="checkbox"/> Douleur : <input type="checkbox"/> Adénopathies cervicales: <input type="checkbox"/> Hépatomégalie : <input type="checkbox"/> Splénomégalie : <input type="checkbox"/> LID : Paralysie récurrentielle : Droite : <input type="checkbox"/> Gauche : <input type="checkbox"/>
Examens para cliniques
Echographie : Nodule : Unique : <input type="checkbox"/> Multiples : <input type="checkbox"/> Siège : Droit : <input type="checkbox"/> Gauche : <input type="checkbox"/> Taille : < 2cm <input type="checkbox"/> 2-4 cm <input type="checkbox"/> >4 cm <input type="checkbox"/> Echogénéicité : Hypoéchogène : <input type="checkbox"/> Hypoéchogène calcifié : <input type="checkbox"/> Kyste : <input type="checkbox"/> Nécrose centrale <input type="checkbox"/>

Hétérogène calcifié : <input type="checkbox"/>	Hétérogène non calcifié : <input type="checkbox"/>	Homogène isoéchogène : <input type="checkbox"/>
Homogène hyperéchogène : <input type="checkbox"/>		
Bilan hormonal :		
TSHus : normal : <input type="checkbox"/>	augmenté : <input type="checkbox"/>	effondré : <input type="checkbox"/>
T4 : normal : <input type="checkbox"/>	augmenté : <input type="checkbox"/>	effondré : <input type="checkbox"/>
T3 : normal : <input type="checkbox"/>	augmenté : <input type="checkbox"/>	effondré : <input type="checkbox"/>
Cytoponction :		
Douteux : <input type="checkbox"/>	Négatif : <input type="checkbox"/>	Non Contributif : <input type="checkbox"/>
Positif : <input type="checkbox"/>		
Traitement		
Chirurgie tumorale : Enucléation : <input type="checkbox"/>		
Lobo isthmectomie : <input type="checkbox"/>		
Thyroïdectomie subtotale : <input type="checkbox"/>		
Thyroïdectomie totale : <input type="checkbox"/>		
Examen extemporané : Oui <input type="checkbox"/>		
Non <input type="checkbox"/>		
Positif <input type="checkbox"/>		
Négatif <input type="checkbox"/>		
Chirurgie ganglionnaire : Curage ganglionnaire : MR. <input type="checkbox"/>		
JC. <input type="checkbox"/>		
Non <input type="checkbox"/>		
Examen extemporané : Oui <input type="checkbox"/>		
Positif <input type="checkbox"/>		
Négatif <input type="checkbox"/>		
Non <input type="checkbox"/>		
Iradthérapie : Oui <input type="checkbox"/>		
Non <input type="checkbox"/>		
Dose :		
Durée :		
Radiothérapie : <input type="checkbox"/>		
Médical post opératoire : LT4 : <input type="checkbox"/>		
Calcium : <input type="checkbox"/>		
LT4+Calcium : <input type="checkbox"/>		
Facteurs pronostics		
Taille tumorale : < 10 mm : <input type="checkbox"/>		
>10mm : <input type="checkbox"/>		
Extension extra thyroïdienne : Ganglionnaire : <input type="checkbox"/>		
Musculaire : <input type="checkbox"/>		
Trachéale : <input type="checkbox"/>		
M+ osseuse : <input type="checkbox"/>		
M+ pulmonaire : <input type="checkbox"/>		
Latéralité tumorale : Droit : <input type="checkbox"/>		
Gauche : <input type="checkbox"/>		
Droit+Gauche : <input type="checkbox"/>		
Multifocalité : Oui : <input type="checkbox"/>		
Non : <input type="checkbox"/>		
Paramètres de surveillance		
Thyroglobuline : Négative : <input type="checkbox"/>		
Positive : <input type="checkbox"/>		
Positive puis indétectable : <input type="checkbox"/>		
Indétectable puis positive : <input type="checkbox"/>		
Ac anti TG : Détectable : <input type="checkbox"/>		
Indétectable : <input type="checkbox"/>		
récidives		
Droite : <input type="checkbox"/>		
Gauche : <input type="checkbox"/>		
Geste :		

IV. RÉSULTATS :

Sur une période de 7 ans allant de Janvier 2007 à janvier 2014, nous avons retenus et exploités 32 dossiers, concordants avec les critères d'inclusion, et ont donc été évalués en utilisant la fiche d'exploitation.

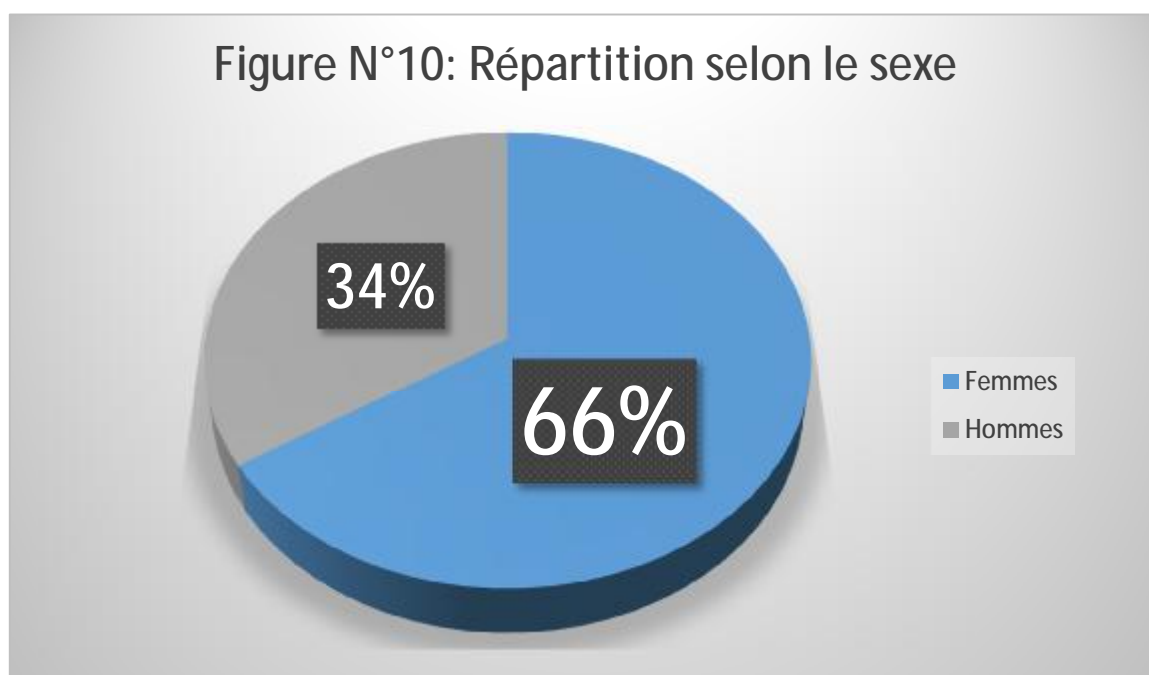
1- Données épidémiologiques :

1.1- Répartition des cas selon le sexe :

L'enquête a révélé une nette prédominance féminine avec 21 femmes et 11 hommes soit un sex-ratio F/H de 1,9

Tableau 1 : Nombre de cas selon le sexe

Sexe	Masculin	Féminin
Nombre de cas	11	21
Pourcentages (en %)	34	66



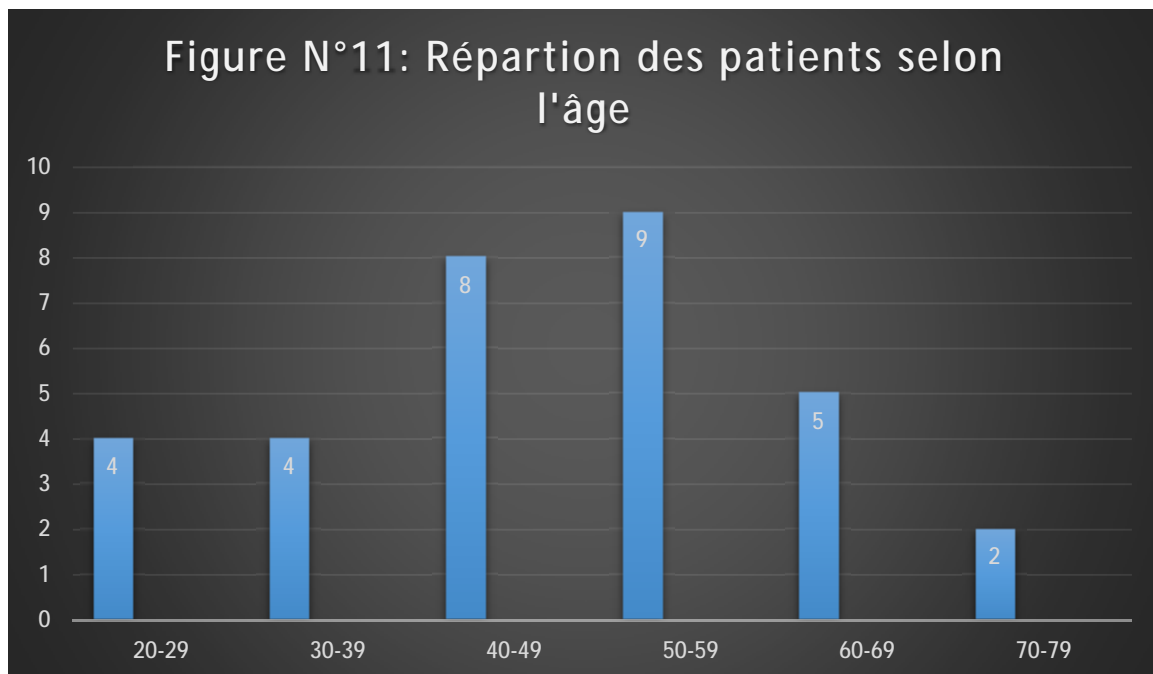
1.2- Répartition des cas selon l'âge :

Sur les 32 cas inclus dans l'étude, l'âge médian de nos patients est de 50 ans avec des extrêmes allant de 20 à 70 ans, le tableau II et la figure n°2 représentent la répartition des patients selon l'âge ; ils montrent un pic de fréquence des cancers dans les tranches d'âge comprises entre 40 et 59 ans.

Tableau 2 : Répartition des cas selon l'âge :

Age (ans)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Nombre de cas	4	4	8	9	5	2

Par ailleurs, nous pouvons être plus précis en présentant la répartition de l'âge selon sexe. En effet, chez les femmes les extrêmes vont de 20 à 60 ans et de 32 à 63 ans pour les hommes. De plus, le nombre de patientes dont l'âge est supérieur à 45 ans est de 7 sur 21(soit 33); alors que chez les hommes, il est de 6 sur 11(soit 54%).



2- Données cliniques

2.1- Antécédents :

Dans notre série, nous avons relevé 2 cas de polyposes coliques et 8 cas d'antécédents familiaux de goitre nodulaire, soit 31%. Par contre, aucun antécédent personnel de chirurgie thyroïdienne ni d'irradiation n'a été retrouvé.

2.2- Circonstances de découverte :

Ø La majorité des patients, 22 d'entre eux, est venue consulter pour nodule thyroïdien (tuméfaction cervicale antérieure localisée ou diffuse) unique ou multiple.

Ceux-ci étaient accompagnés de :

- Signes cliniques d'hyperthyroïdie dans 5 cas,
- Signes de compression à type de dyspnée et dysphagie dans 6 cas.

Ø Deux cas ont été révélés par des douleurs osseuses intenses aboutissant après exploration à la découverte de métastases osseuses d'origine thyroïdienne. (au niveau huméral et du bassin)

Ø Un cas a été découvert fortuitement lors d'un examen cardiologique dans le cadre de tachycardie.

Ø Enfin une patiente est venue consulter pour l'apparition d'une tuméfaction sous-hyoïdienne qui correspondait après exploration à un cancer thyroïdien différencié.

3- Données paracliniques :

3.1- Echographie cervicale :

L'échographie cervicale notamment thyroïdienne fait partie des examens para cliniques de première intention. Elle permet la mise en évidence de nodules thyroïdiens et leurs caractéristiques, d'hypertrophie du parenchyme thyroïdien et aussi la détection d'adénopathies cervicales.

Ø Le nombre de nodules thyroïdiens : tableau 3

	Nombre de cas	Pourcentages
Nodule unique	17	53%
2 à 3 nodules	10	31%
4 nodules ou plus	5	15%

Ø Le siège :

La majorité des nodules, 50%, se situe au niveau du lobe droit

Dans 26% des cas au niveau du lobe gauche,

Isthmique dans 3% des cas,

Bilatéral dans 20% des cas

Sous-hyoïdien dans 1 seul cas (moins de 1%).

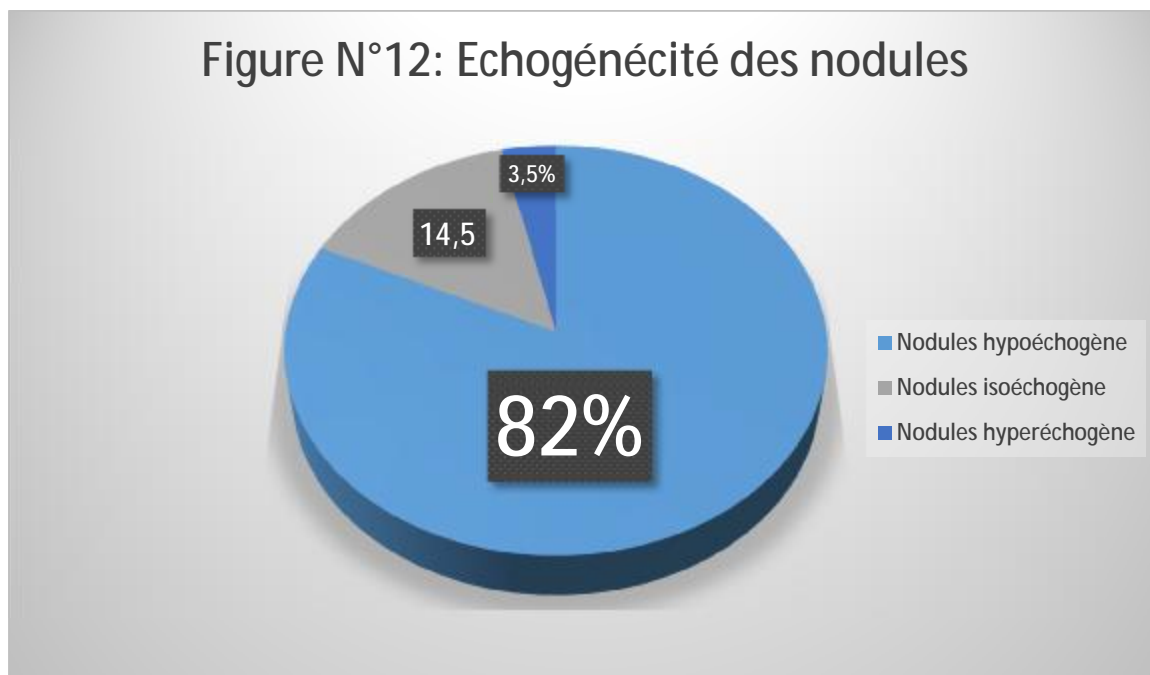
Ø La taille : tableau 4

	pourcentages
Inférieure à 2 cm	64%
Entre 2 et 3 cm	21%
Supérieure à 3 cm	15%

Ø Echostructure: La grande majorité est faite de nodules solides puisqu'ils constituent environ 78% des nodules observés ; 17% des nodules sont d'échostructure mixte. Le seul cas de nodule liquidien correspondait à un kyste au niveau du tractus thyroïdien de 2 cm de diamètre.

Ø Echogénicité: dans notre série ce sont les nodules hypoéchogènes qui prédominent puisqu'ils constituent 82% des cas alors que les nodules isoéchogènes et hyperéchogènes constituent respectivement 14,5% et 3,5% des nodules observés.

Figure N°12: Echogénéicité des nodules



Les cas de goitres présentaient une échogénéicité homogène dans 1 seul cas et hétérogènes dans 15 cas.

Ø Présence de calcifications :

Elle a été notée chez 5 patients soit dans 15.6% des cas.

Ø Présence d'adénopathies :

Elles ont été détectées chez 6 de nos patients.

3.2- Bilan biologique thyroïdien :

Ce bilan n'a été demandé que pour 20 patients soit systématiquement ou pour exploration d'une hyperthyroïdie clinique (thermophobie, sueur, palpitations). Il a montré les résultats suivants : Euthyroïdie dans 70%, Hyperthyroïdie dans 25%, Hypothyroïdie dans 5% des cas.

3.3- Cytoponction thyroïdienne :

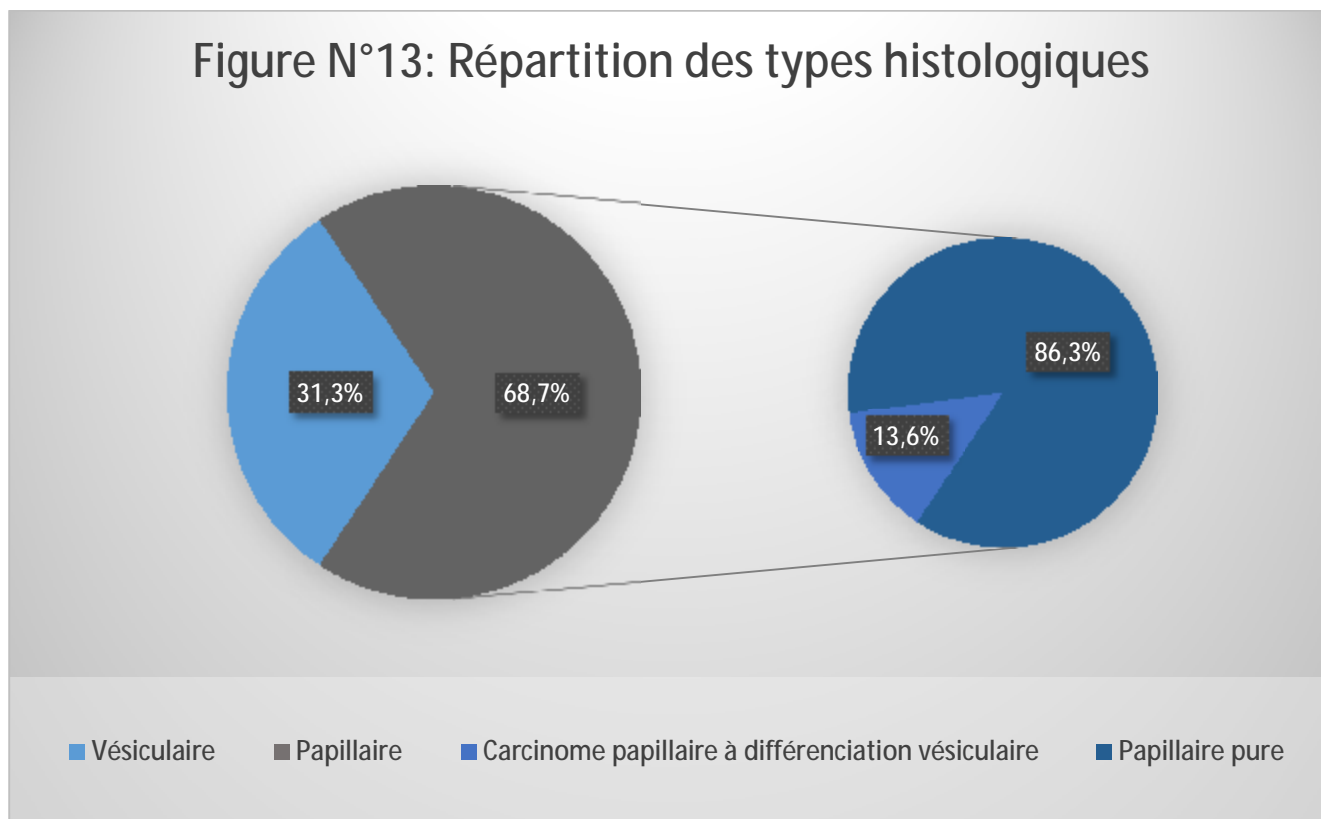
La cytoponction a été réalisée chez 13 de nos malades. Le tableau suivant présente ses résultats :

Résultats	Nombre
Douteux	5
Négatif	1
Non contributif	3
Positif	4
Total	13

4- Résultats anatomopathologiques :

4.1- Type histologique :

La série est constituée de 22 carcinomes de type papillaire (soit 68,7%), dont 3 sont des carcinomes papillaires à différenciation vésiculaire, et 10 cas de carcinomes vésiculaires (soit 31,3%).



4.2- Taille des tumeurs:

Nous avons compté dans notre série 13 cas de microcarcinomes papillaires, de taille inférieure à 10 mm, ce qui constitue 40,6% des cas. 3 patients présentaient des tumeurs de taille comprises entre 1 et 2cm, soit 9,3%. Les tumeurs de taille comprise entre 2 cm et 4 cm ont été rencontrées chez 13 de nos patients soit 40,6% des cas.

Seulement 3 patients présentaient des tumeurs de taille supérieure à 4 cm, soit 9,3%.

Nous avons décidé de classer ainsi les dimensions car une taille tumorale supérieure à 4 cm est un facteur de mauvais pronostic contrairement aux microcarcinomes qui sont de très bon pronostic.

4.3- Effraction capsulaire :

Parmi les tumeurs, 31,2% d'entre elles étaient encapsulées (les 3 tumeurs papillaires à forme vésiculaire et 7 de type vésiculaire). Il y a eu effraction capsulaire thyroïdienne dans 7 cas, soit 22% : 5 étaient des tumeurs vésiculaires et 2 papillaires.

4.4- Extension tumorale :

a. Métastases ganglionnaires :

L'examen anatomopathologique des adénopathies prélevées lors du curage ganglionnaire a révélé :

Ø 8 cas de métastases ganglionnaires sur les 22 cas de cancers papillaires soit 36,5% des cas.

Ø 1 seul cas de métastase ganglionnaire sur les 10 cas de cancers vésiculaires soit 10% des cas.

Chez nos patients, l'atteinte ganglionnaire est donc observée dans 28% des cas pour les cancers différenciés de la thyroïde.

b. Métastases à distance :

Dans notre série, 3 cas de métastases ont été observés. Deux métastases à localisation osseuse (bassin et humérus) et une au niveau hépatique toutes en rapport avec des tumeurs primitives de type vésiculaire.

5- Traitement :

5.1- Chirurgie :

a. Sur le plan thyroïdien :

Dans notre série, nous avons réalisé 21 lobo-isthmectomies totalisées après examen histologique définitif et 11 thyroïdectomies totales d'emblée.

b. Sur le plan ganglionnaire :

Un curage récurrentiel (CR) homolatéral à la lésion a été réalisé dans 21 cas, on y a associé une lymphadénectomie récurrentielle controlatérale dans 6 cas.

Du fait que la majeure partie de nos patients était classée N0 clinique et échographique, le curage jugulo-carotidien n'a été alors pratiqué que dans 7 cas.

Complications postopératoires :

La chirurgie thyroïdienne est connue pour être difficile et pourvoyeuse de complications. Dans notre série, l'expérience des chirurgiens a permis de limiter leur nombre. Un seul cas de paralysie récurrentielle transitoire a été observé dans notre série (soit 3% des cas). Un patient a présenté un hématome compressif suite à la totalisation chirurgicale subissant ainsi une 3ème intervention qui a permis la résolution de la complication. Par ailleurs, aucun cas d'hypoparathyroïdie n'a été retrouvé.

5.2- La totalisation isotopique:

L'irathérapie à l'iode 131 a été effectuée après arrêt de L-thyroxine de 4 semaines ou en post chirurgical pour 23 de nos patients, soit 66% des cas, et le nombre de cures était variable : 18 patients ont reçu une seule cure, 4 d'entre eux en ont reçu 2 et le dernier 3 cures.

5.3- Traitement hormonal frénateur

La supplémentation en hormones thyroïdiennes a été prescrite à tous nos patients soit en post opératoire soit après la totalisation isotopique (puisque'elle nécessite un sevrage préalable). Les posologies variaient entre 150 et 250 gammas. La surveillance régulière a permis des ajustements des doses en fonction de la valeur de la TSHus.

5.4- Autres traitements :

Une radiothérapie a été indiquée pour un seul patient qui présentait des métastases osseuses (au niveau huméral). Pour le patient qui présentait des métastases hépatiques, une alcoolisation a été réalisée. Abord percutané de la métastase par une aiguille fine puis injection d'éthanol absolu qui induit une nécrose de coagulation tumorale, thrombose les vaisseaux tumoraux et induit une ischémie tumorale

6- Surveillance :

Tous nos patients ont bénéficié d'un suivi régulier comportant les bilans suivants:

- Examen clinique de la région thyroïdienne avec recherche d'adénopathies cervicales palpables.
- Dosage de la thyroglobuline et de la TSHus.
- Echographie cervicale.
- Scintigraphie du corps entier après sevrage de l'hormonothérapie substitutive.
- Radiographie du thorax de face

Nous avons noté chez nos patients, 3 cas de récurrences ganglionnaires justifiant la répétition de cures d'irathérapie. Le taux de récurrences n'a donc pas dépassé 9,3% des cas estimé sur une période moyenne de 4 ans.

V. DISCUSSION :

1- Caractéristiques des cancers thyroïdiens :

1.1- Epidémiologie :

a- La fréquence :

Le cancer différencié de la thyroïde est l'entité anatomopathologique principale des tumeurs malignes de la glande thyroïde. Le cancer thyroïdien est une maladie relativement rare puisqu'il représente moins de 1% des causes de décès par cancer. Pourtant, ces dernières décennies ont vu son incidence augmentée régulièrement dans le monde. Dans les pays industrialisés, elle est passée chez la femme de 2 à 3,8/100 000 et de 1,2 à 2,6/100 000 chez l'homme. En France, par exemple, les estimations nationales indiquent un taux d'incidence de 6,2 chez les hommes et de 8,2 pour 100 000 personnes-années chez les femmes. Au Maroc, l'incidence annuelle du carcinome différencié de la thyroïde est estimée actuellement à 0,6 pour 100 000 alors qu'elle n'était que de 0,3 pour 100 000 il y a 20 ans ceci s'expliquant par l'augmentation de l'âge des populations et le diagnostic aisé et précoce des lésions les plus petites [19,20]. L'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens correspond toujours à une augmentation des formes papillaires, les autres types étant soit stable soit en diminution (Figures 9 et 10).

Les cancers papillaires, du fait de leur faible agressivité, représentent la plus grande partie des cancers occultes et sont aussi de ce fait les plus sensibles à une intensification des recherches diagnostiques. En effet, le développement des moyens de dépistage essentiellement au niveau de l'imagerie et des techniques cytologiques a contribué à l'augmentation de cette incidence.

Dans notre étude, la fréquence des cancers n'a pas fait l'objet de calcul puisque nous avons à faire à des patients adressés avec diagnostic de tumeurs thyroïdiennes différenciées.

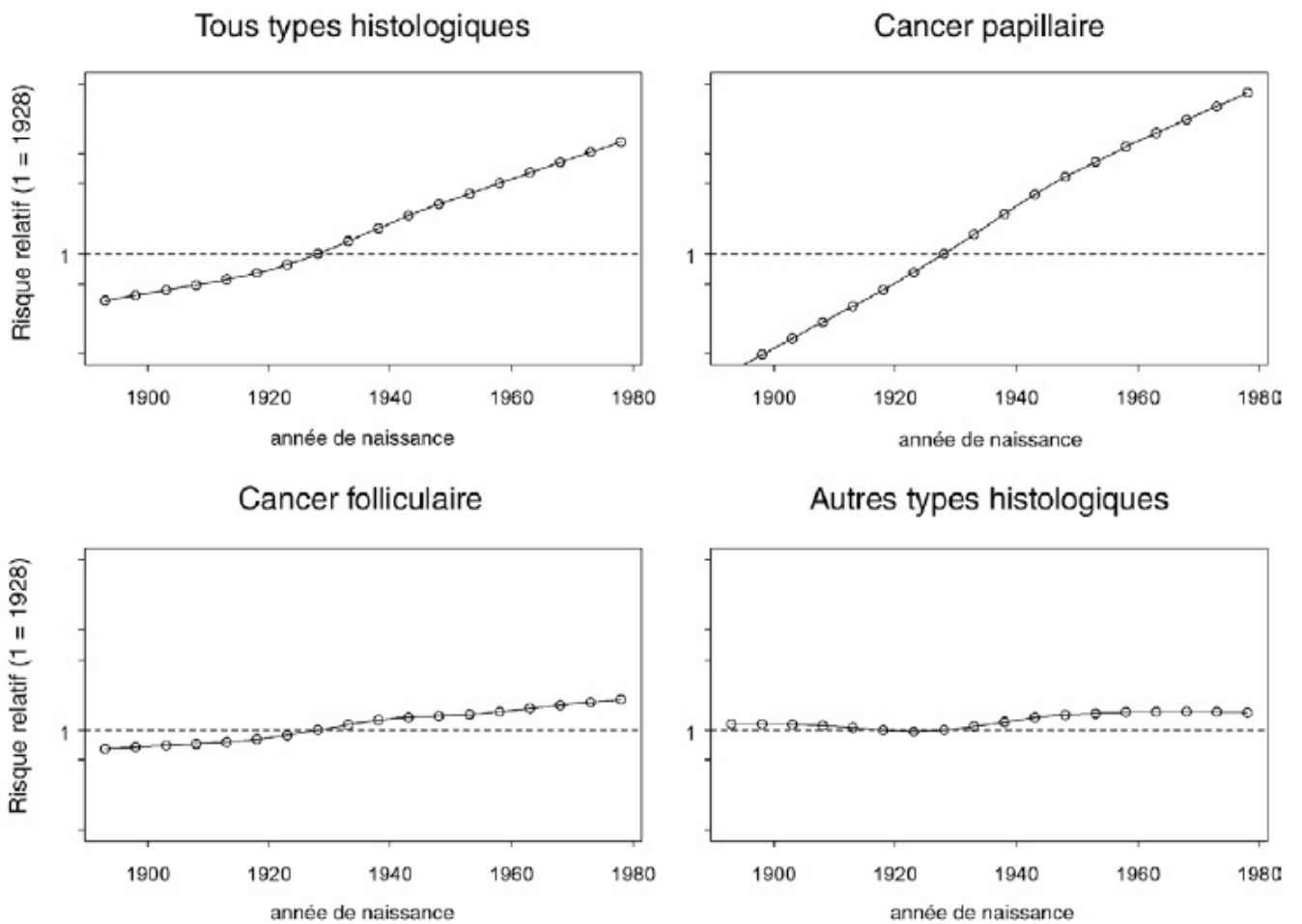


Figure 14 : Evolution de l'incidence des cancers différenciés de la thyroïde chez la femme [38].

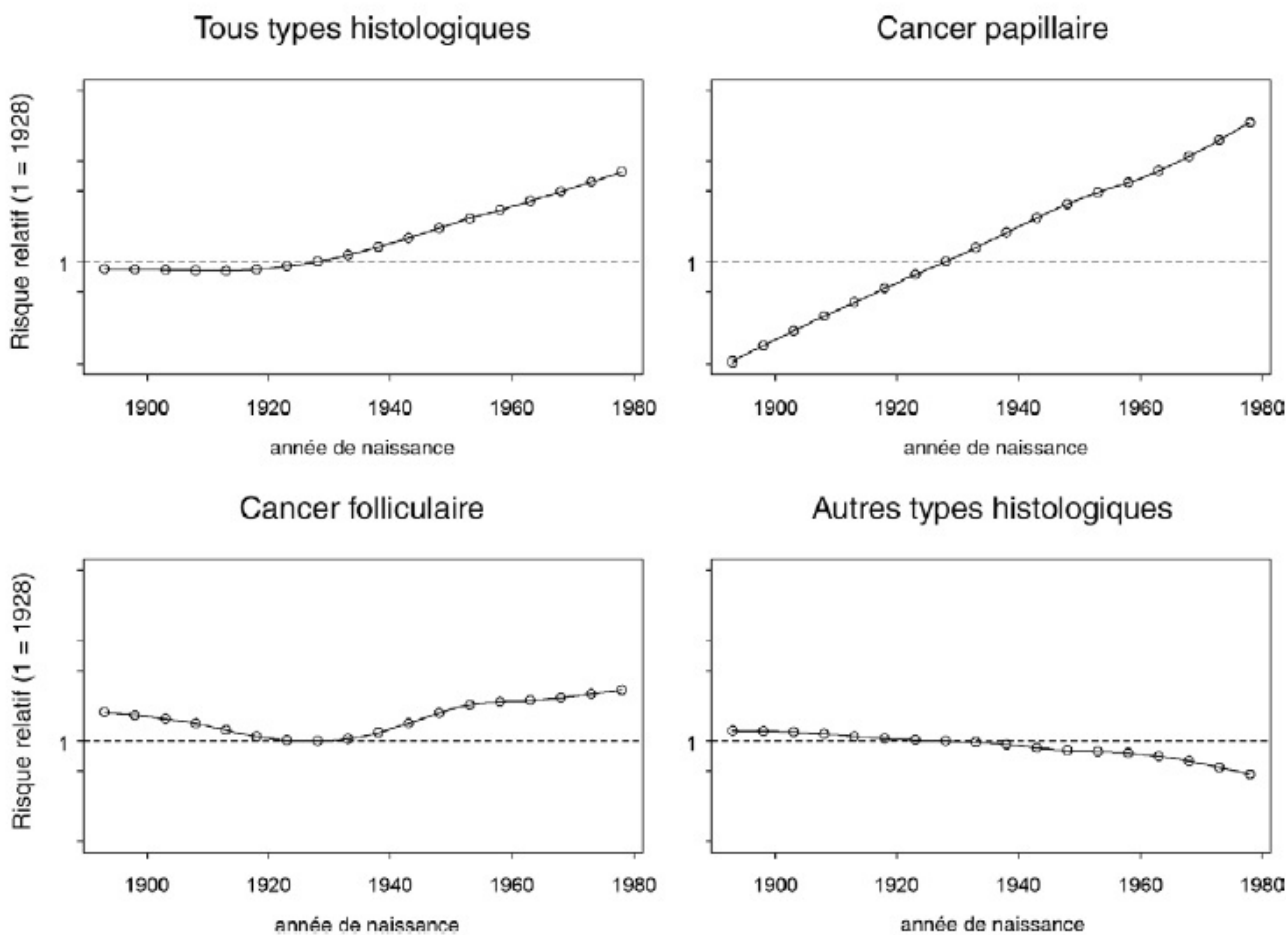


Figure 15 : Evolution de l'incidence des cancers différenciés de la thyroïde chez l'homme [38].

b- L'âge :

Le cancer de la thyroïde touche tous les âges mais présente un pic de fréquence pour la tranche de 40 à 60 ans. En effet, la fréquence et le risque de malignité d'un nodule thyroïdien augmente avec l'âge. L'étude de Belfiore et al et de Mighri et al trouve respectivement un risque de malignité de 54% et 34,1% pour des sujets de plus de 60 ans [21, 22].

Ces cancers sont relativement rares chez l'enfant et l'adolescent avec une incidence de 0,5 à 5 cas par million et par an [23]. Cela dit, pour ces âges extrêmes, le pronostic est moins bon puisqu'il s'accompagne plus fréquemment d'envahissement ganglionnaire ou à distance [24, 25,26].

Dans la littérature et dans les différentes études effectuées dans le monde l'âge médian au diagnostic est situé entre 45 et 50 ans [19]. L'expérience genevoise de F.Triponez et al trouve un âge médian de 49 ans, au Maroc dans l'étude de Ben rais et al l'âge médian est de 42,5 ans pour le carcinome papillaire et 48 ans pour le carcinome vésiculaire [27,20]. Dans notre série, l'âge médian concorde avec les résultats de la littérature puisqu'il est de 50 ans.

c- Le sexe :

L'atteinte féminine prédominante est classique en matière de pathologie nodulaire thyroïdienne comme le montre le tableau suivant :

Tableau 5 : Fréquence des nodules selon le sexe :

Auteurs	Nombre de patients	Fréquence des nodules chez les femmes (%)	Fréquence des nodules chez les hommes (%)
BROOKS [28]	564	73	27
CANNONI [29]	3862	85,5	14,5
CASTILLO [30]	366	78	22
MIGHRI [22]	282	93,7	6,3

Tableau 6 : Risque de malignité pour les deux sexes :

Auteurs	Risque de cancer pour l'homme (%)	Risque de cancer pour la femme (%)
CANNONI [29]	11	7
CASTILLO [30]	21,8	10,4
MIGHRI [22]	50	13,3

Le sexe ratio calculé pour notre série est de 1,9 ; ce qui nous rapproche des données de la littérature puisque les femmes sont deux à quatre fois plus touchées que les hommes par le cancer différencié de la thyroïde.

1.2- Antécédents et facteurs de risque :

Seules les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance ont une responsabilité clairement établie dans la survenue d'un cancer de la thyroïde. Les cancers thyroïdiens survenus chez des populations secondairement à l'accident de Tchernobyl et aux essais nucléaires au Pacifique en sont une illustration dramatique.

Ø Radiations ionisantes : L'association entre l'exposition aux rayons X et l'incidence du cancer différencié de la thyroïde a été mise en évidence en 1950 par Duffy et Fitzgerald [31], qui avaient retrouvé des antécédents de radiothérapie pour hypertrophie du thymus chez 9 des 28 enfants chez lesquels ils avaient diagnostiqué un cancer de la thyroïde. Ces enfants avaient entre 4 et 18 mois lors de la radiothérapie. Cette association a tout d'abord été contestée en 1956 [32], mais confirmée par la suite dans un grand nombre d'études. Le rôle carcinogène d'une irradiation qu'elle soit accidentelle ou thérapeutique est certain. Elle entraîne des lésions irréversibles de la cellule thyroïdienne qui par le biais de la TSH peut dégénérer. Il existe une grande latence clinique qui va de 15 à 25 ans ; le risque de ces irradiations est plus élevé chez l'enfant et la femme. Il est proportionnel à la dose.

Ø Régime iodé :

Dès 1928, WEGELIN signalait la plus forte fréquence des cancers thyroïdiens dans les régions d'endémie goitreuse. Depuis le rôle de l'iode dans la genèse des cancers de la thyroïde a été étudié, ainsi :

§ La carence iodée semble responsable d'une augmentation de l'incidence des cancers vésiculaires.

§ Inversement, la supplémentation en iode serait responsable de l'augmentation des formes papillaires.

Parmi nos patients, plusieurs sont originaires ou habitent des régions d'endémie goitreuse ou carencées en iode (Ouazzane, Séfrou, Taza, Taounate, Benimellal).

Ø Associations pathologiques [33] :

§ Les thyroidites :

L'association entre cancer thyroïdien et thyroïdite chronique type Hashimoto a été décrite, mais difficile de dégager formellement une relation étiologique. Certains auteurs pensent que la thyroïdite fait le lit d'un cancer, d'autres remarquent que le lymphome malin primitif survient préférentiellement sur une thyroïdite auto-immune préexistante.

§ Hyperthyroïdie :

L'existence simultanée d'un cancer thyroïdien et d'une hyperthyroïdie reste une éventualité peu fréquente. Selon la littérature 0,5 à 4% des nodules hyperfixants sont cancéreux. Cette association a été observé chez 5 patients soit 15,6% des cas.

§ Cancers et autres maladies :

Un risque accru de cancers du sein chez des femmes atteintes d'un cancer de la thyroïde, et inversement un risque accru de cancer de la thyroïde chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, ont été observés. Cette apparente association peut paraître surprenante si l'on considère que les facteurs de risque hormonaux connus du cancer du sein ont souvent un rôle opposé à celui du cancer de la thyroïde. D'autres associations ont été notées entre le cancer thyroïdien et les leucémies, les cancers du rein, du cerveau, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.

Ø Facteur familial et hérédité [33]:

Des anomalies chromosomiques ont été décelées au niveau du chromosome 10 dans l'oncogène RAS. Cette anomalie a été retrouvée à tous les stades de la carcinogenèse. Elle serait en cause dans le carcinome vésiculaire.

Des réarrangements du gène RET ont été découverts dans de nombreux cas de cancer, surtout papillaire, et chez certains patients porteurs de NEM2.

Des anomalies de la P53 ont été retrouvées dans la progression du cancer différencié vers le carcinome indifférencié.

Dans notre série, il n'y avait pas de relation significative entre le risque de malignité et les antécédents familiaux de cancer, seulement un de nos patients présentait un antécédent de cancer thyroïdien dans la famille (3% des patients).

Tableau 7 : Facteurs de risque familiaux de cancer de la thyroïde d'après SCHLUMBERGER [34].

Syndrome familial	manifestations	Tumeur thyroïdienne	Gène/localisation chromosomique
Polypose colique familial	Polypes du colon	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21.
Syndrome de Gardner	Polypes, ostéomes, fibromes, lipomes.	Cancer thyroïdien papillaire.	APC/5q21, autres.
Maladie de Cowden	Hamartomes, tumeur du sein	Adénome, cancer folliculaire, goitre.	PTEN/10Q22-23.
Complexe de Carney	Taches cutanées, myxomes, schwannomes, hypercorticisme, adénome hypophysaire, tumeur testiculaire.	Adénome, cancer folliculaire.	2p16, 17q23.
GMN		Adénome folliculaire.	14q, xp22.

GMN : goitre multinodulaire.

Ø Facteurs hormonaux et reproductifs [35]:

Les facteurs hormonaux chez la femme sont suspectés, depuis longtemps, de jouer un rôle dans le cancer de la thyroïde, du fait de l'incidence plus élevée de ce cancer chez la femme que chez l'homme. Le risque de cancer de la thyroïde pourrait augmenter avec le nombre d'enfants. Certains éléments font penser que cette augmentation du risque de cancer survient de façon transitoire après chaque accouchement, peut-être par l'intermédiaire d'une stimulation thyroïdienne par des facteurs hormonaux (TSH ou l'hormone chorionique gonadotrope (HCG)). L'allaitement a aussi été mis en cause, et pourrait jouer un rôle propre dans l'augmentation transitoire du risque de cancer thyroïdien.

Par ailleurs, l'âge tardif aux premières règles et une ménopause précoce pourraient augmenter le risque de carcinome thyroïdien, mais les résultats des études ne vont pas tous dans le même sens.

Enfin, des associations ont été observées avec l'âge tardif à la première ou à la dernière grossesse, avec l'existence de fausses-couches, d'une hystérectomie ou d'une ovariectomie, la prise de contraceptifs oraux ou un traitement hormonal substitutif. Les résultats ne sont pas toujours concordants. Ils peuvent être expliqués par des biais de détection, liés à une surveillance médicale plus poussée à l'occasion de ces événements qui amènerait à détecter des tumeurs latentes.

Ø Autres facteurs de risque [35]:

1. Alimentation :

La consommation de certains aliments pourrait jouer un rôle dans la survenue de cancer thyroïdien. On décrit ci-dessous les principales associations observées.

a) Poissons et fruits de mer :

La consommation de poissons et de fruits de mer, et l'apport en iode qui en résulte, pourrait entraîner une réduction du risque de cancer de la thyroïde dans les zones d'endémie goitreuse, comme cela a été noté en Italie ou en Suède. En revanche, le risque serait inchangé ou légèrement augmenté avec la consommation de poissons ou de fruits de mer dans les zones sans carence iodée.

b) Légumes et crucifères :

Comme dans de nombreux cancers, la consommation de légumes semble avoir un effet protecteur dans le cancer de la thyroïde. Les crucifères (choux, brocolis, radis, navets, etc...) tiennent une place à part, car ils contiennent des composés pouvant intervenir dans le métabolisme thyroïdien. Un effet protecteur de la consommation de légumes crucifères a été observé dans certaines études épidémiologiques.

c) Autres aliments, alcool :

Des effets protecteurs modérés de la consommation de fruits et de la consommation d'alcool ont été observés.

2. Médicaments :

Certains médicaments, comme le pentobarbital, la griséofulvine, la spironolactone, ont été incriminés dans le cancer de la thyroïde. Ces résultats doivent être confirmés.

3. Facteurs professionnels et environnementaux : Peu d'études portant sur les facteurs de risque professionnels des cancers de la thyroïde ont été réalisées, et les associations observées doivent encore être confirmées. Parmi les associations qui permettent d'incriminer des expositions particulières, on peut noter en particulier des augmentations de risque pour certaines professions exposées aux rayons X et chez les femmes de marins pêcheurs en Norvège (consommation de poissons ou de fruits de mer).

En conclusion, étant donné qu'aucun facteur de risque ne fait l'objet d'un consensus, la fraction attribuable ainsi estimée serait entachée d'une incertitude particulièrement importante.

1.3- Les cancers différenciés de la thyroïde et nodules thyroïdiens :

Le nodule thyroïdien est la principale circonstance de découverte des tumeurs différenciées de la thyroïde. En effet, la fréquence élevée de ces nodules n'est plus à prouver puisque la prévalence clinique dans la population adulte est estimée aux Etats-Unis par exemple à 4,5% selon l'étude Framingham, entre 2,5% et 4% en France [36]. Celle-ci est encore plus élevée dans les études autopsiques qui retrouvent un nodule dans environ 50% des thyroïdes normales à la palpation [37].

De plus la prévalence varie en fonction de plusieurs paramètres. D'une part les nodules sont largement plus fréquents chez la femme comme l'illustre le ratio F/H de 6,6/1 dans la Wickham survey [36]. D'autre part, l'âge est sans doute un paramètre essentiel puisque la prévalence atteint par exemple 40% des femmes de plus de 50 ans [38]. Chez l'enfant, entre 10 et 15% des nodules thyroïdiens sont cancéreux [23]. Après l'âge de 40 ans, l'incidence du cancer augmente de près de 10% par décennie. Par contre, entre ces deux extrêmes, la plupart des nodules sont bénins. La prévalence est aussi plus élevée dans les régions de carence iodée [39, 40].

Malgré la fréquence de ces nodules, l'incidence du cancer différencié est faible. En effet, seulement 5 à 10% des nodules sont malins [38]. Le diagnostic de cancer différencié étant purement histologique et donc nécessitant une chirurgie préalable, il est impératif de sélectionner les nodules fortement suspects de malignité. Certes un très grand nombre de patients porteurs de nodules subissent une thyroïdectomie à « tort » car ces derniers se révèlent par la suite bénins à l'examen anatomopathologique. Ainsi, un certain nombre de critères cliniques et paracliniques de présomption de malignité sont donc à rechercher systématiquement, ce qui permet de classer un patient donné dans un groupe à risque (haut ou modéré) :

Tableau 8 : Signes cliniques prédictifs de malignité selon HAMMING [41].

G1 : Groupe à haut risque de malignité	G2 : Groupe à risque modéré de malignité
Croissance tumorale rapide	Age inférieur à 20 ans
Nodule très ferme	Age supérieur à 60 ans
Adhérence aux structures de voisinage	ATCD de radiothérapie cervicale
Paralysie récurrentielle	Sexe masculin et nodule isolé
Adénopathies	Diamètre du nodule supérieur à 4 cm
Métastases pulmonaires ou osseuses	
Carcinome médullaire (NEM II) dans la famille	

Parmi les critères sus cités, notre étude a évalué la consistance et l'adhérence du nodule aux structures de voisinage. Ainsi une grande majorité des nodules observés sont de consistance ferme puisque la proportion atteint les 95%. Il semble donc justifié que cette caractéristique soit présentée comme prédictive de malignité. En effet, nos résultats ne font que confirmer ceux de la littérature (voir tableau9).

Tableau 9 : Risque de malignité pour un nodule solide.

AUTEURS	RISQUE DE MALIGNITE (en%)
CANNONI [29]	36
CASTILLO [30]	21
HUGHES [22]	64
MIGHRI [22]	76,9

La présence d'une dysphonie, d'une dysphagie et/ou d'une dyspnée serait en rapport avec la malignité par compression ou infiltration des organes de voisinage. Ces signes de compression sont présents chez 18,75% de nos patients et constituent outre le risque de malignité mais aussi un risque d'envahissement ganglionnaire car elles supposent une taille tumorale plus ou moins grande. Dans la littérature, ces manifestations, et en particulier la paralysie récurrentielle sont très fortement évocatrices de malignité.

Tableau 10 : Paralysie récurrentielle et risque de malignité [22].

AUTEURS	RISQUE DE MALIGNITE
MAZZAFERRI	83,3
TOURNIERE	71
MIGHRI	50

2- Stratégie diagnostique :

2.1- L'échographie cervicale : place importante dans le diagnostic

Depuis quelques années, l'échographie cervicale occupe une place importante dans la prise en charge des affections thyroïdiennes notamment en ce qui concerne la pathologie nodulaire. En effet, elle permet une détection de nodules au sein de la glande thyroïde quel que soit leurs diamètres ceci étant dépendant de la qualité de la sonde utilisée et de l'expérience de l'opérateur. Le mode 2B est le mode d'échographie standard.

Notre étude nous a permis de dégager des résultats à propos des différentes caractéristiques échographiques des nodules thyroïdiens dont la malignité a été confirmée par examen anatomopathologique.

a) La situation

La situation exacte des nodules est confirmée par l'échographie. Pour certains auteurs, le siège lobaire droit est évocateur de malignité ou même un siège isthmique selon Hughes [6]. Pour d'autres les carcinomes papillaires ou vésiculaires n'ont pas de topographie préférentielle [42].

Dans notre série, le lobe droit était le siège prédominant avec 50% des nodules.

b) La taille

C'est un élément important dans la description échographique des nodules thyroïdiens car la prise en charge diffère selon qu'ils soient infra ou supracentimétriques. Lorsqu'il s'agit d'un nodule supracentimétrique, selon Falcoff et Fukunari, la taille ne peut être considérée comme un critère de malignité spécifique mais peut influencer sur la valeur prédictive des autres signes échographiques [22, 42].

c) Le nombre

Le goitre multi nodulaire était longtemps considéré « bénin » par rapport au nodule solitaire [43, 44, 45]. Cette notion a été révisée par plusieurs auteurs qui trouvent plutôt que le risque de malignité serait identique pour les deux groupes [22].

La multinodularité autant que le nodule unique ne constituent donc pas un critère de malignité. Par contre, pour certains chirurgiens, la découverte d'un nodule unique chez un patient sans adénopathie ni métastase conduirait plutôt à une thyroïdectomie partielle que totale. La nuance est donc dans la prise en charge chirurgicale.

d) L'échostructure

L'échostructure, c'est le caractère liquidien ou solide du nodule.

Les nodules liquidiens sont rares (1 à 3%). Ce sont des formations vides d'échos, avec un renforcement postérieur et des bords minces, sans composante solide même à saturation [46]. Ils sont bénins dans 98% des cas. Dans notre série, une seule tumeur différenciée présentait une échostructure liquidienne et correspondait à un kyste au niveau du tractus thyroglosse de 2 cm de diamètre.

Les nodules mixtes représentent 25% de l'ensemble des nodules thyroïdiens. Il s'agit de nodules solides ayant une composante liquidienne d'importance variable. Ces nodules sont malins dans 14 à 25% des cas ; on ne peut donc pas se contenter de surveiller ces nodules surtout s'ils ne se résolvent pas à l'aspiration. La suspicion est d'autant plus forte que la composante solide est prédominante et qu'elle est hypoéchogène. Certaines séries signalent des fréquences de cancer voisines pour les nodules majoritairement liquidiens et pour les majoritairement solides [46]. Dans notre étude, 17% des nodules malins étaient d'échostructure mixte.

Enfin, le nodule solide est sans conteste le profil échographique le plus fréquent puisqu'il représente, selon la littérature, plus de 60% des formations nodulaire avec un taux de malignité allant de 20 à 60% dans certaines études.

Les résultats de notre série vont dans ce sens puisque 78% des tumeurs différenciées étaient à composante solide [47, 48].

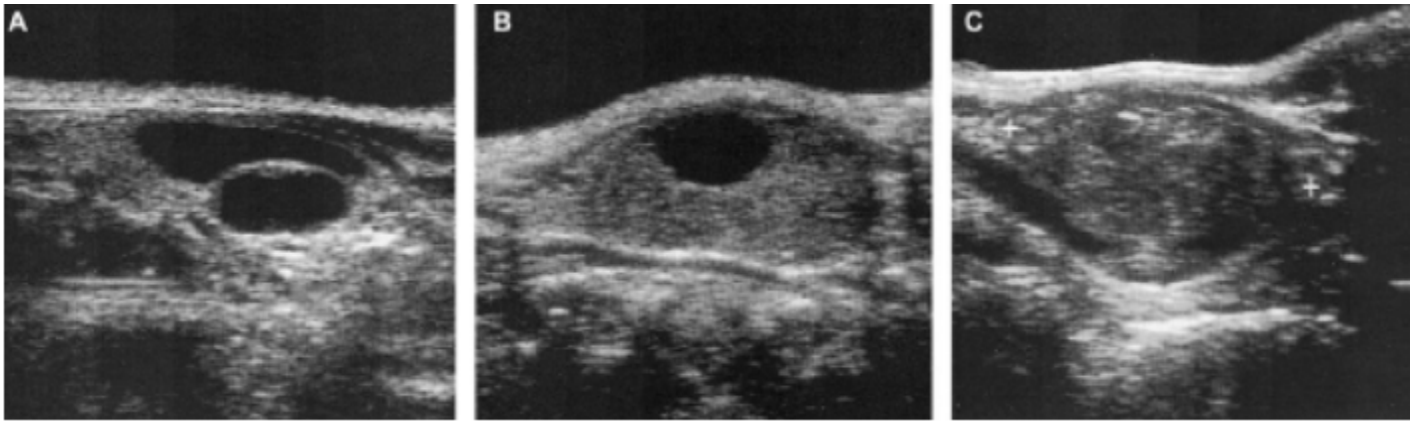


Figure 16 [49]:

A. Nodule liquidien : formation vide d'écho à bords minces avec renforcement postérieur.

B. Nodule mixte : nodule solide avec composante liquide.

C. Nodule solide.

e) Echogénicité

Cette caractéristique échographique n'intéresse que les nodules solides et plus ou moins les nodules mixtes. Elle est définie par rapport au parenchyme normal. Un nodule peut être hypo-iso ou hyperéchogène.

Les nodules hyperéchogènes présentent un taux de malignité faible de 1,3 à 4% [42, 47]. Devant ces chiffres, certains praticiens considèrent ces nodules comme bénins et décident de ne pas les opérer.

Les nodules isoéchogènes sont des formations de même échogénicité que le reste du parenchyme. Ils représentent 3 à 28% des nodules et ont un taux de malignité de 12 à 26%. Ce taux est minoré à 7% si un halo clair périphérique complet existe. Il est par contre de 25% si le halo est incomplet.

Les nodules hypoéchogènes représentent 40% des nodules. Ils seraient des cancers plus d'une fois sur deux. Le risque de cancer s'élèverait encore si le nodule hypoéchogène a des limites irrégulières ou floues, mais des limites nettes ne peuvent pas rassurer puisque 33% des cancers papillaires ont des bords nets.

Plusieurs études confirment que l'hypoéchogénéité d'un nodule est le critère prédictif de malignité le plus fiable surtout lorsque d'autres signes s'y associent. Nos résultats ne sont pas pour contredire les données de la littérature : la grande majorité des tumeurs malignes, soit 82% des cas, sont hypoéchogènes (tableau récapitulatif des résultats des études) alors que les nodules isoéchogènes et hyperéchogènes ne représentent respectivement que 14,5% et 3,5% des cas observés.

Tableau 11: Echogénéité des nodules thyroïdiens et Risque de malignité.

Aspect échographique	Risque de malignité (%)		
	TRAMOLLONI [36]	NAOUN [37]	MIGHRI [22]
Liquidien	0	2,6	6,3
Isoéchogène	25	1,1	0
Mixte	10	57,6	37,5
Hyperéchogène	5	1,1	3,1
Hypoéchogène	60	31,8	53,1

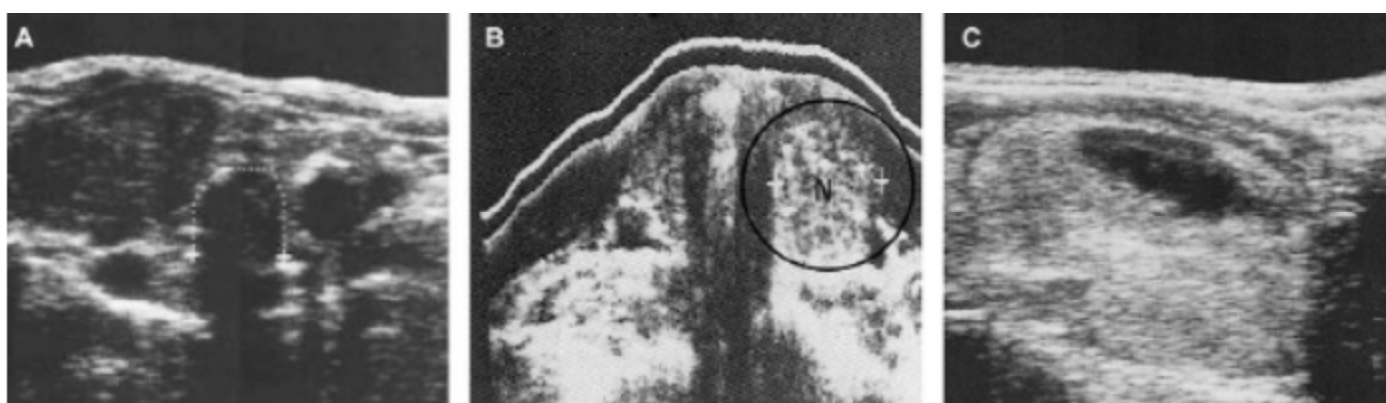


Figure 17 [49]:

- A. Nodule Hypoéchogène ; cancer vésiculaire.
- B. Nodule hyperéchogène.
- C. Nodule isoéchogène partiellement kystisé.

f) Calcifications [42, 52, 53, 54]

Les calcifications sont fréquemment retrouvées. Leur présence multiplie par 2,5 le risque de cancer. Ce risque atteindrait 75% pour les nodules solitaires.

Or, la spécificité des calcifications dépend de l'âge du patient et du nombre de nodules. En effet, la fréquence des calcifications augmente avec l'âge, l'âge moyen des sujets ayant des nodules calcifiés est de 55 ans, versus 43 ans pour les sujets sans nodule calcifié. Le risque de cancer est donc plus élevé chez les sujets jeunes avec nodules calcifiés : 87% de carcinomes avant 40 ans, vs 57% après.

De plus, les calcifications sont plus prédictives de cancer quand le nodule est unique (80%) qu'au sein d'une thyroïde multinodulaire (60%). Quatre grands types de calcifications sont décrits. Les macrocalcifications, qu'elles soient intranodulaires ou à la périphérie, n'ont pas de valeur péjorative. Elles sont retrouvées dans 48% des nodules bénins et 52% des nodules carcinomateux.

À l'inverse, les microcalcifications sont retrouvées dans 82% des cancers contre 8% pour les nodules bénins. La valeur prédictive de malignité des microcalcifications est également valable pour les nodules infracentimétriques.

Une étude tunisienne, Mighri et al, a trouvé une relation significative entre la présence de calcifications (dans 21,9% des nodules malins contre 7,4% pour les nodules bénins) et la malignité nodulaire [22].

Dans notre série, 15,6% de nos patients ont présenté des calcifications nodulaires mais la distinction entre micro et macrocalcifications n'a pas été relevée.

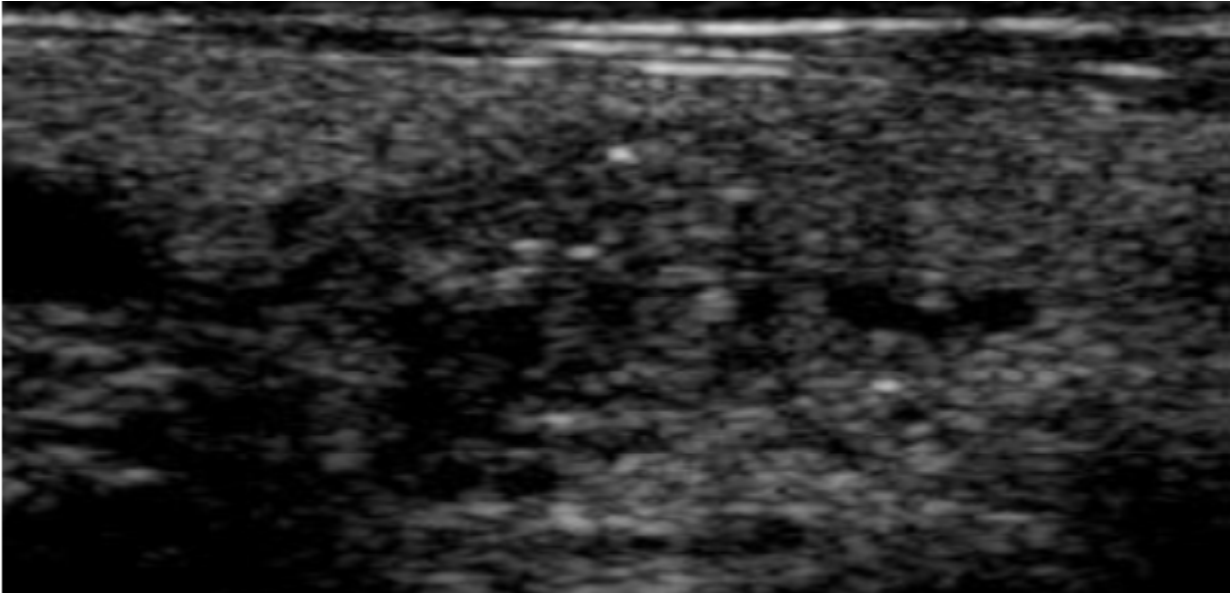


Figure 18 : Microcalcifications intranodulaires en mode B [55].

g) Contours

Ils sont étudiés sur toute la circonférence du nodule, qui doit être balayé en totalité. Trois types de contours peuvent être décrits : nets, flous ou festonnés (c'est-à-dire nets mais irréguliers). Il s'agit aussi d'un élément très important dans l'évaluation du nodule puisque dans 55 à 75% des cancers on note des contours irréguliers [56].

L'existence d'un halo doit être signalée ; c'est un élément rassurant quand il est complet (Figure 15A).

Cette caractéristique n'a pas été étudiée dans notre série.

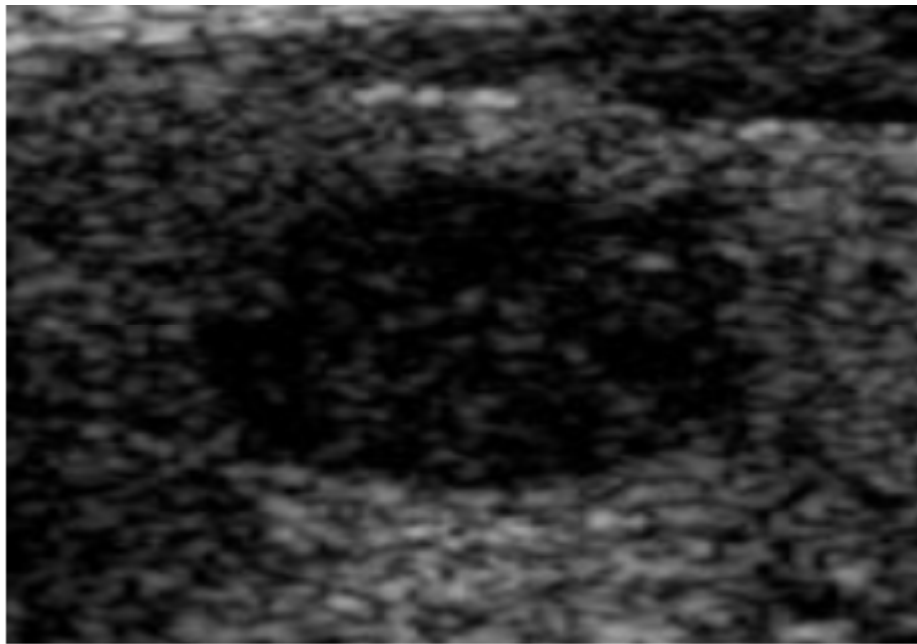


Figure 19 : Nodule à contours festonnés (coupe longitudinale) [57].

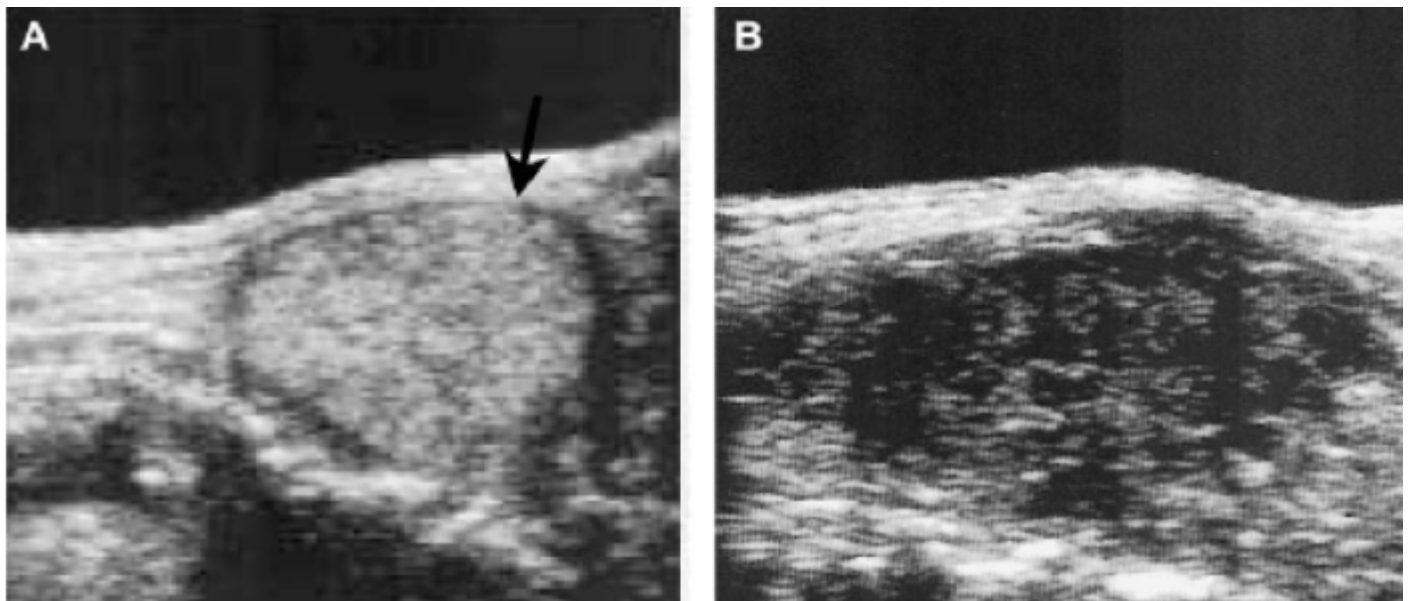


Figure 20: A : Halo clair périphérique (flèche). B : Nodule suspect à contours irréguliers et microcalcifications [42].

h) Vascularisation

La vascularisation des nodules peut être classée en quatre groupes :

- I : pas de vascularisation ;
- II : vascularisation périnodulaire ;
- III : vascularisation intranodulaire ;
- IV : vascularisation diffuse.

Le type II est en faveur de la bénignité, les types III et IV sont plus suspects.

L'hypervascularisation intranodulaire n'est pas systématiquement synonyme de malignité car elle se rencontre aussi dans les nodules autonomes (surtout s'ils sont toxiques). Ce qui est suspect, c'est un nodule froid en scintigraphie et hypervascularisé   l'échographie. C'est pourquoi certains proposent une scintigraphie avant de ponctionner un nodule hypervascularisé   l'échographie. [57]

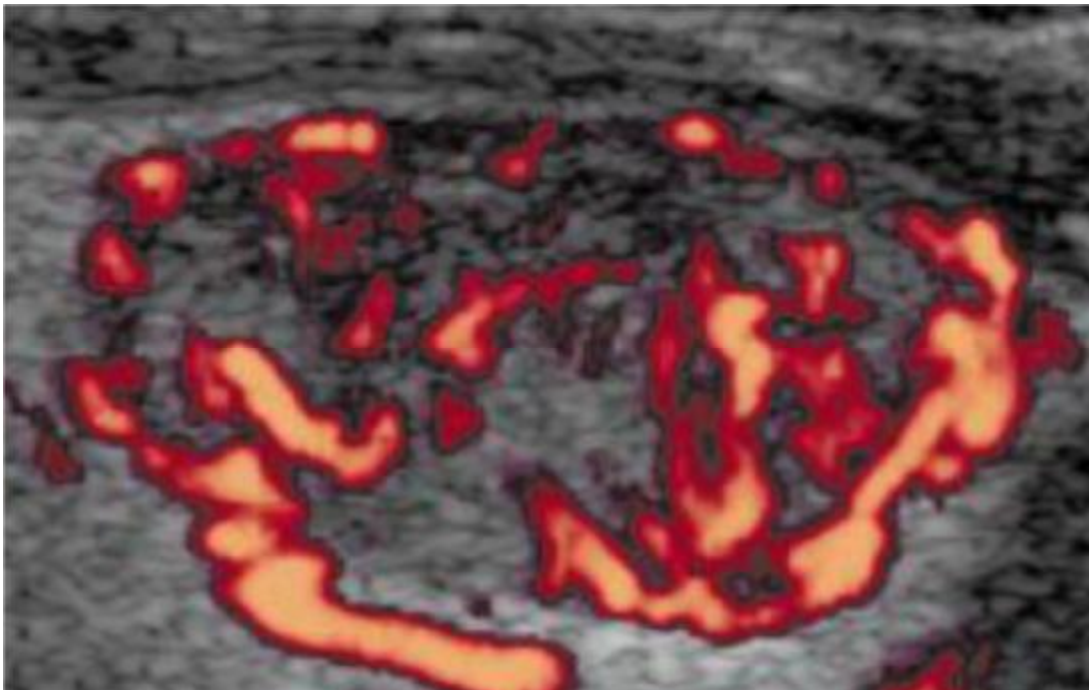


Figure 21 : Vascularisation intranodulaire prédominante en doppler couleur [57].

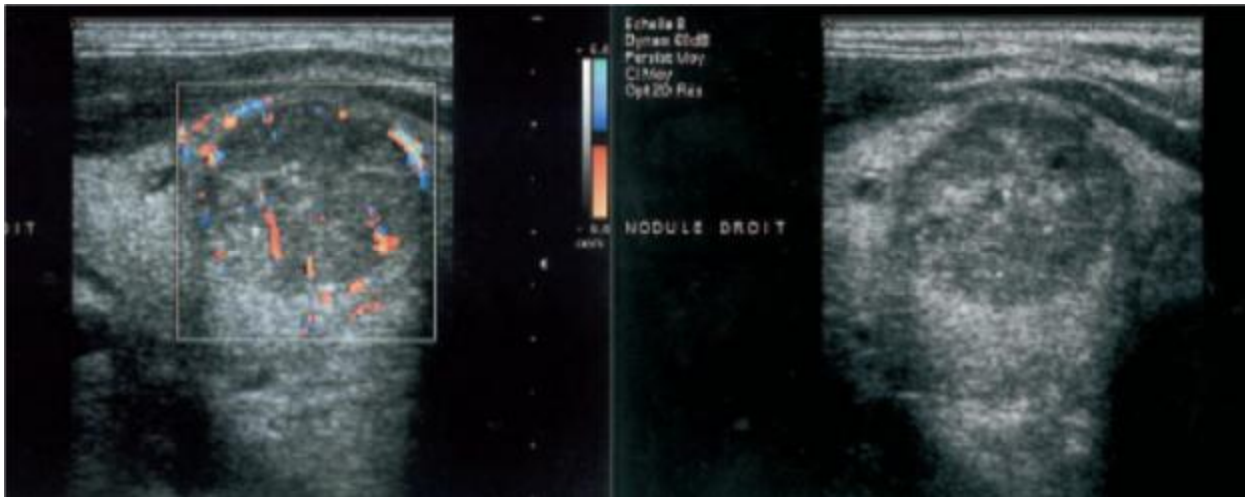


Figure 22 : Aspects échographiques d'un cancer thyroïdien papillaire. Le nodule est solide, hypoéchogène, avec présence de microcalcifications. [58]

i) Adénopathies [59,60] :

Il s'agit d'un mode de découverte fréquent.

L'échographie cervicale occupe, avec la palpation, une place importante dans la recherche d'adénopathie au niveau des aires ganglionnaires centrales, jugulo-carotidiennes et sus claviculaires. Ces ganglions sont presque toujours anodins : allongés, infracentimétriques, avec un hile central visible sous la forme d'une zone hyperéchogène et sans calcifications.

Les ganglions seront considérés comme suspects lorsque les signes suivant sont observés :

- § Adénopathie supracentimétrique,
- § Hypoéchogène ou inhomogène avec alternance de zones Hypo et hyperéchogènes,
- § Kystisé,
- § Aspect globuleux avec majoration du diamètre antéropostérieur, Rapport diamètre longitudinal/diamètre transversal supérieur à 0,7,
- § Mauvaise visualisation du hile,
- § Présence de calcifications internes.

La découverte d'adénopathie présentant ces signes suspects évoque fortement la malignité du nodule thyroïdien. En effet, plusieurs résultats d'études recherchant les facteurs prédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien ont trouvé une relation significative entre adénopathie et risque de malignité [22,29].

Tableau 12 : Fréquence des adénopathies et risque de malignité [22,29].

AUTEURS	Nombre de cas	Adénopathies palpables	Risque de malignité
CANNONI	2862	3,5%	92,3%
HUGHES	200	3,7%	33,5%
MIGHRI	282	7,5%	71,4%
Notre série	32	18,75%	83,3%

Dans notre étude, l'échographie a mis en évidence 5 cas d'adénopathies suspectes dont 5 se sont révélés métastatiques à l'examen anatomopathologique définitif. Ce dernier a par ailleurs objectivé au total 9 cas de métastases ganglionnaires ce qui porte la sensibilité de l'échographie dans notre étude à 50% et une spécificité de 83,3%.

En fait, pris isolément, aucun des critères précédemment décrits n'a de valeur diagnostique de certitude. C'est l'association et la cohérence de plusieurs d'entre eux qui constitue en revanche un critère diagnostique fort.

Si l'on considère le LR (likelihood ratio), rapport entre la probabilité qu'un nodule suspect soit un cancer et la probabilité qu'un nodule suspect soit bénin, seul le caractère hypoéchogène reste un critère en faveur de la malignité, alors que les caractères solides et hyperéchogènes sont des signes de bénignité [61].

L'échographie seule ne peut donc pas donner de certitude diagnostique en préopératoire. Elle reste toutefois l'examen de base à effectuer devant tout nodule thyroïdien pour orienter la prise en charge.

Cependant, la valeur de l'imagerie est d'autant plus importante que ses résultats serviront à orienter la prise en charge thérapeutique. Cette confiance ne peut s'établir qu'à travers une bonne connaissance de la sémiologie échographique. Ainsi, la description échographique des critères de malignité pourra par exemple inciter à modifier le geste chirurgical initialement prévu (thyroïdectomie totale alors que la maladie est cliniquement unilobaire, ou alors extension des curages vers les loges latérales). Cette orientation de la prise en charge thérapeutique par l'échographie devra cependant toujours être confrontée aux résultats cytologiques.



Figure 23 : Adénopathie métastatique d'un cancer thyroïdien papillaire : aspect arrondi globuleux, hypervascularisation anarchique [38].

Actuellement, les nodules sont répertoriés et classés selon un score *thyroid imaging-reporting and database system* (TI-RADS).

C'est un nouvel outil d'expression du risque de carcinome thyroïdien créé par Horvath en 2009 et finalisé par G.Russ en 2011. Le score échelonné de 1 à 5 a été construit en fonction de la valeur prédictive positive et de l'odds-ratio de chaque signe échographique [62]. Ce score évalue le risque de malignité et permet de standardiser et de dicter la conduite à tenir.

Tableau 13 : Catégories d'évaluation TI-RADS et CAT [63]

TI-RADS 1 : examen normal. Absence de surveillance échographique utile.

TI-RADS 2 : lésions bénignes. Une surveillance peut être effectuée.

TI-RADS 3 : anomalies très probablement bénignes. Une ponction peut être discutée en fonction des ATCD personnels et de la taille du nodule ($\geq 20\text{mm}$).

TI-RADS 4 : lésions suspectes, de probabilité croissante en fonction du grade :

§ 4A : faiblement suspect

§ 4B : suspicion intermédiaire

§ 4C : très suspect

la ponction est alors conseillée.

TI-RADS 5 : anomalie évoquant un carcinome de manière pratiquement certaine. La ponction est obligatoire

2.2- La cytoponction thyroïdienne :

Elle est indiquée devant un nodule face à un contexte à risque et /ou devant un nodule à risque quelle que soit la taille du nodule, sur des critères échographiques ou en cas d'adénopathie suspecte. Elle est aussi indiquée en cas de découverte d'un nodule fixant au cours d'une scintigraphie et lorsqu'une première cytoponction retrouve une lésion vésiculaire indéterminée (indication à la refaire à 3 à 6 mois plus tard). Elle est au mieux à réaliser sous échographie. La sensibilité et la spécificité sont excellentes, avec un très faible taux de faux négatifs sous échographie (1-2%) et un taux de faux positifs <1%, voire nul. Les limites sont les nodules calcifiés. La cytologie est cependant moins fiable plus la taille du nodule augmente [64].

La terminologie de Bethesda, a été actée lors d'une conférence scientifique qui s'est tenue au *national cancer institute* (NCI) en 2007 à Bethesda, Maryland et publiée en 2012 en langue française, corrélée à une évaluation du risque de cancer par catégorie lésionnelle et à une attitude thérapeutique adaptée, offre la possibilité d'une prise en charge standardisée des patients et l'opportunité d'une évaluation évolutive des diagnostics proposés.

Le système de Bethesda présente trois avantages majeurs :

Ø Une définition et une description parfaites des images lésionnelles microscopiques appartenant à chacune des catégories mentionnées. En clair, cela signifie que chaque cytopathologiste aura la possibilité d'utiliser le même terme pour des images similaires quel que soit son lieu d'exercice ;

Ø Une corrélation, pour chaque catégorie lésionnelle donnée, avec le risque potentiel de cancer. Ce risque correspond au risque relevé dans la littérature en 2007. Cette corrélation offre au clinicien des données chiffrées réelles lui permettant de prendre des décisions thérapeutiques justifiées. Elles seront régulièrement actualisées

;

Ø Des recommandations de prise en charge des patients adaptées à chaque catégorie lésionnelle proposée ; ces recommandations pourront éventuellement être modifiées en fonction du risque de cancer retrouvé ultérieurement.

Le système de Bethesda offre donc aux cytopathologistes la possibilité de classer, sous un même terme, des lésions identiques (reproductibilité interobservateurs) ; il donne aux cliniciens la possibilité de proposer une prise en charge la mieux adaptée possible ; il permet enfin au patient de connaître le risque de cancer éventuel pour la lésion diagnostiquée et de participer à la décision thérapeutique s'il le souhaite [65].

Les différentes classes du système de Bethesda sont représentées dans le tableau 14:

Tableau 14 : les différentes classes du système de Bethesda [66]:

Terminologie	Risque de cancer	Décision
Non diagnostic	?	Si nodule solide, 2 ^e ponction après un délai de 3 mois. Si nodule kystique, corrélér avec la clinique et écho. Si zones suspectes ré-aspirer sous contrôle écho.
Bénin	0-3%	Simple contrôle écho à 6-18 mois d'intervalle pendant une période de 3 à 5ans
Lésion folliculaire de signification indéterminée ou Atypies de Signification Indéterminée (ASI)	5-15%	2 ^e ponction dans un délai approprié (3 à 6 mois) sous contrôle écho.
Néoplasme folliculaire / Néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires	15-30%	Contrôle chirurgical (lobectomie)
Suspect de malignité	60-75%	Contrôle chirurgical (thyroïdectomie totale ou lobectomie)
Malin	97-99%	Contrôle chirurgical (thyroïdectomie totale) ou traitement médical spécifique (lymphome..)

La terminologie de Bethesda semble réellement offrir aux cytopathologistes l'opportunité d'aboutir à une meilleure homogénéité et standardisation de leurs diagnostics. Considérant qu'aucune autre terminologie n'offre actuellement cette opportunité, l'usage de la terminologie de Bethesda pour les comptes rendus cytopathologiques des ponctions thyroïdiennes paraît incontournable.

2.3- Scintigraphie et nodules thyroïdiens : actualité ou histoire ancienne ? :

Depuis les années 1980, l'évaluation des nodules thyroïdiens a connu des progrès importants tant au niveau des explorations biologiques, de l'imagerie que des techniques cytologiques. Alors que la scintigraphie était l'un des principaux moyens d'exploration des nodules thyroïdiens, son rôle dans le diagnostic de malignité des nodules est actuellement controversé.

La scintigraphie permet, selon l'intensité de fixation des nodules par rapport au parenchyme thyroïdien, de distinguer des nodules «froids» (ou hypofixants), « chauds » (ou hyperfixants) et isofixants. Avec ces résultats, le chirurgien décidait de la conduite à tenir et considérait généralement que tout nodule froid, non affaissé à la cytoponction, devait alors être opéré. Les nodules chauds peuvent être malins, mais seulement de façon exceptionnelle. En pratique, ils posent seulement le problème de leur éventuelle toxicité.

La scintigraphie thyroïdienne aide le chirurgien dans sa prise en charge pour finalement moins de 10% des patients [67].

Ainsi, le dépistage des nodules thyroïdiens deviendrait inutile et au final la scintigraphie thyroïdienne serait superflue au vue de la place modeste qu'elle occupe dans la pathologie thyroïdienne en l'occurrence néoplasique [68].

De plus, dans un pays en voie de développement comme le Maroc, il serait dommage de réaliser un examen peu ou non contributif augmentant alors le coût de la prise en charge.

2.4- L'examen extemporané :

Le principal but en pathologie nodulaire thyroïdienne est de limiter au maximum le diagnostic de malignité en post opératoire. Comme la clinique et les explorations paracliniques, l'examen extemporané vise à éviter des gestes chirurgicaux abusifs et des interventions chirurgicales en deux temps lourdes pour les patients.

L'examen histologique extemporané reste donc parfaitement justifié de façon quasi systématique au cours de la chirurgie pour les nodules thyroïdiens. Il permet :

- De confirmer la malignité soupçonnée par le clinicien ou affirmée par la cytoponction.
- De révéler une tumeur maligne insoupçonnée.
- De préciser le type histologique de la tumeur, son volume, ses limites, ses envahissements.
- De révéler la nature thyroïdienne de certaines métastases ganglionnaires latéro-cervicales sans tuméfaction thyroïdienne palpable.

L'examen extemporané en pathologie tumorale thyroïdienne est très spécifique pour le diagnostic du cancer thyroïdien. Dans la littérature, la spécificité (Sp) varie de 98,16 à 100%. La plupart ne rapportent aucun faux positif (FP) avec une Sp et une valeur prédictive positive (VPP) de 100%. Certaines équipes comptent quelques FP de l'ordre de 0,1 à 0,6% avec une Sp variant de 99 à 99,7% et une VPP de 87 à 97% [69, 70, 71].

Les taux de sensibilité et de spécificité sont variables selon les auteurs, comme le montre le tableau suivant :

Tableau 15 : Taux de sensibilité et de spécificité de l'examen extemporané.

Auteurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Godey [72]	74,6	100
Santini [73]	70,5	100
Rosen [74]	53	100
Rodriguez [75]	77,7	98,6
Layfield [76]	83,1	99
Caraci [77]	80	99

Les difficultés d'interprétation de l'examen extemporané sont liées à plusieurs causes [78] :

- Le nodule encapsulé de type vésiculaire représente la majorité des cas difficiles.
- Le carcinome papillaire encapsulé d'architecture vésiculaire pure où manquent les deux critères principaux de malignité : papille et invasion.
- La présence de nécrose et de calcification constituent aussi un problème non exceptionnel dans le diagnostic, et doit différer le résultat de l'examen extemporané [72, 73].
- Pour certains auteurs, la taille du nodule interfère aussi dans la diminution de la sensibilité de l'examen extemporané, et ceci pour les nodules centimétriques ou volumineux. En effet, un cancer de petite taille peut être exclu des plans de coupes lors de la section de la pièce. De même, en cas de cancer développé au sein d'un adénome volumineux ou au sein d'un goitre multinodulaire [72].

Enfin, le pathologiste doit en effet rester prudent et très rigoureux dans son interprétation et sa réponse, de façon à éviter dans toute la mesure du possible les faux diagnostics de malignité.

2.5- Les aspects anatomohistologiques des cancers thyroïdiens différenciés :

Plus de 85% des cancers thyroïdiens dérivent des cellules folliculaires. Il existe deux types histologiques au sein des CDT : les cancers papillaires et vésiculaires et leurs variantes respectives.

a. les cancers papillaires :

Il s'agit de la forme histologique la plus fréquente puisqu'elle représente 85% des cancers différenciés selon les séries. En effet, dans notre la prédominance du type papillaire était évidente avec 68,7% des cas.

b. les carcinomes vésiculaires :

Ce sont des tumeurs malignes épithéliales, de souche vésiculaire, qui ne possèdent pas les caractéristiques diagnostiques des cancers papillaires. Elles sont largement moins fréquentes que les tumeurs papillaires (15%). Dans notre série elles représentent 31,2% des cas

Nos résultats confrontés à ceux de la littérature sont résumés dans le tableau 16 et montrent très clairement la prédominance de la forme papillaire sur le type vésiculaire.

Tableau 16: Répartition des types anatomopathologiques.

Série Type histologiques	Chomette [79]	André Bougaran [80]	Bussière [81]	Notre série
Cancer papillaire	51,8%	80,7%	77,7%	68,75%
Cancer vésiculaire	48,2%	19,3%	22,3%	31,2%

2.6- Les complications évolutives :

a. les métastases ganglionnaires :

L'atteinte ganglionnaire métastatique est très fréquente dans les cancers différenciés de la thyroïde. Elle est pourtant sous-estimée, car la technique anatomopathologique de routine n'est pas adaptée au diagnostic de micrométastases ganglionnaires. Ainsi, les études qui rapportent le taux d'envahissement ganglionnaire décrivent principalement l'atteinte par des macrométastases.

- Sur le plan clinique, la prévalence des tumeurs cN1 est estimée à 9% pour Wang et coll. Sur une série de 508 patients avec une définition de « ganglions palpables » [82].
- En échographie, la prévalence est comprise entre 20 et 30 % toutes tumeurs confondues [83]. L'échographie préopératoire est moins pertinente pour détecter des métastases ganglionnaires du compartiment central que celles du compartiment latéral [84].
- Sur le plan histopathologique, en pratique courante, Qubain et coll. utilisant une coupe par ganglion mettent en évidence un taux de micrométastase de 26 % dans les T1a avec une taille de métastase < 1 mm dans 66% des cas [85] Le taux de pN+ est compris entre 15 et 60% des cas [85] et parfois atteint 80% [86] en fonction du degré de précision de l'étude des ganglions. L'envahissement ganglionnaire notamment celui du compartiment central est corrélé à la taille de la tumeur. Pour un T < 1 cm, 38,3% d'atteinte, pour un T entre 1 et 2 cm : 59,7 % d'atteinte, pour un T entre 2 et 4 cm : 73,7%, et pour un T > 4cm : 79 % pour ITO [87] Cet envahissement est également lié au comportement clinique et histologique agressif. A l'inverse, des CDT sans critère tumoral agressif peuvent s'accompagner de volumineuses adénopathies, parfois même révélatrices [88].

Dans notre série on a noté 8 cas de métastase ganglionnaires sur 22 cas de cancers papillaire, par ailleurs 1 seul cas de métastase ganglionnaire sur 10 cas de cancers vésiculaires a été observé.

b. Les métastases à distance [38] :

Elles surviennent chez 10 à 15% des patients porteurs d'un cancer thyroïdien différencié. Elles résultent de la dissémination par voie sanguine et/ou lymphatique de cellules cancéreuses. Leur survenue aggrave considérablement le pronostic car ces métastases constituent la principale cause de décès. Elles peuvent être inaugurales, révélatrices du cancer dans la moitié des cancers vésiculaires du sujet âgé ou survenir plus de 10 ans après la tumeur initiale, justifiant chez ces patients un suivi très prolongé. Les facteurs pronostiques de survenue ont été bien étudiés et les thérapeutiques sont plus efficaces en cas de détection précoce.

- Les circonstances diagnostiques :

Les métastases à distance peuvent être révélées par des douleurs osseuses, des signes respiratoires, neurologiques ou devant une anomalie radiologique. Le principal point d'appel est une élévation du taux sérique de thyroglobuline. La scintigraphie corps entier effectuée sur dose thérapeutique d'iode 131 permet de localiser la métastase à condition que celle-ci fixe l'iode (deux tiers des cas).

En cas de non-fixation par l'iode de la métastase, la tomographie à émission de positons au fluoro-désoxy-glucose (18FDG TEP) est utile.

- La localisation des métastases :

Elles sont souvent multiples et siègent essentiellement au niveau des poumons et du squelette.

- Métastases pulmonaires :

Elles représentent 40 à 80% des localisations métastatiques du cancer papillaire et 30% de celles du cancer vésiculaire. Elles sont diagnostiquées sur la radiographie thoracique ou surtout sur la scintigraphie réalisée après l'administration de la dose ablative d'iode 131, ou au cours de l'évolution. Au moment du diagnostic, elles sont le plus souvent multiples, bilatérales, prédominant aux bases, macro ou micronodulaires, réalisant parfois un aspect de miliaire métastatique [89, 90].

Dans notre étude aucun patient n'a présenté de métastases pulmonaires.

- Métastases osseuses :

Elles représentent la deuxième localisation la plus fréquente, c'est-à-dire 2,5 à 12,5% des métastases à distance des cancers thyroïdiens différenciés [91, 92, 93, 94, 95]. Elles sont plus fréquentes chez le sujet âgé et en cas de cancer vésiculaire [47]. L'aspect radiologique des métastases osseuses est toujours ostéolytique. Elles sont fréquemment d'emblée multiples. Les métastases peuvent être révélatrices du cancer thyroïdien dans 50 à 74% des cas selon les séries [81, 96, 84, 97]. Les signes d'appel les plus fréquents peuvent être une tuméfaction battante, des douleurs, des complications neurologiques (à type de compression médullaire dans le cas de métastases vertébrales) ou orthopédiques (à type de fracture pathologique). Elles peuvent aussi être découvertes lors du bilan initial du cancer ou lors de l'évolution.

Les localisations préférentielles des métastases osseuses concernent le squelette axial et proximal. Dans la série de Pitié [97], on retrouvait, par ordre de fréquence (plusieurs sites pouvant être atteints simultanément) : le rachis (68%), le bassin (57%), les côtes et les omoplates (36%), le fémur (19%), l'humérus (16%) et le crâne (17%).

Dans notre étude, les métastases à distance ont touché trois patients soit un taux de 30% relativement élevé comparativement aux séries de la littérature pouvant être expliqué par un nombre faible de patients. Pour les métastases osseuses, les circonstances de découverte ont été dominées par des douleurs localisées de forte intensité d'une part au niveau huméral et d'autre part au niveau du bassin. La biopsie et l'étude anatomopathologique a permis de déterminer l'origine thyroïdienne de cette métastase. Par contre, la métastase hépatique a été découverte fortuitement par échographie dans le cadre du bilan d'extension postopératoire.

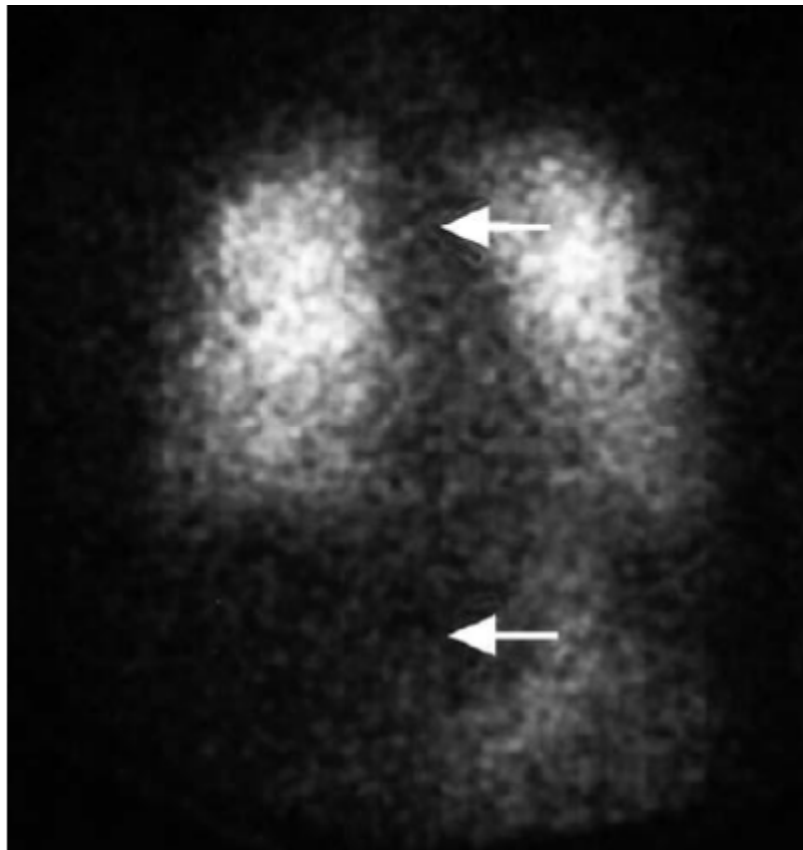


Figure 24 : Métastases pulmonaires : fixation bilatérale et intense de l'iode 131 au niveau des deux champs pulmonaires. [19]

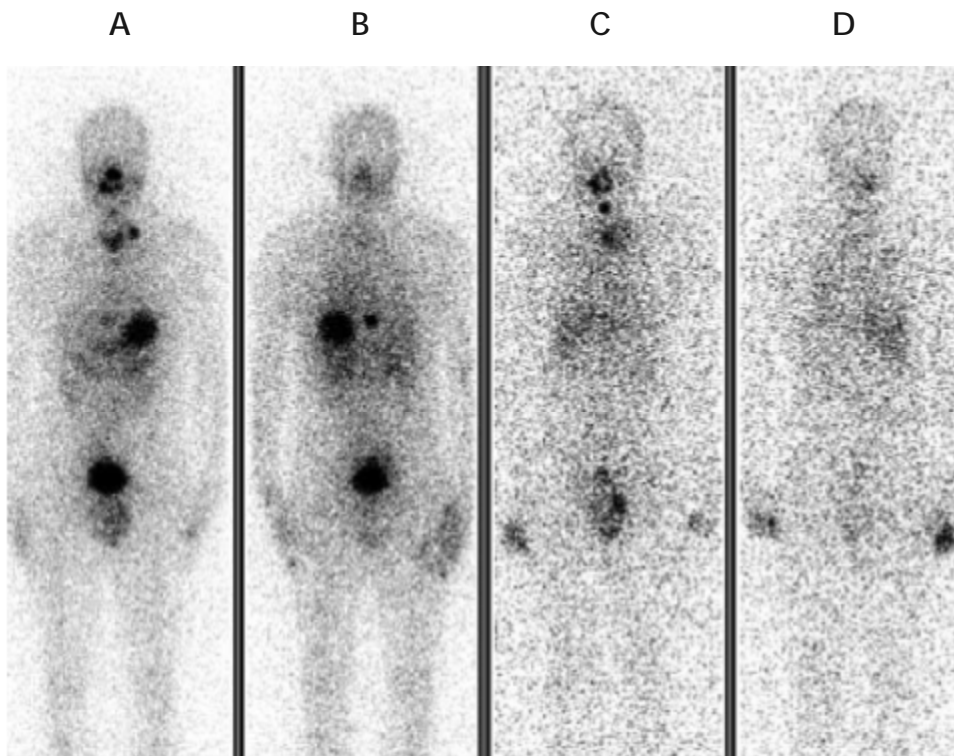


Figure 25 : Scintigraphie du corps entier montrant des métastases osseuses d'un cancer thyroïdien :

Scintigraphies (de gauche à droite, balayages corps entiers en vue ant et post) obtenues 3 et 7 jours après la prise orale de 5365 MBq (145 mCies) d'iode 131 chez un patient de 27 ans opéré d'un cancer folliculaire de la thyroïde. A J+3, un foyer iodofixant net est observé en vue postérieure dans la région dorsale basse qui n'est plus observé à J+7 (cliché B). Un foyer susclaviculaire gauche est également moins net à J+7 qu'à J+3 (cliché A) et au contraire un foyer cervical moyen médian est plus net sur la scintigraphie tardive que sur la scintigraphie précoce (cliché C) [98].

c. Les récurrences locorégionales :

Les récurrences locorégionales des CDT surviennent chez 5 à 27% des patients porteurs d'un cancer thyroïdien différencié [99, 100, 101]. Ces récurrences sont localisées le plus souvent dans les ganglions cervicaux (chaînes récurrentielles et/ou jugulocarotidiennes) (60-75% des cas), dans le lit thyroïdien dans 20% des cas et au niveau de la trachée ou des muscles environnants dans 5% des cas [100]. Ces rechutes surviennent en moyenne dans les 5 à 10 premières années du suivi [38]. Il faut distinguer les récurrences ganglionnaires du sujet jeune, de survenue précoce qui sont généralement de pronostic favorable, et les récurrences situées dans les loges thyroïdiennes, survenant chez le sujet de plus de 45 ans. Ces dernières sont de pronostic défavorable et sont causes de mortalité.

- Circonstances diagnostiques [101] :

Les récurrences locorégionales sont généralement découvertes :

§ soit par l'examen clinique: palpation cervicale ; plus rarement, à l'occasion de signes de compression, dysphonie, dyspnée.

§ ou bien par une anomalie des examens réalisés au cours du suivi :

- fixation cervicale anormale de l'iode sur une scintigraphie diagnostique ou thérapeutique à l'iode 131,
- élévation de la thyroglobuline,
- images échographiques suspectes au niveau des aires ganglionnaires ou du lit thyroïdien (adénopathie globuleuse, dont la texture échographique rappelle celle de la thyroïde, masse solide hypoéchogène dans la loge) pouvant faire l'objet d'une cytoponction éventuellement échoguidée.

Parmi nos patients, trois d'entre eux ont présenté des récurrences locorégionales soit un taux de 8,5% comparables aux chiffres décrits dans la littérature (5 à 27%). Le diagnostic de récurrences ganglionnaires a été posé face à un faisceau d'arguments cliniques, échographiques et surtout par une élévation de la thyroglobuline lors du suivi à long terme. Tous ces cas sont survenus sur des cancers papillaires pour lesquels le risque de récurrence ganglionnaire est bien connu. Ils ont tous présenté initialement un envahissement ganglionnaire objectivé à l'examen microscopique des adénopathies prélevées lors du curage ganglionnaire.

L'influence de l'envahissement ganglionnaire est sujet à des avis divergents. Si pour certains, il n'y a pas de retentissement sur le pronostic vital, pour d'autres il majore le risque de récurrence locorégionale, celui-ci passant de 3% pour les patients N0 à 12% pour les patients N1 [102], et multiplie par un facteur 10 le risque de survenue de métastases à distance. Pour Kitajiri et al, il est d'autant plus un facteur de mauvais pronostic qu'il diminue la survie globale, survie à 5 ans N0 100%, N+ homolatéral 94%, N+ controlatéral, jugulocarotidien ou médiastinal 90%. [26]



Figure 26 : Récidive cervicale clinique chez un patient de 78 ans diagnostiqué 3 ans après le traitement initial (thyroïdectomie et totalisation par l'iode radioactif) d'un cancer thyroïdien vésiculaire. [101]

3- Stratégie thérapeutique :

3.1- Prise en charge chirurgicale :

La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer thyroïdien. Il vise à :

- éradiquer tout tissu tumoral macroscopique,
- limiter au maximum la morbidité du traitement et de la maladie,
- permettre un staging de la maladie,
- faciliter les traitements et la surveillance postopératoire,
- limiter le risque de récurrences.

Le geste chirurgical s'intègre dans la stratégie globale de prise en charge et son étendue conditionne la prise en charge ultérieure (totalisation par l'iode radioactif I131, traitement freinateur)

Face à un ou plusieurs nodules thyroïdiens, le chirurgien peut se trouver dans trois situations différentes :

- Le diagnostic est très fortement suspecté en pré-opératoire (critères cliniques et paracliniques prédictifs de malignité).
- Le diagnostic est posé en per-opératoire par examen extemporané.
- Le diagnostic n'est confirmé qu'en postopératoire.

a) Geste sur la glande thyroïde [103, 104]

Le diagnostic de malignité étant connu ou fortement suspecté en pré ou per-opératoire, la recommandation commune est de réaliser une thyroïdectomie totale. La lobo-isthmectomie ne peut être proposée de principe compte tenu des contraintes de surveillance du lobe restant et de la fréquence des micronodules controlatéraux qui pourraient pousser à ré-intervenir du fait de la précision des contrôles échographiques. De plus, la lobo-isthmectomie complique la surveillance ultérieure par dosage de la thyroglobuline et ne permet pas l'administration d'un complément isotopique.

Au terme du bilan clinique et paraclinique on classe les tumeurs thyroïdiennes selon une classification *Tumor, Lymph Nodes, Metastasis* (TNM) (Tableau 17) :

Tableau 17 : classification TNM (2003) [105]

- Tumeur
 - T0 : pas de tumeur évidente
 - T1 : tumeur inférieure à 2cm, limitée à la thyroïde
 - T2 : tumeur comprise entre 2 et 4 cm
 - T3 : tumeur supérieure à 4cm, limitée à la thyroïde ou toute tumeur avec extension extra glandulaire modérée
 - T4a : toute taille avec extension sous cutanée, laryngé, trachéale, oesophagienne ou récurrentielle
 - T4b : envahissement du fascia prévertébral, carotide ou vaisseaux médiastinaux
 - Ganglions : compartiments central, latéral, médiastin supérieur
 - Nx : non évalué
 - N0 : pas d'adénopathie détectable
 - N1 : présence d'adénopathie(s)
 - N1a : adénopathies secteur VI
 - N1b : adénopathies latérocervicales ou médiastinales
 - Métastases :
 - Mx : non évalué
 - M0 : pas de métastase à distance
 - M1 : métastase à distance
- STADES :
- Stade I : T1, N0, M0
 - Stade II : T2, N0, M0
 - Stade III :
 - T3, N0, M0
 - T1, N1a, M0
 - T2, N1a, M0
 - T3, N1a, M0
 - Stade IVA
 - T4a, N0, M0
 - T4a, N1a, M0
 - T1, N1b, M0
 - T2, N1b, M0
 - T3, N1b, M0
 - T4a, N1b, M0
 - Stade IVB
 - T4b, tout N, M0
 - Stade IVC
 - Tout T, tout N, M1

Dans notre série, la thyroïdectomie totale a été réalisée pour 11 patients. Elle a été indiquée pour thyroïde multihétéronodulaire dans 8 cas et pour signes de compression associés à un nodule dominant dans 3 cas.

Lorsque l'examen anatomo-pathologique extemporané ou l'absence d'examen n'ont pas permis d'obtenir le diagnostic de malignité et qu'une simple lobectomie ou loboisthmectomie a été réalisée, l'indication de totalisation chirurgicale s'impose. En effet, 21 de nos patients ont subi une loboisthmectomie par défaut de moyens diagnostiques performants en particulier la cytoponction à l'aiguille fine. Ceux-ci ont tous bénéficié, comme le préconise les recommandations, d'une totalisation chirurgicale après confirmation de la malignité par l'examen histologique définitif.

Concernant ces cas, la totalisation reste toutefois discutable pour certains auteurs. En cas de tumeur unifocale infra-centimétrique (pT1), les récurrences sont très rares. Ceci autorise la réalisation de thyroïdectomies plus limitées à type de lobectomie. De ce fait, il n'y a pas d'indication de réintervenir pour une tumeur infra-centimétrique, unique, sans extension tumorale dans le tissu péri-thyroïdien (pT1), découverte sur une pièce opératoire de thyroïdectomie. Pourtant, la thyroïdectomie totale doit supplanter la lobo-isthmectomie pour les raisons suivantes : elle diminue le risque de récurrence locale, permet d'utiliser la thyroglobuline comme marqueur de récurrence et enfin elle autorise l'administration d'iode radioactif (I131) en complément de la chirurgie (soit à des fins diagnostiques pour le dépistage des récurrences, soit éventuellement à des fins thérapeutiques).

Chez les sujets jeunes (moins de 45 ans), pour les tumeurs pT1 de 10 à 20 mm de diamètre, unifocales, l'absence de totalisation chirurgicale peut se discuter sous réserve de :

- l'absence d'anomalie thyroïdienne décelable dans le lobe controlatéral ;
- l'absence de suspicion d'atteinte ganglionnaire à l'échographie ;
- la possibilité d'une surveillance prolongée.

Si le patient présente dans les suites de la première intervention, une paralysie récurrentielle, il est souhaitable d'attendre une éventuelle récupération avant de proposer la totalisation. En l'absence de récupération de la mobilité laryngée, l'indication de totalisation doit être discutée au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice-risque et de la complication dramatique que représenterait une paralysie récurrentielle bilatérale.

b) Geste sur les aires ganglionnaires [103, 104] :

Le cancer thyroïdien papillaire se caractérise par la fréquence des envahissements ganglionnaires, retrouvés après examen microscopique dans plus de 50% des cas (37,5% dans notre étude) mais a peu d'influence sur la survie des patients. Ce paradoxe explique l'absence de consensus sur le traitement des aires ganglionnaires et la possibilité d'attitudes très différentes en particulier en ce qui concerne les curages prophylactiques.

Lorsque des adénopathies cervicales suspectes sont mises en évidence en pré opératoire ou en cours d'intervention, le consensus européen recommande un curage associé à la thyroïdectomie. En effet, l'évidement ganglionnaire thérapeutique en première intention lorsqu'il existe des métastases ganglionnaires peut permettre de réduire le risque de récurrence chez les patients à faible risque et d'améliorer la survie chez les patients à haut risque. Le curage comportera, au minimum, un curage central qui correspond habituellement au premier relais ganglionnaire, (niveau VI ou « compartiment central du cou »), éventuellement complété par un curage latéral, homolatéral ou bilatéral selon les données du bilan et de l'exploration per opératoire. Le picking n'est pas recommandé. Dans notre étude, les chirurgiens ont estimé nécessaire un curage central pour 21 cas essentiellement sur carcinome papillaire de taille supérieure à 1 cm et un curage des aires jugulo-carotidiennes dans seulement 7 cas. Il semble donc qu'au sein du service d'ORL de l'Hôpital Militaire, il n'existe pas de consensus concernant le curage ganglionnaire et que ce dernier n'est pas systématique comme le préconise certains auteurs.

Dans l'hypothèse où rien ne laisse suspecter une extension métastatique ganglionnaire, la nécessité d'un curage peut se discuter. En l'absence de consensus sur ce point, il semble justifié de proposer un héli-curage central du côté du cancer dans le but d'obtenir une stadification correcte en N.

Cette proposition qui figure dans le « consensus européen » et le « consensus français » est aussi retenue par les experts de l'ATA (*American Thyroid association*) pour les cancers papillaires (très lymphophiles) et les cancers à cellules de Hürthle. En revanche, l'ATA ne retient pas l'indication d'un curage central pour les cancers vésiculaires.

En outre, s'agissant des cancers papillaires, l'ATA considère qu'un traitement ablatif par l'iode 131 peut constituer une alternative au curage central. L'attitude préconisée par la société française d'ORL est plus radicale. En effet, la position de la majorité des experts est de proposer un curage récurrentiel bilatéral systématique.

En cas de ré-intervention pour totalisation après loboisthmectomie, les indications de curage sont les mêmes que pour une chirurgie initiale mais l'abord itératif de la loge thyroïdienne initialement disséquée, expose à une morbidité récurrentielle et parathyroïdienne plus élevée. Dans ce cas, les indications doivent être soigneusement précisées en fonction du rapport bénéfice risque.

Dans les CDT, la technique du ganglion sentinelle est encore peu utilisée. Le concept du ganglion sentinelle a comme hypothèse qu'une tumeur se draine de façon préférentielle vers un premier ganglion. Celui-ci serait donc le premier à être envahi. Si ce ganglion, appelé ganglion sentinelle, est négatif, la totalité du réseau lymphatique serait donc indemne d'atteinte métastatique. Elle demande une période d'apprentissage. Elle présente pourtant plusieurs intérêts :

- Elle sélectionne les patients qui ont un envahissement ganglionnaire infraclinique parmi ceux qui n'ont pas d'adénopathie palpable ;
- Elle indique le type de curage à effectuer ;
- Elle pourrait diminuer la morbidité postopératoire ;
- Elle faciliterait en peropératoire le diagnostic de malignité pour les carcinomes d'origine folliculaire et les lésions à cellules de Hürthle, et éviterait des réinterventions délétères.

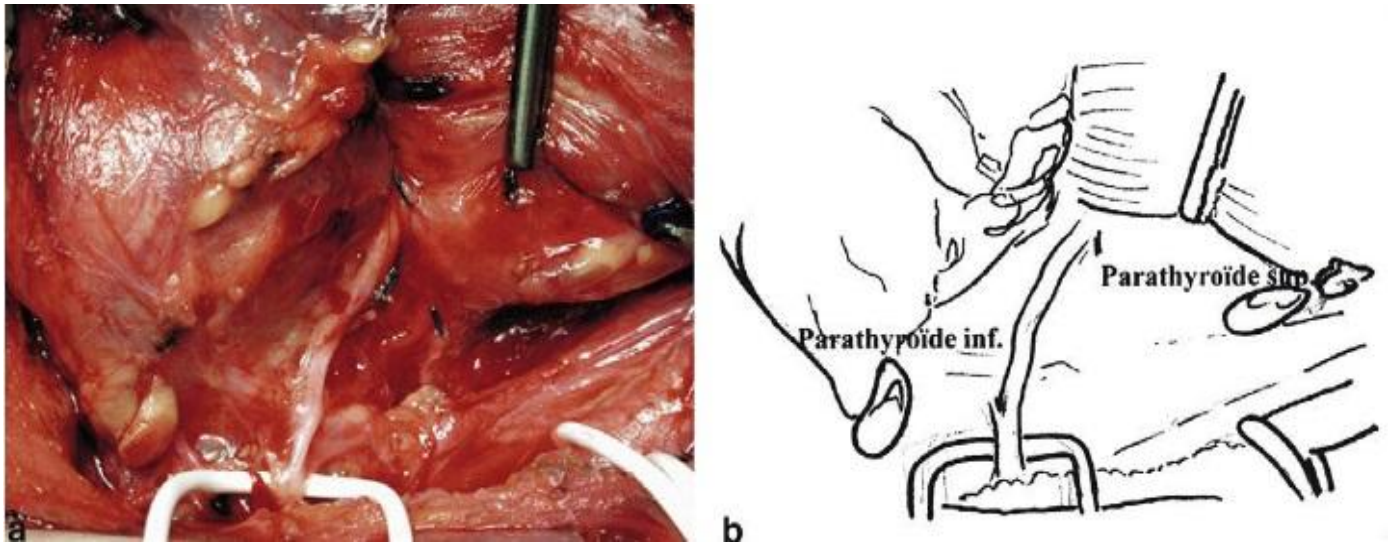


Figure 27 : a, b. Mise sur lacette du récurrent et repérage des parathyroïdes (vue latérale côté gauche du compartiment central). [106]

c) Les complications postopératoires [38] :

En peropératoire, les accidents sont exceptionnels et habituellement facilement reconnus (plaies de la trachée ou de l'oesophage). En postopératoire immédiat peut survenir un hématome cervical compressif imposant son évacuation et une exploration sous anesthésie générale. L'équipe de chirurgie du service d'ORL a été confrontée à cette situation pour un seul patient. La surveillance d'un opéré doit être rigoureuse dans les premières 24 heures. Deux complications dominent les suites opératoires des thyroïdectomies pour cancer : les paralysies récurrentielles et les hypoparathyroïdies compliquant environ 3 à 5% des thyroïdectomies totales pour cancer. La survenue de ces complications est directement corrélée à l'étendue de la thyroïdectomie, du curage ganglionnaire et à l'expérience du chirurgien. Dans notre série, hormis la paralysie récurrentielle transitoire et l'hématome cervical compressif, aucune complication durable n'a été rapportée.

3.2- La totalisation isotopique (irathérapie):

L'administration post-chirurgicale d'iode 131 pour carcinome thyroïdien différencié a pour buts de :

- Détruire le tissu thyroïdien normal restant (ou reliquats thyroïdiens) pour faciliter la surveillance ultérieure par le dosage de la thyroglobuline sérique, l'échographie cervicale et si nécessaire la scintigraphie du corps entier diagnostique à l'iode 131 ;

- Traiter d'éventuels foyers tumoraux post opératoires macro ou microscopiques ;

- Compléter le bilan d'extension par la scintigraphie post-thérapeutique, examen de haute sensibilité lorsque les reliquats thyroïdiens sont de petites dimensions.

La totalisation isotopique n'est pas systématique. Elle est fonction du niveau de risque du patient (Tableau 18).

Tableau 18 : Indications de la totalisation isotopique [38].

consensus : pas de totalisation isotopique car pas de bénéfice démontré Patients à très faible risque évolutif : pT ≤ 1 10 mm, unifocal, NO-Nx, MO-Mx
Consensus : totalisation isotopique par au moins 3 700 MBq (100 mCi) d'iode 131 après sevrage en hormones thyroïdiennes Patients à haut risque évolutif : exérèse tumorale incomplète non ré-opérable ou exérèse tumorale complète mais risque important de récurrence ou de mortalité : grosse tumeur et/ou extension extra thyroïdienne (T3 et T4), extension ganglionnaire (tout T, N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1).
Pas de consensus : nécessité de la totalisation isotopique ? quelle activité ? quelle stimulation ? Patients à faible risque : tous les autres cas

Dans notre série, les totalisations isotopiques n'ont pas fait l'objet d'indications excessives puisque les recommandations internationales préconisent une irradiation à l'iode 131 en présence de reliquat thyroïdien et/ou d'extension métastatique ganglionnaire ou à distance. En l'absence de ces facteurs de risque aucune totalisation « prophylactique » n'a été réalisée car les études faites dans ce sens ne rapportent aucun bénéfice.

Dans notre série il a été réalisé un traitement par iode 131 à dose thérapeutique (100mCi) pour 20 patients soit 62,5% des cas :

Ø Les 3 patients qui ont présenté des métastases à distance,

Ø 9 patients chez qui l'envahissement ganglionnaire et plus ou moins des reliquats thyroïdiens ont été mis en évidence lors du bilan d'extension post opératoire,

Ø Et enfin 8 patients qui ont présenté des reliquats thyroïdiens seuls.

Pour ces patients, une carte blanche isotopique a été obtenue au terme d'une seule cure à l'exception de 2 cas pour lesquels une seconde cure était nécessaire.

3.3- Traitement hormonal [107] :

L'indication d'un traitement par la lévothyroxine (LT4) concerne tous les patients opérés pour un cancer de la thyroïde. L'adaptation de la posologie en LT4 repose sur la mesure du taux de TSH dans le sang, le taux recherché est fonction de la situation du patient :

Ø s'agissant de patients à très bas risque ou à risque intermédiaire, en rémission complète, un taux de TSH se situant dans le tiers inférieur de la plage des valeurs normales est satisfaisant (posologie substitutive) ;

Ø s'agissant des patients en rémission incomplète ou a fortiori en situation de néoplasie évolutive, un taux de TSH bas, inférieur à 0,1 mU/mL doit être recherché (posologie fortement freinatrice) ;

Ø s'agissant de patients à haut risque, en rémission complète, l'objectif d'un taux de TSH voisin de la limite inférieure des valeurs normales paraît satisfaisant (posologie en LT4 faiblement freinatrice).

La tolérance au traitement est évaluée sur les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Une appréciation des risques cardiaques et osseux est utile, en particulier chez les sujets âgés. Le cas échéant un traitement préventif pourra être institué (prescription de bêta bloquants, de diphosphonates...).

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un traitement hormonal freinateur à la dose initiale de 2,5mg/Kg de lévothyroxine sachant que ces posologies ont été réajustées par la suite en fonction du taux de TSHus recherché.

4- Surveillance :

4.1- Les objectifs du suivi sont :

- Détecter un tissu tumoral résiduel, une récurrence locale dans le lit thyroïdien ou les aires ganglionnaires, ainsi que d'éventuelles métastases à distance.
- Maintenir un traitement hormonal substitutif et freinateur par L-thyroxine.

4.2- Outils de surveillance :

a) Examen clinique :

Indispensable, il consiste en une palpation soignée des loges thyroïdiennes et des aires ganglionnaires. Ce geste revêt cependant une faible sensibilité et il est opérateur dépendant, les métastases ganglionnaires étant souvent inaccessibles à la palpation. Les métastases osseuses sont richement vascularisées et parfois visibles à l'inspection sous forme de tuméfactions molles et chaudes (ceinture scapulaire et apophyses épineuses du rachis).

b) Échographie cervicale :

L'échographie cervicale est devenue l'examen clé de la surveillance des cancers thyroïdiens. Cet examen a pour objectif de rechercher du tissu dans les loges thyroïdiennes (reliquat ou récurrence tumorale) et des métastases ganglionnaires. Un schéma doit être dressé au terme de l'examen, il est indispensable pour le chirurgien en cas de curage de rattrapage. Cet examen tend à supplanter la scintigraphie diagnostique à l'iode 131 dont la sensibilité est inférieure dans la détection de tissu tumoral résiduel ou de métastases.

c) Cytoponction:

Devant une suspicion échographique de récurrence tumorale dans le lit thyroïdien ou d'adénopathies métastatiques, la cytoponction peut être directe ou effectuée sous repérage échographique de la lésion, la cytoponction peut être complétée d'un dosage de thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille après l'étalement sur lame de la sérosité obtenue, ce qui améliore la sensibilité et la spécificité de cet examen.

d) Dosage de la thyroglobuline (Tg) et de la TSHus [108] :

Plusieurs techniques de dosage existent. Les techniques immunoradiométriques (IRMA) sont conseillées. Un taux de Tg supérieur à 2µg/l signe la présence de tissu thyroïdien, normal ou pathologique. Le dosage doit s'accompagner d'une recherche systématique d'éventuelles interférences dans le dosage de la thyroglobuline notamment les auto-anticorps anti-Thyroglobuline. L'interprétation du dosage de Tg doit toujours se faire en connaissance du taux de TSHus effectué simultanément. Le taux de Tg peut être en effet multiplié par 5 ou 10 après stimulation par la TSH. Cependant, ce taux peut être indétectable, alors qu'existent d'authentiques métastases ganglionnaires et/ou à distance (environ 5% des patients avec métastases ganglionnaires isolées et 1% des patients avec métastases à distance) [77]. Le dosage de Tg reste cependant un excellent indicateur du risque de récurrence.

e) Scintigraphie corps entier à l'iode 131 :

La scintigraphie corps entier à l'iode 131 est obtenue plusieurs jours après totalisation par 3,7 GBq d'iode 131 (ou 24 heures à 48 heures après administration d'une dose traceuse de 74 à 185 MBq [2 à 5 mCi] d'iode 131 lors du bilan 6 mois après la totalisation isotopique).

La scintigraphie corps entier sur dose thérapeutique est un excellent examen qui devrait être systématique après tout traitement par iode radioactif.

Sa sensibilité en faveur de la détection du tissu tumoral résiduel, récurrence et/ou métastases à distance est élevée. La scintigraphie sur dose diagnostique d'iode 131 tend à être abandonnée en raison de sa faible sensibilité dans le suivi des cancers thyroïdiens différenciés à faible risque.

Pour interpréter de façon fiable le résultat d'une scintigraphie, il faut que le taux de TSH soit au moins supérieur ou égal à 30 mU/l, et qu'il n'y ait pas de surcharge iodée (iodurie/24 heures ou sur échantillon). La scintigraphie est contre indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement. Certains auteurs soulignent son importance en cas d'anticorps anti-thyroïdien positif.

La TSH recombinante (Thyrogen®) a été développée afin de faciliter le suivi des cancers thyroïdiens tout en évitant la morbidité liée au sevrage en hormones LT4. En effet, les répercussions des symptômes hypothyroïdiens sont très handicapants tant sur le plan personnel que sur le plan socio-économique puisqu'ils obligent le plus souvent à un arrêt de travail prolongé. Ainsi cette molécule peut parer à ces problèmes. Malheureusement, la TSH recombinante n'est pas disponible au Maroc pour le moment et son prix est encore très élevé. Une alternative se présente avec le CynomelR qui réduit le temps de sevrage à 15 jours mais encore une fois il est coûteux pour le patient

f) La radiographie pulmonaire :

Elle a été réalisée une fois par an pour l'ensemble de nos patients. Désormais nous pensons que cet examen n'a aucun intérêt en l'absence de signes d'appels. Il est moins fiable que le dosage de la thyroglobuline.

4.3- Modalités de suivi :

Initialement, la surveillance clinique est pratiquée avec un rythme mensuel pendant 3mois, semestrielle pendant 2 ans puis elle devient annuelle.

Dans les formes sans facteurs de risques : un premier bilan est réalisé 2 mois après le geste chirurgical, le traitement par lévothyroxine (LEVOTHYROX®) est adapté pour amener la TSHus à un taux de 0,1 mU/l. Le rythme de surveillance sera ensuite annuel et d'une durée indéfinie.

Dans les formes graves, en plus des règles de surveillance sus-citées, nous pratiquons de façon systématique une scintigraphie de principe tous les 5 ans.

Actuellement les dosages réguliers de TSH et de thyroglobuline évitent les scintigraphies répétées. Ce n'est qu'en cas d'augmentation de la thyroglobuline que sera réalisée une scintigraphie corps entier après un mois d'arrêt de l'opothérapie substitutive. Ce protocole de surveillance a été appliqué à l'ensemble de nos patients et a permis de détecter 3 cas de récidives ganglionnaires sur des éléments échographiques, scintigraphiques et une élévation du taux de thyroglobuline. Ces récidives ont été traitées par irradiation à l'iode 131. Elles ont nécessité deux cures pour la destruction des tissus métastatiques.

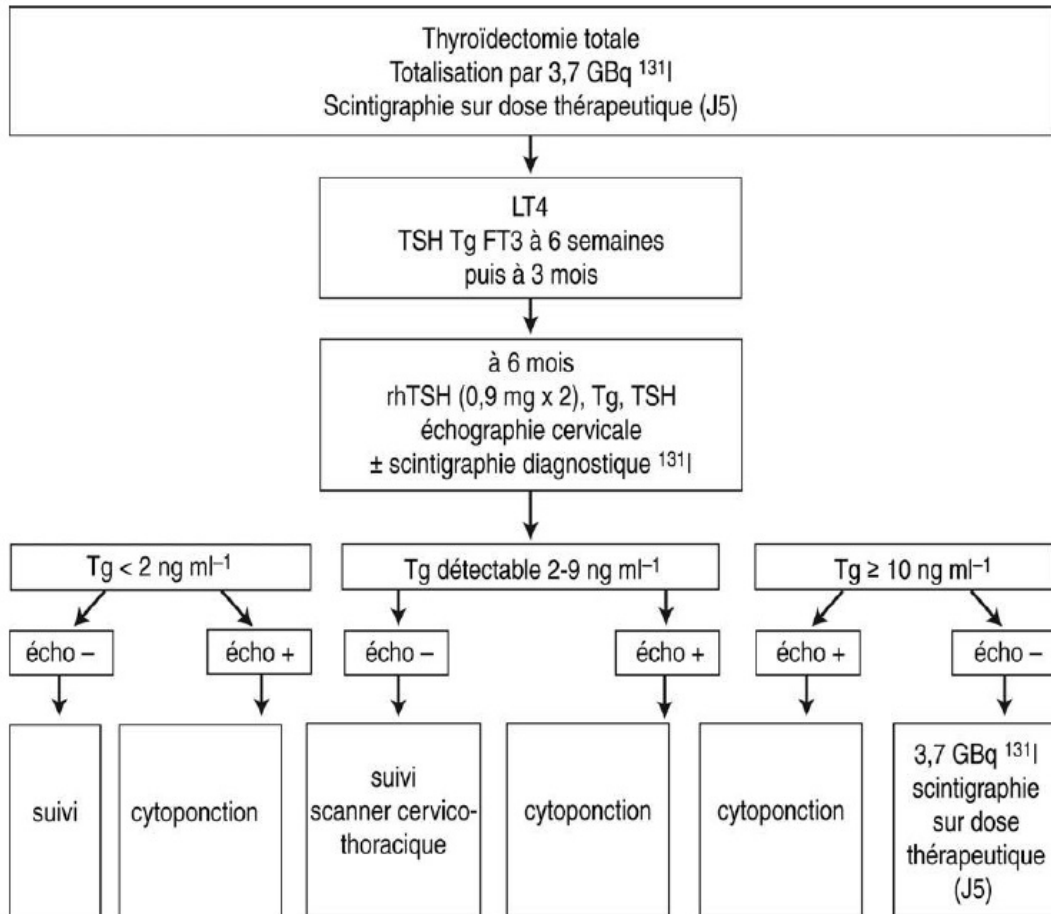


Figure 28 : Conduite à tenir en fonction du taux de thyroglobuline et des résultats de l'échographie cervicale dans le suivi des cancers thyroïdiens différenciés [38].

5- Les facteurs pronostiques :

De nombreuses études multivariées ont individualisé lors du traitement initial quatre catégories de facteurs ayant un impact pronostique indépendant sur le risque de rechutes et de décès par cancer :

- L'âge du patient : le risque de rechute et de décès par cancer augmente avec l'âge du patient lors du diagnostic, et notamment au-delà de 45 à 50 ans.

Chez les enfants, le risque de rechute est élevé, mais la majorité de ces rechutes étant curables, la survie à long terme est excellente, bien que l'excès de mortalité par cancer de la thyroïde soit significatif,

- Le type histologique : les cancers papillaires et vésiculaires à invasion minime ont un pronostic favorable. Celui-ci est plus sévère en cas de cancer folliculaire peu différencié ou manifestement invasif et de certains sous-types histologiques de cancer papillaire (à cellules hautes ou cylindriques),

- L'étendue de la maladie : le risque de rechute et/ou de décès augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne, en cas d'effraction de la capsule thyroïdienne, de métastases ganglionnaires lorsqu'elles sont multiples, en rupture capsulaire et siègent dans le compartiment central du cou.

Le risque de décès augmente en cas de métastases à distance. En cas de cancer papillaire de bon pronostic, l'envahissement ganglionnaire augmente le risque de rechute mais n'influence pas la survie,

- Le caractère complet de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique favorable essentiel. Un taux de thyroglobuline indétectable le jour de l'administration post-chirurgicale de l'iode 131 a une excellente valeur prédictive sur l'absence de maladie résiduelle. Ces facteurs pronostiques sont liés entre eux : par exemple, les patients âgés ont des tumeurs souvent plus étendues et moins différenciées que les sujets jeunes.

À partir de ces facteurs, plusieurs systèmes de score pronostique permettent de prédire, lors du traitement initial, le pronostic à long-terme. Leurs fiabilités sont voisines, 80 à 85% des patients sont considérés à faible risque de rechute et la majorité de ces rechutes sont curables [19]. Le risque de décès par cancer est inférieur à 2% à 20 ans. Une minorité de patients est à haut risque, les rechutes étant fréquentes et moins souvent curables ; le risque de décès par cancer est alors de 20 à 30% à 20 ans. En effet, selon une étude prospective effectuée de 1950 à 1991, le taux de survie des patients ainsi traités était de 82% à 10 ans, de 72% à 20 ans et de 60% à 30 ans. [108]

Le système TNM est le plus utilisé et le plus reconnu internationalement. Il est basé sur l'âge et l'extension de la maladie qui est déterminée à partir du compte rendu anatomopathologique et des données de l'examen scintigraphique du corps entier postopératoire. La classification pronostique établie lors du traitement initial peut être modifiée lors du suivi, et notamment lors du bilan pratiqué à 6 et 12 mois.

- Facteurs pronostiques de la survenue d'une récurrence : [38]

Les facteurs pronostiques de survenue d'une récurrence ont été analysés dans de nombreuses séries. Les rechutes sont plus fréquentes en cas d'âge supérieur à 45 ans lors du traitement initial, d'histologie peu différenciée, de tumeur thyroïdienne volumineuse, d'effraction de la capsule et d'envahissement des tissus périthyroïdiens, de métastases ganglionnaires multiples bilatérales avec effraction capsulaire. Concernant le traitement initial, les rechutes sont plus fréquentes après lobectomie qu'après thyroïdectomie totale. La totalisation par l'iode radioactif diminue le risque de récurrence en détruisant les reliquats restants. Elle permet aussi, 5 jours après le traitement, de vérifier l'importance des reliquats cervicaux qui vont être détruits et l'absence de fixation anormale à distance ou cervicale latéralisée en faveur de métastases ganglionnaires résiduelles.

- Survie et pronostic après récurrence : [38]

La survie après récurrence est de 70, 50 et 34% à 5, 10 et 20 ans avec une médiane de survie d'environ 10 ans. La survie est similaire chez les hommes et les femmes, mais bien meilleure pour les patients de moins de 45 ans au moment de la récurrence (à 5, 10 et 20 ans, la survie est de 93, 89 et 77% chez les patients de moins de 45 ans contre 58, 33 et 18% pour ceux de plus de 45 ans). La mortalité varie selon les séries de 15 à 38%. Les facteurs pronostiques de mortalité après récurrences sont un âge supérieur ou égal à 45 ans, un type histologique vésiculaire, une effraction capsulaire concernant le cancer primitif, la présence de métastases à distance avant le diagnostic de récurrence, l'absence de totalisation initiale par le radio-iode. La surveillance est fondée sur l'échographie cervicale, la thyroglobuline, et la scintigraphie corps entier à l'iode 131.

VI. CONCLUSION :

Le cancer de la thyroïde représente 1% de tous les cancers. Le carcinome papillaire est plus fréquent que le carcinome vésiculaire. Les circonstances de découverte sont dominées par les nodules thyroïdiens. Bien que fréquents, ils ne sont malins que dans 5 à 10% des cas.

Le diagnostic des CDT repose essentiellement sur l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Un des objectifs primordiaux est donc de disposer, en plus de la clinique, d'examens capables de sélectionner les nodules sains des nodules cancéreux. Deux examens, devenus universellement codifiés, peuvent répondre à ces impératifs. D'une part, l'échographie cervicale grâce au système TI-RADS et d'autre part, la cytoponction à l'aiguille fine, grâce au système BETHESDA ont permis de réaliser un grand progrès scientifique en matière de prise en charge des nodules thyroïdiens et particulièrement les CDT. Par contre, l'examen extemporané présente toujours des limites au niveau des cancers vésiculaires ainsi que les cancers papillaires à forme vésiculaires, en espérant voir au futur de nouvelles avancées dans ce sens.

L'abord thérapeutique de ces cancers a été l'objet de vives polémiques, mais semble évoluer progressivement vers un consensus sur l'essentiel de ses principes. En effet, la thyroïdectomie totale qui permet de simplifier la surveillance post opératoire tend à s'imposer comme le geste de choix concernant le corps thyroïde. De même, le curage systématique réglé de la loge centrale et éventuellement des chaînes latérales, si elles sont métastatiques au cours de l'évaluation pré ou peropératoire, diminueraient le risque de récidives ganglionnaires particulièrement élevé dans les CDT. La scintigraphie à l'iode 131 à dose curative (3,7 GBq) est réalisée à la 6ème semaine postopératoire en cas de résidu thyroïdien ou ganglionnaire post chirurgical. Dans le cas contraire seule une hormonothérapie substitutive et freinatrice est prescrite.

Le CDT peut prétendre avoir un pronostic des plus favorables au sein de l'ensemble de la pathologie néoplasique. En effet, une prise en charge précoce et efficace couplée à une surveillance régulière et rigoureuse permet d'obtenir des résultats très satisfaisants en terme de survie.

En somme, une attitude correcte nécessite la collaboration étroite de médecins, chirurgiens, échographistes, isotopistes, et anatomopathologistes afin de donner aux malades les meilleures chances de guérison, et contribuer à l'économie de santé.

RÉSUMÉ

Titre : Stratégie diagnostique et thérapeutique dans la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde

Mots Clés : cancers différenciés-thyroïde-TSHus-thyroglobuline-I131-Echographie-Nodules-cytoponction

Auteur : AZIZ Karam

Les cancers papillaire et folliculaire sont les tumeurs malignes les plus fréquentes du corps thyroïde. Ils sont rares et représentent 1% de tous les cancers.

Pourtant, ces dernières décennies ont vu leur incidence augmentée régulièrement dans le monde. Au Maroc, l'incidence annuelle du carcinome différencié de la thyroïde est estimée actuellement à 0,6 pour 100 000 alors qu'elle n'était que de 0,3 pour 100000 il y a 20 ans. Ce cancer se présente le plus souvent sous la forme de nodule. Leur prévalence est très élevée mais seulement 5 % des nodules sont des cancers. Un des objectifs primordiaux est donc de sélectionner les nodules sains des nodules cancéreux par des facteurs prédictifs de malignité clinique et paraclinique.

Notre travail a consisté en une étude rétrospective de 32 cas de patients atteints de cancer différencié de la thyroïde, hospitalisés au sein du service d'ORL de l'Hôpital Militaire My Ismail de Meknès durant la période s'étalant de 2007 à 2014. A travers ce travail, nous avons exposé et comparé à la littérature les différents aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et histopathologiques de ces cancers, ainsi que les modalités de traitement et de surveillance. L'âge médian était de 50 ans et la prédominance féminine était claire avec un sexe ratio de 1,9. Les nodules thyroïdiens étaient la principale circonstance de découverte (90,5% des cas) et 18,7%

des patients ont présenté des signes de compression. Les nodules étaient fermes dans 95% des cas, d'échostructure solide dans 78% des cas et hypoéchogènes dans 82% des cas. Les calcifications ont été notées chez 15,6% des patients et les adénopathies cervicales dans 17,1% des cas. L'examen histologique définitif a révélé 68,7% de carcinome papillaire et 31,3% de carcinome vésiculaire. L'envahissement ganglionnaire était plus fréquent pour les carcinomes papillaires avec 36,5% des cas contre 10% des cas pour les carcinomes vésiculaire. Il y a eu 3 cas de métastases à distance, soit 9,3%, et n'étaient en rapport qu'avec des carcinomes vésiculaires. Sur le plan thérapeutique, nous avons réalisé 11 thyroïdectomies totales et 23 partielles qui ont été totalisées après examen histologique définitif. On y a associé un curage récurrentiel dans 21 cas et jugulo-carotidien dans 7 cas. La totalisation isotopique a intéressé 66% des patients, indiquée lorsque des résidus thyroïdiens ou un envahissement ganglionnaire ou à distance a été retrouvé. Une hormonothérapie à des doses supraphysiologiques et frénatrice a été prescrite à l'ensemble de nos patients. La surveillance des patients était satisfaisante et seulement 3 cas de récurrences ganglionnaires ont été détectés et traités par irradiation à l'iode 131. Aucun décès par cancer différencié de la thyroïde n'a été observé dans notre série.

SUMMARY

Title : Diagnostic and therapeutic strategy of differentiated carcinoma of thyroid about 32 cases.

Key Word : differentiated carcinoma-thyroid-TSHus-Thyroglobuline-Iodine 131-Echographic exam-nodule-fine needle puncture

Author : AZIZ Karam

The papillary and follicular thyroid cancer are the most frequent malignant tumors of thyroid body. They are rare and represent 1% of all cancers. Yet, these last decade has seen their implication arise regularly around the world. In Morocco, the annual incidence of differentiated carcinoma of the thyroid at the moment estimated to 0,6 for 100000 while it was only 0,3 for 100000 2 years ago. This cancer usually like a nodule shape. Their prevalence is very high but only 5% of nodules are cancers.

So, one of the main goal is to select the healthy nodules from the cancers with predictive factors of clinical and paraclinical malignancy. Our work consists of a retrospective of 32 patient's cases suffering from a differentiated thyroid cancer and hospitalized inside ENT department of the My Ismaïl Military Hospital of Meknes during the period between 2007 and 2014. In this work, we have stated and compared through literature the different clinical aspects, paraclinical and histopathological of these cancers but also the monitoring treatment procedures. The median age was 50 and the female predominance was obvious, with a ratio gender of 1,9. The thyroid nodules was the main discovery circumstances (90,5% of cases) and 18,7% of patients presented sign of compression. The nodules were firm for 95%, solid echostructure in 78% of cases and hypoechoic in 82% cases. The calcifications was noticed in 15,6% of the patients and the cervical lymphadenopathy in 17,1% of cases. The definitive histological examination shows 68,7% of carcinoma papillary and 31,3% of carcinoma

follicular. The invadment ganglion was more frequent with the papillary carcinoma, 36,5% of cases against 10% of cases for the follicular carcinoma. There were 3 cases of distant metastasis which means 9,3% and was only related to follicular carcinoma. On the therapeutic basis, we realized that 11 total thyroidectomies and 21 partial which were totalized after definitive histological examination. We associated them a clearing out recurrential in 21 cases and jugulo-carotidian in 7 cases. The totalized isotopical were done on 66% patients and was indicated when the thyroidical remains or metastasis was found. Then, a hormonotherapy amount of supraphysiological and frenator was prescribed to all patients. The patient monitoring was satisfying and only 3 cases of repetition cancer disease were noticed and treated by radioactive administration of iodine 131. No deceased by differentiated thyroid cancer was noticed in this study.

ملخص

العنوان : الإستراتيجية العلاجية لسرطان الغدة الدرقية حول 32 حالة
الكلمات الأساسية : السرطان الغدي الحلمي، الغدي الحلمي الحويصلي، الصدى، عقيدات اليود 131
الكاتب : عزيز كرم

يشكل السرطان الغدي الحلمي و السرطان الغدي الحلمي الحويصلي النوعين الأكثر انتشارا بين السرطانات الخبيثة التي تصيب الغدة الدرقية. إنهما نادرين و يمثلان فقط 1% من مجموع السرطانات. إلا أن تردهما على الصعيد العالمي ارتفع بصفة مطردة في العقود الأخيرة. أما في المغرب، فتقدر نسبة تردد سرطان الغدة الدرقية بنحو 0,6 من كل نسمة مقابل 0,3 قبل عشرين عاما. ويظهر هذا السرطان في أغلب الأحيان في شكل عقيدات. وبالرغم من 100.000 انتشارها العالي فإن نسبة السرطانات من بين هذه العقيدات لا تتعدى 5% و يبقى إذن الهدف الرئيسي هو التمييز ما بين الأشكال السليمة و الأشكال الخبيثة و ذلك باستعمال الطرق التوقعية للخبثاة، السريرية منها و الشبه سريرية. ويتمحور بحثنا هذا حول دراسة عينة مكونة من 32 حالة مرضى مصابين بالسرطان النخاعي للغدة الدرقية، داخل مصلحة الأذن و الأنف و الحنجرة بمستشفى مولاي اسماعيل العسكري بمكناس، في فترة زمنية تمتد من سنة 2007 إلى سنة 2014. و من خلال هذه الدراسة، قمنا بعرض مختلف الجوانب الوبائية و السريرية و الشبه سريرية و التشريحية الطبية الدقيقة لهذه الحالات السرطانية مع مقارنتها بالمراجع كما أننا تطرقنا لطرق العلاج و المراقبة.

و يبلغ معدل السن لهذه العينة 50 سنة مع أغلبية واضحة للجنس النسائي بنسبة 1,9 أنثى لكل ذكر واحد و كان اكتشاف هذا النوع من السرطان في أغلب الأحيان بسبب ظهور عقيدات درقية (في 90,5% من الحالات) بينما من المرضى كانوا يشكون من علامات الإنضغاط. وكانت العقيدات راسخة في 95% من الحالات. و أظهر 18,7% الفحص التشريحي الدقيق في النهاية 68,5% من الحالات في شكل سرطان غدي حلمي حويصلي. وكان تكاثر العقد أكثر ترددا في حالات السرطان من النوع الأول (بنسبة 36,5% مقارنة مع النوع الثاني 10% فقط). ولم تتطور إلى شكل سرطان ثانوي منتقل إلا ثلاث حالات، أي ما يعادل نسبة 9,3% و همت جميعها حالات من سرطان غدي حلمي حويصلي.

وفيما يخص الجانب العلاجي فلقد تمت 11 عملية بتر شمولي للغدة الدرقية و 21 عملية بتر جزئية قبل استئصالها كلي عقب الإضطلاع على نتيجة التحليل النسجي النهائي.

واقترنت هذه العمليات بكحت المنتن الوراني في 21 حالة و بكحت الحلي والواجي في 7 حالات. و همت المعالجة التكميلية بالنضير المشع 66% من المرض و تجري هذه العملية في حالة بقايا غدية و كذلك في حالة تكاثر العقيدات اللمفية أو في حالة انتقال ثانوي للسرطان. وقد تم وصف علاجات لجميع المرضى في شكل مداواة هرمونية استبدالية للحد من نسبة الهرمون المنشط للغدة الدرقية وكانت مراقبة المرض حسنة حيث لو تسجل إلا ثلاث حالات من إعادة ظهور غدد ليمفية تمت معالجتها بأشعة اليود 131 و لم أية حالة وفاة بسبب هذا الداء من بين العينة المكونة لدراستنا.

VIII. Bibliographie:

[1] Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS et al.

Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988. 104(6):1157-1166.

[2] Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA et al. A

prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979. 15(8):1033-1041.

[3] Mazzaferri EL, Jhiang SM.

Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994. 97(5):418-428.

[4] Mazzaferri EL.

Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Onco* 1987. 14(3) :315-332.

[5] Gorlin JB, Sallan SE.

Thyroid cancer in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990. 19(3):649-662.

[6] Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P et al.

Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985. 55(4) :794-804.

[7] Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR.

Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997. 79(3):564-573.

[8] Buckwalter JA, Gurll NJ, Thomas CG, Jr.

Cancer of the thyroid in youth. *World J Surg* 1981. 5(1) :15-25.

[9] Ceccarelli C, Pacini F, Lippi F, Elisei R, Arganini M, Miccoli P et al.

Thyroid cancer in children and adolescents. *Surgery* 1988. 104(6) :1143-1148.

[10] *Annales de Chirurgie*

Volume 131, Issues 6-7, July-August 2006.

[11] Marina NM.

Biology and treatment of pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1997. 17:642-671

[12] Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C et al.

Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998. 49(5) :619-628.

[13] De1attre JF, Flament JB, Palot JP, Pluot M.

Variations des glandes parathyroïdes. Nombres, situations et vascularisation artérielle. Etude anatomique et applications chirurgicales. *J Chir (Paris)* 1982. 119(11) :633-641.

[14] Giroux M, Saint-Vil D, Desjardins JG.

Le traitement chirurgical des pathologies thyroïdiennes chez l'enfant. *Ann Chir* 1997. 51(8) :835-838.

[15] Desjardins JG, Bass J, Leboeuf G, Di Lorenzo M, Letarte J, Khan AH et al. A twenty-year experience with thyroid carcinoma in children. *J Pediatr Surg* 1988. 23(8):709-713.

[16] Bruyere A, David M, Jaubert dB, Brunat-Nentigny M, Gilly J, Freycon F. Le cancer du corps thyroïde chez l'enfant, quatorze observations. *Presse Med* 1984.13(10):601-605.

[17] Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, Hill CS, Jr., Schultz PN, Haynie TP et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983. 56(6):1131-1138.

[18] Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985. 55(4):805-828.

[19] M.SCHLUMBERGER

Papillary and follicular thyroid carcinoma; *Annales d'endocrinologie* 2007; 68; 120-128

[20] N. BEN RAÏS AOUAD, I. GHFIR, F. MISSOUM.

Aspects épidémiologiques du cancer différencié de la thyroïde (médullaire exclu) au Maroc ; *Médecine nucléaire* 2008 ; 32 ; 580-584

[21] BELFIORE.A, LAROSA.J.L, LA PORTA.G.A, ET AL.

Cancer Risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *The American Journal of Medicine* 1992; 93: 363-369.

[22] K. MIGHRI, I. LAHMAR, R. FDHILA, M. HARZALLAH, A. BEN HMIDA, R.SFAR, S. JERBI, N. DRISS.

Facteurs prédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien. *J. TUN ORL - N° 18 JUIN 2007.*

[23] GEIGER JD, THOMPSON NW. THYROID TUMORS IN CHILDREN.

Otolaryng Clin North Am 1996; 29:711-9.

[24] VAN TOL KM, DEVRIES EGE, DULLART RPF, LINKS TP.

Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Critical reviews in Oncology* 2001; 38: 79-91.

[25] GATTA.G.CAPOCACCIA. DE ANGELIS .R.STILLER. C. COEBERGH. J.W. AND THE EUROCORE WORKING GROUP.

Cancer survival in European adolescents and young adults.

[26] WEMEAU JL, DO CAO C.

Nodule thyroïdien, cancer et grossesse. *Annales d'endocrinologie* 2002, 63, (5) : 438-442.

[27] F. TRIPONEZ, S. SIMON, J. ROBERT

Cancers de la thyroïde : expérience genevoise *Annales Chirurgie* 2001 ; 126 : 969-76

[28] BROOKS AD, SHAHA.AR, DUMORNAY.W, HUVOS.AG, ZAKOWSK.M, BRENNAN.MF.
Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in surgical management of thyroid tumors. *Annals of surgical oncology*.2001; 8 (2): 92-100.

[29] CANNONI M, DEMARD F.

Les nodules thyroïdiens du diagnostic à la chirurgie. Rapport de la société Française d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale. Ed Arnette 1995.

[30] CASTILLO L, HADDAD A, MEYER J M, SADOUL J L, SANTINI J.

Facteurs prédictifs de malignité dans la pathologie nodulaire thyroïdienne. *Annales d'Otolaryngologie Chirurgie Cervico-faciale* 2000; 117 (6): 383-389.

[31] DUFFY BJ, FITZGERALD PJ.

Cancer of the thyroid in children: a report of Twenty-eight cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950; 10:1296-308.

[32] UHLMANN E.M.

Cancer of the thyroid and irradiation. *JAMA*, 1956; 161:504-7.

[33] F. MEKOUAR.

Cancers différenciés de la thyroïde à propos de 12 cas. Thèse de médecine, Rabat, 2002, n°359.

[34] SCHLUMBERGER MJ., PACIS F.

Thyroid tumors. Paris: éditions Nucleon; 2003.

[35] LEENHARDT L., GROSCLAUDE P., CHERIE-CHALLINE L., ET AL.

Guidelines for a national epidemiological surveillance system of thyroid cancer in France. Paris: Public Health Agency; April 2003.

[36] TUNBRIDGE WM, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F, ET AL.

The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481-93.

[37] MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT WA.

Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15:1270-80.

[38] L. LEENHARDT ET AL.

Cancers de la thyroïde ; 10.1016 /j.emcend.2005. 10-008-A-50.

[39] MAZZAFERRI EL.

Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.

[40] KNUDSEN N, BULOW I, JORGENSEN T, LAURBERG P, OVESEN L, PERRILD H.

Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:479-85.

[41] HAMMING JF.

The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasm's on clinic grounds. *Arch Intern Med* 1990; 150: 113-16.

[42] M. MATHONNET

Exploration des nodules thyroïdiens : rôle de l'échographie préopératoire Annales de chirurgie 2006 ; 131 : 577-582

[43] LOH KC, GREENSPA FS, GEE L., MILELR TR., YEO PP.

Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:3553-62.

[44] CASARA D., RUBELLO D., SALADINI G., DE BESI P., FASSINA A., BUSNARDO B.

Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. Aging 1992; 4:333-9.

[45] BUSNARDO B.

Differentiated thyroid carcinoma (DTC) in the elderly: disease outcome, therapeutic approach, and long-term results in a group of 314 patients. J Endocrinol Invest 1999; 22:45-6.

[46] VIATEAU-PONCIN J.

Échographie thyroïdienne. 2° Ed. Paris: édition Vigot; 1992.

[47] PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DU NODULE THYROÏDIEN:

Recommandations pour la pratique clinique. Paris: Andem; 1997. p. 87-104.

[48] DE LOS SANTOS ET, KEYHANI-ROFAGHA S, CUNNINGHAM JJ, MAZZAFERRI EL.

Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. Arch Intern Med 1990; 150: 1422-7.

[49] KHOO ML, ASA SL, WITTERICK IJ, FREEMAN JL.

Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck* 2002; 24:651-5.

[50] TRAMALLONI J, LEGER A, CORREAS J M ET AL.

Imagerie du nodule thyroïdien. *Journal de radiologie* 1999 ; 80 ; 3 ; 271-277.

[51] NAOUN A.

Evaluation de l'échographie dans le diagnostic des nodules thyroïdiens. *Annales d'endocrinologie (Paris)* 1993 ; 54 ; 232-234.

[52] KAKKOS SK, SCOPA CD, CHALMOUKIS AK, KARACHALIOS DA, SPILIOTIS JD, HARKOFTAKIS JG, ET AL.

Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound* 2000; 28:347-52.

[53] MARQUSEE E, BENSON CB, FRATES MC, DOUBILET PM, LARSEN PR, CIBAS ES, ET AL.

Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:696-700

[54] TAKI S, TERAHATA S, YAMASHITA R, KINUYA K, NOBATA K, KAKUDA K, ET AL.

Thyroid calcifications sonographic patterns and incidence of cancer. *J Clin Imaging* 2004; 28:368-71.

[55] GIAMMANCOM,DI GESU G, MASSENTI MF, DITRAPANI B, VETRI G.

Role of color flow Doppler sonography in pre-operative diagnostics of the thyroid pathology. *Minerva Endocrinol* 2002; 27: 1-10

[56] RODIER M, DUPRE D, ADAM B, GOUZES C, BOURGEOIS JM.

Intérêt de l'échographie dans l'évaluation préopératoire d'un nodule isolé de la thyroïde. *Lit Ultra Sonore* 1992;8:79-82.

[57] H. MONPEYSSEN, J. TRAMALLONI.

Échographie de la thyroïde ; 2006 Elsevier SAS: 10-002-F-15.

[58] ETTORE F. CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE DES NODULES THYROÏDIENS.

IN: CANNONI M, DEMARD F, EDITORS.

Les nodules thyroïdiens du diagnostic à la chirurgie. Paris: Arnette Blackwell; 1995. p. 37-65.

[59] DEANDREA M, MORMILE A, VEGLIO M ET AL.

Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: comparison between thyroid palpation and ultrasonography. *Endocr Pract* 2002 ; 8 : 282-286

[60] ANTONELLI A, MICCOLI P, FERDEGHINI M, DI COSCIO G, ALBERTI B, JACCONI P, ET AL.

Role of neck ultrasonography in follow-up of patients operated on for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1995; 5:25-9.

- [61] NANTONELLI A, MICCOLI P, FALLAHI P, GROSSO M, NESTI C, SPENELLI C, ET AL.
Role of neck ultrasonography in the follow-up of children operated on for thyroid papillary cancer. *Thyroid* 2003; 13:479–84.
- [62] Russ G.
Journal de radiology 2011
- [63] Périé S., Garell R.
Rapport de la société française d'ORL et de la chirurgie de la face et du cou 2012
- [64] ANDEM.
Prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien : recommandations Pour la pratique clinique. Paris: Andem; 1997. p. 87–104.
- [65] B. Cochand-Priollet et al.
Cytopathologie thyroïdienne, Annales de pathologie (2012) 32, 177—183
- [66] Recommandation SFE 2011
- [67] Ali SZ.
Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. Acta Cytol
2011;55:4—12.
- [68] MCHENRY C, SLUSARCZYK S, ASKARI A, LANGE R, SMITH C, NEKL K, ET AL.
Refined use of scintigraphy in the evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery* 1998;
124:656–61.

[69] KANG AS, GRANT C, THOMPSON G, VAN HEERDEN JA.

Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. *Surgery* 2002; 132:916-23.

[70] RODRIGUEZ JM, PARRILLA P, SOLA J, BAS A, AGUILAR J, MORENO A ET AL.

Comparison between preoperative cytology and intraoperative frozen-section biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Br J Surg* 1994;81:1151-4.

[71] CHAO TC, LIN JD, CHAO HH, HSUEH C, CHEN MF.

Surgical treatment of solitary thyroid nodules via fine-needle aspiration biopsy and frozen-section analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:712-8.

[72] AMINA MEKNI¹, FATEN LIMAIEM¹, KHEDIJA CHERIF¹

Valeur de l'examen extemporané en pathologie thyroïdienne : Étude rétrospective de 1534 examens consécutifs *Presse Med.* 2008; 37: 949-955.

[73] B. GODEY ET AL.

L'examen anatomopathologique extemporané dans la chirurgie des cancers thyroïdiens. *Ann otolaryngol Chir* 1996 ; 113 ; 219-224. 113

[74] J. SANTINI ET AL.

Examen anatomopathologique extemporane du corps thyroïde : Valeur, limites et incidence pratique à propos de 1680 thyroïdectomies. *Ann-oto-laryng (paris)* 1990; 107 : 547-554.

[75] Y. ROSEN, PH. ROSENBALTT, E. SALTZMAN.

Intraoperative pathologic diagnosis of thyroid neoplasms, report on experience with 504 specimens. *Cancer* 1990; 66:2001-2006.

[76] JM. RODRIGUEZ ET AL.

Comparaison between preoperative cytology and intraopérative frozen section biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *British journal of surgery* 1994; 81: 1151-1154.

[77] LJ. LAYFIELD ET AL.

Use of aspiration cytology and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules. *Cancer* 1991; 68: 130-134.

[78] P. CARACI ET AL.

Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. *British journal of surgery* 2002; 89: 791-801.

[79] I. CHARFDDINE ET AL.

Valeur de l'examen extemporané dans la chirurgie des nodules thyroïdiens. *J. Tun ORL_n°17*; December 2006.

[80] G. CHOMETTE ET AL.

Les cancers du corps thyroïde aspects histologiques. *Les cancers du corps thyroïde*; Masson 1985; 3-10.

[81] F. BUSSIÈRE.

Les cancers thyroïdiens différenciés : Données épidémiologiques. *Revue de l'ACOMEN*, 1998, vol.4, n°3.

[82]:Wang, Arch

Otolaryngol Head Neck Surg-2004

[83]:Kouvaraki.

Surgery-2003; Stulak, Arch Surg-2006

[84]: Choi, Ann Surg

Oncol-2011; Hwang, Laryngoscope-2011

[85]: Qubain.

Surgery-2002

[86]: Gimm, Br J

Surg -1998

[87]: Ito,

World J Surg-2006

[88]: Garrel.

Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis-2011

[89] H. ALLANIC, C. SIEMEN,

Métastases des cancers thyroïdiens différenciés : diagnostic et traitement. Rev. Franç.

Endocrinol. Clinic. 1990 ; 31 :337-345.

[90] D. DROMER ET AL.

Métastases pulmonaires des cancers thyroïdiens : etiologies, diagnostic et résultats thérapeutiques. Lyon Chir. 1992; 88: 104-109.

[91] MC. CORBURN, HJ. WANEBO.

Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. Am J Surg. 1992; 164: 671-676.

[92] CASARA D, RUBELLO D, SALADINI G, GALLO V, MASAROTTO G, BUSNARDO B.

Distant metastases in differentiated thyroid cancer: long-term results of radioiodine treatment and statistical analysis of prognostic factors in 214 patients. Tumori 1991; 77:432-6.

[93] MARCOCCI C, PACINI F, ELISEI R, SCHIPANI E, CECCARELLI MICCOLI P, ET AL.

Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. Surgery 1989;106:960-6.

[94] FANCHIANG JK, LIN JD, HUANG MJ, SHIH HN.

Papillary and follicular thyroid carcinomas with bone metastases: a series of 39 cases during a period of 18 years. Chang Keng I Hsueh Tsa Chih 1998;21:377-82.

[95] FANCHIANG JK, LIN JD, HUANG MJ, SHIH HN.

Papillary and follicular thyroid carcinomas with bone metastases: a series of 39 cases during a period of 18 years. Chang Keng I Hsueh Tsa Chih 1998;21:377-82.

[96] J.-Y. HERRY

Prise en charge des cancers papillaires et vésiculaires de la thyroïde Médecine Nucléaire 2008; 32: 242-246

[97] LIN JD, HUANG MJ, JUANG JH, ET AL.

Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. Thyroid 1999; 9:1227-35.

[98] J.P. MASSIN ET AL.

Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancers. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. Cancer 1984; 167-171

[99] CADY B.

Staging in thyroid carcinoma. Cancer 1998; 83:844-7.

[100] A. PECH, M. CANNONI, P. DESSI, M. ZANARET.

Les cancers différenciés de la thyroïde. Problèmes diagnostiques et thérapeutiques à propos de 178 cas. Le cahier d'ORL. 1987; 22 : 709-723.

[101] J.P. TRABAGLI, M. SCHLUMBERGER, D. BLAZQUEZ, C. PARMENTIER, J. GENIN.

Dépistage et traitement des rechutes des cancers thyroïdiens différenciés. Actualités de carcinologie Cervico-faciale 1985 ; 11 : 201-205.

[102] PIERRE BOURGEOIS.

Pour une approche plus physiopathologique des cancers thyroïdiens et de leurs traitements par iode-131. Journal du réseau cancer de l'université libre de BRUXELLES n°5 – AVRIL-MAI-JUIN 2006.

[103] MAZZAFERRI EL., KLOOS RT.

Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1447-63.

[104] MAZZAFERRI EL, JHIANG SM.

Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994; 97:418-28.

[105] Green FL

Classification TNM, 2003

[106] RECOMMANDATIONS

Annales d'Endocrinologie 2007 ; 68 : S57-S72

[107] M. MATHONNET

Chirurgie ganglionnaire des cancers thyroïdiens différenciés non médullaires ;
Annales de chirurgie 2006 ; 131 : 361-368

[108] K. BACH-NGOHOU, A. BETTEMBOURG, G. RICOLLEAU

Dépistage des récidives des cancers différenciés de la thyroïde sous TSH recombinante (Thyrogen®) : évolution de la TSH et de la thyroglobuline. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2003 ; 18 : 264-270