



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008

THESE N° 103

LES CANCERS THYROIDIENS

Aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques,
anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2009

PAR

Mlle. Khadija MOUSSAOUI

Née le 19/07/1982 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Glande thyroïde – Nodule thyroïdien – Cancer thyroïdien

JURY

Mr. O. ESSADKI

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

Mme. B. BELAABIDIA

Professeur d'Anatomie-Pathologique

RAPPORTEUR

Mr. A. RAJI

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

Mr. A. MOUTAOUKIL

Professeur d'Ophtalmologie

Mr. R. BENOMAR BENELKHAÏAT

Professeur agrégé de Chirurgie Générale

Mr. A. TAHRI JOUTEI HASSANI

Professeur agrégé de Radiothérapie

JUGES

Les cancers thyroïdiens

Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique B
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

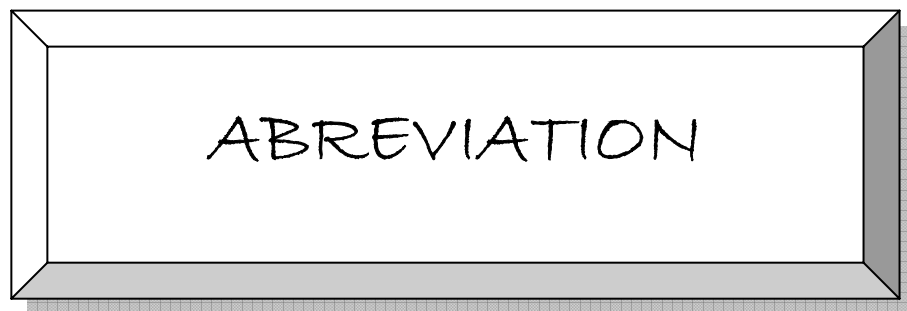
Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique A
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique B
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. BEN ELKHAÏAT BEN	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumatologie - Orthopédie B
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumatologie - Orthopédie A

PROFESSEURS ASSISTANTS

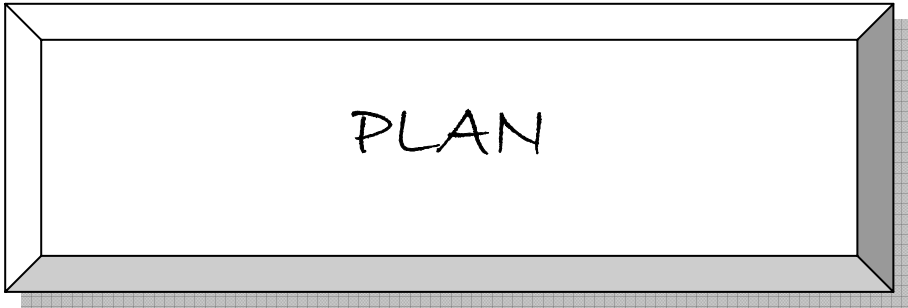
Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ARSALANE	Lamia	Microbiologie- Virologie
Pr. ATMANE	El Mehdi	Radiologie
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophthalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
Pr. CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
Pr. CHAIB	ALI	Cardiologie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. Drissi	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie (Néonatalogie)
Pr. EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie

Les cancers thyroïdiens

Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. MOUFID	Kamal	Urologie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
Pr. QACIF	Hassan	Médecine Interne
Pr. TASSI	Nora	Maladies Infectieuses
Pr. ZOUGAGHI	Leila	Parasitologie –Mycologie



CHU	: centre hospitalier universitaire
CMT	: carcinome médullaire de la thyroïde
CP	: carcinome papillaire
CV	: carcinome vésiculaire
CT	: calcitonine
G	: grossissement
HE	: hémateïne, éosine
NEM	: néoplasie endocrinienne multiple
OMS	: organisation mondiale de la santé
ORL	: oto-rhino-laryngologie
Tg	: thyroglobuline
TSH	: thyroid-stimulating hormone



INTRODUCTION	1
RAPPEL ANATOMOHISTOLOGIQUE	4
PATIENTS ET METHODES	18
RESULTATS	22
I. Epidémiologie.....	23
II. Clinique.....	25
III. Paraclinique.....	27
IV. Anatomopathologie.....	28
V. Traitement.....	37
VI. Pronostic et survie.....	40
VII. Surveillance.....	43
DISCUSSION	50
I. Etude épidémiologique	51
1- Fréquence.....	51
2- Répartition selon le sexe.....	52
3- Répartition selon l'âge.....	52
4- Facteurs de risque de survenue du cancer thyroïdien.....	52
4-1 Radiations ionisantes.....	52
4-2 Prédisposition génétique.....	53
4-3 Facteurs hormonaux	56
4-4 Apport iodé	56
4-5 Pathologie thyroïdienne bénigne	56
II. Etude clinique.....	57
1- Circonstances de découverte.....	57
1-1 Le nodule thyroïdien	57
1-2 Adénopathie cervicale.....	57
1-3 Métastase à distance	58
1-4 Découverte fortuite sur une pièce de thyroïdectomie	
2- Examen clinique.....	59
3- Formes cliniques particulières.....	60
3-1 Microcarcinome.....	60
3-2 Cancer de l'enfant	60
3-3 Cancer du sujet âgé.....	61
3-4 Cancer chez la femme enceinte.....	61

III. Etude paraclinique.....	63
1- Dosages hormonaux.....	63
2- Echographie cervicale.....	64
3- Scintigraphie thyroïdienne.....	66
4- Cytoponction à l'aiguille fine.....	68
IV. Démarche diagnostique.....	71
V. Etude anatomopathologique.....	72
1- Méthodes.....	72
1-1 Examen extemporané.....	72
1-2 Examen anatomopathologique standard.....	73
2- Classification des cancers thyroïdiens.....	73
3- Etude des différentes entités anatomopathologiques.....	75
3-1 Carcinome papillaire.....	75
3-2 Carcinome vésiculaire.....	80
3-3 Carcinome insulaire.....	81
3-4 Carcinome anaplasique.....	83
3-5 Carcinome médullaire.....	84
3-6 Lymphome thyroïdien primitif.....	85
VI. Apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire.....	88
VII. Traitement.....	93
1- Traitement chirurgical.....	93
2- L'irathérapie.....	98
3- Traitement hormonal.....	101
4- Radiothérapie externe.....	103
5- Chimiothérapie.....	103
6- Indications.....	104
VIII. Facteurs pronostic et survie.....	108
IX. Surveillance.....	113
X. Complications évolutives.....	118

CONCLUSION 119

ANNEXES..... 121

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE



INTRODUCTION

Le cancer thyroïdien est une tumeur maligne du corps thyroïde se présentant le plus souvent sous la forme d'un nodule.

Sa fréquence est estimée à 1 % de tous les cancers [1]. Il est représenté dans la majorité des cas par des tumeurs bien différenciées, incluant les carcinomes papillaires et vésiculaires.

C'est une tumeur certes rare, mais qui fait l'objet d'une attention croissante justifiée par les points suivants :

- L'augmentation de son incidence dans plusieurs pays du fait essentiellement d'une détection intensifiée.
- L'accident de Tchernobyl qui a conféré à ce cancer une image dramatique entretenue par les médias.
- Les progrès récents dans les outils de diagnostic et de surveillance qui sont en train de modifier de façon notable les schémas de prise en charge des patients.
- Les progrès actuels de la biologie moléculaire permettant l'établissement de la carte d'identité de ces tumeurs.

Le diagnostic du cancer thyroïdien repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire qui reste difficile dans certains cas. En effet, P. Masson écrivait dans son traité sur les tumeurs humaines : « de tous les cancers, les épithéliomas thyroïdiens sont peut-être ceux qui donnent aux histopathologistes les plus grandes leçons d'humilité. Nombre de tumeurs, que tous leurs détails structuraux rangent parmi les adénomes donnent des métastases... inversement nombre de tumeurs histologiquement cancéreuses restent sans récurrence locale... ». Plus de 40 ans plus tard nous ne pouvons que souligner la difficulté du diagnostic de malignité des tumeurs thyroïdiennes différenciées de même que celles rencontrées lors de l'évaluation de leur pronostic sur des critères purement morphologiques.

La classification anatomopathologique la plus adoptée par les auteurs, est celle proposée par l'OMS (L'Organisation Mondiale de la Santé) en 2004. Ses grandes lignes sont décrites dans l'annexe 1.

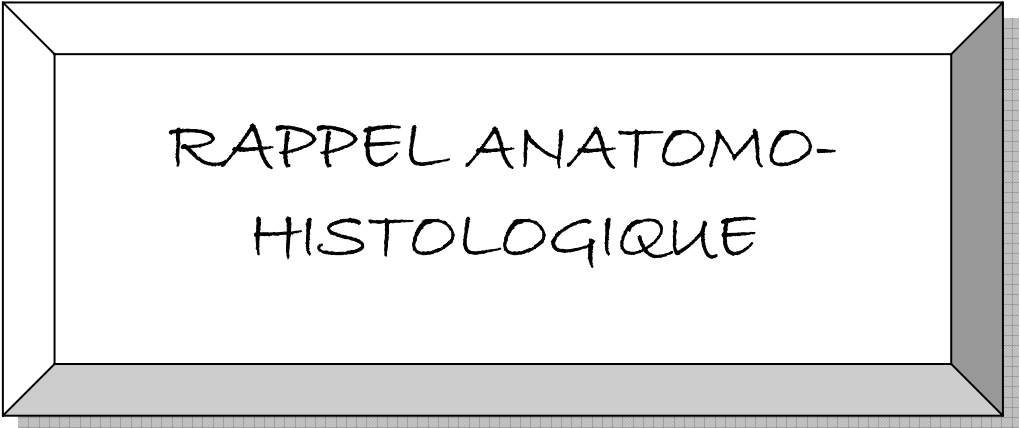
Sur le plan pratique, six grandes entités sont décrites avec par ordre d'incidence décroissante dans la littérature : Le carcinome papillaire, le carcinome vésiculaire, le carcinome médullaire, le carcinome peu différencié insulaire, le carcinome indifférencié anaplasique et le lymphome primitif thyroïdien.

Le traitement dépend du type anatomopathologique. Les carcinomes bien différenciés papillaires et folliculaires, sont traités par thyroïdectomie totale, iothérapie et une hormonothérapie thyroïdienne frénatrice à vie.

Le carcinome anaplasique est rare et de mauvais pronostic. Son traitement repose sur la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Des recommandations pour la détection, le traitement et le suivi des patients atteints ont été publiées selon différents consensus européen et américain; cependant, les attitudes thérapeutiques varient sensiblement selon les centres.

Le but de notre étude est de déterminer les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, et évolutive de ce cancer dans notre région. Nous essayons également d'évaluer les modalités thérapeutiques en pratique dans notre contexte, en comparaison avec les données de la littérature existante, afin d'améliorer la prise en charge de nos patients.



RAPPEL ANATOMO-
HISTOLOGIQUE

I. Rappel anatomique :

La glande thyroïde est une glande endocrine située dans la partie médiane et superficielle de la région cervicale infra-hyoïdienne, en avant de l'axe laryngotrachéal (voir figure 1).

Les rapports de la thyroïde, notamment avec les nerfs laryngés inférieurs et les glandes parathyroïdes sont d'une importance capitale pour le chirurgien.

1- Morphologie :

La glande thyroïde a globalement la forme d'un papillon, avec une concavité postérieure. Elle est formée de deux lobes latéraux verticaux réunis sur la ligne médiane par un segment horizontal : l'isthme thyroïdien. [2, 3]

2- Volume et poids de la glande :

La thyroïde est plus développée chez la femme que chez l'homme et elle s'hypertrophie de façon transitoire au cours de la puberté et de la grossesse. En moyenne :

- La hauteur des lobes latéraux est de 6 cm
- L'isthme mesure 1 cm de large et 1,5 cm de haut
- Le poids de la glande est estimé à 30 grammes

3- Consistance :

Le parenchyme thyroïdien a une coloration rose rougeâtre, une consistance molle et friable. Sa surface est lisse et lobulée. Il est entouré d'une mince capsule fibreuse adhérente à la glande et d'une gaine viscérale qui va constituer la loge thyroïdienne. C'est entre la capsule et la gaine viscérale que se situe le plan de clivage utilisé chirurgicalement. . [2, 3]

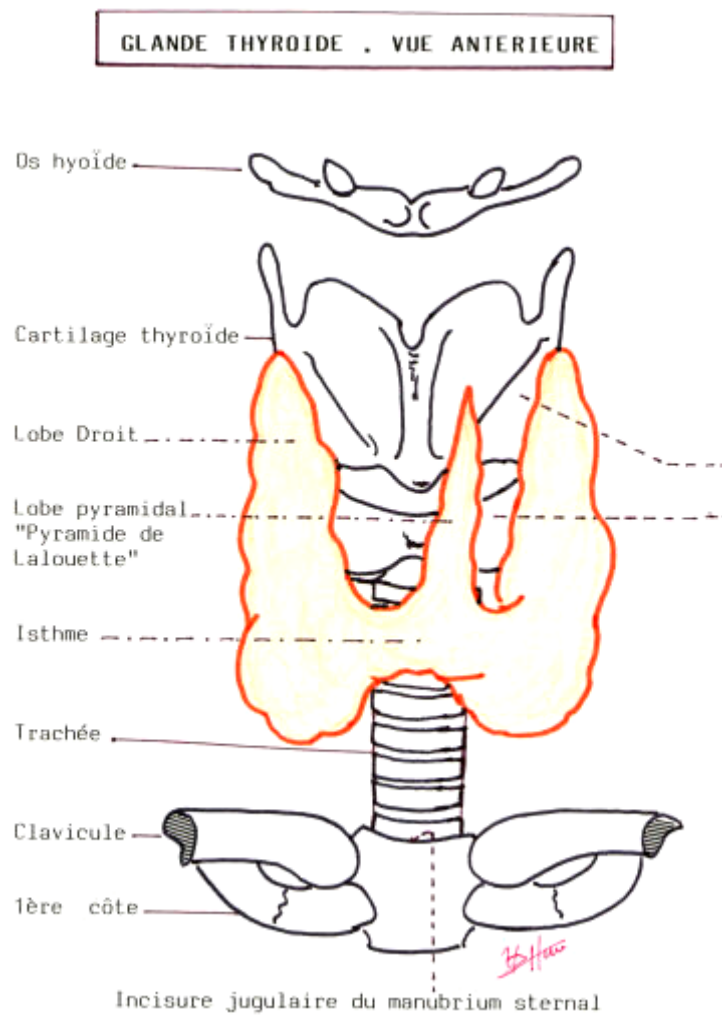


Figure1 : schéma représentant une vue antérieure de la glande thyroïde. [2]

4- Rapports

4-1 Rapports superficiels :

La paroi antérieure du corps thyroïde est recouverte par une série de plans celluloux, musculaires et aponévrotique illustrés figure 2. De la superficie à la profondeur on retrouve :

- La peau et le pannicule adipeux
- L'aponévrose cervicale superficielle qui engaine les muscles sterno-cléido-mastoïdiens latéralement et contient les veines jugulaires antérieures.
- L'aponévrose cervicale moyenne formée par deux feuillets qui engainent les muscles sous hyoïdiens et délimite le losange de trachéotomie. [2,3]

4-2 Rapports profonds :

a- L'isthme thyroïdiens :

Il recouvre les 2^{em}, 3^{em} et 4^{em} anneaux trachéaux. Il est fixé à la trachée par le ligament médian de Gruber. Son bord supérieur donne naissance à la pyramide de Lalouette et il est longé par l'arcade vasculaire d'anastomose des branches thyroïdiennes supérieures. Le bord inférieur de l'isthme est distant de 2 cm de la fourchette sternale. [2,3]

b- Les lobes latéraux :

➤ La face postéroexterne répond au paquet vasculonerveux du cou qui regroupe : l'artère carotide commune, la veine jugulaire interne , et le nerf vague .

La gaine vasculaire du cou adhère à ce niveau à la gaine viscérale, et on retrouve plus en dehors les ganglions de la chaîne jugulocarotidienne.

➤ Face interne des lobes latéraux : concave, elle réponds à la face latérale de la trachée, du cartilage cricoïde et celle du cartilage thyroïde. Plus en arrière, la face interne est en rapport avec l'œsophage cervical et la partie inférieure du pharynx.

➤ Le bord postérointerne : épais et vertical, il contracte les rapports les plus importants avec :

- L'oesophage : dont il est plus proche du côté gauche que du côté droit.
- Le nerf récurrent : rapport important qui peut être comprimé ou envahi par une tumeur thyroïdienne, ou lésée au cours d'une thyroïdectomie. Il monte à gauche dans l'angle trachéo-oesophagien, et à droite latéralement à la trachée.
- L'artère thyroïdienne inférieure : aborde le lobe thyroïdien à l'union 2/3 supérieur et 1/3 inférieur du bord postérointerne.
- Les glandes parathyroïdes : ce sont de chaque côté deux petites glandes endocrines situées dans la graisse de l'espace thyroïdien.

Ainsi il existe au bord postérointerne de la glande thyroïde une zone dangereuse au cours de la chirurgie thyroïdienne représenté par le nerf réccurent et les glandes parathyroïdes. Le chirurgien, pratiquant une thyroïdectomie subtotale, abandonne à ce niveau le plan extracapsulaire pour le plan intracapsulaire, ménageant une lame postérieure. [2,3]

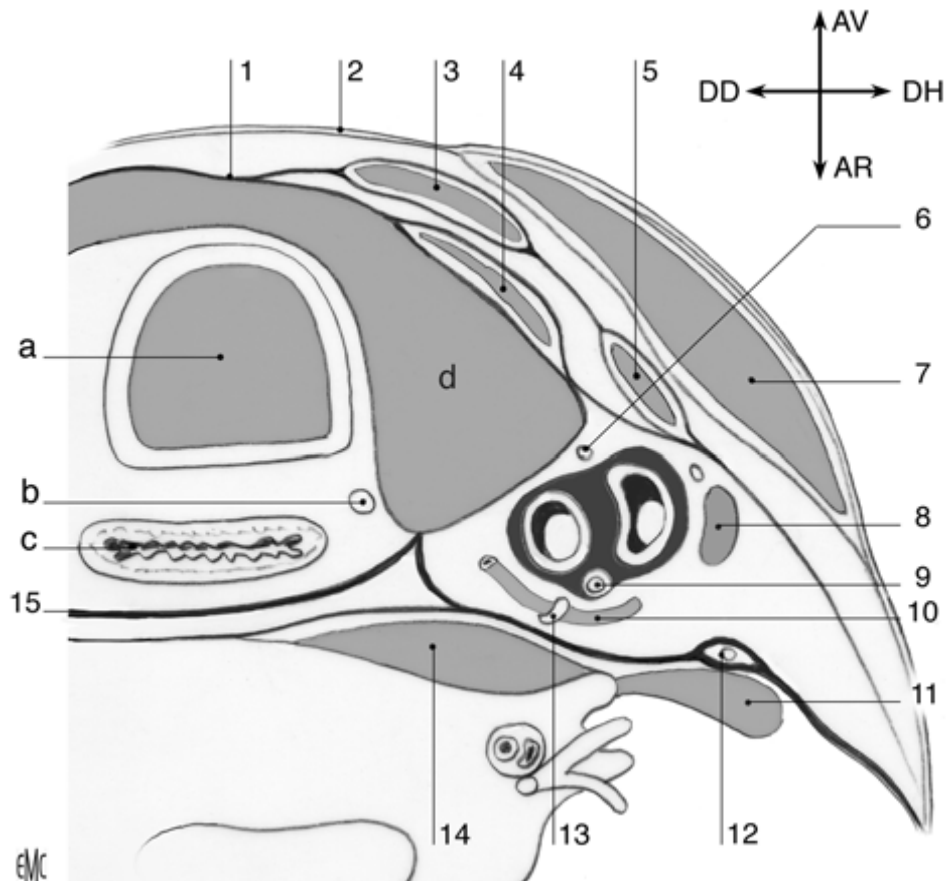


Figure 2 : schéma d'une coupe transversale de la loge thyroïdienne. [39]

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 1. Aponévrose cervicale moyenne. | 8. ganglion ; |
| 2. Aponévrose cervicale superficielle ; | 9. pneumogastrique ; |
| 3. m. sternocléido-hyoïdien ; | 10. artère thyroïdienne inférieure ; |
| 4. m. sternothyroïdien. | 11. m. scalène antérieur ; |
| 5. m. homohyoïdien ; | 12. phrénique ; |
| 6. XII ; | 13. sympathique long du cou ; |
| 7. m. sternocléido-mastoïdien ; | 14. aponévrose cervicale profonde ; |
| | a. trachée ; |
| | b. récurrent ; |
| | c. oesophage ; |
| | d. thyroïde. |
-

5- Vascularisation de la glande thyroïde :

La vascularisation artérielle de la glande thyroïde est assurée par 4 pédicules : deux artères thyroïdiennes supérieures principales, deux artères thyroïdiennes inférieures, et inconstamment par un 5ème pédicule : l'artère thyroïdienne moyenne de Neubauer. [2,3]

- Artère thyroïdienne supérieure : artère principale, vascularise les 2/3 supérieur du lobe thyroïdien. C'est une branche de l'artère carotide externe. Elle donne naissance à l'artère laryngée supérieure puis inférieure. Elle se termine au sommet du lobe thyroïdien.
- Artère thyroïdienne inférieure : Branche de l'artère sous-clavière par l'intermédiaire du tronc thyroïdico-cervico-scapulaire. Elle aborde le corps thyroïde à son bord postérointerne à l'union des 2/3 sup et du 1/3 inf.
- Artère thyroïdienne moyenne : inconstante, née de la crosse de l'aorte ou d'une de ses branches principales.

Ces différentes artères réalisent des anastomoses verticales et horizontales.

Les veines du corps thyroïde forment un important plexus à la surface de la glande et se drainent par trois groupes :

- Veine thyroïdienne supérieure : se jette dans la veine jugulaire interne
 - Veine thyroïdienne moyenne : se jette dans la veine jugulaire interne.
 - Veine thyroïdienne inférieure : se jette dans la veine jugulaire interne ou le TVBC gauche.
-

6- Drainage lymphatique de la glande thyroïde :

Les lymphatiques du corps thyroïde naissent d'un fin réseau sous capsulaire d'où émergent les collecteurs médians et les collecteurs latéraux (voir figure 3) :

- ✓ Les collecteurs médians se rendent soit en haut aux ganglions préaryngés, soit en bas vers les ganglions prétrachéaux jusqu'au ganglions médiastinaux ventraux.
- ✓ Les collecteurs latéraux se subdivisent en trois pédicules qui suivent sensiblement le trajet veineux et se rendent aux ganglions de la chaîne jugulaire interne.

Ainsi le drainage lymphatique de la glande thyroïde se caractérise par son extrême diffusion cervicale et médiastinale [2,3].

Sur le plan chirurgical, les ganglions lymphatiques concernés par les curages sont répartis en deux compartiments :

- **Compartiment central** : regroupe les ganglions sus- et sous-isthmiques, récurrentiels et médiastinaux supérieurs.
- **Compartiment latéral** : correspond aux ganglions du triangle lymphatique de Rouvière, jugulocarotidiens, spinaux et cervicaux transverses.

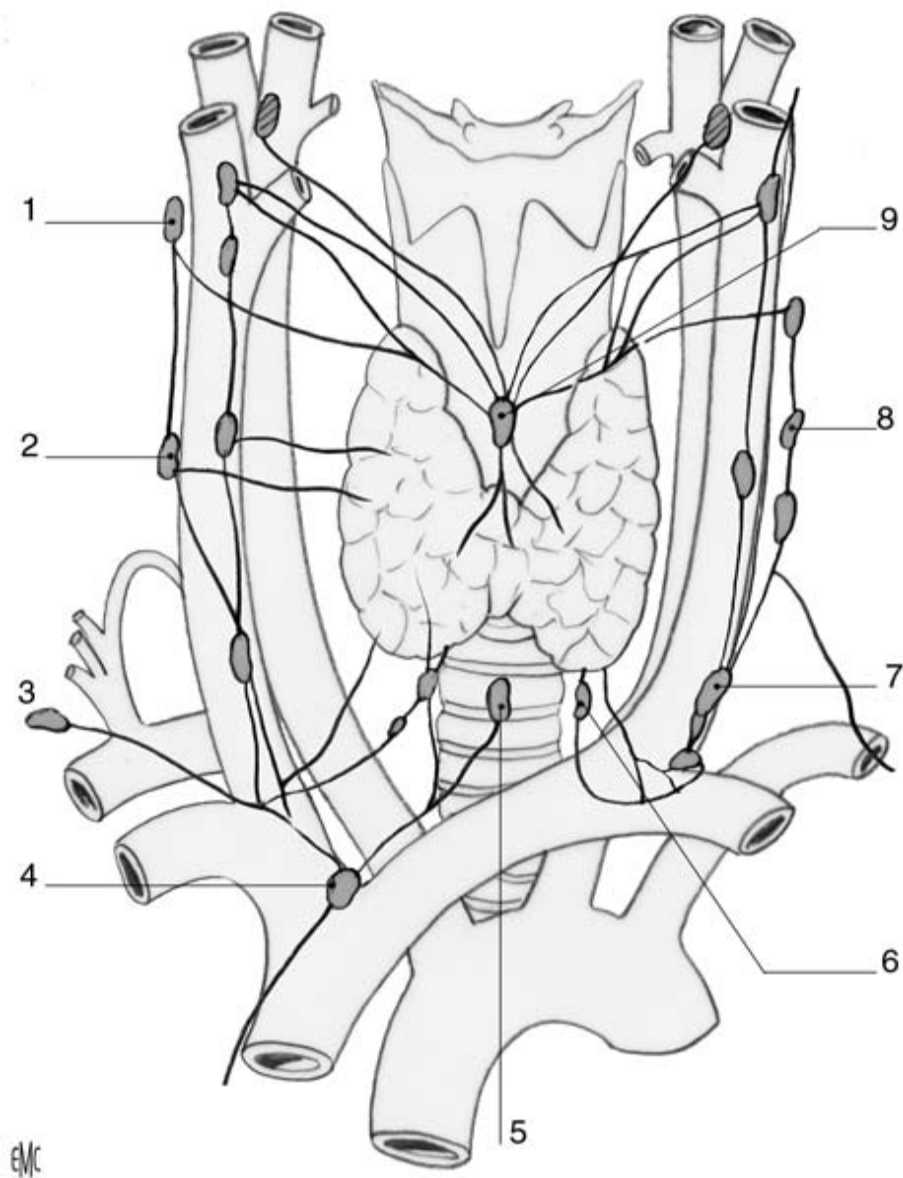


Figure 3 : Schéma des territoires de drainage lymphatique de la glande thyroïde [39]

1. Jugulocarotidien supérieur ;
2. jugulocarotidien moyen ;
3. sus-claviculaire.
4. prétrachéaux sus-isthmiques ;
5. prétrachéaux sous-isthmiques ;
6. récurrentiel
7. jugulocarotidien inférieur.
8. spinal ;
9. médiastinal antérosupérieur

II. Rappel histologique :

La connaissance de l'histologie thyroïdienne est capitale pour la compréhension des différents processus pathologiques intéressant la glande thyroïde notamment la pathologie cancéreuse

L'unité fondamentale de la thyroïde est le follicule. Il s'agit d'une structure sphérique creuse formée d'un épithélium unistratifié reposant sur une lame conjonctive et limitant une lumière contenant une substance visqueuse : la colloïde. [4]

Le follicule regroupe deux types de cellules (figure 4) :

- Des cellules folliculaires.
- Des cellules C ou cellules à calcitonine (à l'origine des carcinomes médullaires de la thyroïde)

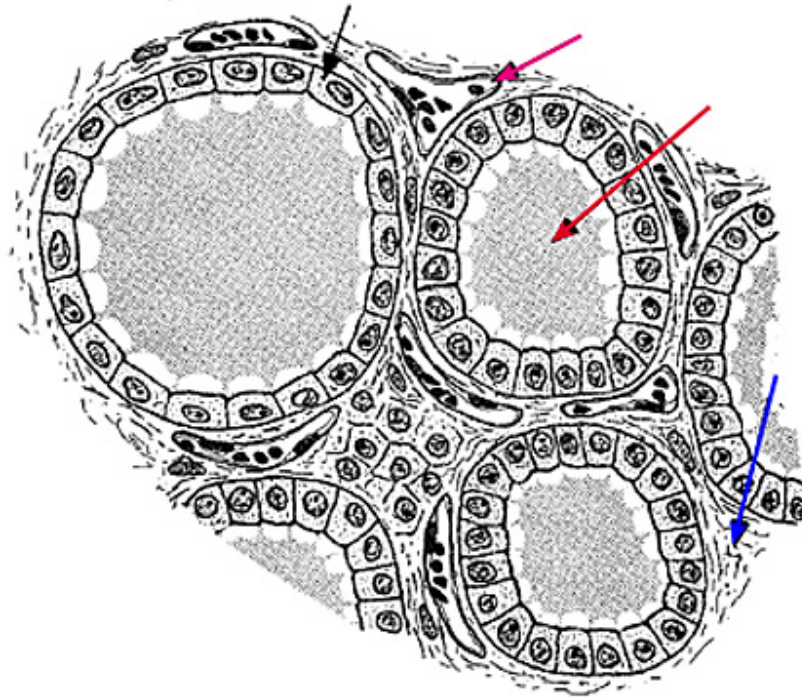


Figure 4 : Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde. [4]

Flèche bleue : le stroma conjonctivo-vasculaire
Flèche noire : un thyrocyte

Flèche rouge : la colloïde
Flèche mauve : un capillaire sanguin

1 – La cellule folliculaire :

Appelée aussi cellule vésiculaires ou thyrocyte, d'origine endodermique. Elle représente 99,9% du parenchyme thyroïdien total. Elle est responsable de la production d'hormones thyroïdiennes iodées : tri-iodothyronine (T3) et thyroxine (T4).

1-1 En microscopie optique :

Les cellules folliculaires montrent des variations de taille et de forme en rapport avec l'activité fonctionnelle de la glande. Le noyau est en position centrale dans les cellules au repos, parabasale dans les cellules actives. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse ou mottée.

Le cytoplasme est faiblement éosinophile.

Il existe une polarité nettement définie de cette cellule folliculaire : le pôle apical est orienté vers la colloïde alors que le pôle basal, reposant sur la membrane collagène, est en contact avec le réseau sanguin. [4]

1-2 En immunohistochimie :

La cellule folliculaire et la colloïde expriment : la Thyroglobuline, la T3 et la T4 ainsi que la peroxydase. La cellule folliculaire est aussi immunoréactive avec la kératine de faible poids moléculaire, l'antigène épithéliale de membrane et occasionnellement la vimentine. Il a aussi été mis en évidence des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone. [4]

1-3 En microscopie électronique :

Les cellules folliculaires sont disposées en une assise unique autour de la colloïde et reposent par leur pôle basal sur une membrane basale qui les sépare du stroma interstitiel. Le pôle apical est hérissé de multiples microvillosités émanant du cytoplasme et plongeant dans la colloïde. Les faces latérales sont pourvues de desmosomes et de systèmes de jonction maintenant le système de polarité. Le réticulome endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi, particulièrement développés, sont caractéristiques de ces cellules sécrétoires. [4]

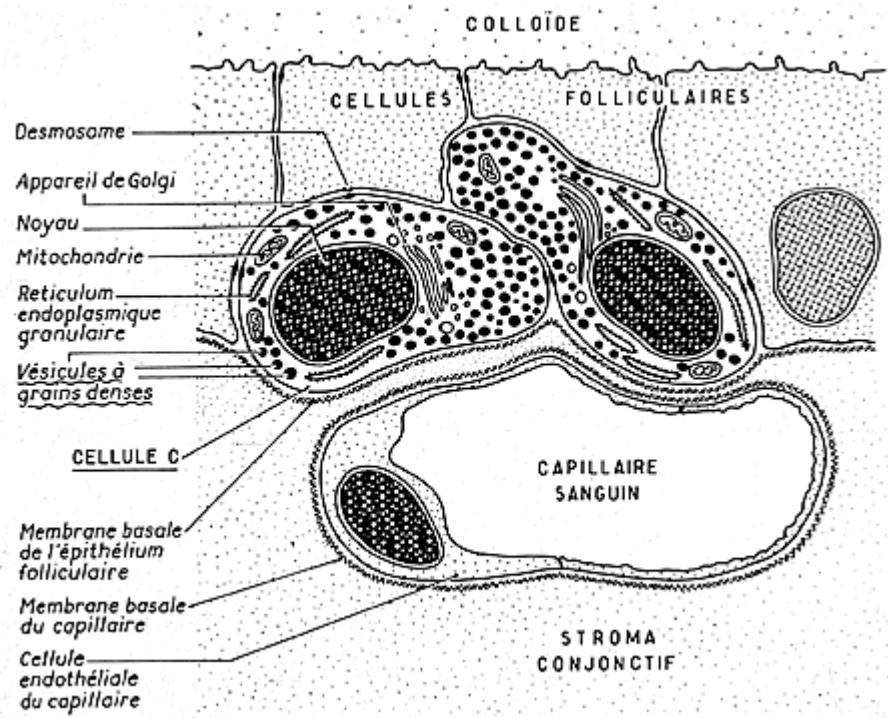


Figure 5 : Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde. [4]

2- Les cellules C :

Appelées aussi cellules parafolliculaires, cellules interstitielles ou cellules claires. Elles représentent moins de 0,1% du parenchyme thyroïdien. Elles proviennent du corps ultimobranchial d'où elles auraient migrées depuis la crête neurale. Elles sont situées préférentiellement à la partie postérolatérale de chaque lobe, à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen.

2-1 En microscopie optique :

Les cellules C sont difficiles à voir en technique standard : il s'agit d'éléments plus volumineux que les cellules folliculaires, comportant un cytoplasme clair, finement granuleux et un noyau central ovalaire.

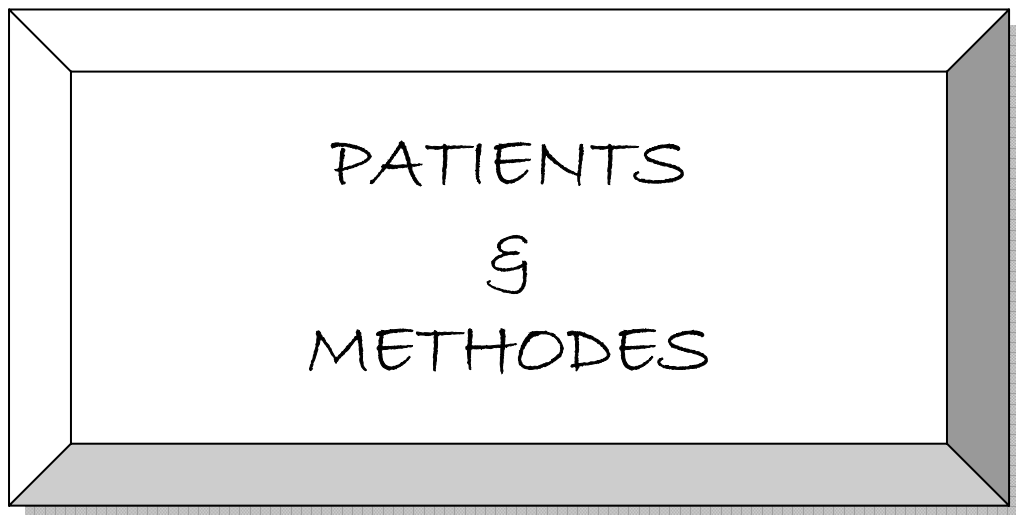
2-2 Techniques spéciales, histochimiques et immunohistochimiques :

Elles permettent, d'une part de mieux visualiser les cellules C, et d'autre part de mettre en évidence leurs caractéristiques de cellules neuroendocrines.

A la coloration de Grimélius : les cellules C ont un caractère argyrophile. En immunohistochimie, les cellules C sont constamment positives aux marqueurs neuroendocriniens généraux : chromogranine, synaptophysine, neuron-specific-enolase. En revanche elles sont négatives pour les protéines des neurofilaments. Sur le plan fonctionnel, elles sont positives avec les anticorps anticalcitonine. [4]

2-3 Microscopie électronique :

Toutes les cellules C sont situées à l'intérieur du follicule, les aspects parafolliculaires observés en microscopie optique sont dus à des incidences de coupe. Au sein du follicule, ces cellules ne sont jamais en contact avec la colloïde. [4]



I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech. Cette étude s'est étalée sur une période de 5 ans allant de janvier 2003 à décembre 2007.

II. Modalités de recrutement :

Durant cette période de 5 ans, 56 patients présentant un cancer thyroïdien ont été pris en charge au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Ces patients ont été opérés initialement au :

- Service d'oto-rhino-laryngologie du CHU Med IV de Marrakech
- service de chirurgie viscérale du CHU Med IV de Marrakech
- L'hôpital public provincial de Elkela
- et au niveau du secteur privé à Marrakech.

Le point commun entre ces patients était l'étude anatomopathologique et le suivi oncologique qui ont été assurés au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech.

En effet, l'étude anatomopathologique a été réalisée en totalité (cytologie thyroïdienne, biopsie de masse cervicale ou de métastases à distance, pièce de chirurgie initiale, pièce de totalisation et de curage) ou en partie au niveau du service d'anatomopathologie du CHU Med VI de Marrakech.

Nous avons adopté la classification de l'OMS (organisation mondiale de la santé) pour les cancers thyroïdiens dans sa dernière édition 2004 (voir l'annexe 1).

III. Critères d'inclusion et d'exclusion :

L'étude a intéressé tous les patients atteints de cancer thyroïdiens. Un seul critère d'exclusion a été établi : La métastase intrathyroïdienne d'un cancer à distance. Elle ne fait pas l'objet de notre travail étant extrêmement rare.

IV. Recueil des données :

Les différentes données ont été recueillies au niveau du :

- Service d'anatomopathologie du CHU Med VI de Marrakech: registres et comptes rendus anatomopathologiques.
- Service d'oto-rhino-laryngologie CHU Med VI de Marrakech : dossiers d'hospitalisations des patients.
- Service d'oncologie CHU Med VI de Marrakech : dossiers de suivi des patients.

Dans le cadre de notre étude, les patients ont été convoqués par appel téléphonique pour un examen ORL et général de control le 29-04-08 ainsi que pour déterminer le statut de survie :

- Patients vivants
- Décédés par cancer thyroïdien,
- Décédés d'une autre cause.

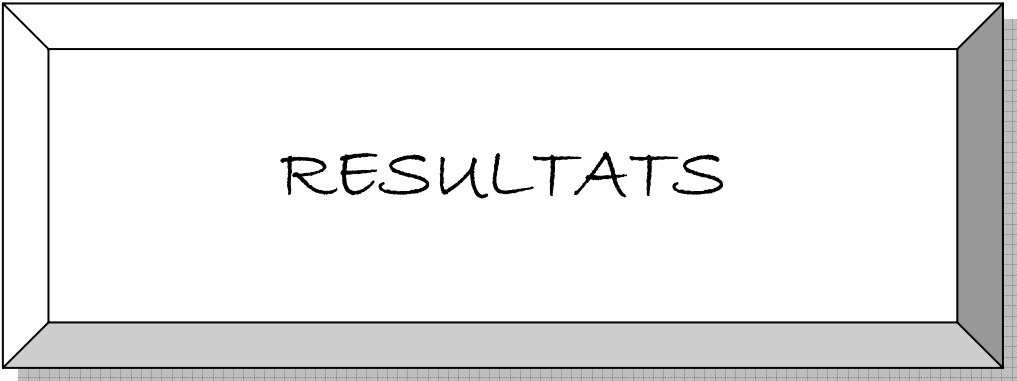
Les différents paramètres étudiés ont été notés sur des fiches d'exploitation (annexe 2) selon dix rubriques : Epidémiologie, antécédents personnels et familiaux, motif de consultation, examen clinique, bilan biologique, radiologie, cytologie, étude anatomopathologique, traitement et surveillance.

V. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel Epi-info. L'analyse statistique descriptive et bivariée a été réalisée au service d'épidémiologie de la faculté de médecine de Marrakech. Les variables quantitatives ont été décrites par les moyennes et les écarts-types. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages.

V. Considérations éthiques :

En ce qui concerne les considérations éthiques, le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations. Les patients convoqués pour un examen ORL et général ont bénéficié d'une consultation gratuite et d'une orientation pour un examen paraclinique ou un complément de traitement.



I. Etude épidémiologique :

1- Fréquence :

Notre étude a colligé 56 patients atteints de cancer thyroïdien. Le diagnostic a été porté au service d'anatomie pathologique entre janvier 2003 à décembre 2007 sur 729 pièces de thyroïdectomie. On peut en déduire une fréquence du cancer thyroïdien de 7,68% de toute la pathologie thyroïdienne opérée. Le tableau 1 illustre la répartition du cancer thyroïdien au sein de toute la pathologie thyroïdienne opérée durant la même période.

Tableau I: Répartition des cancers thyroïdiens parmi les pièces de thyroïdectomies analysées au service d'anatomie pathologique entre janvier 2003 à décembre 2007.

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage %
Cancer thyroïdien	56	7,68
Goitre nodulaire dystrophique	450	61,72
Goitre diffus	40	5,48
Adénome thyroïdien	119	16,32
Les thyroïdites	39	5,34
Maladie de basedow	10	1,37
Goitre basedowifié	8	1,09
Goitre dyshormonogénétique	7	0,96
Total	729	100%

2- Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 46, 87 ans ($\pm 15,57$) avec des extrêmes allant de 16 à 76 ans. La moyenne d'âge chez les femmes était de 45 ans et chez les hommes, elle était de 56 ans. La moyenne d'âge en fonction de chaque type anatomopathologique figure dans le tableau 2.

**Tableau II : Répartition des cancers thyroïdiens
en fonction de l'âge et du type anatomopathologique**

Type anatomopathologique	Nombre de cas	Moyenne d'âge	Extrêmes
Carcinome papillaire	35	41 ans	20 à 72 ans
Carcinome vésiculaire	13	49 ans	16 à 75 ans
Carcinome anaplasique	3	62 ans	47 à 70 ans
Carcinome insulaire	3	60 ans	44 à 70 ans
Carcinome médullaire	1	30 ans	-
Léiomyosarcome	1	76 ans	-

3- Répartition selon le sexe :

Parmi nos 56 patients, 46 étaient des femmes soit 82,1% et 10 étaient de sexe masculin soit 17,8 % (voir figure 6).

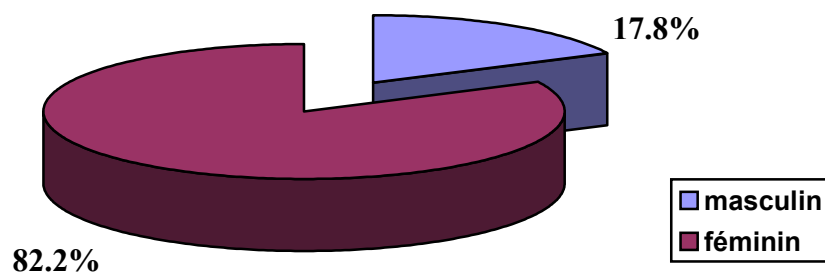


Figure 6 : Répartition des patients selon le sexe.

L'analyse bivariée des cancers thyroïdiens selon le sexe et le type anatomopathologique figure dans le tableau 3.

Tableau III : Répartition des cancers thyroïdiens en fonction du sexe et du type anatomopathologique.

	Carcinome papillaire	Carcinome vésiculaire	Carcinome anaplasique	Carcinome insulaire	Carcinome médullaire	léiomyosarcome
Femme	29	12	2	1	1	1
Homme	6	1	1	2	-	-

4- Origine géographique :

La majorité de nos patients étaient résidents à Marrakech (57,7 %), 25% étaient résidents à ELkelaa. Les autres patients venaient de Ouarzazate, Essaouira ou Safi. (figure7)

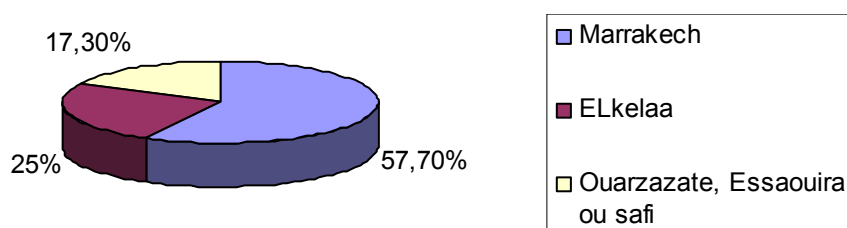


Figure7 : Répartition des patients selon leur origine géographique.

II- Etude clinique :

1- Antécédents des patients :

Les antécédents de nos patients étaient comme suite :

- Le goitre a été retrouvé dans 48,1 % des cas avec une durée d'évolution moyenne de 7ans.
 - Une hyperthyroïdie a été notée dans 3 cas (5,6%) dont un cas de maladie de Basedow et un cas de goitre basedowifié. La nature de l'hyperthyroïdie dans le troisième cas n'a pas été précisée dans le dossier.
-
-

- Un patient a présenté un carcinome colloïde du colon droit stade B diagnostiqué 3 ans avant la survenue du cancer thyroïdien.
- L'antécédent d'irradiation cervicale n'a été retrouvé chez aucun de nos patients.
- La notion de goitre dans la famille a été notée chez 16,7% des patients.
- Aucun cas de cancer thyroïdien familial n'a été noté.
- Deux patientes étaient enceintes respectivement de 7 et 17 semaines d'aménorrhée, au moment du diagnostic.

2- Motifs de consultation :

Les motifs de consultation ont été répartis comme suite :

- La perception d'un nodule thyroïdien soit solitaire (42,6%) soit proéminent au sein d'un goitre ancien (48,1%).
- La présence d'adénopathies cervicales a été rapportée par 8% des patients.
- Un syndrome compressif (dysphonie et/ou dyspnée) a été retrouvé dans 24,1 % des cas.
- Des symptômes en rapport avec une localisation métastatique ont été notés dans 16,7% des cas.

3- L'examen clinique a retrouvé :

- Un nodule thyroïdien solitaire chez 37,6% des patients. Sa localisation était lobaire droite dans 52% des cas, lobaire gauche dans 40% des cas, et isthmique dans 8% des cas. La taille clinique moyenne du nodule était de 3,73 cm (\pm 2,27). Le nodule était fixe au plan superficiel dans 10% des cas, fixe au plan profond dans 7,3%, et mobile dans 82,7 % restant. Le caractère douloureux a été retrouvé dans 21,8% des nodules. La consistance était de nature ferme le plus souvent (77,3%), dure dans 22,7% des cas.
-

- Un point important à souligner est le fait que le nodule retrouvé à l'examen clinique ne correspondait pas toujours au nodule tumoral. Un exemple illustratif était le nodule colloïde de 3 cm associé à un microcarcinome de 0,8cm.
- Le goitre multinodulaire a été retrouvé chez 53,1% des patients. On n'a pas noté de goitre homogène dans notre série.
- Les adénopathies cervicales ont été retrouvées à l'examen clinique chez 11,4 % de nos patients.
- La recherche de signes de dystyroidie clinique a retrouvée une hyperthyroïdie chez 11,5% des patients, et des signes en faveur de l'hypothyroïdie dans 5,8% des cas.
- Les patients admis au stade de métastases révélant le primitif thyroïdien ont été au nombre de 9. Les signes fonctionnels étaient en rapports avec des localisations osseuses, pulmonaires et cérébrales.



Figure 8 : Goitre multinodulaire chez une patiente âgée de 36 ans.

III. Exploration paraclinique :

- Les dosages biologiques de la TSH ultrasensible \pm T3 et T4 ont révélé 2 cas d'hypothyroïdie (4%) et 6 cas d'hyperthyroïdie (11,5%). Le statut hormonal thyroïdien n'a été précisé dans le dossier chez 7 patients. Les autres des patients étaient en euthyroidie.
-

- L'échographie cervicale a été réalisée chez tous nos patients. Elle a révélé un goitre hétérogène multinodulaire dans 61% des cas, des nodules isolés dans 39% des cas. La taille moyenne du nodule le plus volumineux a été estimée à 4 cm ($\pm 4,26$ cm). L'échographie a révélé des adénopathies dans 16,2% des cas. Les détails de l'analyse échographiques ne figuraient que rarement dans le dossier, le plus souvent on se contentait de noter la conclusion échographique.
- La radiographie pulmonaire a été systématiquement réalisée chez les patients en tant que bilan préopératoire et bilan d'extension. Elle a révélé des métastases pulmonaires chez 16% de nos patients.
- La scintigraphie thyroïdienne préopératoire a été réalisée dans 9 cas (18%) pris en charge avant 2005. Elle a révélé des nodules froids.
- La cytoponction à l'aiguille fine n'a été réalisée que chez 5 de nos patients soit 8,92 % des cas ; En tout cas c'est ce qui était retrouvé au niveau des dossiers. Elle a conclut à un carcinome papillaire dans 3 cas. Un cas a été déclaré suspect et le dernier cas bénin (faux négatif). L'étude anatomopathologique standard a redressé le diagnostic en mettant en évidence un carcinome vésiculaire dans les deux cas.
- Le reste des explorations paracliniques était orienté par le contexte clinique :
 - TDM cervicothoracique en cas d'extension locorégionale manifeste,
 - TDM cérébrale en cas de suspicion de métastase cérébrale,
 - échographie abdominale révélant des nodules hépatiques dans 3 cas,
 - TDM dorsolombaire en cas de métastases rachidiennes

IV. Etude anatomopathologique :

1- Examen extemporané :

L'examen extemporané a été réalisé chez 5 patients, soit dans 8,92% des cas.

Il a conclu à un carcinome papillaire dans 3 cas. Il a été faussement négatif dans 2 cas où l'examen standard a révélé un carcinome papillaire dans un cas et un carcinome vésiculaire dans l'autre cas. Il faudrait signaler la difficulté de réaliser cet examen dans notre contexte puisque le service d'oto-rhino-laryngologie se trouve dans une structure hospitalière éloignée du service d'anatomie pathologique.

2- Etude anatomopathologique standard :

2-1 Matériel d'étude :

- 5 pièces de thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire.
- 20 pièces de thyroïdectomie totale ou subtotale sans curage ganglionnaire.
- 20 pièces de loboisthmectomie complétée par une totalisation sans curage dans 17 cas.
- 6 biopsies thyroïdiennes ou réduction tumorale.
- 5 cas de biopsie ou exérèse de métastase inaugurale.

2-2 Etude macroscopique :

- Les pièces de thyroïdectomie n'étaient que rarement orientées.
 - Le poids moyen des pièces de thyroïdectomies était de 65 g.
 - La capsule thyroïdienne était franchie dans 22,2% des cas.
 - La multifocalité a été retrouvée dans 17,7 % des cas essentiellement pour le carcinome papillaire.
 - La taille du néoplasme variait entre 5mm et 8 cm avec une moyenne de 24,37mm.
 - La tumeur était encapsulée dans 84,3%.
 - La capsule tumorale était envahie dans 72,7% des cas.
 - Le nodule réalisait un aspect charnu blanchâtre dans 87% des cas.
-
-

2-3 Répartition des tumeurs selon le type anatomopathologique :

- 35 carcinomes papillaires soit 62,5% dont :
 - 6 microcarcinomes papillaires. [figures 9 et 10]
 - 20 carcinomes papillaires classiques. [figures 11 et 12]
 - 6 carcinomes papillaires de forme vésiculaire. [figure 14]
 - 3 carcinomes papillaires à cellules oxyphiles
- 13 carcinomes vésiculaires soit 23,2% dont :
 - 9 carcinomes vésiculaires largement invasifs. [figure 15]
 - 2 carcinomes vésiculaires à invasion minime. [figure 16]
 - 2 carcinomes vésiculaires à cellules oxyphiles
- 3 carcinomes anaplasiques soit 5,3% . [figures 19 et 20]
- 3 carcinomes insulaires soit 5,3%. [figures 17 et 18]
- 1 carcinome médullaire
- 1 leiomyosarcome

2-4 Le statut ganglionnaire

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez uniquement 5 patients tous présentant un carcinome papillaire soit dans 8,92% de tous les cancers thyroïdiens et 14,28% des carcinomes papillaires.

Il a ramené 6 à 10 ganglions sans préciser le compartiment intéressé. Il a été positif dans les 5 cas.

Les indications de ces curages ganglionnaires n'ont pas été précisées dans les dossiers des patients.

La patiente présentant un carcinome médullaire n'a pas bénéficié d'un curage ganglionnaire.

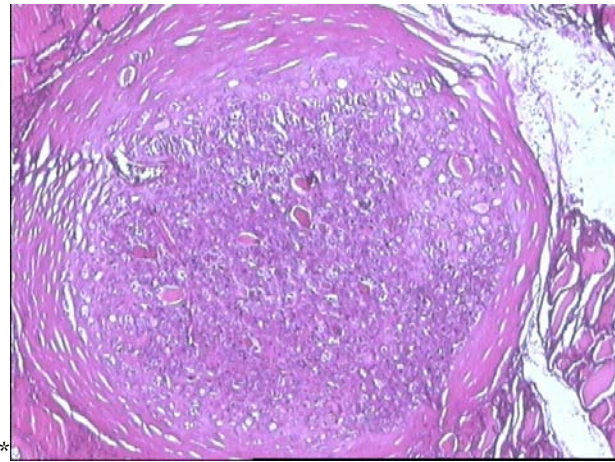


Figure9 : [G×40 HE]. Prolifération carcinomateuse bien limitée encapsulée de taille inférieure à 1 cm.
Diagnostic : microcarcinome papillaire.

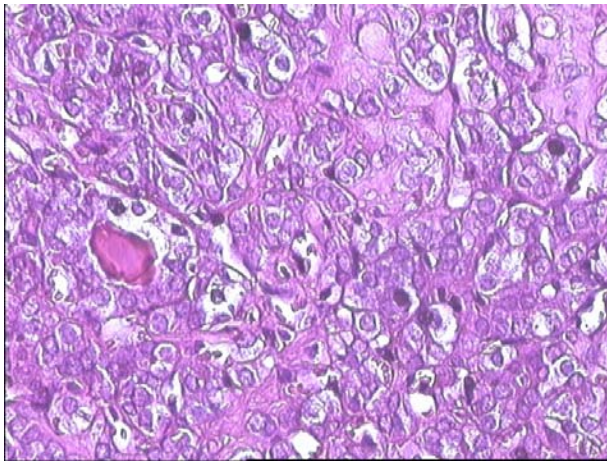


Figure10 : [G×200 HE]. Prolifération de cellules tumorales avec des noyaux munis d'atypies du carcinome papillaire, à type de rainure et d' images en verre dépoli.
Diagnostic: microcarcinome papillaire.

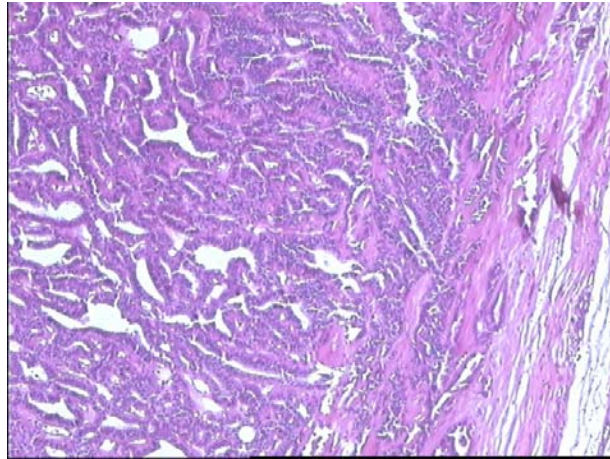


Figure 11: [G×100 HE]. Prolifération carcinomateuse agencée en papilles et en tubes.
Diagnostic : carcinome papillaire

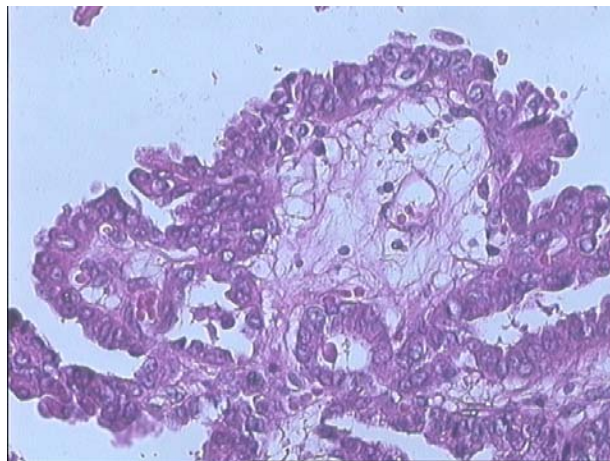


Figure 12 : [G×200 HE]. Prolifération de cellules carcinomateuses agencées en papilles.
Diagnostic : carcinome papillaire.

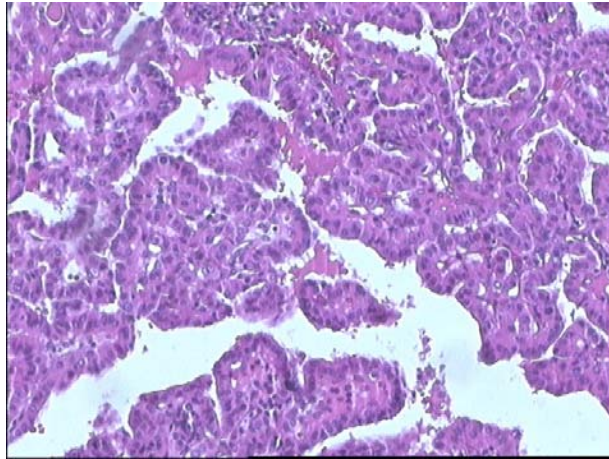


Figure 13 : [G×100 HE]. Prolifération de cellules carcinomateuses de type cylindriques hautes.
Diagnostic : carcinome papillaire, variante à cellules cylindriques hautes.

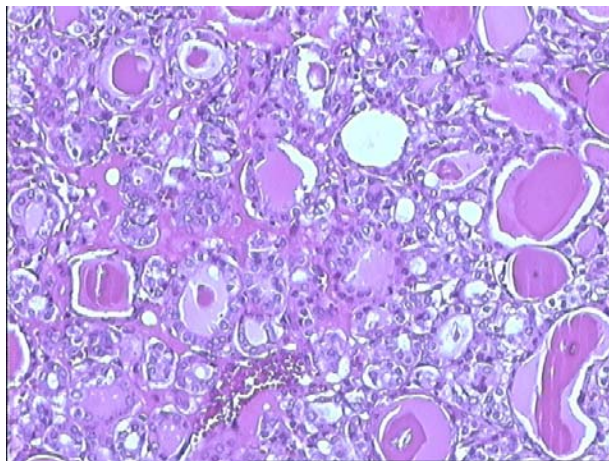


Figure 14: [G×200 HE]. Prolifération de cellules carcinomateuses agencées en vésicules de taille variable. Les cellules sont munies d'atypies nucléaires à type de rainures et d'images en verre dépoli.
Diagnostic : carcinome papillaire, variante vésiculaire.

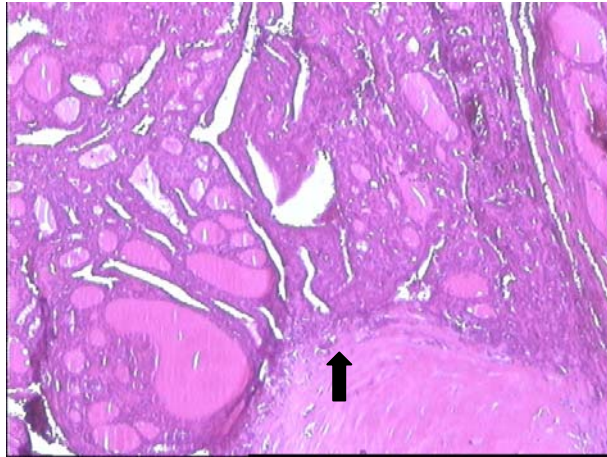


Figure 15: [G×40 HE]. Prolifération carcinomateuse agencée en vésicules de taille variable entourées par une capsule épaisse hyalinisée.
Diagnostic : carcinome vésiculaire.

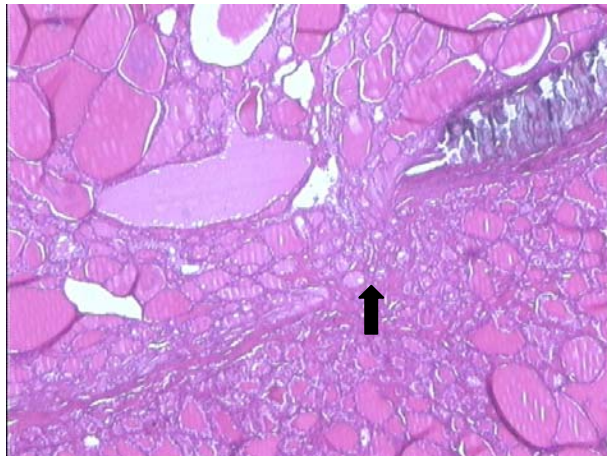


Figure 16: [G×40 HE]. Prolifération carcinomateuse agencée en vésicules de taille variable.
Diagnostic : carcinome vésiculaire à invasion minime.

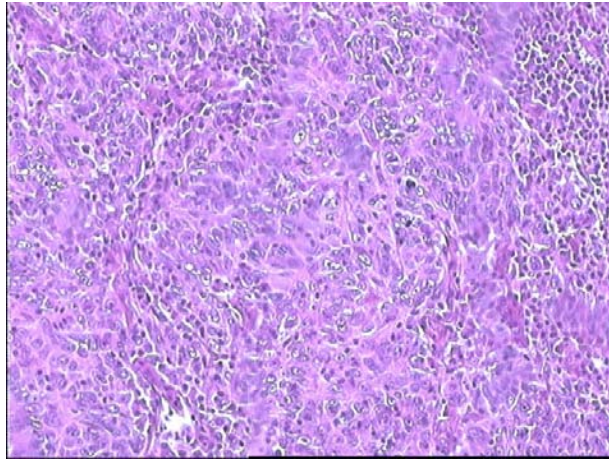


Figure 17 : [G×100 HE]. Prolifération carcinomateuse agencée en îlots et en lobules.
Diagnostic : carcinome insulaire

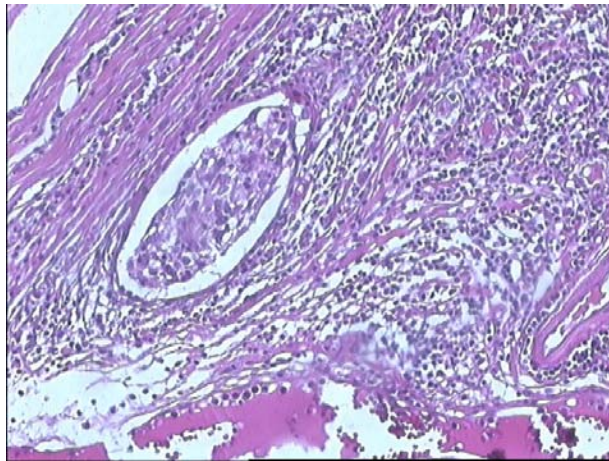


Figure 18 : [G×100 HE]. Présence d'embolus vasculaires au sein
d'une prolifération carcinomateuse.
Diagnostic : carcinome insulaire.

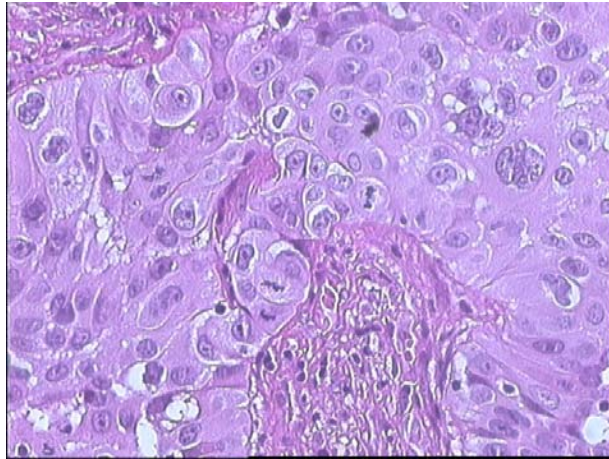


Figure 19: [G×200 HE]. Prolifération carcinomateuse avec un index mitotique élevé et des atypies nucléaires manifestes.

Diagnostic : Carcinome anaplasique.

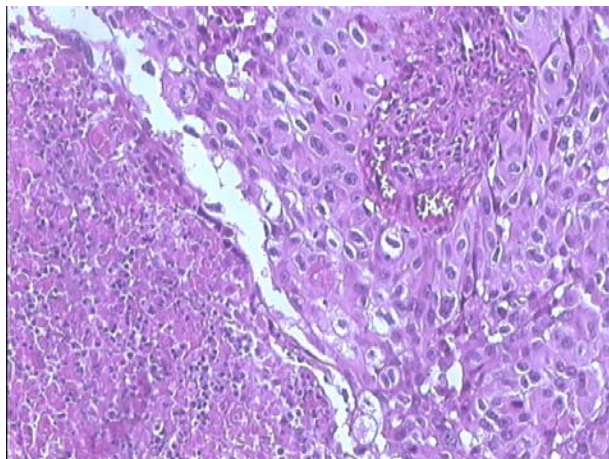


Figure 20: [G×100 HE].
Prolifération carcinomateuse faite de cellules pléomorphes.
Diagnostic : Carcinome anaplasique.

V. Traitement :

1- Chirurgie :

Dans tous les cas, les taux préopératoires de T3, T4 libre et de la TSH étaient normaux. Tous les patients devaient être opérés en euthyroïdie.

La chirurgie thyroïdienne initiale a été réalisée dans 45 cas.

- Elle a consisté en une thyroïdectomie totale ou subtotale avec curage ganglionnaire d'emblé chez 5 patients .
- Une thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire a été effectuée chez 20 patients.
- Vingt patients ont bénéficié d'une loboishmectomie simple avec totalisation chirurgicale ultérieure chez 17 patients après résultats anatomopathologiques confirmant le diagnostic de malignité. Les trois autres patients n'ont pas bénéficié d'une totalisation chirurgicale puisqu'ils étaient perdus de vue. Il s'agissait de 2 carcinomes vésiculaires et d'un carcinome papillaire.
- Six patients ont bénéficié d'une simple biopsie ou réduction tumorale après que l'exploration chirurgicale ait trouvé une importante extension locale. Il s'agissait de 3 carcinomes anaplasiques, deux carcinomes insulaires et un léiomiosarcome.

Le tableau 4 regroupe les différents actes chirurgicaux sur la thyroïde chez 51 patients. Pour les 5 autres patients restants, le diagnostic anatomopathologique a été porté sur la biopsie ou exérèse de la métastase extrathyroïdienne inaugurale.

Tableau IV: Répartition des différents gestes chirurgicaux sur la thyroïde.

Geste chirurgical thyroïdien	Nombre de cas
Thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire	5
Thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire	20
Loboisthmectomie puis totalisation sans curage ganglionnaire	17
Loboisthmectomie sans totalisation (perdu de vue)	3
Réduction tumorale ou simple biopsie	6

Dans toutes les interventions de thyroïdectomie, le chirurgien disséquait le nerf récurrent et identifiait les parathyroïdes afin de les préserver avec leur vascularisation.

Les complications postchirurgicales n'ont pas été retrouvées au niveau des dossiers hormis un cas d'hypoparathyroïdie avec hypocalcémie révélée par une crise de tétanie.

2- Irathérapie :

L'irathérapie a été prescrite chez les patients présentant un carcinome thyroïdien différencié (papillaire ou vésiculaire) avec des facteurs pronostic péjoratifs.

Elle a été prescrite chez 38 patients, mais a été réalisée chez uniquement 25 patients. Les autres patients attendaient leur rendez-vous ou bien étaient perdus de vue.

Les patients présentant des carcinomes thyroïdiens peu différenciés (insulaires) n'ont pas bénéficié de l'irathérapie puisqu'ils étaient admis à des stades avancés (2cas) ou étaient perdu de vue (1cas).

3- Chimiothérapie :

La chimiothérapie a été indiquée en cas de carcinome anaplasique , de carcinome insulaire, léiomyosarcome et carcinome papillaire avec extension locale et métastases à

distance : au total elle a été réalisée chez neuf patients selon des protocoles qui figurent dans le tableau 5.

Tableau V : Les différents protocoles de chimiothérapie réalisés chez les patients atteints de cancer thyroïdien.

Type anatomopathologique	Nombre de cas	Protocoles de chimiothérapie
Carcinome papillaire	3	Ectrapide, cisplatine
		Doxorubicine, cisplatine
		Doxorubicine, cisplatine
Carcinome anaplasique	3	Epirubicine, cisplatine
		Doxorubicine, cisplatine
		Epirubicine, cisplatine
Carcinome insulaire	2	Cisplatine, cyclophosphamide
		Doxorubicine, 5FU, cisplatine
léiomyosarcome	1	Cyclophosphamide, cisplatine, doxorubicine, carboplatine

4- Radiothérapie :

La radiothérapie externe a été indiquée chez 9 patients :

- ✓ Cinq patients présentant un carcinome vésiculaire ont bénéficié d'une radiothérapie seule ou en complément du radio-iodé, dans le but de traiter les métastases osseuses inopérables.
- ✓ Un patient présentant un carcinome anaplasique a bénéficié d'une radiothérapie externe pour le traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses.
- ✓ Une patiente présentant un carcinome insulaire, et une patiente présentant un léiomyosarcome ont bénéficiées d'une radiothérapie cervicale décompressive .
- ✓ La patiente présentant un carcinome médullaire de la thyroïde a été traitée par radiothérapie cervicale après thyroïdectomie.

5- Hormonothérapie :

L'opothérapie a été prescrite systématiquement en cas de thyroïdectomie totale ou subtotale soit chez 45 patients. Elle a été prescrite à dose frénatrice en cas de carcinome thyroïdien différencié de souche vésiculaire (carcinome papillaire ou vésiculaire) , et à dose substitutive dans les autres cas de thyroïdectomie. Elle reposait sur la prise de L-thyroxine (LT4) : environ 150 microgrammes par jour. Le traitement était débuté dès le lendemain de la chirurgie. Son efficacité était contrôlée par un dosage de TSH 4 semaines après le début du traitement. Le niveau de freination était défini en fonction des critères de gravité du cancer. Lorsque le traitement était simplement substitutif, la TSH était dans les valeurs inférieures de la normale.

VI. Pronostic et survie :

1- Classification TNM et stade :

L'étude anatomopathologique et les résultats du bilan paraclinique nous ont permis de classer nos patients selon la nouvelle classification pTNM 2002 et de définir ainsi le stade selon le « stage grouping » de l'AJCC (American joint commission on cancer). (annexe 3).

Toutes catégories anatomopathologiques confondues :

- 41,07% des patients ont été classés stade I
- 8,92% étaient classés stade II
- 12,5% étaient classés stade III
- et 37,5% étaient classés stade IV.

Le tableau 6 illustre en détail la répartition des stades en fonction de chaque type anatomopathologique.

**Tableau VI: Stadification des patients en fonction du « stage grouping » de l’AJCC
(American joint commission on cancer). (OMS 2004)**

		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV			total
					IVa	IVb	IVc	
Carcinome papillaire	Microcarcinome	6	-	-	-	-	-	6
	forme vésiculaire	6	-					6
	à cellules oxyphiles	-	2				1	3
	Classique	8	3	5	2	2		20
Carcinome vésiculaire	à invasion minime	2	-	-	-	-	-	2
	Largelement invasif	-	-	1	-	-	8	9
	à cellules oxyphiles	1	-	-	1	-	-	2
Carcinome anaplasique		-	-	-	-	-	3	3
Carcinome insulaire		-	-	-	-	-	3	3
Carcinome médullaire		-	-	1	-	-	-	1
Léiomyosarcome		-	-	-	-	1	-	1
Total		23	5	7	3	3	15	56
					21			

2- Survie :

Le statut de survie a été défini comme suite :

- Patient vivant
- Patient décédé de cancer thyroïdien
- Patient décédé d’une autre cause
- Patient perdu de vue

Les données ont été recueillies au niveau des dossiers de suivi en consultation d’oncologie, et par appel téléphonique lorsque les patients étaient joignables en avril 2008 (87%).

Les cancers thyroïdiens

Parmi les 35 patients présentant un carcinome papillaire, 19 sont en vie et suivent encore leur consultation de control. Seize patients sont perdus de vie ou bénéficient de surveillance dans d'autres centres d'oncologie, on n'a pas pu les joindre pour enquérir de leur état de santé.

Parmi les 13 patients présentant un carcinome vésiculaire, 6 sont décédés suite à des métastases cérébrales, pulmonaires et osseuses. Cinq patients sont vivants et 2 sont perdus de vue.

La patiente présentant le carcinome médullaire est suivie au CHU de casablanca et on n'a pas pu avoir de renseignement sur l'évolution de son état de santé.

Les 3 patients qui avaient présenté un cancer anaplasique sont décédés en 2 à 5 mois suivant le diagnostic par extension local du cancer.

Un patient atteint de carcinome insulaire est décédé de son cancer. Les deux autres patients présentant le carcinome insulaire ont été perdu de vue après une mauvaise réponse à la chimiothérapie et une altération de l'état général.

La patiente ayant présenté un leiomyosarcome est décédée suite à l'extension locale de son cancer. Le tableau 7 regroupe ces différentes données.

Tableau VII : Statut de survie des patients jusqu'à avril 2008.

Type anatomopathologique	Nombre de cas	Patients vivants	décédés de cancer thyroïdien	Décédés d'une autre cause	Perdu de vue
Carcinome papillaire	35	19			16
Carcinome vésiculaire	13	5	6		2
Carcinome anaplasique	3		3		
Carcinome insulaire	3		1		2
Carcinome medullaire	1	1			
léiomyosarcome	1		1		

La durée moyenne de suivi de nos patients était de 47,5 mois, avec un taux de perdus de vue de 35 ,7 %.

VII. Surveillance :

La surveillance des patients présentant un cancer thyroïdien a été effectuée chez 36 patients (64%). Les autres patients étaient décédés ou perdus de vue. Elle a intéressé les patients présentant des carcinomes thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire (CP et CV). La patiente présentant un carcinome médullaire est suivie au CHU de casablanca. Les patients atteints de carcinomes anaplasiques, insulaires et léiomyosarcome étaient décédés ou perdu de vue.

Cette surveillance s'est basée sur :

1- L'Examen clinique :

- ✓ De la loge thyroïdienne : la vacuité a été notée chez 72,5% des patients
- ✓ La recherche d'adénopathies cervicales : retrouvées chez 30,8% des patients
- ✓ La dysphonie a été notée chez 18,9% des patients
- ✓ La laryngoscopie indirecte réalisée chez 17 patients a retrouvé 3 cas de paralysie des cordes vocales unilatérales.

2- Dosage biologique :

- ✓ Dosage de la thyroglobuline sous stimulation (arrêt de LT4)
- ✓ Dosage de la TSH pour control du degré de freination

3- L'échographie cervicale de contrôle

L'échographie cervicale de contrôle été réalisée chez 15 patients. Elle a objectivé des signes de récidence locorégionale chez 3 patients.

4- La radiographie pulmonaire

Elle a été réalisée chez 21 patients. Elle a retrouvé des métastases pulmonaires dans 14,3% des cas.

5- La scintigraphie corps entier à l'iode 131 à dose diagnostique

La scintigraphie corps entier à l'iode 131 à dose diagnostique a été indiquée chez 37 patients et a été réalisée chez 27 patients. Elle a objectivé un reliquat thyroïdien dans 96,3% des cas et des métastases dans 11,5% des cas.

6- La scintigraphie corps entier à l'iode 131 à dose thérapeutique

Elle a été réalisée chez 18 patients. Elle a objectivé un reliquat thyroïdien dans 28% des cas. Les métastases ont été retrouvées dans 18,8% des cas.

7- La tomodensitométrie cervicale

La tomodensitométrie cervicale a été réalisée au cours de la surveillance chez 5 patients pour objectiver le degré d'extension locorégionale.

8- La cytoponction de la loge thyroïdienne

La cytoponction de la loge thyroïdienne n'a pas été réalisée au cours de la surveillance chez aucun patient.

La patiente présentant un carcinome médullaire a été suivie au CHU de Casablanca. Elle a présenté une adénopathie cervicale dont la biopsie exérèse s'est révélée négative. On ne sait si elle a bénéficié d'une enquête familiale pour le dépistage d'une forme familiale du carcinome médullaire.

VIII. Complications évolutives :

La surveillance de nos patients a permis de détecter la survenue de métastases et de récidives locorégionales.

Métastases à distance:

- Parmi les 13 patients présentant un carcinome vésiculaire, 8 patients (soit 61,5%) ont présenté au bilan d'extension des métastases de localisations diverses:
 - Localisations osseuses chez les 8 patients : rachis, fémur avec fracture pathologique, crâne et mandibule.
 - Localisations pulmonaires chez 5 patients
 - localisations cérébrales chez 3 patients
 - Un cas d'exophtalmie tumorale.

- Deux patients présentant un carcinome papillaire ont développé des métastases osseuses et pulmonaires, soient 5,71% des patients atteints de carcinome papillaire.

- Tous les patients présentant des carcinomes anaplasiques ou insulaires avaient au moment du diagnostic des métastases à distance :
 - localisation pulmonaire chez 3 patients
 - localisation rachidienne chez 2 patients
 - et nodules hépatiques chez 2 patients

Récidive locorégionale :

Elle a été notée chez trois patients présentant un carcinome papillaire traité par thyroïdectomie sans curage ganglionnaire.



Figure 21 : Radiographie pulmonaire de face objectivant des métastases pulmonaires en lâcher de ballon chez une patiente âgée de 38 ans présentant un carcinome thyroïdien de type vésiculaire.



Figure 22 : Radiographie pulmonaire de face objectivant des métastases pulmonaires micronodulaires bilatérales chez une patiente âgée de 47 ans présentant un carcinome thyroïdien anaplasique.



Figure 23 : Radiographie standard du bassin de face objectivant une métastase osseuse lytique sacrée et iliaque droite chez une patiente âgée de 31 ans présentant un carcinome thyroïdien vésiculaire.



Figure 24: Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtrage partie molle objectivant la métastase osseuse nécrosée de l'hémibassin droit chez la même patiente. (figure23)

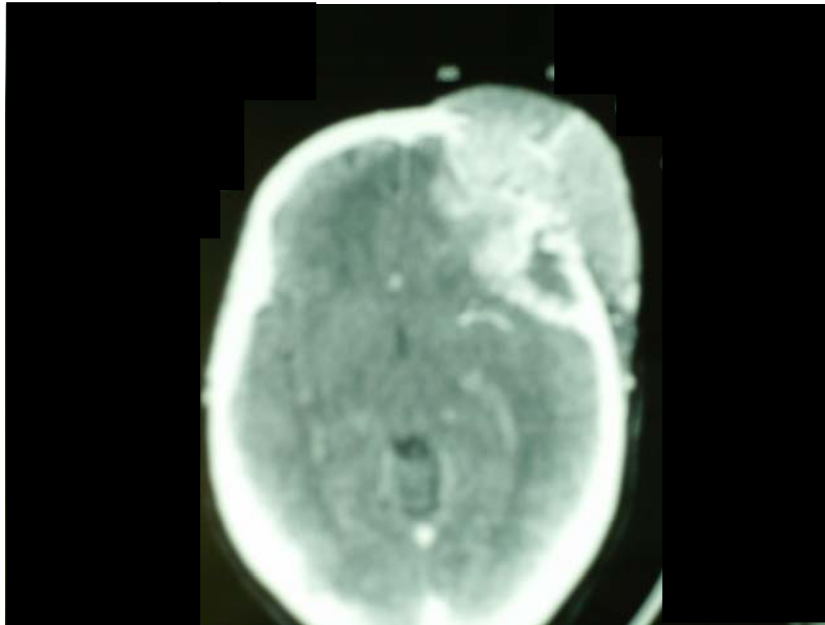


Figure 25: coupe tomodensitométrique cérébrale axiale objectivant une métastase osseuse frontale lytique avec composante endo et exocrânienne, inaugurale d'un carcinome thyroïdien vésiculaire chez une patiente âgée de 56 ans.

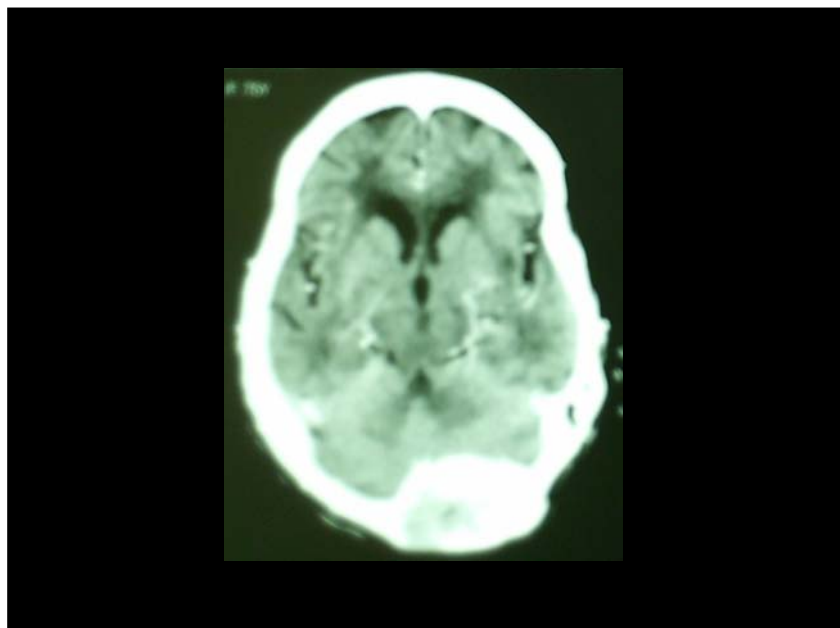


Figure 26: Coupe tomodensitométrique cérébrale représentant une métastase osseuse occipitale révélant un carcinome thyroïdien vésiculaire chez une patiente âgée de 76 ans.



Figure 27 : Coupe tomodensitométrique coronale objectivant une atteinte mandibulaire métastatique chez une patiente âgée de 60 présentant un carcinome thyroïdien papillaire.

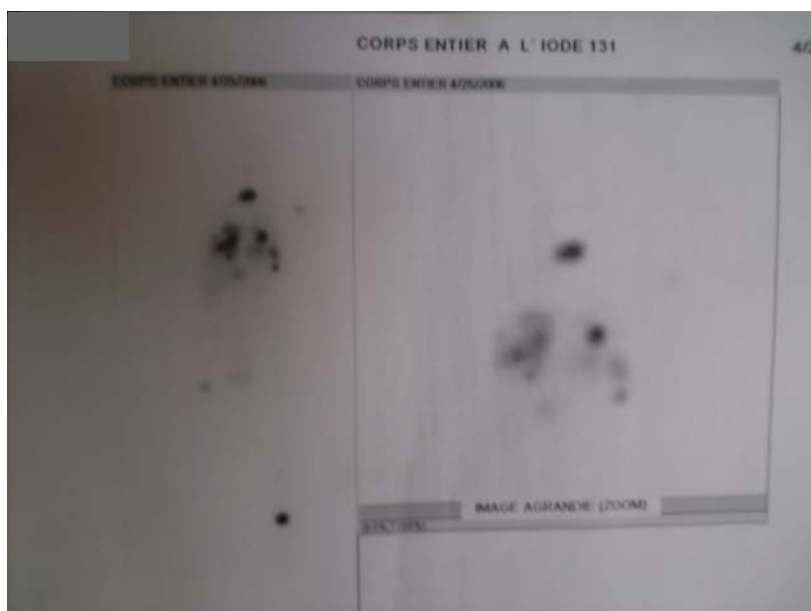
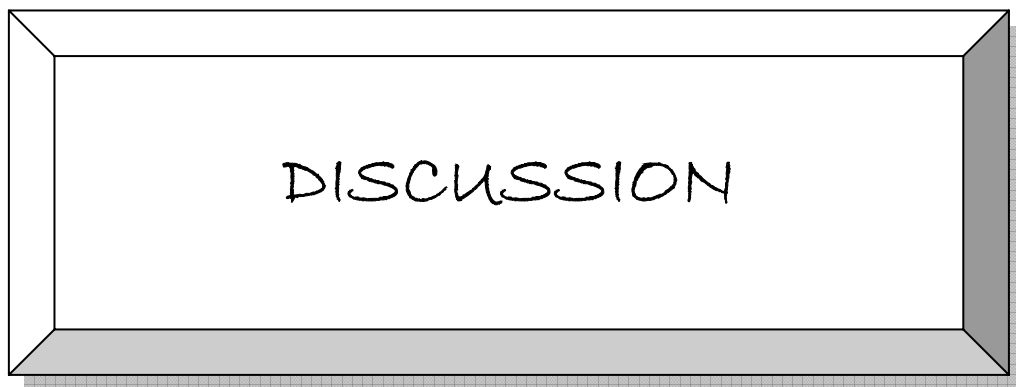


Figure 28 : Scintigraphie corps entier à l'iode 131 : métastases pulmonaires chez une patiente âgée de 48 ans présentant un carcinome thyroïdien papillaire.



I. Etude épidémiologique :

1- Fréquence :

Le cancer de la thyroïde est une tumeur rare puisqu'elle représente 1% de toutes les tumeurs malignes. Cependant, elle constitue la tumeur endocrine la plus fréquente. L'incidence par 100.000 habitants varie entre 0,8 et 5 chez l'homme et entre 1,9 et 19,4 chez la femme dans les pays développés. [1, 5,9].

Cette incidence est en augmentation dans la plupart des pays depuis les années 1970 en parallèle à une diminution de la mortalité par ce cancer [1, 10,11]. Ces changements sont expliqués essentiellement par le développement des moyens diagnostiques et l'amélioration des thérapeutiques proposées [1,10].

La fréquence du cancer parmi toute la pathologie thyroïdienne est faible. Elle varie entre 12 et 16% selon les séries de thyroïdectomie. Notre série rapporte une fréquence de 7,68% de cancer parmi toute la pathologie thyroïdienne opérée ce qui est parallèle au 7,56 % du rapport de la Société Française d'ORL [6] mais reste inférieure aux fréquences rapportées par d'autres équipes. Voir tableau8 ci-dessous.

Tableau VIII : Fréquence du cancer thyroïdien parmi la pathologie thyroïdienne opérée.

Auteurs	Série de thyroïdectomies	Fréquence de malignité
L. Castillo [6] France	366	12,8 %
J.C. Alvarez [7] Espagne	614	13,3 %
M. Detsouli [8] Casablanca	548	16,42 %
Notre série	729	7,68 %

2- Répartition selon le sexe :

Le cancer de la thyroïde survient avec prédilection chez la femme. Le sex-ratio femme/homme varie entre 3 et 6 [1,11,12,15,16]. Cette prédominance féminine est évaluée dans notre série à 82,14% soit un sex-ratio F/H de 4,6. La pathogénie de cette prédilection féminine est encore mal élucidée. Plusieurs études suggèrent une implication du taux d'oestrogène circulant dans la pathologie thyroïdienne proliférative. [13, 14,1]

Cette différence selon le sexe devient moins prononcée aux âges extrêmes. [1]

3- Répartition selon l'âge :

Le cancer thyroïdien survient avec prédilection chez l'adulte de 40 à 60 ans et il est rare chez l'enfant. [1,17]

La moyenne d'âge au moment du diagnostic se situe entre 40 et 50 ans pour le carcinome papillaire. Elle est de 50 ans pour le carcinome vésiculaire et médullaire. Les carcinomes peu différencié et indifférencié surviennent au-delà de 60 ans [1,5].

En effet, dans notre série, la moyenne d'âge était de 46 ans (\pm 15 ans), avec des extrêmes allant de 17 à 76 ans. La répartition selon l'âge et le type histologique dans notre série rejoint les données de la littérature précitées.

4- Facteurs de risque des cancers thyroïdiens :

4-1 Radiations ionisantes :

Parmi les principaux facteurs de risque invoqués dans les études épidémiologiques, seules les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance semblent avoir une responsabilité clairement établie dans la survenue du cancer thyroïdien [18] .Les cas ukrainiens et biélorusses survenus secondairement à l'accident de Tchernobyl en sont une illustration dramatique. [19,20]

Le risque relatif est proportionnellement lié à la dose d'exposition et inversement proportionnel à l'âge. [19,20]

Les sources de cette irradiation sont :

- Les accidents de centrale nucléaire (Tchernobyl 1986) : source d'une irradiation externe par proximité de sources radioactives, et d'une irradiation interne par consommation d'aliments contaminés.
- Les bombardements nucléaires : Hiroshima et Nagasaki.
- La radiothérapie pour lésions bénignes (ex : hypertrophie thymique) ou malignes : une dose de 1 Gy délivrée dans l'enfance augmente d'un facteur 8 le risque de cancer de la thyroïde.[10]
- L'iode 131 à visée diagnostique ou thérapeutique chez l'adulte conduisant à des doses de l'ordre de 0,5 et 100 Gy respectivement, n'augmente pas le risque de cancer de la thyroïde.[18,10]

Ces carcinomes thyroïdiens radio-induits sont dans plus de 95% de type papillaire, avec métastases ganglionnaires cervicales dans 90% des cas, et pulmonaires dans 30% des cas.[10,1]

Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas d'antécédents d'irradiation cervicale.

4-2 Prédisposition génétique :

Les formes familiales de carcinome thyroïdien médullaire (25% des cas) sont bien décrites dans le cadre de néoplasies endocriniennes multiples NEM2a ou NEM2b ou en dehors de NEM. Presque toutes ces formes présente une mutation de l'oncogène RET. [21,22]

Le tableau 9 présente les différentes manifestations cliniques rencontrées lors des néoplasies endocriniennes multiples.

**Tableau IX: Variantes phénotypiques
des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) [36]**

PHENOTYPE	Manifestation Cliniques	
NEM2A (60%)	Cancer médullaire de la Thyroïde (CMT)	100%
	Pheochromocytome	8-60%
	Hyperparathyroïdie	5-20%
	Notalgia	
NEM2B (5%)	CMT	100%
	Pheochromocytome	50%
	Morphotype Marfanoïde	
	Ganglioneuromatose Cutanée , sous-muqueuse et digestive	
FCMT (35%)	CMT	100%

Les cancers thyroïdiens

En revanche, le cancer papillaire est le plus souvent sporadique, mais des formes familiales ont également été décrites. Ces formes concerneraient 3 à 5 % des carcinomes papillaires de la thyroïde. Le mode de transmission est autosomique dominant avec pénétrance variable [23,10].

Certains syndromes héréditaires peuvent s'accompagner de formes familiales de cancers thyroïdiens différenciés [24, 10,1]. Le tableau 10 rapporte les principales caractéristiques de ces syndromes.

Tableau X: Syndromes héréditaires s'accompagnant de carcinome thyroïdien[10]

Syndrome familial	Manifestations	Tumeur thyroïdienne	Gène/ localisation chromosomique
Polypose colique familiale	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, tumeurs du sein	Adénome, goitre Cancer folliculaire	PTEN/10Q22-23
Complexe de Carney	Taches cutanées, myxomes, Schwannomes, hypercorticisme, adénome hypophysaire, tumeur testiculaire.	Adénome Cancer thyroïdien folliculaire	2p16, 17q23

Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas de cancer thyroïdien familial.

La patiente qui présente un carcinome médullaire a été suivie au CHU de casablanca et on ne peut affirmer s'il s'agit d'une forme familiale ou sporadique.

Cependant un patient âgé de 38 ans présente l'association d'un carcinome thyroïdien insulaire, et l'antécédent d'un carcinome colloïde du colon droit stade B diagnostiqué et traité deux ans auparavant.

4-3 Facteurs hormonaux :

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. [13,14]

En effet, parmi nos 56 patients, 46 étaient des femmes soit 82,1% .

4-4 Apport iodé :

Un apport d'iode insuffisant favorise l'apparition de goitre et de cancer thyroïdien de type vésiculaire, en entraînant à la fois une élévation de la TSH et une hypersensibilisation à celle-ci. Dans les régions de goitre endémique, l'apport iodé s'est accompagné d'une relative augmentation du carcinome papillaire expliquée par la diminution de l'incidence du cancer vésiculaire. [1]

4-5 Pathologie thyroïdienne bénigne :

a- Goitre et nodule thyroïdien :

La présence d'un goitre ou de nodules thyroïdiens est très fortement associée au risque de cancer thyroïdien dans de nombreuses études de type cas témoins [25]. Cependant certains biais peuvent être évoqués pour expliquer cette relation, notamment la surveillance accrue de la thyroïde des personnes ayant un adénome thyroïdien ou un goitre. [10]

b- Thyroïdite chronique :

L'association thyroïdite chronique lymphocytaire, dont la forme la plus classique est la thyroïdite de Hashimoto, et cancer thyroïdien est bien établie. [26]

c- L'hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie peut se présenter sous forme de maladie de Basedow, de goitre multihétéronodulaire toxique ou de nodule toxique solitaire. Plusieurs études ont conclu au fait que le risque de cancer thyroïdien en cas d'hyperthyroïdie est le même que dans les goitre euthyroïdiens. [27]

Au fait, dans les hyperthyroïdies comme dans les goitres euthyroïdiens, la prévalence du cancer ne serait tout simplement que la traduction de la grande fréquence des microcarcinomes occultes dans la population. [27]

Dans notre série, on note trois cas d'hyperthyroïdie documentée.

II. Etude clinique :

1- Circonstances de découverte :

1-1 Le nodule thyroïdien :

Le nodule de la thyroïde est le mode de révélation le plus courant du cancer thyroïdien. Il est défini comme un trouble focal de la croissance thyroïdienne. Il est potentiellement palpable à partir d'une taille de 10mm. Les nodules postérieurs, multiples ou sur goitre sont plus difficiles à identifier cliniquement, notamment en dessous de 15mm. Sa prévalence varie avec la définition retenue et les populations étudiées :

Cliniquement on retrouve 2 à 7 % de nodules palpables dans la population générale adulte. Ils sont encore plus fréquents à l'échographie : 20 à 40% des femmes de plus de 50 ans présentent des nodules thyroïdiens. [28]

Parmi tous les nodules, 2 à 6 % sont des cancers. Toutefois, la prévalence autopsique de ce cancer est très élevée : 10 à 36 %, correspondant principalement à des microcarcinomes, n'évoluant pas cliniquement à l'échelle de la vie d'un individu. [28,10]

Le nodule thyroïdien est le premier motif de consultation chez nos patients. Il s'agit d'un nodule thyroïdien soit solitaire (42,6%) soit proéminent au sein d'un goitre ancien (48,1%).

2-2 Adénopathie cervicale :

L'adénopathie cervicale est volontiers un mode de découverte du cancer thyroïdien. Il s'agit souvent dans ce cas de carcinome papillaire avec métastases ganglionnaires généralement

jugulocarotidiennes [37].L'échographie de la thyroïde est l'examen de choix pour bien analyser ces adénopathies et visualiser le nodule correspondant afin de le ponctionner. [29,10]

Les carcinomes papillaires sont plus lymphophiles que les carcinomes vésiculaires. Ils sont à l'origine d'une atteinte ganglionnaire précoce du compartiment central. On rappelle que les voies de drainage lymphatique de la thyroïde s'individualisent en trois territoires : le réseau thyroïdien proprement dit, le compartiment central et les compartiments latéraux du cou. Ainsi Gimm [30] a analysé 29 curages ganglionnaires effectués de principe pour carcinome papillaire. Il a montré que l'envahissement ganglionnaire du compartiment central était :

- précoce, 10 % des ganglions des tumeurs de 1 cm étaient envahis ;
- fréquent, 83 % des ganglions suspects étaient histologiquement métastatiques ;
- non latéralisé, l'envahissement ganglionnaire étant aussi fréquent à droite qu'à gauche (pN+/nb de ganglions : à droite 1-6/4-6, à gauche 1-9/4-9) ;
- et de proximité, l'envahissement ganglionnaire ipsilatéral était de 62 % pour les tumeurs du lobe droit et 63 % pour celles du lobe gauche, 13 % des patients avaient un envahissement central controlatéral pour des tumeurs primitives multifocales [30].

La perception d'adénopathies cervicales a été rapportée par 13% de nos patients. Les adénopathies cervicales ont été retrouvées à l'examen clinique chez 18,4 % de nos patients.

2-3 Métastase à distance :

Les métastases à distance peuvent être révélatrices du cancer de la thyroïde. Ce sont généralement des métastases osseuses ou pulmonaires. L'analyse histologique de la métastase peut être difficile. Les marquages en immunohistochimie peuvent être très utiles. La positivité de l'immunomarquage aux anticorps antithyroglobuline permet de certifier le cancer thyroïdien primitif et d'envisager une thyroïdectomie d'emblée. L'échographie thyroïdienne est l'examen de choix pour identifier le nodule correspondant au cancer primitif et le ponctionner. La scintigraphie thyroïdienne est inutile de même que le dosage de thyroglobuline sérique qui n'a

pas de valeur prédictive de malignité, la thyroïde étant encore en place et étant source physiologique de thyroglobuline. [10]

Dans notre série, Les patients admis au stade de métastases révélant le primitif thyroïdien ont été au nombre de 9. Les signes fonctionnels étaient en rapports avec des localisations osseuses, pulmonaires et cérébrales. Le diagnostic était parfois difficile en l'absence d'immunomarquage à la thyroglobuline.

2-4 Découverte fortuite sur une pièce de thyroïdectomie :

Cette situation diagnostique est de plus en plus fréquente. Le patient est opéré, par exemple, pour un nodule prédominant volumineux éventuellement suspect en cytologie qui se révèle finalement bénin et le cancer est découvert fortuitement à côté ou dans l'autre lobe, grâce à l'examen histologique systématique de l'ensemble de la pièce opératoire. Depuis 20 ans, deux facteurs principaux contribuent à l'augmentation de la découverte des microcancers thyroïdiens :

- La réalisation plus fréquente de thyroïdectomies totales par rapport aux chirurgies partielles
- L'évolution des pratiques anatomopathologiques avec un nombre plus élevé de coupes soumises à l'analyse. [10]

3- L'examen clinique :

La pathologie thyroïdienne pose en pratique le délicat problème d'une exploration adaptée qui ne soit ni excessivement agressive, conduisant à opérer un grand nombre de pathologie banale ; ni excessivement passive, amenant à laisser évoluer des lésions cancéreuses potentiellement létales. [6]

La palpation cervicale minutieuse constitue la première étape de cette exploration. Elle est réalisée par l'examineur idéalement placé debout derrière le patient assis et adossé. Elle permet de retrouver environ 70% des nodules de plus de 10 mm. Cette performance est d'autant meilleure que les nodules sont antérieurs, gros et peu nombreux. La palpation cervicale doit

attacher une attention particulière à la recherche d'adénopathies cervicales de siège jugulocarotidien, spinal, sus-claviculaire ou sus-isthmique.

A cette étape, on peut réunir un ensemble de critères anamnestique et clinique de suspicion du cancer thyroïdien :[28,31]

- Homme
- Age inférieur à 20 ans ou supérieur à 60 ans
- Antécédent familial de cancer thyroïdien
- Antécédent d'irradiation cervicale
- Nodule dure et irrégulier
- Nodule adhérent aux plans profonds : la trachée est mobilisée par le nodule
- Augmentation rapide du volume nodulaire, ou taille supérieure à 35 mm
- Nodule associé à une adénopathie cervicale, dysphonie, dyspnée
- Modification d'un goitre nodulaire ancien
- Nodule associé à des diarrhées, flush (doser la thyrocalcitonine)
- Syndromes génétiques tumoraux : Gardner, polypose rectocolique familiale, complexe de Carney, maladie de Cowden.

4- Formes cliniques particulières:

4-1 Microcarcinome :

Défini par l'OMS comme un cancer thyroïdien inférieur ou égal à 1 cm, le microcancer est de plus en plus fréquent. Il représente actuellement jusqu'à 30 % des cancers thyroïdiens opérés. Il est généralement de type papillaire et de pronostic favorable. [10]

Notre série compte 10,7 % de cas de microcarcinome thyroïdien.

4-2 Cancer de l'enfant :

Les cancers thyroïdiens de l'enfant sont rares et représentent 0,4 % des cancers de l'enfant. Leur présentation est agressive, révélée dans la majorité des cas par un nodule

thyroïdien clinique et/ou des adénopathies cervicales palpables. Ils sont le plus souvent de type papillaire (75 à 80 % des cas), multifocaux dans 40 % des cas avec métastases ganglionnaires cervicales très fréquentes (60 à 90 % des cas). Les métastases pulmonaires sont présentes dans 5 à 30 % des cas. Le pronostic est favorable sous réserve d'un traitement initial adapté et d'un suivi prolongé. Le traitement de ces cancers invasifs doit être une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire et complétée par un traitement par l'iode radioactif et un traitement frénateur bien adapté. Globalement, la mortalité est faible avec une survie supérieure à 90 % à 20 ans que les cancers soient sporadiques, ou radio-induits. [17]

Notre série comporte un cas de cancer thyroïdien de type vésiculaire chez un patient âgé de 17 ans sans antécédents particuliers. Ce patient a été traité par thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire puis irathérapie. Le suivi à 18 mois du traitement ne note pas de récurrence locorégionnale ou de métastases à distance.

4-3 Cancer du sujet âgé

L'âge au diagnostic est un facteur pronostique essentiel de la survie avec une diminution de la survie lorsque le diagnostic de cancer thyroïdien est porté après 45 ans. Les études retrouvent, de manière significative chez les sujets âgés (plus de 60 ans), un stade plus avancé au moment du diagnostic, une augmentation du pourcentage de CP peu différenciés, une augmentation du nombre des hommes atteints, une atteinte métastatique plus fréquente, fixant moins le radio-iode, une augmentation de la fréquence des récurrences et une survie diminuée. Une thyroïdectomie plus ou moins associée à un curage ganglionnaire, suivie d'une dose ablative d'iode radioactif, doit être proposée. Une radiothérapie externe peut être proposée en cas de récurrence ou de cancer d'emblée très invasif.[10]

4-4 Cancer chez la femme enceinte

Deux situations seront envisagées :

- la découverte d'un cancer thyroïdien pendant la grossesse ;
 - une grossesse survenant chez une femme ayant eu un cancer thyroïdien.
-

a- Découverte d'un cancer thyroïdien pendant la grossesse

Le lien entre grossesse et survenue d'un cancer thyroïdien, s'il existe, est très faible.[32] La présentation clinique des cancers thyroïdiens n'est généralement pas modifiée par la grossesse (nodule). L'examen de choix est l'échographie couplée à la cytoponction. La scintigraphie est contre-indiquée. L'absence d'agressivité particulière des cancers thyroïdiens pendant la grossesse, avec une survie similaire, une évolution habituellement favorable, incite à une attitude peu invasive. Celle-ci varie, en général, selon les résultats de la cytoponction et l'âge de la grossesse. Le risque chirurgical minimal pour le fœtus et la mère se situe pendant le deuxième trimestre de la grossesse. En revanche, lors d'un diagnostic plus tardif, ou lors de résultats cytologiques douteux, l'acte chirurgical est pratiqué en post-partum. Dans tous les cas, le traitement par l'iode 131, s'il est indiqué, se fait après l'accouchement et la période d'allaitement.[33,10]

Ceci a été l'attitude thérapeutique adoptée chez nos deux patientes présentant un carcinome papillaire diagnostiqué lors du premier trimestre de la grossesse.

b- Survenue d'une grossesse chez une femme traitée pour cancer thyroïdien

La grossesse chez une femme ayant eu un cancer thyroïdien ne pose pas de problème majeur. Il est recommandé d'attendre 1 an après un traitement par l'iode 131 avant d'envisager une grossesse. Dans ces conditions, il ne semble pas exister de risque, notamment génétique, pour le fœtus.[34] Le traitement frénateur par L-thyroxine est maintenu durant la grossesse, nécessitant habituellement une adaptation posologique à la hausse souvent dès le 2e mois pour maintenir le taux de T4 libre dans le tiers supérieur de la zone normale.

Un contrôle du bilan hormonal thyroïdien est pratiqué dès le premier trimestre et répété tous les deux mois. Après l'accouchement, la posologie antérieure à la grossesse est reprise.
[34]

III. Etude paraclinique :

1- Les dosages hormonaux :

1-1 Dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) :

Devant un nodule thyroïdien, la stratégie diagnostique doit déterminer le statut fonctionnel thyroïdien afin d'identifier les dysthyroïdies . Le dosage de la TSH reste consensuel. Lorsque la TSH est inférieure à 0,6 ou supérieure à 3,5 mU/l il faut suspecter une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie respectivement et orienter les investigations supplémentaires. [1, 10, 28,6]

Ce bilan a été réalisé chez tous nos patients. Il a révélée 3 cas d'hyperthyroïdie. Les autres patients étaient en euthyroïdie.

1-2 Dosage de la calcitonine :

Le cancer médullaire est un cancer développé au dépend des cellules C de la thyroïde qui secrètent la calcitonine. Le dosage systématique de la calcitonine en pathologie nodulaire reste controversé. Il doit sûrement être réalisé en cas de diarrhée, de flush, dans un contexte familial de NEM et en cas cytoponction thyroïdienne douteuse. Une valeur basale supérieure à 35 ng/ml est suggestive de cancer médullaire, impose la recherche d'une NEM et modifie finalement le geste chirurgical qui comporte un évidement ganglionnaire. [35,36]

Ce dosage a été réalisé chez une patiente pour conforter le diagnostic de carcinome médullaire.

1-3 Dosage de la thyroglobuline :

La thyroglobuline est sécrétée par le tissu thyroïdien normal et le cancer thyroïdien différencié. En conséquence son dosage n'a aucune utilité dans l'exploration d'un nodule thyroïdien. Son intérêt survient dans la surveillance après thyroïdectomie totale pour cancer thyroïdien différencié. [1, 10, 28,6]

2- Echographie thyroïdienne :

L'échographie thyroïdienne est un examen incontournable dans la pathologie nodulaire et le cancer thyroïdien du fait de ses possibilités diagnostiques, de son innocuité et de sa grande disponibilité [28,29]. Son apport peut être présenté en 5 points :

- ✓ Détection des nodules thyroïdiens avec une grande sensibilité et réalisation d'un inventaire complet : un nodule est visible à l'échographie par son contraste acoustique avec le parenchyme adjacent ou par l'effet de masse qu'il détermine.
- ✓ Une évaluation prédictive de malignité : la proportion de nodules cancéreux n'est pas identique selon l'aspect échographique du nodule [38,39]. Voir tableau11 :

Tableau XI : Proportion des différents aspects échographiques des nodules et fréquence des nodules cancéreux pour chaque aspect [28]

Aspect échographique du nodule	% de tous les nodules	% de cancers*
Liquidien pur	1à3	<2
Mixte	25	15
Solide hyperéchogène	20	4
Solide isoéchogène	5à25	7à25
Solide hypoéchogène	40	35à63

* Il faut noter que ces chiffres sont issus de séries chirurgicales où les nodules sont tous opérés, ce qui induit inévitablement un biais de recrutement avec un taux de cancer supérieur à la fréquence dans la population.

Outre l'aspect de l'échostructure et l'échogénicité, l'échographie permet de préciser d'autres signes prédictifs de malignité [42] :

- L'état des contours du nodule : nets (rassurant), flous(suspect), irréguliers
 - L'existence d'un halo et son caractère complet (rassurant) ou incomplet
-

- La présence de microcalcifications, d'autant plus suspect qu'elles sont nombreuses et groupées
- Le type de vascularisation du nodule, périnodulaire(rassurante), intranodulaire (suspecte) ou mixte

La valeur diagnostique de ces signes, est rapportée dans le tableau 12:

Tableau XII : Valeur diagnostique des signes échographiques de présomption de malignité [28]

	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur prédictive positive :VPP%	Valeur prédictive négative :VPN%
Hypoéchogénicité	83	49	27	93
Microcalcifications	40	90	63	79
Contours flous	64	84	38	91
Abscence de halo	66	46	33	85
Vascularisation intranodulaire	74	81	24	98

C'est l'association de plusieurs de ces signes qui fournit la meilleure prédiction de malignité. Les nodules solides hypoéchogènes à contours flous et présentant des microcalcifications seraient cancéreux dans plus de 50% des cas. [40, 41,42]

- ✓ L'échographie permet en outre une étude précise des ganglions cervicaux. C'est l'examen le plus sensible pour leur détection. Elle permet la distinction entre ganglion normal et adénopathie éventuellement tumorale :
 - La forme : le ganglion est fusiforme, l'adénopathie est arrondie
 - La structure : le ganglion a une structure linéaire échogène centrale qui correspond au hile alors que l'adénopathie n'est plus structurée,son hile n'étant plus visible
 - La vascularisation : une vascularisation centrale, hilare est le propre du ganglion normal alors que l'adénopathie a une vascularisation diffuse, irrégulière.
-

- ✓ L'échographie peut guider la cytoponction des nodules non palpables et d'améliorer son efficacité pour les nodules mixtes en permettant de ponctionner sélectivement les portions solides, cellulaires. [40, 41,42]
- ✓ L'échographie, enfin, a un rôle important dans la surveillance

L'échographie cervicale a été réalisée chez tous nos patients. Elle a révélée un goitre hétérogène multinodulaire dans 61% des cas, des nodules isolés dans 39% des cas. La taille moyenne du nodule le plus volumineux a été estimée à 4 cm ($\pm 4,26$ cm). L'échographie a révélée des adénopathies dans 13,2% des cas.

3- Place de la scintigraphie thyroïdienne en préopératoire :

Il y a une dizaine d'années, la scintigraphie était le pilier de l'exploration des pathologies thyroïdiennes fonctionnelles et morphologiques. Depuis, ses indications se sont considérablement réduites du fait de la diffusion de nouvelles techniques notamment l'échographie et la ponction cytologique des nodules. [43]

Les traceurs radioactifs classiques de la scintigraphie thyroïdienne sont l'iode 131, l'iode 123 et le technétium 99m [44] :

- Iode 131 : a été utilisé pendant de nombreuses années vu son stockage aisé et son faible coût. Néanmoins, l'irradiation très importante au corps thyroïde, aux gonades et au corps total doit le faire abandonner et le réserver pour la thérapeutique.
 - Iode 123 : représente le meilleur isotope de l'iode mais il a un coût de production élevé et n'est pas toujours disponible ce qui en limite l'utilisation.
 - Technicium 99 : du fait de sa faible irradiation, et vu son coût peu onéreux, le Technicium 99 constitue le traceur de choix le plus utilisé pour explorer en première intention la pathologie thyroïdienne.
-

- Thallium 201 : possède un tropisme particulier pour les lésions cancéreuses, et donc confère par cette propriété au nodule cancéreux un caractère hyperfixant. La sensibilité de ce traceur pour détecter la malignité est de 91,3 %. La spécificité varie entre 61 et 81 %. Elle serait proche de celle de la cytoponction. Cependant, le coût élevé de ce marqueur ne permet pas son utilisation de première intention pour explorer un nodule thyroïdien.

Les critères essentiels du choix de l'isotope sont :

- la concentration préférentielle dans la glande thyroïde.
- La plus faible irradiation possible de la thyroïde et de l'organisme ;
- une émission gamma compatible avec l'appareillage utilisé ;
- le coût. [44]

Elle est formellement contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement.

Selon l'intensité de la fixation des radio-isotopes par rapport au parenchyme extranodulaire, on distingue :

- Les nodules froids (non fixant ou hypofixants) sont plus fréquents : 70 à 80 % des nodules, et 15 à 25 % d'entre eux sont des cancers.
- Les nodules chauds (hyperfixants, fonctionnels) représentent 15 à 30 % des nodules dans la littérature avec un risque de malignité variant entre 1 et 4 %.
- Les nodules isofixants sont sans traduction scintigraphique et représentent 10 à 15 des nodules. Ils doivent être considérés comme des nodules froids occultés par l'épaisseur du parenchyme périnodulaire.

Actuellement, l'intérêt de la scintigraphie dans l'exploration préopératoire d'un nodule chez un patient euthyroïdien est très limité. Pour de nombreuses équipes, cette exploration devrait se résumer à une échographie cervicale et une cytoponction à l'aiguille fine. [43, 44,45, 46]

Tableau XIII: Valeur des examens pour le diagnostic de cancer thyroïdien différencié devant un nodule.[43]

Examen	Sensibilité%	Spécificité%
Scintigraphie I 123	85	20
Scintigraphie Tc 99m	75	30
Scintigraphie Tl 201	95	60 à 90
Echographie	75	30
cytologie	85	95

La scintigraphie thyroïdienne a été réalisée chez 9 de nos patients (18%) tous pris en charge avant 2005, révélant des nodules froids. Aucun de nos patients pris en charge au-delà de 2005 n'a subi de scintigraphie thyroïdienne préopératoire. A titre de comparaison, les patients pris en charge pour nodule thyroïdien suspect entre 1990 et 1999 par l'équipe du service d'ORL du CHU de Casablanca [8], avaient bénéficié à 91% de scintigraphie thyroïdienne préopératoire. On constate ainsi une modification de nos pratiques paracliniques en accord avec les actualités de la littérature médicale.

4- La cytoponction à l'aiguille fine :

La place de la cytoponction à l'aiguille fine dans l'arbre décisionnel devant un nodule thyroïdien n'est plus à démontrer. En effet, c'est une méthode de référence permettant l'identification précoce, aussi précise que possible et au moindre coût, des patients devant bénéficier du traitement chirurgical [47,48]. Dans la littérature, la sensibilité de cette technique varie de 70 à 95 % avec une bonne spécificité estimée entre 76 et 95%, ce qui prouve clairement sa supériorité aux autres investigations clinique, biologique et radiologique. [49,50,51] Le tableau 14 illustre les indices décisionnels des tests thyroïdiens dans le diagnostic de cancer thyroïdien.

Tableau XIV : Indices décisionnels des tests thyroïdiens dans le diagnostic du cancer thyroïdien. [50]

	Echographie	Scintigraphie I123	Cytologie à l'aiguille fine
Sensibilité	75	85	70 à 95
spécificité	30	20	76 à 95

Matériel et technique : la cytologie à l'aiguille fine consiste à prélever par capillarité ou aspiration douce avec une aiguille fine (22 à 27 gauge) un échantillon de cellules thyroïdiennes dont on fait un frottis monocouche. Ce prélèvement se fait directement ou sous guidage échographique .La fixation se fait par simple séchage à l'air, puis les lames sont colorées [47]. Le traitement anticoagulant ou antiagrégant n'est pas une véritable contre-indication de la cytoponction thyroïdienne. Les complications sont rares et bénignes : douleur ou hématome au point de ponction à traiter par antalgique et pansement alcoolisé (40°).

L'évaluation de la qualité d'un prélèvement cytologique thyroïdien associe le dénombrement d'au moins 80 cellules bien conservées, aisément analysables, regroupées en plusieurs amas, et l'appréciation de l'abondance de la colloïde.

Les résultats cytologiques sont classés en quatre groupes :

- Frottis bénin : riches en colloïde avec des noyaux réguliers, sans anisocaryose.
 - Frottis suspects : correspondent à des lésions vésiculaires denses en cellules, à des adénomes à cellules oxyphiles, à des hyperplasies dans le cadre de thyroïdites lymphocytaires, à des adénomes pauvres en colloïde, et à d'authentiques carcinomes surtout de nature vésiculaire. Le patient peut alors bénéficier d'un prélèvement cytologique de contrôle qui doit être strictement normal pour récuser la chirurgie.[47]
 - Frottis malins Il identifie surtout le carcinome papillaire car les critères actuellement retenus pour caractériser cette lésion sont essentiellement nucléaires donc aisément repérables en cytologie. Il identifie également un carcinome peu différencié ou indifférencié caractérisé par de nombreuses et importantes anomalies cytologiques.
-
-

- Frottis insuffisant : l'interprétation est impossible à cause de la qualité du prélèvement trop hémorragique ou contenant peu de cellules thyroïdiennes ou encore à cause de la technique d'étalement, de fixation ou de coloration du prélèvement.[52,53]

Quelques recommandations concernant la rédaction du compte rendu cytopathologique :

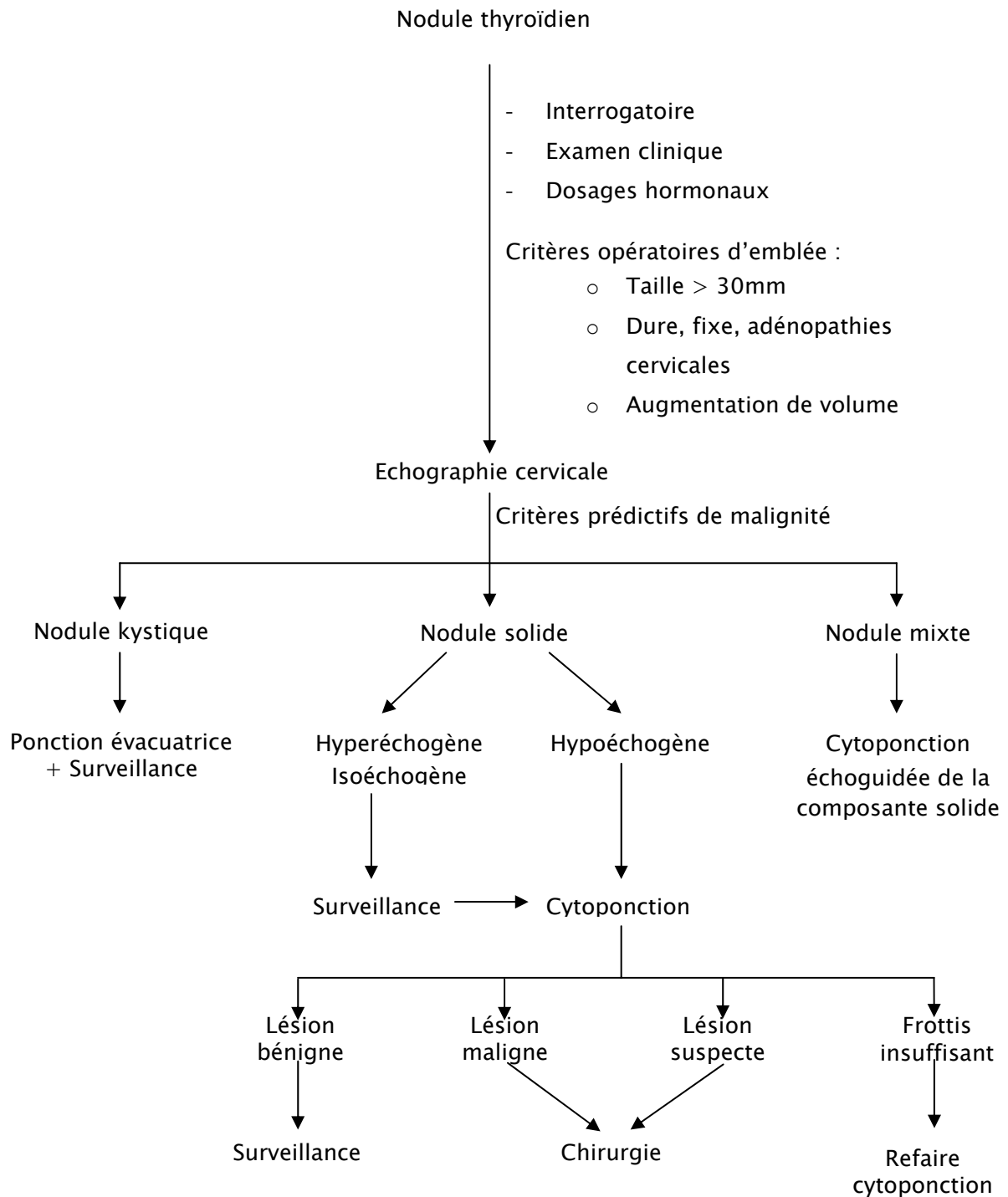
Puisque l'on reconnaît toute l'importance des informations fournies 'en amont' par le clinicien pour une interprétation optimale des prélèvements obtenus par cytoponction à l'aiguille fine, on devrait aussi s'assurer que le compte rendu cytopathologique est parfaitement interprété 'en aval'. Ceci passe par un effort de standardisation du compte rendu qui doit être clair avec une conclusion formulée sans ambiguïté dans l'une des 4 catégories du tableau 15, afin qu'il constitue une aide effective à la décision thérapeutique. .[47]

Tableau XV : Conclusions du compte rendu cytopathologique

Conclusion cytopathologique	Précisions nécessaire
Matériel insuffisant	Nombre cellules thyroïdienne. Sang. Cause technique
Lésion bénigne	Inflammatoire ou tumorale
Lésion suspecte	A vérifier histologiquement
Lésion maligne	Nature épithéliale Indifférencié Ou lymphoïde

Malgré la simplicité technique et le grand intérêt que suscite cet examen dans toutes les publications, nous avons constaté que la cytoponction à l'aiguille fine n'a été réalisée que chez 5 de nos patients soit 8,92 % des cas ; en tout cas c'est ce qui était retrouvé au niveau des dossiers. Elle a conduit à un carcinome papillaire dans 3 cas. Un cas a été déclaré suspect et le dernier cas bénin (faux négatif). L'étude anatomopathologique standard a redressé le diagnostic en mettant en évidence un carcinome vésiculaire dans les deux cas.

IV- Démarche diagnostique : [28,10]



V. Etude anatomopathologique :

1- Méthodes :

1-1 L'examen extemporané :

L'examen extemporané n'est pas justifié de façon systématique. Le chirurgien doit en connaître les limites afin de ne pas en attendre toujours un résultat contributif. Il est réalisé sous congélation ce qui induit des altérations nucléaires qui peuvent être extrêmement trompeuses.

Il est inutile quand la cytoponction a porté un diagnostic formel de malignité ou de bénignité. Par contre il est indiqué si la cytoponction n'est pas concluante. [55,56,57]

Le diagnostic extemporané repose sur trois temps parfaitement complémentaires :

- ↪ L'examen macroscopique : permet de repérer la zone suspecte.
- ↪ L'examen cytologique extemporané : c'est le deuxième temps de l'examen extemporané. Une empreinte est réalisée en posant une lame contre la lésion à identifier. Elle reflète la richesse cellulaire et donne une idée de l'architecture de la lésion.
- ↪ Les coupes à congélation : doivent concerner la lésion et le parenchyme thyroïdien adjacent. Le but est de rechercher une invasion capsulaire, ou des altérations cytonucléaires. [55]

Un point important est à retenir : En cas de tumeur vésiculaire, l'examen extemporané est contre-indiqué. En effet les signes de malignité (invasion capsulaire et embole vasculaire) sont difficiles à détecter sur coupes congelées. Ces coupes peuvent en plus, irrémédiablement altérer la capsule et gêner l'examen histologique définitif tout en prolongeant inutilement l'examen extemporané et donc la durée de l'intervention. Il est donc dans l'intérêt du patient de différer le diagnostic qui sera fait sur l'examen histologique standard après inclusion large de la capsule. [57]

L'examen extemporané a été réalisé chez 5 patients soit dans 8,92% des cas.

Il a conclu à un carcinome papillaire dans 3 cas. Il a été faussement négatif dans 2 cas où l'examen standard a révélé un carcinome papillaire dans un cas et un carcinome vésiculaire dans l'autre cas.

L'examen extemporané est de réalisation difficile dans notre contexte. Il nécessite une parfaite collaboration entre l'anatomopathologiste et le chirurgien afin d'en faire bénéficier le patient.

1-2 Examen anatomopathologique définitif (standard) :

Examen capital, incontournable, permet à lui seul la certitude diagnostique.

Les données macroscopiques sont essentielles : elles permettront d'orienter les prélèvements. Le lobe thyroïdien doit être ouvert en feuille de livre (1 à 3 plans parallèles) suivant un plan frontal permettant de repérer les nodules suspects. Les prélèvements échantillonneront les lésions. Pour assurer une exploration capsulaire exhaustive des nodules suspects, surtout si ces nodules sont volumineux, une technique précise de prélèvement macroscopique est souhaitable : chaque moitié de nodule est prélevée avec le tissu thyroïdien adjacent, puis posée sur la tranche de section et recoupée selon des plans de sections perpendiculaires au premier axe de manière à privilégier la zone capsulaire. [48]

2- Classification des cancers thyroïdiens :

Plusieurs classifications des cancers thyroïdiens ont été proposées. Celle de l'OMS (organisation mondiale de la santé) est la plus employée. Elle date de 2004 dans sa dernière édition [1]. L'encadré suivant présente ses grandes lignes :

Classification des tumeurs malignes de la thyroïde selon
l'organisation Mondiale de la santé.[1]

Carcinomes thyroïdiens = Tumeurs malignes primitives épithéliales :

1. Carcinome papillaire et variantes
2. Carcinome vésiculaire et variantes
3. Carcinome peu différencié (insulaire)
4. Carcinome anaplasique (indifférencié)
5. Carcinome médullaire
6. Carcinome mixte
7. Carcinome fusocellulaire à différenciation thymique
8. Carcinome à cellules fusiformes et à différenciation thymique
9. Carcinome épidermoïde
10. Carcinome mucoépidermoïde
11. Carcinome mucoépidermoïde sclérosant avec éosinophilie
12. Carcinome mucineux

Tumeurs malignes non épithéliales :

1. Tératome
 2. Lymphome primitif et plasmocytome
 3. Thymome ectopique
 4. Angiosarcome
 5. Tumeurs musculaires lisses
 6. Tumeurs des gaines nerveuses
 7. Paragangliome
 8. Tumeur fibreuse solitaire
 9. Tumeur à cellules folliculaires dendritiques
 10. Histiocytose langerhansienne
 11. Métastases
-
-

3- Etude des différentes entités anatomopathologiques :

La répartition histologique des cancers thyroïdiens dans notre série rejoint globalement les données de la littérature [9,11,15,16]. En effet, le carcinome papillaire était prédominant à raison de 62,5% des cas. Le carcinome vésiculaire occupe la deuxième place avec 23,2% des cas. Les carcinomes anaplasiques et les carcinomes insulaires représentent le même pourcentage de 5,3 % de nos cas. Le carcinome médullaire et le leiomyosarcome étaient représentés par un cas chacun. On n'a pas relevé de cas de lymphome thyroïdien. Les autres entités rares ne sont pas représentées dans notre série.

3-1 Le carcinome papillaire :

a- Définition :

Le CP est une tumeur maligne épithéliale, manifestement de souche vésiculaire et comportant **des modifications nucléaires caractéristiques**. [1]

b- Macroscopie :

Le CP se présente sous forme d'une masse ferme gris-blanc, à bords irréguliers avec parfois infiltration du parenchyme thyroïdien, voir une extension directe au tissu graisseux périthyroïdien , au muscle, à l'oesophage, au larynx et à la traché. On note parfois la présence de formations calcifiées ou des formations kystiques. La multicentricité est fréquente. [1]

c- Microscopie :

Les noyaux sont caractéristiques quelle que soit l'architecture de la tumeur. Ils ont des contours sinueux et un aspect irrégulier. Ces noyaux apparaissent fendus en 'grains de café', et s'empilent en 'tuiles de toit'. Souvent vitreux en leur centre, ils sont dits en 'verre dépoli'.

Le CP est habituellement invasif, sans encapsulation circonférentielle, comportant un stroma fibreux souvent abondant. La présence de petites calcifications feuilletées stromales (psammomes ou calcosphérites) est inconstante.

La tumeur possède un fort tropisme pour les lymphatiques. Les invasions sanguines sont très inconstantes.[1]

d- Variantes histologiques :

- ✓ Variante folliculaire : la tumeur n'est composée que de vésicules, mais les noyaux sont ceux du CP. [1]
 - ✓ Variante macrofolliculaire: la tumeur comporte des follicules de grande taille avec des caractéristiques nucléaires du CP. [1,63]
 - ✓ Variante oncocytaire : les cellules se caractérisent par un cytoplasme large, éosinophile, et riche en mitochondries et par leur noyau rond pourvu d'un nucléole central bien visible. [1,61]
 - ✓ Variante à cellule claire : le carcinome papillaire ainsi que le carcinome vésiculaire peuvent présenter des cellules claires. [1]
 - ✓ Variante sclérosante diffuse : La présence d'une réaction fibreuse et lymphocytaire le long de la tumeur est caractéristique de même que les foyers de métaplasie malpighienne et l'existence de nombreux psammomes. Survenant fréquemment chez les sujets jeunes, le CPSD représenterait environ 9 % des CP de l'enfant toutes formes confondues. [1]
 - ✓ Variante à cellules hautes : caractérisée par des cellules deux fois plus hautes que larges, ces cancers représenteraient près de 10% des CP et sont de pronostic moins favorable. [1, 60,62]
 - ✓ Variante à cellules cylindriques : composée de cellules cylindriques pseudostratifiées contenant parfois des vacuoles cytoplasmiques. [1,58]
 - ✓ Variante solide : décrite essentiellement chez l'enfant, cette variante est dominée par des contingents solides de cellules tumorales avec caractéristiques nucléaires du CP.
-

- ✓ Variante cribriforme : cette variante survient typiquement chez les patients présentant une polypose colique familiale ou un syndrome de Gardner. Elle est caractérisée par une architecture folliculaire localisée, un aspect cribriforme, des zones de cellules fusiformes et squameuses. [1]
- ✓ CP avec fasciite like stroma : variante très rare sans incidence pronostic particulière identifiée.
- ✓ CP associé à des secteurs de type insulaire : Le carcinome insulaire est rarement pur et est de pronostic défavorable. Il est souvent associé à des foyers de CP dans 25 à 60 % des cas ou des foyers de CV dans 25 à 68 % des cas. Les aspects insulaires ne sont dominants que dans 40 à 81 % des cas publiés. [1]
- ✓ CP avec composante épidermoïde ou mucoépidermoïde : ne doit pas être confondu à un CP avec métaplasie épidermoïde. Le premier de mauvais pronostic, alors que le second se comporte comme le CP conventionnel.
- ✓ CP avec composante à cellules fusiformes et cellules géantes : présence d'un contingent indifférencié focal bien limité.
- ✓ Microcarcinome papillaire : le microcarcinome thyroïdien papillaire se définit d'après la classification de l'OMS comme un cancer thyroïdien inférieur ou égal à 1cm de plus grand axe avec les caractéristiques nucléaires commune au CP. Cette définition a remplacé la terminologie de tumeurs occultes rappelant le caractère fortuit de la découverte de la majorité de ces tumeurs. Sa prévalence dans les séries autopsiques peut atteindre 36% des cas. [1,64,65,66,67,68]

e- Diagnostic différentiel :

Le problème de diagnostic différentiel du carcinome papillaire se pose dans plusieurs situations, notamment :

- Devant la variante folliculaire : Elle peut être très adénomorphe, surtout si elle est encapsulée.
 - Devant la variante macrofolliculaire: cette variante du CP est de diagnostic difficile dans sa forme encapsulée puisqu'elle ressemble à un adénome colloïde qui aurait des noyaux particuliers. [1,63]
 - Devant une lésion oncocytaire : les cellules oncocytaires se rencontrent dans des situations non tumorales (modifications des cellules vésiculaires lors des thyroïdites de type Hashimoto) et dans des situations tumorales bénignes ou malignes (carcinome papillaire ou vésiculaire). Le diagnostic de variante oncocytaire du CP repose sur la présence de caractéristiques nucléaires du CP conventionnel. [1,61]
 - Devant une variante sclérosante diffuse : la variante SCD du CP peut présenter des anticorps antithyroïdiens circulants qui peuvent la faire prendre, à tort, pour une thyroïdite de type Hashimoto.
 - Devant la variante solide : En cas de polymorphisme nucléaire marqué et de nécrose tumorale, il faut évoquer le carcinome peu différencié.
 - Devant une lésion à cellules claires : Il faut alors éliminer un adénome parathyroïdien, l'extension exceptionnelle d'un cancer de la parathyroïde, ou plus fréquemment de la métastase d'un cancer du rein. Un immunomarquage positif à la thyroglobuline valide le diagnostic de tumeur primitive thyroïdienne (voir tableau 16). [1,59]
-
-

**Tableau XVI: Diagnostic immunohistochimique
des lésions tumorales à cellules claires intrathyroïdiennes.**

	Métastase d'origine rénale	Tumeur vésiculaire	Carcinome médullaire	parathyroïde
Thyroglobuline	-	+	-	-
TTF 1	-	+	+	-
CD10	+	-	-	-
Vimentine	+	+/-	+/-	+/-
Chromogranine	-	-	+	+
Parathormone	-	-	-	+
Calcitonine	-	-	+	-
EMA	+++	+	+	+

f- Pronostic :

Certaines variantes du carcinome papillaire présentent un pronostic défavorable et un comportement plus agressif par rapport au carcinome papillaire classique. On retient essentiellement comme étant de mauvais pronostic :

- Carcinome papillaire sclérosant diffus [72]
- Carcinome papillaire à cellules hautes [60,62]
- Carcinome papillaire à cellules cylindriques [58,59]

La variante oncocytaire présente un pronostic identique à celui du carcinome papillaire classique. [61]

Le microcarcinome papillaire demeure avoir le meilleur pronostic. [63,64,65,66,67,68]

Notre série compte 35 carcinomes papillaires dont : 6 microcarcinomes papillaires, 20 carcinomes papillaires classiques, 6 carcinomes papillaires de forme vésiculaire et 3 carcinomes papillaires à cellules oxyphiles.

La question qui se pose est le motif d'absence des autres variantes dans notre série. Est-ce une caractéristique locale de notre carcinome papillaire, ou bien est-ce en rapport avec les habitudes d'études anatomopathologiques ne précisant que le type papillaire sans déterminer la variante, alors qu'elle est un facteur pronostic important. La réponse réside dans le fait que les critères histopathologiques de classification des différentes variantes du carcinome papillaire

connaissent des modifications fréquentes et qui ne font pas toujours l'unanimité, d'où la difficulté de déterminer avec précision la variante du carcinome papillaire.

3-2 Le carcinome vésiculaire :

a- Définition :

Tumeur maligne épithéliale, à l'évidence de souche vésiculaire ne possédant pas les caractéristiques diagnostiques des cancers papillaires. [1]

Il représente 15% des cancers thyroïdiens.

b- Macroscopie :

Tumeur encapsulée ronde ou ovale solide. Couleur gris-brun à la section.

c- Microscopie :

Il est formé de la juxtaposition de vésicules plus larges, de massifs cribriformes ou de microtravées avec ou sans colloïde. Les architectures sont souvent polymorphes, les anomalies cytologiques variables, les mitoses présentes ou absentes. Il n'existe aucun critère cellulaire ou architectural qui, à lui seul, permettant d'en affirmer la malignité. **Seule la présence d'une invasion capsulaire et /ou vasculaire est synonyme de malignité.** [1,69]

d- Variantes :

- Le CV à invasion minime (encapsulé) : peut ressembler à un adénome vésiculaire. Il s'en distingue par la présence d'invasion capsulaire et/ou vasculaire manifestes. La reproductibilité du diagnostic de CV est mauvaise. Si les images d'invasions sont douteuses, la lésion est classée en adénome atypique surtout si elle mesure moins de 3,5 cm. À l'heure actuelle, il est conseillé d'identifier ces lésions comme des tumeurs vésiculaires de potentiel de malignité indéterminé. [1,69]
-

- Le CV manifestement invasif : la malignité ne fait aucun doute. La tumeur parfois partiellement encapsulée est en général très extensive dans le tissu thyroïdien adjacent. Les invasions vasculaires sont multiples.
- Carcinome vésiculaire à cellules oxyphiles : Il est constitué, dans sa quasi-totalité (plus de 75 %), de cellules oxyphiles (synonymes : cellules oncocytaires, cellules éosinophiles, anciennement appelées, à tort, cellules de Hürtle). Seules les invasions capsulaires et/ou vasculaires objectivent la malignité. Il existe des formes à invasion minime et des formes invasives.
- Carcinome vésiculaire à cellules claires : Il s'agit d'une entité rare. Il faut éliminer un adénome parathyroïdien, l'extension exceptionnelle d'un cancer de la parathyroïde, ou plus fréquemment la métastase d'un cancer du rein. Un immunomarquage positif à la thyroglobuline valide le diagnostic de tumeur primitive thyroïdienne. [1,69]

Notre série compte 13 carcinomes vésiculaires soit 23,2% dont :

- 9 carcinomes vésiculaires largement invasifs
- 2 carcinomes vésiculaires à invasion minime
- 2 carcinomes vésiculaires à cellules oxyphiles

La caractéristique principale de cette catégorie est la présence de métastases inaugurales chez 9 de nos 13 patients, ce qui signe l'agressivité de ce carcinome par rapport au carcinome papillaire.

3-3 Carcinome peu différencié =carcinome insulaire:

a- Définition :

Ce sont des carcinomes dérivés des cellules vésiculaires thyroïdiennes dont le comportement évolutif et l'architecture sont intermédiaires entre celui des carcinomes différenciés et celui des carcinomes indifférenciés ou anaplasiques. [1,70]

b- Particularités :

Ces cancers peuvent apparaître de novo ou se développer à partir d'un carcinome bien différencié papillaire ou vésiculaire. L'incidence est variable selon les pays : 4 à 7 % des cancers thyroïdiens en Italie mais beaucoup plus rare aux USA. Ces cancers se voient surtout chez les femmes après 50 ans. Le taux de survie moyen à 5 ans est d'environ 50% dans la plupart des séries avec une majorité de décès dans les 3 premières années. Le décès est plus souvent lié à une évolution métastatique qu'à une extension locale. Ces tumeurs sont sensibles à l'iode. [73,74,75]

Dans notre série, on compte 3 cas de carcinomes insulaires soit 5,3%, avec décès de deux patients dans les 12 mois suivant le diagnostic, par extension locorégionale.

c- Macroscopie :

Il réalise le plus souvent une tumeur de plus de 3cm , solide, de couleur gris-blanc avec foyer de nécrose. Les bords sont irréguliers, infiltrant le parenchyme adjacent avec parfois des nodules satellites et rarement une capsule fine. L'extension locale extrathyroïdienne est moins fréquente par rapport au carcinome anaplasique. [1]

d- Microscopie :

Trois aspects peuvent être identifiés :

- Un Contingent insulaire : caractérisé par une prolifération très cellulaire, organisée en nids ou en îlots limités par un fin réseau fibrovasculaire. Des fentes de rétraction artéfactuelles réalisent des espaces clairs soulignant souvent ce réseau. Les massifs sont pleins ou parfois cribriiformes avec des ébauches microvésiculaires. Des zones de nécroses sont souvent visibles.
 - Un Contingent trabéculaire : caractérisée par des cellules tumorales organisées en cordons ou en rubans.
 - Un Contingent solide est constitué de plages ou d'amas tumoraux pleins qui peuvent, par place, contenir quelques vésicules abortives ou quelques vacuoles de colloïde. [1,70,71,72]
-

La dernière classification de l'OMS a essayé d'établir les critères diagnostiques : il s'agit de cancer d'architecture insulaire, trabéculaire ou solide, généralement massivement invasifs avec angio-invasion évidente et présentant un index mitotique élevé et des secteurs de nécrose. **La présence d'un contingent peu différencié majoritaire (supérieur à 50%) fait porter le diagnostic de carcinome peu différencié.** [1]

e- Diagnostic différentiel du carcinome insulaire :

- Adénome microvésiculaire
- Tumeur trabéculaire hyalinisante
- Carcinome anaplasique
- Carcinome vésiculaire bien différencié
- Variante solide du carcinome papillaire

3-4 Le carcinome anaplasique :

a- Définition :

Carcinome extrêmement agressif, qui peut être partiellement ou totalement indifférencié, mais il doit comporter une différenciation épithéliale qui parfois n'est mise en évidence que par les techniques immunohistochimiques ou ultrastructurales. Il a été également appelé carcinome pléiomorphe, carcinome sarcomatoïde, carcinome métaplasique et carcinosarcome. [1,70]

b- Macroscopie :

Ces tumeurs sont, habituellement, massivement invasives, mesurant plus de 5 cm de grand axe, remplaçant en grande partie le tissu thyroïdien, avec rupture de la capsule thyroïdienne et extension dans les tissus périthyroïdiens. Leur consistance est variable selon l'importance des foyers de nécrose et d'hémorragie et de la présence éventuelle de foyers de métaplasie osseuse ou cartilagineuse.

c- Microscopie :

Typiquement, la tumeur est constituée en proportion variée de cellules fusiformes, de cellules polygonales et de cellules géantes. Ces trois aspects comportent une activité mitotique élevée, des foyers de nécrose étendue et sont massivement invasifs, s'étendant dans le tissu adipeux et le tissu musculaire squelettique avec parfois atteinte du revêtement cutané. Les atypies cytologiques sont marquées. La tumeur est généralement richement vascularisée. Le stroma peut être inflammatoire ou myxoïde. Les embolus carcinomateux sont habituels. Il peut s'y associer des secteurs à inflexion épidermoïde, des cellules géantes d'allure ostéoclastique dans environ 10 % des cas ou des foyers d'aspect sarcomateux. [1,70]

d- Immunohistochimie :

Les carcinomes indifférenciés primitifs de la thyroïde expriment la protéine p53 dans environ la moitié des cas et bcl2 dans moins de un cinquième des cas.

e- Pronostic :

Le pronostic est effroyable. La moyenne de survie est de 6 mois après le diagnostic. [70,76,77] Notre série compte 3 cas de carcinomes anaplasiques soit 5,3%.

3-5 Carcinome médullaire thyroïdien :

a- Définition :

Le cancer médullaire de la thyroïde est développé aux dépens des cellules C de la thyroïde. Il conserve l'aptitude à produire la calcitonine.[1,80] Les formes familiales sont associées à la présence de mutations génomiques sur le gène RET, que l'on retrouve en tant que mutations somatiques dans certaines formes sporadiques. Le CMT est un cancer rare. Il représente environ 5 à 15%des cancers thyroïdiens selon les séries. [78,79,80,81]

b- Microscopie :

Les cellules du cancer médullaire sont de toutes sortes : rondes, fusiformes, petites, grandes, polygonales, plasmocytoïdes à cytoplasme grisé ou clair, voire granuleux éosinophile.

C'est la **bigarrure des éléments qui doit faire évoquer le diagnostic**. En outre, les noyaux ont un aspect particulier avec une chromatine « mottée », une certaine basophilie. Il peut exister des cellules multinucléées. La présence d'inclusions nucléaires n'exclut pas le diagnostic de CMT.

On retrouve au niveau architectural le même polymorphisme qu'au niveau cellulaire, architecture solide, trabéculaire, alvéolaire, glandulaire, « folliculaire », pseudopapillaire par ébranlement cellulaire, de type « carcinoïde », « paragangliome », « angiomatoïde ». Le stroma est particulier, de type amyloïde, ayant fait partie de la description initiale du CMT, il est absent dans plus de 25 % des cas et parfois suffisamment peu représenté pour ne pas être identifié. Le stroma peut renfermer de petites calcifications feuilletées de type calcosphérite. Dans certains cas, le stroma est peu représenté et n'aide donc pas au diagnostic. [1,80]

c- Diagnostics différentiels du CMT :

Ils sont représentés par l'adénome trabéculohyalinisant, certains adénomes thyroïdiens trabéculaires, certains carcinomes vésiculaires à cellules claires ou oxyphiles, les carcinomes insulaires, les métastases intrathyroïdiennes. La multiplication des plans de coupe, les immunomarquages de chromogranine, de calcitonine et de thyroglobuline doivent, dans la majorité des cas, rétablir le diagnostic exact. [1]

L'anatomopathologiste peut, dès l'examen de la pièce, orienter vers un éventuel caractère familiale du CMT s'il existe, au niveau de la tumeur, certaines particularités comme une bilatéralité et/ou une hyperplasie à cellules C (HCC) associée. [79,1]

3-5 Lymphome thyroïdien primitif :

Il convient de distinguer les lymphomes primitifs thyroïdiens des infiltrations lymphomateuses ou leucémiques qui s'intègrent dans le cadre d'une maladie générale. Les lymphomes représentent environ 1 à 8 % de toutes les tumeurs malignes thyroïdiennes et 2,5 à 7% des lymphomes extraganglionnaires. [82,83]

a- Définition :

Le lymphome primitif de la thyroïde est une tumeur maligne constituée de cellules lymphoïdes envahissant la thyroïde lorsque ce siège est prédominant ou exclusif. [1,82]

b- Macroscopie :

La tumeur est ferme à molle, lobulée, multinodulaire ou diffuse, solide ou parfois kystique avec fréquemment des foyers hémorragiques et nécrotiques, avec classiquement un aspect de « chair de poisson ». La lésion est habituellement bien limitée mais non encapsulée. Elle peut envahir le tissu périthyroïdien dans 50 à 60 % des cas. [1]

c- Microscopie :

Les lymphomes thyroïdiens peuvent être classés selon la terminologie appliquée au tissu lymphoïde. La plupart d'entre eux sont des lymphomes non hodgkiniens d'immunophénotype B. Théoriquement, la majorité sont des lymphomes de type MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Selon la classification OMS, on en distingue quatre principaux types :

- lymphome de la zone marginale, constitué en grande partie de petites cellules lymphoïdes accompagnées en proportion variable de cellules centrocytes-*like*, de plasmocytes, de cellules lymphoplasmocytoïdes, de cellules B monocytoïdes et de grands lymphocytes épars ;
- lymphome B de la zone marginale avec foyers de transformation à grandes cellules ;
- lymphome à grandes cellules, type le plus fréquent
- exceptionnellement, lymphome folliculaire.

Des plasmocytomes primitifs thyroïdiens ont également été décrits.

Les cellules tumorales compriment et infiltrent les vésicules thyroïdiennes ou s'accumulent dans leur lumière. Ces lésions lymphoépithéliales ne sont pas cependant spécifiques. Il existe une plasmocytose périvasculaire et, dans 25 % des cas, on note une infiltration des parois vasculaires. Les cellules tumorales sont positives pour les marqueurs des cellules lymphoïdes B (CD 20, CD 79 a). Les lymphomes non hodgkiniens de la zone marginale sont CD 20+, CD5-, CD 10-. La présence du virus Epstein-Barr a été détectée dans certains cas.

Les cancers thyroïdiens

L'association à d'autres lymphomes du MALT, en particulier du tractus gastro-intestinal n'est pas rare.

Exceptionnellement, des lymphomes T primitifs thyroïdiens ont été authentifiés avec les marqueurs des cellules lymphoïdes T, CD 3 et CD 5. Les lésions histologiques des lymphomes primitifs de la thyroïde doivent être distinguées, surtout dans les formes de faible malignité à petites cellules, de l'infiltration lymphocytaire de la thyroïdite d'Hashimoto à partir de laquelle elles peuvent se développer. [1,82,83]

Notre série ne compte aucun cas de lymphome thyroïdien primitif

VI. Apport de l' immunohistochimie et de la biologie moléculaire :

L'existence de difficultés diagnostiques a justifié la recherche d'aides au diagnostic dans le domaine de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire.

1- Apport de l' immunohistochimie :

En immunohistochimie, de nombreux « candidats » ont été proposés pour conforter soit :

- un diagnostic de malignité : perte d'immunoréactivité de la thyroïde peroxydase [TPO], expression de la galectine 3, de l'HBME-1, de ret, de CK19, de peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma.
- soit un diagnostic d'agressivité tumorale : augmentation de l'indice de prolifération, perte d'expression de bcl2, expression de p53. [88]
- soit un diagnostic d'efficacité thérapeutique potentielle : expression du transporteur de l'iodure, perte d'expression de récepteurs à l'acide rétinoïque.

Cependant, les études publiées dans la littérature ne sont pas toujours unanimes sur le réel intérêt de tous ces marqueurs. [85,86,87,88]

Le tableau 12 expose le profil d'expression des différents marqueurs immunohistochimiques dans :

- la prolifération cellulaire thyroïdienne (Ki67/ Mib1),
 - la survie (BCL2) ,
 - et de régulation du cycle cellulaire(Cyclin D1 et P27) :
-
-

Tableau XVII : Profil d'expression des différents marqueurs immunohistochimiques du carcinome thyroïdien [88]

	Ki67/ Mib1	BCL2	Cyclin D1	P27
Thyréocytes normales	Très bas <5% cell +	Positif	Négatif	Positif
Carcinome thyroïdien bien différencié	Bas <10% cell+	Positif	Bas	Elevé
Carcinome thyroïdien peu différencié	Intermédiaire 10 à 30 % cell+	Positif en général	Intermédiaire	Intermédiaire
Carcinome thyroïdien indifférencié	Elevé >30% cell +	négatif	élevé	bas

Sur le plan pratique, l'immunohistochimie est d'un grand apport dans plusieurs situations, notamment dans :

- Le diagnostic cytopathologique d'une tumeur thyroïdienne vésiculaire .Trois marqueurs peuvent être utilisés pour conforter le diagnostic de malignité : la galectine 3, l'HBME-1 et la cytokeratine 19.
- Le diagnostic du carcinome médullaire : La combinaison de trois marqueurs : calcitonine, chromogranine A, coloration de Grimelius, en l'absence d'immunomarquage positif à la thyroglobuline (TG), permet de parvenir au diagnostic.
- Le diagnostic des lésions peu différenciées et indifférenciées.
- Le diagnostic d'une métastase de carcinome thyroïdien différencié par immunomarquage à la thyroglobuline.
- Le diagnostic différentiel avec les lésions à cellules claires. (tableau 18)

**Tableau XVIII : Diagnostic immunohistochimique
des lésions tumorales à cellules claires intrathyroïdiennes. [54]**

	Métastase d'origine rénale	Tumeur vésiculaire	Carcinome médullaire	parathyroïde
Thyroglobuline	-	+	-	-
TTF 1	-	+	+	-
CD10	+	-	-	-
Vimentine	+	+/-	+/-	+/-
Chromogranine	-	-	+	+
Parathormone	-	-	-	+
Calcitonine	-	-	+	-
EMA	+++	+	+	+

2- Apport de la biologie moléculaire :

La mise en évidence de la responsabilité d'un seul gène dans la transmission héréditaire d'entités cliniques aussi différentes que les F-CMT isolés et les CMT associés aux NEM de type IIa et IIb a constitué une grande surprise. En effet, le gène *RET*, localisé dans la région centromérique du chromosome 10, était déjà connu comme susceptible de modifications de structure importantes à l'origine des formes génétiques de maladie de Hirschsprung ou dans le développement de carcinomes thyroïdiens de type différencié papillaire[84,90,10]. La figure 29 présente la structure du gène *RET* et les principales mutations individualisées dans les NEM II et la forme familiale du carcinome médullaire en dehors des NEM.

En ce qui concerne le carcinome papillaire, des réarrangements du gène *ret* ont été identifiés dans la majorité des CP radio-induits et de façon moins systématique dans les autres CP. La découverte récente de mutation du gène *BRAF* exclusivement dans les CP et dans certaines formes peu différenciées semble ouvrir de nouvelles voies. Il en a été de même pour les réarrangements *PAX8 PPAR gamma* dans les CV ou pour certaines mutations de *RAS* tant dans certains cancers papillaires que vésiculaires et dans les cancers peu différenciés [89,10,86]. Le Tableau 19 résume les différentes situations rencontrées.

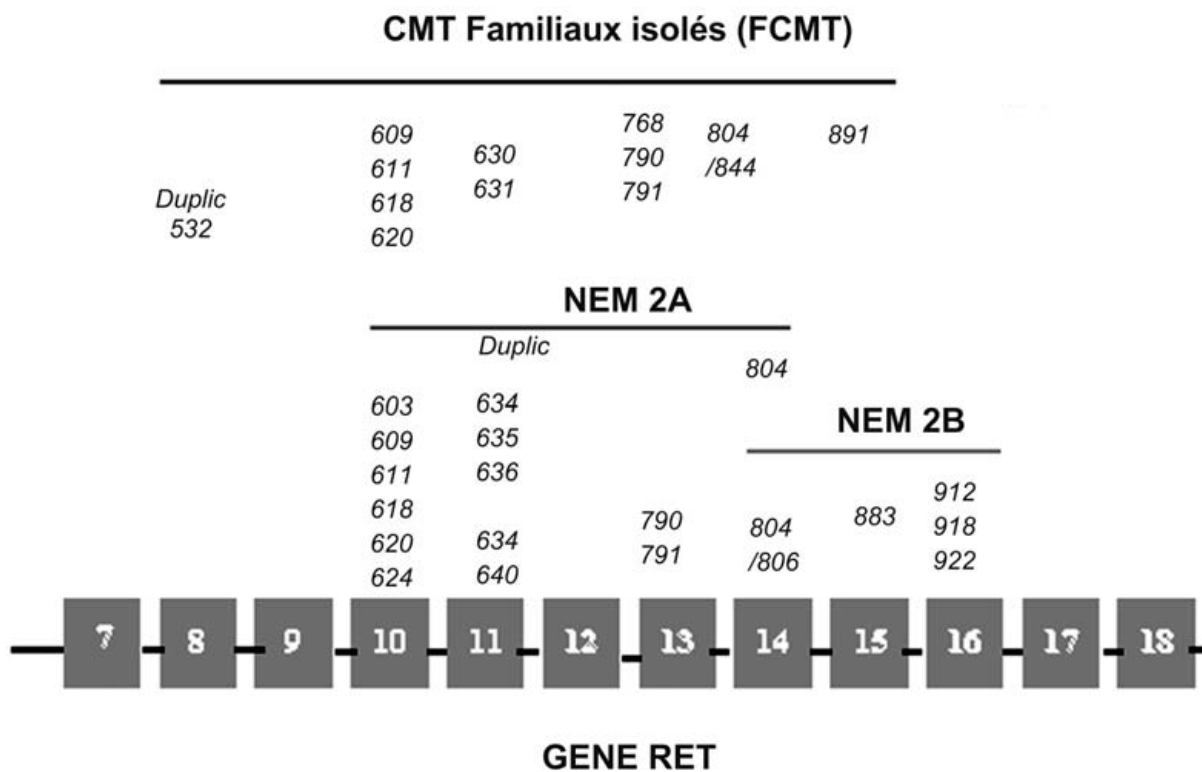


Figure 29 : Structure du gène RET et du récepteur ret : principales mutations individualisées dans les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) II et « familial medullary thyroid carcinoma » (F-MTC). [36]

Cys : région riche en cystéine ; TK : domaine tyrosine-kinase

Tableau XIX : Gènes impliqués dans les cancers thyroïdiens. [10]

	gènes	Type d'anomalie	fréquence
Carcinomes papillaires	RET/PTC	réarrangement	Adulte 20 à 30% Enfant 50 à 60% Radio-induit : 50à80%
	TRK	réarrangement	10% (TRK/TPM3,TPR,TGF)
	RAS	Mutation ponctuelle	10 à 15%
	BRAF	Mutation ponctuelle	36% des formes d'architecture papillaire
	CTNNB1 (gène codant pour la b-caténine)	mutation	
	APC	mutation	Forme cribriforme des CP
Carcinomes vésiculaires	PAX-8/ PPARgamma	réarrangement	25 à 50% et également dans certains adénomes
	RAS	mutations	20 à 50%
	Dérégulation p53, PTEN, beta-caténine,		Impliqués dans la dédifférenciation
Carcinomes peu différenciés	N- et H-RAS codon 61	mutation	50%
	CTNNB1	mutation	30%

VII- Traitement :

1- Traitement chirurgical :

La chirurgie thyroïdienne comprend un acte sur la thyroïde généralement associé à un acte sur les aires ganglionnaires. L'étendue de la chirurgie varie selon les données des examens préopératoires (adénopathies à l'échographie, nodules bilatéraux), les résultats de l'examen extemporané et les constatations peropératoires macroscopiques (extension locorégionale). La thyroïdectomie totale ou quasi totale est un facteur de pronostic favorable. [96,10]

1-1 Chirurgie de la thyroïde :

L'énucléation et la lobectomie partielle sont abandonnées vu le risque de récurrence locale et la diminution significative de la survie [10,93,94]. Elles n'ont été réalisées que chez deux patientes présentant un carcinome anaplasique ,à titre de réduction tumorale.

a- Lobo-isthmectomie

La lobectomie ou lobo-isthmectomie avec examen extemporané constitue la prise en charge chirurgicale minimale initiale quand il n'existe pas d'atteinte nodulaire contralatérale. La voie d'abord est une cervicotomie basse horizontale, légèrement arciforme. La loge thyroïdienne est abordée par la ligne médiane. La lobectomie thyroïdienne comprend une ligature du pédicule supérieur au ras de la thyroïde, préservant la branche externe du nerf laryngé supérieur et la parathyroïde supérieure et sa vascularisation. On se porte ensuite à la face externe du lobe et à son pôle inférieur où est repéré le nerf récurrent. Le nerf récurrent doit être impérativement reconnu et suivi sur tout son trajet cervical. Sa manipulation doit être douce et doit éviter tout risque de dévascularisation. Il ne doit être sectionné que dans un seul cas, lorsqu'il est envahi par le cancer lui-même avec dysphonie et paralysie de la corde vocale homolatérale en préopératoire. [10,94]

b- Geste sur le lobe thyroïdien controlatéral

Si l'examen extemporané conclut à la malignité, la plupart des auteurs proposent une totalisation de la thyroïdectomie dans tous les cas emportant tout le tissu thyroïdien macroscopiquement visible (thyroïdectomie totale) ou ne laissant persister qu'un très petit moignon parenchymateux postérieur, de 2 à 3 g, au contact du nerf récurrent et des parathyroïdes (thyroïdectomie quasi totale). D'autres n'élargissent l'exérèse à l'autre lobe que chez les sujets à haut risque (< 16 ou > 40 ans) ou dans les tumeurs plus volumineuses (> 1,5 cm). [10,94]

Dans notre série, 20 patients ont bénéficié d'une lobectomie simple avec totalisation chirurgicale ultérieure chez 17 patients après résultats anatomopathologiques confirmant le diagnostic de malignité. Les 3 autres patients n'ont pas bénéficié d'une totalisation chirurgicale puisque ils étaient perdus de vue

c- Thyroïdectomie totale ou quasi totale d'emblée

La thyroïdectomie totale ou quasi totale d'emblée est effectuée dans quatre situations :

- lorsque l'examen extemporané est en faveur de la malignité, le geste chirurgical est donc complété dans le même temps opératoire ;
- lorsque le patient est opéré pour un goitre multinodulaire dont la bilatéralité des nodules impose d'emblée ce geste ;
- lorsqu'il s'agit d'un cancer médullaire (thyrocalcitonine plasmatique élevée).
- Quand la cytoponction du nodule en préopératoire est en faveur de la malignité. [10,94]

Une thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire a été effectuée chez 20 patients. Elle a été réalisée avec un curage ganglionnaire chez 5 patients.

Les avantages de la thyroïdectomie totale ou quasi totale par rapport à des chirurgies partielles sont :

- une faible morbidité dans des mains expertes ;
 - un plus faible taux de récurrences locales
-

- une meilleure survie démontrée pour les cancers de taille supérieure à 1,5 cm
- une éradication des foyers de multifocalité
- la totalisation par le radio-iode possible et facilement obtenue permettant une scintigraphie sur dose thérapeutique ;
- un suivi fiable grâce au dosage de la thyroglobuline plus sensible quand la thyroïdectomie a été totale, facilitant le diagnostic de récurrence ou de métastase au cours du suivi. [10,94]

1-2 Chirurgie ganglionnaire:

L'histoire naturelle de l'envahissement ganglionnaire au cours du cancer thyroïdien atteste que les carcinomes papillaires sont plus lymphophiles que les carcinomes vésiculaires. [95, 102, 103] Ils sont à l'origine d'une atteinte ganglionnaire précoce du compartiment central. (se référer au rappel anatomique)

L'importance de l'atteinte ganglionnaire ne peut être jugée que par l'étude anatomopathologique. Plusieurs techniques chirurgicales d'exérèse ganglionnaire ont été décrites. Sarrazin en 1990 puis Peix en 2003 et Uchino en 2004 ont parfaitement décrit les techniques de curages cervicaux systématisés [92,98] :

a- Le picking ganglionnaire

Celui-ci n'emporte que les adénopathies suspectes, c'est-à-dire augmentées de volume ou kystisées, découvertes en pré ou peropératoire par la palpation, l'échographie, ou la cytoponction. [92,98]

b- La lymphadénectomie centrale

Elle emporte le tissu cellulolympatique récurrentiel et médiastinal antéropostérieur.

c- la lymphadénectomie latérale

Elle emporte le tissu cellulolympatique jugulocarotidien. Ce curage peut se poursuivre en direction des chaînes sus-claviculaires en bas, spinale vers l'arrière, ou sousmandibulaire en haut. C'est le prolongement de l'évidement du compartiment central.

d- Les curages sus-claviculaires et spinaux, prolongements de l'évidement latéral, ne seront effectués que de nécessité [92,98] .

e- Le ganglion sentinelle

Le concept du ganglion sentinelle a comme hypothèse qu'une tumeur se draine de façon préférentielle vers un premier ganglion. Le but de la détection de ce ganglion est d'éviter un curage ganglionnaire inutile ; Dans les cancers différenciés de la thyroïde, la technique du ganglion sentinelle est encore peu utilisée. [97,98]

f- Technique en émergence : la cervicoscopie

La faisabilité des curages lymphatiques cervicaux par cervicoscopie a été démontrée. Les équipes japonaises ont été les premières à effectuer des curages centraux par abord unilatéral. En Italie, Bellantone a mis au point l'abord bilatéral de la loge centrale par minicervicotomie sus-sternale ne dépassant pas 2 cm et Miccoli a effectué des thyroïdectomies avec curage de la loge centrale par vidéoscopie . [99, 100, 101]

Le curage ganglionnaire a été réalisé dans notre série chez uniquement 5 patients tous présentant un carcinome papillaire soit dans 8,92% de tous les cancers thyroïdiens et 14,28% des carcinomes papillaires. Ceci est un taux très faible en comparaison avec toutes les séries, notamment la série casablancaise où le curage a été effectué chez 27% des patients. [8]

1-3 Réinterventions

Dans le cas où une thyroïdectomie partielle aurait été pratiquée avec découverte à l'examen histologique définitif d'un CP ou vésiculaire, il faut discuter une éventuelle réintervention pour totaliser chirurgicalement cette thyroïdectomie au mieux dans la semaine qui

suit la première chirurgie car, au-delà, la fibrose postopératoire est responsable d'adhérences dont la dissection difficile risque d'augmenter la morbidité. Si le résultat histologique n'est pas obtenu dans ces délais, mieux vaut attendre 2 à 3 mois pour réintervenir car il n'y a pas d'urgence. [10,94,96]

1-4 Complications de la chirurgie :

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 une évacuation de l'hématome sous anesthésie générale. 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 et du curage ganglionnaire et à l'expérience du chirurgien. [10,104,105]

a- Paralysies récurrentielles :

Si l'on supprime les paralysies secondaires au sacrifice d'un récurrent envahi par la tumeur, les paralysies récurrentielles surviennent dans moins de 3 % des cas, seules la moitié d'entre elles étant définitives.

Une atteinte du nerf récurrent ou nerf laryngé inférieur est responsable d'une dysphonie d'intensité variable, avec typiquement une voix bitonale, une dyspnée laryngée à l'effort et parfois des fausses routes à l'ingestion des aliments, en particulier liquides. Elle peut être plus rarement totalement asymptomatique, justifiant la réalisation systématique d'un examen des cordes vocales avant toute réintervention en chirurgie thyroïdienne que ce soit pour une totalisation chirurgicale de la thyroïdectomie ou pour l'exérèse d'une récurrence locale surtout lorsqu'elle est située dans le compartiment central, c'est-à-dire en prétrachéal et latérotrachéal.

En cas de survenue d'une paralysie d'une corde vocale alors que préexistait une paralysie récurrentielle controlatérale asymptomatique et non diagnostiquée, on aboutit à une paralysie des deux cordes vocales de pronostic fonctionnel défavorable et pouvant nécessiter en urgence une cordotomie postérieure, voire une trachéotomie pour insuffisance respiratoire aiguë. [105]

b- Hypoparathyroïdies :

Les hypoparathyroïdies ne peuvent survenir que si l'exérèse thyroïdienne a été bilatérale. Si les hypocalcémies (définies par une calcémie inférieure à 2 mmol l⁻¹ symptomatique) sont relativement fréquentes, leur caractère définitif, qui se juge 3 mois après l'intervention par la nécessité de prendre plus de 1 g j⁻¹ de calcium per os et/ou des dérivés hydroxylés de la vitamine D (comme l'alfacalcidol), est beaucoup plus rare, de l'ordre de 3 à 7 %. Ce risque a pu justifier, chez certains chirurgiens, une restriction importante des indications de thyroïdectomies totales ou quasi totales. [104,105]

2- L'irathérapie :

Ce traitement est basé sur l'avidité naturelle des cellules thyroïdiennes folliculaires vis-à-vis de l'iode. A un degré toujours moindre, cette même capacité de fixer et de concentrer l'iode est retrouvée au niveau des cellules folliculaires malignes à condition d'une différenciation suffisante. [10,106]

2-1 conditions

Ce traitement nécessite certaines conditions pour être pratiqué:

- une quantité de tissu résiduel après la chirurgie suffisamment faible pour permettre un captage significatif de l'iode 131 (thyroïdectomie totale ou quasi totale) ;
 - un taux de TSH très élevé permettant un captage maximal du radio-iode. Cette condition oblige à l'arrêt de la L-thyroxine pendant 4 semaines avec éviction de toute surcharge iodée.
-

2-2 intérêts

L'irathérapie a trois intérêts majeurs : [106,107,108]

- un intérêt diagnostique par la pratique d'une scintigraphie post-thérapeutique (très sensible pour la détection de foyers résiduels et d'éventuelles métastases à distance) ;
- un intérêt thérapeutique en détruisant d'éventuels résidus tumoraux en cas de tumeur extensive et de chirurgie incomplète (sachant que l'efficacité est conditionnée par la taille des résidus) .
- un intérêt pour le suivi du patient : le traitement par le radio-iodé augmente la sensibilité du taux sérique de la thyroglobuline (Tg) après totalisation.

2-3 Principe et bases physiques et radiobiologiques :

L'iode ¹³¹, d'une période physique de 8 jours, émet principalement des rayons γ (énergie de 364 keV) et β . L'activité se mesure en becquerels (Bq), qui correspond à une désintégration par seconde. L'activité thérapeutique administrée est généralement de 3,7 GBq (100 mCi). La dose délivrée par l'iode ¹³¹ aux reliquats thyroïdiens est essentiellement due à l'émission β . L'effet thérapeutique de l'iode est dû aux rayonnements β absorbés dans un rayon de 1 à 3 mm autour de la source. L'énergie déposée dans le tissu thyroïdien fixant provoque une mort cellulaire par apoptose ou une mort différée lors de la mitose. [10]

2-4 Modalités du traitement :

Après vérification des contre-indications absolues (grossesse et allaitement) ou relatives (insuffisance rénale, surcharge iodée, compression médullaire en cas de métastases rachidiennes...) et information du patient, le traitement proprement dit se déroule en chambre protégée, après stimulation par la TSH. La stimulation par la TSH est réalisée soit par sevrage hormonale soit par TSH recombinante. [110]

L'introduction de la TSH recombinante humaine (rhTSH) dans la préparation au traitement par iode-¹³¹ (¹³¹I) des cancers thyroïdiens différenciés de souche folliculaire

représente une avancée médicale significative. La rhTSH permet en évitant l'hypothyroïdie, de préserver la qualité de vie des patients porteurs d'un cancer thyroïdien. [110]

L'iode radioactif est administré par voie orale sous forme d'une gélule de 1100 à 3700 MBq. Dans les 8 jours suivants est réalisée une scintigraphie du corps entier dite sur dose thérapeutique permettant un bilan d'extension précis.

2-5 Indications de la totalisation isotopique :

Elles ont fait l'objet de consensus européens et américains en faisant référence au niveau de risque des patients. [106,107,108]

- Groupe à très faible risque évolutif : ce sont les cas pour lesquels la totalisation isotopique n'a pas démontré de bénéfice. Ils correspondent aux les lésions pT1 de taille inférieure ou égale à 1 cm, unifocale, N0-Nx, Mx.
- Groupe à haut risque évolutif : ce sont
 - les cas avec exérèse incomplète
 - Les T3 et T4
 - Les N1 quel que soit le T
 - Les M1 quel que soit le T ou le N.

Dans ces cas, une totalisation isotopique est bénéfique et consensuelle.

- Groupe à risque intermédiaire : ce sont tous les autres patients. Leurs dossiers doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

2-6 Effets secondaires

Les effets secondaires sont rares : [10,109,106]

- aggravation d'une maladie ulcéreuse ou d'une gastrite
 - irradiation du tube digestif en cas de diverticule oesophagien ;
 - sécheresse durable de la bouche secondaire à l'irradiation des glandes salivaires ;
-

- diminution de la sécrétion des larmes secondaire à l'irradiation des glandes lacrymales ou, au contraire, en cas de traitements à très fortes activités, larmolement persistant par sténose radio-induite du canal lacrymal ;
- aménorrhée transitoire avec élévation transitoire de follicle stimulating hormone (FSH) et luteinizing hormone (LH) ;
- risque exceptionnel de cancers et de leucémie radio-induite. Ce faible risque s'élève chez les patients ayant reçu de multiples traitements par l'iode radioactif (109) .

2-7 Irathérapie au Maroc :

Malgré un protocole d'irathérapie qui ne diffère nullement de celui préconisé par les centres européens, le patients marocains se trouve malheureusement confronté au coût élevé de l'iode¹³¹ excédant les 5000 Dh, et au problème de délai d'admission. En effet le Maroc ne dispose que de deux centres étatiques de médecine nucléaire aux CHU de rabat et de casablanca, ce qui explique que les premiers rendez-vous ne soient délivrés que pour un délai de 6mois à un an.

L'irathérapie a été prescrite chez les patients présentant un carcinome thyroïdien différencié (papillaire ou vésiculaire) avec des facteurs pronostic péjoratifs.

Elle a été prescrite chez 38 patients, et réalisée chez 25 patients. Les autres patients attendaient leur rendez-vous ou bien étaient perdu de vue.

Les patients présentant des carcinomes thyroïdiens peu différenciés (insulaire) n'ont pas bénéficié de l'irathérapie puisqu'ils étaient admis à des stades avancés ou perdus de vue.

3- Traitement hormonal :

L'objectif de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer thyroïdien est double :

- Soit il est uniquement substitutif après thyroïdectomie pour pallier à l'hypothyroïdie.
-

- Soit il est en plus freinateur en cas de cancer thyroïdiens différencié de souche vésiculaire. Il vise dans ce cas à supprimer toute stimulation éventuelle de cellules tumorales résiduelles en abaissant le taux de TSH.

Il repose sur la prise de L-thyroxine (LT4) : environ 150 ug par jour. Le traitement est débuté dès le lendemain de la chirurgie. L'efficacité du traitement frénateur doit être contrôlée par un dosage de TSH 4 à 6 semaines après le début du traitement. Il ne semble pas utile, une fois la posologie du traitement frénateur correctement déterminée, de contrôler la TSH de base plus souvent qu'une fois par an sauf pour les patients traités pour coronaropathie, polyopathologies ou âgés de plus de 70 ans. [10,111]

Le niveau de frénation est défini en fonction des critères de gravité du cancer. Il n'est pas justifié d'effondrer le taux de TSH dans le cas de microcarcinome de pronostic favorable. Le traitement doit être simplement substitutif (TSH dans les valeurs inférieures de la normale), de même chez les patients à faible risque (pTNM stade I). Il n'y a pas d'études démontrant un réel bénéfice en termes de survie et de prévention de récurrences chez les patients faisant l'objet d'une frénation sévère par rapport à ceux bénéficiant d'une frénation modérée. [107,10]

Les risques osseux à long terme (ostéoporose) et cardiaque (arythmie) du traitement frénateur sont à prendre en compte.

Les patients métastatiques doivent faire l'objet d'un traitement frénateur efficace (TSH en dessous de la borne inférieure du laboratoire). Les patients porteurs d'un cancer médullaire ou anaplasique ont besoin d'un traitement simplement substitutif (pas de dépendance du cancer par rapport à la TSH). [107,111,10]

L'opothérapie a été prescrite systématiquement en cas de thyroïdectomie totale ou subtotale soit chez 45 de nos patients. Elle a été prescrite à dose frénatrice en cas de carcinome thyroïdien différencié de souche vésiculaire (carcinome papillaire ou vésiculaire), et à dose substitutive dans les autres cas de thyroïdectomie, ce qui concorde avec les données de la littérature.

4- Radiothérapie externe

La radiothérapie externe a peu d'indications dans le traitement du cancer thyroïdien différencié car il est très radiorésistant.

La radiothérapie est utilisée dans les cas suivants :

- après chirurgie d'une récurrence locale survenant volontiers chez le sujet âgé. Il s'agit souvent de tumeur peu différenciée, invasive et ne fixant pas l'iode. Dans ces cas, la radiothérapie contribue au contrôle local de la tumeur. La survie est médiocre, aggravée par la survenue de métastases à distance .
- en cas de carcinome anaplasique
- en cas de carcinome médullaire
- pour le traitement de métastases osseuses inopérables, seule ou en complément du radio-iode (avec le but de totaliser une dose d'au moins 80 Gy)
- pour le traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses (par microfractures). [111,107,10]

La radiothérapie externe a été réalisée chez 9 de nos patients présentant les critères précédents.

5- Chimiothérapie :

La chimiothérapie est proposée chez les patients présentant un cancer anaplasique ou des métastases à distance de cancers peu différenciés. [112]

La chimiothérapie a été réalisée en cas de carcinome anaplasique , carcinome insulaire, léiomyosarcome et carcinome différencié de souche vésiculaire avec extension locale et métastases à distance :au total chez 9 patients.

6- Indications :

6-1 Carcinomes thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire= carcinome papillaire et carcinome vésiculaire :

La chirurgie est la base du traitement de ces cancers. La thyroïdectomie totale est le geste le plus raisonnable et le plus adapté en dépit de son caractère agressif et de ses risques potentiels. L'objectif est d'obtenir l'éradication de tout tissu tumoral. [107,10]

L'indication de l'exérèse ganglionnaire et son étendue sont sujettes à polémiques.

Un point important à souligner en matière de ganglions métastatiques dans le cancer thyroïdien différencié chez le sujet jeune surtout est qu'ils n'ont pas la même signification péjorative que dans les autres cancers [111].

Pour apprécier l'étendue de la lymphadénectomie à effectuer, il convient de prendre en compte quatre éléments.

- Le type anatomopathologique :L'envahissement lymphatique est plus fréquent dans les carcinomes papillaires, 35 à 65% vs moins de 20 % pour les carcinomes vésiculaires mais dépend avant tout de la taille de la lésion primitive. Ainsi, pour un cancer papillaire infracentimétrique, 26 % des patients ont un envahissement ganglionnaire, alors que les carcinomes vésiculaires inférieurs à 2 cm semblent ne jamais s'accompagner d'envahissement ganlionnaire .

- *Les adénopathies :*

En préopératoire, l'envahissement ganglionnaire peut être suspecté sur plusieurs critères échographiques. L'aspect macroscopique en peropératoir seul ne permet pas d'orienter un curage. Ainsi, il a été démontré que 6 % des adénopathies « suspectes » sont indemnes d'envahissement microscopique, alors que 17 % des adénopathies « normales » sont histologiquement envahies.

- *le patient*

L'envahissement ganglionnaire est plus fréquent chez les sujets les plus jeunes. En deçà de 21 ans, il est de 45 vs 28 % au-delà [46] et atteint 67 % pour les enfants ayant moins de dix

ans [47]. Il est également influencé par le sexe, les hommes étant, de manière significative, plus souvent sujets à cette diffusion [16].

- *les risques d'une exérèse ganglionnaire*

L'étendue de la lymphadénectomie dépend également de la morbidité qui peut en résulter.

Concernant l'iriothérapie, plusieurs études incitent à être plus mesuré quant à l'intérêt d'une indication systématique. Elle ne serait réellement utile que lorsqu'il existerait des facteurs pronostiques défavorables. [111]

Le traitement hormonal est indispensable quel que soit le type de chirurgie retenu. Son but est double : correction de l'hypothyroïdie post-chirurgicale et freinage de la TSH à un niveau d'autant plus bas que le pronostic est plus défavorable. [93]

La radiothérapie externe cervicale et médiastinale est à discuter chez les patients âgés de plus de 45 ans chez lesquels l'exérèse complète des lésions néoplasiques n'a pas été satisfaisante ou lorsque les lésions ne fixent pas l'iode 131. [93,111,10]

6-2 Carcinome anaplasique :

La survie n'est pas modifiée par la chirurgie, la radiothérapie ni la chimiothérapie lorsque ces traitements sont utilisés isolément. La survie médiane n'est alors que de 2 à 6 mois. La réduction chirurgicale doit être effectuée chaque fois qu'elle est possible mais ne doit pas retarder le début du protocole de radiochimiothérapie. Seuls des protocoles combinant plusieurs modalités thérapeutiques peuvent améliorer le contrôle local et permettre des survies supérieures à 12 mois. [112]

6-3 Lymphomes thyroïdiens primitifs :

Les lymphomes primitifs de la thyroïde ont une évolution longtemps locorégionale. Le traitement dépend du stade de la maladie et du type histologique. Les lymphomes de la zone marginale ont un pronostic très favorable tandis que les lymphomes à grandes cellules sont

potentiellement plus péjoratifs. Les petites tumeurs sont souvent traitées par chirurgie mais les exérèses larges sont inutiles. Si la tumeur est localisée à la thyroïde et aux ganglions locorégionaux, la radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie adjuvante, est le traitement de choix. Si l'atteinte est diffuse, la chimiothérapie est indiquée. Le pronostic d'une forme localisée est excellent avec une survie de 10 ans de plus de 50 à 80 %.

6-4 Carcinome médullaire de la thyroïde :

Le traitement de première intention du CMT est chirurgical. Si le diagnostic est porté ou suspecté avant l'intervention, il faut impérativement éliminer un phéochromocytome associé, car le traitement de ce dernier doit précéder la thyroïdectomie étant donné le risque d'accident anesthésique si la tumeur surrénale est laissée en place. [113]

La thyroïdectomie doit être totale étant donné la bilatéralité constante des lésions dans les formes familiales et dans 30 % des formes apparemment sporadiques [114]. Elle doit être associée à un curage quel que soit le résultat du bilan préopératoire et, en principe, quelle que soit la taille de la lésion, car l'envahissement des ganglions est très fréquent : plus de 50 % des cas dans les macrocancers, 30,9 % des 55 microcancers médullaires ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire dans la série de Beressi et al [116]. Vis-à-vis des compartiments ganglionnaires, l'accord est unanime sur la nécessité de pratiquer une exérèse bilatérale et large du compartiment central, étendu du dôme aortique à l'os hyoïde. La majorité des auteurs préconisent l'ablation systématique des compartiments latéraux, du côté de la lésion en cas de forme sporadique et des deux côtés en cas de forme familiale, en raison de l'extrême fréquence de leur envahissement [115].

Les traitements non chirurgicaux sont discutés en cas de dissémination métastatique, et de récurrence non accessible chirurgicalement. [114]

La radiothérapie externe n'a pas démontré son efficacité en termes de survie ou de prévention de récurrences, sauf dans une étude canadienne où le contrôle à 10 ans de l'atteinte locorégionale chez les patients à haut risque (métastases ganglionnaires) a été de 86 % chez les patients traités par radiothérapie externe versus 52 % chez ceux qui ne l'ont pas été [117]. La

radiothérapie palliative peut, en revanche, être utile en cas de tumeur non curable chirurgicalement (osseuse ou spinale, par exemple). La radiothérapie métabolique a soulevé de l'intérêt étant donné la capacité de certains CMT à capter ^{131}I -MIBG (monoiodobenzylguanidine) ou ^{111}In -octréotide (le traitement par ^{131}I n'a pas sa place ici sauf dans les formes mixtes). Des protocoles de traitement ont été établis, dont les résultats ont été très partiels et dans l'ensemble décevants. Le traitement par anticorps monoclonaux marqués anti-ACE est en cours d'évaluation par un protocole européen.

Les CMT sont chimiorésistants et les divers protocoles de chimiothérapie n'ont obtenu que des résultats très partiels ou sont en cours d'évaluation. Il en est de même avec les tentatives de traitement par interféron alpha isolé. Associé à l'octréotide, il peut cependant réduire le taux de CT et les manifestations systémiques [119]. La thérapie génique ayant pour but d'améliorer la chimiosensibilité est encore du domaine de la recherche [118].

VIII. Facteurs pronostiques et survie :

1- Cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire :

La survie à 10 ans des cancers papillaires et folliculaires est respectivement de 93 et 85% [1].

Malgré ce pronostic globalement excellent, certains patients vont présenter une évolution défavorable et décéderont de leur cancer thyroïdien.

De nombreux facteurs pronostic ont été établi pour les cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire(CP et CV) vu qu'ils sont les plus fréquents et donc les mieux accessibles à des études de survie. On distingue :

- les facteurs pronostiques liés aux caractéristiques des patients comme le sexe ou l'âge
- ceux liés à la tumeur initiale comme la taille et le type histologique
- ceux liés au traitement initial

1-1 Age au diagnostic :

Le taux de mortalité est faible chez les sujets de moins de 40 ans et augmente régulièrement avec l'âge. Chez l'enfant et l'adolescent les récives sont plus fréquentes mais la mortalité est faible. [17,10,59]

1-2 Sex-ratio :

Les hommes sont deux fois moins atteints de cancer de la thyroïde que les femmes. Cependant la mortalité est plus élevée chez les hommes. [9,10]

1-3 Taille de la tumeur :

L'augmentation de la taille de la tumeur est associée à une augmentation des récives et à une diminution de la survie. Les microcancers ont une survie excellente. [68,59,10]

1-4 Type histologique :

Globalement, les CP ont un pronostic plus favorable que les CV. Certaines variantes sont de pronostic péjoratif (formes à cellules hautes, cylindriques ou sclérosantes diffuses des CP, CV invasif, insulaire) [58,59,60]

1-5 Multifocalité :

Elle est fréquente pour les CP, souvent bilatérale, plus rare dans le cas du CV. Elle apparaît dans certaines études comme un facteur pronostique de récurrence locale et ou ganglionnaire. [59,64]

1-6 Invasion vasculaire

Une diminution significative de la survie a été mise en évidence dans le cadre du CV en cas d'invasion vasculaire massive comparée à une invasion vasculaire minime. [69]

1-7 Envahissement extrathyroïdien :

Il est observé dans 8 à 32 % des CP et dans 3 à 5 % des CV (CV invasifs et/ou peu différenciés). Il est associé à une augmentation significative du taux de récurrence, de métastase à distance et de mortalité. [59,10]

1-8 Métastases ganglionnaires :

La présence de métastases ganglionnaires cervicales (35 à 65 % des CP et 15 à 20 % des CV) est significativement associée à une augmentation des récurrences locales. En revanche, l'impact de la présence de ces métastases ganglionnaires sur la survie n'est pas clairement démontré sauf dans certaines études dans lesquelles les adénopathies sont volumineuses ou médiastinales ou bien chez le sujet âgé. [30,37,10]

1-9 Métastases à distance :

Leur présence au moment du diagnostic initial est un facteur de pronostic défavorable quel que soit le type histologique. Elles sont présentes initialement dans 1 à 3 % des cancers

papillaires et dans 7 à 15 % des cancers vésiculaires. Elles sont significativement associées à une diminution de la survie. [103]

1-10 traitement du cancer : Étendue de la chirurgie initiale

Plusieurs études ont démontré une diminution du taux de rechute et des métastases à distance en cas de thyroïdectomie totale ou quasi totale par rapport à une chirurgie partielle. [111,96,97]

1-11 Traitement ablatif par iode radioactif

Plusieurs études ont montré que le traitement par radio-iode postchirurgical diminuait le pourcentage de rechute et améliorait la survie. Mazzaferri a montré que l'association d'une thyroïdectomie totale et d'un traitement ablatif par radio-iode était la meilleure combinaison de traitement en termes de survie et de rechute pour les tumeurs de plus de 1,5 cm. [106,107]

2- Le carcinome anaplasique

Le carcinome anaplasique a dans notre série, comme dans les autres séries, un pronostic catastrophique. La survie médiane n'est que de 2 à 6 mois. Cependant, cet état de fait ne doit pas pousser le médecin à renoncer à une thérapeutique a priori curative puisque certains patients peuvent avoir une survie prolongée [122,123]. En effet, des protocoles combinant plusieurs modalités thérapeutiques (chirurgie d'exérèse large, chimiothérapie et radiothérapie) peuvent améliorer le contrôle local et permettre des survies supérieures à 12 mois. La résection chirurgicale, l'absence de métastase au diagnostic, la réalisation d'une radiothérapie sont des facteurs améliorant le pronostic. Lam K de Hong-kong rapporte une survie à 5 et 10 ans de 15 et 3 % respectivement, sur une série de 38 carcinomes anaplasiques. [121]

3- Le carcinome peu différencié

Le carcinome peu différencié ou insulaire est une nouvelle entité qui suscite plusieurs discussions et dont les limites restent encore peu précises. Ils constituent un groupe de tumeurs de pronostic intermédiaire entre les cancers thyroïdiens bien différenciés (carcinome papillaire et vésiculaire) et les carcinomes indifférenciés(anaplasiques). Le taux de survie moyen à 5 ans est d'environ 50% dans la plupart des séries avec une majorité de décès survenant dans les 3 premières années. Le décès est le plus souvent lié à une évolution métastatique qu'à une extension locale. Ces tumeurs sont sensibles à l'iode. [74,75]

4- carcinome médullaire

Classiquement,le pronostic global des CMT était considéré comme défavorable, intermédiaire entre celui des cancers différenciés dérivés des cellules folliculaires et celui des cancers anaplasiques. Les chiffres publiés par les études plus récentes sont meilleurs et cela tient en grande partie au dépistage systématique, en particulier des formes familiales. Ainsi la statistique du GETC, en 1998, portant sur 899 patients, faisait état d'une survie globale ajustée à 5 ans de 85,7 %, à 10 ans de 78,4 % et à 15 ans de 70,1 % [125]. Des chiffres voisins ont été donnés par Kebebew et al [124] : 86,5 % de survie à 10 ans. les éléments prédisant un bon pronostic sont l'âge jeune, le sexe féminin, le stade de classification TNM (absence d'envahissement ganglionnaire ou systémique), des taux bas d'ACE en préopératoire et le fait que le CMT ait été dépisté avant l'intervention par un dosage de CT [124,125] .

5- Scores pronostiques :

Plusieurs scores ont été proposés pour essayer de définir des groupes à haut ou bas risque de récidence ou de décès dans le dessein de proposer une thérapeutique agressive pour les patients du premier groupe et une thérapeutique moins agressive pour les patients du second

Les cancers thyroïdiens

groupe dont le pronostic est excellent. Parmi ces scores, le score TNM est le plus utilisé dans le cadre de toutes les pathologies tumorales. La classification a été révisée en 2002 .

Plusieurs autres scores ont été proposés : le score EORTC par Byar, le score AMES par Cady ,le score AGES par Hay ,le score MACIS qui est un score dérivé de AGES, le score SAG proposé par Akslen et le score NTCTCS par Sherman. Ces différents scores sont utilisés dans les études épidémiologiques pour étudier des sous-groupes de patients, mais restent difficilement applicables pour un patient donné pour déterminer son traitement. [1,10]

En pratique :

Sont considérés comme de bon pronostic

- âge 16 à 44 ans
- cancer papillaire
- cancer vésiculaire bien différencié à invasion minime
- taille < 4 cm
- absence d'envahissement ganglionnaire ou envahissement se limitant à quelques ganglions
- prise en charge thérapeutique adéquate et adhésion à la surveillance

Ils correspondent aux stades I et II. La mortalité du fait du cancer avoisine 1 %.

De plus mauvais pronostic

- âge < 16 ans ou > 45 ans
- cancer papillaire à cellules hautes ou cylindriques, sclérosant diffus
- cancer vésiculaire peu différencié ou invasif, cancer insulaire
- envahissement ganglionnaire massif ou à distance
- prise en charge et surveillance inadaptées.

Ils représentent les stades III et IV. La mortalité du fait du cancer avoisine 30 %.

IX. Surveillance du cancer thyroïdien différencié :

La surveillance des cancers thyroïdiens a considérablement évolué au fil des décennies. Autrefois fondée sur l'examen clinique et la scintigraphie diagnostique à l'iode 131, la surveillance s'est enrichie d'outils nouveaux comme le dosage de thyroglobuline plasmatique, la scintigraphie corps entier sur dose thérapeutique d'iode 131 et de l'échographie cervicale couplée à la cytoponction.

D'autres moyens d'imagerie comme la tomographie à émission de positons font l'actualité en matière de surveillance du cancer thyroïdien. Parmi les modalités de surveillance, l'utilisation de la TSH humaine recombinante, évitant l'arrêt de la L-thyroxine pendant 4 semaines, représente également une avancée majeure, en particulier dans le suivi des patients à faible risque. [10,120]

Les objectifs du suivi sont :

- de détecter du tissu tumoral résiduel, une récurrence locale dans le lit thyroïdien ou les aires ganglionnaires ainsi que d'éventuelles métastases à distance.
- de maintenir un traitement frénateur adapté par L-thyroxine ;

Les Outils de surveillance sont :

1- Examen clinique

Indispensable, il consiste en une palpation soigneuse des loges thyroïdiennes et des aires ganglionnaires.

2- Échographie cervicale

L'échographie cervicale est devenue l'examen clé de la surveillance des cancers thyroïdiens. Effectué avec une sonde linéaire de haute fréquence ($\geq 7,5$ MHz) par un échographiste spécialisé, cet examen a pour objectif de rechercher du tissu dans les loges

thyroïdiennes (reliquat ou récurrence tumorale) et des métastases ganglionnaires. Dans les séries de Pacini et Torlontano, la sensibilité de l'échographie dans la détection de tissu tumoral au cours du suivi est de 70 %, sa spécificité de 97,5 %, sa valeur prédictive positive de 77,7 % et négative de 92,4 %. [127,128]

3- Cytoponction

Devant une suspicion échographique de récurrence tumorale dans le lit thyroïdien ou d'adénopathies métastatiques, la cytoponction directe ou effectuée sous repérage échographique de la lésion est un examen très utile pour confirmer le diagnostic de malignité. Utilisant des aiguilles fines (≥ 25 G), un étalement sur lame, une coloration de May- Grünwald- Giemsa, 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 diagnostique de la cytologie. [129,130]

4- Radiographies

La radiographie du thorax a pour but de détecter d'éventuelles métastases pulmonaires. Sa sensibilité diagnostique est très faible surtout quand la thyroglobuline est indétectable durant le suivi du patient. Les radiographies osseuses sont indispensables en cas de douleurs faisant suspecter des métastases osseuses. [10]

5- Dosage de la thyroglobuline (Tg)

Plusieurs techniques de dosage existent. Les techniques immunoradiométriques (IRMA) sont conseillées. Un taux supérieur à 2 Ig l-1 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 (anticorps anti-Tg par exemple, mais il existe

d'autres types d'interférence et le test de surcharge donne une meilleure sécurité que la seule détermination des anticorps anti-Tg).

L'interprétation du dosage de Tg doit toujours se faire en connaissance du taux de TSH effectué simultanément. Le taux de Tg peut en effet être multiplié par 5 ou 10 après stimulation par la TSH . [131,132]

6- Scintigraphie corps entier à l'iode 131

La scintigraphie corps entier sur dose thérapeutique est un excellent examen qui devrait être systématique après tout traitement par l'iode radioactif. Sa sensibilité en faveur de la détection de 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. [33, 118]]

7- Scanner et imagerie par résonance magnétique

Ces examens sont pratiqués en cas d'élévation de la thyroglobuline à la recherche de métastases.[10]

8- Scintigraphie au fluoro-désoxy-glucose

Cet examen est prometteur dans le suivi des cancers thyroïdiens pas ou peu différenciés ne fixant pas ou peu le radio-iode. Le principe est fondé sur le fait que les cellules tumorales ont un métabolisme du glucose augmenté et vont, de ce fait, fixer l'isotope. L'avantage est de pouvoir réaliser cet examen sans arrêter la L-thyroxine. Il semble cependant que la sensibilité de l'examen soit meilleure sous stimulation par la TSH. [133,134,135]

9- Modalités de surveillance:

Les cancers thyroïdiens différenciés sont hormonodépendants. L'élévation de la TSH stimule les cellules tumorales. Cette hormonodépendance justifie que les bilans de surveillance de ces cancers s'effectuent en état de stimulation hormonale maximale, c'est-à-dire avec un taux de TSH extrêmement élevé. C'est à ce moment-là que le dosage de thyroglobuline plasmatique est le plus sensible pour rechercher la présence de tissu tumoral résiduel ou des métastases. [10] Cette hypothyroïdie peut être, aujourd'hui, obtenue de deux façons :

- soit après un arrêt de 4 semaines de la L-thyroxine. L'avantage est de provoquer une stimulation endogène de la TSH de longue durée. L'inconvénient est la survenue d'une hypothyroïdie profonde à l'origine d'asthénie, de prise de poids et d'arrêts de travail. Ces bilans sont appelés bilans en défrenage .
- soit, plus récemment, par stimulation par la TSH recombinante humaine qui a l'avantage d'éviter les effets secondaires de l'hypothyroïdie mais qui provoque une stimulation exogène de la TSH plus brève. Ces bilans sont appelés bilans sous stimulation exogène par la TSH recombinante. [136,137,10]

Ces bilans sous stimulation par la TSH qu'elle soit endogène (arrêt de la L-thyroxine) ou exogène (injections de TSH recombinante) sont réalisés pendant plusieurs années suivant la thyroïdectomie et la totalisation par l'iode (généralement 7 à 10 ans selon les équipes). Ensuite, les bilans sont effectués sous frénation , (c'est-à-dire sans arrêter le traitement hormonal) tous les 3 à 5 ans à vie. [136,137,10]

La surveillance des patients présentant un cancer thyroïdien a été effectuée chez 36 de nos patients soit 64%, les autres patients étant perdus de vue.

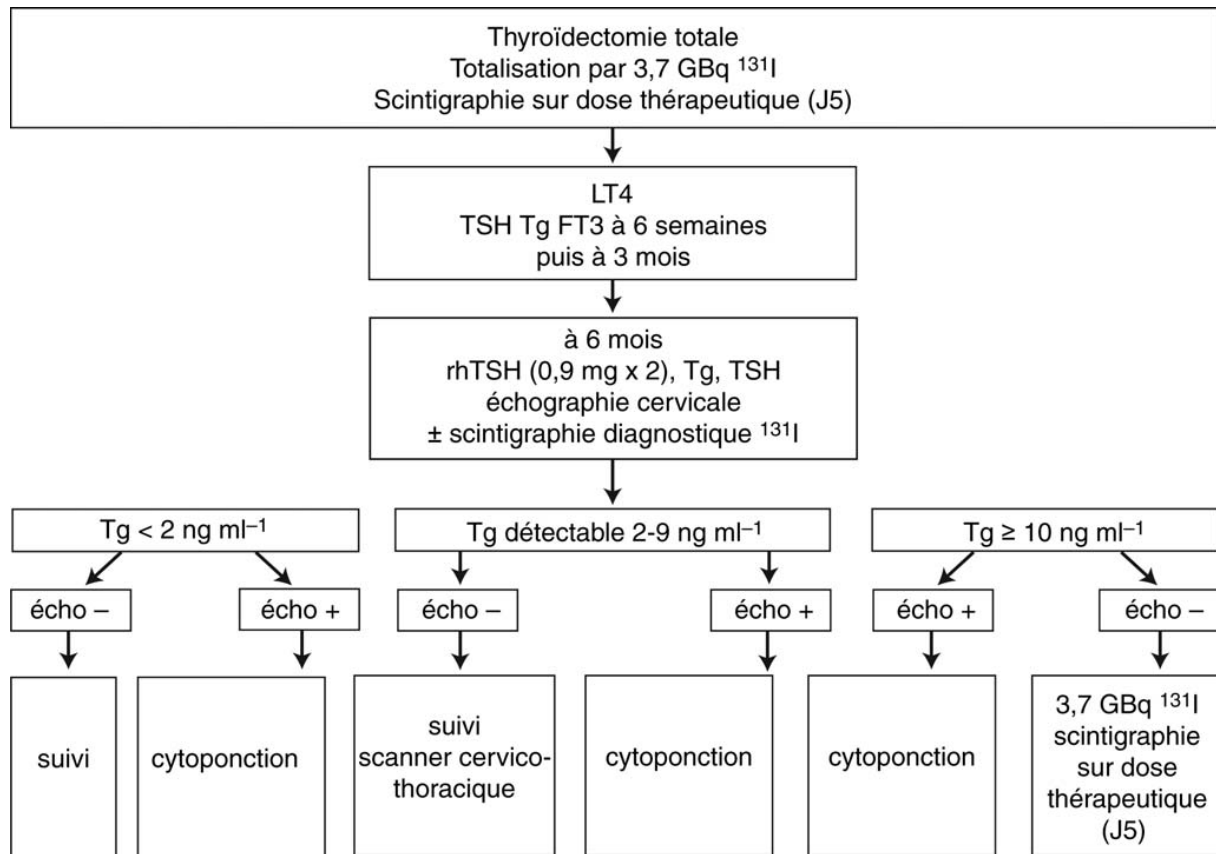


Figure 30 : Conduite à tenir en fonction du taux de thyroglobuline et des résultats de l'échographie cervicale dans le suivi des cancers thyroïdiens différenciés. [10]

X. Complications évolutives

1- Métastases à distance :

Elles peuvent être inaugurales, révélatrices du cancer ou survenir plus de 10 ans après la tumeur initiale, justifiant un suivi très prolongé de ces patients.

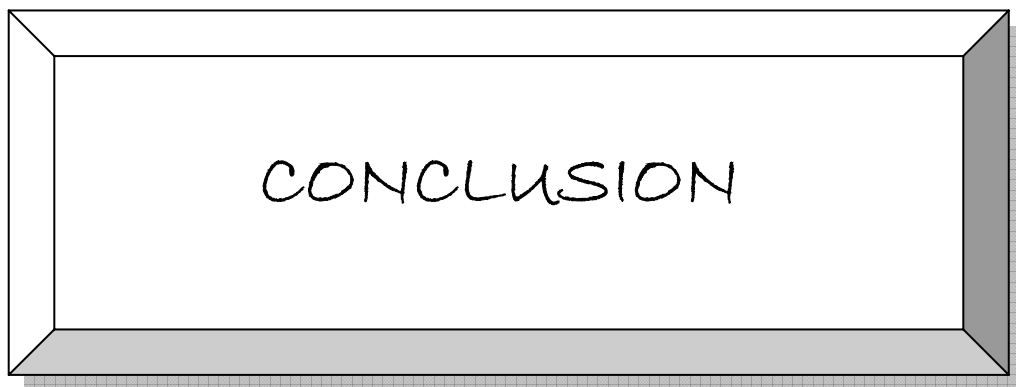
Les métastases à distance peuvent être révélées par des douleurs, des signes neurologiques ou devant une anomalie radiologique. Le principal point d'appel est une élévation du taux sérique de thyroglobuline.

Elles sont souvent multiples et siègent essentiellement au niveau des poumons et du squelette. L'atteinte osseuse concerne, par ordre de fréquence décroissante, le rachis, le bassin, la ceinture scapulaire, le crâne, le sternum. D'autres localisations métastatiques sont possibles : hépatiques, cutanées, cérébrales. Les métastases pulmonaires sont plus fréquentes en cas de cancer papillaire, alors que les métastases osseuses sont plus fréquentes dans les cas de cancer vésiculaire du sujet âgé. [125,138,139]

2- Récidives locorégionales

Les récidives locorégionales surviennent chez 5 à 27 % des patients porteurs d'un cancer thyroïdien différencié. Ces récidives 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. Ces rechutes surviennent en moyenne dans les 5 à 10 premières années du suivi. Il faut distinguer les récidives ganglionnaires du sujet jeune, de survenue précoce qui sont généralement de pronostic favorable

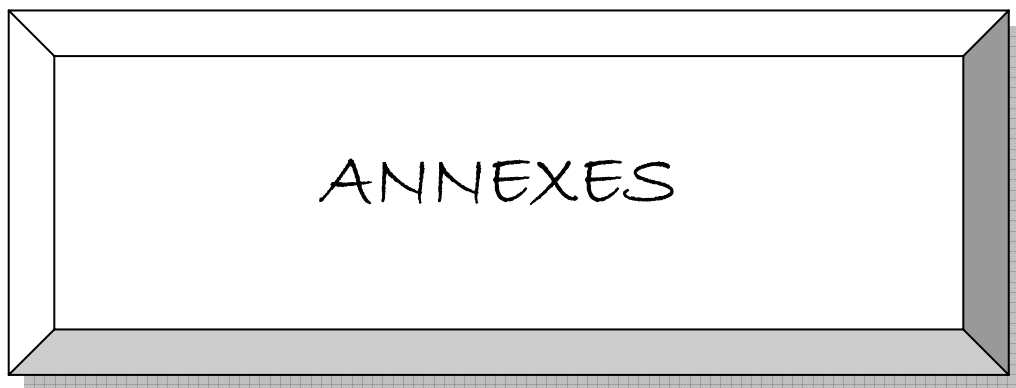
Le traitement des récidives est avant tout chirurgical, comprenant un curage ganglionnaire en cas de récidive ganglionnaire ou un abord de la loge avec exérèse de la masse si celle-ci est bien visualisée dans la loge. Un traitement par l'iode 131 est généralement administré après la chirurgie [139].



En pathologie thyroïdienne, le cancer soulève toujours les problèmes les plus ardues, aussi bien sur le plan diagnostique, que thérapeutique et de surveillance.

Cette étude nous a permis de constater que le cancer thyroïdien dans notre région ne présentait pas de nettes spécificités épidémiologiques, cependant nous relevons certains points inhérents à la pratique médicale et la condition sanitaire dans notre région en générale :

- Plusieurs de nos patients consultent à des stades évolués. En effet, 69% des patients présentant un carcinome thyroïdien vésiculaire avaient des métastases au bilan d'extension initial.
 - Sur le plan paraclinique, nous avons noté un faible recours à la cytoponction à l'aiguille fine (réalisée chez 8,9 % de nos patients) alors que toutes les études récentes s'accordent à souligner sa place incontournable dans la stratégie diagnostique devant un nodule thyroïdien.
 - En anatomopathologie, on insistera jamais assez au près des cliniciens sur la nécessité d'orienter les pièces, et de fournir les éléments cliniques et paracliniques indispensable pour orienter le diagnostic. On attire également l'attention sur l'absence de batterie d'immunohistochimie pour diagnostic de malignité du nodule thyroïdien, alors qu'elle serait d'une aide précieuse pour certains cas difficiles.
 - Sur le plan thérapeutique, la grande question qui se pose concerne le curage ganglionnaire qui demeure peu pratiqué par nos chirurgiens (moins de 9% de nos patients) alors qu'il constitue un facteur pronostic important.
 - Toujours sur le plan thérapeutique, nous attirons l'attention sur l'absence d'unité de médecine nucléaire dans notre région, contraignant ainsi nos patients à des déplacements et surtout à des délais d'attente pouvant aller jusqu'à 12 mois pour bénéficier d'une irathérapie.
 - Enfin nous soulignons avec regret le fort taux de perdu de vue parmi nos patients, essentiellement par manque de moyens, alors que le cancer thyroïdien demeure globalement de bon pronostic à condition d'assurer un traitement approprié et une surveillance prolongée.
-
-



Annexe 1 :

Classification des tumeurs malignes de la thyroïde selon l'organisation
Mondiale de la santé 2004. [1]

Carcinomes thyroïdiens = Tumeurs malignes primitives épithéliales :

1. Carcinome papillaire et variantes (classique, microcarcinome, encapsulé, forme vésiculaire, à cellules oxyphiles, à cellules hautes, à cellules cylindriques, solide, sclérosant diffus, à cellules claires, macrofolliculaire, cribiforme, avec composante insulaire, avec stroma fasciite like, avec composante épidermoïde ou mucoépidermoïde, avec composante à cellules fusiformes et cellules géantes)
2. Carcinome vésiculaire et variantes (à invasion minimale, largement invasif, à cellules oxyphiles, à cellules claires)
3. Carcinome peu différencié (insulaire)
4. Carcinome anaplasique (indifférencié)
5. Carcinome médullaire
6. Carcinome mixte
7. Carcinome fusocellulaire à différenciation thymique
8. Carcinome à cellules fusiformes et à différenciation thymique
9. Carcinome épidermoïde
10. Carcinome mucoépidermoïde
11. Carcinome mucoépidermoïde sclérosant avec éosinophilie
12. Carcinome mucineux

Tumeurs malignes non épithéliales :

1. Tératome
 2. Lymphome primitif et plasmocytome
 3. Thymome ectopique
 4. Angiosarcome
 5. Tumeurs musculaires lisses
 6. Tumeurs des gaines nerveuses
 7. Paragangliome
 8. Tumeur fibreuse solitaire
 9. Tumeur à cellules folliculaires dendritiques
 10. Histiocytose langerhansienne
 11. Métastases
-

Annexe : 2

Fiche d'exploitation :cancer de la thyroïde
--

Nom :

N°F :

Age :

Sexe: F

M

I-ATCDS:

- personnels :
 - pathologie thyroïdienne
 - notion d'irradiation
 - notion d'autres tumeurs

- cas familiaux similaires : oui non

II-MDC :

- nodule oui non
- goitre multinodulaire oui non
- adénopathies oui non
- sd compressif oui non
- Dysphonie dyspnée
- métastase oui non
- Autre : Préciser.....

III-Clinique:

Nodule:

- Droit
- Gauche
- Isthmique
- Nombre
- Taille du nodule.....
- Fixité
- Sensibilité
- Consistance.....

Goitre: oui

non

Les cancers thyroïdiens

Si oui : multinodulaire

Ou homogène

Adénopathies cervicales : oui non

Dysthyroïdie clinique :

V- biologie :

- TSH.....
- T3-T4.....
- Calcitonine.....

VI- radiologie :

Echographie cervicale

- Goitre : oui non
- Nombre de nodules :
- Taille du nodule :
- Caractères du nodule : solide kystique solidokystique
- Adénopathies cervicales :

Scintigraphie thyroïdienne : oui non

Radiographie pulmonaire : oui non

Image de métastase pulmonaire : oui non

Scintigraphie corps entier à l'iode 131 : oui non

Autre :

IV- Cytologie:

Matériel significatif oui non

Matériel représentatif oui non

Lésion bénigne oui non

Lésion douteuse oui non

Lésion maligne oui non

Si maligne : épithéliale indifférenciée lymphoïde

VII- Type d'intervention:

- Examen extemporané : oui non
 - énucléation
 - lobectomie partielle
 - lobectomie
 - loboisthmectomie
 - thyroïdectomie
 - thyroïdectomie totale et curage ganglionnaire
-

VIII- Macroscopie:

- Poids de la pièce :.....g

- Dimension de la pièce:...../.....

- Etat de la capsule thyroïdienne:
 - respectée
 - franchie

- tumeur
 - Nombre de nodules.....
 - Aspect du nodule :.....
 -
 - Nodule non encapsulé
 - Nodule encapsulé
 - capsule franchie
 - capsule respectée

- Curage:
 - Fait non fait
 - Type du curage :
 - Nombre de ganglions :
 - Résultats: gg envahis : gg non envahis :

X - Histopathologie:

1. carcinome bien différencié:
 - 1.1. carcinome papillaire:
 - a) classique
 - b) microcarcinome
 - c) encapsulé
 - d) forme vésiculaire
 - e) à cellules oxyphiles
 - f) à cellules hautes
 - g) à cellules cylindriques
 - h) solide
 - i) sclérosant diffus
 - j) à cellules claires
 - k) macrofolliculaire
 - l) cribriforme
 - m) avec composante insulaire
 - n) avec stroma fasciite like
 - o) avec composante épidermoïde
ou mucoépidermoïde
 - p) avec composante à cellules fusiformes et cellules géantes
 - 1.2. carcinome vésiculaire
 - a) à invasion minimale
 - b) largement invasif
-
-

- c) à cellules oxyphiles
- d) à cellules claires
- 2. carcinome peu différencié de type insulaire
- 3. carcinome anaplasique
- 4. carcinome mixte
- 5. carcinome médullaire
- 6. carcinome fusocellulaire à différenciation thymique
- 7. tumeur à cellules fusiformes et à différenciation thymique
- 8. carcinome épidermoïde
- 9. carcinome mucoépidermoïde
- 10. carcinome mucoépidermoïde sclérosant avec éosinophilie
- 11. carcinome mucineux
- 12. autres:
 - 12.1. tératome
 - 12.2. lymphome primitif et plasmocytome
 - 12.3. thymome ectopique
 - 12.4. angiosarcome
 - 12.5. tumeurs musculaires lisses
 - 12.6. tumeurs des gaines nerveuses
 - 12.7. paragangliome
 - 12.8. tumeur fibreuse solitaire
 - 12.9. tumeur à cellules folliculaires dendritiques
 - 12.10. histiocytose langerhansienne
 - 12.11. métastases

- coloration spéciale :

IX- Immunohistochimie :

- Anticorps anti-thyroperoxydase
 - Anticorps anti-HBME-1
 - Anticorps anti-galectine 3
 - Anticorps anti-cytokeratine
 - Anticorps anti-thyrocalcitonine
 - Anticorps anti-thyroglobuline
 - Anticorps anti-TTF1
 - Anticorps anti-RET
 - Anticorps anti-CD15
 - Anticorps anti-CD44
 - Anticorps anti-PAX8-PPARgamma 1
 - Anticorps anti-keratan-sulfate.
 - Anticorps anti-p27
 - Anticorps anti-HMGI
-
-

IX TNM :

- Tx :
- T0 :
- T1 :
- T2 :
- T3 :
- T4a :
- T4b :

Tous les carcinomes anaplasiques : T4a
T4b

Envahissement ganglionnaire locorégional :

- Nx :
- No :
- N1 :
- N1a :
- N1b :

Métastases à distance :

- Mx :
- M0 :
- M1 :

X- Traitement :

- Chirurgie initiale : oui non
 - ✓ Lobectomie : oui non
 - ✓ Thyroïdectomie subtotale : oui non
 - ✓ Thyroïdectomie totale : oui non
 - ✓ Curage ganglionnaire : oui non
 - ✓ Type : central latéral médiastinal sup

 - Réintervention : oui non
 - Totalisation chirurgicale oui non
 - Curage ganglionnaire oui non

 - Iode radioactif : oui non
 - Dose.....
 - Nombre de cure.....

 - Chimiothérapie : oui non
 - Protocole :
 - Nombre de cure :

 - Radiothérapie externe : oui non
.....
-
-

➤ Traitement hormonal : thyroxine

.....

XI-Surveillance :

Examen clinique :

Vacuité de la loge thyroïdienne : oui non

ADP cervicales : oui non

Général.....

Rythme.....

Calcémie (hypoparathyroidie) :

Echographie cervicale :

Vacuité de la loge thyroïdienne : oui non

Métastases ganglionnaires : oui non

Dosage de la thyroglobuline :

- Sous traitement freinateur :

- Après stimulation endogène (arrêt de la LT4)

- Après stimulation exogène (TSH recombinante humaine)

Dosage TSH :

Cytoponction :

Radiographie pulmonaire

Scintigraphie corps entier à l'iode 131 :

○ Dose thérapeutique

○ Dose diagnostique

○ Destruction du reliquat thyroïdien

○ Fixation anormale

○ Localisation des métastases : pulmonaire osseuse autre

TDM cervicothoracique : oui non

Imagerie par résonance magnétique : oui non

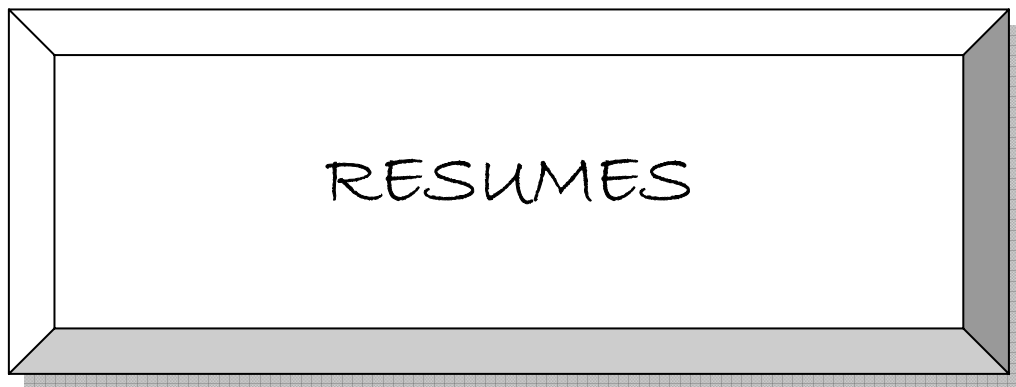
Scintigraphie au fluoro-désoxy-glucose(FDG) : oui non

Tomographie numérisée à émission de positons (PET scan) : oui non

➤ Enquête familiale si carcinome médullaire

Annexe 3 : Stadification [1]

Carcinome papillaire et vésiculaire.			
Age inférieur à 45 ans			
Stade I	Tout T	Tout N	M0
Stade II	Tout T	Tout N	M1
Carcinome papillaire et vésiculaire.			
Age supérieur ou égal à 45 ans			
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
Stade IVA	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
Stade IVB	T4a	N1b	M0
Stade IVB	T4b	Tout N	M0
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1
Carcinome médullaire			
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
Stade IVA	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a,b	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
Stade IVB	T4b	Tout N	M0
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1
carcinome anaplasique.			
Tous considérés stade IV			
Stade IVA	T4a	Tout N	M0
Stade IVB	T4b	Tout N	M0
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1



RÉSUMÉ

Le cancer thyroïdien est une tumeur maligne du corps thyroïde se présentant le plus souvent sous la forme d'un nodule. Sa fréquence est estimée à 1 % de tous les cancers. Le but de notre étude est de déterminer les particularités de ce cancer dans notre région et de comparer les modalités thérapeutiques en pratique dans notre contexte, avec les données de la littérature existante. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 5 ans allant de janvier 2003 à décembre 2007. Notre étude a inclus 56 patients présentant un cancer thyroïdien. La moyenne d'âge était de 46,87 ans ($\pm 15,57$) avec une prédominance féminine de 82,1%. L'examen clinique a retrouvé un nodule thyroïdien solitaire chez 37,6% des patients. Le goitre multi nodulaire a été retrouvé chez 53,1% des patients. L'échographie cervicale a été réalisée chez tous nos patients. La cytoponction à l'aiguille fine n'a été réalisée que chez 5 de nos patients soit 8,92 % des cas. La chirurgie initiale a été réalisée dans 45 cas et a été principalement de type thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire. L'étude anatomopathologique standard a révélé 35 carcinomes papillaires, 13 carcinomes vésiculaires, 3 carcinomes anaplasiques, 3 carcinomes insulaires, un cas de carcinome médullaire et un cas de leiomyosarcome. Le traitement complémentaire et les modalités de surveillance étaient différents en fonction du type anatomopathologique. La durée moyenne de suivi de nos patients est de 47,5 mois, avec un taux de perdus de vue de 35,7%. Le cancer thyroïdien demeure globalement de bon pronostic à condition d'assurer un traitement précoce et approprié ainsi qu'une surveillance prolongée.

Summary

Thyroid cancer is a malignant tumor of thyroid gland which presents most of the time as a nodul. It represents 1% of all malignancies. The aim of our study is to investigate the features of this cancer in our area and to compare our therapeutic procedures with data in literature. Records were reviewed retrospectively between January 2003 and December 2007 in Mohamed VI university hospital of marakech. Fifty six patients with thyroid cancer were included in the study. The mean age was 46,87 years ($\pm 15,57$) with a feminin predominance accounting for 82,1%. A history of goitre was found within 48,1 % of patients. The clinical examination has found a single nodul or a multinodular goitre in respectively 37,6% and 53,1% of the cases. Nine patients had metastasis revealing the thyroid cancer. All of our patients underwent ultrasound screening of the thyroid. Fine-needle aspiration was performed in only 8,92 % of the cases. The principal surgery was total thyroidectomy without lymphadenectomy. Hisopathological examination has found 35 papillary carcinoma, 13 follicular carcinoma, 3 anaplastic carcinoma, 3 insular carcinoma, one medullary carcinoma and one leiomyosarcoma. The average length of the follow-up period was 47,5 mounths with a loss along the way of 35,7%. The mean evolutive complications were recurrence and distant metastasis. Most thyroid cancers remain slow-growing and have an excellent prognosis after appropriate treatment.

ملخص

يشكل سرطان الغدة الدرقية وربما خبيثا يصيب الغدة الدرقية ويتخذ غالبا شكل عقيدة درقية. يبلغ تردد هذا الورم نسبة 1% ضمن كل الأورام الخبيثة. تهدف دراستنا إلى تحديد خصائص هذا المرض في جهتنا ومقارنة الممارسات العلاجية المحلية مع معطيات الدراسات العالمية، وذلك من أجل تحسين ظروف العلاج من هذا المرض. يتعلق الأمر بدراسة استرجاعية تمتد على 5 سنوات أجريت داخل المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. شملت الدراسة 56 مريضا، مع متوسط عمر يناهز 47 سنة ورجحان العنصر النسوي بنسبة 82%. أظهر الفحص السريري وجود عقيدة درقية وحيدة أو دراق متعدد الدريقات لدى المرضى بنسبة 37,6% و 53,1% على التوالي. وقد تم إنجاز فحص العنق بالصدى لدى كل المرضى، في حين لم ينجز البزل الخلوي سوى عند 9% من المرضى. الجراحة الأولية كانت أساسا من نوع استئصال كُليّ للغدة الدرقية دون تجويف عقيدي لمفاوي. الفحص التشريحي أظهر وجود 35 حالة سرطان حُلَيْمي، 13 حالة سرطان جريني، 3 حالات سرطان كشمي، 3 حالات سرطان جزيري، حالة واحدة لسرطان نخاعي، وحالة واحدة لساركومة درقية من نوع عضلية ملساء. يبلغ متوسط مدة مراقبة المرضى 47 شهرا، مع نسبة 36% من المفقودين. عموما، يعتبر سرطان الغدة الدرقية ذو مآل جيد نسبيا مع شرط علاج مناسب ومراقبة مستمرة.



BIBLIOGRAPHIE

1. **DeLellis RA, Lloyd RD, Heitz PU, et al.**
World Health Organisation classification of tumors: Tumors of endocrine organs.
IARC Press. Lyon, France: 2004, 502p

 2. **Chevallier JM, Bonfils P.**
Anatomie ORL.
Flammarion. Paris :1998, 398p

 3. **Chapuis Y**
Anatomie du corps thyroïde.
Encycl Méd Chir Endocrinol-Nutrition 1997 ; 10,002-A-10 : 6p

 4. **Leclère L , Orgiazzi J , Rousset B , Schlienger J.L , Wémeau J.L .**
Histologie de la thyroïde.
Elsevier. Paris: 2001,617p

 5. **Stewart BW, Kleihues P**
World Cancer Report.
IARC Press.Lyon: 2003, 210p.

 6. **Castillo L, Haddad A, Meyer J.M, Sadoul J.L, Santini J.**
Facteurs prédictifs de malignité dans la pathologie nodulaire thyroïdienne.
Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2000 ; 117, 6 : 383-389

 7. **Alvarez J.C, Méndez J.C, Morís C.**
Le traitement des cancers du corps thyroïde.
Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2000 ; 117, 1 : 40-44
-
-

8. Laamri L, Detsouli M.

Les cancers de la thyroïde, à propos de 90 cas.

Th D Med. Faculté de médecine et de pharmacie de casablanca ;2000.

9. Tai P, Mould RF, Prysazhnyuk Aye, Obodovski L.

Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma.

Current oncology. 2003. 10: 54-65

10. Leenhardt L , Ménégaux F , Franc B , Hoang C.

Cancers de la thyroïde.

EMC-Endocrinologie 2 (2005) 1-38.

11. Mitchell I, Edward H, Livingston MD, Alice Y. Chang MD, Nwariaku MD.

Trends in thyroid cancer demographics and surgical therapy in the United States.

j.surg.2007.09:011

12. Davies L, Welch HG.

Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002.

JAMA 2006; 295:2164-7.

13. Vivacqua A, Bonofiglio D, Albanito L, Madeo A, Rago V, Carpino A, et al.

17beta-estradiol, genistein, and 4-hydroxytamoxifen induce the proliferation of thyroid cancer cells through the g protein-coupled receptor GPR30.

Mol Pharmacol 2006; 70:1414-23.

14. Chan EK, Sepkovic DW, Yoo Bowne HJ, Yu GP, Schantz SP.

A hormonal association between estrogen metabolism and proliferative thyroid disease.

Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 134:893-900

15. Bey-Boeglin M, Dejax C, Thieblot P, Jourde H.

Caractéristiques épidémiologiques de 336 cancers de la thyroïde observés en région Auvergne.

Annales d'Endocrinologie (Paris) 1998, 59, 99-105

16. Triponez F, Simon S, Robert J, Andereggen E, Ussel M, Bouchardy C, Orrit J.

Cancers de la thyroïde : expérience genevoise.

Ann Chir 2001 ; 126 : 969-76

17. Hadjarab S, Abdesselem F, Chentli F.

Cancer de la thyroïde du sujet jeune.

Ann Endoc 2004 ; 65 : 299 - 300

18. Vitaux F.

Irradiations de la thyroïde et cancers thyroïdiens. Revue bibliographique critique.

Médecine Nucléaire 31 (2007) 350-355

19. Williams D.

Chernobyl, radiation and thyroid cancer.

International Congress Series . 2007; 1299: 219-224

20. **Bespalchuk P.I. ,Demidchik Y.E.,Demidchik E.P.**

Thyroid cancer in Belarus after Chernobyl.

International Congress Series .2007 ; 1299 : 27-31

21. **Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B.**

Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 : places respectives de la biologie et de la génétique moléculaire.

Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2003 : 1299:320-328

22. **Hyer S.L , Newbold K, Harmer C.**

Familial medullary thyroid cancer: clinical aspects and prognosis.

EJSO 2005; 31: 415-419

23. **Orsenigo E, Beretta E, Gini P,Fiorina P and Di Carlo V.**

A report of six cases of familial papillary thyroid cancer.

EJSO 2003; 29: 185-187

24. **Leclère L , Orgiazzi J , Rousset B , Schlienger J.L , Wémeau J.L .**

La thyroïde.

Elsevier :Paris. 2001. -617p

25. **Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L et al.**

A pooled analysis of casecontrol studies of thyroid cancer.

Cancer Causes Control 1999; 10:583-95.

26. **Dipasqualel M, Rothstein J.L, Palazzo J.P.**
Pathologic Features of Hashimoto's-Associated Papillary Thyroid Carcinomas.
Human Pathology. 2001; 32:1
27. **Chigot J.P, Ménégaux F, Keopadabsy K, Hoang C, Aurengo A, Leenhardt L.**
Cancer de la thyroïde chez les hyperthyroïdiens.
La presse médicale. 2000 ;29 :36
28. **Clerc J.**
Nodule de la thyroïde.
La revue du praticien. 2005 ; 55, Monographie : Pathologie de la thyroïde.
29. **Brekel M, Castelijns A.**
What the clinician wants to know: surgical perspective and ultrasound for lymph node imaging of the neck.
Cancer Imaging. 2005; 5: S41-S49
30. **Gimm O, Rath FW, Dralle H.**
Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma.
Br J Surg 1998;85:252-4.
31. **Rohmer V.**
Nodule thyroïdien.
Ann. Endocrinol. 2005 ; 66, 1 : 80
-
-

32. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR.

Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women.

Am J Epidemiol 2000;151:765-72.

33. Lambe M, Ekblom A.

Cancers coinciding with childbearing: delayed diagnosis during pregnancy?

BMJ 1995;311:1607-8.

34. Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC.

Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:992-1000.

35. Cohen R, Quidville V, Bihan H.

Medullary thyroid carcinoma and hormones.

Ann Med Inter 2003; 154 (2): 109-116

36. Guliana JM, Franc B et Duron F.

Cancer médullaire de la thyroïde.

Encycl Méd Chir ,Endocrinologie-Nutrition, 10-008-B-10, 2001, 15 p.

37. Wada N, Duh QY, Sugino K, Mimura T, et al.

Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection.

Ann Surg 2003;237:399-407

38. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al.

Risk of malignancy in non palpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features.

J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1941-6.

39. Monpeyssen H., Tramalloni J.

Échographie de la thyroïde.

EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-F-15, 2006.

40. Wong K T and Ahuja Anil T.

Ultrasound of thyroid cancer.

Cancer Imaging. 2005; 5(1): 157-166

41. Leenhardt L, Ménégaux F, Franc B et al.

Selection of patients with solitary thyroid nodules for operation.

Eur J Surg 2002;168: 236-41

42. Leenhardt L, Aurengo A .

La thyroïde : échographie thyroïdienne.

Elsevier. Paris : 2001. 293-300

43. Aurengo A, Aurengo H, Leenhardt L.

la scintigraphie thyroïdienne a-t-elle encore des indications en 2005?

La revue du praticien 2005 : 55, Monographie : Pathologie de la thyroïde.

44. Hermans J.

Explorations in vivo : apport de la médecine nucléaire à l'exploration de la glande thyroïde.

La thyroïde.

Elsevier. Paris : 2001. 617p

45. Brunauda L, Ayava A, Chatelinb J, Kleinb M, Breslera L, Boissela P.

La scintigraphie thyroïdienne est-elle encore utile pour la prise en charge d'un nodule thyroïdien ? Le point de vue du chirurgien.

Annales de chirurgie. 2006 ; 131 :514-517

46. Frates M, Benson CB, Charboneau J, Cibas E, Clark OH, Coleman B, et al.

Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement.

Radiology2005;237:794-800.

47. Royer B.

Cytoponction thyroïdienne : du prélèvement à l'étalement.

Bulletin de la division française de l'académie internationale de pathologie 2007 ; 45.

48. Cochand-Priollet B.Wassef M.Dahan H. PolivkaP.-J. Guillausseau M.

Tumeurs de la thyroïde : corrélations cytologiques et histologiques ; apport des nouvelles technologies.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 20-878-A-10 (2004)

49. Ayala-Landa J, Gallego E.

Clinical-cytological study of thyroid nodule.

International Congress Series 2002; 1237 : 121-130

50. Dilkes M, Yadlapalli S.

Is Cytology Useful in Predicting Thyroid Cancer?

Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2007; 52:137.

51. Mazeh H, Beglaibter N, Prus D.

Cytohistic correlation of thyroid nodules.

Am J Surgery 2007; 194: 161-163

52. Tan Y, MD, Kebebew E, Reiff E, Caron N.

Does Routine Consultation of Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology Change Surgical Management?

J Am Coll Surg 2007;205:8-12.

53. Miller B, Burkey S, Lindberg G.

Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules.

The American Journal of Surgery 2004;188 :459-462

54. Vielh P, Mansuet-Lupo A, Polivka M, Saada M, Cochand-Priollet B.

le point sur l'immunocytochimie et sur son intérêt dans la prise en charge des nodules thyroïdiens.

Ann Pathol 2006 ;26 :340-5

55. Belleannée G.

Examen extemporané de la thyroïde: approche pratique.

Bulletin de la division Française de l'académie internationale de pathologie 2007 ;
45 :33-39

56. Anton RC, Wheeler TM.

Frozen section of thyroid and parathyroid specimens.

Arch Path Lab Med. 2005;129:1575-84

57. Velly JF.

Prise en charge des cancers de souche vésiculaire: qu'attend le chirurgien des pathologists?

Bulletin de la division Française de l'académie internationale de pathologie 2007 ; 45 :
65-69

58. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, SHmookler B.

Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases.

Cancer 1998. 82: 740-753

59. Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Panicucci E, Massi M.

Papillary thyroid cancer: Pathological parameters as prognostic factors in different classes of age.

Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2008; 138:200-203.

60. Michels JJ, Jacques M, Henry–Amar M, Bardet S.

Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma.

Human Pathology 2007; 38: 212– 219

61. Ludvikova M, Ryska A, Korabecna M, et al.

Oncocytic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthin–like tumour) of the thyroid: a distinct entity with favourable prognosis.

Histopathology 2001;39:17 – 24.

62. Prendiville S, Burman KD, Ringel MD, et al.

Tall cell variant: an aggressive form of papillary thyroid carcinoma.

Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:352– 7.

63. Albores–Saavedra J, Gould E, Vardaman C, et al.

The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases.

Hum Pathol 1991;22:1195– 205.

64. Zubair W, Virginia A.

microcarcinoma of the thyroid.

Adv Anat pathol. 2006;13:2.

65. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V.

Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective.

Cancer Treatment Reviews 2005; 31: 423–438

66. Falvo L, D'Ercole C, Sorrenti S.

Papillary microcarcinoma of the thyroid gland : analysis of prognostic factors including histological subtype.

Eur J Surg Suppl. 2003;28-32

67. Chow SM, Law SC, Chan JK.

Papillary microcarcinoma of the thyroid- prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality.

Cancer. 2003;98: 31-40

68. Pelizzo MR ,Boschin IM ,Toniato A ,Piotto A , Bernante P.

Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): Prognostic factors, management and outcome in 403 patients.

EJSO 2006; 32: 1144-1148

69. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB.

Clinicopathologic Significance of Histologic Vascular Invasion in Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas.

J Am Coll Surg. 2004 ;198: 3

70. Lam K.Y, LO C.Y, Chan K.W,Wan K.Y.

Insular and Anaplastic Carcinoma of the Thyroid.

Ann Surg. 2000; 231:329-338

71. Papotti M, Botto–Micca F, Favero A, et al.

Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell component: a group of aggressive lesions sharing insular, trabecular, and solid patterns.

Am J Surg Pathol 1993; 17:291–301.

72. Albareda M, Puig–Domingo M, Wengrowicz S, et al.

Clinical forms of presentation and evolution of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma and insular variant of follicular carcinoma of the thyroid.

Thyroid 1998; 8:385–391.

73. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A.

Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis.

A clinicopathologic study of 58 patients.

Cancer 2006; 106: 1286–95

74. Sobrinho–simos M, Sambade C, Fonseca E, Soares P.

Poorly differentiated carcinomas of the thyroid gland: a review of the clinicopathologic features of a series of 28 cases of a heterogeneous, clinically aggressive group of thyroid tumors.

Int J Surg Pathol 2002;10(2): 123–131

75. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, Torchio B.

Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular and solid patterns. A clinicopathologic study of 183 patients.

Cancer 2004; 100:950–7

76. Goutsouliak V, Hay J H.

Anaplastic Thyroid Cancer in British Columbia 1985–1999: A Population–based Study.
Clinical Oncology 2005; 17: 75–78

77. Giuffrida D, Gharib H.

Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment.
Ann Oncol 2000;11:1083–1089

78. Cohen R, Campos JM, Salaün C, HeshmatiHM, Kraimps JL, ProyeCet al.

Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 919–922

79. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH.

Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems.
Cancer 2000 ; 88 : 1139–1148

80. M.R. Pelizzo a, I.M. Boschin a, P. Bernante a, A. Toniato a, A. Piotto a, C. Pagetta a, O. Nibale b, L. Rampin c, P.C. Muzzio d, D. Rubello c.

Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients.
EJSO 2007; 33: 493–497

81. Beressi N, Campos JM, Beressi JP, et al.

Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases.

Thyroid 1998;8:1039-44.

82. Pedersen RK, Pedersen NT.

Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study.

Histopathology 1996;28:25-32.

83. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL.

Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol 2000;24:623-39.*

84. CHOMPRET A.

Diagnostic génétique des cancers ? Pour quels cancers ?

Ann. Med. Interne, 2001.152: 4:249-261

85. Vielh P, Mansuet-Lupo A, Polivka M, Saada M, Cochand-Priollet B.

Le point sur l'immunocytochimie et sur son intérêt dans la prise en charge des nodules thyroïdiens.

Annales de Pathologie. 2006 ; 26(5) :340 - 345

86. Todd G. Kroll.

Molecular Rearrangements and Morphology in Thyroid Cancer.

Am J of Patholog , 2002; 160: 6

87. Finley D-J, Zhu B, Barden C-B.

Discrimination of Benign and Malignant Thyroid Nodules by Molecular Profiling.

Annals of Surgery 2004;240: 6.

88. Malaguarnera R, Vella V, Vigneri R and Frasca F.

p53 family proteins in thyroid cancer.

Endocrine-Related Cancer 2007; 14 43-60

89. Kumagai A , Namba H , Mitsutake N , Ohtsuru A , Anami M , Hayashi T.

Joint research project of genetic diagnosis of papillary thyroid cancer between Semipalatinsk Medical Academy and Nagasaki University.

International Congress Series 2007; 1299: 227-234

90. Kameyama K , Okinaga H, Takami H.

RET oncogene mutations in 75 cases of familial medullary thyroid carcinoma in Japan.

Biomed Pharmacother. 2004; 58(6-7): 345-7

91. Mathonnet M.

Chirurgie ganglionnaire des cancers thyroïdiens différenciés non médullaires.

Ann chir 2006 ; 131 : 361-368

92. Peix JL, Lifante JC.

Curages cervicaux et cancers thyroïdiens.

Ann Chir .2003;128:468-74.

93. Schlienger J-L.

Cancer thyroïdien papillaire et/ou vésiculaire : le per et le post opératoire.

Ann. Endocrinol., 2005 ; 66, 1 : 81-83

94. Proye C, Mondragon-Sanchez A.

Principes de la chirurgie thyroïdienne. In Leclere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wemeau JL. La thyroïde

Elsievier 2001 ; 131 : 475-479.

95. Khafif A , Rinaldo A, Silver C-E, Shaha A-R.

Paratracheal node dissection for well-differentiated cancer of the thyroid: Indications, technique and results.

Auris Nasus Larynx 2008 ; 35(4) :463-8

96. Udelsman R.

Is total thyroidectomy the best possible surgical management for well-differentiated thyroid cancer? Oncology.

Lancet Oncol . 2005; 6(7) :529-31

97. 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.

98. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Watanabe S.

Modified radical neck dissection for differentiated thyroid cancer: operative technique.

World J Surg 2004;28:1199-203

99. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Takayama J, Kan S, Niimi M.

Minimally invasive video-assisted thyroidectomy and lymphadenectomy for micropapillary carcinoma of the thyroid.

J Surg Oncol 2002;80:218-21.

100. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, Alesina PF.

Central lymph node removal during minimally invasive video-assisted thyroidectomy for thyroid carcinoma: a feasibility and safe procedure.

J Laparoendosc Adv Surg Tech 2002;12:181-5.

101. Miccoli P, Materazzi G.

Update on endoscopic cervical surgery.

Semin Laparosc Surg 2004;11:139-45.

102. Gemenjäger E, Perren A, Seifert B, Schüler G, Schweizer I, Heitz P.

Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma.

J Am Coll Surg 2003;197:182-90.

103. Machens A, Holzhausen HJ, Lautenschläger C, Thanh PN, Dralle H.

Enhancement of lymph node metastasis and distant metastasis of thyroid carcinoma.

Cancer 2003;98:712-9.

104. Bhattacharyya N, Fried MP.

Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 389-392

105. **Lo CY, Kwok KF, Yuen PW. A**
prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy.
Arch Surg 2000; 135: 204–207
106. **Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Wiersinga W.**
Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular
thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report.
Europ J Endocrinol 2005;153 (5): 651–9
107. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Wiersinga W.**
European consensus for the management of patients with differentiated thyroid
carcinoma of the follicular epithelium.
Europ J Endocrinol 2006; 154(6): 787–803
108. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL,
McIver B, Tuttle RM.**
Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid
cancer.
Thyroid 2006; 16(2) : 109–42
109. **Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al.**
Second primary malignancies in thyroid cancer patients.
Br J Cancer 2003;89:1638–44.
-
-

110. Taïeb D, et al.,

Utilisation de la thyreostimuline humaine recombinante dans la préparation au traitement par iode-131 des pathologies thyroïdiennes,

Médecine Nucléaire 2007 ;32(2) :101-110

111. Shaha AR.

Advances in the management of thyroid cancer.

International Journal of Surgery 2005; 3, 213-220

112. Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec M, Golouh R, Frkovic- Grazio S, Vodnik A.

Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma.

Eur J Surg Oncol 2001;27:260-4.

113. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH.

Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems.

Cancer 2000 ; 88 : 1139-1148

114. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A et al.

Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients.

Clin Endocrinol 1998 ; 48 : 265-273

115. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV et al.

Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma.

Ann Surg 1999 ; 230 : 697-707

116. **Beressi N, Campos JM, Beressi JP, Franc B, Niccoli-Sire P, Conte-Devolx P et al.**
Sporadic microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases.
Thyroid 1998 ; 8 : 1039-1044
117. **Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gosporadowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T.** Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control.
Thyroid 1996 ; 6 : 305-310
118. **Minemura K, Takeda T, Nagasawa T, Zhang R, Leopardi R, Degroot LJ.**
Cell-specific induction of sensitivity to ganciclovir in medullary thyroid carcinoma cells by adenovirusmediated gene transfer of herpes simplex virus thymidine kinase.
Endocrinology 2000 ; 141 : 1814-1822
- 119 **Vitale G, Tagliaferri P, Caraglia M, Rampone E, Ciccarelli A, Binco AR et al.**
Slow release lanreotide in combination with interferon alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 983-988
119. **Wemeau J.-L.**
Surveillance des cancers papillaires et vésiculaires.
Ann. Endocrinol., 2005 ; 66, 1 : 84-87
120. **Lam K-Y, Lo C-Y, Chan K-W, Wan K-Y.**
Insular and Anaplastic Carcinoma of the Thyroid.
Ann Surg. 2000; 231(3): 329-338.
-
-

121. **A.-C. Collin , K. Chekaroua , T. Delaporte , J.-P. Droz, J.-L. Peix, E. Delay.**
Chirurgie d'exérèse élargie et reconstruction cervicale pour cancer anaplasique de la thyroïde. À propos d'un cas.
Annales de chirurgie 2006 ; 131 : 631-635
122. **McIver B, Hay I, Giuffrida D, Dvorak C, Grant C, Thompson G, et al.**
Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution.
Surgery 2001;130(6):1028-34.
123. **Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH.**
Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems.
Cancer 2000 ; 88 : 1139-1148
124. **Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al.**
Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National thyroid cancer treatment cooperative study registry group.
Cancer 1998;83:1012-21.
125. **J.-L. Wemeau.**
Surveillance des cancers papillaires et vésiculaires.
Ann. Endocrinol., 2005 ; 66, 1 : 84-87
126. **Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R.**
Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma.
Cancer 2003;97:90-6.
-
-

- 127. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al.**

Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases.

J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3402-7.

- 128. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al.**

Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma.

J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:3668-73.

- 129. Knappe M, Louw M, Gregor RT.**

Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126: 1091-6.

- 130. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al.**

Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer.

J Clin Endocrinol Metab 1992;74:1401-4.

- 131. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M.**

Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients.

J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1107-11.

132. Lin J-D.

Thyroglobulin and human thyroid cancer.

Clinica Chimica Acta 388 (2008) 15-21

133. Talbot J-N et al.

La TEP dans le cancer de la glande thyroïde.

Presse Med. 2006; 35: 1377-85

134. Lind P, Kresnik E, Kumnig G, Gallowitsch HJ, Igerc I, Matschnig S, et al.

¹⁸F-FDG-PET in the follow-up of thyroid cancer.

Acta Med Austriaca 2003;30:17-21

135. Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH.

Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma.

Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29:641-7.

136. Aslam SN, Daly RG.

Use of recombinant human thyrotropin in a complicated case of metastatic papillary thyroid carcinoma.

Endocr Pract 2001;7:99-101.

137. Baskin HJ, Atwood TM, Holcomb LP.

Recombinant human thyrotropin stimulation of thyroglobulin in the follow-up of patients with stage I or II differentiated thyroid carcinoma.

Endocr Pract 2000;6:430-4.

138. Mittendorf E.A et al.

Followup of Patients with Papillary Thyroid Cancer: In Search of the Optimal Algorithm.

J Am Coll Surg. 2007; 205: 2

139. D.Y. Greenblatt, H. Chen.

Palliation of advanced thyroid malignancies.

Surgical Oncology 2007; 16: 237-247