

PLAN

Liste des abréviations	3
Liste des tableaux	4
Liste des figures	5
INTRODUCTION	7
MATERIEL ET MÉTHODES	10
1. Type de l'étude	11
2. Objectifs de l'étude	11
3. Critères d'inclusion	11
4. Critères d'exclusion	11
5. Recueil des données	11
RESULTATS	13
1. Analyse épidémiologique:	14
2. Analyse clinique	17
3. Données paracliniques :	22
4. Histologie	24
5. Bilan d'extension	25
6. Bilan pré-thérapeutique	26
7. Analyse du traitement	27
8. Evolution	32
9. Suivi	33
DISCUSSION	34
CONCLUSION	96
RESUMES	99
ANNEXES	105
BIBLIOGRAPHIE	113

Liste des abréviations

CDT : cancer différencié de la thyroïde

CP : carcinome papillaire

CV : carcinome vésiculaire

TG : thyroglobuline

TSH us : thyro stimulate hormone ultra sensible

AAT : anticorps anti thyroglobuline

ATS : artère thyroïdienne supérieure

ATI : artère thyroïdienne inférieure

VTS : veine thyroïdienne supérieure

VTI : veine thyroïdienne inférieure

ACE : artère carotide externe

VJI : veine jugulaire interne

SCM : sterno cleido mastoïdiens

HT : hormones thyroïdiennes

TDM : tomodensitométrie

IRM : imagerie par résonnance magnétique

SCE : scintigraphie du corps entier

TEP : tomographie par émission de positrons

ADP : Adénopathie

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Délai de diagnostic

Tableau 2: Facteurs de risque familiaux du cancer de la thyroïde d'après SCHLUMBERGER

Tableau 3 : Signes cliniques prédictifs de malignité des nodules thyroïdiens.

Tableau 4 : Répartition des différentes formes de présentation au diagnostic.

Tableau 5 : Tumeurs thyroïdiennes malignes de la thyroïde selon la classification de l'OMS (2004)

Tableau 6 : Critères échographiques de suspicion de malignité.

Tableau 7: Classification Ti-Rads

Tableau 8 : Classification TNM des cancers thyroïdiens papillaires, folliculaires, et médullaire.

Tableau 9 : Anomalies génétiques observées dans les cancers de la thyroïde de souche folliculaire.

Tableau 10 : Inhibiteurs de kinases utilisés dans les cancers de la thyroïde

Tableau 11 : Résultats obtenus chez les patients avec cancer médullaire de la thyroïde avec les inhibiteurs de kinase.

Tableau 12 : Résultats obtenus chez les patients avec cancer de la thyroïde de souche folliculaire avec les inhibiteurs de kinase.

Tableau 13 : Inhibiteurs de kinase utilisés dans les cancers de la thyroïde,

Liste des figures :

Figure 1 : pourcentage des cas selon le sexe (n=12)

Figure 2 : Pourcentage des cas selon l'âge (n=12).

Figure 3 : Répartition de l'âge <45 ou >45 ans selon le sexe.

Figure 4 : les antécédents familiaux.

Figure 5 : Antécédents personnels.

Figure 6 : Mode de découverte des cancers thyroïdiens.

Figure 7 : Motif de consultation

Figure 8: Etat général selon la classification OMS.

Figure 9 : Répartition des patients selon le type histologique

Figure 10 : Répartition des patients selon l'atteinte ganglionnaire

Figure 11 : Répartition des patients selon le site métastatique

Figure 12 : Répartition des patients selon le geste chirurgical sur la thyroïde

Figure 13 : Toxicité du traitement systémique

Figure 14 : Evaluation du traitement de 1ère ligne

Figure 15 : Evaluation du traitement de 2ème ligne

Figure 16 : Taux d'incidence dans le monde chez la femme (Taux standardisés monde TSM) selon l'histologie, période 1998–2002.

Figure 17 : Incidence et mortalité du cancer de la thyroïde selon le sexe.GLOBALCAN 2012

Figure 18 : Nombre de décès par cancer de la thyroïde dans le monde (*1000) GLOBALCAN 2012

Figure 19: Fréquence du cancer de la thyroïde parmi les autres localisations tout sexe confondu, registre des cancers du grand casablanca 2008 – 2012.

Figure 20 : Répartition des cas du cancer de la thyroïde par sexe et par classes d'âge, registre des cancers du grand Casablanca 2008 – 2012.

Figure 21 : Incidence du cancer de la thyroïde à Rabat. Registre des cancers de Rabat 2005

Figure 22 : Distribution et incidence du cancer de la thyroïde par tranches d'âge chez la femme. Registre des cancers de Rabat 2005

Figure 23 : Prévisions de l'incidence du cancer de la thyroïde au Maroc en 2030. GLOBALCAN 2012

Figure 24 : Prévisions du nombre de cancer de la thyroïde en 2030 au Maroc. GLOBALCAN 2012

Figure 25 : Cytologie thyroïdienne normale.

Figure 26 : Lésion vésiculaire suspecte.

Figure 27 : Carcinome papillaire.

Figure 28 : Aspects microscopiques des cancers thyroïdiens.

Figures 29 : Nodules thyroïdiens

Figure 30 : Vascularisation péri nodulaire régulière en Echo-doppler couleur.

Figure 31: Scintigraphie toto-corporelle après administration de 3.7 MBq d'iode 131 montrant un résidu cervical et des fixations du squelette évocatrices de métastases osseuses.

INTRODUCTION

Les cancers thyroïdiens sont rares et représentent 1 % des tumeurs malignes. Les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes.

Le cancer thyroïdien peut survenir à tout âge bien qu'il soit fréquent après 30 ans et significativement plus agressif chez les sujets âgés.

Les variétés principales sont les cancers papillaires et vésiculaires, devançant largement les cancers médullaires, anaplasiques et les lymphomes thyroïdiens.

La majeure partie des malades développe des formes histologiques bien différenciées d'évolution lente et peut bénéficier de traitements curateurs.

Les cancers de la thyroïde sont habituellement révélés par la présence d'un nodule thyroïdien. Plus rarement, ils sont révélés par un goitre suspect, une adénopathie cervicale ou une métastase, ou encore par un signe de compression à type de dysphagie ou dysphonie. La découverte fortuite après examen anatomopathologique d'une pièce de thyroïdectomie, constitue actuellement une situation diagnostique non négligeable, et de plus en plus fréquente.

Durant les vingt dernières années, l'essor des moyens diagnostiques (échographie et cytoponction) et les modifications des pratiques de prise en charge des pathologies thyroïdiennes ont entraîné une augmentation des cancers thyroïdiens en particulier des micro cancers papillaires. Le cancer thyroïdien est plus fréquent chez les patients ayant eu un antécédent d'irradiation thyroïdienne pendant l'enfance. Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire qui reste difficile dans certains cas.

Les cancers thyroïdiens les plus fréquents (papillaire et vésiculaire) sont guéris dans 80 à 90 % des cas, si le traitement est approprié. Le cancer anaplasique est rare et de pronostic très défavorable.

Leur prise en charge implique une pluridisciplinarité de compétences en chirurgie, en pathologie, en médecine nucléaire et en endocrinologie.

Le traitement initial du cancer thyroïdien consiste en une thyroïdectomie totale ou quasi totale. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique. Le traitement par l'iode radioactif est conseillé chez les patients à haut risque.

Dans certains cas, on a recours à la chimiothérapie, à la radiothérapie et aux thérapies ciblées.

Les facteurs pronostiques sont bien définis et le pronostic est favorable en cas de cancer thyroïdien différencié.

MATERIEL ET MÉTHODES

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de cas atteints d'un cancer thyroïdien traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès sur une période de 7ans 2010_2016 portant sur 12 patients.

2. Objectifs de l'étude :

Cette analyse descriptive a porté sur les caractéristiques anatomo-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patients atteints de carcinomes thyroïdiens.

3. Critères d'inclusion :

Nous avons dans notre série inclus tout patient ayant >18ans, qui présente un cancer thyroïdien et dont le diagnostic histologique a été confirmé.

Tous les patients sont pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

4. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre série les patients chez qui le diagnostic histologique n'était pas confirmé et ceux dont les dossiers sont non exploitables.

5. Recueil des données :

Notre source de données était :

- Le registre hospitalier du service d'oncologie médicale de CHU Hassan II de Fès.
- Les dossiers médicaux du service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès.
- Les registres des comptes rendus anatomo-pathologiques.
- Le système d'information « Hosix » pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations et les différentes explorations biologiques,

radiologiques, fonctionnelles et anatomo-pathologiques réalisées.

L'ensemble de ces données a été regroupé dans une fiche d'exploitation
(Annexes)

RESULTATS

1. Analyse épidémiologique:

1.1. Répartition selon le sexe :

Notre étude a révélé une nette prédominance féminine avec 10 femmes et 2 hommes, soit un sex-ratio de 5F/1H. (Figure 1)

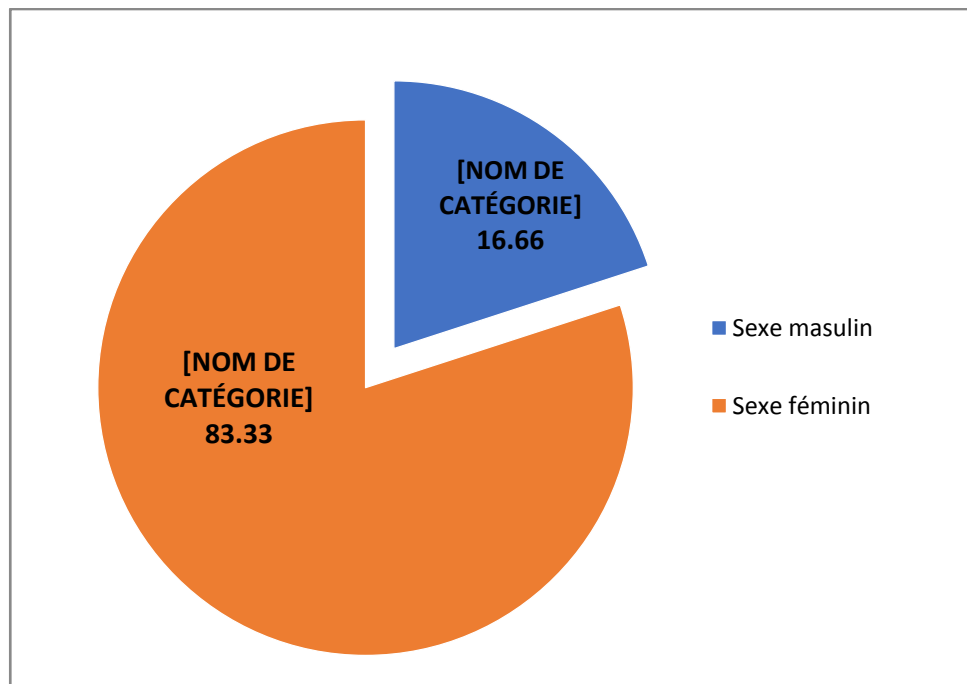


Figure 1 : pourcentage des cas selon le sexe (n=12)

1.2. Répartition selon l'âge :

Selon notre étude, la moyenne d'âge était de 58 ans, avec des extrêmes âges allant de 31 ans à 70 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle au-delà de 60ans.

La figure ci-dessous représente le nombre de cas selon l'âge, ainsi que leur pourcentage.

On constate également dans notre série qu'une seule patiente avait moins de 45 ans, tandis que 11 patients avaient 45 ans ou plus. (Figure 2-3)

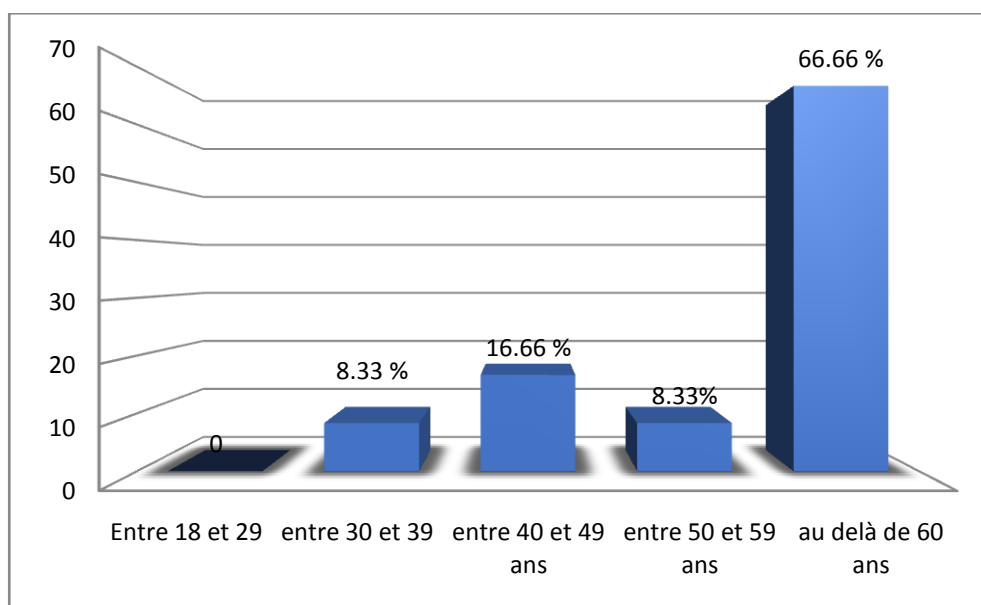


Figure 2 : Pourcentage des cas selon l'âge (n=12).

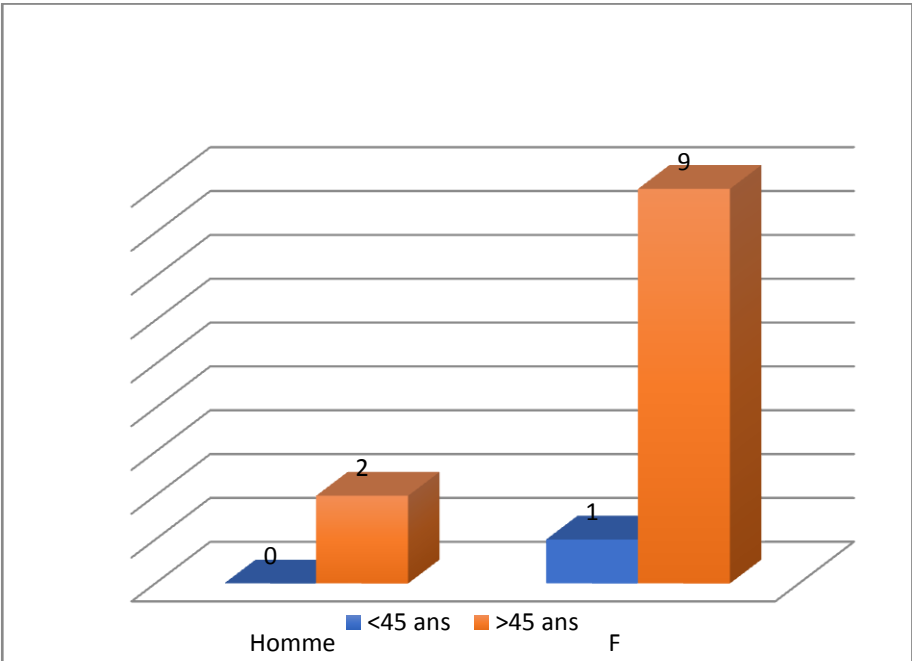


Figure 3: Répartition de l'âge <45 ou >45 ans selon le sexe

2. Analyse clinique :

2.1. Antécédents familiaux

Dans notre série, nous avons révélé 2 cas d'antécédents familiaux de goitre.

Par contre, il n'y avait aucun cas de cancers thyroïdiens dans la famille.

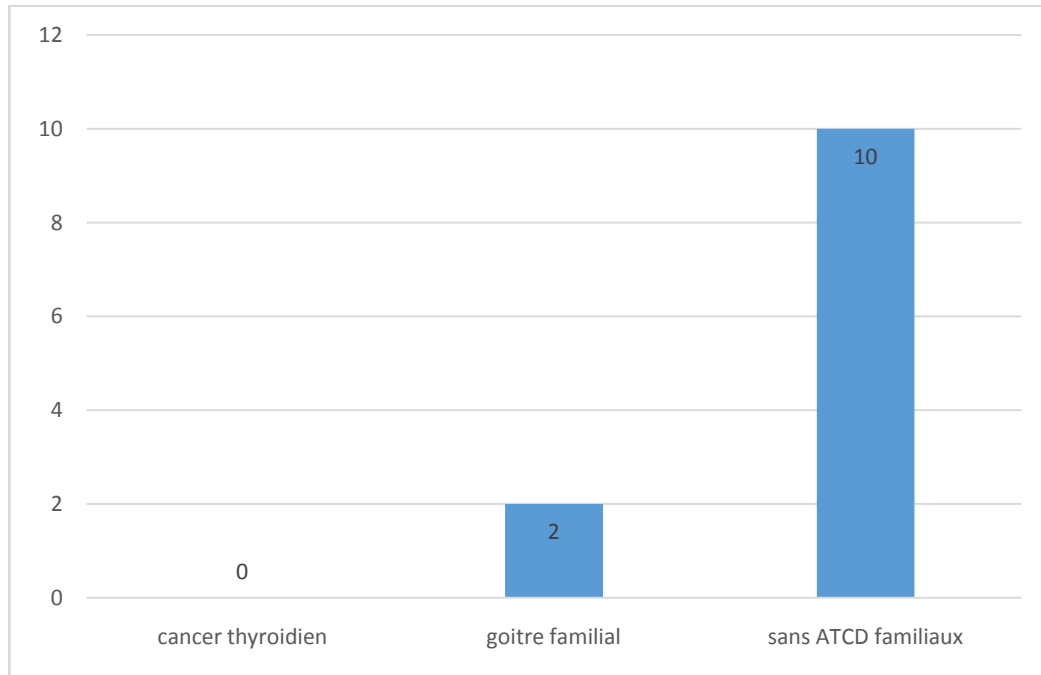


Figure 4 : les antécédents familiaux.

2.2. Antécédents personnels :

Dans notre série il n'y avait aucun antécédent d'irradiation cervicale dans l'enfance.

Toutefois, il y avait 4 patients qui étaient suivis pour goitre, 2 antécédents d'HTA et un antécédent de cardiopathie.

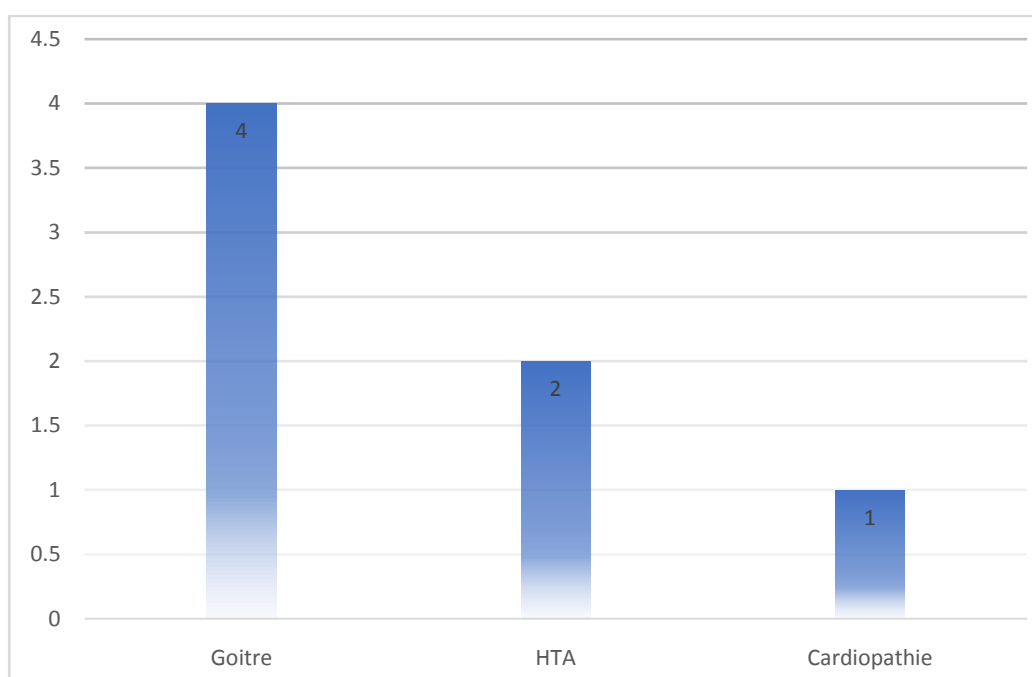


Figure 5 : Antécédents personnels.

2.3. Délai de diagnostic :

Le délai médian est de 6mois mois avec un minimum de 1mois et un maximum de 2 ans.

Tableau 1 : Délai de diagnostic

Délai de diagnostic	
Délai médian	6 mois
Extrêmes	1 mois–2ans

2.4. Mode de découverte :

Dans notre étude, les principaux modes de découverte du cancer thyroïdien ont été : une palpation thyroïdienne anormale, une symptomatologie fonctionnelle, et enfin une découverte fortuite après la chirurgie.

La figure ci-dessous représente la fréquence et le pourcentage des différents modes de révélation des cancers thyroïdiens.

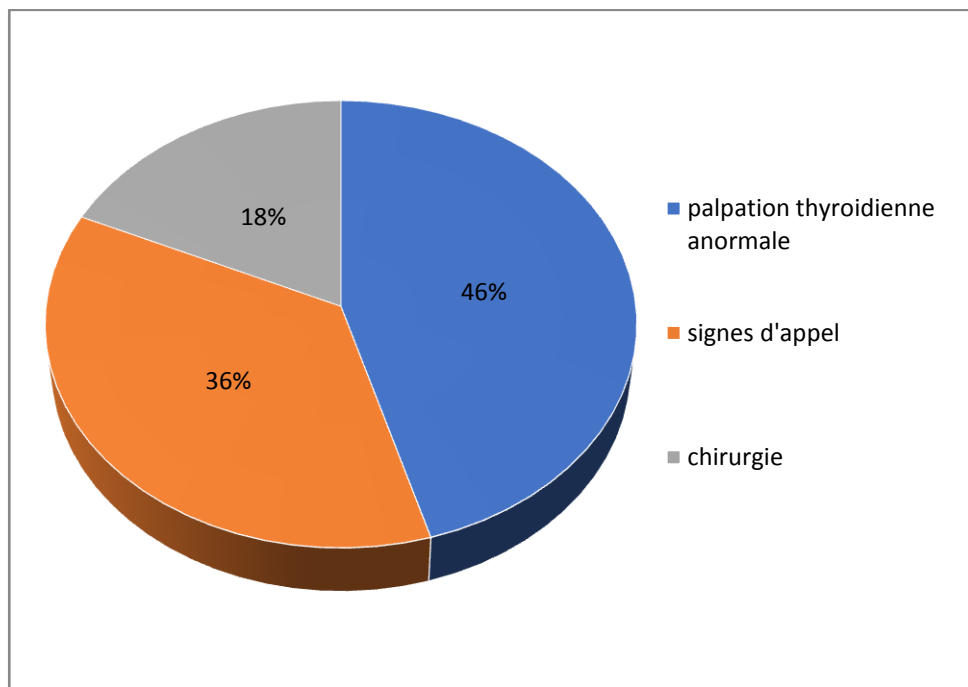


Figure 6 : Mode de découverte des cancers thyroïdiens.

Les patients présentaient divers symptômes, parmi lesquels :

- Signes de compression : dysphonie, dyspnée, dysphagie...
- Métastases révélatrices : douleurs osseuses...
- Adénopathies
- Diarrhée

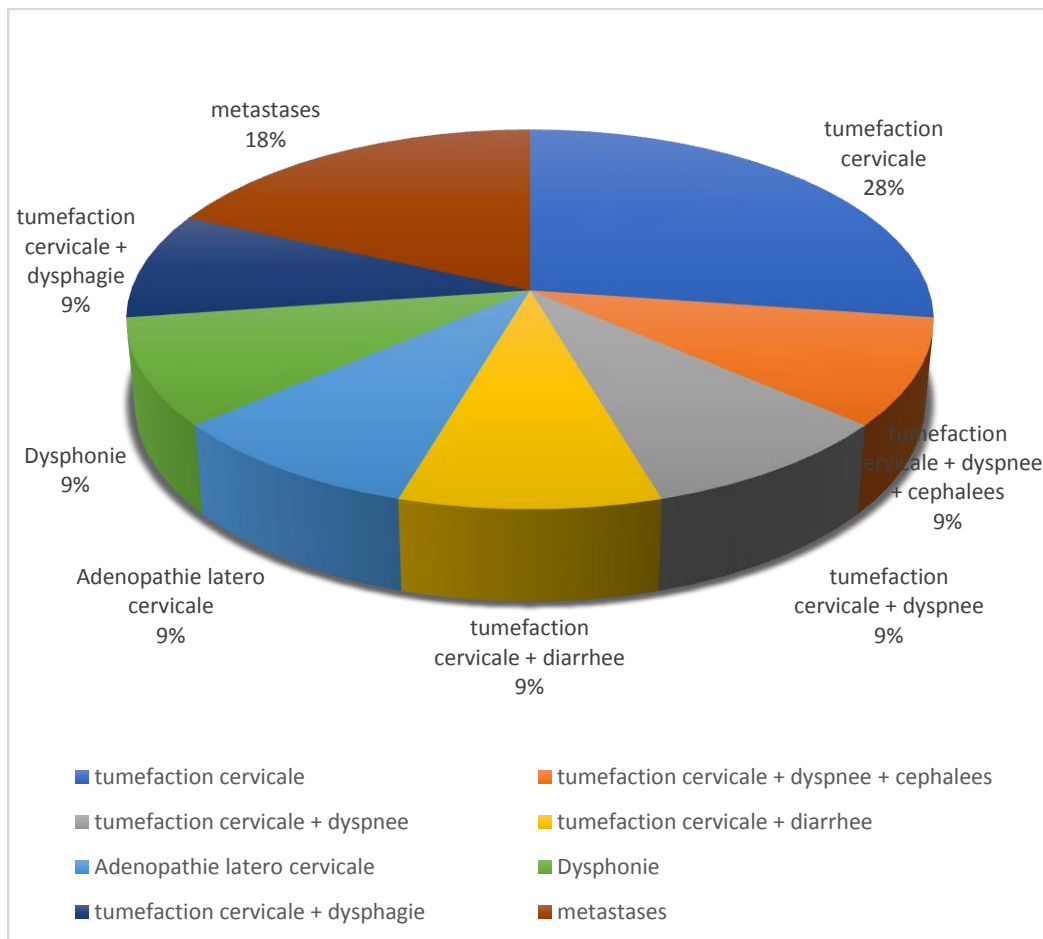


Figure 7 : Motif de consultation

2.5. Classification OMS à la première consultation :

L'indice de performance OMS de l'ensemble des patients à l'admission variait entre 0 et 2.

La majorité était classée grade 1 de l'OMS.

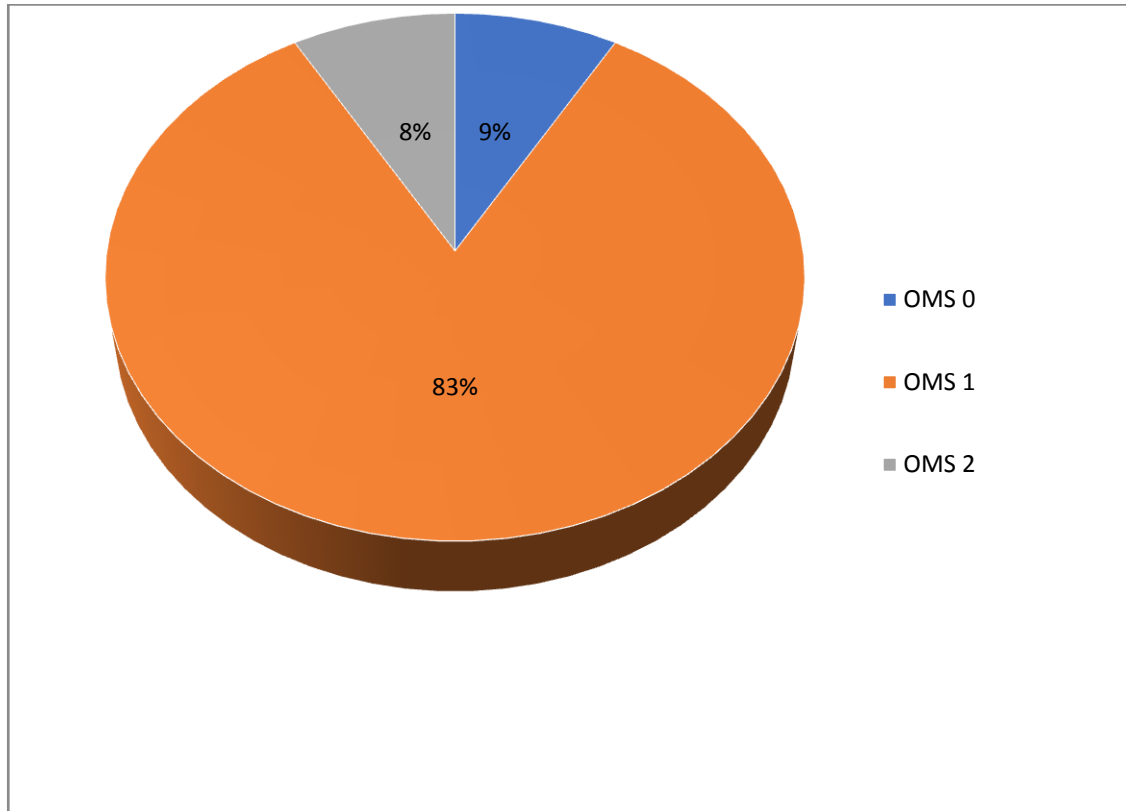


Figure 8: Etat général selon la classification OMS.

2.6. Examen cervical :

La majorité des patients était déjà opérée, et présentait donc une cicatrice de thyroïdectomie.

3 patients présentaient des tuméfactions cervicales médianes dont la taille variait de 4 à 10cm.

Un patient présentait des adénopathies latéro-cervicales gauches fixes par rapport au plan profond mesurant entre 2 et 5cm.

2.7. Aires ganglionnaires :

Dans notre série, un seul patient présentait des adénopathies jugulo carotidiennes.

Le reste des patients avaient des aires ganglionnaires libres.

2.8. Examen général :

Dans notre étude, 2 patients présentaient une tuméfaction au niveau des membres supérieurs, et un patient présentait une masse au niveau crânien.

3. Données paracliniques :

3.1. Echographie cervicale :

L'échographie cervicale constitue l'un des examens paracliniques de première intention.

Elle permet la mise en évidence des nodules thyroïdiens, précise leurs caractères, et renseigne sur l'état du parenchyme thyroïdien, ainsi que sur les adénopathies cervicales.

Elle a mis en évidence :

- 3 goitres multihétéronodulaires.
- La majorité des nodules était localisée au niveau du lobe droit.
- Les lésions étaient majoritairement classées Tirads 4B et Tirads 5
- La majorité des patients a présenté des nodules solides.
- Il y a une prédominance de nodules hypo échogènes.
- 30% des patients présentaient des adénopathies cervicales.

3.2. Bilan biologique thyroïdien :

Le bilan thyroïdien a été systématiquement demandé chez tous les patients basé sur le dosage de la TSH et la T4.

Il a mis en évidence :

- Euthyroidie chez : 7 patients
- Hypothyroidie : chez aucun patient
- Hyperthyroidie : chez 2 patients
- Manque de données chez 3 patients

La calcitonine a été dosée chez 2 patients.

Elle était de 1328 ng/l chez un patient, et normale chez l'autre.

3.3. La scintigraphie au Tc99 :

Elle a été réalisée chez un seul patient.

Elle a montré un nodule froid.

3.4. Cytoponction thyroïdienne :

N'a été faite chez aucun malade.

4. Histologie :

Dans notre étude, les types histologiques étaient très variables, avec une nette prédominance du carcinome vésiculaire.

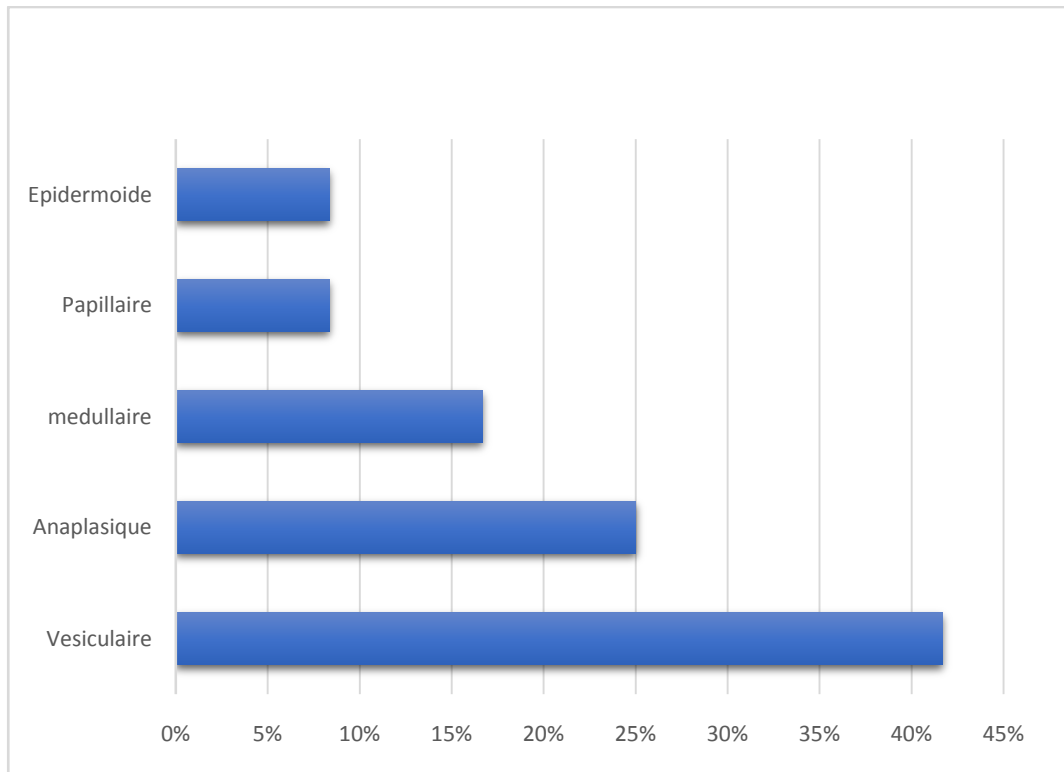


Figure 9 : Répartition des patients selon le type histologique

5. Bilan d'extension :

La TDM CTAP a été réalisée chez tous nos patients.

Une scintigraphie osseuse a été réalisée chez 9 patients.

Une IRM cérébrale et médullaire a été réalisée chez un seul patient.

Une fibroscopie bronchique a été réalisée chez un patient.

Le bilan a montré les résultats suivants :

5.1. Atteinte ganglionnaire :

83% des patients présentaient un envahissement ganglionnaire.

Les localisations étaient diverses.

- Une ADP latéro trachéale.
- Des ADP jugulo carotidiennes et sus claviculaires bilatérales.
- Des ADP intra thoraciques.
- Des ADP médiastinales.
- Des DP sous maxillaires et des ADP basi-cervicales bilatérales.

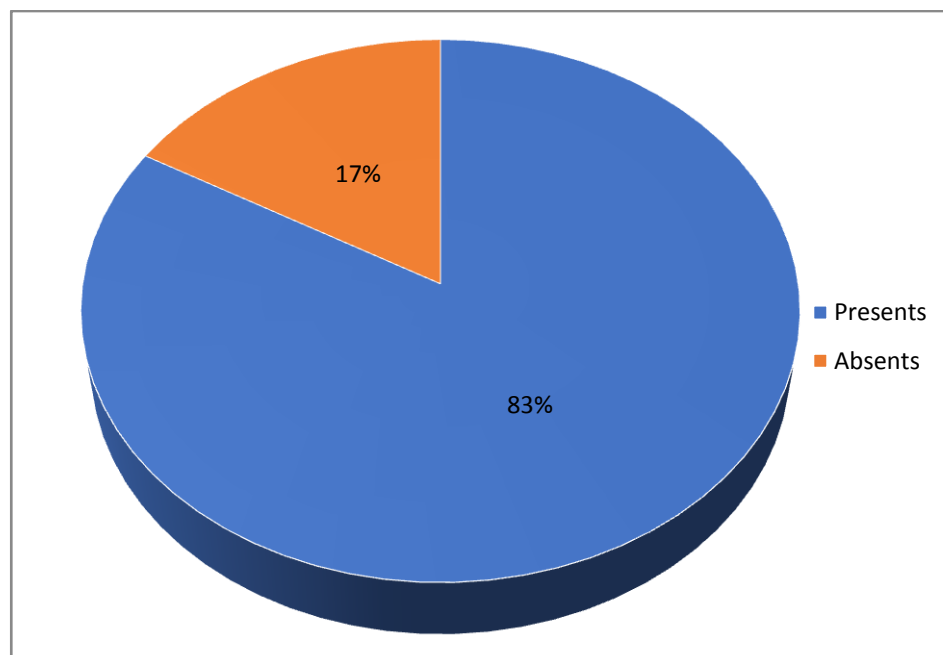


Figure 10 : Répartition des patients selon l'atteinte ganglionnaire

5.2. Métastases à distance :

Tous les patients présentaient des métastases à distance.

La figure ci-dessous montre les principaux sites métastatiques.

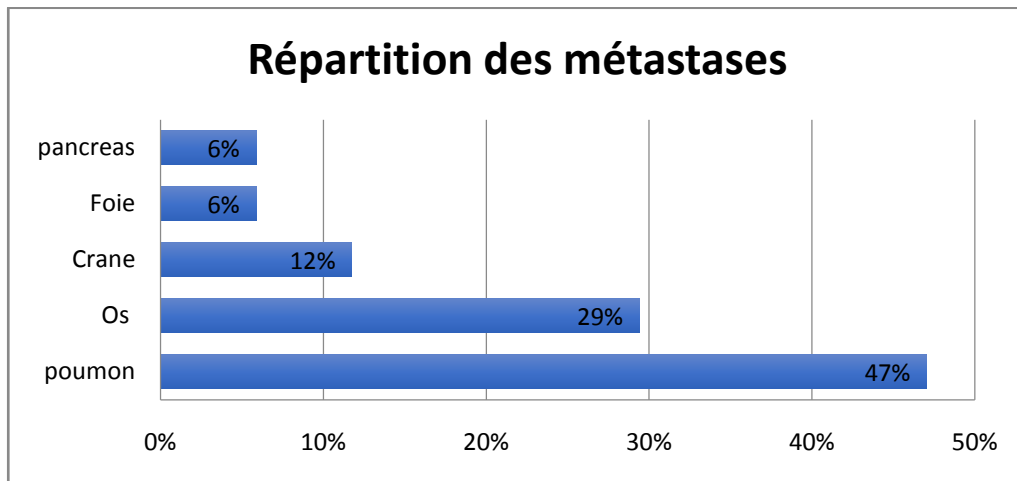


Figure 11 : Répartition des patients selon le site métastatique

6. Bilan pré-thérapeutique :

6.1. NFS :

La NFS a été réalisée chez tous nos patients.

Elle a objectivé :

- Une anémie chez 30% des patients.
- Une thrombopénie chez un seul patient.

6.2. Fonction rénale :

La fonction rénale était normale chez tous les patients.

6.3. La fonction hépatique :

Elle était normale chez tous les patients.

6.4. Taux de Calcium :

Une seule patiente avait une hypocalcémie.

6.5. Taux de LDH :

Il était élevé chez une seule patiente.

6.6. La fonction cardiaque :

Une échographie cardiaque était faite chez 11 patients.

Elle n'ont révélé aucune anomalie.

7. Analyse du traitement :

7.1. Chirurgie :

- Geste sur la thyroïde :

La quasi-totalité des sujets avait bénéficié d'une thyroïdectomie totale, en un seul temps pour la plupart d'entre eux et en deux temps pour les autres.

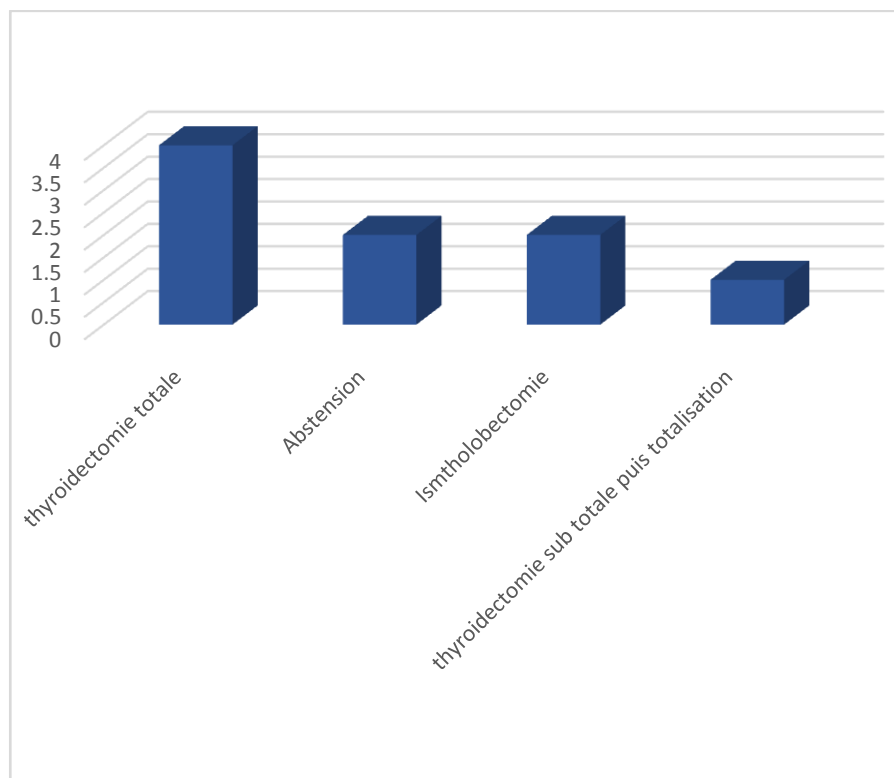


Figure 12 : Répartition des patients selon le geste chirurgical sur la thyroïde

- Curage ganglionnaire :

La réalisation d'un curage était mentionnée chez 2 patients.

Dans les deux cas, c'était un curage ganglionnaire bilatéral.

- Complications post-opératoires :

Dans notre série il y' avait un seul cas de gêne respiratoire ayant nécessité une trachéotomie avec cervicotomie.

7.2. L'irathérapie :

Elle était indiquée chez 5 patients.

Le nombre de cures variaient entre 5 et 6.

Elle était indiquée soit pour :

- Exérèse incomplète
- Facteurs de mauvais pronostic
- Métastases ganglionnaires ou à distance.

7.3. L'hormonothérapie :

A été prescrite chez la totalité des patients, à vie.

7.4. Radiothérapie :

5 de nos patients ont bénéficié de radiothérapie.

- Un cas a bénéficié d'une radiothérapie cérébrale pour des métastases cérébrales.
- 3 cas de radiothérapie externe a visée antalgique
- Un cas de radiothérapie décompressive pour des métastases au niveau sacro-iliaque.

7.5. Traitement systémique :

- Modalités :

Les malades inclus dans notre étude sont des malades qui présentent un cancer de la thyroïde à un stade métastatique ou rechute après un traitement locorégional, que ce soit chirurgie ou irathérapie.

• 1ere ligne :

La chimiothérapie de 1ere ligne a été instaurée chez 11 patients.

A. Cancer anaplasique :

- 2 patients ont bénéficié de chimiothérapie à base de carboplatine associée au paclitaxel
- 1 patient a bénéficié d'une chimiothérapie à base de Cisplatine associée à la Doxorubicine

B. Cancer médullaire :

- 1 patient a bénéficié d'une thérapie ciblée à base de Sorafenib
- 1 patient a bénéficié d'une thérapie ciblée à base de cisplatine associée à l'adriamycine.

C. Cancer papillaire :

- 1 patient a bénéficié d'une thérapie ciblée à base de Sorafenib

D. Cancer vésiculaire :

- 4 patients ont bénéficié d'une thérapie ciblée à base de Sorafenib
- 1 patient a bénéficié d'une chimiothérapie à base de Cisplatin associée à la Doxorubicine.

		Nombre de patients	Pourcentage
Carboplatine + Paclitaxel	+	2	18.18 %
Cisplatine + Doxorubicine	+	3	27.27%
Sorafenib		6	54.54%

- 2eme ligne :

Dans notre étude, 2 patients ont bénéficié d'un traitement par thérapie ciblée palliative de 2eme ligne à base de sunitinib.

7.6. Toxicité du traitement :

- Toxicité de la chimiothérapie :

- Traitement par Cisplatine + Doxorubicine:

A. Toxicité hématologique :

On a relevé une neutropénie chez 2 patients, et une pancytopénie chez un seul patient.

B. Toxicité rénale :

Il y a eu un seul cas d'insuffisance rénale.

C. Mucite

Un seul cas a présenté une mucite grade II.

D. Toxicité cutanée :

Un seul patient a présenté une toxicité cutanée grade III.

- Traitement par Carboplatine + Paclitaxel :

Un seul patient a présenté une neutropénie.

- Toxicité des thérapies ciblées :

Dans le cadre du traitement par Sorafenib, on a relevé :

A. Toxicité digestive :

2 patients ont présenté une diarrhée.

B. Hypocalcémie :

Un seul patient a présenté une hypocalcémie.

C. Mucite :

- Un patient a présenté une mucite grade I.
- Un patient a présenté une mucite grade II.

D. Toxicité cutanée :

Un patient a présenté une toxicité cutanée grade III

E. Toxicité hépatique :

3 patients ont présenté une perturbation de leur bilan hépatique.

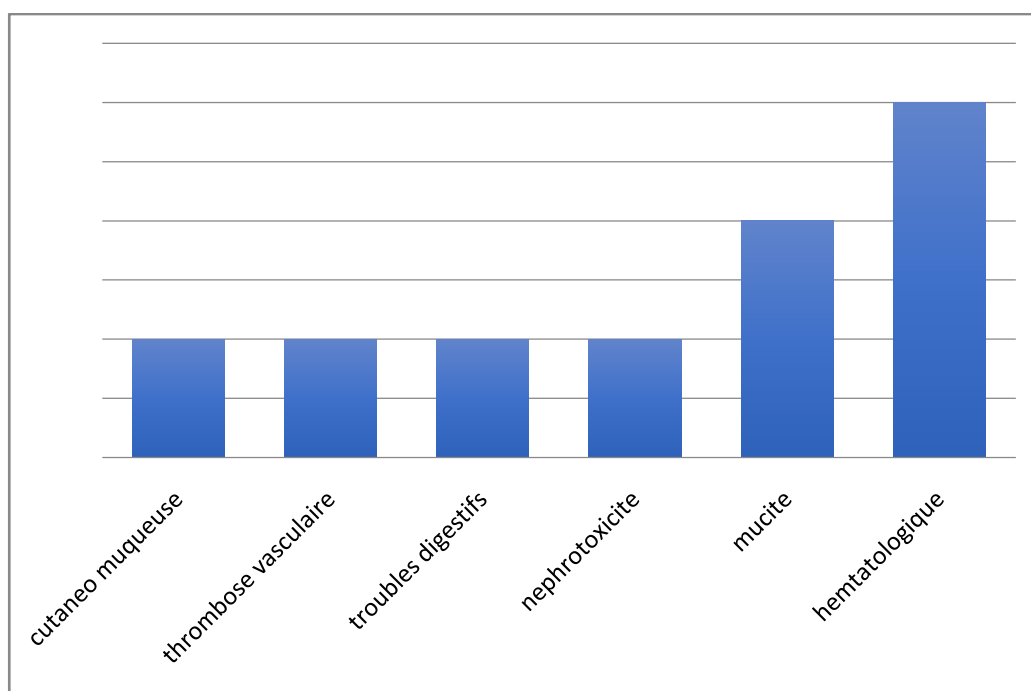


Figure 13 : Toxicité du traitement systémique

7.7. Agents modulateurs de l'os :

- 4 Patients ont été mis sous l'acide zolédronique.

7.8. Soins de support :

- Un traitement antalgique était prescrit à 4 patients.

- Une supplémentation calcique était réalisée chez 2 patients.
- Une kinésithérapie motrice était prescrite à un patient
- Les IPP étaient prescrits à 4 patients.
- Soins dentaires ont été réalisés chez un patient.

8. Evolution :

La réponse au traitement a été évaluée selon les critères RECIST V1. 1

8.1. 1ere ligne :

A. Réponse complète :

Aucun cas n'a eu une réponse complète.

B. Réponse partielle

Aucun cas n'a eu une réponse partielle.

C. Stabilité :

5 patients ont montré une stabilité de leur maladie.

D. Progression :

6 patients ont montré une progression de leur maladie.

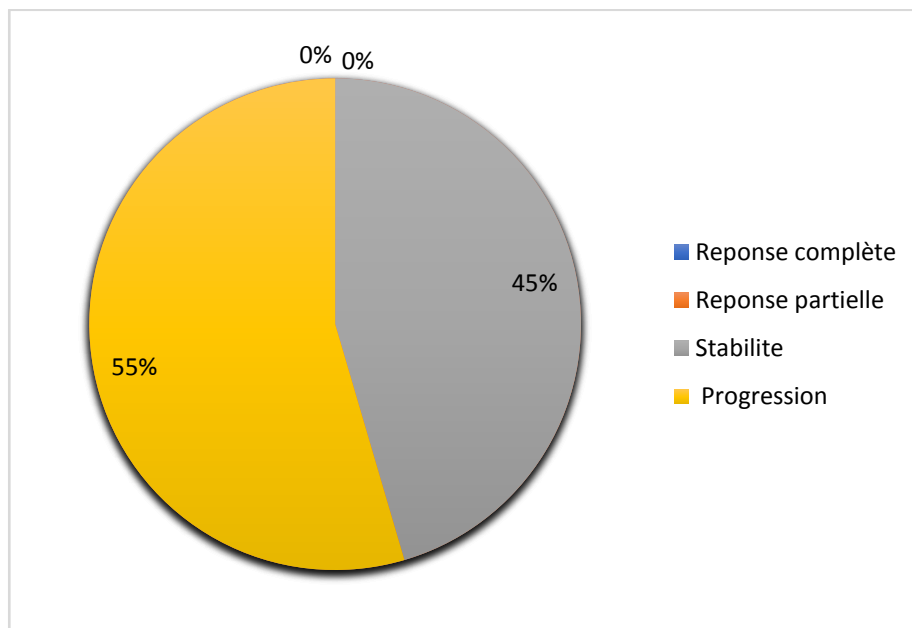


Figure 14 : Evaluation du traitement de 1ère ligne

8.2. 2ème ligne :

A. Réponse complète

Aucun cas n'a eu de réponse complète.

B. Réponse partielle

Aucun cas n'a eu de réponse complète.

C. Stabilité :

1 patient a montré une stabilité de sa maladie.

D. Progression

1 patient a évolué vers une progression de sa maladie.

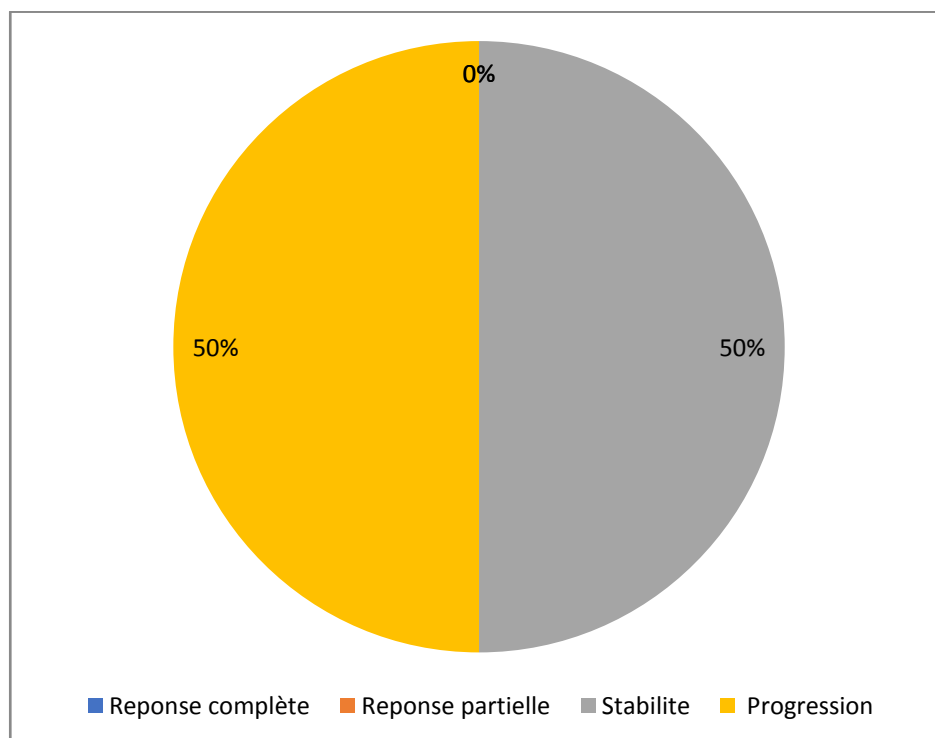


Figure 15 : Evaluation du traitement de 2ème ligne

9. Suivi :

- 7 patients sont actuellement en suivi actif au service.
- 5 patients sont perdus de vue.

DISCUSSION

1. Profil épidémiologique :

A. Dans le monde :¹

Incidence :

La pathologie maligne thyroïdienne est relativement rare, puisqu'elle ne représente que 1% de l'ensemble des tumeurs malignes.

Avec 140 000 cas diagnostiques chaque année dans le monde, il reste le cancer le plus fréquent des glandes endocrines.

Il est de trois à cinq fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme, avec d'importantes disparités géographiques des taux d'incidence.

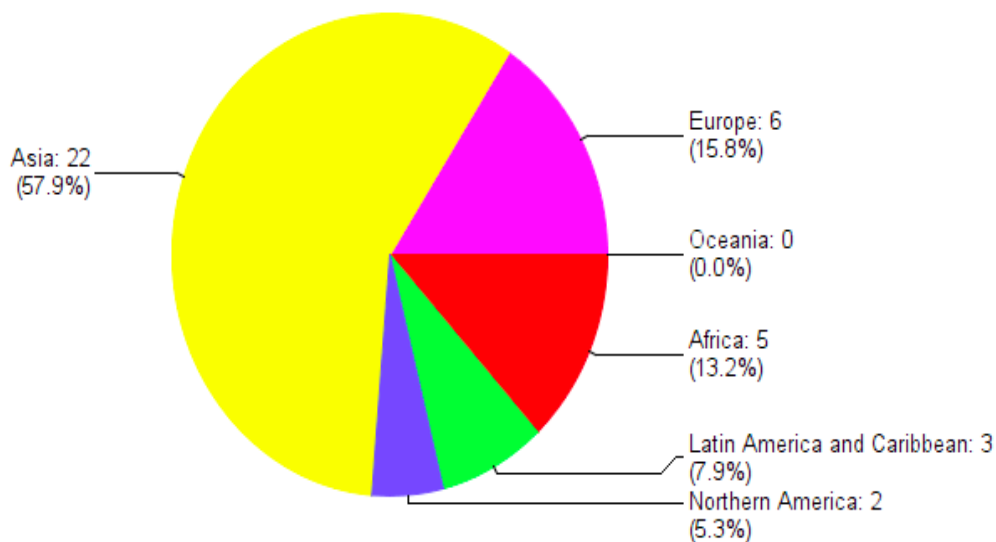


Figure 16 : Incidence du cancer de la thyroïde (*1000) GLOBALCAN2012

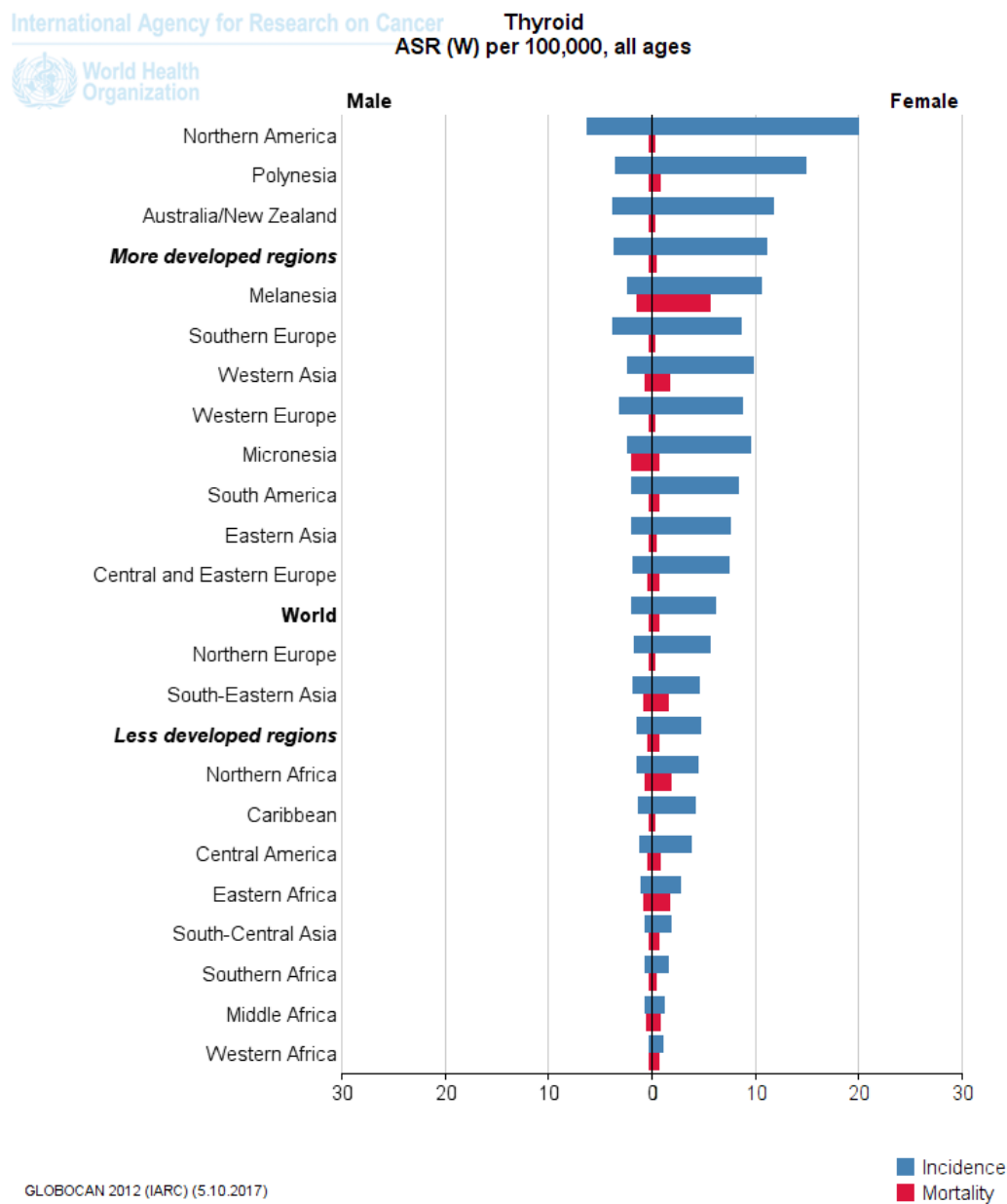


Figure 17 : Incidence et mortalité du cancer de la thyroïde selon le sexe.GLOBALCAN
2012

Mortalité :

L'évolution de la mortalité est totalement opposée à celle de l'incidence.

Elle est expliquée par la baisse de l'incidence des cancers anaplasiques dont le pronostic est très mauvais⁶ alors que le pronostic du type papillaire, majoritaire parmi les cancers de la thyroïde est très bon.

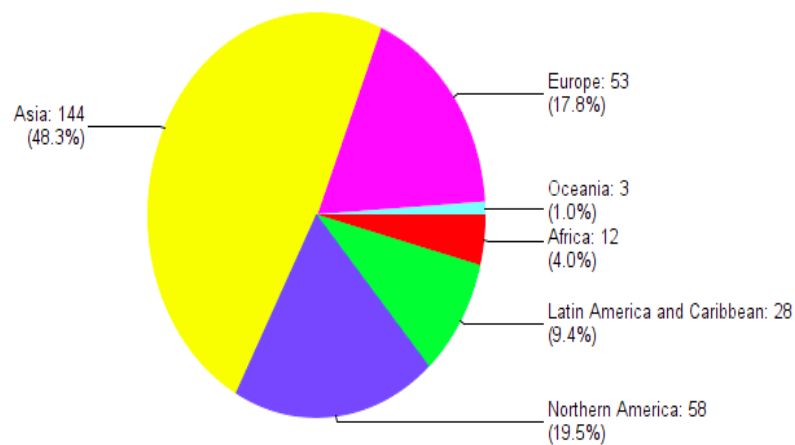


Figure 18 : Nombre de décès par cancer de la thyroïde dans le monde (*1000)

GLOBALCAN 2012

B. Au Maroc :

➤ Casablanca :²

Au niveau du grand Casablanca, le cancer de la thyroïde représentait 5,5% des cas enregistrés chez les deux sexes durant la période 2008 – 2012, 8,5% des cas chez la femme et 1,6% des cas chez l'homme. La proportion de femmes touchée était plus importante que celle des hommes avec respectivement 86,5% et 13,5%

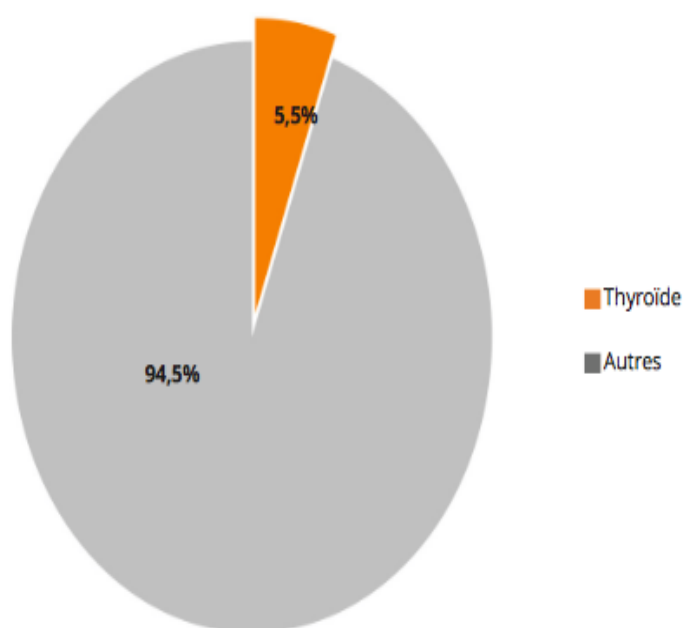


Figure 19 : Fréquence du cancer de la thyroïde parmi les autres localisations tout sexe confondu, registre des cancers du grand Casablanca 2008 – 2012.

Un total de 1325 cas de cancer de la thyroïde a été enregistré entre 2008 et 2012 soit une incidence brute de 6,6 pour 100 000 habitants. Ce taux était plus élevé chez les femmes que les hommes avec 11,3 contre 1,8 pour 100 000 habitants.

La standardisation sur la population mondiale et marocaine a permis d'obtenir les taux respectifs de 6,7 et 6,3 pour 100 000 habitants incluant les deux sexes.

Les taux spécifiques de l'incidence les plus élevés étaient notés pour les classes d'âge 50 – 54 ans et 55 – 59 ans chez les femmes (avec des taux de 34,7 et 34,1 pour 100 000 femmes) et la classe comprise entre 55 et 59 pour les hommes avec un taux de

10,0 pour 100 000 hommes.

De même et si on considère les deux sexes , l'incidence brute la plus élevée était notée pour la classe d'âge comprise entre 55 et 59 ans.

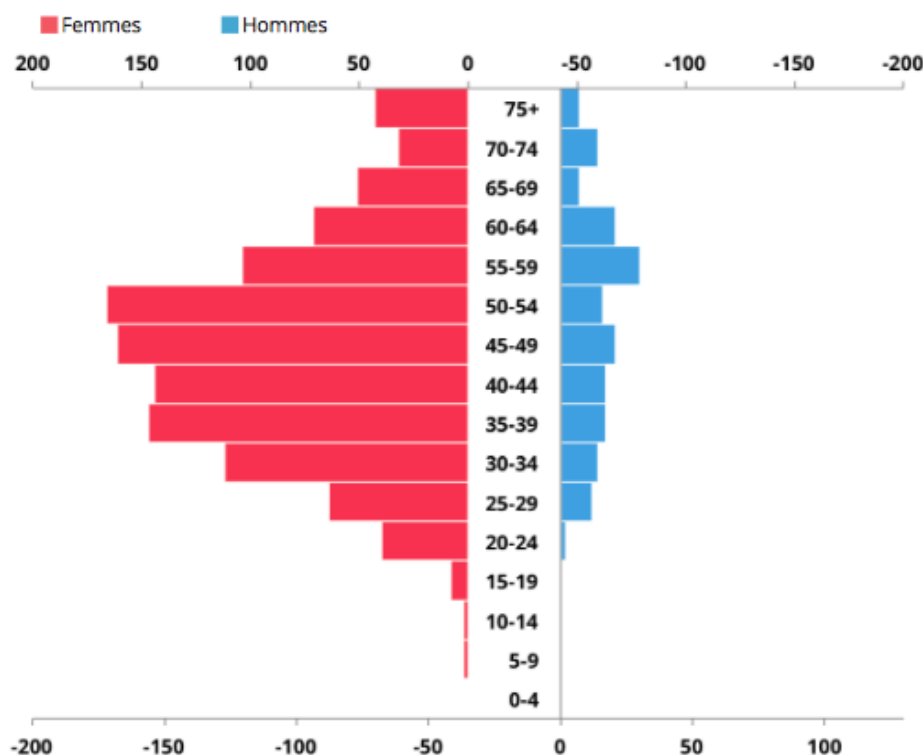


Figure 20 : Répartition des cas du cancer de la thyroïde par sexe et par classes d'âge , registre des cancers du grand Casablanca 2008 – 2012.

L'analyse de la répartition des cas du cancer de la thyroïde selon l' âge, a montré que la classe ayant le plus grand effectif, parmi les femmes atteintes, était celle comprise entre 50 et 54 ans suivie de celle comprise entre 45 et 49 ans. Chez les hommes c'est la classe d'âge comprise entre 55 et 59 ans qui a enregistré le plus grand nombre de malades.

➤ **Rabat :**³

Plus de la moitié des cas chez la femme survient entre 25 et 44 ans (âge moyen = 44,7 ans, âge médian : 37 ans) mais l'incidence augmente nettement à partir de 65 ans et atteint 27,7 pour 100000 chez les femmes de 75 ans et plus.

Dans plus de 60% des cas, il s'agit d'un adénocarcinome papillaire.

	Total المجموع	Hommes ذكور	Femmes إناث
Nombre de cas	18	1	17
Incidence brute (pour 100 000)	2,8	0,3	5,2
Incidence standardisée sur la population mondiale (IC à 95%)	2,6 (1,4-3,8)	0,3 (0,0-1,0)	4,6 (2,4-6,9)
Incidence standardisée sur la population marocaine (IC à 95%)	2,4 (1,3-3,6)	0,2 (0,0-0,7)	4,5 (2,4-6,7)
Risque cumulé 0-74 ans (%)	0,2	0,04	0,4

Figure 21 : Incidence du cancer de la thyroïde à Rabat.

Registre des cancers de Rabat 2005.

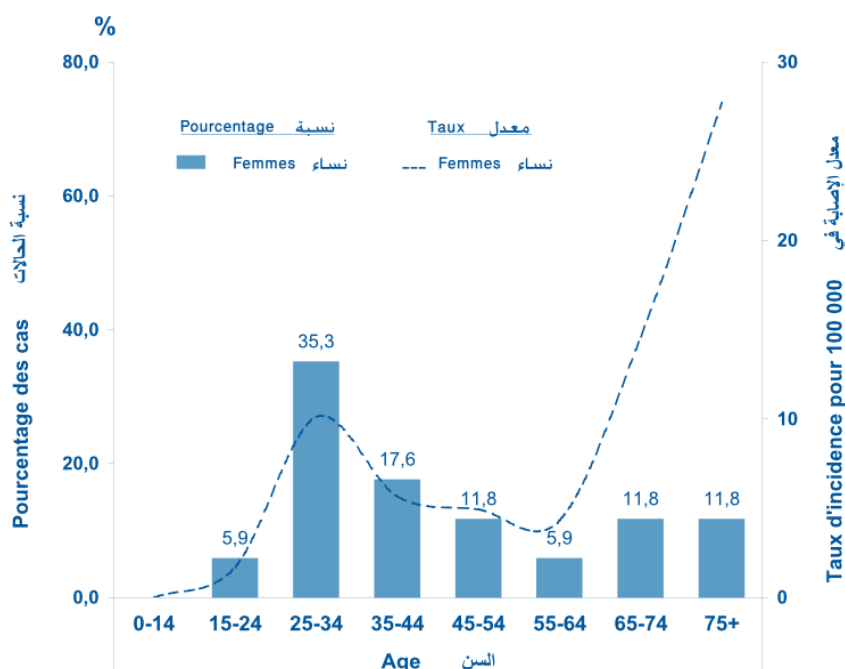


Figure 22 : Distribution et incidence du cancer de la thyroïde par tranches d'âge chez la femme. Registre des cancers de Rabat 2005

➤ **Fès :**

Au niveau du service d'oncologie de Fès, l'incidence du cancer de la thyroïde en 2016 était de 1%.

➤ **Prévisions :**

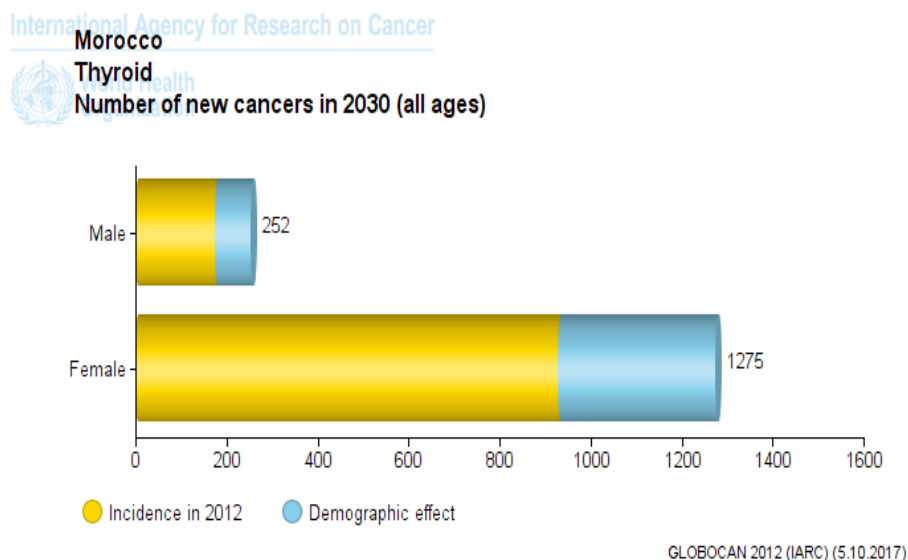


Figure 24 : Prévisions du nombre de cancer de la thyroïde en 2030 au Maroc.

GLOBALCAN 2012

C. Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque invoqués dans les études épidémiologiques sont:^{4,5}

- ❖ les antécédents d'irradiation cervicale dans l'enfance,
- ❖ les antécédents familiaux, et personnels de maladie thyroïdienne,
- ❖ les facteurs hormonaux et de reproduction,
- ❖ l'apport iodé et d'autres facteurs liés à l'alimentation.

Seules les radiations ionisantes reçues dans l'enfance ont une responsabilité clairement établie dans la survenue du cancer thyroïdien.

- **Radiations ionisantes :**

L'association entre l'exposition aux rayons X et l'incidence du cancer différencié de la thyroïde a été mise en évidence en 1950 par DUFFY et FITZGERALD⁶, qui avaient retrouvé des antécédents de radiothérapie pour hypertrophie du thymus chez 9 de 28 enfants chez lesquels ils avaient diagnostiqué un cancer de la thyroïde.

Ces enfants avaient entre 4 et 18 mois lors de la radiothérapie. Cette association a tout d'abord été contestée en 1956⁷, mais confirmée par la suite dans un grand nombre d'études.

Le rôle carcinogène d'une irradiation qu'elle soit accidentelle ou thérapeutique est certain, elle entraîne des lésions irréversibles de la cellule thyroïdienne qui par le biais de la TSH peut dégénérer.

Il existe une grande latence clinique qui va de 15 à 25 ans ; le risque de cas d'irradiations est plus élevé chez l'enfant et la femme. Il est parallèle à la dose.

- **Irradiation externe à débit élevé :**

Une analyse conjointe publiée en 1995 portant sur 7 études de cohorte incluant les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki et 6 études de cohorte de patients traités par radiothérapie a conduit au consensus suivant : une dose de 1Gy délivrée dans l'enfance par des rayons X ou Gamma à débit élevé augmente le risque de cancer thyroïdien. A ce jour, aucune étude n'a pu montrer d'augmentation de risque de cancer de la thyroïde pour des irradiations survenues à l'âge de 45 ans ou plus⁴.

- **Irradiation externe à faible débit :**

Un excès de cancer thyroïdien après examens radiologiques répétés, s'il existe, est très difficile à mettre en évidence. En effet, l'excès de risque attendu est faible et le cancer de la thyroïde est rare dans la population générale ce qui impliquerait d'effectuer des études de cohorte de très grande taille. A ce jour, aucune étude n'a porté spécifiquement sur le risque de cancer de la thyroïde après examens radiologiques

répétés dans l'enfance⁴.

➤ **Iode 131 à visée diagnostique ou thérapeutique :**

Une étude sur près de 10 000 sujets traités par l'iode 131 pour une hyperthyroïdie et une étude de 35 000 sujets ayant reçu de l'iode 131 à visée diagnostique ont montré que l'administration d'iode 131 chez l'adulte, à des doses de l'ordre de 100 Gy et de 0,5 Gy respectivement, n'augmente pas le risque de cancer de la thyroïde⁴.

Dans notre étude, aucun cas de radiations ionisantes n'a été retrouvé.

• **Régime iodé :**

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

- La carence iodée semble responsable d'une augmentation de l'incidence des cancers vésiculaires.
- Inversement, la supplémentation en iode serait responsable de l'augmentation des formes papillaires.

• **Associations pathologiques** :⁸

➤ **Les thyroïdites :**

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

➤ **L'hyperthyroïdie :**

L'existence d'un cancer thyroïdien et d'une hyperthyroïdie reste une éventualité peu fréquente. Selon la littérature 0,5 à 4% des nodules hyperfixants sont cancéreux.

➤ **Cancers et autres maladies :**

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

Dans notre série, ces associations n'ont été retrouvées chez aucun patient.

• **Facteurs familiaux et hérédité⁸ :**

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

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

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

**Tableau 2 : Facteurs de risque familiaux du cancer de la thyroïde d'après
SCHLUMBERGER**

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, cancer folliculaire, goitre.	PTEN/10q22-23.
Complexe de CARNEY.	Taches cutanées, myxomes, schwannomes, hypercorticisme, adénome hypophysaire, tumeurs testiculaires.	Adénome, cancer folliculaire.	2p16, 17q23.
GMN	Adénome folliculaire.	14q, xp22.	
Cancer thyroïdien familial non médullaire.	Tumeurs oxyphiles.	Cancer thyroïdien papillaire.	2q21, 19p13.

En effet, dans notre série on a retrouvé des antécédents familiaux de goitre multi nodulaire chez 2 patients.

• **Facteurs hormonaux et reproductifs⁸ :**

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.

Le risque de cancer de la thyroïde pourrait augmenter avec le nombre d'enfants. Certains éléments font penser que cette augmentation du risque de cancer survient de façon transitoire après chaque accouchement, peut-être par l'intermédiaire d'une stimulation thyroïdienne par des facteurs hormonaux (TSH ou HCG).

L'allaitement a aussi été mis en cause, et pourrait jouer un rôle propre dans l'augmentation transitoire du risque de cancer thyroïdien.

Par ailleurs, une ménarche tardive et une ménopause précoce pourraient augmenter le risque de carcinome thyroïdien, mais les résultats des études ne vont pas tous dans le même sens.

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

Certains médicaments comme le phéntobarbital, la griséofulvine et la spironolactone ont été incriminés dans le cancer de la thyroïde.

Concernant les facteurs professionnels et environnementaux, peu d'études ont été réalisées à ce sujet, et les associations observées doivent encore être confirmées.

- **Facteurs protecteurs⁸** :

La consommation de certains aliments pourrait protéger contre la survenue des cancers thyroïdiens. On décrit ci-dessous les principales associations observées.

- Poissons et fruits de mer :

La consommation de poissons et de fruits de mer, et l'apport iodé qui en résulte pourraient entraîner une réduction du risque de cancer de la thyroïde dans les zones d'endémie goitreuse. En revanche, le risque serait inchangé ou légèrement augmenté dans les zones sans carence iodée.

- Légumes et crucifères :

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

- Autres aliments, alcool :

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

2. Etude clinique et paraclinique :

2.1. Circonstances de découverte :

Le diagnostic peut être évoqué lors :

- de la découverte fortuite d'un nodule thyroïdien (examen clinique, échographie doppler cervical, scanner thoracique, TEP au FDG, IRM).
- de la modification rapide de la consistance, de la sensibilité et/ou du volume d'un nodule préexistant.
- de la surveillance d'un goitre (échographie).
- de la constatation d'une adénopathie cervicale (palpation d'une masse cervicale médiane ou latérale pseudo-kystique) justifiant parfois une cytoponction ganglionnaire.
- de la constatation de signes fonctionnels tels qu'une dysphonie, une dysphagie ou une dyspnée en rapport avec une paralysie récurrentielle ou une compression.
- de la découverte des symptômes en lien avec une localisation métastatique pulmonaire ou osseuse (fracture pathologique, métastase vertébrale pouvant occasionner une compression médullaire).
- d'un dépistage pour cancer médullaire familial.

Mais 25 % des cancers de la thyroïde restent de découverte fortuite sur pièce de thyroïdectomie effectuée pour pathologie bénigne.

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et le diagnostic est mentionné dans certaines séries publiées. Il varie de quelques mois à quelques années.

Dans la série anglaise de Sykes et al.⁹ les premiers symptômes sont décrits en

moyenne 13 mois avant le diagnostic (3 à 24 mois) et de quelques mois à 4 ans dans l'étude de Bruyère et al.¹⁰

Dans notre série, le délai de consultation variait entre 1 mois et 2 ans avec moyenne de 6 mois.

➤ **Nodule thyroïdien :**

Un nodule thyroïdien isolé peut être le premier signe révélateur. Dans la série de Schlumberger et al. sur 72 patients, 93% se présentaient au diagnostic avec une anomalie thyroïdienne (nodule ou goitre).

Il a été reporté que l'incidence des cancers thyroïdiens dans les goitres multinodulaires est plus faible (1–7%) que dans les nodules solitaires (10–25%)^{11,12}.

Cependant, selon McCall et Schlumberger ; il n'y a pas de différence¹³ significative entre l'incidence des cancers thyroïdiens dans les goitres multinodulaires et dans les nodules froids solitaires, après exclusion des patients avec facteurs prédisposant (irradiation antérieure).

C'est le mode de révélation le plus courant du cancer de la thyroïde. Les nodules sont cliniquement détectables chez 4 à 7% de la population générale française.

Ils sont fréquents à l'échographie (20% à 40% de femmes de plus de 50 ans), et encore plus dans les études autopsiques qui retrouvent un nodule dans environ 50% des thyroïdes normales à la palpation.^{14,15}

Mais malgré la fréquence de ces nodules, l'incidence du cancer différencié est faible. En effet, seulement 5 à 10 % des nodules sont malins. Le diagnostic de malignité est alors purement histologique, il est impératif de sélectionner les nodules fortement suspects de malignité selon un certain nombre de critères cliniques à rechercher systématiquement, permettant ainsi de classer le nodule (bénin, ou suspect)¹⁴.

Tableau 3: Signes cliniques prédictifs de malignité des nodules thyroïdiens.

	<u>Plutôt suspect</u>	<u>Plutôt bénin</u>
<u>Clinique</u>	*homme *enfant ou sujet âgé *antécédents d'irradiation cervicale *nodule unique *taille >3cm *ovalaire *dur *irrégulier, mal limité *fixe *signes compressifs : dysphagie, dysphonie, dyspnée *adénopathies *métastases : osseuses ou pulmonaires	*femme

Dans notre étude, plus de 70% des patients présentaient des nodules thyroïdiens et des signes compressifs.

➤ **Adénopathies cervicales**

La présence d'adénopathies cervicales est une présentation courante au moment du diagnostic, en moyenne 40%, et varie de 30 à 90% des cas selon les études^{11,12}.

Elles sont cliniquement suspectes dans 47% des cas dans l'étude de Samuel et al. Elles peuvent être responsables de compression trachéale extrinsèque¹⁰.

Le tableau ci-dessous correspond à la répartition des différentes formes de présentation au diagnostic rapportées dans la littérature.

Tableau 4 : Répartition des différentes formes de présentation au diagnostic.

Série/Année	N	Nodule	GMN	ADP
Harness 1971(64)	56	21	–	35
Bruyere 1984(16)	14	–	–	13
Samuel et Sharma1991(22)	59	32	3	7
Harness 1992 (65)	33	24	–	12
Millman 1995 (27)	26	14	–	12
Jocham 1994 (66)	10	6	2	4
Travagli 1997 (67)	130	118		77
Segal 1997(68)	58	27	0	30
WelchDinauer 1999 (69)	37	34	1	0
Arici 2002(53)	15	5	8	2
Haveman 2003 (60)	21	12	–	
Causeret 2004 (54)	74	50	2	15
TOTAL	533	343/519 (66%)	15/195 (7%)	213 (40%)

GMN : Goitre multinodulaire

ADP : Adénopathies cervicales

Donc une anomalie thyroïdienne (nodule le plus souvent) est la présentation clinique la plus fréquente dans la littérature 66% en moyenne

Dans notre série, 27% seulement présentaient des adénopathies.

➤ **Signes de compression :**

La présence d'une dysphonie, d'une dysphagie et /ou d'une dyspnée serait en rapport avec une compression ou une infiltration des organes de voisinage.

Dans notre étude 36% des patients présentaient des signes de compression.

➤ **Métastases à distance**

- Incidence :

Les métastases à distance sont présentes dans 5 à 25% des cas lors du diagnostic initial^{5,10,15.}

- Site :

Elles sont le plus souvent pulmonaires, diffuses, micronodulaires et avides d'iode.

Généralement le diagnostic est fait sur la scintigraphie de contrôle après la prise thérapeutique d'iode 131 .

En effet, dans plus de 50% des cas elles passent inaperçues sur la radiographie pulmonaire standard.

Quoiqu'il en soit le pronostic reste relativement bon (mortalité inférieure à 5%)^{16,18}.

Dans notre étude, tous les patients étaient métastatiques.

Les principaux sites métastatiques sont : Poumon, os, crane, foie, pancréas.

2.2. Interrogatoire et examen clinique :

Aucun signe n'est spécifique, et le plus souvent, il s'agit d'un nodule d'allure clinique banale. Quelques données peuvent cependant être utiles à préciser :

- Recherche d'une pathologie thyroïdienne antérieure et/ou d'irradiation cervicale.
- Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM-2) ;
- Âge inférieur à 15 ans ou supérieur à 60 ans.
- Homme (un nodule thyroïdien chez l'homme est plus souvent malin que chez la femme).
- Nodule palpable et/ou dur et/ou adhérent, modification d'évolution rapide.
- Signes de paralysie récurrentielle ou de compression tels qu'une dysphonie, une dysphagie ou une dyspnée.
- Examen Local : taille, consistance, régularité, sensibilité, limites, mobilité du nodule, recherche d'autres nodules.
- Régional : recherche d'adénopathies.
- Examen Général : douleurs osseuses.

2.3. Etude anatomopathologique

➤ Cytologie thyroïdienne :

Chez le patient euthyroïdien, on recommande d'explorer par cytologie les nodules thyroïdiens tissulaires de plus de 1 cm, si possible au cours d'un examen échographique.

Les limites de la lecture cytologique sont l'échantillonnage inadéquat et les tumeurs folliculaires.

Le cancer papillaire peut être reconnu grâce aux anomalies nucléaires caractéristiques.

En cas de cytologie évoquant une tumeur thyroïdienne folliculaire, le risque de cancer est de l'ordre de 20–30 %.

Qu'il s'agisse de publications internationales, de recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé (ANAES), cet examen fait partie intégrante du diagnostic et en constitue même le pivot essentiel.

Elle a permis la modification de la prise en charge des nodules thyroïdiens en différenciant les lésions malignes, nécessitant une intervention chirurgicale, des lésions bénignes accessibles à un traitement conservateur.

➤ Résultats de la cytologie :

Les résultats de la cytologie sont habituellement classés en quatre groupes⁸⁶ :

- **Cytologie bénigne :**

Les plus fréquentes (65 à 75%), la ponction cytologique apporte dans ce cas un stop aux investigations. C'est le cas pour les adénomes, les lésions dystrophiques ou inflammatoires, les kystes.

- **Cytologie maligne :**

Ils représentent 1 à 10% des cas. Les lésions primitives sont de très loin les plus fréquentes :

- épithéliales (carcinomes papillaires, vésiculaires, médullaires, anaplasiques).
- non épithéliales : lymphomes (surveillance des thyroïdites).

Elles sont rarement secondaires (métastases thyroïdiennes d'un cancer du rein).

- **Cytologie suspecte :**

La situation est ambiguë (10 à 30% des cas), car on observe le même aspect cytologique pour des lésions bénignes (90%) que pour les carcinomes (10%).

- **Non contributif :**

Il concerne en général 15 à 20% des cas. Le prélèvement doit alors être répété, obtenant ainsi un résultat significatif dans plus de 50%.

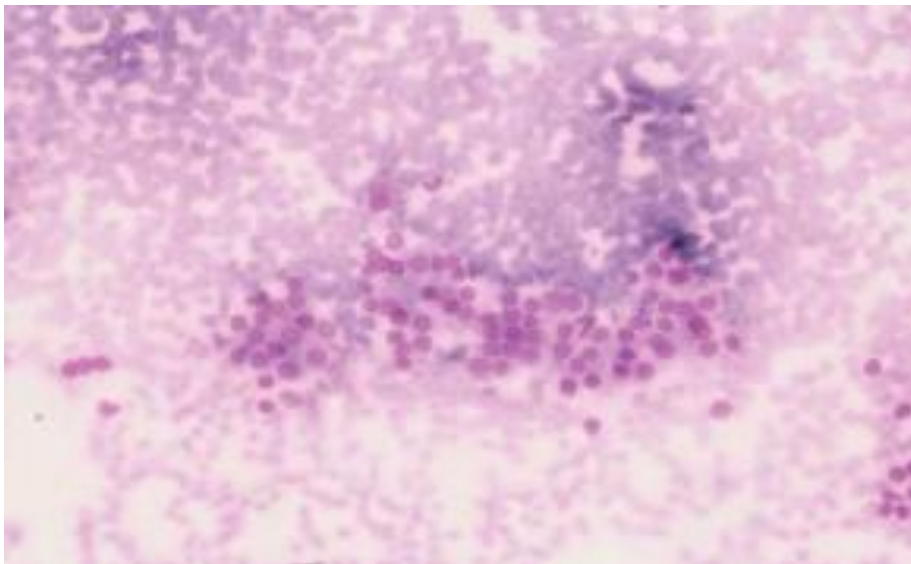


Figure 25 : Cytologie thyroïdienne normale.

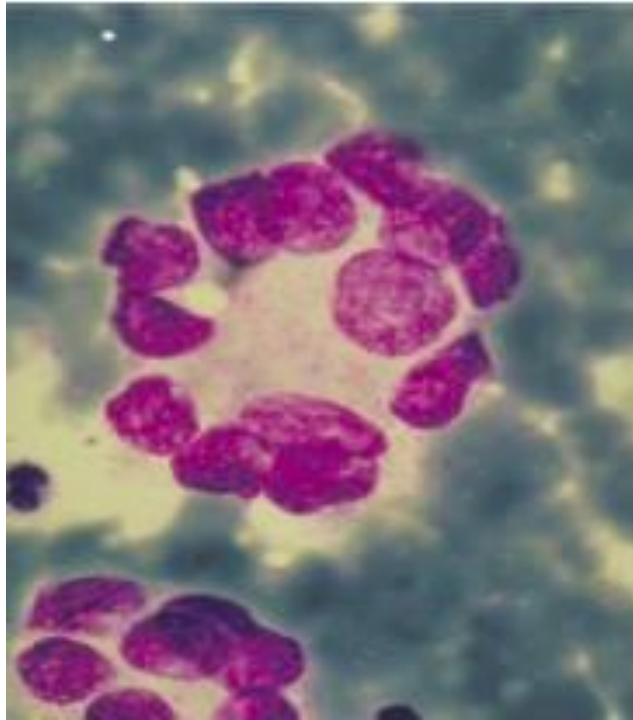


Figure 26 : Lésion vésiculaire suspecte.

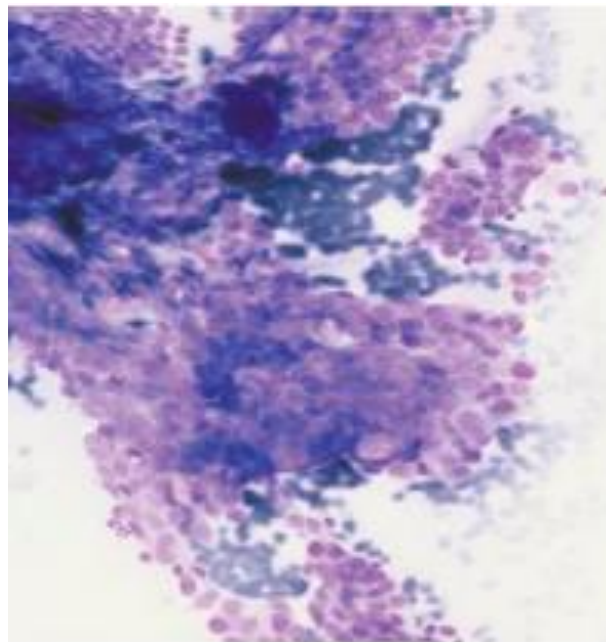


Figure 27 : Carcinome papillaire.

➤ **Examen extemporané :**

L'analyse extemporanée peropératoire peut être prise en défaut et méconnaître la malignité en présence de : cancer vésiculaire à invasion minime, cancer papillaire à variante vésiculaire, goitres plurinodulaires volumineux, microcarcinomes papillaires.

Dans notre série, aucun examen extemporané n'a été fait.

- Examen de la pièce opératoire.
- Classification anatomopathologique des cancers thyroïdiens :

On utilise la classification des tumeurs de la thyroïde réactualisée en 2004²⁰.

Les cancers papillaires représentent plus de 80 % des tumeurs thyroïdiennes. Ils sont en règle générale de très bon pronostic car d'évolution lente et découverts à un stade précoce.

C'est le cas du micro cancer papillaire de la thyroïde, défini par une taille de moins de 10 mm, dont les études autopsiques ont révélé qu'il pouvait concerner jusqu'à 36 % des adultes.

Macroscopiquement, les carcinomes papillaires se présentent sous la forme de nodule blanchâtre infiltrant ou encapsulé.

Histologiquement, ils sont caractérisés par une architecture papillaire et définis par la reconnaissance de cellules tumorales aux noyaux clarifiés, rainurés, présentant des chevauchements, des inclusions.

Parfois, le diagnostic peut être suggéré en amont de l'examen histopathologique devant des présentations échographiques et cytologiques évocatrices : foyers de microcalcifications au sein d'un nodule hypoéchogène mal délimité, adénopathie kystique, anomalies nucléaires caractéristiques dès l'examen cytologique.

Tableau 5 : Tumeurs thyroïdiennes malignes de la thyroïde selon la classification de l'OMS (2004)

<i>Tumeurs épithéliales</i>	Carcinome vésiculaire	Carcinome vésiculaire à invasion minime Carcinome vésiculaire largement invasif Carcinome vésiculaire à cellules claires Carcinome vésiculaire oncocytaire
	Carcinome papillaire	Microcarcinome papillaire Carcinome papillaire à forme vésiculaire Carcinome papillaire à cellules hautes Carcinome papillaire sclérosant diffus Carcinome papillaire oncocytaire
	Carcinome peu différencié	Carcinome insulaire Carcinome trabéculo-vésiculaire
	Carcinome indifférencié ou anaplasique	
	Carcinome médullaire	Sporadique Familial
	Mixtes, papillo-vésiculaires et médullaires	
	Autres tumeurs épithéliales	Thymome Tératome Carcinome épidermoïde Carcinome muco-épidermoïde
<i>Tumeurs non épithéliales</i>	Lymphomes Sarcomes Paragangliome	
<i>Métastases intrathyroïdiennes</i>	Mélanome Adénocarcinome rénal Adénocarcinome mammaire Adénocarcinome pulmonaire	

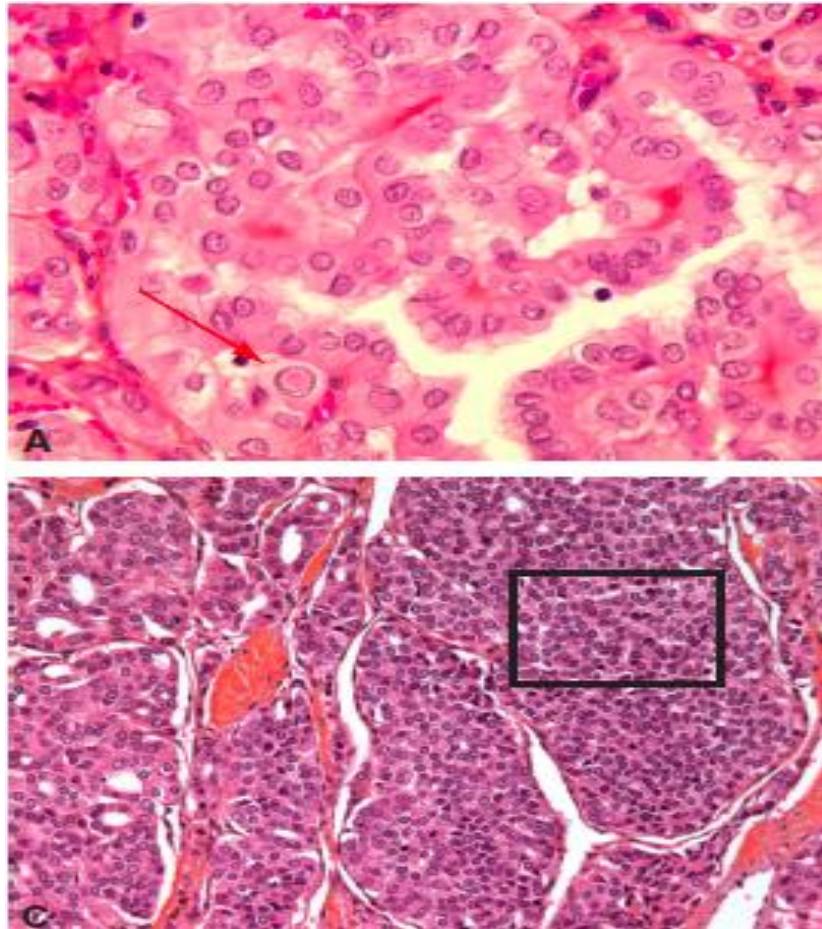


Figure 28 : Aspects microscopiques des cancers thyroïdiens.

A :Papillaire

C :Peu différencié

2.4. Bilan radiologique :

2.4.1. Diagnostic positif :

• L'échographie :

L'échographie permet une analyse descriptive de la morphologie et de la structure de la thyroïde. Elle permet d'apprécier :

- les dimensions de chaque lobe (hauteur, épaisseur et largeur)
- ses contours
- d'éventuels nodules et d'étudier leurs caractéristiques (échostructure, échogénicité)
- les aires ganglionnaires

- les éventuelles compressions et déformations des organes de voisinage
- d'étudier la vascularisation thyroïdienne
- de guider la cytoponction d'un nodule thyroïdien non ou mal palpable.

Cependant, elle ne permet pas à elle seule d'affirmer ou d'infirmer le caractère malin du nodule. Toutefois, une analyse fine de la sémiologie échographique peut apporter des arguments de présomption à propos de la malignité d'un nodule.

➤ **Sémiologie échographique des nodules thyroïdiens :**

- Topographie : L'échographie permet de situer exactement le nodule intra parenchymateux. Les carcinomes papillaires ou vésiculaires n'ont pas de topographie préférentielle.

Pour certains auteurs, le siège lobaire droit est évocateur de malignité ou même le siège isthmique.²¹.

Dans notre série, on a noté la prédominance du siège au niveau du lobe droit

- Taille : Selon FALCOFF²², la taille du nodule n'a pas de caractère discriminant de malignité, mais elle reste un élément important :

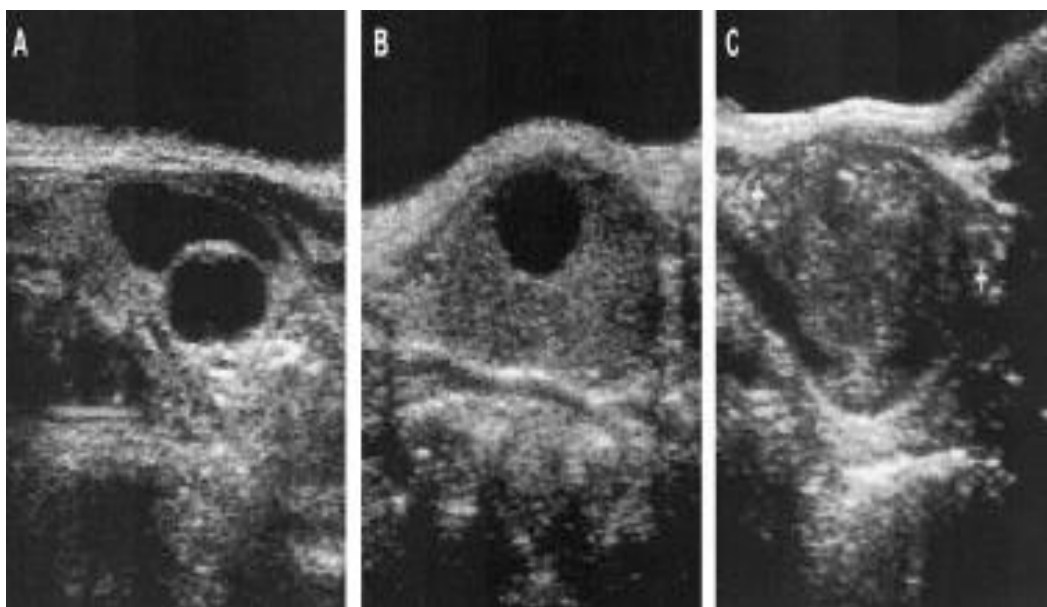
- pour surveiller l'évolution de ces nodules.
- pour avoir une idée sur le pronostic puisque les cancers de taille supérieure à 4cm sont de mauvais pronostic.

- Le nombre : Le goitre multi nodulaire a été longtemps considéré comme bénin par rapport au nodule solitaire²³.

Cette notion a été révisée par plusieurs auteurs qui trouvent plutôt que le risque de malignité serait identique pour les deux groupes²⁵.

Dans notre série, 30% des patients avaient un goitre multiheteronodulaires.

- Echostructure : La suspicion est d'autant plus forte que la composante solide est prédominante et qu'elle est hypoéchogène.^{21,24}.



Figures 29 : Nodules thyroïdiens

A = Nodule liquidien

B = Nodule mixte

C = Nodule solide

- Echogénicité : Plusieurs études confirment que l'hyper échogénicité d'un nodule est le critère prédictif de malignité le plus fiable surtout quand d'autres signes s'y associent.^{26,27}.
- Calcifications : Elles sont fréquemment retrouvées. leur présence fait évoquer fortement la malignité pour certains auteurs ²⁸, alors que d'autres^{29,30} prônent le contraire. Elle multiplie également de 2,5% le risque de cancer. Ce risque atteindrait 75% pour les nodules solitaires.

Selon MIGHRI et AL dans une étude tunisienne, 21,9% des nodules malins contenaient des calcifications, contre 7,4% des nodules bénins.²⁵

- Contours : l'existence d'un halo périphérique doit être signalée, même si il a longtemps été considéré comme bénin. Il est rassurant quand il est complet et une rupture même minime augmente par trois le risque de carcinome.
- Vascularisation : L'hypervascularisation rend le nodule suspect de malignité.

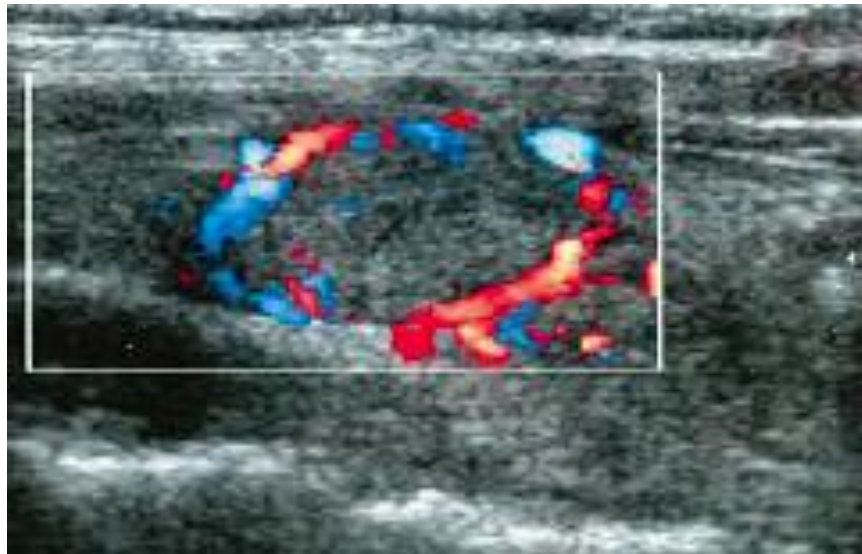


Figure 30: Vascularisation périnodulaire régulière en Echo-doppler couleur.

Tableau 6: Critères échographiques de suspicion de malignité.

	Suspicion de malignité	Suspicion de bénignité
Taille et contours du nodule	*> 4cm *contour irrégulier	*<4cm *contours nets
échostructure	*mixte *solide	*liquidienne
échogénicité	*hypo échogène	*hyper échogène *iso échogène
calcifications	*présence de micro calcifications *halo absent ou incomplet	*absence de micro calcifications *halo complet
vascularisation	*type III *type IV	*type I *type II
adénopathies	*présentes	*absentes
Croissance au cours de la surveillance	*nette	*absente

Tableau 7: Classification Ti-Rads

Score Ti-Rads	Signification
1	Normal
2	Lésions bénignes (ex: kystes, nodules connus stables)
3	Très probablement bénin
4A	Faible suspicion de malignité
4B	Forte suspicion de malignité
5	Très évocateur de cancer

➤ **Sémiologie des adénopathies :**

Couplée à la palpation au cours de l'examen clinique, l'échographie occupe une place incontournable dans le diagnostic des adénopathies.

Les critères de malignité sont :

- Adénopathie supra centimétrique
- Hypo échogène ou inhomogène, avec alternance de zones hypo et hyperéchogène
- avec calcifications internes
- D'aspect globuleux avec majoration du diamètre antéro /postérieur

Dans notre série, la majorité des nodules étaient au dépend du lobe droit, hypo échogènes et à vascularisation centrale.

On manquait de données concernant les adénopathies cervicales

- **Scintigraphie :**

Avec l'évolution de l'échographie, la mise au point des techniques de dosage de la TSH ultra sensible, ainsi que l'essor de la cytoponction la scintigraphie perd du terrain à cause de sa faible spécificité et sensibilité⁹⁸.

La scintigraphie permet de différencier les nodules hyperfonctionnels (chauds), hypofonctionnels (froids) ou indéterminés (isofixants).

Sa valeur prédictive pour le diagnostic de malignité est mauvaise, très inférieure à celle de la cytologie, car seuls 6–11 % des nodules solitaires sont hyperfixants et les nodules malins ne représentent qu'une faible proportion des nodules thyroïdiens froids ou indéterminés.

- **Scintigraphie post-thérapeutique**

Cet examen renseigne sur les reliquats thyroïdiens laissés en place lors de la thyroïdectomie et surtout sur la présence éventuelle de métastases fixant l'iode au niveau des ganglions régionaux ou de sites extra cervicaux.

Il n'y a pas de consensus quant au délai de réalisation de ces imageries après l'administration d'une activité thérapeutique en iode 131 . Elle est d'ordinaire réalisée 2 à 7 jours après le traitement par l'iode 131 .

Dans notre série, elle a été réalisée chez 1 seul patient.

Elle a révélé un nodule froid hypofixant.

2.4.2. Bilan d'extension

a. TDM CTAP / IRM :

En préopératoire , pour la plupart des auteurs³², la réalisation d'examens tomodensitométriques (TDM) et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est pas indiquée en première intention dans le bilan des cancers différenciés de la thyroïde , sauf dans le cas d'adénopathies avec extension aux organes de voisinage ou au médiastin.

Cependant dans la détectio n en préopératoire de métastases lymphatiques d'un carcinome thyroïdien papillaire , l'association TDM avec injection et écho –Doppler serait supérieure comparativement à l'examen ultrasonographique seul . Cette association augmente la sensibilité sans diminuer la spécificité dans l'étude des compartiments latéraux.

Dans la surveillance post thyroïdectomie ³²les examens TDM et IRM ne sont pas indiqués en première intention . De plus l'injection de produit de contraste iodé lors de la réalisation d'un examen TDM interfere avec une éventuelle IRAtérapie pour un délai allant jusqu'à 6 à 8 semaines.

Ils permettent l'exploration de régions anatomiques d'accès difficile à l'échographie et précise l'extension ganglionnaire aux organes de voisinage. Cependant la présence de localisations métastatiques du cancer thyroïdien dans ces régions est rare.

Ces examens pourraient donc être indiqués dans le cas d'une élévation de la thyroglobuline sérique avec un écho–Doppler négatif³³.

Dans notre série, La TDM CTAP a été réalisée chez tous les patients. Une IRM cérébrale quant à elle a été réalisée chez un seul patient

b. PET–FDG

La sensibilité du TEP-FDG pour le diagnostic de localisation des récides est comprise entre 70 et 90 %, avec une spécificité de 80–90 %. La valeur prédictive positive de l'examen est excellente mais sa valeur prédictive négative médiocre en raison de la possibilité de faux négatifs en cas de micrométastases, en particulier pulmonaires ou cervicales.

La TEP doit être réservée aux patients présentant une suspicion de récide. Elle modifie alors la décision thérapeutique dans 30 à 40 % des cas. Son utilité est particulièrement démontrée en cas d'élévation de la concentration plasmatique de

thyroglobuline et d'absence de fixation des foyers tumoraux à l'iode 131.

L'imagerie TEP au ^{18}F FDG donne, également, une indication pronostique. La survie des patients métastatiques a été reliée à l'intensité de la fixation des foyers métastatiques et à leur étendue.

Dans notre série elle n'a été faite chez aucun patient

c. Scintigraphie a l'I131 post op et post thérapeutique³⁴

En cas d'IRAthérapie, une scintigraphie planaire du corps entier (CE) à l'iode 131 associée à un suivi biologique par des dosages sériques de la thyroglobuline (Tg) sont réalisés.

Cet examen permet de mieux différencier au niveau les reliquats normaux, des foyers fixant anormaux (ganglions métastatiques), et sur le CE, les fixations physiologiques des fixations pathologiques et de modifier la prise en charge thérapeutique des patients.

Dans notre série, elle a été réalisée chez 9 patients.

Dans l'ensemble des cas, elle a révélé des fixations pathologiques a divers endroits.

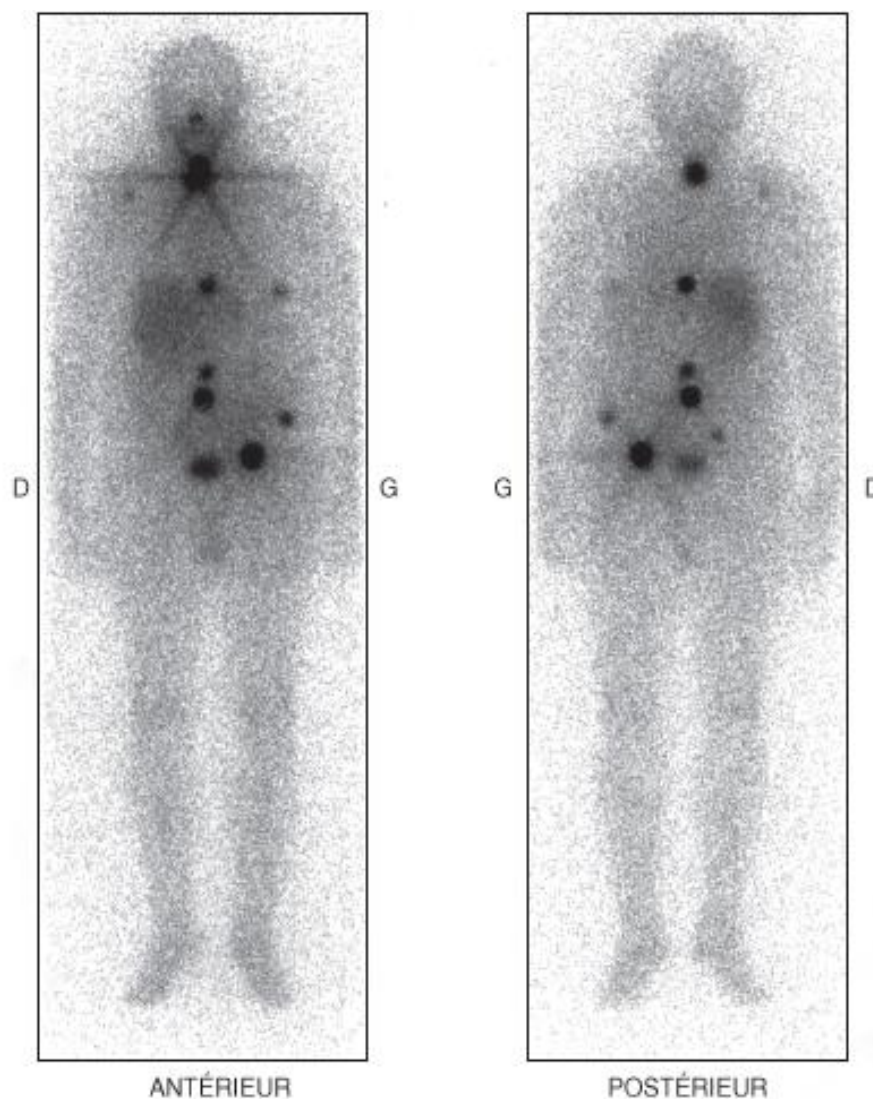


Figure 31: Scintigraphie toto-corporelle après administration de 3.7 MBq d'iode 131 montrant un résidu cervical et des fixations du squelette évocatrices de métastases osseuses.

d. TEP-TDM :

La TEP-TDM est recommandée en cas de taux de thyroglobuline $> 10 \text{ ng/ml}^{35}$, mais de récentes études rapportent l'intérêt de cet examen pour une Tg détectable³⁶.

Plusieurs études suggèrent que la captation du FDG est accrue par la TSH, ou exogène³⁷. Il n'y a pas aujourd'hui suffisamment d'arguments pour imposer un examen TEP-TDM sous stimulation par la TSH recombinante ou par l'arrêt de la LT4³⁸.

Dans le suivi post-thérapeutique, en cas d'élévation de la thyroglobuline sérique

avec ou sans traitement frénateur, inexpliquée par l'échographie et/ou la scintigraphie à l'iode, la TEP-TDM est recommandée.

Dans notre série, elle n'a été réalisée chez aucun patient.

2.5. Biologie :

2.5.1. TSHus, FT4 et FT3 :

Devant un nodule thyroïdien , la stratégie diagnostique doit déterminer le statut fonctionnel thyroïdien afin d'identifier les dysfonctionnements thyroïdiens. Le dosage de la TSH reste consensuel.³⁹

2.5.2. 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.³⁹

Un taux de Tg supérieur à 2 µg/l signe la présence de tissu thyroïdien, normal ou pathologique. Le dosage doit s'accompagner d'une recherche systématique d'éventuelle interférence dans le dosage de la thyroglobuline (anticorps anti-Tg par exemple).

L'interprétation du dosage de Tg doit toujours se faire en connaissance du taux de TSHus effectué simultanément. Le taux de Tg peut en effet être multiplié par 5 ou 10 après stimulation par la TSH. Cependant, ce taux peut être indétectable, alors qu'existent d'authentiques métastases ganglionnaires et/ou à distance (environ 5% des patients avec métastases ganglionnaires isolées et 1% des patients avec métastases à distance)⁴⁰.

2.5.3. Fonction rénale :

Elle comprend l'urémie, la créatininémie, et la clairance de la créatinine pour juger la faisabilité d'une chimiothérapie.

Dans notre série, elle était normale chez tous les patients

2.5.4. Numération formule sanguine

Elle permet de mesurer le taux d'hémoglobine, le taux des globules blancs, et le taux des plaquettes.

Dans notre série, elle a objectivé une anémie chez 30% des patients, et une thrombopénie chez un seul patient

2.5.5. Taux de calcium et de phosphore

Dans notre cas un seul cas avait une hypocalcémie

2.5.6. Taux de LDH

Il était élevé chez une seule patiente

2.5.7. 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 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 , elle impose la recherche d'une NEM et modifie finalement le geste chirurgical qui comporte un évidement ganglionnaire.^{41,42}

Ce dosage a été réalisé chez 2 patients.

Elle était très élevée chez un patient et normal chez l'autre.

3. Facteurs pronostiques et stratification en groupes à risque :

On utilise généralement la classification pTNM, établie après l'étude anatomopathologique et définissant quatre stades pronostiques tenant compte du seuil de 45 ans⁴³.

Dans le consensus français de prise en charge des cancers thyroïdiens, trois niveaux de risque ont été définis⁴⁴ :

- groupe à très faible risque (tumeur de moins de 1 cm, unifocale, absence de ganglions et de métastases (T1 $\leq$ 1 cm, N0 M0)
- groupe à faible risque (T1 > 1 cm à T2 N0 M0)
- groupe à haut risque (T3–T4 ou N1 ou M1) et histologies défavorables.

Les groupes à très faible risque et à faible risque représentent 70–80 % des cas de cancers thyroïdiens et correspondent globalement aux stades I et II des cancers papillaires et vésiculaires à invasion minimale.

La survie à 5 ans est de 100 %. Les patients à très faible risque ont une survie identique à celle de la population générale.

Même au-delà de 20 ans de suivi, la mortalité liée au cancer thyroïdien dans ce groupe est limitée à 1–2 %. Le suivi prolongé pendant 10 à 30 ans se justifie par la possibilité de rechutes tardives.

Le groupe à haut risque correspond aux stades III et IV, et aux variants histologiques péjoratifs. Ce groupe représente 20 % des cancers thyroïdiens. Le risque de rechute est de 40–60 % et la mortalité spécifique à 10 ans est de 30–60 %.

Tableau 8 : Classification TNM des cancers thyroïdiens papillaires, folliculaires, et médullaire (UICC, 6e édition).

Classification TNM des cancers thyroïdiens papillaire, folliculaire et médullaire (UICC, 6^e édition).		
T1	≤ 2 cm intrathyroïdien	
T2	> 2 cm et ≤ 4 cm intrathyroïdien	
T3	> 4 cm ou avec extension extrathyroïdienne minime (muscle sternothyroïdien, tissus mous périthyroïdiens)	
T4a	Extension extrathyroïdienne (peau, larynx, trachée, œsophage, nerf récurrent)	
T4b	Extension extrathyroïdienne (aponévrose prévertébrale, vaisseaux médiastinaux, artère carotidienne)	
N1a	Métastase niveau VI (prétrachéaux et paratrachéaux)	
N1b	Autres compartiments (homo ou controlatéral, bilatéral, médiastin supérieur)	
Nx	Évaluation ganglionnaire insuffisante	
M0	Pas de métastase	
M1	Métastase	
Stade	Âge < 45 ans	Âge > 45 ans
I	M0	T1 N0 M0
II	M1	T2 N0 M0
III		T3 N0 M0 ou T1-3 N1a M0
IV		A : T4a ou N1b B : T4b C : M1

4. Traitement :

4.1. Cancers thyroïdiens différenciés :

4.1.1. Tumeurs localisés :

➤ Chirurgie: 39,45-47.

Les objectifs du traitement chirurgical sont :

- Réséquer la tumeur et explorer les ganglions
- Assimiler le malade a un groupe pronostique donné selon la classification TNM et les constatations pathologiques.
- Enlever le maximum de tissu thyroïdien en préservant les parathyroïdes pour permettre au traitement radio-ablatif a l'iode 131 d'être efficace.

Le geste chirurgical recommandé de principe est une thyroïdectomie totale, associée au curage ganglionnaire du compartiment central lorsque le cancer a été suspecté avant l'intervention ou en peropératoire à l'étude extemporanée.

Certaines équipes pratiquent également un prélèvement ganglionnaire des compartiments latéraux, le long des axes jugulocarotidiens, pour réaliser un curage complet si l'analyse extemporanée indique un envahissement ganglionnaire à ce niveau.

Néanmoins, aucun geste ganglionnaire n'est effectué si le cancer est découvert incidemment sur la pièce de thyroïdectomie.

Il n'est pas utile de réopérer dans le seul but d'évaluer le statut ganglionnaire. Le traitement radio-isotopique à venir et les échographies de surveillance ultérieures permettent de s'assurer de l'absence d'adénopathies ou de discuter d'une deuxième cervicotomie si un envahissement ganglionnaire est éventuellement mis en évidence.

Lorsqu'une chirurgie thyroïdienne partielle a permis le diagnostic d'un cancer de moins de 10 mm, ou un cancer mesurant entre 10 et 20 mm avec un lobe thyroïdien résiduel homogène à l'examen échographique, il n'est pas nécessaire de réopérer pour enlever la totalité de la thyroïde si une surveillance prolongée peut être mise en place.

Les complications spécifiques à la chirurgie thyroïdienne sont l'hypocalcémie par dévascularisation ou exérèse parathyroïdienne et la dysphonie par lésion du nerf récurrent. Le risque de survenue de ces deux atteintes varie de 1 à 5 % suivant l'expertise des équipes chirurgicales et la difficulté opératoire prévisible selon l'indication opératoire.

Dans notre série, on a eu 6 cancers différenciés de la thyroïde. 60% des patients ont eu une thyroïdectomie subtotale avec totalisation secondaire, et 30% ont eu d'emblée une thyroïdectomie totale.

➤ **Traitement par iode radio-actif :**

L'administration d'iode 131 après une chirurgie pour un carcinome différencié de la thyroïde permet de détruire les reliquats thyroïdiens post opératoires afin de faciliter la surveillance ultérieure (biologique par le dosage de la thyroglobuline et échographique), de traiter d'éventuels foyers tumoraux post opératoires macro ou microscopiques, et de compléter le bilan d'extension grâce à la scintigraphie post – thérapeutique.

Selon l'accord professionnel de l'association américaine de la thyroïde après une thyroïdectomie totale ou partielle, l'administration d'iode 131 n'est pas systématique³⁵.

Son indication est retenue chaque fois que l'extension de la tumeur appréciée par la classification TNM et /ou la multifocalité et /ou le type histologique agressif font craindre une maladie résiduelle , une extension à distance ou un risque d'évolution ultérieure^{35,49}.

Chez les patients à très faible risque (pT1a $\leq$ 10 mm, unifocal, N0–Nx, M0–Mx), l'IRAThérapie n'est pas indiquée.

Pour les patients présentant un haut risque de récurrence , l'IRAThérapie par au moins 3 700 MBq (100 mCi) est indiquée après sevrage en hormones thyroïdiennes.

Il s'agit des patients avec :

- Variantes histologiques agressives;
- Exérèse incomplète non ré-opérable ou exérèse complète mais avec risque important de récurrence ou de mortalité : grosse tumeur et/ou extension extra-thyroïdienne ;
- Extension ganglionnaire
- Métastase viscérale ou osseuse

Pour les patients à faible risque, l'indication et l'activité à administrer ou la méthode de stimulation ne sont pas consensuelles : l'activité administrée peut varier classiquement entre 22 et 100 mCi (800 et 3700 MBq).

Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre 22 et 100 mCi (800 et 3700 MBq) après sevrage⁵⁰⁻⁵².

Avant l'administration de l'I 131, il est nécessaire de stimuler les thyrocytes soit par sevrage, soit par injection de TSH recombinante humaine (rhTSH). L'utilisation de rhTSH pour l'ablation isotopique après 100 mCi (3700 MBq) d'I 131 est actuellement autorisée par une AMM dans les formes de bon pronostic pT 1-T2, N0-N1, M0.

Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre ces deux types de stimulation après 100 mCi (3700 MBq) d'I 131⁵³⁻⁵⁴.

Dans notre série, tous les patients ayant un cancer différencié de la thyroïde ont bénéficié d'un traitement par iode radioactif. La moyenne des nombres de cures était de 6.

➤ Traitement hormonal :⁵⁵

Le cancer thyroïdien différencié est hormono-dépendant et sa croissance peut être stimulée par des taux élevés de TSH. Une hormonothérapie thyroïdienne est toujours nécessaire chez les patients opérés d'un cancer de la thyroïde et doit être adaptée aux facteurs pronostiques du cancer, à l'étendue du traitement chirurgical

initial, à l'ancienneté du suivi, au terrain cardiaque et au statut osseux du malade.

La lévothyroxine ou LT4 est le traitement de référence car elle permet, par sa longue demi vie, une libération continue et stable de la LT3, principal dérivé actif des hormones thyroïdiennes. Toutefois, la LT3 de synthèse peut être utilisée en relais de la LT4 en fin de procédure de sevrage hormonal pour limiter la durée de l'hypothyroïdie iatrogène.

Les doses de lévothyroxine requises varient entre 1,2 à 2,8 mg/ kg/j en fonction de l'âge des patients (les besoins diminuent avec l'âge) et du degré de suppression souhaitée de la TSH qui doit être d'autant plus basse que le pronostic est défavorable.

Au décours de la chirurgie, la TSH doit être comprise entre 0,1 et 0,5 mU/L en cas de cancer de bon pronostic et à une valeur inférieure ou égale à 0,1 mU/L dans les autres cas. Dans les situations requérant une fr nation appuyée de la TSH, le dosage des hormones thyroïdiennes libres permet de mieux ajuster la posologie de lévothyroxine.

La T4 libre doit être à la limite supérieure de la normale et la T3 libre normale pour éviter d'induire une thyrotoxicose iatrogène.

Les valeurs cibles de la TSH sont réajustées au cours du suivi, notamment après le contrôle carcinologique réalisé à 6-12 mois qui permet de différencier les malades en rémission qui sont à faible risque de rechute (objectif de TSH entre 0,3-2 mU/L) et à fort risque de récidive (objectif de TSH entre 0,1-0,5 mU/L), des malades non guéris (objectif de TSH < 0,1 mU/L).

Dans notre série, tous nos patients avaient un traitement hormonal.

La dose n'a pas pu être étudiée.

➤ **Place de la radiothérapie** : 56-58

Il n'y a pas d'indication à l'irradiation post-opératoire systématique des cancers différenciés de la thyroïde.

Les données bibliographiques disponibles concernant la place de la radiothérapie après chirurgie des cancers différenciés de la thyroïde reposent sur des analyses rétrospectives.

Néanmoins, des résultats convergents permettent d'identifier des situations où la radiothérapie postopératoire peut être discutée pour améliorer le contrôle locorégional :

- Résidu macroscopique (résection R2) inaccessible à une reprise chirurgicale
- Forte suspicion de résidu microscopique
- ✓ Résection R1
- ✓ Irradiation des régions ganglionnaires quand il y a, sur l'analyse anatomopathologique du curage, des adénopathies en rupture capsulaire (N+R+) volumineuses et/ou multiples
- ✓ Extension de la tumeur primitive en dehors de la capsule thyroïdienne avec envahissement des tissus adjacents (pT4)
- ✓ Invasion trachéo-oesophagienne : après chirurgie de type « Shaving » en cas d'invasion superficielle ou après chirurgie plus agressive en cas d'invasion plus profonde
- Récidive locorégionale inaccessible à une reprise chirurgicale
- Récidives locorégionales itératives contraignant à des reprises chirurgicales multiples exposant à terme au risque de séquelles fonctionnelles sévères ou au risque de chirurgie impossible ou incomplète.
- Types histologiques agressifs

Le choix sera pondéré sur l'âge car le bénéfice de l'irradiation n'a été démontré, dans certaines études, que pour des sous-groupes de populations âgées de > 45 ans

(voire > 60 ans) et en raison d'un souci d'évaluation du rapport bénéfice/risque en cas d'irradiation de patients jeunes.

L'indication sera discutée collégalement en consultation avec un médecin oncologue radiothérapeute.

Dans notre série, 2 patients ayant un cancer différencié de la thyroïde ont bénéficié d'une radiothérapie externe.

Chez un seul patient, il s'agissait d'une radiothérapie décompressive.

Chez l'autre patient, elle était faite à but antalgique.

4.1.2. Traitement des récidives/Métastases :

➤ Rechute locale et régionale :

Le traitement repose sur la combinaison de la chirurgie et de l'I¹³¹I chez les patients qui fixent l'I¹³¹I. L'utilisation d'une sonde de détection per-opératoire peut améliorer le taux de succès de la chirurgie.

Lorsque l'exérèse tumorale complète n'est pas possible, la radiothérapie externe peut être indiquée lorsqu'il n'existe pas de fixation significative de l'iode radioactif dans la tumeur.

➤ Métastases à distance :

- Métastases pulmonaires

En cas de fixation de l'I¹³¹I, le traitement consiste en l'administration de l'I¹³¹I après sevrage prolongé. Une activité comprise entre 3,7 et 7,4 GBq (ou plus) est administrée tous les 4-8 mois pendant les 2 premières années puis à intervalles de temps plus longs.

Une scintigraphie pratiquée 2-5 jours après l'administration de l'I¹³¹I avec le suivi du taux de la Tg permettent d'évaluer la réponse au traitement, et de guider ainsi les traitements ultérieurs.

La scintigraphie diagnostique à l'I¹³¹I n'est pas nécessaire avant le traitement, car

elle ne modifie pas l'indication au traitement et peut induire une sidération (réduction de la fixation de l'activité thérapeutique ultérieure).

Il n'y a pas de limite maximale à l'activité cumulée d'¹³¹I qui peut être administrée chez les patients avec maladie persistante. Toutefois, la plupart des rémissions sont obtenues avec une activité cumulée égale ou inférieure à 22 GBq (600 mCi) ; au-delà de cette activité cumulée, l'indication à d'autres traitements doit être prise sur une base individuelle.

Le lithium peut être un traitement adjuvant utile au traitement par l'iode radioactif des cancers de la thyroïde bien différenciés métastatiques, en augmentant à la fois l'accumulation et la rétention de l'iode dans les lésions.

- Métastases osseuses

Les métastases osseuses doivent être traitées par une combinaison de chirurgie chaque fois que possible, de traitement par l'¹³¹I en cas de fixation dans les métastases, et de radiothérapie externe soit comme traitement définitif soit pour contrôle de la douleur. D'autres traitements locaux, comme l'utilisation des biphosphonates, l'embolisation ou l'injection de ciment peuvent être utiles.

- Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont relativement rares.

Chaque fois que possible, elles doivent être réséquées.

Ai elles ne peuvent être réséquées et qu'elles ne fixent pas l'iode, la radiothérapie externe peut apporter une palliation. Elles ont habituellement un pronostic grave⁵⁹.

Dans notre série, les métastases étaient prises en charge de diverses façons :

- Un patient opéré au niveau du fémur pour métastases osseuses
- Radiothérapie externe à visée antalgique

4.2. Cancer médullaire :

4.2.1. Prise en charge initiale :

Le traitement d'un CMT est avant tout chirurgical. La qualité de la prise en charge initiale est un élément important du pronostic. L'intervention n'est programmée qu'après avoir éliminé un phéochromocytome associé, même dans les formes sporadiques.

La thyroïdectomie doit être totale étant donné la bilatéralité constante des lésions dans les formes familiales et dans 30 % des formes sporadiques⁶¹. Elle est associée à un curage ganglionnaire dont les modalités peuvent varier en fonction des équipes, mais dont le principe est admis compte tenu de la particulière lymphophilie du CMT : 55 à 75 % de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic⁶².

Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale. L'envahissement ganglionnaire est précoce, dès le stade de microcarcinome^{61,63}. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales ipsilatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central^{61,62} et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20 % des cas, y compris pour des CMT infracentimétriques^{61,62} et/ou unilatéraux.

Si le rationnel du curage ganglionnaire du compartiment central récurrentiel est admis, aucun consensus n'est retrouvé sur la nécessité et l'extension du curage ganglionnaire latéro-cervical, mais la fréquence de l'envahissement des chaînes ganglionnaires ipsilatérales, voire bilatérales, notamment, pour les CMT bilatéraux est cependant en faveur du curage latérocervical associé.

Le curage ganglionnaire extensif (central et latérocervical bilatéral) est ainsi préconisé pour les CMT familiaux, les CMT avec métastases ganglionnaires dans le compartiment central, ou à titre systématique. Il permettrait de réduire le risque de rechute ganglionnaire. Un curage limité au compartiment latérocervical ipsilatéral peut

être proposé pour un CMT unilatéral, en l'absence de métastases ganglionnaires récurrentielles et latérocervicales ipsilatérales^{61,63}.

Pour les CMT infracentimétriques, le curage ganglionnaire central apparaît indiqué du fait de possibles métastases ganglionnaires associées et de la surmorbidity induite par une réintervention cervicale⁶⁴. En revanche, la réintervention pour curage ganglionnaire après chirurgie initiale d'un CMT microscopique doit être réservée aux CMT familiaux, bilatéraux ou devant l'absence d'une guérison biologique.

Dans notre série, on a eu deux cas de cancer médullaire.

Ils ont bénéficié de thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire latéro cervical bilatéral et central.

4.2.2. Attitude thérapeutique devant une maladie résiduelle

En cas de maladie résiduelle locorégionale après chirurgie, la reprise chirurgicale est indiquée pour des valeurs de CT élevées (> 100 pg/ml) si la chirurgie initiale a été incomplète (thyroïdectomie incomplète et/ou chirurgie ganglionnaire inadéquate).

Un complément de curage par cervicotomie et éventuellement sternotomie est indiqué s'il existe des adénopathies cervicales et/ou médiastinales persistantes.

Néanmoins, l'opportunité de la reprise chirurgicale doit être discutée au cas par cas au vu des résultats médiocres des reprises chirurgicales : normalisation de la CT dans moins de 30 % des cas, réduction du taux dans 40-70 %.

S'il existe des métastases à distance, la reprise chirurgicale cervicale n'est pas indiquée et l'indication des autres traitements à discuter de façon pluridisciplinaire. En cas d'hyper-CT résiduelle avec chirurgie carcinologiquement satisfaisante et absence de métastases localisable, l'évolutivité biologique des marqueurs (CT et ACE) doit être appréciée, leur stabilité faisant préconiser l'abstention thérapeutique.

4.2.3. Chimio/Radiothérapie

Le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur (en cas de maladie métastatique) doit être entrepris. Les analogues de la somatostatine et l'interféron n'ont pas d'indication, car ils sont peu, voire non efficaces^{65,66}.

Les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative d'une maladie résiduelle disséminée avec métastases identifiables multiples non opérables, ou devant une hypercalcitoninémie résiduelle évolutive sans masse tumorale identifiable, avec ou sans élévation de l'ACE qui signe dans ce cas une différenciation tumorale.

La chimiothérapie n'a à ce jour pas fait la preuve de son efficacité (combinaisons doxorubicine, 5-fluorouracil, streptozotocine, dacarbazine, vincristine et cyclophosphamide) avec un taux de réponse objective de 20 % environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie⁶⁵⁻⁶⁸.

La radiothérapie cervicomédiastinale a été proposée pour retarder la survenue des rechutes sans preuve évidente de son efficacité.

La radio-immunothérapie anti-ACE, sur de petites séries, permet une amélioration symptomatique, une stabilisation des lésions avec une amélioration de la survie, la toxicité hématologique étant le facteur limitant.

La prise en charge de localisations métastatiques uniques ou limitées fait appel à des techniques classiques en oncologie, non spécifiques : chimioembolisation (42 % réponses partielles, 42 % de stabilisation⁶⁵), radiofréquence, exérèse chirurgicale.

Dans notre série, un patient a bénéficié d'une radiothérapie externe. Un patient a été mis sous cisplatine-adriamycine. Son évolution a été marquée par une stabilité.

4.2.4. Nouvelles perspectives thérapeutiques : la thérapie ciblée par la génétique

Les inhibiteurs tyrosine kinase représentent incontestablement l'option la plus prometteuse pour les CMT métastatiques , et les essais thérapeutiques sont en cours . L'anilinoquinazoline (ZD 6474) possède une activité inhibitrice propre sur le VEGF , la phosphorylation de RET et inhibe la croissance tumorale chez la souris greffée avec des lignées cellulaires transformées^{69,71}.

Les pyrazolopyrimidine PP1 et PP2 inhibent la phosphorylation de RET, et son potentiel transformant in vitro sur des lignées de fibroblastes et de cancer thyroïdien [6,7]. Les indolocarbazoles (CEP-701 et CEP751, CEP-2563)⁷², le 2-indolinone (RPI-1) inhibent in vitro la phosphorylation de RET , réduisent la prolifération des cellules TT en culture et entraînent une réduction de la masse tumorale chez les souris porteuses de xénogreffes tumorales : ces composés ont en plus l'avantage d'être moins toxiques et administrables par voie orale.

Dans notre série, un patient a été mis sous sunitine. Son évolution a été marquée par une stabilité.

4.3. Cancer anaplasique :

L'hypothèse d'un cancer anaplasique de la thyroïde doit être évoquée chez un sujet âgé porteur d'un goitre ancien en présence d'une symptomatologie cervicale aiguë associant un syndrome de masse d'origine thyroïdienne et des signes de compression indirecte.

La prise en charge doit être rapide pour deux raisons : le temps de doublement de la tumeur est extrêmement court, et le degré d'extension de la maladie conditionne les possibilités de traitement et la survie⁷⁵.

Il n'a pas été établi de protocole de prise en charge standard. L'approche thérapeutique consiste en une stratégie combinant chirurgie, radiothérapie externe cervicomédiastinale au mieux hyperfractionnée et accélérée, et chimiothérapie

essentiellement à base de doxorubicine, selon plusieurs séquences possibles.

L'évaluation rétrospective de la prise en charge du cancer thyroïdien anaplasique dans les différentes séries institutionnelles publiées est rendue difficile par l'hétérogénéité des traitements réalisés dans un même centre au cours du temps⁷⁶⁻⁷⁹.

4.3.1. Chimiothérapie :

La chimiothérapie tient une place importante du fait d'une présentation métastatique de la maladie au moment du diagnostic dans 20 à 50% des cas. La molécule de référence reste la doxorubicine.

Utilisée seule, elle donne des taux de réponse modestes de l'ordre de 22%⁸⁰, très légèrement améliorés par l'association au cisplatine ou à la bléomycine⁸¹⁻⁸².

Comparé à la doxorubicine, le paclitaxel évalué dans un seul essai clinique a montré un taux de réponse précoce élevé, mais ces réponses étaient, en revanche, de courte durée.

L'insensibilité du paclitaxel vis-à-vis des mécanismes de résistance aux cytotoxiques de type multidrogue (MDR) développés par les cellules cancéreuses anaplasiques pourrait expliquer ces résultats.

Pour 19 patients évalués, 53% de réponses objectives ont été obtenues (dont une réponse complète), mais le paclitaxel n'a pas apporté de bénéfice significatif sur la survie par rapport aux patients qui n'ont pas répondu au traitement⁸³.

Dans notre série 3 patients ont été mis sous chimiothérapie. 2 patients ont été mis sous carboplatine et paclitaxel.

1 patient a été mis sous cisplatine et doxorubicine.

Leurs évolutions ont toutes été marquées par la progression de leur maladie.

4.3.2. Radiothérapie :

La finalité de la radiothérapie est diverse. Elle est proposée dans un but curatif lorsqu'elle intervient à titre adjuvant ou néoadjuvant en complément du traitement

chirurgical. On l'utilise aussi en première intention pour permettre une intervention ultérieure sur un volume tumoral jugé au départ chirurgicalement inabordable⁸⁴.

Enfin, elle peut être réalisée dans l'urgence, à visée palliative, avec un plan de traitement simplifié devant des signes compressifs majeurs.

Il n'existe pas de plan de traitement standardisé. La plupart des données rétrospectives rapportent l'utilisation de la radiothérapie en postopératoire avec un schéma conventionnel utilisant entre 30 et 60 Gy.

Toutefois, une irradiation hyper fractionnée, accélérée administrant 1,25 à 1,6 Gy deux fois par jour pour un total de 40 à 46Gy sur la région cervicale et le médiastin supérieur semble plus efficace. Elle permet d'augmenter la dose totale irradiée sur la tumeur au prix d'une toxicité cutanée et muqueuse moindre⁸⁵.

Dans notre série, un seul patient a bénéficié d'une radiothérapie au niveau cérébral.

4.3.3. Chirurgie :

La place du traitement chirurgical est controversée : essentielle lorsque l'ablation de la tumeur peut être complète chez un patient capable de recevoir en amont ou en aval le traitement par chimioradiothérapie^{78,86,87}, inutile et délétère en cas de masse cervicale infiltrant l'axe oesotrachéal chez un sujet âgé à l'état général déjà compromis^{73,88}.

Dans les formes localisées de cancer anaplasique, la chirurgie vise l'ablation de la tumeur macroscopique pour accroître l'efficacité de la radiothérapie dans un souci de préservation des structures nobles.

Cependant, la résection de lambeaux musculaires envahis ou le sacrifice de nerfs déjà infiltrés par la tumeur peut s'avérer nécessaire. Ainsi, lorsque le traitement chirurgical est complet, encadré par les autres modalités thérapeutiques⁸⁴, la survie des malades peut être prolongée^{78,87}.

La chirurgie ne dispense pas du traitement complémentaire par radiochimiothérapie, car la thyroïdectomie seule, même quasi totale, ne modifie pas le pronostic des malades. De même, des cancers anaplasique de petite taille découverts incidentellement et dont le traitement chirurgical apparaît au premier abord complet peuvent présenter des rechutes locales ou une évolution métastatique⁸⁶.

En cas de tumeur localement invasive jugée d'emblée inextirpable, une chimio radiothérapie première pourrait permettre de sélectionner les patients chez qui un traitement chirurgical réalisé dans un second temps peut être bénéfique.

L'avantage théorique est de limiter très tôt le développement de métastases par un traitement systématique, d'accroître les possibilités d'une exérèse complète si une réponse tumorale objective est obtenue⁷⁹.

Pour certains auteurs, même au stade de maladie métastatique, une chirurgie de réduction tumorale, associée à la radio chimiothérapie peut être proposée chez certains patients dans un but palliatif, pour éviter le décès par asphyxie⁸⁴.

Les modalités de chimiothérapie et l'irradiation délivrée seront alors adaptées à l'âge et l'état général du malade pour limiter les toxicités.

Une trachéostomie temporaire ou définitive, la mise en place d'une endoprothèse oesophagienne, voire d'une nutrition par gastrostomie sont parfois indispensables en cas de compression majeure des voies aérodigestives supérieures.

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire bilatéral, et un patient a bénéficié d'une isthmolobectomie gauche dans un but palliatif.

Dans les 3 cas, la chirurgie était associée à une chimiothérapie.

4.3.4. Traitements combinés :

Dans la plupart des séries institutionnelles, les malades recevant (ou en état de recevoir) la combinaison des différents traitements bénéficient d'un meilleur contrôle

local de leur maladie et d'une survie prolongée⁸⁷.

Douze des 121 patients traités au centre anticancéreux du MD Anderson ont eu une survie supérieure à deux ans : ils avaient pu bénéficier d'une thyroïdectomie totale avec ablation macroscopique complète de leur tumeur, suivie d'une chimio radiothérapie postopératoire pour dix d'entre eux⁷³.

Cette stratégie thérapeutique curative est surtout bénéfique pour les malades ayant une faible masse tumorale au moment du diagnostic : leur survie était de 43 mois dans l'étude de Haigh, à confronter aux trois mois de survie médiane des patients ayant bénéficié d'un abord thérapeutique palliatif⁸⁷.

Quatre schémas de traitements combinés ont été proposés avec un niveau de réponse thérapeutique similaire compte tenu des biais de sélection probables :

- doxorubicine en monothérapie à la dose de 10 mg/m² en perfusion intraveineuse hebdomadaire + radiothérapie hyperfractionnée (1,6 Gy en deux fractions, trois jours par semaine, total de 57 Gy) °+ chirurgie. Dix-neuf patients non métastatiques ont été traités avec les résultats suivants : 84% de réponse tumorale obtenue initialement, 68% de patients dont la maladie cervicale était contrôlée à deux ans, une survie moyenne de 12 mois. La survenue de métastases a été la cause du décès de la plupart des malades⁸⁹.
- doxorubicine en monothérapie à la dose fixe de 20mg en perfusion intraveineuse hebdomadaire pendant trois semaines avec radiothérapie hyperfractionnée concomitante (1 à 1,6 Gy en deux fractions quotidiennes, cinq jours par semaine, total de 46 Gy) + chirurgie, puis éventuelle reprise de la mono chimiothérapie par doxorubicine. Cinquante-cinq patients consécutifs ont été traités entre 1984 à 1999, le taux de contrôle local de la tumeur thyroïdienne était de 60% et cinq patients ont survécu plus de deux ans.
- Poly chimiothérapie concomitante à la radiothérapie pendant dix jours

associant bléomycine 5 mg/j en intramusculaire, cyclophosphamide 200 mg/j en perfusion intraveineuse, 5fluoro-uracile 500 mg uniquement au deuxième jour + radiothérapie hyper fractionnée (total de 30–40 Gy sur trois à quatre semaines, en deux fractions quotidiennes) + chirurgie. Une toxicité muqueuse sévère est survenue chez neuf patients sur les 25 traités avec ce schéma.

Une réponse objective a été observée chez 15 des 20 patients évaluable. Quatre patients ont survécu plus de trois ans, tous les survivants étant ceux qui avaient pu être opérés⁹⁰;

- Poly chimiothérapie par doxorubicine 60 mg/m² à j1 et cisplatine 120 mg/m² à j1 toutes les quatre semaines + radiothérapie hyper fractionnée s'intercalant entre le deuxième et troisième cycle de chimiothérapie (1,25 Gy en deux fractions quotidiennes, cinq jours par semaine, total de 40 Gy/avec surimpression du lit tumoral jusqu'à 50–55 Gy) + chirurgie. Des résultats encourageants sont obtenus, surtout chez les 26 patients non métastatiques avec une réponse complète maintenue pour neuf d'entre eux, une survie moyenne de dix mois pour l'ensemble des 33 malades traités entre 1990 et 2000, et une survie jusqu'alors inégalée chez 27% des patients, ainsi, traités trois ans après leur prise en charge⁸⁵.

4.3.5. Autres :

Une prise en charge palliative des patients ayant un cancer anaplasique thyroïdien est souvent nécessaire. Certains malades ne sont pas en mesure de bénéficier de ces combinaisons thérapeutiques en raison d'une altération majeure de l'état général dès le diagnostic, d'autres porteurs de tumeurs chimiorésistantes ou radiorésistantes voient leur maladie progresser rapidement sous traitement. En cas d'évolution cervicale compressive, il faut prendre en charge une dyspnée angoissante pour le malade et son entourage.

L'oxygénothérapie est proposée à visée symptomatique.

Les corticoïdes peuvent diminuer l'oedème péri-tumoral, ils sont recommandés dans la lymphangite carcinomateuse.

Les benzodiazépines à demi-courte per os (lorazepam, bromazepam, alprazolam) ou injectables (midazolam) peuvent être utilisées pour diminuer l'anxiété du patient. S'il existe des sécrétions bronchiques abondantes, on propose de réduire les apports hydriques et de discuter le recours à un anticholinergique par voie sous-cutanée (scopolamine hydrobromide, atropine). En cas de dyspnée asphyxique, la prescription de morphine associée à celle des benzodiazépines réduit la fréquence respiratoire.

4.4. Cancers réfractaires :

Ils comprennent :

- Les cancers médullaires localement avancés non accessibles au traitement ou métastatiques⁹¹⁻⁹³
- les cancers différenciés localement avancés non accessibles au traitement ou métastatiques et réfractaires au traitement par l'iode 131⁹⁴⁻⁹⁷
- et les cancers indifférenciés ou anaplasiques de la thyroïde⁹⁸

Les patients considérés réfractaires à l'iode 131, ont une survie à dix ans estimée à 10%, et ont une des caractéristiques suivantes :

- soit au moins une métastase qui ne fixe pas l'iode 131 ;
- soit des métastases qui fixent l'iode radioactif mais qui ne répondent pas au traitement par l'iode 131 ;
- soit des métastases qui persistent après l'administration d'une activité cumulée d'iode 131 supérieure à 600 mCi.

Il s'agit en général de patients âgés, avec un cancer peu différencié, dont les métastases sont volumineuses et fixent fortement le FDG sur la TEP^{94,97,99}.

Certains de ces patients ont une maladie stable ou lentement progressive et sont

suivis sous traitement par levothyroxine dont le but est d'obtenir un taux sérique de TSH indétectable¹⁰⁰.

En cas de progression de la maladie, un traitement systémique est indiqué. Le taux de réponse à la chimiothérapie par doxorubicine en monothérapie ou en association avec le cisplatine est inférieur à 20%, toutes les réponses étant partielles et de brève durée et ces traitements ont une toxicité importante. Ces résultats n'ont pas été améliorés par l'utilisation des taxanes⁹⁴⁻⁹⁶.

Les cancers anaplasiques de la thyroïde ont une survie globale à un an de 15%. L'association chirurgie, chimiothérapie avec doxorubicine-cisplatine et radiothérapie cervicomédiastinale permet un contrôle local chez plus de la moitié des patients et une survie à long terme chez certains patients dont la maladie est localisée, mais n'améliore pas la survie des patients avec maladie cervicale étendue ou avec métastases à distance⁹⁸, chez qui les taxanes sont également peu efficaces¹⁰¹.

Ainsi, jusqu'à une date récente les traitements étaient peu efficaces chez ces patients atteints de cancer réfractaire de la thyroïde.

4.4.1. Sélection des patients :

Lorsqu'un traitement systémique est envisagé, un bilan complet doit être effectué pour établir de manière fiable les facteurs pronostiques cliniques (âge, performance status, histologie, étendue de la maladie et localisations, et progression de la maladie).

L'importance de la progression doit être soulignée car de nombreux patients avec CMT ou CDT métastatiques sont asymptomatiques et ont une maladie qui peut être stable pendant de longues périodes et chez ces patients les bénéfices des nouveaux traitements peuvent être largement contrebalancés par leur toxicité et les contraintes du traitement.

La progression peut être estimée par le temps de doublement des marqueurs,

calcitonine et ACE en cas de CMT¹⁰²⁻¹⁰³, et Tg en cas de CDT⁹⁴, mais doit toujours être confirmée par l'imagerie¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

L'imagerie doit identifier toutes les lésions tumorales, y compris les lésions les plus volumineuses qui vont être considérées comme des lésions cibles et qui seront évaluées de manière périodique pour déterminer la réponse au traitement, et les lésions qui peuvent nécessiter un traitement local avant de débiter le traitement systémique, telle que la radiothérapie pour des métastases osseuses ou cérébrales.

Chez les patients avec CMT, l'imagerie doit comprendre un scanner ou une IRM de l'encéphale, une échographie du cou, un scanner du cou et du thorax avec injection de produit de contraste selon des protocoles standardisés, un scanner triple phase du foie ou mieux une IRM du foie (car les métastases hépatiques peuvent devenir difficilement visualisables par scanner pendant le traitement anti-angiogénique), une scintigraphie osseuse et une IRM du rachis et du bassin.

La fixation du FDG sur la TEP est souvent faible, et cet examen a une faible sensibilité et ne peut être utilisé pour estimer l'agressivité de la maladie ni la réponse au traitement.

L'imagerie des CDT doit comprendre une échographie cervicale, un scanner du cou, du thorax et de l'abdomen avec injection de produit de contraste selon des protocoles standardisés, un scanner ou une IRM de l'encéphale.

Parce que les métastases ostéolytiques et lentement progressives sont souvent difficiles à visualiser sur la scintigraphie osseuse, une IRM du rachis et du bassin doit être envisagée. Une TEP-FDG de base peut compléter ce bilan, car elle est utile pour le bilan d'extension, elle fournit des éléments pronostiques et sa répétition permet d'apprécier la réponse au traitement^{94,97}.

Bien entendu, un examen scintigraphique du corps entier (avec une activité diagnostique) et un traitement par l'iode 131 en cas de fixation de l'iode radioactif

seront réalisés pour démontrer que le cancer est réfractaire à l'iode 131.

En l'absence de traitement, l'imagerie standardisée est répétée tous les six mois, et la progression est établie selon les critères response criteria in solid tumors (RECIST)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Les patients avec lésions mesurables et dont la progression est documentée pendant un intervalle déterminé (entre six et 15 mois) doivent être considérés comme candidats à un traitement systémique.

En cas de cancer anaplasique, le bilan doit comprendre un scanner ou une IRM de l'encéphale, du cou et du thorax, une TEP-FDG qui est l'examen le plus fiable pour le bilan d'extension¹⁰⁵, et éventuellement des endoscopies.

L'histopathologie de la tumeur primitive doit être relue.

Le sous-type histologique du cancer différencié de la thyroïde doit être caractérisé, papillaire (forme classique et variants), folliculaire, à cellules de Hurthle ou peu différencié, et doit être séparé du cancer anaplasique^{106,107}.

Les critères d'agressivité, nécrose et mitoses, vont confirmer le diagnostic de cancer peu différencié et permettre d'individualiser les formes agressives parmi les cancers bien différenciés.

Le CMT doit être distingué des autres cancers produisant la calcitonine. L'immuno-histochimie permet de mieux caractériser les cancers et d'exclure un type tumoral, et permet l'étude des biomarqueurs.

Dans le futur, le profilage moléculaire permettra de définir des séries plus homogènes de patients et de faire correspondre pour chaque patient la physiopathologie moléculaire et les cibles des traitements, plutôt que de faire ce choix en se basant uniquement sur l'histologie.

4.4.2. Modalités thérapeutiques :

Les agents utilisés sont des inhibiteurs des tyrosine kinases des VEGFR (et certains du PDGFR) et ont ainsi un effet antiangiogénique, et certains inhibent des kinases de la voie des MAPkinases.

Tableau 9 : Anomalies génétiques observées dans les cancers de la thyroïde de souche folliculaire.

Anomalie génétique	Fonction	CPT (%)	CFT (%)	CPDT (%)	Ana (%)
RET (mutation)	Récepteur à tyrosine kinase				
RET (réarrangement)		13-43			
BRAF (mutation)	sérine thréonine kinase	45		5	10-35
RAS (mutation)	GTPase	0-21	45	25	20
PIK3CA amplification/mutation	kinases	3-12	6-28	30	12-42
PAX8/PPAR γ (réarrangement)			35]		
P53 (mutation)				35	70

CPT : cancer papillaire de la thyroïde ; CFT : cancer folliculaire de la thyroïde ; CPDT : cancer peu différencié de la thyroïde ; ana : anaplasique.

Il s'agit de molécules qui sont administrées par voie orale, et dont des effets secondaires sont en général tolérables.

Les mêmes agents ont été utilisés dans les formes réfractaires de cancer de souche folliculaire et de cancer médullaire et les résultats obtenus avec plusieurs molécules sont actuellement disponibles.

Tableau 10 : Inhibiteurs de kinases utilisés dans les cancers de la thyroïde.

Inhibiteur	Cibles et IC 50 (nm)					
	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	RET	BRAF	Autres cibles
Axitinib	1,2	0,25	0,29			
Sunitinib	2	9	17	41		
Motesanib	2	3	6	59		PDGFR, C-KIT
Sorafenib		90	20	49	6	
Vandetanib		40	110	100		EGFR
Pazopanib	10	30	47			PDGFR, C-KIT
XL184		0,035		4		C-MET : 1,8 ; C-KIT
E7080	22	4	5	35		PDGFR ; FGFR-1 : 25

➤ **Cancer médullaire :**

Tableau 11 : Résultats obtenus chez les patients ayant un cancer médullaire de la thyroïde avec les inhibiteurs de kinase.

	Auteurs	Patients (n)	RP (%)	Stabilité >6 mois (%)
Vandetanib	Wells (2010)	30	30	53
	Wells (2010) : Phase III	331	44	SSP: 19,3- > 30,5
Sorafenib	Kober (2007)	5	40	
	Lam (2010)	19	11	68
Motesanib	Schlumberger (2009)	83	2	43
Axitinib	Cohen (2008)	12	22	50
Sunitinib	Ravaud (2008)	8	12	25
	Busaidi (2010)	25	30	46
	Carr (2010)	6	50	
XL184	Kurzrock (2010)	35	49	53
Imatinib	DeGroot (2007)	15	0	27
	Frank-Raue (2007)	9	0	56

RP : réponse partielle ; SSP : survie sans progression (en mois).

Le vandetanib (ZD6474) est un inhibiteur des kinases de VEGFR, EGFR et RET. L'étude "Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer" faite par Wells SA Jr la phase II chez 30 patients ayant un CMT héréditaire avec mutation germinale de RET, traités initialement par la dose maximale tolérée (300 mg/j), une réponse partielle a été observée chez dix patients (avec confirmation chez six) et une stabilité de la maladie chez 16 autres patients¹⁰⁸.

Une autre phase II faite par Robinson BG et Paz-Ares L avec vandetanib (100 mg/j) a été réalisée chez 19 patients avec CMT héréditaire, et une réponse partielle a été observée chez trois patients et une stabilité de la maladie chez dix autres patients, démontrant l'action antitumorale de cette dose. Toutefois, il n'est pas certain que cette dose induise moins de toxicité que les doses plus importantes, et deux patients ont arrêté le traitement en raison de sa toxicité¹⁰⁹.

Une phase III (l'étude ZETA) faite par Wells a randomisé 331 patients avec CMT

localement avancé ou métastatique qui ont été soit traités par vandetanib (300 mg/jour) soit ont reçu un placebo¹¹⁰. La survie sans progression médiane a été prolongée de 19,3 mois. Une réponse partielle a été observée chez 44% des patients traités par vandetanib dont la durée médiane prédite est de 22 mois.

Les taux sériques de calcitonine et d'ACE ont diminué de $\geq 50\%$ pendant au moins quatre semaines chez 69% et 52% des patients, respectivement.

La diarrhée et les douleurs ont été améliorées chez certains patients, ce qui leur a permis la reprise d'une vie sociale normale.

La plupart des effets secondaires observés (diarrhée, asthénie, rash, hypertension artérielle et prolongation de l'intervalle QTc) ont été de grade 1 ou 2. Toutefois, 12% des patients ont arrêté le traitement pour toxicité et 35% ont diminué leur dose quotidienne.

Certaines réponses ont duré plusieurs années, pendant lesquelles le traitement a été maintenu, et fait rassurant aucune nouvelle toxicité n'est apparue.

XL-184 est un inhibiteur de VEGFR, de RET et de C-MET.

Dans une phase I menée chez 35 patients, une réponse partielle a été obtenue chez 17 (dont dix ont été confirmées) et une stabilité de la maladie chez les 18 autres patients ; le taux de calcitonine a diminué de plus de 50% chez 72% des patients¹¹⁰.

Des réponses partielles ont été observées en présence et en l'absence de mutation RET et à la fois chez des patients naïfs et prétraités par d'autres inhibiteurs de kinases, suggérant l'absence de résistance croisée entre produits.

Le sorafenib a été étudié par Martin Schlumberger dans un essai phase II (400mg*2/jour), il y avait 2 réponses partielles parmi les 21 patients inclus dans l'essai, et 9 patients ont montré une stabilité de la maladie pendant plus de 15 mois.

Le taux de calcitonine a diminué de 50% chez 9 patients.

Plusieurs autres molécules ont été utilisées dans le cadre d'essais de phase II, et des réponses partielles ont été observées avec axitinib, motesanib¹¹¹, pazopanib¹¹²,

sunitinib¹¹³⁻¹¹⁵, E70-80¹¹⁶. En revanche, d'autres produits, comme imatinib¹¹⁷⁻¹¹⁸ et gefitinib¹¹³ n'ont pas montré d'efficacité.

➤ **Cancer de souche folliculaire :**

Le Sorafenib (BAY43-9006) est un inhibiteur des kinases des VEGFR, PDGFR, RET et de BRAF et a été utilisé à la dose de 400 mg deux fois par jour dans trois phases II. Parmi 30 patients, une réponse partielle a été observée chez sept patients et une stabilité de la maladie chez 16 autres patients ; la médiane de survie sans progression était de 84 semaines¹²⁰.

Dans une autre étude sur 58 patients dont 41 avec cancer papillaire réfractaire, une réponse partielle a été observée chez six patients et une stabilité de la maladie chez 23 autres patients ; aucune réponse n'a été observée chez les patients avec cancer folliculaire ou peu différencié¹²¹.

Dans une troisième étude sur 32 patients, une réponse partielle a été observée chez huit patients et une stabilité de la maladie chez 11 autres patients¹²². Dans ces études, sorafenib a été plus efficace en cas de cancer papillaire que de cancer folliculaire ou peu différencié, en cas de métastases pulmonaires que de métastases osseuses, et parmi les cancers papillaires en cas de mutation BRAF ; aucun effet sur la fixation de l'iode 131 par les métastases n'a été observé.

De plus, sorafenib s'est révélé efficace chez les enfants avec cancer papillaire réfractaire¹²³.

Pazopanib est un inhibiteur de VEGFR, PDGFR, et de CKIT.

Une phase II avec pazopanib (800 mg par jour) a inclus 37 patients dont 18 ont eu une réponse partielle confirmée, et dont la durée estimée est supérieure à un an chez 66% d'entre eux, et une survie sans progression à un an de 47%.

Les réponses partielles ont été plus fréquentes en cas de cancer folliculaire ou à

cellules de Hurthle que de cancer papillaire.

La dose de pazopanib a été diminuée chez 16 patients en raison d'effets secondaires.

D'autres molécules ont été utilisées chez ces patients, axitinib, motesanib¹²⁴, sunitinib^{113,125} et vandetanib¹²⁶.

Dans la phase II randomisée chez 145 patients soit traités par vandetanib (300 mg/j, le taux de réponse objective a été inférieur à 5 %. La survie a été de 60% à 24 mois après le début du traitement.

D'autres molécules sont prometteuses, parmi lesquelles PLX 4032 dont la spécificité est plus grande pour la kinase du mutant BRAF V600E que pour celle du BRAF sauvage. Dans une phase I, PLX 4032 sur trois patients avec cancer papillaire a induit une réponse partielle ainsi qu'une stabilité de la maladie chez les deux autres patients¹²⁷.

En revanche, d'autres molécules paraissent peu efficaces, comme le gefitinib¹¹³.

Tableau 12 : Résultats obtenus chez les patients avec cancer de la thyroïde de souche folliculaire avec les inhibiteurs de kinase.

Résultats obtenus chez les patients avec cancer de la thyroïde de souche folliculaire avec les inhibiteurs de kinase.

	Auteurs	Patients (n)	RP (%)	Stabilité > 6 mois (%)
Vandetanib	Leboulleux (2010) : phase III	145	<5	SSPx2
Sorafenib	Gupta (2008)	25	23	53
	Kloos (2009)	58 (41 CPT)	5 (15)	58 (56)
	Hoftijzer (2009)	32	25	36
	Phase III	En cours		
Motesanib	Sherman (2008)	93	14	33
Axitinib	Cohen (2008)	45	31	38
Sunitinib	Cohen (2008)	31	13	68
	Ravaud (2008)	12	8	17
	Carr (2010)	29	28	46
Pazopanib	Bible (2010)	37 (15 CPT)	49 (33)	
Gefitinib	Pennell (2008)	17	0	24

RP : réponse partielle ; SSP : survie sans progression.

➤ Cancer anaplasique :

Peu d'études ont été réalisées avec les inhibiteurs de kinase chez ces patients et seuls des cas isolés ont été rapportés. Une phase III randomisée internationale est actuellement en cours évaluant l'efficacité de l'association carboplatine et paclitaxel seule ou en combinaison avec la combretastatine A4 phosphate (CA4P), agent se fixant à la tubuline des vaisseaux et bloquant ainsi le flux sanguin existant et empêchant la vascularisation tumorale¹²⁸.

Tableau 13 : Inhibiteurs de kinase utilisés dans les cancers de la thyroïde.

Inhibiteurs de kinases utilisés dans les cancers de la thyroïde.

Inhibiteur	Cibles et IC 50 (nm)					
	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	RET	BRAF	Autres cibles
Axitinib	1,2	0,25	0,29			
Sunitinib	2	9	17	41		
Motesanib	2	3	6	59		PDGFR, C-KIT
Sorafenib		90	20	49	6	
Vandetanib		40	110	100		EGFR
Pazopanib	10	30	47			PDGFR, C-KIT
XL184		0,035		4		C-MET : 1,8 ; C-KIT
E7080	22	4	5	35		PDGFR ; FGFR-1 : 25

CONCLUSION

Le cancer thyroïdien est une tumeur maligne du corps thyroïde se présentant le plus souvent sous la forme d'un nodule. Son diagnostic parfois difficile repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire de thyroïdectomie.

Plus rarement, le diagnostic est porté à partir d'une biopsie d'une métastase ganglionnaire ou à distance (osseuse ou pulmonaire).

Le cancer thyroïdien différencié est rare. Il représente 1 % des cancers. Il ne constitue pas un problème de santé publique au regard de sa faible incidence, de son pronostic favorable et de sa faible mortalité (hormis le cancer anaplasique).

Le cancer de la thyroïde fait l'objet d'une attention croissante justifiée par les points suivants :

- l'incidence du cancer thyroïdien augmente depuis les années 1970. Cette augmentation est essentiellement due au cancer papillaire dont l'incidence croît de 8,1 et 6,2 % par an respectivement chez la femme et chez l'homme.
- l'accident de Tchernobyl a conféré à ce cancer une image dramatique entretenue par les médias et les craintes de la population. Les radiations ionisantes sont, en effet, un facteur de risque reconnu des cancers thyroïdiens différenciés.
- les facteurs pronostiques des cancers thyroïdiens sont bien connus et permettent de prédire correctement le devenir à long terme des patients.

Les traitements sont bien codifiés bien qu'il persiste encore des différences de pratique selon les équipes. Des progrès récents dans les outils de surveillance (développement de l'échographie, de la cytoponction, de la scintigraphie au fluorodésoxyglucose, thyroïdostimuline recombinante humaine) sont en train de modifier de façon notable et durable les schémas classiques de suivi des patients ;

- les progrès actuels de la biologie moléculaire, par l'établissement de la carte d'identité des tumeurs, devraient permettre à moyen terme de mieux

connaître le potentiel évolutif, en particulier métastatique, de certains de ces cancers thyroïdiens

RESUMES

Résumé

Le cancer de la thyroïde représente 1% de tous les cancers dans le monde, et constitue le plus fréquent des cancers des glandes endocrines.

Au Maroc, il représente 5.29% par rapport au total des cancers chez la femme, en revanche, chez les hommes cette proportion est beaucoup moins élevée.

Les carcinomes papillaires représentent la majorité des cancers de la thyroïde.

L'exposition à un rayonnement ionisant représente le plus grand facteur de risque du cancer de la thyroïde.

Malgré les progrès importants réalisés concernant les moyens diagnostiques et thérapeutiques des cancers thyroïdiens, on assiste depuis les dernières décennies à une augmentation importante de l'incidence du cancer de la thyroïde, essentiellement aux dépens des carcinomes papillaires de petite taille.

La prise en charge thérapeutique des patients varie principalement en fonction de la clinique, la classification TNM et du type histologique de la tumeur.

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive analytique étalée sur une période de 6 ans (de 2010 à 2015) au sein du service d'oncologie médicale du CHU HASSAN de Fès.

A cet effet, nous avons recueilli les données relatives à 12 cas, qui répondaient à nos critères d'inclusion, au moyen d'une fiche d'exploitation.

L'âge moyen de nos patients était de 58 ans, avec un sexe ratio de 5F/1H. La plupart de nos patients ont consulté pour un goitre associé dans 36% des cas à des signes de compression.

La majorité de nos patients était en euthyroidie.

Les types histologiques étaient très variables avec une nette prédominance du carcinome vésiculaire.

La quasi-totalité des patients avait bénéficié d'une thyroïdectomie totale, dont

deux avec curage ganglionnaire.

L'irathérapie a été indiquée chez 5 patients.

5 de nos patients ont bénéficié de radiothérapie.

11 de nos patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1^{ere} ligne.

2 seulement ont bénéficié d'une chimiothérapie de 2 lignes à base de sunitinib.

Globalement la prise en charge suit les nouveaux consensus internationaux, moyennant une collaboration étroite entre endocrinologues, chirurgies, échographistes, médecins nucléaires, oncologues et anatomopathologistes, afin de procurer aux malades de meilleures chances de guérison.

ABSTRACT

Thyroid cancer represents approximately 1% of all cancer cases over the world and constitutes the most common sort of endocrine cancer.

In Morocco, it's nearly 5.29% of total women cancer cases. However, this proportion is much lower among men

Papillary thyroid carcinoma represent the majority of thyroid cancers.

The exposure to ionizing radiation represents the greatest risk factor for thyroid cancer.

Despite the huge advances realized in the diagnostic and therapeutic methods of thyroid cancer, in the past decades, studies show there has been a significant increase in incidence of thyroid cancer,

This mainly concerned Papillary thyroid carcinoma

Patient Care Depends mostly on the medical clinic, the TNM classification and the histological type of the tumor.

We realized a retrospective analytical descriptive study over a 6 years (from 2010 to 2015) within the Medical Oncology Department CHU HASSAN 2 in Fez.

Regarding this we collected data on 12 cases, which met our inclusion criteria, using the reporting register.

The mean age of our patients was 58 years with a sex ration 5F/1M. The most of our patients have consulted for a goiter associated in 36% with signs of compression.

A clinical euthyroidism was noted in the most of our patients.

The diagnosis of thyroid cancer was based on pathological examination of surgical specimen, which showed variables carcinomas with a clear predominance of the vesicular carcinoma.

Almost all patients had total thyroidectomy, including two with lymph node

dissection.

Irradiation was indicated in 5 patients.

5 of our patients have benefited from radiotherapy.

11 of our patients have benefited from first line chemotherapy.

2 only benefited from a 2 line chemotherapy based on sunitinib.

Globally, the management of differentiated thyroid cancers in our department, follows the new international consensus, through a close collaboration between endocrinologists, surgeons, echographers, nuclear medicine physician's, oncologists, and pathologists, in order to provide to patients better chances of healing.

ملخص

يمثل سرطان الغدة الدرقية 1% من جميع أنواع السرطان في العالم، وهو سرطان الغدد الأكثر شيوعاً. وفي المغرب، تمثل نسبة 5.29 في المائة من مجموع السرطانات لدى النساء، في حين أن هذه النسبة عند الرجال هي أقل بكثير.

تمثل السرطانات الحليمية غالبية سرطانات الغدة الدرقية. ويمثل التعرض للإشعاع المؤين أكبر عامل خطر لسرطان الغدة الدرقية. على الرغم من التقدم الكبير في وسائل التشخيص والعلاج لسرطان الغدة الدرقية فإن نسبة الإصابة بسرطان الغدة الدرقية قد زادت بشكل ملحوظ على مدى العقود الماضية، إلى حد كبير على حساب السرطانات الحليمية.

العلاج من المرض يختلف أساساً وفقاً للتصنيف السريري، والنوع النسيجي للورم. أجرينا دراسة وصفية تحليلية بأثر رجعي موزعة على فترة تمتد لـ 6 سنوات (من 2010 إلى 2015) داخل قسم الأورام الطبي في المستشفى حسنا لثاني في فاس. وتحقيقاً لهذه الغاية، جمعنا بيانات عن 12 حالة استوفت معايير إدراجنا، عن طريق سجل التعدين.

كان متوسط عمر مرضانا 58 عاماً، مع نسبة الجنس من 5 نساء / 1 رجل. معظم المرضى لدينا استشارة لتضخم الغدة الدرقية ارتبط هذا الدراق في 36% من علامات الانضغاط. كان لدى غالبية مرضانا وظيفة الغدة الدرقية العادية كانت أنواع النسيجية متغيرة جداً مع غلبة واضحة للسرطان الحويصلي. كان لدى غالبية مرضانا استئصال الغدة الدرقية الكلي، اثنان منهم مع تشريح العقدة الليمفاوية. استفاد 5 من مرضانا من العلاج الإشعاعي. وقد استفاد 11 شخصاً من مرضانا من العلاج الكيميائي الخط الأول. 2 استفاد فقط من 2 خط العلاج الكيميائي على أساس سونيتينيب.

عموماً، تتبع المعالجة آخر الاتفاقات العالمية بالتعاون وثيق بين الأطباء النوويين، أطباء الأشعة. جراحين الغدد لتوفير فرص علاج أفضل.

ANNEXES

Fiche d'exploitation

Pour la réalisation de notre travail, nous avons élaboré une fiche comprenant les différentes variables nécessaires à notre étude.

Les fiches ont été remplies en faisant recours aux dossiers des patients, ce qui nous a permis d'obtenir les résultats présentés dans le chapitre suivant.

Cette étude a consisté en l'analyse rétrospective des données des dossiers cliniques permettant de déterminer les aspects épidémiologiques, les manifestations radio-cliniques de cette pathologie, ainsi que le type de traitement réalisé pour chaque patient, et enfin, l'évolution et les complications survenues.

I- Données socio-démographiques

- IP
 - Nom et prénom
 - Numéro de telephone
 - Age
 - Sexe
 - Profession
 - Origine
 - Couverture sociale
 - Niveau socio-économique

II- Antécédents

1) Personnels

- Médicaux

- Irradiation cervicale dans l'enfance
- Pathologie thyroïdienne antérieure :
- Nodule
- Goitre

–Thyroidite

- Carence en Iode
- Exposition professionnelle
- Traitement par l'iode
- Antécédents chirurgicaux : Oui/Non
- Toxiques:
 - Tabac
 - Cannabis

2) Familiaux

- Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde
- Antecedents familiaux de NEM 2
- Antecedents de polypose colique familiale
- Antécédents de la maladie de Cowden

3) Tares associées

- HTA
- Diabète
- Tuberculose
- Cardiopathie
- Autres

III–Motif de consultation

- Découverte fortuite lors d'une échographie cervicale
- Dépistage familial
- Nodule thyroïdien
- Tumefaction cervicale
- Goitre
- Douleur ou gêne cervicale

- Dyspnée
- dysphagie
- Dysphonie
- Diarrhée
- Adénopathies cervicales
- Symptomatologie évoquant une dysfonction thyroïdienne
- Metastases
- Fièvre
- Altération de l'état général

IV- Délai de consultation

V- Données cliniques

- 1- Examen de l'état général
 - Etat général
 - Poids
 - Taille
 - IMC
 - Classification OMS.
 - Etat des conjonctives
 - Pâleur cutanéomuqueuse
 - Amaigrissement
 - Fièvre
- 2- Examen cervical
 - Nodule

Si oui :

- Taille
- nombre

- Consistance
- Contours
- Caractère douloureux
- Croissance rapide
- Mobilité par rapport aux plans profonds
- Adénopathies
- Signes inflammatoires
- Goitre
- Masse cervicale

3- Examen ORL : mobilité des cordes vocales

3- Examen des aires ganglionnaires

4- Le reste de l'examen clinique

VI- Examens para-cliniques

- TSH
- T4
- Calcitonine
- Thyroglobuline
- Ac to thyroglobuline
- Ac anti TPO
- Echographie thyroïdienne
- Scintigraphie thyroïdienne
- Cytoponction

VII- Examens anatomopathologiques

1) Pièce d'excès

- Taille
- Siège

- Aspect macroscopique
- Type histologique
- Différenciation
- Marges de resection

2) Le curage ganglionnaire

- Nombre de ganglions prélevés
- Nombre d'adénopathies envahies
- Siege des adénopathies envahies
- Envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire
- Infiltration péri-nerveuse, embolies lymphatiques
- Classification pTNM

VIII– Bilan d'extension

- Radio de thorax
- Echographie abdominale
- Scintigraphie au TEP-FDG
- Scintigraphie osseuse
- Scanner thoracique
- Scanner abdominal
- Scanner cerebral
- Pet scan
- IRM

IX– Bilan pré thérapeutique

- NFS
- Fonction rénale
- Bilan hépatique
- LDH

- Calcémie
- VS

X- Traitement

- Chirurgie : totale en un ou 2 temps
- Lobectomie
- Lobo-isthectomie
- Curage ganglionnaire
- Exérèse de métastases
- Reprise chirurgicale à distance
- Totalisation isotopique par irathérapie a l'iode 121
- Supplémentation par L-thyroxine
- Radiothérapie
- Chimiothérapie

XI- Suites post-opératoires

- Simples
 - Hypocalcémie
 - Dysphonie par paralysie reccurentielle
 - Hémorragie
 - Infection
 - Hospitalisation en réanimation
 - Nausées
 - Parotidite
 - Xérostomie
 - Oedème cervical

XII- Evolution

- Rémission complète

- Réponse partielle
- Stabilité
- Progression
- Récidive, si oui, date
- Décès
- Traitement de rattrage
- Perdus de vue

BIBLIOGRAPHIE

1. GLOBALCAN 2012
2. Registre des cancers du grand Casablanca 2008–2012
3. Registre des cancers de Rabat 2005
4. L. LEENHARDT ET AL. Cancers de la thyroïde. Encycl. Méd. Chi, endocrinologie–nutrition, 2005 : 10–008–A–50.
5. L.LEENHARLDT, P.GROSCLAUDE, L. CHALLINE et al. Guidelines for national epidemiological surveillance system of thyroid cancer in France. Paris. Public Health Agency; April 2003.
6. DUFFY BJ, FITZGERALD PJ. Cancer of the thyroid in children: a report of Twenty–eight cases. J clin Endocrinol Metab 1950; 10 : 296–308.
7. UHLMANN EM. Cancer of the thyroid and irradiation. JAMA 1956 ; 61 : 504–534.
8. LEENHARDT L, GROSCLAUDE P, CHERIE –CHALLINE L. Guidelines for a national epidemiological surveillance system of thyroid cancer in France. Public Health agency 2003.
9. Tallroth E, Backdahl M, Einhom J, Lundell G, Lowhagen T, Silfversward C. Thyroid carcinoma in children and adolescents. Cancer 1986. 58(10) :2329–2332
10. Le cancer du corps thyroïde chez l'enfant, quatorze observations. Presse Med 1984. 13(10):601–605.
11. Brown CL. Pathology of the cold nodule. Clin Endocrinol Metab 1981. 10(2) :235–245.
12. Miller IM, Hamburger JI, Kini SR.
Thyroid needle biopsy. Arch Intern Med 1985. 145(4) :764–765.
13. Zohar Y, Strauss M, Laurian N. Adolescent versus adult thyroid carcinoma. Laryngoscope 1986. 96(5) :555–559.
14. L. LEENHARDT ET AL. Cancers de la thyroïde. Encycl. Méd. Chi, endocrinologie–nutrition, 2005 : 10–008–A–50.

15. E.MAZAFFERI. Management of solitary thyroid nodules. N Eng J Med 1993; 328:553–9.
16. Ceccarelli C, Pacini F, Lippi F, Elisei R, Arganini M, Miccoli P et al. Thyroid cancer in children and adolescents. Surgery 1988. 104(6) :1143–1148.
17. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. Surgery 1988. 104(6):1157–1166.
18. Desjardins JG, Bass J, Leboeuf G, Di Lorenzo M, Letarte J, Khan AH et al. A twenty-year experience with thyroid carcinoma in children. J Pediatr Surg 1988. 23(8):709–713.
19. H.GHARIB. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodule. Endoc metab clin North American 1997; 26: 777–800.
20. DELELLIS RA LR, HETZ PU, ENG C. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. Lyon : IARC Press ; 2004. + Cancers de la thyroïde C. Do Cao >>> le reste de l'anapath
21. M.MATHONNET. Explorations des nodules thyroïdiens : rôle de l'échographie préopératoire. Annales de Chirurgie 131 (2006) : 577–582.
22. FALCOFF. PEC diagnostique des nodules thyroïdiens. Annales de chirurgie ; 1996 vol n°50 p 555–565.
23. D.CASARA, D.RUBELLO, G.SALADINI, P.DE BESI. Differentiated thyroid carcinoma in the elderly aging. 1992; 4: 333–9.
24. DE LOS SANTOS et al. Cystic Thyroid nodules. Arch Intern Med. 1990; 150(7):1422–1427.
25. K. MIGHRI, I. LAHMAR, R. FDHILA, M. HARZALLAH, A. BEN HMIDA, R.SFAR, S. JERBI, N. DRISS. Facteurs prédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien. J. Tun ORL – n°

18 juin 2007.

26. JN .BRUNETON. Editorial concernant l'article : imagerie du nodule thyroïdien J Radiologie 1990 : 80 : 267–269.
27. Recommandations pour la PEC des nodules thyroïdiens.
www.s fendocrino.org/IMG/pdf/Recommandations–prise–en–charge2610–2.pdf
28. R.UDELSMAN. The Thyroid nodule. Annals of surgical oncology 2001; 8: 89–90.
29. M.NAOUAR et al. Éléments prédictifs de malignité d'un nodule isolé de la thyroïde. Tunisie Med 2002 ; 80 : 9 : 536–541.
30. L.LEENHARLDT, J.TRAMALLONI. Echographie des nodules thyroïdiens : l'échographe face aux exigences du clinicien. Presse Médicale 1994 ; 23 :1389–1392.
31. BW.DIDERICK, D.VAN ZWIDEWIJN, I.SONGUN, J.HAMMING, et al. Pre operative diagnosis tests for operable thyroid disease. World J Surg 1994; 18:506–11.
32. Cooper, 2009. Thyroid Accord professionnel; Leenhardt, Ann Endocrinol 2011) (niveau de preuve 4)225 (Kim, 2008)(niveau de preuve 4).
33. (Kaplan, AJNR Am J Neuroradiol 2009)(niveau de preuve 4)(Otsuki, Head Neck 2007)(niveau de preuve 4).
34. Tharp K,2004, Eur J Nucl Med Mol Imaging) Leenhardt L , Ménégaux F , Franc B , Hoang C. Cancers de la thyroïde . EMC–Endocrinologie 2 (2005) 1–38. DeLellis RA, Lloyd RD, Heitz PU, et al.

World Health Organisation classification of tumors: Tumors of endocrine organs. IARC Press. Lyon, France: 2004, 502p
36. (Bourguet P, 2003, Br J Cancer)(Accord Professionnel);(Esteva D, 2009, Ann Surg Oncol)(niveau de preuve 4), (Giovannella L, 2011, Head Neck)(niveau de preuve 2), (Vera P, 2010, Thyroid)(niveau de preuve 2).
37. (Petrich T, 2002, Eur J Nucl Med Mol Imaging)(niveau de preuve 2)(Leboulleux S,

- 2009, J Clin Endocrinol Metab)(niveau de preuve 2)
38. (Borson–Chazot F, 2008, Ann Endocrinol)(Accord Professionnel).
39. 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
40. Cohen R, Quidville V , Bihan H.
Medullary thyroid carcinoma and hormones. Ann Med Inter 2003; 154 (2): 109–
116
43. GREENE F, PAGE, DL, FLEMING, ID, FRITZ AG, BALCH CM, HALLER, DG et al., eds.
AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th Ed. New
York : Springer Verlag ; 2002.
44. Conférence de consensus : prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de
souche vésiculaire. Ann Endocrinol. 2007 ; 68 (Suppl. 2) : S53–S94.
45. Conférence de consensus : prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés
de souche vésiculaire. Ann Endocrinol 2007;68:S53–S93.
46. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Management
guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.
Thyroid 2006;16(2):109–42.
47. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European
consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma
of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154(6):787–803.
48. Kloos RT. Papillary thyroid cancer: medical management and follow-up. Curr Treat
Options Oncol 2005;6(4):323–38. 35 (Cooper DS, 2009, Thyroid)
49. Borson–Chazot F, 2008, Ann Endocrinol
50. (Johansen K, 1991, J Nucl Med)(Niveau de preuve 2),
51. (Rosário PW, 2004, Nucl Med Commun)(Niveau de preuve 2)

52. (Caglar M, 2012, Nucl Med Commun)(Niveau de preuve 2).
53. (Pacini F, 2006, J Clin Endocrinol Metab)(Niveau de preuve 2)
54. (Elisei R, 2009, J Clin Endocrinol Metab. 2009)(Niveau de preuve 2).
55. Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens Christine Do Cao, Jean-Louis Wémeau Presse Med. 2009; 38: 210-219
56. TUBIANA, M. ET AL. EXTERNAL RADIOTHERAPY IN THYROID CANCERS. CANCER 55, 2062-2071 (1985).
57. PHILIPS, P., HANZEN, C., ANDRY, G., VAN HOUTTE, P. & FRÜLING, J. POSTOPERATIVE IRRADIATION FOR THYROID CANCER. EUR. J. SURG. ONCOL. J. EUR. SOC. SURG. ONCOL. BR. ASSOC. SURG. ONCOL. 19, 399-404 (1993).
58. FARAHATI, J. ET AL. DIFFERENTIATED THYROID CANCER. IMPACT OF ADJUVANT EXTERNAL RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH PERITHYROIDAL TUMOR INFILTRATION (STAGE pT4). CANCER 77, 172-180 (1996).
59. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL& Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25years. Cancer 2003 98 356-362.
61. Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Annales d'Endocrinologie Octobre 2007 , 68 : 325-331.
62. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extend of node dissection. Ann Surg 1999;229:880-7.
63. Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, et al. Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. Br J Surg 2005;92:449 53.
64. Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, et al. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. Surgery 2003;134:890-901.

65. Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, et al. Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration of 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:183-6.
66. Nocera M, Baudin E, Pellegritti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozotocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;83:715- 8.
67. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-Fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994;5: 763-5.
68. Stein R, Chen S, Reed L, et al. Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma. Effectiveness of Dacarbazine. *Cancer* 2002;94:51-61.
69. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62:7284-90.
70. Strock CJ, Park JL, Rosen M, et al. CEP-701 and CEP-751 inhibits constitutively activated RET tyrosine kinase activity and block medullary thyroid carcinoma cell growth. *Cancer Res* 2003;63:559-63.
71. Vidal M, Wells S, Ryan A, Cagan R. ZD6474, suppresses oncogenic RET isoforms in a drosophila model for type 2 MEN syndromes and papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2005;65:3538-41.
72. D'Herbomez M, Leclerc L, Vantyghem MG, et al. Clinical evaluation of a new sensitive calcitonin assay: study of specificity. *Clin Chim Acta* 2001;311:149-55.
73. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990;66:321-30.
74. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, et al.

- Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130:1028–34.
75. Pasiaka JL. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003;15:78–83.
76. Brignardello E, Gallo M, Baldi I, Palestini N, Piovesan A, Grossi E, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: clinical outcome of 30 consecutive patients referred to a single institution in the past 5 years. *Eur J Endocrinol* 2007;156:425–30.
77. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83:135–58.
78. Kobayashi T, Asakawa H, Umeshita K, Takeda T, Maruyama H, Matsuzuka F, et al. Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1996;18:36–41.
79. 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.
80. Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1987;10:303–10.
81. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155–60.
82. De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, Simioni N, et al. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 1991;14:475–80.
83. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000;10:587–94.

84. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer* 1994;74:1348-54.
85. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1137-43.
86. Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD, Faquin WC, Ott MJ. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:57-64.
87. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001;91:2335-42.
88. Lu WT, Lin JD, Huang HS, Chao TC. Does surgery improve the survival of patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma ? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:728-31.
89. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987;60:2372-5.
90. Tallroth E, Wallin G, Lundell G, Låwhagen T, Einhorn J. Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1987;60:1428-31. 202 Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2070-5.
91. Kloos RT (Chair), Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RT, Gharib H, et al. The american thyroid association guidelines task force. *Medullary thyroid cancer:*

- management guidelines of the american thyroid. *Thyroid* 2009;19:565–612.
92. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M. New therapeutic approaches for medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:22–32.
93. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4185–90.
94. Cooper DS, (Chair), Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. The american thyroid association guidelines task force. Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214.
95. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol* 2007;8:148–56.
96. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection. Study design, and recent advances. *Thyroid* 2009;19:1393–400.
97. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892–9.
98. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004;60:1137–43.
99. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical and metabolic (radioiodine and

- fluorodeoxyglucose uptake) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18:159–69.
100. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid–hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:32–40.
101. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety–six–hour infusion. Collaborative anaplastic thyroid cancer health intervention trials (CATCHIT) group. *Thyroid* 2000;10:587–94.
102. Giraudet AL, Al Ghulzan A, Aupérin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with Calcitonin and CEA doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008;158:239–46.
103. Barbet J, Campion L, Kraeber–Bodéré F, Chatal JF, GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling–times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077–84.
104. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–47.
105. Poisson T, Deandreis D, Leboulleux S, Bidault F, Bonniaud G, Baillet S, et al. 18F–fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computerized tomography in anaplastic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2010;37:2277–85.
106. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. In: In international histological classification of tumours, World Health Organization. 2nd ed no 11 New York: Springer–Verlag; 1988, p.1–20.
107. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform

- diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1256-64.
108. Wells Jr SA, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767-72.
109. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2664-71.
110. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized double-blind phase III trial (ZETA). Paris: ITC; 2010
111. Schlumberger M, Elisei R, Bastholt L, Wirth LJ, Martins RG, Licitra L, et al. For the motesanib thyroid cancer study group. Phase II study of safety and efficacy of motesanib (AMG 706) in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3794-801.
112. Bible KC, et al. Phase 2 trial of pazopanib in rapidly progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:S110 [meeting abstract].
113. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kelle EM, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 2010;16:5260-8.
114. Busaidy N, De Souza JA, Zimrin A, Seiwert TY, Villafor VM, Poluru K, et al. Sunitinib in progressive metastatic medullary thyroid cancer. Paris: ITC; 2010.
115. Ravaud A, De La Fouchardière C, Asselineau J, Delord JP, DO Cao C et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II trial THYSU. *Oncologist* 2010;15:212-3.

116. Nemunaitis JJ, Senzer NN, Kurzrock R, Ng CS, Das A, Atienza RS, et al. Phase I dose escalation study of E7080, a multikinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:634s [abst.14583].
117. Frank-Raue K, Fabel M, Delorme S, Haberkorn U, Raue F. Efficacy of imatinib mesylate in advanced medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2007;157:215–20.
118. De Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, De Vries MM, Links TP, Lips CJ, et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3466–9.
119. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, Ross DS, Evans T, Wirth LJ, et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 2008;18:317–23.
120. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of Sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4714–9.
121. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1675–84.
122. Hoftijzer H, Heemstra K, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161:923–31.
123. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19:407–12.
124. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, et al. Motesanib diphosphate in progressive, differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*

- 2008;359:31–42.
125. Cohen EEW, Needles BM, Cullen KJ, Wong S, Wade J, Ivy P, et al. Phase2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:6025[meeting abstracts].
126. Leboulleux S, Bastholt L, Krause TM, De la Fouchardière C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer (papillary or follicular; DTC): a randomized, double-blind phase II trial, Paris: ITC; 2010.
127. Flaherty K, Puzanov I, Sosman J, Kim K, Ribas A, McArthur G, et al. Phase I study of PLX4032: Proof of concept for V600EBRAF mutation as a therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:9000[Meeting Abstracts].
128. Mooney CJ, Nagaiah G, Fu P, Wasman JK, Cooney MM, Savvides PS, et al. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome. *Thyroid* 2009;19:233–40.