

Année: 2021

Thèse N°: 162

CanCER thyroïdien refractaire
a l'iode 131 :
ExpERiEncE du sERvicE dE medecine
nucl eaire de l'hospital ibn sina

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Hamza ZAROUF
Né le 30 Novembre 1995 à Rabat
Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés: Cancer thyroïdien réfractaire; Iode 131; Inhibiteur de la tyrosine kinase;
TEP/TDM

Membres du Jury :

Monsieur Raouf MOHSINE

Professeur de Chirurgie Oncologique Digestive

Madame Hasnae GUERROUJ

Professeur de Médecine Nucléaire

Monsieur Saber BOUTAYEB

Professeur d'Oncologie Médicale

Madame Hanan EL KACEMI

Professeur d'Oncologie et Radiothérapie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: آية: 31

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI 2003
- 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)

Anesthésie - Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA Adil

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie - Obstétrique

Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
 Chirurgie Générale **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des
Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

 *Je dédie cette thèse à ...* 

A mes chers parents

*Quelques soient mes expressions en ce moment, aucun mot ne saurait exprimer
l'estime, le respect et le profond amour que je vous porte.*

Vous êtes le modèle de la sincérité, d'intégrité et de dévouements.

*Vos prières et vos immenses sacrifices m'ont toujours poussé à donner le meilleur
de moi-même.*

*Puisse Dieu tout puissant, vous prête longue vie afin que je puisse vous combler
à mon tour.*

*Que ce travail soit pour vous le gage de ma profonde reconnaissance et de ma
tendre affection.*

A ma très chère sœur.

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde reconnaissance et mon amour.

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel.

A mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

***A tous les membres du BADABONG ainsi que mon très cher
ami Berry***

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma gratitude et mon grand attachement.

*A tous ceux qui me sont très chers
et que j'ai omis de citer*

*A toute la grande famille des internes , à la promo 2018, Vive
l'internat Vive l'AMIR*

*A toutes les personnes malades et qui souffrent
Que Dieu vous garde et vous accorde des jours
meilleurs.*



Remerciements



A notre maître et Présidente de thèse

PR. RAOUF MOHSINE

Professeur de chirurgie oncologique digestive

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant
de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et
professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance,
notre profond respect et notre plus grande estime.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Pr. HASNAE GUERROUJ

Professeur de médecine nucléaire

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir superviser ce travail et nous tenons à vous exprimer nos plus vifs remerciements, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre profonde et sincère reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Pr. HANAN EL KACEMI

Professeur agrégée d'oncologie et de radiothérapie

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionné par vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Pr. SABER BOUTAYEB

Professeur agrégé d'oncologie médicale

*Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie
de nos juges.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos
remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et
tout respect.*

*Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et
admiration.*



Liste des abréviations



TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
Tg	: Thyroglobuline
CMT	: Cancer médullaire de la thyroïde
T3	: Triiodothyronine
T4	: Thyroxine
CT	: Calcitonine
Tc-99m	: Technétium 99 métastable
TPO	: thyroperoxydases
MIT	: monoiodothyrosine
DIT	: diiodothyrosine
TBG	: Thyroxin Binding Globuline
TBPA	: Thyroxin Binding Pré-Albumine
TRH	: Thyrotropin-Releasing Hormone
CPT	: Cancer papillaire de la thyroïde
CVT	: Cancer vésiculaire de la thyroïde
CMT	: Cancer médullaire de la thyroïde
NEM2	: Néoplasie endocrinienne multiple de type 2
CMFI	: Cancer médullaire familial isolé
HPT	: Hyperparathyroïdie primaire
IGF-1	: Insuline-like Growth Factor-1
GH	: Growth Hormone

NEM : Néoplasie endocrinienne multiple

¹⁸FDG : 18 FluorDésoxyGlucose

TEP : Tomographie par émission de positrons

GHMN : Goître hétéro-multinodulaire

VDR : Récepteur de la vitamine D

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

WHO : World Health Organization

PPAR : Peroxisome Proliferator Activated Receptor

CPSD : Carcinome papillaire sclérosant diffus

NIFTP : Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features

FNA : Cytoponction à l'aiguille fine

ADP : Adénopathie

CDT : cancer différencié de la thyroïde

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

TSHrh : Thyroid Stimulating Hormone recombinante humaine

Anticorps : Ac

FDG : Fluorodésoxyglucose

TEP/TDM : Tomographie par émission de positrons couplée à la tomodensitométrie

WBS : Scintigraphie corps entier à l'iode 131

FSH : follicle stimulating hormone

LH : luteinizing hormone

LT4 : L-Thyroxine

EBRT : Radiothérapie externe

RAIR-DTC : Cancer réfractaire de la thyroïde

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

TDM : Tomodensitométrie

RAI : radio-iode/ iode 131

RECIST : response evaluation criteria in solid tumours

ATA : American Thyroid Association

GLUT-1 : récepteur de transport du glucose de type 1

MAPK : Protéine kinase activée par mitogène

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase

SLC5A5 : solutés de la famille 5 membre 5

AMPC : Adénosine monophosphate cyclique

NUE : Amplificateur NIS en amont

PKA : Protéine kinase A

Ref-1 : facteur effecteur redox-1

TGFβ : Transforming Growth Factor β

TLR : Recepteur Toll-Like

NF-κB : nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells

PTTG1 : Pituitary tumor-transforming gene-1 product

PBF : PTTG1-binding factor

VEGFA : Facteur de croissance endothélial vasculaire A

MET : Facteur de transition mésenchymateux à épithélial

TSP1 : Thrombospondine 1

TIMP3 : Inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases 3

SLC5A8 : Famille de porteurs de soluté 5 membre 8

DAPK1 : Protéine kinase 1 associée à la mort

TERTp : Promoteur de la transcriptase invertase de la télomérase

TERT : Transcriptase inverstase de la télomérase

GABPB : Sous-unité bêta du facteur de transcription protéine de liaison GA

GABPA : Sous-unité alpha du facteur de transcription de la protéine de liaison GA

RAIR-CPT : Cancer thyroïdien papillaire réfractaire

RasGRP3 : Ras guanyl releasing protein 3

IGF-1 : Facteur de croissance analogue à l'insuline-1

mTOR : Cible mammifère de la rapamycine

MKI : Inhibiteurs multi-kinases

RA : Acide rétinoïque

HDAC : inhibiteurs de l'histone désacétylase

MEK : Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase

RTK	: Récepteur tyrosine kinase
TCGA	: Atlas du génome du cancer
FDA	: Food and Drug Administration
SSP	: Survie sans progression
FoxO	: Famille fourche du facteur de transcription
EGFR	: Facteur de croissance épidermique.
PNET	: Tumeurs endocrines progressives d'origine pancréatique
RP	: Réponse partielle
SD	: Maladie stable
MP	: Maladie évolutive
HFS	: Syndrome main-pied
ORR	: Taux de réponse global
EI	: Événements indésirables
EZH2	: Enhancer of zest homolog 2
PRRT	: Thérapie aux radionucléides par récepteurs peptidiques
SRE	: Événement squelettique
EMD	: Equipe multi-disciplinaire



Liste des Illustrations



Liste des figures

Figure 1 : Vue antérieure de la glande thyroïde.....	6
Figure 2 : Coupe transversale montrant les rapports de la glande thyroïde.....	9
Figure 3 : Schéma des territoires de drainage lymphatique de la glande thyroïde	12
Figure 4 : Classification des compartiments lymphatiques du cou.....	13
Figure 5 : Schéma montrant d'une coupe histologique de la glande thyroïde.....	14
Figure 6 : (A) Biosynthèse des hormones thyroïdiennes ;.....	21
Figure 7 : Aspect microscopique du carcinome papillaire	36
Figure 8 : Diverses variantes de CPT: a. Variante classique ; b. Variante vésiculaire ; c. Variante oxyphile à stroma lymphoïde pseudo-Warthin ; d. Variante solide ; e. Carcinome à cellules « en clou de tapissier ».....	39
Figure 9 : Aspect microscopique d'un CVT invasif.....	41
Figure 10 : Aspect microscopique du cancer anaplasique thyroïdien.....	43
Figure 11 : Aspect échographique d'un CPT.....	45
Figure 12 : Aspect échographique d'une ADP métastatique d'un CPT.....	46
Figure 13 : Classification pTNM 2010 et stades des CDT.....	59
Figure 14 : Répartition des cas selon le sexe	73
Figure 15 : Répartition des cas selon l'histologie du cancer thyroïdien.....	74
Figure 16 : Répartition des cas selon la valeur de la Tg initiale	75
Figure 17 : Répartition des cas selon la valeur de la Tg de suivi.....	76
Figure 18 : Répartition des cas selon le résultat de la scintigraphie corps entier à l'iode 131.....	77
Figure 19 : Répartition des cas selon le résultat de la TDM.....	78
Figure 20 : Répartition des cas selon le résultat de leur PETscan	79
Figure 21 : Répartition des cas selon la chirurgie thyroïdienne effectuée.....	80
Figure 22 : Homme de 37 ans atteint d'un carcinome papillaire de la thyroïde qui a subi une étude TEP / TDM au FDG après thyroïdectomie et irathérapie.....	87
Figure 23 : Femme de 67 ans atteinte d'un carcinome papillaire métastatique de la thyroïde qui a subi une restadification TEP / TDM au FDG. Elle a subi une thyroïdectomie totale, une ablation à l'iode radioactif et une radiothérapie locale pour récurrence.....	90
Figure 24 : Régulation de l'amplificateur du symporteur d'iodure de sodium (NIS) en amont (NUE) au niveau transcriptionnel dans les cellules thyroïdiennes.....	97
Figure 25 : Voies connues impliquées dans la régulation du symporteur d'iodure de sodium (NIS) dans le cancer de la thyroïde.	102
Figure 26 : Voies de signalisation dominantes impliquées dans le cancer différencié de la thyroïde et les inhibiteurs cliniquement pertinents	107

Liste des tableaux

Tableau I : Syndromes familiaux et gènes impliqués dans les carcinomes thyroïdiens différenciés.....	25
Tableau II : Classification générale des tumeurs malignes de la thyroïde.....	33
Tableau III : Gènes impliqués dans les tumeurs thyroïdiennes :	34
Tableau IV : Nombres et pourcentages des cas selon l'âge	72
Tableau V : Répartition des cas selon le nombre de cures d'irathérapie	81
Tableau III : Résumé des études évaluant la relation entre les taux de thyroglobuline et la précision diagnostique de la TEP / TDM chez les patients atteints de cancers de la thyroïde différenciés.....	89
Tableau VII : Autres MKI visant MAPK en cours de test pour différents types du cancer de la thyroïde mais n'ayant pas encore atteint les essais de phase III	108



Sommaire

Introduction	1
Généralités	4
I. Rappel anatomique :	5
1. Morphologie :.....	5
2. Volume et poids de la glande :.....	5
3. Consistance :.....	5
4. Rapports :.....	7
5. Vascularisation :.....	10
6. Drainage lymphatique :	11
II. Rappel histologique :.....	14
1. La cellule folliculaire :.....	15
2. Les cellules C :.....	16
III. Rappel physiologique :	18
1. Hormonosynthèse :.....	18
2. Régulation de l'hormonosynthèse :.....	19
IV. Cancer de la thyroïde :.....	22
1. Épidémiologie :	22
1.1. Fréquence :.....	22
1.2. Age :	22
1.3. Sexe	23
1.4. Facteurs de risque :.....	23
1.4.1. Radiations ionisantes :.....	24
1.4.2. Facteurs familiaux et hérédité :.....	24
1.4.3. Facteurs hormonaux et de reproduction :	26
1.4.4. Apport iodé :	27
1.4.5. L'association à d'autres pathologies thyroïdiennes bénignes :.....	27
1.4.6. Autres facteurs de risque :	29
2. Anatomopathologie :	31
2.1. Apport de la biologie moléculaire :.....	33
2.2. Tumeurs malignes épithéliales :.....	35

2.3.	Tumeurs malignes non épithéliales :	44
3.	Circonstances de découverte :	45
3.1.	Nodule :	45
3.2.	Adénopathie cervicale :	46
3.3.	Métastases à distance :	46
3.4.	Découverte fortuite sur pièce de thyroïdectomie :	47
4.	Traitement :	47
4.1.	Traitement chirurgical :	48
4.1.1.	Chirurgie de la thyroïde :	48
4.1.2.	Chirurgie ganglionnaire :	51
4.1.3.	Réinterventions :	52
4.1.4.	Complications de la chirurgie :	54
4.2.	Traitement par l'iode 131 radioactif :	55
4.2.1.	Principes et bases physiques et radiobiologiques :	56
4.2.2.	Indications :	57
4.2.3.	Modalités du traitement par iode 131 :	60
4.2.4.	Mesures de radioprotection :	64
4.2.5.	Effets secondaires :	65
4.3.	Traitement hormonal :	65
	Cancer réfractaire de la thyroïde (RAIR-DTC) : A propos de 29 cas	68
I.	Définition du cancer réfractaire de la thyroïde :	69
II.	Patients et méthodes :	70
III.	Résultats :	72
1.	Données épidémiologiques :	72
1.1.	Âge :	72
1.2.	Sexe :	73
2.	Données paracliniques :	74
2.1.	Histologie :	74
2.2.	Thyroglobuline (Tg) initiale :	75
2.3.	Thyroglobuline de suivi :	76

2.4.	Résultats scintigraphie corps entier à l'iode 131 :	77
2.5.	Résultats TDM :	78
2.6.	Résultats TEP/TDM :	79
3.	Traitement :	80
3.1.	Traitement chirurgical :	80
3.2.	Irathérapie à l'iode 131 :	81
Discussion	82
9.1.	Régulation physiologique de l'expression du symporteur d'iodure de sodium NIS .	94
9.2.	Voies de régulation de l'expression du NIS :	98
10.1.	Place des MKI :	104
10.2.	Voies MAPK et PI3K et mécanismes d'échappement de la tumeur :	109
10.3.	Ciblage en amont de la cascade d'évasion tumorale :	110
10.4.	Ciblage en aval de la cascade d'évasion tumorale :	111
10.5.	Quand commencer le traitement avec les MKI?.....	114
10.8.	Immunothérapie dans le cancer avancé de la thyroïde :	118
10.9.	Place du traitement local :	118
10.10.	Traitement hormonal :	123
Conclusion	124
Résumés	129
Bibliographie	133

A decorative border composed of four ornate blue flourishes, one in each corner, framing the central text. Each flourish features a central sunburst-like motif with radiating lines, surrounded by elegant, flowing scrollwork and leaf-like patterns.

Introduction

Les cancers thyroïdiens sont des tumeurs malignes intéressant le corps thyroïdien dont la présentation la plus fréquente est le nodule thyroïdien.

Au niveau international, les cancers thyroïdiens constituent à eux seuls environ 1% de l'ensemble des cancers. (1)

Au Maroc, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2018 est estimé à 2214, dont 73% de femmes, ce qui en fait le troisième parmi les cancers féminins (selon les estimations de Globocan 2018). Leur incidence est estimée à 10,4 pour 100 000 habitants et varie en fonction de divers facteurs, notamment géographiques et temporels. (2)

Le pronostic repose essentiellement de l'histologie de la tumeur, son volume et son stade d'évolution. (3) De façon générale, le pronostic de ce cancer est bon avec un taux de mortalité standardisé de 0,94/100 000 habitants selon le rapport de Globocan 2018 (2)

Les néoplasies thyroïdiennes les plus fréquemment rencontrées (à savoir le cancer papillaire et vésiculaires) sont guéries dans 80 à 90% des cas, si le traitement est convenable. Pour ce qui est du type anaplasique, il est rare et de mauvais pronostic. (3)

Le traitement du cancer de la thyroïde consiste premièrement en une thyroïdectomie totale ou quasi-totale. Le curage ganglionnaire ne se fait pas de manière systématique. L'irathérapie à l'iode 131 est réservée à certains cas et doit obligatoirement s'accompagner de niveaux élevés de thyroid stimulating hormone (TSH) pour qu'elle soit efficace. Puis, le patient doit être mis sous traitement hormonal thyroïdien à vie. (3)

Ce traitement par iode radioactif ^{131}I post-opératoire a trois objectifs : (i) Faire disparaître tout reliquat thyroïdien normal pour que la surveillance ultérieure soit plus facile et cela par augmentation de la spécificité du dosage de la thyroglobuline (Tg) ; (ii) réaliser un scintigraphie corps entier à l'iode ^{131}I 2 à 7 jours après que le patient ait reçu la dose d'iode ^{131}I dans le but de réaliser un bilan d'extension et éliminer toute persistance de maladie résiduelle ; (iii) Le traitement de toute tumeur résiduelle dans le but de réduire la récurrence clinique et améliorer le taux de survie. (4)

Chez les patients présentant un risque élevé de récurrence ou de maladie résiduelle, on recommande l'administration d'une activité importante d'iode ^{131}I . (4)

Durant les 2 dernières décennies, la compréhension de la biologie moléculaire des cancers thyroïdiens a connu un essor considérable, permettant ainsi de proposer et de développer de nouvelles approches thérapeutiques chez les patients dits réfractaires aux traitements conventionnels. Les inhibiteurs de kinases inhibent les kinases des récepteurs au VEGF et ainsi l'angiogenèse et certains d'entre eux inhibent d'autres kinases qui interviennent notamment dans la voie des Mitogen-Activated Protein kinases (MAPkinases). Ces inhibiteurs sont particulièrement efficaces dans les cancers thyroïdiens différenciés et les cancers médullaire, soit en entraînant une réponse tumorale partielle ou une stabilisation de longue durée chez presque la moitié des patients. (5)

Les cancers réfractaires de la thyroïde restent cependant une entité rare mais ils sont responsables de la majorité des décès liés à ce cancer. Notre étude aura pour but général de faire une mise au point concernant ce cancer réfractaire et aura pour buts spécifiques de détailler la situation et les caractéristiques épidémiologiques de ce cancer, ses facteurs pronostiques, sa prise en charge actuelle ainsi que les perspectives d'avenir.

A decorative border composed of four blue flourishes, one in each corner, framing the central text. Each flourish features a central sunburst-like motif with radiating lines, surrounded by elegant, flowing scrollwork and leaf-like shapes.

Généralités

I. Rappel anatomique :

La thyroïde est une glande endocrine qui se trouve au niveau du plan médian et superficiel de la région cervicale infra-hyoïdienne, et qui est antérieure par rapport à l'axe laryngotrachéal. (6) (7). Les rapports de la glande thyroïde, particulièrement avec les nerfs laryngés inférieurs et les parathyroïdes présentent un intérêt particulièrement capital, en chirurgie thyroïdienne notamment. (6) (7)

1. Morphologie :

La thyroïde se présente sous la forme d'un papillon. Elle est constituée de deux lobes latéraux, qui se présentent de manière verticale, réunis au niveau médian par un segment, qui se présente quant à lui de manière horizontale : l'isthme thyroïdien. (6) (7)

2. Volume et poids de la glande :

La glande thyroïde présente un développement plus important chez l'homme, comparé à la femme et elle présente une hypertrophie transitoire pendant la puberté et la grossesse. (6) (7). En moyenne :

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

3. Consistance :

Le parenchyme thyroïdien présente une coloration rose rougeâtre, une consistance à la fois molle et friable. Sa surface est lisse et lobulée. Il est orné d'une fine capsule, fibreuse, qui adhère à la thyroïde et d'une gaine viscérale qui va former la loge thyroïdienne. Le plan de clivage utilisé par le chirurgien se trouve entre la capsule et la gaine viscérale. (6) (7)

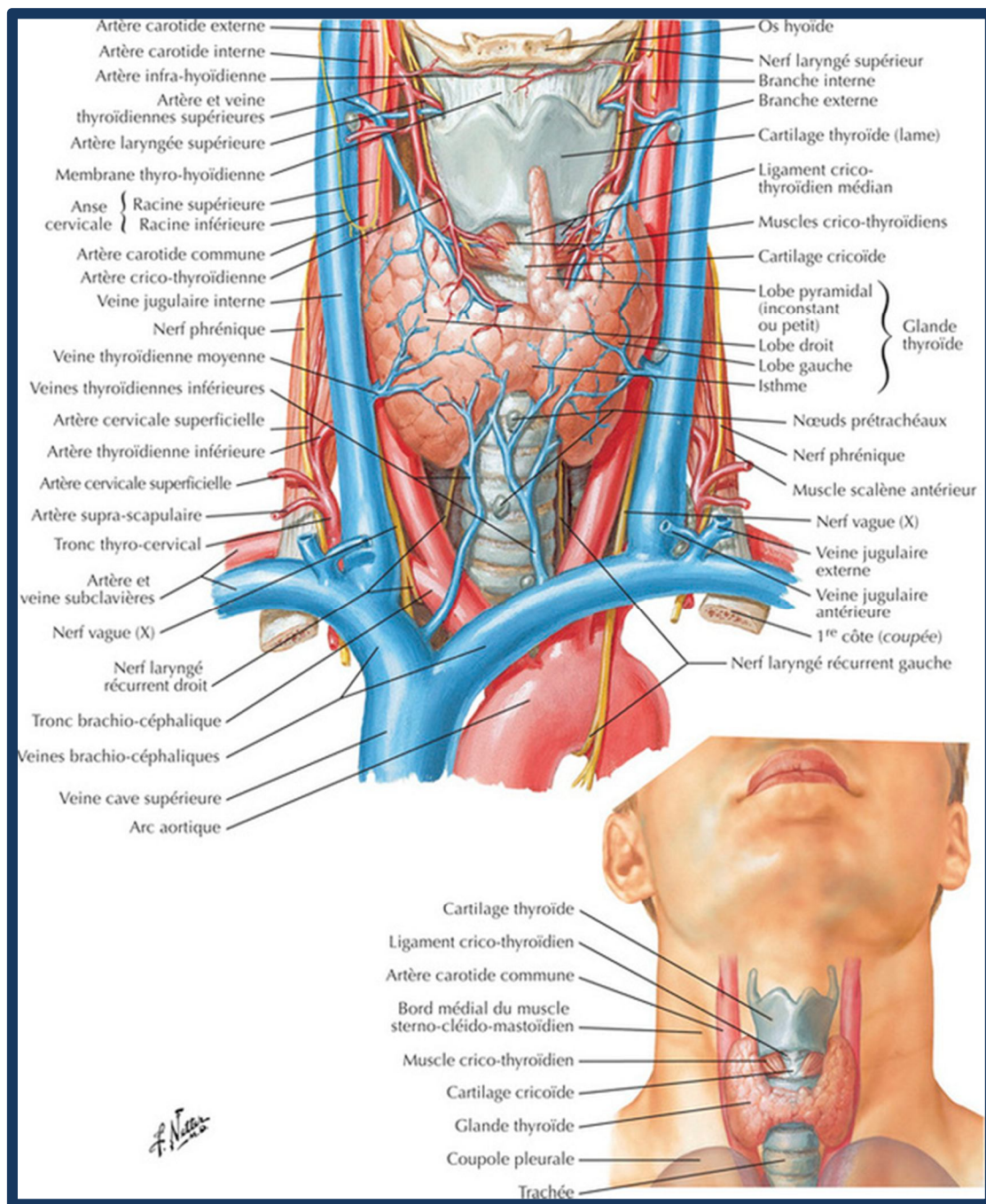


Figure 1 : Vue antérieure de la glande thyroïde (8)

4. Rapports :

➤ Rapports superficiels :

Plusieurs plans musculaires, aponévrotiques et celluloux recouvrent la paroi antérieure du corps thyroïde, comme illustré dans la figure n°2. De la profondeur à la superficie, nous retrouvons : (6) (7) :

- ❖ L'aponévrose cervicale moyenne constituée par deux feuillets qui englobent les muscles sous hyoïdiens, délimitant le losange de trachéotomie.

L'aponévrose cervicale superficielle qui englobe les muscles sterno-cléido-mastoïdiens latéralement, contenant aussi les veines jugulaires antérieures.

- ❖ Le pannicule adipeux et la peau.

➤ Rapports profonds :

- ❖ L'isthme thyroïdien :

Il englobe les 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} anneaux trachéaux. Il se fixe à la trachée par le moyen du ligament médian de Gruber. De son bord supérieur, naît le lobe pyramidal (pyramide de Lalouette) et qui est en contact sur toute sa longueur avec l'arcade vasculaire d'anastomose des branches thyroïdiennes supérieures. Le bord inférieur de l'isthme se trouve à 2 centimètres de la fourchette sternale. (6) (7)

- ❖ Les lobes latéraux :

- La face postéro-externe est en rapport avec le paquet vasculo-nerveux du cou qui est constitué de : la veine jugulaire interne, l'artère carotide commune, le nerf vague et les nœuds lymphatiques de la chaîne jugulo-carotidienne.

- La face interne, concave, des lobes latéraux : elle est en rapport avec la face latérale du cartilage cricoïde, de la trachée, et celle du cartilage thyroïde. En postérieur, la face interne répond à l'œsophage cervical et la partie inférieure du pharynx.

- Le bord postéro-interne : présente les rapports les plus importants avec :

- L'artère thyroïdienne inférieure : qui arrive au contact du lobe thyroïdien à l'union du 1/3 inférieur et des 2/3 supérieurs du bord postéro-interne.

- Le nerf récurrent : rapport capital qui présente le risque de compression ou d'envahissement par une tumeur thyroïdienne, ou de lésion au cours d'une thyroïdectomie. Il se dirige à gauche dans l'angle trachéo-oesophagien, et à droite latéralement à la trachée.

- Les glandes parathyroïdes : Il s'agit de part et d'autre de la glande thyroïde, de deux petites glandes endocrines qui se trouvent dans la graisse de l'espace thyroïdien.

- L'œsophage : dont il se rapproche plus du côté gauche que du côté droit.

Ainsi on trouve au niveau du bord postéro-interne de la thyroïde une zone de danger au cours de la chirurgie de la thyroïde symbolisé par les glandes parathyroïdes et le nerf récurrent. Habituellement, lors de la chirurgie, on abandonne à ce niveau le plan extracapsulaire pour le plan intracapsulaire. (6)

(7)

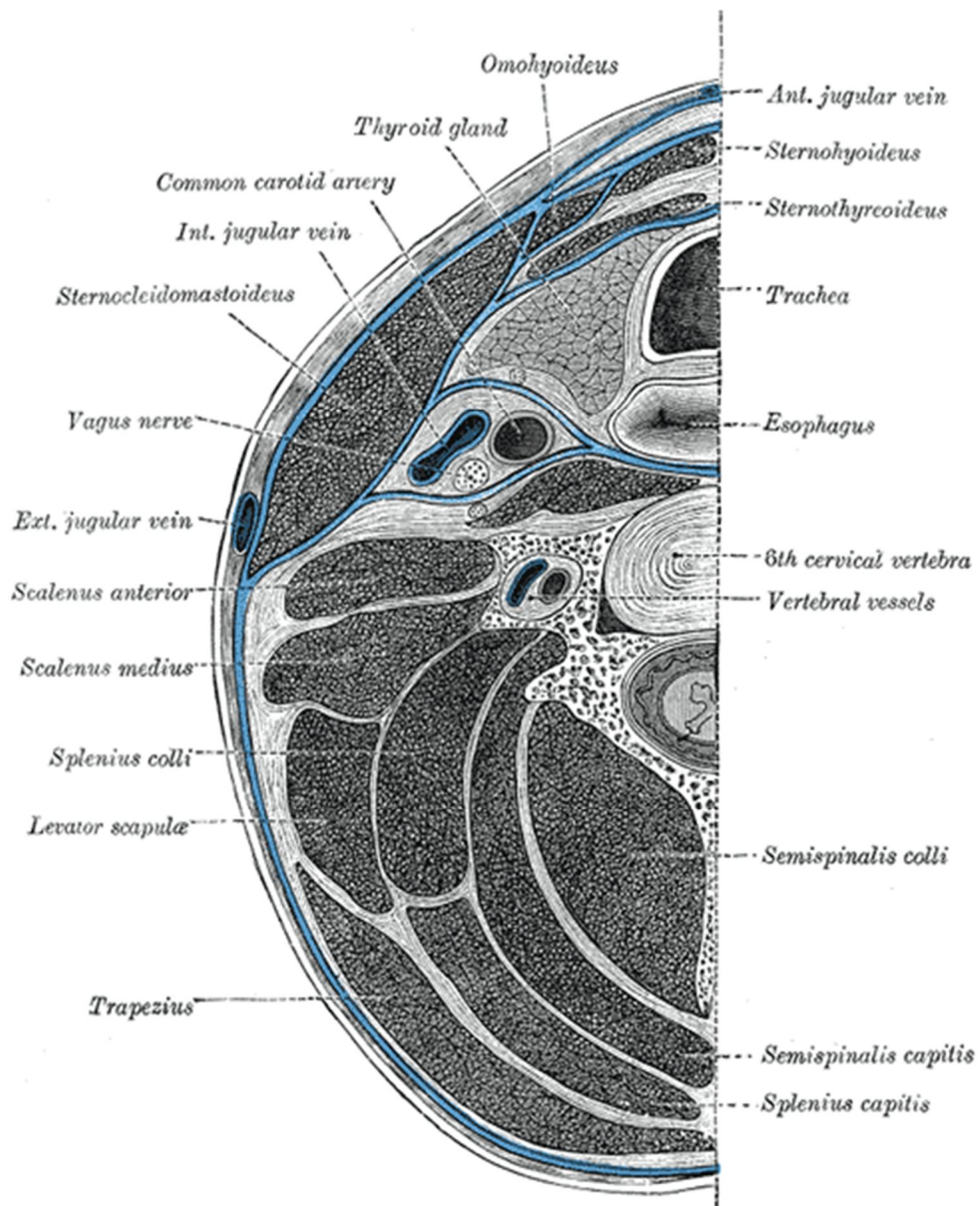


Figure 2 : Coupe transversale montrant les rapports de la glande thyroïde (9)

5. Vascularisation :

- ❖ 4 artères principales assurent la vascularisation artérielle de la thyroïde : deux artères thyroïdiennes supérieures principales, deux artères thyroïdiennes inférieures, et par une 5^{ème}, inconstante : l'artère thyroïdienne moyenne, appelée artère de Neubauer.
- ❖ Artère thyroïdienne inférieure : Il s'agit d'une branche de l'artère sous-clavière, provenant du tronc thyro-bicervico-scapulaire. Elle vient au contact du corps thyroïde à son bord postéro-interne à l'union du 1/3 inférieur et des 2/3 supérieurs
- ❖ Artère thyroïdienne supérieure : artère principale qui assure la vascularisation des 2/3 supérieur du lobe thyroïdien. Il s'agit d'une branche de l'artère carotide externe. L'artère laryngée supérieure et inférieure naissent par son biais. Elle prend fin au niveau du sommet du lobe thyroïdien.
- ❖ Artère thyroïdienne moyenne : naît inconstamment de la crosse de l'aorte ou d'une de ses branches principales.

Ces artères réalisent des anastomoses verticales et horizontales.

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

- Veine thyroïdienne supérieure : qui rejoint la veine jugulaire interne.
- Veines thyroïdiennes moyennes : qui rejoignent la veine jugulaire interne.
- Veines thyroïdiennes inférieures : qui rejoignent la veine jugulaire interne ou le tronc veineux brachio-céphalique gauche. (6) (7)

6. Drainage lymphatique :

Les lymphatiques thyroïdiens prennent naissance d'un réseau sous capsulaire d'où naissent à leurs tours les collecteurs latéraux et les collecteurs médians (figure n° 3).

- Les collecteurs médians se dirigent soit en haut aux ganglions pré-laryngés, soit en bas vers les ganglions pré-trachéaux jusqu'aux ganglions médiastinaux ventraux.
- Les collecteurs latéraux se divisent en trois pédicules qui suivent étroitement le trajet veineux et se arrivent aux ganglions de la chaîne jugulaire interne.

Ainsi le drainage lymphatique thyroïdien se caractérise par sa diffusion médiastinale et cervicale extrême. (6) (7)

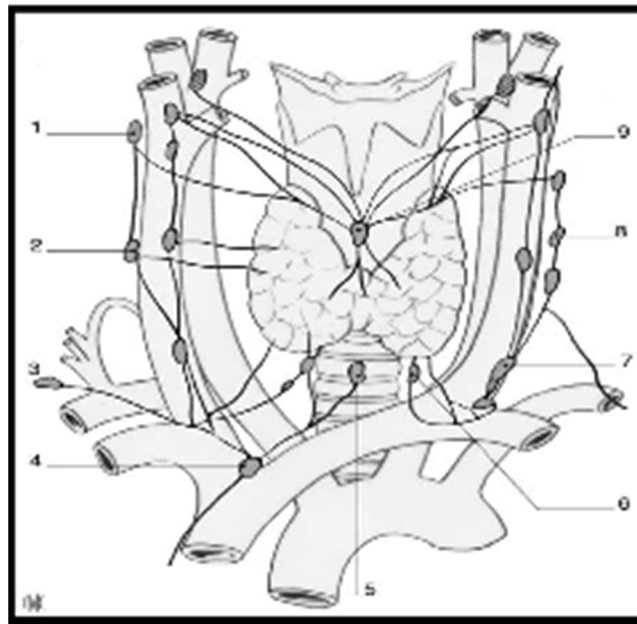


Figure 3 : Schéma des territoires de drainage lymphatique de la glande thyroïde (10)

1. Jugulo-carotidien supérieur ;
2. Jugulo-carotidien moyen ;
3. Sus-claviculaire ;
4. Prétrachéaux sus-isthmiques ;
5. Prétrachéaux sous-isthmiques ;
6. Récurentiel ;
7. Jugulocarotidien inférieur ;
8. Spinal ;
9. Médiastinal antéro-supérieur. (10)

En ce qui concerne la chirurgie, on divise les ganglions lymphatiques sujets aux curages en deux compartiments (figure n° 4) :

- Compartiment central : englobe les ganglions sus- et sous-isthmiques, récurrentiels et médiastinaux supérieurs.
- Compartiment latéral : représenté par les ganglions du triangle lymphatique de Rouvière, , spinaux, jugulocarotidiens et cervicaux transverses.

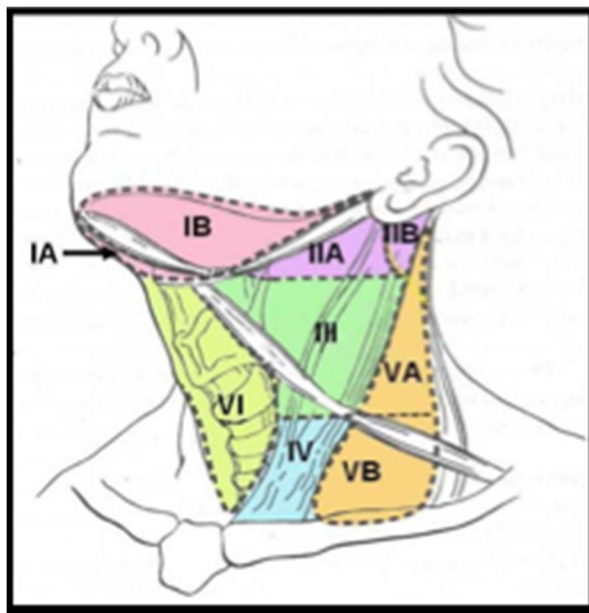


Figure 4 : Classification des compartiments lymphatiques du cou (11)

Groupe I : *groupe IA* (groupe ganglionnaire sous-mental) et *groupe IB* (sous-mandibulaire), **Groupe II :** *groupe IIA* (groupe ganglionnaire jugulaire supérieur, englobant les groupes ganglionnaires sous digastriques) et *groupe IIB* (rétospinal), **Groupe III :** groupe ganglionnaire jugulaire moyen, **Groupe IV :** groupe ganglionnaire jugulaire inférieur, **Groupe V :** groupe ganglionnaire cervical postérieur, englobant *les sous-groupes VA* (spinal postérieur) et *VB* (supraclaviculaire ou cervical transverse) ; ces deux sous-groupes sont séparés l'un de l'autre par le ventre postérieur du muscle omo-hyoïdien. **Groupe VI :** groupe ganglionnaire cervical antérieur (compartiment central), comprenant les ganglions prétrachéaux ,prélaryngés et récurrentiels. (12)

II. Rappel histologique :

La compréhension de l'histologie de la glande thyroïde est importante pour comprendre les différents processus pathologiques qui intéressent la thyroïde, particulièrement en terme de cancer.

Le follicule est l'unité fondamentale de la thyroïde. Il s'agit d'une structure en forme de sphère creuse constituée d'un épithélium uni stratifié qui repose sur une lame conjonctive et délimitant une lumière qui contient quant à elle une substance visqueuse : la colloïde.

Le follicule est constitué de deux types de cellules (figure n° 5) :

- 1- Les cellules folliculaires.
- 2- Les cellules à calcitonine ou cellules C (à l'origine des carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT)). (13)

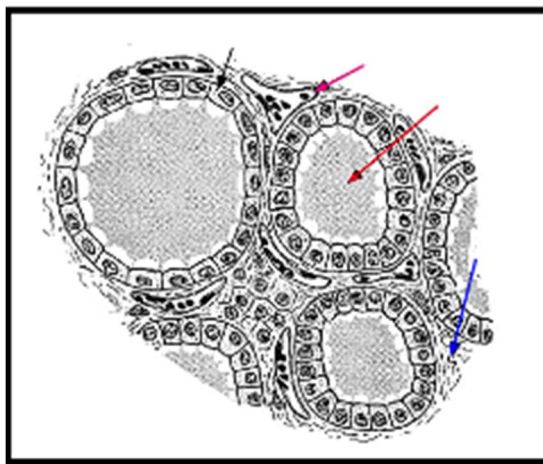


Figure 5 : Schéma montrant d'une coupe histologique de la glande thyroïde (13)

Fleche rouge : la colloïde

Flèche noire : un thyrocyte

Flèche mauve : un capillaire sanguin

Flèche bleue : le stroma conjonctivo-vasculaire

1. La cellule folliculaire :

D'origine endodermique, on peut l'appeler aussi thyrocyte ou cellule vésiculaire. Elle constitue plus de 99,9% du parenchyme thyroïdien total. Elle est à l'origine de la production des hormones thyroïdiennes iodées : triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4). (13)

❖ En microscopie optique :

Les cellules folliculaires présentent des variations de forme et de taille en rapport avec l'activité fonctionnelle de la thyroïde. Le noyau se trouve en position parabasale dans les cellules actives et en position centrale dans les cellules au repos. Il possède un nucléole qui est excentré, ainsi qu'une chromatine finement granuleuse ou en motte et un cytoplasme, légèrement éosinophile.

La cellule folliculaire se caractérise par sa polarité, nettement définie : le pôle apical s'oriente vers la colloïde alors que le pôle basal, qui repose sur la membrane collagène, se retrouve en contact avec le réseau sanguin. (13)

❖ En immunohistochimie :

La colloïde et la cellule folliculaire expriment : la Tg, la T3 et la T4 ainsi que la peroxydase. Elle est aussi immuno-réactive avec la kératine de faible poids moléculaire, l'antigène épithéliale de membrane et occasionnellement la vimentine. On a aussi réussi à mettre en évidence des récepteurs à la progestérone et aux œstrogènes . (13)

❖ En microscopie électronique :

Les cellules folliculaires se disposent en une assise unique autour de la colloïde, reposant par leur pôle basal sur une membrane basale, les séparant du stroma interstitiel. Le pôle apical est tapissé de multiples microvillosités qui

émanent du cytoplasme et plongeant dans la colloïde. Les faces latérales sont munies de desmosomes et de systèmes de jonction qui maintiennent le système de polarité. Le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi, qui sont particulièrement développés, sont caractéristiques de ces cellules. (13)

2. Les cellules C :

Portant aussi le nom cellules interstitielles, cellules claires ou cellules parafolliculaires. Elles constituent moins de 0,1% du parenchyme thyroïdien. Elles tiennent leur origine du corps ultimo branchial d'où elles auraient migrées depuis la crête neurale. Elles se situent préférentiellement à la partie postérolatérale de chaque lobe, à l'union du tiers moyen et du tiers supérieur. (13)

❖ En microscopie optique :

Les cellules C sont difficilement visibles en technique standard : il s'agit d'éléments encore plus volumineux que les cellules folliculaires, et qui comportent un cytoplasme finement granuleux, clair et un noyau ovalaire central. (13)

❖ En immunohistochimie :

Elle permet, d'une part une meilleure visualisation des cellules parafolliculaires, et d'autre part de révéler leurs caractéristiques de cellules neuroendocrines.

A la coloration de Grimélius : les cellules C présentent un caractère argyrophile. En immunohistochimie, les cellules claires sont constamment positives aux marqueurs neuroendocriniens généraux : synaptophysine, chromogranine, neuron-specific-enolase. Par contre, elles sont négatives pour les protéines des neurofilaments. Au niveau fonctionnel, elles sont positives avec les anticorps anticalcitonine. (13)

❖ **En microscopie électronique :**

Toutes les cellules parafolliculaires se situent à l'intérieur du follicule. Les aspects parafolliculaires qu'on observe en microscopie optique sont dus à des incidences de coupe. A l'intérieur du follicule, ces cellules n'arrivent jamais au contact de la colloïde. (13)

III. Rappel physiologique :

Les cellules folliculaires et la colloïde interviennent dans le mécanisme de synthèse de la Tg et des hormones thyroïdiennes, alors que les cellules folliculaires secrètent la calcitonine (CT), hormone qui intervient dans l'homéostasie calcique (14) (15)

1. Hormonosynthèse :

Elle débute par la captation active des ions iodures par les cellules thyroïdiennes. Cette capture se fait grâce à des pompes à iodures, qui arrivent à capter aussi le Technétium 99 métastable (Tc-99m), dont l'intérêt est essentiellement scintigraphique, notamment en scintigraphie thyroïdienne. Après que les ions iodures soient captés, vient la synthèse intracellulaire. Celle-ci débute par l'oxydation des ions iodures en iode organique par les TPO (Thyroperoxydases) (figure n° 6). (16)

En parallèle, se fait la synthèse de la Tg. Ensuite, l'iode organique se fixe sur la Tg pour former des MIT (Monoiodotyrosine : secondaire à la fixation d'une seule molécule d'iode sur les tyrosines) et des DIT (Diiodotyrosine : secondaire à la fixation de 2 molécules d'iode sur les tyrosines). (16)

Puis, le couplage oxydatif des iodes organiques entre eux, sur la Tg, permet de produire la T3 et la T4. Cette Tg iodée est alors conservée dans la colloïde avant de passer dans la cellule thyroïdienne. Dans cette même cellule, elle est hydrolysée en MIT, DIT, T3 et T4. Les T3 et T4 sont secrétées dans le sang, tandis que les MIT et les DIT sont désiodés, permettant le recyclage des iodures. (16)

Une fois dans le sang, la T3 et la T4 sont transportées vers tous les organes périphériques. La T4 est ensuite déiodée en T3 qui est la forme active. En effet, les organes expriment des récepteurs à T3. (16)

Dans le sang, on peut retrouver les hormones thyroïdiennes sous 2 formes : (16)

- ❖ Inactive, liée à des protéines plasmatiques : TBPA (Thyroxin Binding Pré-Albumine), TBG (Thyroxin Binding Globulin), albumine et autres lipoprotéines
- ❖ Active et libre : LT3, LT4 (avec effet sur les organes périphériques).

2. Régulation de l'hormonosynthèse :

Pour maintenir un métabolisme cellulaire normal, il faut qu'il y ait une régulation des taux plasmatique de T3 et T4. C'est l'axe hypothalamo-hypophysaire qui assure essentiellement cette régulation, mais elle peut se faire aussi par la concentration en iodures. (16) (17)

- ❖ Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire : Il existe une double régulation :
 - La TRH (Thyrotropin-releasing hormone), hypothalamique, stimule l'hypophyse pour la sécrétion de TSH, qui exerce à son tour un rétrocontrôle positif ou négatif sur l'hypophyse en fonction de son taux.
 - La TSH joue un rôle sur tous les plans de cette régulation ; notamment en contrôlant la synthèse mais aussi la sécrétion des hormones thyroïdiennes. En plus, elle possède une action d'hypertrophie cellulaire et d'hyperplasie tissulaire au niveau thyroïdien.

Le rétrocontrôle dépend des taux de T3 et T4 : Il est négatif quand elles sont excessivement élevées, diminuant ainsi la TSH et il est positif quand elles sont excessivement basses, augmentant la TSH.

❖ Les iodures à forte concentration :

Certaines prises médicamenteuses telles que la cordarone, le lithium ou l'utilisation de produits de contraste iodés pour la réalisation de scanner, peuvent aboutir à une saturation à l'iode. A forte concentration, les iodures :

- Empêchent la conversion de T4 en T3.
- Empêchent la captation et la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Les mécanismes sus-décrits peuvent entraîner des dysthyroïdies telles que des hypo ou des hyperthyroïdies. (17)

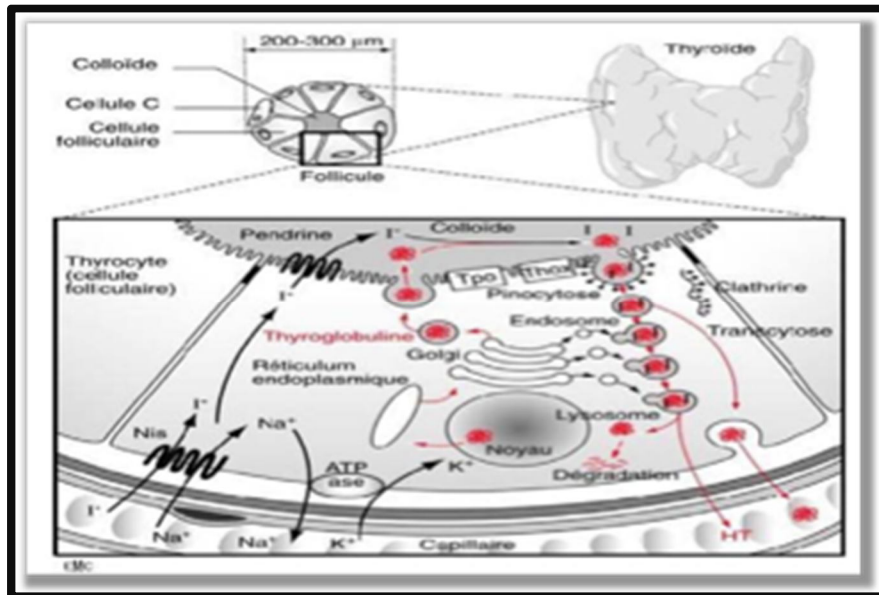


Figure A :

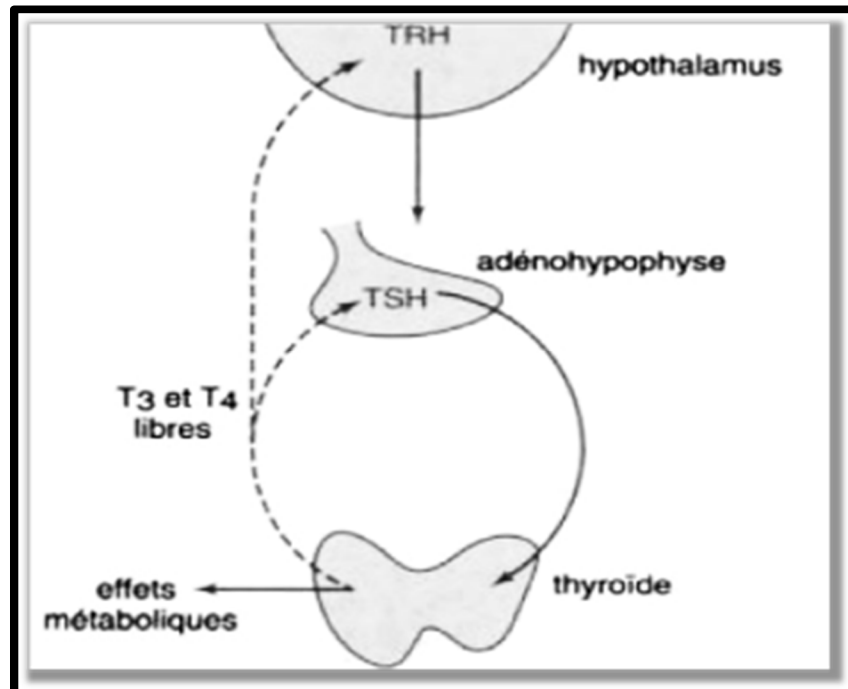


Figure B :

Figure 6 : (A) Biosynthèse des hormones thyroïdiennes ;

(B) Rétro-régulation de la sécrétion thyroïdienne. Les flèches continues expriment une stimulation et les flèches pointillées indiquent une inhibition. (16)

IV. Cancer de la thyroïde :

1. Épidémiologie :

1.1. Fréquence :

Le cancer de la thyroïde est une entité rare et constitue un peu moins de 1% des causes de décès par cancer. Néanmoins, durant ces dernières décennies, son incidence a augmenté régulièrement dans le monde (18) (19). En Europe, on estime l'incidence du cancer thyroïdien à 68 379 par an, avec un total de 3 576 décès qui en découlent annuellement (2). En France, à titre d'exemple, les estimations nationales révèlent un taux d'incidence de 10,4 chez les hommes et de 37,3 pour 100 000 personnes-années chez les femmes (2). Alors qu'au Maroc, on estime l'incidence annuelle des cancers thyroïdiens actuellement à 10,4 pour 100 000 alors qu'elle n'était que de 5,47 pour 100 000 il y a 20 ans (2), ceci s'explique par le développement des outils de dépistage et diagnostiques (cytoponction et échographie) ainsi que le progrès des techniques anatomopathologiques identifiant mieux les micro carcinomes occultes (18) (19).

1.2. Age :

Le cancer de la thyroïde peut apparaître à n'importe quel âge même s'il est plus commun de le rencontrer après 30 ans, il est particulièrement agressif chez les sujets âgés (20). Il se caractérise par un pic de fréquence pour la tranche de 40-60 ans, avec un âge médian au diagnostic de 42,5 ans pour le cancer papillaire de la thyroïde (CPT), et de 48 ans pour le cancer vésiculaire de la thyroïde (CVT) selon l'étude marocaine de Ben Rais et al (19). Dans l'étude genevoise de Triponez et al., l'âge au moment du diagnostic est de 49 ans. (21)

Le cancer de la thyroïde reste cependant rare chez les enfants et les adolescents, voir exceptionnel avant l'âge de 5 ans. (21) (22)

1.3. Sexe

Le sex-ratio femme/homme varie entre 3 et 6 dans la littérature, faisant de la prédilection féminine un classique en terme de cancer thyroïdien (21) (23) (24). On ne connaît pas encore précisément sa pathogénie mais plusieurs études s'accordent sur une implication probable des taux d'œstrogènes circulant dans la pathologie thyroïdienne proliférative (23) (25) (26). Cependant, une grande partie de la littérature s'accorde sur le risque de malignité supérieur chez l'homme (27) (28).

1.4. Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque retenus dans les différentes études épidémiologiques sont les suivants :

- Antécédents d'irradiation cervicale pendant l'enfance ;
- Antécédents personnels et familiaux de maladie thyroïdienne ;
- Les différents facteurs hormonaux et ceux relatifs à la reproduction ;
- L'apport iodé et d'autres facteurs relatifs à l'alimentation ;
- L'association à d'autres maladies thyroïdiennes bénignes

Les radiations ionisantes reçues durant l'enfance sont les seules à constituer un facteur clairement établi dans la survenue du cancer de la thyroïde. (22) (29)

1.4.1. Radiations ionisantes :

L'exposition de la thyroïde aux rayonnements ionisants durant l'enfance est établi comme facteur de risque certain de cancer de la thyroïde mais seulement pour des doses supérieures à 100 milliSieverts et à débit de dose élevé. (30) (31) Il a été prouvé ,grâce à la nette augmentation des cancers de la thyroïde chez les enfants biélorusses et ukrainiens suite à l'accident de Tchernobyl, qu'il existait une radiosensibilité de la glande chez l'enfant de moins de 15 ans. (32) Le temps de latence entre l'exposition aux radiations ionisantes (irradiation à débit de dose élevé) et la survenue d'un cancer de la thyroïde est significatif (aux environs de 10 ans sauf dans la situation de l'accident de Tchernobyl où l'apparition des premiers cas a été rapportée seulement 3 à 4 ans après l'accident) (32)

Le type papillaire représente plus de 95% des cancers radio-induits, avec une évolution naturelle semblable à celle des autres cancers de la thyroïde de même type histologique. (33)

1.4.2. Facteurs familiaux et hérédité :

a. Carcinomes différenciés de la thyroïde :

Le cancer thyroïdien différencié est dans la plupart des cas sporadiques, cependant des formes familiales ont également été décrites, et qui peuvent dans certains cas s'associer à certains syndromes héréditaires ce qui peut multiplier le risque 5 à 10 fois de développer un CPT (13) (23) (3)(tableau I). Ces formes familiales concerneraient 3 à 7 % des patients présentant un CPT (13) (33) et se transmettraient selon un mode autosomique dominant avec pénétrance variable. (34) (35)

Syndrome familial	Manifestations	Tumeur thyroïdienne	Gène/ localisation chromosomique
La polypose adénomateuse familiale	Polypes du colon	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21
Syndrome de Gardner	Polypes, ostéomes, fibromes, lipomes	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21, autres
Maladie de Cowden	Hamartomes, tumeurs du sein	Adénome, goitre, Cancer folliculaire	PTEN/10Q22-23
Complexe de Carney	Taches cutanées, myxomes, Schwannomes, hypercorticisme, Adénome hypophysaire, tumeur testiculaire.	Adénome Cancer thyroïdien folliculaire	2p16, 17q23

Tableau I : Syndromes familiaux et gènes impliqués dans les carcinomes thyroïdiens différenciés (33)

b. Cancer médullaire de la thyroïde (CMT):

Une proportion d'environ 25% des CMT est représentée par des formes familiales qui s'intègrent dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2). Il s'agit d'un groupe de pathologies héréditaires, se caractérisant par un mode de transmission autosomique dominant avec pénétrance complète. Il y a trois variantes phénotypiques de la NEM2, occasionnant différentes formes de cancer : NEM2A, NEM2B et le carcinome médullaire familial isolé (CMFI) (36) (37) :

❖ Le syndrome de Sipple ou NEM2A constitue le type le plus fréquent avec plus de 60% des NEM2, et associe dans certains cas (20-50%) un CMT et un phéochromocytome et dans d'autres cas (5-20%) une hyperparathyroïdie primaire (HPT). Diverses pathologies cutanées sont possibles, notamment dans la partie supérieure du dos et de manière précoce, telles que le lichen amyloïde ou notalgia qui est une zone hyper pigmentée prurigineuse.

❖ Le syndrome de Gormin ou NEM2B, entité moins fréquente, qui constitue un peu moins de 5% des NEM2, associe au CMT ,dans 50% des cas, un phéochromocytome, une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse et une dysmorphie de type Marfan.

❖ Le syndrome de Farndon ou cancer médullaire familial thyroïdien, qui constitue plus de 35% des NEM2, n'est en cause que du CMT.

La quasi-totalité de ces formes se caractérisent par une mutation de l'oncogène RET. (36) (37)

c. Autres :

Les nodules et les cancers thyroïdiens sont favorisés par l'acromégalie, très probablement par le moyen d'une surexposition au IGF-1 (Insuline-like Growth Factor-1) ou GH (Growth Hormone). L'IGF-1 pourrait aussi jouer un rôle chez les personnes non acromégales. (32)

1.4.3. Facteurs hormonaux et de reproduction :

On suspecte les facteurs hormonaux féminins ,depuis plusieurs années déjà, d'avoir un rôle dans le cancer thyroïdien, puisqu'on retrouve une incidence plus élevée de cancer en faveur du sexe féminin. (33) (38) Le nombre d'enfants, ainsi que l'allaitement, pourraient aussi accentuer le risque de cancer thyroïdien (33) (38). Certaines études mettent en cause la ménopause précoce et la ménarche tardive dans le risque de développer un cancer thyroïdien, mais ces résultats ne s'accordent pas avec ceux d'autres études. (29) Certaines associations avec l'âge tardif de la première ou de la dernière grossesse, la présence de fausses couches, d'une ovariectomie ou d'une hystérectomie, une hormonothérapie substitutive ou un traitement contraceptif ont été rapportées. Cependant, les résultats ne sont

pas toujours concordants, s'expliquant par les biais de détection, qui sont associés à une surveillance médicale plus importante à l'occasion de ces événements qui pousseraient à détecter des tumeurs éventuellement latentes. (29) (39)

1.4.4. Apport iodé :

En 1928, Wegelin observait une fréquence plus importante des cancers de la thyroïde au niveau des populations où existait une endémie goitreuse.

Le rôle de l'iode a ainsi été étudié dans le développement des cancers de la thyroïde :

- La carence iodée augmenterait l'incidence des CVT. (33)
- Contrairement à la supplémentation iodée qui jouerait un rôle dans l'augmentation des CPT. (18) (33)

1.4.5. L'association à d'autres pathologies thyroïdiennes bénignes :

a. Goitre et nodule thyroïdien :

Plusieurs études de type cas-témoins ont prouvé un risque plus important de survenue de cancer thyroïdien sur un nodule bénin ou goître. (38) La probabilité de malignité d'un nodule thyroïdien augmente considérablement avec les éléments suivants :

- Antécédents :
 - ❖ Croissance rapide (plus de 50% de changement de volume ou une augmentation de 20% du diamètre des nodules avec une augmentation minimale de deux dimensions ou plus de nodules solides de 2 mm ou de la partie solide de nodules mixtes kystiques-solides) (40)

- ❖ Enrouement dû à une paralysie des cordes vocales
 - ❖ Antécédents de cancer de la thyroïde chez un ou plusieurs parents au premier degré.
 - ❖ Exposition à des rayonnements ionisants (par exemple, rayonnement de faisceau externe)
 - ❖ Hémithyroïdectomie préalable avec découverte d'un cancer de la thyroïde
 - ❖ Âge extrême (c'est-à-dire moins de 15 ans ou plus de 60 ans)
 - ❖ Antécédents de néoplasie endocrinienne multiple (NEM)
 - ❖ Les personnes nées aux Philippines, à Hawaï, en Islande et dans d'autres régions à forte activité volcanique ont un risque accru de cancer de la thyroïde.
- Cliniquement :
 - ❖ Lymphadénopathie cervicale
 - ❖ Nodule ferme, irrégulier et fixe.
 - Paraclinique :
 - ❖ Nodules de plus de 1 cm de diamètre ou lésions plus petites avec des caractéristiques à haut risque.
 - ❖ Invasion tumorale dans les structures adjacentes
 - ❖ Avidité 18FDG (18 FluorDésoxyGlucose) sur la tomographie par émission de positrons (TEP)
 - ❖ Mutation du proto-oncogène RET associée à MEN2 / FMTC
 - ❖ Calcitonine > 100 pg/mL
 - ❖ Résultats échographiques suspects.

Dans une glande par ailleurs normale ou un goitre diffus, les nodules thyroïdiens peuvent être solitaires ou multiples. Parmi les goitres multinodulaires, un nodule peut devenir cliniquement dominant en termes de croissance, de dimension et de caractéristique fonctionnelle. Le risque de malignité est similaire entre les nodules solitaires hypofonctionnels et le goitre multinodulaire. (41) La présence d'une microcalcification à l'échographie évoque une malignité. (42)

b. Thyroïdite d'Hashimoto :

Le lien entre la thyroïdite d'Hashimoto et le cancer de la thyroïde a été prouvé. (43) (44). Un lien a aussi été établi entre le lymphome thyroïdien et la thyroïdite d'Hashimoto (44)

c. Hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie peut se voir lors de la maladie de Basedow, du goitre hétéro-multinodulaire toxique (GHMN) ou de nodule solitaire toxique. La littérature décrit une proportion de 0,5% à 4% de cancers parmi les nodules chauds. (45)

1.4.6. Autres facteurs de risque :

a. Alimentation (29)

Consommer certains aliments peut avoir un rôle dans le cancer de la thyroïde. Voici quelques associations décrites:

b. Poissons et fruits de mer :

La consommation de poissons et de fruits de mer, et ce qui en résulte d'apport en iode, peut jouer un rôle dans la diminution du risque de cancer thyroïdien, particulièrement dans les régions d'endémie goitreuse, comme il a été observé en Suède ou en Italie.

Par contre, dans les régions sans carence iodée, la consommation de poissons ou de fruits de mer pourrait présenter un risque inchangé ou modérément augmenté.

c. Légumes et crucifères :

Consommer des légumes peut avoir un rôle protecteur dans le cancer thyroïdien, comme dans plusieurs cancers. Les crucifères (comme les brocolis, les choux etc...) ont un rôle particulier, puisqu'ils sont constitués d'éléments intervenant dans le métabolisme thyroïdien. Consommer, donc, des crucifères pourrait avoir un rôle protecteur, comme il a été démontré dans certaines études.

d. Autres aliments, alcool :

Il a été rapporté un effet protecteur modéré relatif à la consommation de fruits et d'alcool. Cependant, aucun de ces éléments n'a fait l'objet d'un consensus.

- **Médicaments (29)**

La griséofulvine, le phénobarbital et la spirinolactone ont notamment été suspectés d'avoir un rôle éventuel dans l'apparition de cancers thyroïdiens.

- **Carence en vitamine D :**

Un taux sérique bas du 25-hydroxyvitamine D pourrait avoir un rôle dans le cancer thyroïdien, selon une méta-analyse récente. (46) Davis (47) a observé que la vitamine D, ainsi que ses métabolites : les 25 et 1,25- hydroxyvitamine D, ainsi que le récepteur de la vitamine D (VDR) seraient associés à l'apparition, le développement et le pronostic des tumeurs. Cependant, le rôle que pourrait jouer la carence en vitamine D dans la genèse de certains cancers est encore controversé.

D'autres facteurs de risque tels que l'obésité (48), l'insulino-résistance (49) peuvent s'associer au cancer thyroïdien. (46)

2. Anatomopathologie :

En ce qui concerne l'histologie, parmi les classifications des tumeurs thyroïdiennes, deux sont le plus souvent mises en œuvre par les pathologistes : la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (World Health Organization (WHO)) dans son édition finale de 1988 et l'Atlas de l'armée américaine ou AFIP (édition de 1991).

La classification générale des tumeurs malignes thyroïdiennes est résumée dans le tableau II. On distingue :

- ❖ les CPT et les CVT (ou folliculaires pour les auteurs anglais et nord-américains) dérivés des thyrocytes ;
- ❖ les CMT provenant des cellules C, et qui sont héréditaires dans 25 % des cas,
- ❖ Les modifications diagnostiques entraînées par la classification OMS des tumeurs thyroïdiennes de 1988 sont les suivantes :
 - En ce qui concerne le CPT : il a été convenu que leur diagnostic ne pouvait pas se baser uniquement sur la présence de papilles, et devrait aussi prendre en considération les caractéristiques nucléaires. L'observation du noyau des CPT peut être suffisante à leur diagnostic même si la tumeur ne présente quasi-exclusivement que des vésicules. La notion de « cancer mixte » a disparu au profit des CPT. Un surdiagnostic des CPT a été observé ces dernières années en raison de cette nouvelle définition. Ils sont généralement de bon pronostic et ont

une prédilection chez le sujet jeune. Ils diffusent généralement par voie lymphatique avec un fréquent envahissement ganglionnaire;

- En ce qui concerne le CVT : la notion de grade de différenciation a disparu au profit de la notion d'invasivité : cancer à invasion minime, soit encapsulé, versus cancer invasif. Il n'y a pas de rubrique spécifique pour les cancers à cellules oxyphiles apparentés, selon les caractéristiques de leur noyaux, soit au CPT, soit au CVT. Les CVT seraient en baisse relative et représenteraient moins de 10% des cas. Ils diffusent fréquemment par voie hématogène (métastases osseuses et pulmonaires). Leur pronostic est moins bon que celui des CPT;
- En ce qui concerne les cancers anaplasiques ou carcinomes indifférenciés : ils sont beaucoup moins fréquents (seulement 5% des cancers de la thyroïde). Cependant, leur pronostic est effroyable ;
- En ce qui concerne les cancers peu différenciés : ce sont des cancers provenant des cellules vésiculaires de la thyroïde dont le comportement évolutif est intermédiaire entre celui des carcinomes indifférenciés et celui des carcinomes différenciés. De définition controversée, ils concernent un petit nombre de patients et sont plus agressifs.

Les tumeurs malignes non épithéliales constituent le dernier groupe, caractérisées par leur rareté (métastases intrathyroïdiennes et lymphomes). Finalement, quelques rares cas comme les carcinomes mucoépidermoïdes, les tumeurs mucineuses, et les exceptionnels cas de Castle et de Settle (33)

<p>Tumeurs malignes primitives épithéliales</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Carcinome papillaire</i> - variantes : vésiculaire, macrovésiculaire, cellules hautes, oncocytique, à cellules claires, pseudowarthin, sclérosant diffus, à cellules cylindriques, forme solide, forme cribriforme - autres variantes : à contingent insulaire, à composante épidermoïde et mucoépidermoïde, à cellules géantes et fusiformes, associé à un carcinome médullaire - <i>Carcinome vésiculaire</i> - à invasion minimale, invasif, à cellules oxyphiles, à cellules claires - <i>Carcinome peu différencié</i> - variantes : de novo, avec carcinome papillaire, avec carcinome vésiculaire - <i>Carcinome indifférencié</i> - <i>Carcinome médullaire (à cellules C)</i> <p>Tumeurs malignes primitives non épithéliales</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Lymphomes malins</i> - <i>Tumeurs diverses</i> : carcinome mucoépidermoïde, mucineux, mucoépidermoïde sclérosant, avec éosinophilie, tumeurs thymiques ou des dérivés des poches branchiales, tumeur de Settle, Castle, tératomes primitifs thyroïdiens, angiosarcome, tumeurs des nerfs périphériques, histiocytose X, maladie de Dorfman-Rosaï, tumeurs fibreuses solitaires - <i>Métastases</i>

Tableau II : Classification générale des tumeurs malignes de la thyroïde (33)

2.1. Apport de la biologie moléculaire :

La présence de difficultés diagnostiques a poussé à la recherche d'aides au diagnostic dans les différents domaines de la biologie moléculaire et de l'immunohistochimie.

Dans le domaine de l'immunohistochimie, plusieurs candidats ont été proposés pour confirmer soit un diagnostic de malignité (perte d'immunoréactivité de la TPO, expression de peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma, de galectine 3, de ret, etc...), soit un diagnostic orientant vers une tumeur agressive (expression de p53, perte d'expression bcl2, hausse de l'indice de prolifération...), soit un diagnostic d'efficacité

thérapeutique potentielle (perte d'expression de récepteurs à l'acide rétinoïque, expression du transporteur de l'iodure), ...Plusieurs de ces marqueurs ont été expérimentés dans différents tests, mais leurs résultats se sont avérés décevants.

Dans le domaine de la biologie moléculaire, on est en train de découvrir le rôle des réarrangements du gène *ret* qui pourraient être impliqués dans une grande partie des CPT radio-induits et d'un moindre degré dans les autres CPT. (50) La mutation du gène *BRAF*, de découverte récente, et qui est rencontrée exclusivement dans les CPT et dans certains types peu différenciés à l'exclusion des adénomes vésiculaires et des CVT, semble dégager de nouvelles perspectives, comme c'est le cas pour les réarrangements *PAX8* *PPAR* gamma dans les CVT ou pour certaines mutations de *RAS* tant dans les cancers vésiculaires que papillaires et dans les cancers peu différenciés. (33)

Gènes	Type d'anomalie	Fréquence
<i>Carcinomes papillaires</i>		
<i>RET/PTC</i>	Réarrangement	Adulte 20-30 %, Enfant 50-60 % , RI : 50-80 %
<i>TRK</i>	Réarrangement	10 % (<i>TRK/TPM3, TPR, TGF</i>)
<i>RAS</i>	Mutation ponctuelle	10-15 % (le plus souvent N-Ras codon 61)
<i>BRAF</i>	Mutation ponctuelle	36 % des formes d'architecture papillaire
<i>CTNNB1</i> (gène codant pour la bêta-caténine)	Mutation	
APC mutation (forme cribriforme des papillaires)		
<i>Carcinomes vésiculaires</i>		
<i>PAX-8/PPAR</i> gamma	Réarrangement	25-50 % et également dans certains adénomes
<i>RAS</i> (N-et H-RAS codon 61)	Mutations	20-50 %
par CGH : autres anomalies constatées : Chromosomes 2, 3p, 6, 7q, 8, 9, 10q, 11, 17p, 22. Dérégulation p53, PTEN, bêta-caténine serait impliqué dans la dédifférenciation		
<i>Carcinomes peu différenciés</i>		
(N-et H-RAS codon 61)	Mutation	50 %
<i>CTNNB1</i>	Mutation	0-30 %
CGH : hybridation génomique comparative.		

Tableau III : Gènes impliqués dans les tumeurs thyroïdiennes : (33)

2.2. Tumeurs malignes épithéliales :

❖ Carcinome papillaire :

Le CPT est « une tumeur épithéliale maligne, de souche vésiculaire, formée de formations papillaires et vésiculaires et qui comporte des « modifications du noyau caractéristiques (les noyaux sont caractéristiques quelle que soit l'architecture de la tumeur. Ils présentent des contours sinueux, un aspect irrégulier, des bords qui ne sont pas ronds. Ces noyaux sont fendus en « grains de café », et s'empilent en « tuiles de toit ». Fréquemment vitreux en leur centre, ils sont dits en « verre dépoli » (Figure 7). D'autres, moins caractéristiques, peuvent présenter une inclusion ronde correspondant à une invagination cytoplasmique intranucléaire. Il y a de nombreuses variantes de ces noyaux et cela pose des problèmes diagnostiques quand ces modifications nucléaires sont retrouvées dans des lésions d'architecture exclusivement vésiculaires de « tumeur différenciée de potentiel de malignité incertain (noyau en verre dépoli) ». Il est fréquemment invasif, sans encapsulation circonscrite, et comporte un stroma fibreux souvent abondant. La présence de petites calcifications feuilletées stromales (psammomes ou calcosphérites) serait inconstante. La tumeur posséderait un fort tropisme pour les lymphatiques. Les invasions vasculaires sanguines sont particulièrement inconstantes. Une série de variantes a été individualisée. Elles sont répertoriées dans le Tableau II. Nous insisterons sur quelques-unes d'entre elles. (33)

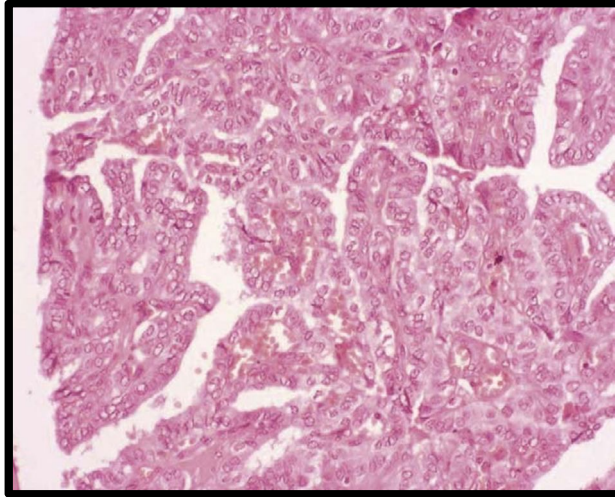


Figure 7 : Aspect microscopique du carcinome papillaire (33)

- **Carcinome papillaire à forme macrovésiculaire**

Cette variante du CPT est de diagnostic difficile, particulièrement dans sa forme encapsulée, en raison de sa ressemblance avec un adénome colloïde qui aurait des noyaux particuliers. (51)

- **Carcinome papillaire à cellules hautes**

Ces cancers se caractérisent par des cellules plus hautes que larges (52), par un pronostic moins bon et constitueraient environ 10% des CPT. Le cytoplasme cellulaire a une couleur rose pâle un peu dépoli et présente, en microscopie électronique, des nombreuses mitochondries.

- **Carcinome papillaire sclérosant diffus**

Le carcinome papillaire sclérosant diffus (CPSD) s'étendrait généralement à la totalité d'un lobe thyroïdien ou plus, avec de fréquentes métastases ganglionnaires d'emblée ainsi que des anticorps antithyroïdiens circulants qui le confondent, à tort, pour une thyroïdite de d'Hashimoto. Les métastases pulmonaires d'emblée ne sont pas inhabituelles. La présence d'une réaction

lymphocytaire et fibreuse le long de la tumeur est caractéristique ainsi que les foyers de métaplasie malpighienne et l'existence de nombreux psammomes. Il survient fréquemment chez les sujets jeunes et représenterait presque 9 % des CPT de l'enfant toutes formes confondues. (52)

- **Carcinome papillaire à forme purement vésiculaire**

La tumeur n'est constituée que de vésicules. Elle peut s'avérer être très adénomorphe, particulièrement si elle est encapsulée, mais les noyaux sont ceux des CPT. Son comportement est celui d'un CPT. Le diagnostic peut s'avérer compliqué avec certains cancers vésiculaires ou certains adénomes vésiculaires, particulièrement dans les formes encapsulées. (53)

- **Formes solides des carcinomes papillaires de l'enfant**

Les CPT de l'enfant (52) (54) (55) (apparus avant ou après l'accident de Tchernobyl), observés chez de jeunes enfants, peuvent se présenter sous forme de tumeurs solides répartis en îlots pleins ou cribriformes. Ils sont confondus dans certains cas, à tort, pour des cancers peu différenciés. (31)

- **Carcinomes papillaires associés à des secteurs de type insulaire**

Le carcinome insulaire n'est pas fréquemment pur et est de mauvais pronostic. Il s'associe souvent à des foyers de CPT dans 25 à 60 % des cas ou des foyers de CVT dans 25 à 68 % des cas. (54)

- **Carcinomes papillaires à cellules oxyphiles**

Ils sont rares et leur présence doit faire éliminer un adénome à cellules oxyphiles qui présente des macropapilles et de fausses calcosphérites par condensation de la colloïde. Le diagnostic peut s'avérer aisé avec certains carcinomes papillaires à cellules hautes. (53)

- **Carcinomes à cellules « en clou de tapissier » (« Hobnail cells »)**

La variante en clou de tapissier du CPT est une variante histologique nouvellement introduite dans la 4^{ème} édition de la classification de l’OMS et proposée en tant qu’une entité rare et très agressive du CPT. Elle est caractérisée par des structures papillaires complexes avec un noyau fibrovasculaire et des structures micro papillaires dépourvues de noyau fibrovasculaire avec présence de nécroses et de mitoses. Ces structures papillaires sont recouvertes de cellules folliculaires contenant un cytoplasme volumineux éosinophile et des gros noyaux situés apicalement (cloutés, larmes ou comètes) résultant de la perte de polarité cellulaire et de cohésion. (56)

- **NIFTP (Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features)**

NIFTP est un nouveau nom pour une tumeur thyroïdienne à très faible risque, anciennement connue sous le nom de variante folliculaire non invasive encapsulée du carcinome papillaire de la thyroïde. Bien que les cellules d’un NIFTP ait des caractéristiques qui ressemblent au carcinome papillaire , cette seule constatation ne signifie pas que les NIFTP sont malins. Vu que les tumeurs NIFTP ne sont pas invasives et sont contenues dans la capsule tumorale, elles présentent un risque extrêmement faible de récurrence ou de propagation de la tumeur (métastases).

Pour un diagnostic correct, les tumeurs NIFTP doivent répondre à des critères stricts – tous liés à l’apparence de la tumeur au microscope. Les principaux sont les suivants :

1. La tumeur peut ne pas montrer de signe d'invasion. Cela signifie que la tumeur ne peut pas pénétrer dans sa capsule, le vaisseau sanguin ou les canaux lymphatiques dans la tumeur ou thyroïde.
2. La tumeur doit avoir un schéma de croissance «folliculaire».
3. La capsule tumorale entière doit être examinée par le pathologiste.
4. La tumeur ne peut pas avoir de nécrose ou une augmentation du taux mitotique.
5. La tumeur doit avoir une apparence papillaire nulle ou minimale (<1%) et ne peut pas avoir l'apparence d'autres variantes du cancer de la thyroïde (certains exemples incluent le type insulaire, oncocytaire, à cellules hautes, à cellules cylindriques, sclérosant diffus) (57)

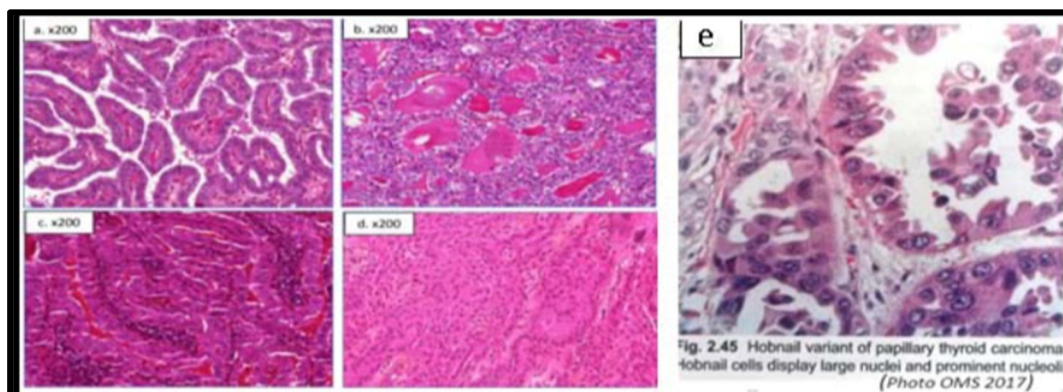


Figure 8 : Diverses variantes de CPT: a. Variante classique ; b. Variante vésiculaire ; c. Variante oxyphile à stroma lymphoïde pseudo-Warthin ; d. Variante solide ; e. Carcinome à cellules « en clou de tapissier ». (58) (59)

❖ Carcinome vésiculaire :

Défini comme une « tumeur épithéliale maligne, à l'évidence de souche vésiculaire et qui ne présente pas les caractéristiques diagnostiques des CPT », ce type de cancer peut se confondre avec une thyroïde normale. Les anomalies cytologiques sont variables, les architectures polymorphes et les mitoses absentes ou présentes. C'est l'invasion capsulaire et/ou vasculaire qui peut affirmer la malignité ; aucun autre critère ne peut affirmer à lui seul le caractère malin.

Il existe deux types de CVT dont les pronostics diffèrent : les CVT dits à « à invasion minimale », appelés aussi encapsulés, et les CVT manifestement invasifs (Figure 9) :

- le CVT à invasion minimale peut se confondre avec un adénome vésiculaire. Il en est différent par l'existence d'invasion capsulaire et/ou vasculaire manifestes. (60) En présence d'invasion douteuse, on peut classer la lésion comme adénome atypique, particulièrement si la lésion mesure moins de 3,5 cm. Actuellement, il est recommandé de considérer ces lésions comme tumeurs vésiculaires de potentiel de malignité indéterminé;

- le CVT manifestement invasif : son caractère malin ne fait aucun doute. La tumeur occasionnellement encapsulée de façon partielle s'avère être en général très extensive dans le tissu de la thyroïde adjacente. Les invasions vasculaires sont nombreuses.

Il y a différentes variantes de CVT :

▪ Cancer vésiculaire à cellules oxyphiles

Il se constitue, dans plus de 75%, de cellules oxyphiles (ou cellules éosinophiles, oncocytaires ou précédemment appelées, à tort, cellules de Hürthle). La malignité est affirmée seulement par la présence d'invasion capsulaire et/ou vasculaire. On peut retrouver des formes à invasion minime et des formes invasives.

▪ Cancer vésiculaire à cellules claires

C'est une entité particulièrement rare. Un adénome parathyroïdien, une extension exceptionnelle d'un cancer parathyroïdien, voir une métastase d'un cancer rénal sont à éliminer en premier lieu. La tumeur primitive thyroïdienne est à valider par un immunomarquage positif à la Tg. (60)

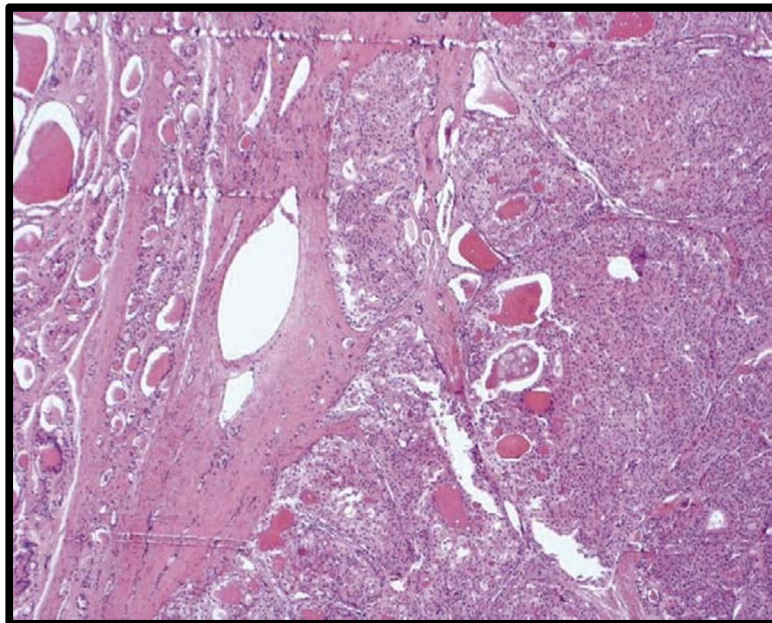


Figure 9 : Aspect microscopique d'un CVT invasif. (33)

❖ **Cancers peu différenciés :**

Cette rare entité constituerait 1,2% des CPT et 4,4% des CVT. Il existe une difficulté diagnostique concernant ce type de cancer thyroïdien lié à son association fréquente à un contingent plus différencié de type CVT ou CPT et au polymorphisme de ses formes. Cette entité constitue un large spectre de lésions qui englobe aussi bien les CPT à cellules hautes ou cylindriques que des CPT à forme massive ou trabéculaire et, sur le versant des CVT, les carcinomes insulaires et certaines formes solides de CVT. (33)

❖ **Cancer anaplasique**

Le cancer thyroïdien anaplasique est un cancer particulièrement agressif. Il existe sous 2 formes : soit partiellement indifférencié soit totalement, mais dans tous les cas il comporte une différenciation épithéliale qu'on peut mettre en évidence dans certains cas seulement par immunohistochimie ou techniques ultrastructurales. Il porte le nom aussi de cancer pléiomorphe, sarcomatoïde, métaplasique ou carcinosarcome.

Ces tumeurs se caractérisent par une invasion massive, mesurant plus de 5 cm de grand axe, occupant en grande partie le tissu thyroïdien, occasionnant une rupture de la capsule de la thyroïdienne et une extension dans les tissus périthyroïdiens (Figure 10). L'ensemble de ces aspects comporte une activité mitotique élevée, des foyers de nécrose étendue et sont massivement invasifs, s'étendant dans le tissu adipeux et le tissu musculaire squelettique avec parfois atteinte du revêtement cutané. Les atypies cytologiques sont importantes. La tumeur se caractérise par sa riche vascularisation. Le stroma peut être myxoïde ou inflammatoire. Les embolus carcinomateux sont fréquents. Il peut s'y associer des secteurs à inflexion épidermoïde, des cellules géantes d'allure

ostéoclastique dans plus de 10 % des cas ou des foyers d'aspect sarcomateux tels que fibrosarcome, histiocytofibrosarcome, ostéosarcome, chondrosarcome, dans moins de 5 % des cas pour ces deux derniers (Rosai), léiomyosarcome, rhabdomyosarcome, hémangiopéricytome malin et hémangioendothéliome malin. Si les fragments tumoraux transmis au pathologiste sont suffisants, il pourra être constaté la coexistence de secteurs totalement indifférenciés avec des secteurs différenciés de type vésiculaire et/ou papillaire.

Les carcinomes indifférenciés primitifs thyroïdiens expriment la protéine p53 dans environ la moitié des cas et bcl2 dans moins de un cinquième des cas. (61)

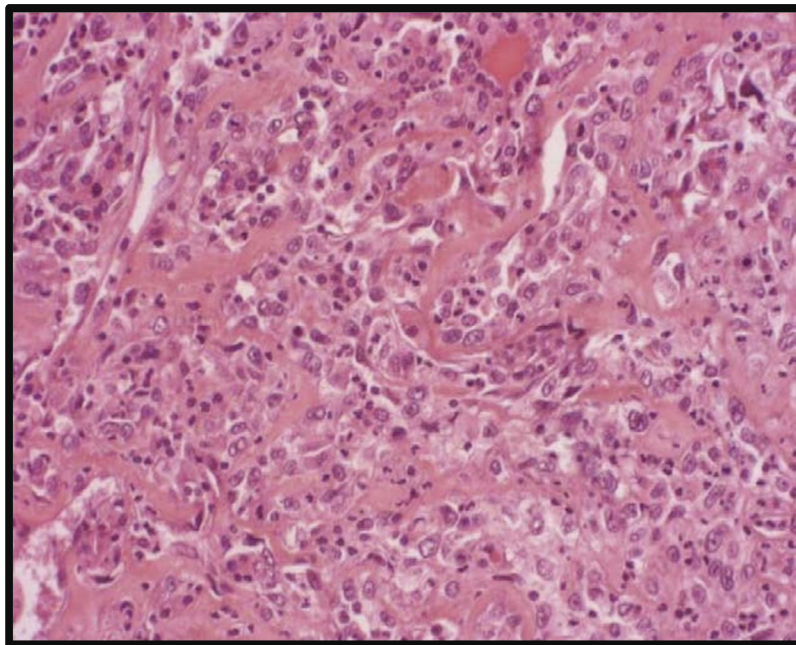


Figure 10 : Aspect microscopique du cancer anaplasique thyroïdien

2.3. Tumeurs malignes non épithéliales :

❖ Lymphome :

Il convient de différencier entre les lymphomes primitifs de la thyroïde des infiltrations leucémiques ou lymphomateuses, faisant partie d'une maladie générale. Le lymphome primitif thyroïdien est une tumeur maligne qui se constitue de cellules lymphoïdes occasionnant un envahissement thyroïdien quand ce siège est prédominant ou exclusif. Les lymphomes constituent entre 1 à 8% des tumeurs malignes de la thyroïde et 2,5 à 7% (62) des lymphomes extraganglionnaires. (63)

❖ Métastases intrathyroïdiennes :

Les cancers mammaire, rénal, pulmonaire, colique et les mélanomes peuvent possiblement donner des métastases intrathyroïdiennes. Leur mode d'apparition le plus fréquent est représenté par le nodule thyroïdien et peut poser un problème lors du diagnostic quand le primitif est inconnu. La cytoponction permet en général le diagnostic, même si la chirurgie est fréquemment effectuée. L'immunohistochimie peut aider au diagnostic, qui peut parfois s'avérer difficile : négativité au marquage avec les anticorps anti-Tg et anti-CT. Ces métastases sont de mauvais pronostic. (33)

❖ Tumeurs rares :

Les fibrosarcomes primitifs thyroïdiens, les tératomes et les angiosarcomes thyroïdiens sont très rares. (33)

3. Circonstances de découverte :

3.1. Nodule :

Le nodule thyroïdien est le mode de présentation le plus fréquent du cancer thyroïdien. Les nodules de la thyroïde se caractérisent par leur fréquence élevée. On peut les détecter cliniquement chez environ 4 à 7% de la population générale. (64) L'échographie permet la détection chez un plus grand nombre de patients, avec un total d'environ 20 à 40% des femmes de plus de 50 ans. Ces nodules sont rarement malins. En se basant sur les séries, 5 à 10% des nodules sont malins. Ils sont peu fréquemment isolés et rentrent dans le cadre d'un goitre multinodulaire, le plus souvent. On admet que le risque de présenter un cancer devant un nodule isolé est le même qu'en cas de nodule prédominant au sein d'un goitre multinodulaire. La rareté des cancers et la fréquence des nodules fait qu'il soit indispensable de disposer d'un examen à la fois discriminant et sensible permettant de faire la part entre nodule bénin et malin. L'échographie est l'examen de choix puisqu'elle possède une bonne sensibilité en faveur de la malignité. Si un nodule est solide, hypoéchogène, à contours peu nets, avec présence de microcalcifications et d'une vascularisation mixte alors il est évocateur d'un CPT (Figure 11). La cytoponction à l'aiguille fine (FNA) constitue l'examen le plus sensible pour objectiver la nature maligne d'un nodule ponctionné. (65)

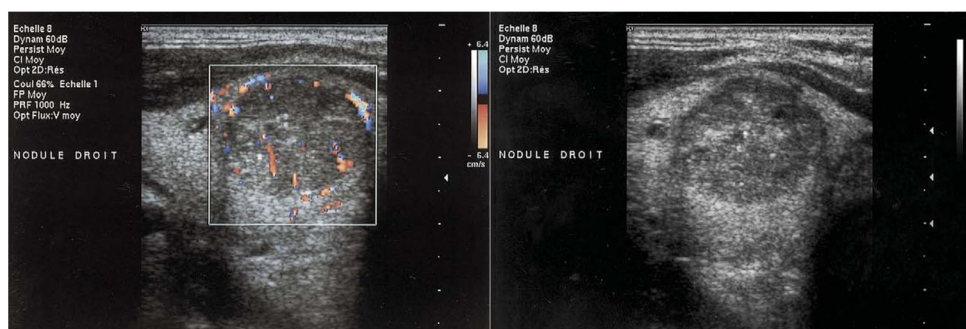


Figure 11 : Aspect échographique d'un CPT. (33)

3.2. Adénopathie cervicale :

L'adénopathie (ADP) cervicale constitue l'un des modes de révélation des cancers thyroïdiens. Il s'agit fréquemment du CPT du sujet jeune avec métastases ganglionnaires, fréquemment jugulocarotidiennes, qui sont en général palpables et bien interprétées en échographie (Figure 12).



Figure 12 : Aspect échographique d'une ADP métastatique d'un CPT (33)

3.3. Métastases à distance :

Les métastases à distance peuvent révéler un cancer thyroïdien. Il s'agit fréquemment de métastases osseuses ou pulmonaires, rarement cérébrales. (66) L'interprétation histologique de la métastase peut s'avérer difficile. L'immunohistochimie peut être d'une grande aide. La présence d'anticorps anti-Tg à l'immunomarquage permet de confirmer la présence d'un cancer de la thyroïde primitif et de prévoir une thyroïdectomie d'emblée. (33)

3.4. Découverte fortuite sur pièce de thyroïdectomie :

Cette situation est de plus en plus fréquente. Par exemple, on opère un patient pour un nodule prédominant et volumineux, très probablement suspect en cytologie, se révélant bénin par la suite et le cancer est découvert de façon fortuite dans le même lobe ou le lobe controlatéral, grâce à l'examen histologique systématique de la pièce opératoire. Depuis deux décennies, deux facteurs principaux jouent un rôle dans la hausse de la découverte de microcancers de la thyroïde :

- la réalisation, de plus en plus fréquente, de thyroïdectomies totales par rapport aux chirurgies partielles ;
- le progrès considérable des pratiques anatomopathologiques avec un nombre plus augmenté de coupes soumises à l'analyse occasionnant des diagnostics de microcancers de plus en plus fréquents. (67)

4. Traitement :

La progression lente de la pathologie thyroïdienne néoplasique dans la grande partie des cas fait qu'il soit impossible de mettre au point des études prospectives contrôlées et randomisées, permettant de mettre au point un schéma thérapeutique indiscutable. Par contre, des études rétrospectives sur un grand nombre de patient ont permis de répondre à un certain nombre de questions. Initialement, le traitement du cancer thyroïdien comprend en premier lieu la chirurgie, suivie généralement d'un traitement par l'iode radioactif dont nous préciserons les indications (patients à haut risque. Le patient doit être informé au préalable des risques encourus lors de la chirurgie et de ses effets secondaires,

ainsi du fait qu'une hormonothérapie substitutive par hormones thyroïdiennes à vie soit indispensable à vie.

Selon les données épidémiologiques actuelles, le profil du cancer de la thyroïde a changé en faveur des microcancers. (67) La stratégie thérapeutique doit donc s'adapter à cette nouvelle présentation clinique en offrant la prise en charge la plus efficace et la moins agressive possible. (33)

4.1. Traitement chirurgical :

Réalisée par un chirurgien d'expérience afin d'en diminuer les risques, la chirurgie de la thyroïde comprend généralement un geste sur la thyroïde associé à un geste sur les aires ganglionnaires. Les données des examens préopératoires (Nodules bilatéraux, ADP à l'échographie), les constatations peropératoires macroscopiques (extension loco-régionale) ainsi que le résultat de l'examen extemporané sont autant de données qui rentrent dans la prise de décision de l'étendue de la chirurgie. La thyroïdectomie totale ou quasi-totale est un facteur de bon pronostic. (68)

4.1.1. Chirurgie de la thyroïde :

La lobectomie partielle et l'énucléation ont été abandonnées car elles présentent une diminution significative de la survie avec un risque de récurrence locale.

❖ Lobo-isthmectomie

La lobo-isthmectomie ou lobectomie avec examen extemporané représente la prise en charge chirurgicale minimale initiale quand il n'y a pas une atteinte nodulaire controlatérale. La voie d'abord est volontiers une cervicotomie basse horizontale, modérément arciforme. On aborde la loge thyroïdienne par la ligne

médiane. La lobectomie de la thyroïde inclut une ligature du pédicule supérieur, au ras de la thyroïde, avec préservation de la parathyroïde, sa vascularisation et la branche externe du nerf laryngé supérieur. Ensuite, on se porte à la face externe du lobe et son pôle inférieur où l'on retrouve le nerf récurrent qui présente un trajet constant à gauche dans l'angle trachéo-oesophagien ; à droite, son trajet est relativement plus externe, et dans moins de 1% de cas à peu près, il présente un trajet non récurrent, issu directement du nerf vague, sans réaliser sa boucle sous les vaisseaux sous-claviers. Il est impératif de reconnaître et de suivre le nerf récurrent sur tout son trajet cervical. Il est obligatoire de le manipuler de manière douce pour éviter tout risque de dévascularisation. On ne peut le sectionner quand dans un seul cas : lorsqu'il est envahi par le cancer avec paralysie de la corde vocale homolatérale et dysphonie en préopératoire.

❖ **Geste sur le lobe thyroïdien controlatéral**

Dans le cas où l'examen extemporané conclut à la malignité, la grande partie de la littérature propose une totalisation de la thyroïdectomie, soit totale (enlevant tout le tissu thyroïdien visible macroscopiquement), soit quasi-totale (ne laissant qu'un très petit moignon parenchymateux postérieur, de 2 à 3 g, qui reste au contact des parathyroïdes et du nerf récurrent). (69) (70) Certains auteurs ne proposent un élargissement de l'excision à l'autre lobe que dans les tumeurs volumineuses (>1,5cm) ou chez les sujets à haut risque (<16 ou >40 ans). (71) (72)

❖ **Thyroïdectomie totale ou quasi-totale d'emblée**

On effectue la thyroïdectomie totale ou quasi-totale d'emblée dans trois cas :

- Si l'examen extemporané est en faveur de la malignité, on complète alors le geste chirurgical dans le même temps opératoire ;
- Si le patient est opéré pour goitre multinodulaire avec nodules bilatéraux ;
- lorsqu'il s'agit d'un CMT (thyro-calcitonine plasmatique élevée).

Dans le cas où la cytoponction préopératoire du nodule est en faveur de la malignité, on peut toujours se permettre de ne pas réaliser initialement une thyroïdectomie totale et de se baser sur le résultat de l'examen extemporané pour réaliser une totalisation chirurgicale dans le même temps opératoire. Il est à noter que les performances de l'examen extemporané sont médiocres, surtout dans lésions folliculaires équivoques ; seul l'examen histologique après inclusion permet de trancher obligeant donc à une réintervention.

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

- une morbidité faible dans des mains expertes ;
- un taux de récidives locales plus faible ; (69) (73) (74)
- Pour les cancers de taille supérieure à 1,5cm, une meilleure survie a été démontrée ; (73) (75)
- La multifocalité des cancers est fréquente (20 à 80%). Ce geste permet l'éradication de ces foyers, souvent microscopiques, diminuant alors le risque de récurrence d'un facteur 4 par rapport à une lobectomie ; (76) (77)
- la totalisation par le radio-iodé possible permet une scintigraphie sur dose thérapeutique ;

- un suivi fiable grâce au dosage de la Tg plus sensible quand la thyroïdectomie a été totale, permettant de faciliter le diagnostic de métastase ou de récurrence au cours du suivi.

En conclusion, la lobectomie peut être acceptée chez des patients à faible risque : cancer < 1 cm unifocal, bien limité sans métastase ganglionnaire et qui peut bénéficier d'une surveillance par échographie pouvant être rigoureuse. On recommande la thyroïdectomie quasi-totale ou totale pour tout cancer supérieur ou égal à 1 cm ou les microcancers avec multifocalité et/ou métastases ganglionnaires et/ou atteinte extracapsulaire thyroïdienne. (33)

4.1.2. Chirurgie ganglionnaire :

L'indication du curage ganglionnaire et son étendue sont sujets à polémiques. Quand il s'agit d'un curage jugulocarotidien qui est réalisé, celui-ci doit être conservateur, c'est-à-dire respecter les nerfs pneumogastrique et spinal, la veine jugulaire interne et le muscle sterno-cléido-mastoïdien. Dans la plupart des cas, il peut être réalisé par la cervicotomie horizontale, qui est pratiquée pour la résection thyroïdienne. Rarement, il s'avère nécessaire d'étendre l'incision en direction de la mastoïde, vers le haut. Ce geste ne doit être réalisé que s'il existe des ADPs tumorales sous-angulomaxillaires.

Certains auteurs proposent un curage ganglionnaire central systématique, en partant du principe que les ganglions prétrachéaux et récurrentiels sont les premiers envahis (71) . Ils y associent un curage homolatéral de la partie basse de la chaîne jugulocarotidienne et des ganglions sus-claviculaires. Les arguments en faveur sont :

- L'envahissement ganglionnaire fréquent , dans plus de 35 à 65 % des CPT ;
- La détection difficile des métastases ganglionnaires dans le compartiment central ;
- Si cela s'avère nécessaire, ce compartiment peut être difficile à réopérer.

Par contre, plusieurs arguments seraient en faveur d'un curage ganglionnaire moins systématique et surtout moins étendu. Le premier est que les premiers ganglions envahis seraient probablement ceux de la chaîne jugulocarotidienne et les ganglions prétrachéaux. (76) Il serait donc inutile de réaliser un curage systématique des ganglions latérotrachéaux qui s'accompagne d'une augmentation de la morbidité par atteinte parathyroïdienne et récurrentielle. A ce niveau, on peut réaliser l'exérèse des ganglions macroscopiquement métastatiques , en ayant recours éventuellement à un examen extemporané qui n'est possible que si le ganglion mesure au moins 1 cm. (33)

4.1.3. Réinterventions :

Dans le cas où on découvrirait un CPT ou un CVT à l'examen histologique définitif à la suite d'une thyroïdectomie partielle, il faut discuter l'éventualité d'une réintervention pour réaliser une totalisation chirurgicale de la thyroïdectomie, préférablement dans la semaine qui suit la première chirurgie, car au-delà, la fibrose postopératoire , par le moyen d'adhérences, rend difficile la dissection, ce qui joue un rôle dans l'augmentation de la morbidité. Dans le cas où le résultat histologique n'est pas obtenu dans ces délais, il vaudrait mieux attendre 2 à 3 mois pour réintervenir car il n'y a pas d'urgence.

Cette réintervention pour totalisation ne se discute pas dans certains cas. C'est le cas de patients ayant eu une simple isthmectomie ou une lobo-isthmectomie où il a été mis en évidence un cancer différencié de la thyroïde (CDT) de plus de 1,5 cm de diamètre, avec des signes histologiques de pronostic défavorable (carcinomes folliculaires peu différenciés, CPSD, insulaires ou à cellules de Hürthle, à cellules cylindriques ou hautes), au moins bifocal, ou encore si des métastases ganglionnaires péri-tumorales ont été découvertes sur la pièce opératoire.

Dans le cas très fréquent des thyroïdectomies subtotaux pour goitres bénins, euthyroïdiens ou non, si la taille du moignon restant est assez petite pour autoriser une totalisation par irathérapie si celle-ci a été indiquée (le poids du moignon ne doit pas dépasser 5g), il n'y a pas lieu à proposer une totalisation par chirurgie.

Par ailleurs, les isthmectomies et les lobo-isthmectomies au sein desquelles a été objectivé un microcarcinome pose problème. Les microcancers de type papillaire, sans sous-type histologique péjoratif, où la tumeur est bien encapsulée, unique, sans effraction capsulaire ni invasion vasculaire, ne doivent pas être réopérés. Les autres devraient bénéficier d'une totalisation par chirurgie de la thyroïdectomie car il y a un risque de récurrence locorégionale accru. Il faudrait y associer un pick-up ganglionnaire jugulocarotidien, prétrachéal ou un curage axé sur les ADPs métastatiques, surtout qu'il y a une fréquence élevée des métastases ganglionnaires dans les microcancers papillaires, allant de 32 à 43%. (76) (77) La morbidité de cette réintervention est négligeable, elle va même permettre un éventuel complément par irathérapie si celui-ci est justifié et va simplifier la surveillance. (33)

4.1.4. Complications de la chirurgie :

Au cours de l'opération, les accidents sont très rares et habituellement facilement reconnaissables (plaies de l'œsophage ou de la trachée). Un hématome cervical compressif qui impose une évacuation sous anesthésie générale peut survenir en post-opératoire immédiat. Le patient opéré doit être rigoureusement surveillé dans les premières 24 heures.

Deux complications sont largement fréquentes dans les suites opératoires des thyroïdectomies pour cancer : les hypoparathyroïdies et les paralysies récurrentielles, qui complique environ 3 à 5% des thyroïdectomies totales pour cancer thyroïdien. Ces complications surviennent en fonction de l'étendue de la thyroïdectomie, de la chirurgie ganglionnaire et de l'expérience du chirurgien.

❖ Paralysies récurrentielles :

Les paralysies récurrentielles surviennent dans moins de 3% des cas, la moitié d'entre elles étant définitives, et si l'on ne tient pas compte des paralysies secondaires au sacrifice d'un nerf récurrent déjà envahi par la tumeur. (78)

L'atteinte du nerf laryngé inférieur ou récurrente est à l'origine d'une dysphonie d'intensité variable, avec une voix bitonale typique, une dyspnée laryngée d'effort et dans quelques cas, des fausses routes lors d'ingestion d'aliments, plus particulièrement de liquides. Rarement, elle peut être totalement asymptomatique, ce qui justifie la réalisation quasi-systématique d'un examen des cordes vocales avant toute réintervention pour toute chirurgie de la thyroïde, qu'il s'agisse d'une totalisation par chirurgie de la thyroïdectomie ou pour l'ablation d'une récurrence locale, plus particulièrement quand elle est située en prétrachéal et latérotrachéal. Dans le cas où surviendrait une paralysie d'une corde vocale alors que préexisterait une paralysie récurrentielle controlatérale non diagnostiquée et asymptomatique, survient alors la paralysie des deux

cordes vocales de mauvais pronostic, poussant à avoir recours en urgence à une cordotomie postérieure, voire même une trachéotomie pour insuffisance respiratoire aiguë. A noter que toute ablation parathyroïdienne faite en même temps que celle de la thyroïde ou toute dévascularisation d'une parathyroïde pendant la dissection doit faire l'objet d'une fragmentation et une réimplantation dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien. (33)

❖ Hypoparathyroïdies :

Les hypoparathyroïdies n'apparaissent que si l'ablation thyroïdienne a été bilatérale. Si les hypocalcémies, qui sont définies par une calcémie inférieure à 2 mmol l^{-1} symptomatique, ne sont pas inhabituelles, leur caractère définitif par contre est beaucoup plus rare (entre 3 à 7%) et nécessite de prendre environ 1 g j^{-1} de calcium per os et/ou des dérivés hydroxylés de la vitamine D, comme l'alfacalcidol. (79) Les indications de thyroïdectomies totales ou quasi-totales ont subi une restriction importante dans certains cas, à cause de ce risque. (33)

4.2. Traitement par l'iode 131 radioactif :

4 à 6 semaines après la chirurgie, on peut administrer une gélule par voie orale de $3,7 \text{ GBq}$ (100 mCi) d'iode 131, sous la forme d'iodure de sodium, comme moyen thérapeutique efficace, permettant la destruction de tout tissu thyroïdien restant, métastatique ou non. On ne peut réaliser ce traitement que si :

- La chirurgie a permis de laisser une quantité de tissu résiduel assez faible, permettant un captage de l'iode 131 (thyroïdectomie totale ou quasi-totale) ;
- La L-thyroxine a été arrêtée pendant au moins 4 semaines, en parallèle à l'éviction de toute surcharge iodée, permettant un taux de TSH suffisamment élevé pour un captage maximal de l'iode 131.

4.2.1. Principes et bases physiques et radiobiologiques

L'iode 131 possède une période physique de 8 jours et émet essentiellement des rayons β -, d'une énergie de 640 keV. On mesure l'activité en becquerels (Bq), qui est égale à une désintégration par seconde (dps). On administre généralement 3,7 GBq (100 mCi). La dose délivrée par le radio-iode aux reliquats thyroïdiens se fait essentiellement par l'intermédiaire de l'émission β . Cette dose délivrée dépend de plusieurs facteurs : la période effective dans le tissu thyroïdien, l'activité administrée et la masse de tissu à irradier. La période effective se définit comme étant le temps nécessaire pour que la radioactivité présente dans le foyer de fixation ait diminué par un facteur 2. Elle est fonction de la période physique (8 jours pour le radio-iode 131) et de la période biologique (relative au temps de séjour dans le tissu thyroïdien fixant). L'iode 131 doit son effet thérapeutique aux rayonnements β qui sont absorbés dans un rayon de 1 à 3 mm autour de la source. Cette énergie déposée dans le parenchyme thyroïdien fixant provoque une mort différée lors de la mitose ou une mort cellulaire par apoptose. La dosimétrie du radio-iode dans les reliquats thyroïdiens rencontre quelques difficultés :

- On ne connaît pas avec certitude le volume du tissu thyroïdien résiduel à irradier. On l'évalue grossièrement par échographie avant totalisation isotopique ;
- La période biologique du radio-iode diffère dans les reliquats sains, tumoraux et les métastases. La période effective est diminuée dans les tissus cancéreux (1 à 3 jours au lieu de 7 jours dans le parenchyme thyroïdien normal).

4.2.2. Indications :

Le traitement initial des CDT consiste en une thyroïdectomie totale suivie, dans certains cas, d'une irathérapie à l'iode 131. Ce traitement présente trois intérêts:

- diagnostique par la réalisation d'une scintigraphie post-thérapeutique;
- thérapeutique par la destruction d'éventuels microfoyers cancéreux dans les reliquats parenchymateux ;
- pour le suivi du patient : le traitement par iode 131 entraîne une augmentation de la sensibilité du taux sérique de la Tg après totalisation. (4)

On observe trois types de patients dont découlent les indications de totalisation isotopique:

❖ les patients qui présentent un très faible risque de rechute et dont la tumeur est unifocale, de 10 mm ou moins, intra-thyroïdienne ne présentant pas de métastase ganglionnaire (pT1aN0) et pour qui aucun bénéfice de la totalisation isotopique n'est attendu. Le traitement post-opératoire par radio-iode n'est pas recommandé dans ce groupe de patient ;

❖ les patients qui présentent une maladie persistante en raison de métastases à distance ou d'exérèse incomplète, ou présentant un risque élevé de rechute en raison d'une infiltration de la capsule thyroïdienne et des tissus périthyroïdiens, d'une grande taille tumorale et d'un envahissement ganglionnaire conséquent : la totalisation isotopique est indiquée avec une activité importante d'iode 131 et préféablement après sevrage en hormones thyroïdiennes; (80) (81) (82)

❖ Les patients présentant un faible risque ou un risque intermédiaire de rechute pour lesquels la totalisation isotopique, lorsqu'elle est indiquée, peut être réalisée avec l'activité de radio-iode la plus faible possible et avec une méthode de stimulation de TSH la mieux tolérée. (80) (81) (82)

Le radio-iode permet d'obtenir une guérison chez 1/3 des patients présentant des métastases à distance. Les patients sont considérés comme réfractaires à l'iode 131 et peuvent faire l'objet, dans certains cas, d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), notamment en l'absence de guérison. (4)

On peut résumer les indications de la totalisation isotopique comme suit :

- Ablation tumorale incomplète ;
- Présence de métastases à distance
- Tumeurs à haut risque de récurrence et de décès pTNM stade 2 et 3 ;
- Type histologique de pronostic défavorable ;
- Cancer de thyroïde de l'enfant (<18 ans)

Par ailleurs, le traitement par radio-iode n'est pas indiqué dans le cas des microcarcinomes de type papillaire, unifocal, sans métastases ganglionnaires ni extension capsulaire. (33)

Tumeur primitive	T1a	Tumeur de diamètre \leq 1 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne	
	T1b	Tumeur de diamètre $>$ 1 cm et \leq 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne	
	T2	Tumeur de diamètre de 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne	
	T3	Tumeur de diamètre $>$ 4 cm ou avec extension extra-thyroïdienne minime (muscle sterno-cléido-mastoidien, tissus périthyroïdiens)	
	T4a	Tumeur dépassant largement la capsule thyroïdienne avec envahissement des tissus sous-cutanés ou du larynx ou de la trachée ou de l'œsophage ou des nerfs récurrents	
	T4b	Tumeur dépassant largement la capsule thyroïdienne avec envahissement du fascia prévertébral, des vaisseaux médiastinaux ou envahissement carotidien	
Ganglions cervicaux	N0	Absence de métastase ganglionnaire	
	N1a	Présence de métastases ganglionnaires dans le compartiment central du cou	
	N1b	Présence de métastases ganglionnaires homo- ou controlatérales	
Métastases à distance	M0	Absence de métastase à distance	
	M1	Présence de métastase à distance	
		Âge	
		$<$ 45 ans	\geq 45 ans
Stade I		pT1-4 N0-1 M0	pT1 N0
Stade II		pT1-4 N0-1 M1	pT2-3 N0
Stade III		-	pT1-3 N1a M0
Stade IVA		-	pT1-3 N1a M0 pT4a N0-1 M0
Stade IVB		-	pT4b N0-1 M0
Stade IVC			pT1-4 N0-1 M1
pTNM : <i>pathologic tumor node metastases</i> .			

Figure 13 : Classification pTNM 2010 et stades des CDT (4)

4.2.3. Modalités du traitement par iode 131 :

a. Traitement à visée ablative

Ce type de traitement consiste à administrer le radio-iode chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie complète avec aucune métastase à distance identifiée. On peut classer ces patients dans le groupe des patients à risque intermédiaire ou élevé de rechute.

Pendant la dernière décennie, le groupe de patient à risque intermédiaire de rechute a connu un net progrès, notamment en démontrant que le radio-iode n'a d'effet ni sur la survie globale, ni sur la survie sans récurrence. (83) (84) (85) (86) (87) Par ailleurs, à cause des effets secondaires observés suite aux traitements par radio-iode (toxicité lacrymale, salivaire et risque de second cancer (88) (89) (90)), deux études ont abordé le sujet de la non-infériorité du traitement par 1,1 GBq (30 mCi) par rapport à 3,7 GBq (100 mCi) et d'une préparation par thyroid stimulating hormone recombinante humaine (TSHrh) par rapport à une préparation par sevrage (91) (92). L'intérêt principal de faibles activités de radio-iode par rapport à de fortes activités permet de minimiser l'irradiation. Les avantages de la TSHrh par rapport au sevrage en hormones thyroïdiennes sont les suivants :

- Éviter les symptômes d'hyperthyroïdie permettant une meilleure qualité de vie (93) (94) (95);
- La baisse de la demi-vie effective du radio-iode par le biais d'une clairance rénale de l'iode 131 augmentée, qui permet une diminution de la dose délivrée au sang (96) (97) (98) (99) et une baisse des durées et des coûts d'hospitalisation. (100)

La baisse de la demi-vie effective du radio-iodé est considérable (de plus de 50%) ce qui permet de minimiser la dose d'irradiation délivrée aux tissus sains et au sang, objectivable par la baisse des perturbations observées après administration d'iode 131, notamment sur les enzymes des glandes salivaires, les paramètres d'exposition des gonades, particulièrement les hormones hypophysaires ou encore la numération formule sanguine (98) (99) (101). Ces deux études sont randomisées, prospectives, l'une a été réalisée au Royaume Uni (étude HILO) et l'autre en France (étude ESTIMABL). (91) (92)

Ces deux études aboutissent aux mêmes conclusions et démontrent qu'une activité d'iode 131 de 1,1 GBq qu'on administre après préparation par TSHrh constitue le nouveau gold-standard pour la totalisation isotopique chez les patients à faible risque de rechute.

b. Traitement des métastases à distance

Les patients présentant des métastases à distance constituent moins de 10% de la totalité des patients avec un CDT. Dans la moitié des cas, elles sont présentes lors du diagnostic. Pour l'autre moitié, elles surviennent lors de la surveillance. Il faut insister sur le fait que seules les métastases à distance fixant l'iode 131 peuvent faire l'objet d'un traitement par radio-iodé. L'efficacité du traitement est corrélée à la dose délivrée d'irradiation aux foyers tumoraux ; une étude a rapporté l'absence de réponse tumorale si la dose délivrée est inférieure à 35 Gray. (102) D'où la nécessité de s'assurer de l'absence de contamination par radio-iodé lors du traitement et aussi une stimulation maximale par TSH. Actuellement, les données de la littérature sont en faveur d'une fixation de l'iode 131 par les tissus métastatiques est supérieure lors du sevrage en hormones thyroïdiennes que lors d'injections par TSHrh. (103) L'activité du

radio-iodée utilisée après sevrage hormonal est de 3,7 GBq (100 mCi). On peut utiliser des activités plus importantes, sans qu'il y ait une augmentation de l'efficacité démontrée. (104) (105) Il reste à démontrer, de façon prospective, l'équivalence d'un traitement par 3,7 GBq (100 mCi) d'iode 131 après sevrage avec celui d'une activité plus élevée mais après stimulation par TSHrh. (106) Il faut donc privilégier la stimulation par TSHrh chez les patients métastatiques dont la TSH n'augmente pas après sevrage prolongé, dans un contexte d'hypopituitarisme par exemple. On répète le traitement par radio-iodée, tant que les métastases fixent l'iode 131, tous les 4 à 6 mois pendant les deux premières années puis tous les ans. Entre chaque cure, la L-thyroxine devra être prescrite à dose suppressive sur la sécrétion de TSH. On ne fixe pas de limite à l'activité cumulée maximale du radio-iodée qu'on peut administrer. Cependant, au-delà de 22 GBq (600 mCi), les bénéfices du traitement restent limités et les risques de leucémie et de second cancer augmentent de façon drastique.

A peu près deux tiers des patients fixent le radio-iodée et, environ, la moitié d'entre eux peuvent être guéris par l'iode 131 (107). On estime la survie globale à 10 ans après le diagnostic de métastases de 25 à 40%. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement par iode 131 sont les suivants :

- Un jeune âge
- Des lésions de petite taille
- Absence de sous-type histologique agressif
- Absence de fixation décelable de flurodésoxyglucose (FDG) sur les examens TEP/TDM (Tomographie à émission de positrons couplée à la tomодensitométrie)

Les patients répondant à ces critères présentent une survie à 10 ans de plus de 90%. (108) (109)

Les patients ne fixant pas le radio-iodé ou qui présente une progression malgré la fixation d'iodé 131 dans les mois qui suivent le traitement par iode ou chez qui on observe une persistance de la maladie après administration d'une activité cumulée d'iodé 131 supérieure à 22 GBq (600 mCi) sont considérés comme réfractaires à l'iodé 131.

Leur prise en charge doit inclure un traitement par L-thyroxine à but frénateur, des traitements locaux incluant la radiofréquence, la cryothérapie, la chirurgie, la radiothérapie externe (110) (111) (112) (113) (114) (115) et, en cas de progression tumorale sur le plan radiologique, des traitements systémiques par ITK, actuellement recommandés en première intention (80) (81) (116)

c. Administration empirique d'iodé

La plupart des patients pris en charge pour CDT sont guéris après chirurgie et totalisation isotopique. Cependant, les patients qui présentent un taux de Tg qui reste détectable sont à l'origine d'un problème diagnostique et thérapeutique difficile. Un taux de Tg après sevrage hormonal supérieur à 10 ng/ml, un taux de Tg après stimulation par TSHrh supérieur à 5 ng/ml, une hausse progressive des taux de Tg pendant le traitement par L-thyroxine, l'apparition d'Ac anti-Tg ou leur augmentation constituent des indications à administrer le radio-iodé à forte activité thérapeutique (3,7 GBq (100 mCi)-7,4 GBq (200 mCi)) après sevrage hormonal. (81) Des études ont objectivé, que dans cette catégorie de patients, une scintigraphie corps entier à l'iodé 131 (WBS) réalisée après administration d'une forte activité thérapeutique du radio-iodé (3,7 GBq (100 mCi)-7,4 GBq (200 mCi)), serait plus sensible pour localiser une rechute ou une maladie résiduelle qu'une WBS réalisée avec un activité diagnostique

du radio-iodé (0,074 GBq (2mCi)-0,37 GBq(5mCi)) (117) (118) (119). C'est de là qu'est né le concept de traitement empirique par radio-iodé.

Actuellement, les études réalisées tendent plutôt en faveur de la réalisation d'un examen TEP/TDM au FDG chez ces patients que l'administration empirique d'iodé 131/ Une étude portant sur 14 patients avec TEP/TDM au FDG normale, une augmentation du taux de Tg et une échographie cervicale normale a objectivé l'absence de fixation d'iodé 131 des WBS post-thérapeutiques rentrant dans le cadre d'une administration empirique d'iodé 131 (120), remettant donc le concept en cause. Une autre étude a objectivé que la TEP/TDM au FDG pour localiser la maladie est plus sensible que la WBS post-thérapeutique. Parmi les 47 patients étudiés, un patient seulement ne présentait pas une fixation de FDG alors qu'il fixait le radio-iodé et tous les autres patients qui fixaient le FDG ont été classés comme réfractaire à l'iodé 131 et n'ont pas reçu d'irathérapie (120) (121) En conclusion, les traitements empiriques de radio-iodé doivent être réservés aux patients ne fixant pas le FDG.

4.2.4. Mesures de radioprotection :

Elles présentent trois intérêts majeurs :

- Protection du personnel des services spécialisés qui accueillent les patients hospitalisés pour administrer ces traitements (isolement des chambres, protection des portes, administrer l'iodé 131 dans des conteneurs plombés, repérer les zones qui sont contaminées avant le ménage dans les chambres, parois recouvertes de plomb);
- Protection des proches du patient (interdiction des visites, éviter le contact avec les enfants et les femmes enceintes pendant 8 jours, dormir à distance du conjoint) ;

- Eviter la contamination de l'environnement (recueil et stockage des urines pendant l'hospitalisation jusqu'à ce que leur activité soit négligeable) (33)

4.2.5. Effets secondaires :

Les effets secondaires sont rares :

- Le traitement par radio-iode peut aggraver une maladie ulcéreuse ou une gastrite (qui peut constituer une contre-indication) ;
- En présence d'un diverticule oesophagien, le traitement peut irradier le tube digestif ;
- Irradiation des glandes salivaires et par conséquent, sécheresse buccale durable ;
- Soit diminution de la sécrétion des larmes consécutive à l'irradiation des glandes lacrymales soit larmolement persistant ,en cas de traitement à très fortes activités, consécutif à une sténose radio-induite du canal lacrymal;
- aménorrhée transitoire avec élévation transitoire de follicle stimulating hormone (FSH) et luteinizing hormone (LH) ;
- risque exceptionnel de leucémie et de cancer radio-induits. Ce faible risque augmente chez les patients ayant reçu de multiples traitements par radio-iode. (90)

4.3. Traitement hormonal :

Les intérêts du traitement hormonal thyroïdien freinateur sont les suivants :

- Assurer une substitution hormonale après thyroïdectomie ;

- En diminuant le taux de TSH, elle permet d'assurer la suppression de toute stimulation de cellules cancéreuses résiduelles.

Il nécessite la prise de L-thyroxine (LT4) : à peu près 150 µg quotidiennement. On débute le traitement hormonal environ 3 jours après la totalisation isotopique. Si le patient n'a pas reçu d'irathérapie, il pourra débiter le traitement le lendemain de la chirurgie thyroïdienne. Lors des 5 premiers jours, on peut associer au traitement par LT4, un traitement par la T3 (Cynomel® 2 comprimés le matin, 1 comprimé à midi). Parmi les contre-indications de Cynomel®, on retrouve les patients de plus de 50 ans, porteur d'une coronaropathie connue ou présentant des facteurs de risque vasculaire comme le tabac et l'obésité. On évalue l'efficacité du traitement frénateur par un dosage de la TSH environ 4 à 6 semaines après avoir commencé le traitement. On peut lui y associer un dosage de la T3 libre si suspicion de surdosage clinique. On peut se contenter de contrôler la TSH une fois par an, une fois que la posologie du traitement a été correctement déterminée, sauf en cas de coronaropathie, de terrain polyopathologique ou un âge de plus de 70 ans.

On définit le niveau de freination selon les critères de gravité du cancer. Il n'est pas nécessaire d'effondrer le taux de TSH dans les microcarcinomes de bon pronostic. Le taux de TSH doit être dans les valeurs inférieures de la normale (traitement substitutif) chez ces patients ainsi que les patients pTNM stade I (à faible risque). Actuellement, on ne dispose pas d'études objectivant un bénéfice absolu dans le cadre de la survie et la prévention de récives chez les patients bénéficiant d'une freination sévère par rapport à d'autres sous freination modérée. A noter qu'il existe un risque osseux à long terme (ostéoporose) et cardiaque (arythmie) qu'il faut prendre en compte.

Le taux de TSH doit être en dessous de la valeur inférieure du laboratoire (traitement freinateur efficace) chez les patients métastatiques. Cependant, les patients présentant un cancer anaplasique ou un CMT nécessitent seulement un traitement substitutif (Le cancer ne dépend pas de la TSH).

4.4. Autres traitements :

4.4.1. Radiothérapie externe (EBRT):

L'EBRT possède peu d'indications dans le traitement du CDT, très radiorésistant. A savoir qu'une dose absorbée de 80 Gy est nécessaire pour la destruction de tout tissu thyroïdien cancéreux. On ne doit jamais proposer de radiothérapie en première intention chez des patients jeunes avec une tumeur bien différenciée et ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale ou quasi-totale.

On a recours à la radiothérapie dans les situations suivantes :

- Dans les suites d'une chirurgie pour récurrence locale qui survient chez le sujet âgé. Il s'agit dans la majorité des cas d'une tumeur invasive, peu différenciée et qui ne fixe pas l'iode. L'EBRT contribue donc au contrôle local de la tumeur. La survie est généralement médiocre, aggravée par la survenue de métastases à distance ;
- Pour traiter les métastases osseuses inopérables, seule ou en association de l'administration d'iode 131 (pour totaliser une dose d'au moins 80 Gy) ;
- Comme traitement antalgique des métastases osseuses algiques (par microfractures). (70)

4.4.2. Chimiothérapie :

On peut proposer une chimiothérapie aux patients qui présentent des métastases à distance de cancer peu différenciés ou un cancer anaplasique. (33)



***Cancer réfractaire
de la thyroïde (RAIR-DTC) :
A propos de 29 cas***

I. Définition du cancer réfractaire de la thyroïde :

De manière générale, les cancers thyroïdiens réfractaires incluent les cancers différenciés localement avancés non accessibles au traitement ou métastatiques et réfractaires au traitement par radio-iode (122) (123) (124) (125) Ces patients présentent une survie à dix ans évaluée à 10%. Ce groupe de cancer inclut également les CMT localement avancés non accessibles au traitement ou métastatiques (126) (127) (128) et les cancers thyroïdiens anaplasiques ou indifférenciés. (129)

Pour le cancer folliculaire et papillaire considérés réfractaires à l'iode 131, les recommandations internationales n'établissent pas de consensus sur la définition de cette catégorie. Dans la plupart des publications, les définitions suivantes sont proposées :

- (1) l'absence de fixation de l'iode 131 de toutes les lésions sur scintigraphie;
- (2) l'absence de fixation de l'iode 131 de certaines lésions mais pas toutes ;
- (3) progression malgré la prise de l'iode 131 ;
- (4) atteindre l'activité maximale recommandée de l'iode 131.

A ces définitions, s'ajoutent des critères additionnels : hyperfixation à la TEP/TDM au FDG-F18, histologie agressive, tumeur primitive non réséquable et mutation du BRAF ou TERT promoteur. (130)

Depuis 2005, cette entité de cancer fait l'objet de nouveaux traitements dont l'usage repose essentiellement sur la connaissance de leur biologie, surtout que les résultats des essais thérapeutiques sont de bonne augure pour l'avenir. A noter que les dernières recommandations américaines proposent d'y avoir recours en première ligne. (122) (126) (127) (128)

II. Patients et méthodes :

- **Type et période d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service de médecine nucléaire du CHU Avicenne de Rabat. Cette étude s'est étalée sur une période de 16 ans de 2004 à 2020.

- **Méthodes de collectes données**

- ❖ **Recueil de données :**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des malades au niveau du service de médecine nucléaire du CHU Avicenne de Rabat.

Les données recueillies sont les suivantes :

- Nom du patient
- Âge
- Sexe
- Histologie du cancer thyroïdien
- Traitement chirurgical
- Nombre de cures d'irathérapie
- Thyroglobuline initiale (si disponible)
- Thyroglobuline(s) de suivi (si disponible)
- Résultats TEP/TDM
- Résultats scintigraphie corps entier à l'iode 131
- Résultats tomодensitométrie (TDM)

❖ Critères d'inclusion et d'exclusion

- Critère d'inclusion : Nous avons inclus dans notre étude tous les patients pris en charge pour cancer thyroïdien réfractaire à l'iode 131 au service de médecine nucléaire du CHU Avicenne de Rabat de 2004 à 2020.
- Critères d'exclusion : Nous avons exclu de notre étude tous les patients présentant :
 - Un cancer anaplasique de la thyroïde
 - Un cancer médullaire de la thyroïde
 - Une tumeur maligne secondaire de localisation thyroïdienne
 - Analyse statistique

Les données obtenues ont été analysées avec un logiciel de statistique SPSS (Statistic Package for Social Science) (logiciel IBM SPSS Statistics 21.0, IBM, Chicago, IL, USA).

Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyennes, écarts-types, médianes, minima et maxima. Les variables qualitatives ont été décrites en nombre et en pourcentage.

- Considérations éthiques :

Concernant les considérations éthiques, le recueil de données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

III. Résultats :

1. Données épidémiologiques :

Notre étude a colligé 29 patients atteints de cancer thyroïdien réfractaire à l'iode 131.

1.1. Âge :

Sur les 29 cas étudiés, l'âge médian est de 56,5 ans ($\pm 16,616$) avec des extrêmes allant de 27 à 77 ans. La répartition des patients selon l'âge est illustrée dans le tableau IV.

Tranche d'âge (an)	Effectif (n)	Proportion (%)
< 20	0	0
21-40	10	34,48
41-60	10	34,48
> 60	9	31,04
Total	28	100

Tableau IV : Nombres et pourcentages des cas selon l'âge

1.2. Sexe :

La répartition des cas selon le sexe est représentée dans la figure n°14. Nous remarquons une nette prédominance féminine avec 28 cas (96,55%), tandis que les hommes ne sont représentés que par un seul cas (3,45%). Le sexe ratio F/H est de 28.

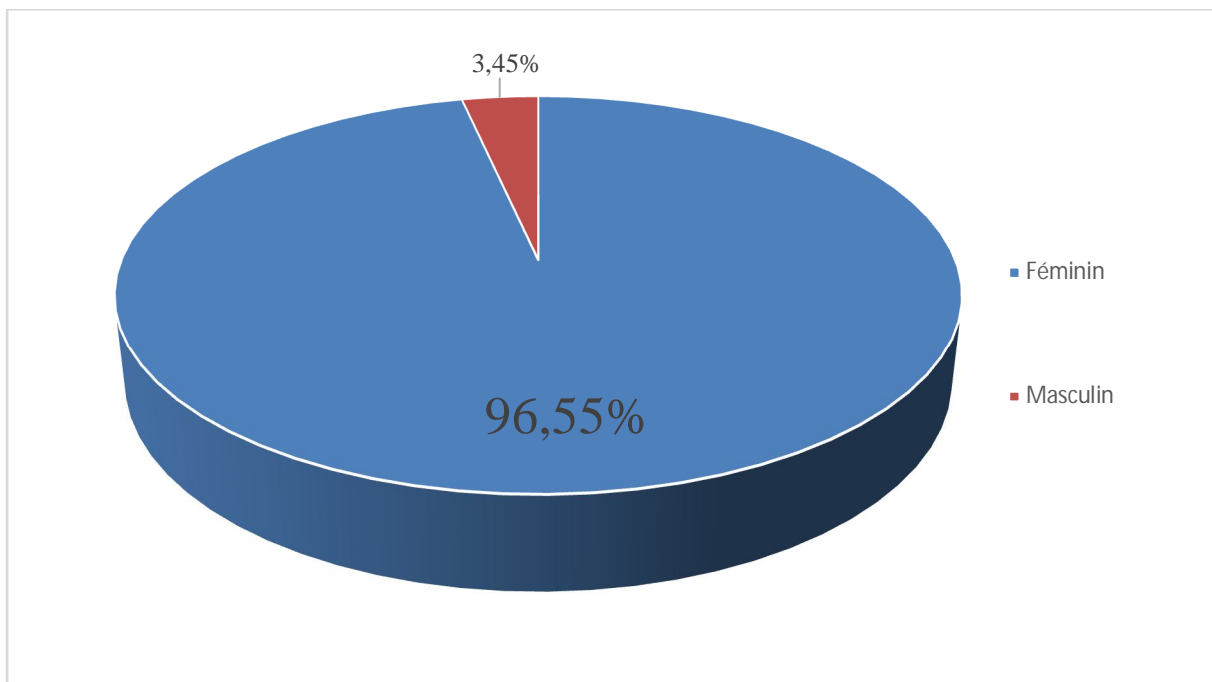


Figure 14 : Répartition des cas selon le sexe

2. Données paracliniques :

2.1. Histologie :

La répartition des cas selon l'histologie du cancer thyroïdien est représentée dans la figure n°15. On note une nette prédominance du cancer papillaire avec 23 cas (79,3%). Le cancer vésiculaire vient ensuite avec 4 cas (13,8%). Les deux derniers cas sont représentés par le cancer papillaire oncocytaire (à cellule de Hürthle) (6,9% chacun).

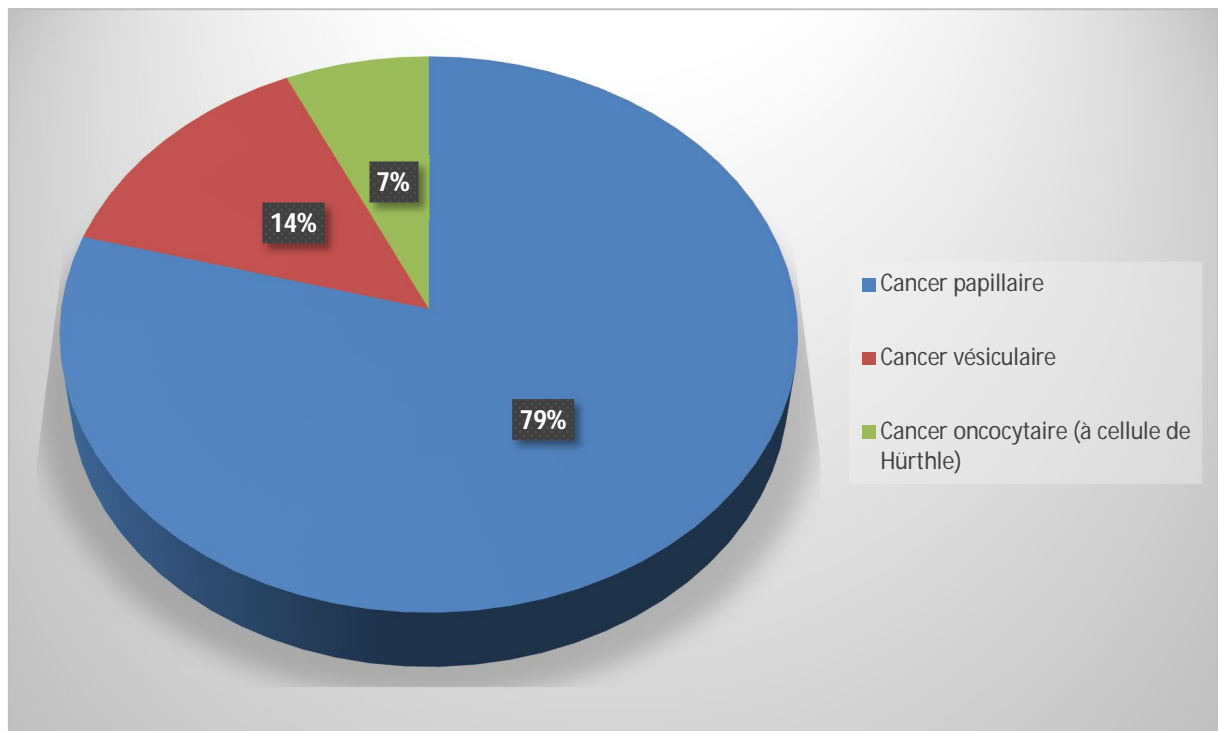


Figure 15 : Répartition des cas selon l'histologie du cancer thyroïdien

2.2. Thyroglobuline (Tg) initiale :

1 à 2 mois après une chirurgie thyroïdienne totale, (thyroïdectomie totale ou quasi-totale), le taux de Tg est normalement inférieur à 2 ng/ml. (131)

Sur les 29 cas étudiés, nous n'avons pas retrouvé le dosage de la Tg initiale pour 6 patients. Sur les 23 autres cas, 2 patients (8,7%) présentaient un taux de Tg < 2 ng/ml Les 21 autres patients (91,3%) avaient une Tg élevée soit >2 ng/ml.

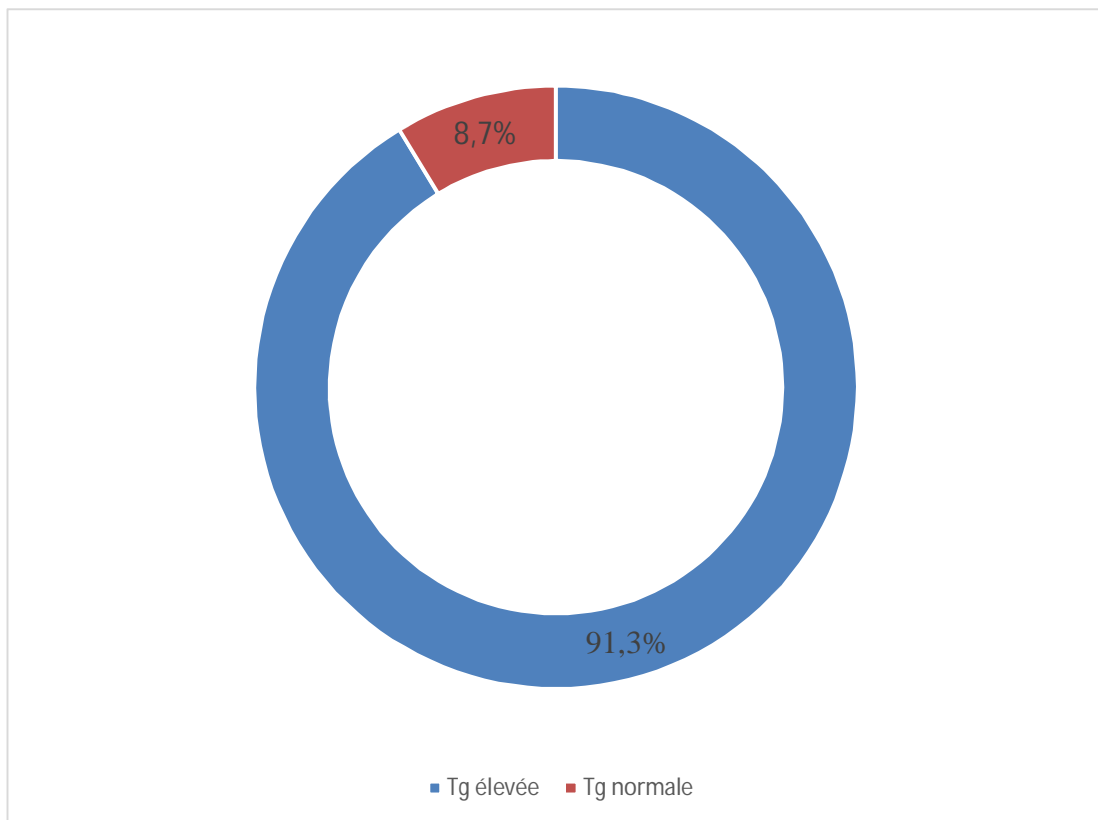


Figure 16 : Répartition des cas selon la valeur de la Tg initiale

2.3. Thyroglobuline de suivi :

Sur les 29 cas, nous n'avons pas retrouvé le dosage de la Tg de suivi chez 3 patients. Pour les 26 autres patients, 25 (96,15%) présentaient une valeur élevée de la Tg. Seul 1 patient (3,85%) présentait une valeur normale de la Tg.

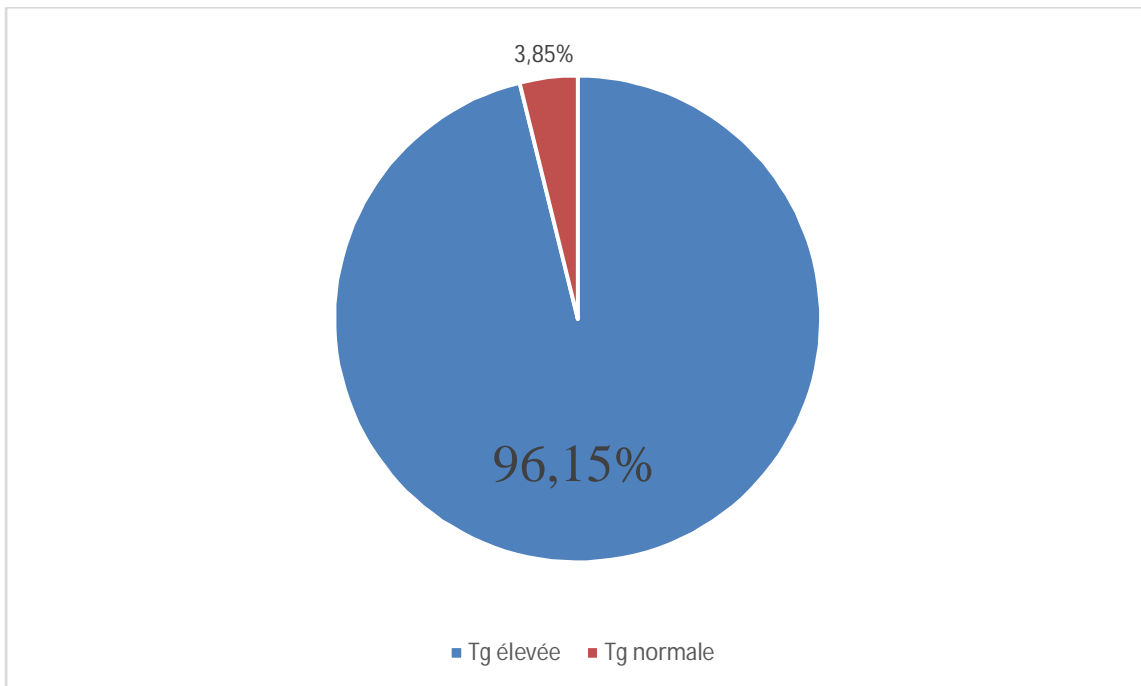


Figure 17 : Répartition des cas selon la valeur de la Tg de suivi

2.4. Résultats scintigraphie corps entier à l'iode 131 :

Sur les 29 cas étudiés, 19 patients (65,51%) présentaient une carte blanche isotopique ; 6 patients (20,69%) présentaient une fixation cervicale ; 2 patients (6,9%) présentaient une fixation cervicale avec foyers pulmonaires ; 1 patient (3,45%) présentait une discrète hyperfixation du lit thyroïdien. Tandis que le dernier patient (3,45%) présentait une fixation parotidienne.

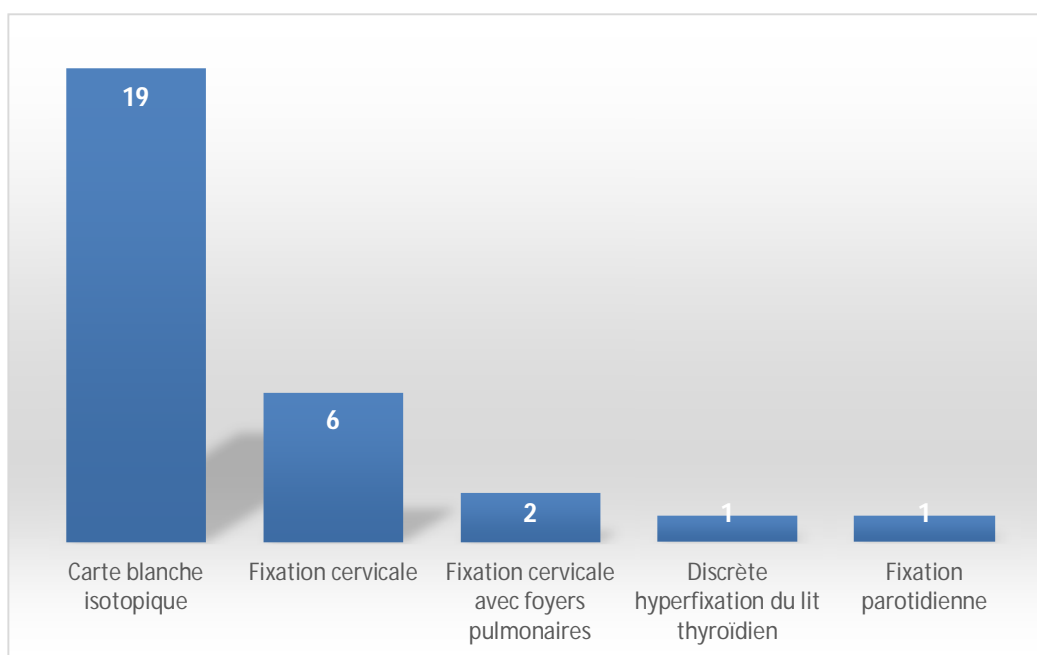


Figure 18 : Répartition des cas selon le résultat de la scintigraphie corps entier à l'iode 131

2.5. Résultats TDM :

Sur les 29 patients, 14 (48,28%) présentaient une atteinte ganglionnaire ; 11 (37,92%) ne présentaient aucune anomalie à la TDM. Tandis que les 4 derniers patients (13,8%), présentaient une atteinte extra-ganglionnaire.

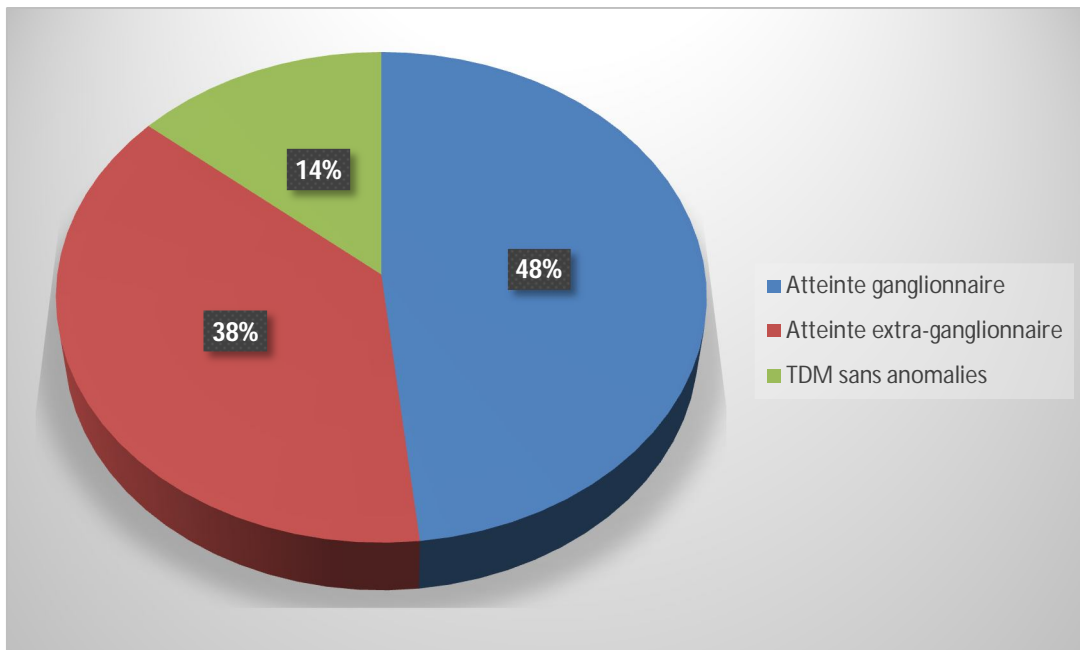


Figure 19 : Répartition des cas selon le résultat de la TDM

2.6. Résultats TEP/TDM :

Sur les 29 patients, 16 patients(55,16%) n'avaient pas réalisé de PETscan au moment de l'étude . Sur les 13 autres patients, 7 (24,14%) présentaient une atteinte ganglionnaire isolée ; 3 (10,35%) présentaient une atteinte extra-ganglionnaire. Tandis que les 3 autres (10,35%) n'avaient pas d'anomalie métabolique à la TEP/TDM.

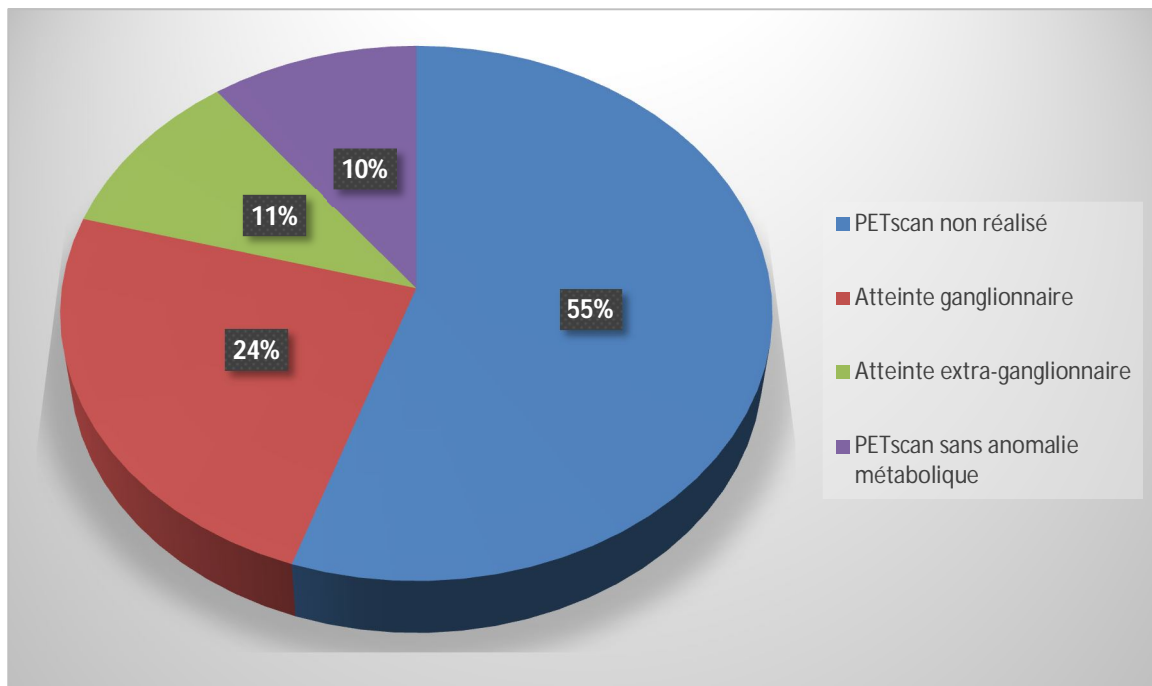


Figure 20 : Répartition des cas selon le résultat de leur PETscan

3. Traitement :

3.1. Traitement chirurgical :

Sur les 29 cas étudiés, 18 patients (62,1%) ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale soit la grande majorité des cas. 9 patients (31%) ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire. Pour les deux derniers patients, l'un (3,45%) a bénéficié d'une thyroïdectomie de complétion après isthmolobectomie et l'autre (3,45%) a bénéficié d'une thyroïdectomie de complétion avec curage ganglionnaire après isthmolobectomie.

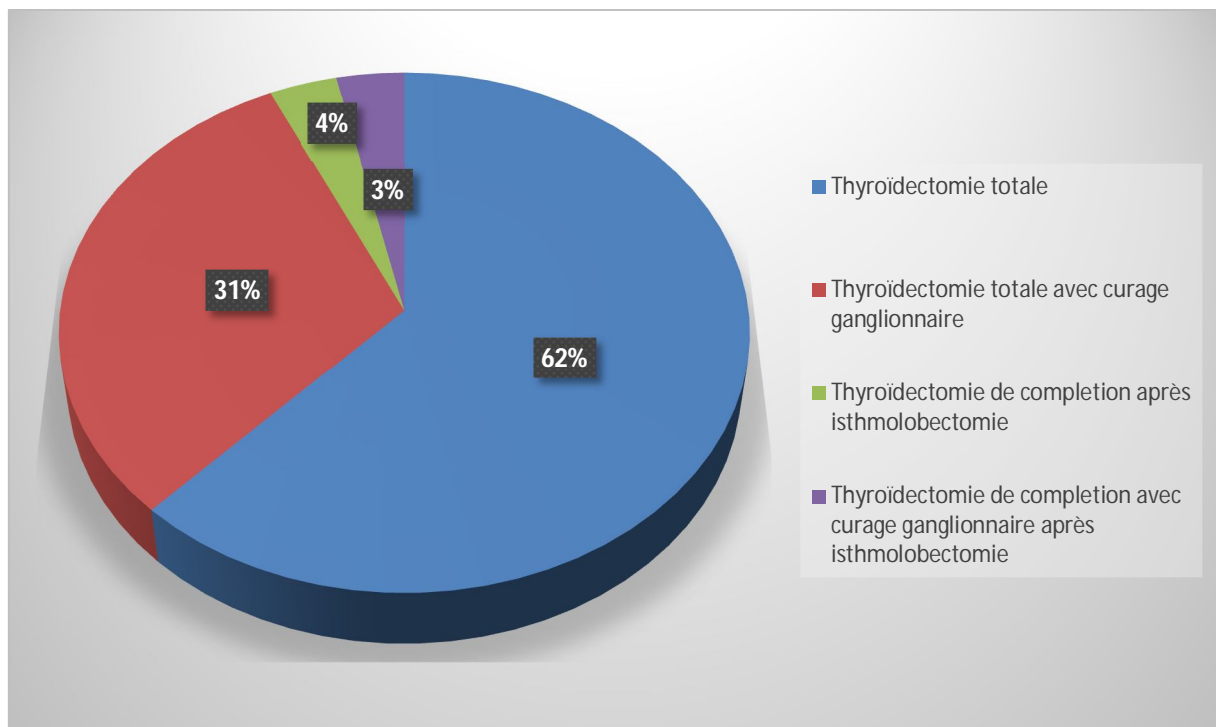


Figure 21 : Répartition des cas selon la chirurgie thyroïdienne effectuée

3.2. Irathérapie à l'iode 131 :

Sur les 29 cas étudiés, nous avons retenu une moyenne de 2,52 cures par patient présentant un cancer réfractaire de la thyroïde avec des extrêmes allant d'une seule cure à 5 cures pour certains patients. Le tableau V représente la fréquence de chaque nombre de cures. Nous remarquons une nette prédominance des patients ayant reçu 3 cures avec 34,5%, suivi des patients ayant reçu 1 et 2 cures, présentant chacun 24,1%.

A noter que la moyenne d'activité reçue par cure d'IRAthérapie est de 150 mCi.

Nombre de cures	Effectif (n)	Proportion (%)
1 cure	7	24,1
2 cures	7	24,1
3 cures	10	34,5
4 cures	3	10,3
5 cures	2	7
Total	29	100

Tableau V : Répartition des cas selon le nombre de cures d'irathérapie

A decorative border composed of four ornate blue flourishes, each featuring a central floral motif and symmetrical scrollwork, framing the central text.

Discussion

1. Epidémiologie :

Dans l'étude américaine de Shobab et al (132), l'âge moyen au diagnostic du cancer réfractaire de la thyroïde était de 57 ans alors que dans l'étude canadienne de Shokoohi et al (133), l'âge moyen était de 53 ans avec 66% des cas ayant un âge \leq 45ans. Ces données de la littérature concordent avec les résultats de notre série. La prédilection du sexe féminin est classique dans la littérature en matière de cancer de la thyroïde (21) (23). Cependant, en matière de cancer réfractaire de la thyroïde les études divergent. L'étude américaine de Shobab et al (132) objective un pourcentage de 56% de cas de sexe masculin présentant un cancer réfractaire de la thyroïde. Tandis que dans l'étude canadienne de Shokoohi et al (133), on note une nette prédilection féminine avec 60% des cas s'accordant avec notre série.

2. Histologie

La littérature s'accorde sur la prédilection du cancer papillaire parmi les cancer thyroïdiens réfractaires. L'étude américaine de Shobab et al (132) retrouve une proportion de 65-70% de cancer papillaire, suivi de 21% pour le cancer vésiculaire, alors que le cancer thyroïdien à cellule de Hürthle ne représente que 10-14%. Pour ce qui est de l'étude canadienne de Shokoohi et al (133), on note une nette prédilection du cancer papillaire avec 91% des cas, suivi du cancer vésiculaire avec seulement 5% des cas, alors que le cancer à cellule de Hürthle représente seulement 4% des cas. Dans notre série, on a pu objectivé une nette prédominance des cancers papillaires avec 79,3% des cas, suivi par les cancers vésiculaires avec 13,8% des cas, alors que les cancers oncocytaires (à cellule de Hürthle) ne représentaient que 6,9%. Ce qui concorde avec les résultats de la littérature précités.

3. Thyroglobuline :

La charge tumorale peut être approximativement estimée par les niveaux de Tg, ainsi que la progression rapide et le mauvais pronostic de la maladie peuvent être prédits par un temps de doublement de la Tg inférieur à 1 an. Cependant, dans certains cancers thyroïdiens agressifs, avec un faible niveau de sécrétion de Tg, le niveau de Tg pourrait sous-estimer la charge tumorale. De plus, en présence de Ac anti-Tg, la Tg ne peut pas être utilisée comme marqueur tumoral fiable. Il est à noter que chez les patients atteints de cancer thyroïdien avancé, le test TSHrh n'est pas effectué car les données sur les taux stimulés par Tg n'ajoutent aucune information pertinente supplémentaire pour la prise en charge de ces patients. (130)

Dans notre série, 91,3% des cas avaient une thyroglobuline initiale >2 ng/ml et 96,15% des cas avaient une thyroglobuline de suivi >2 ng/ml indiquant donc une récurrence de la maladie.

4. Scintigraphie corps entier à l'iode 131 :

Il s'agit de l'absence de fixation de l'iode soit sur une scintigraphie post irathérapie , soit sur une scintigraphie diagnostique ou les deux . Il est à noter que la sensibilité de la scintigraphie diagnostique, même avec l'Iode 124, est inférieure à la sensibilité de la scintigraphie post-thérapeutique . De plus, les facteurs qui influencent la fixation de l'iode 131, y compris la préparation du patient, l'activité administrée et les protocoles de balayage ne sont souvent pas spécifiés. En revanche, la présence d'une fixation de l'iode 131 ne garantit pas une maladie sensible à l'irathérapie. (130)

Bien qu'un schéma mixte avec certaines lésions accumulant le radio-iodé (RAI) et d'autres non soit également considéré comme une maladie réfractaire au RAI dans la plupart des publications, il n'est pas certain que cela soit correct, car aucune étude n'a montré que la poursuite du traitement par RAI dans cette situation n'est pas bénéfique. Une association de thérapie par RAI pour les lésions avides de RAI et de traitement local pour une ou un nombre limité de lésions réfractaires RAI peut être envisagée chez certains patients. (130)

Dans notre série, 65,51% des patients présentaient une carte blanche isotopique indiquant une perte du pouvoir de captation d'iode des cellules cancéreuses. Tandis que nous avons retrouvé 20,69% des cas qui présentaient une fixation cervicale, 6,9% une fixation cervicale avec métastases pulmonaires et 3,45% une fixation parotidienne, compatibles donc avec la présence de métastases, définissant ainsi le cancer réfractaire de la thyroïde.

5. Tomodensitométrie :

Bien que la plupart des publications conviennent que la progression est un critère de la maladie RAIR-DTC, il existe d'énormes variations dans la définition de la progression. La progression radiologique est largement acceptée comme un critère important, mais certaines études incluent également la progression biochimique . Les paramètres de progression radiologique ne sont pas spécifiés dans la plupart des publications. Dans les essais cliniques, les critères response evaluation criteria in solid tumours 1.1 (RECIST 1.1) sont strictement suivis pour définir la progression. Néanmoins, il convient de noter que ces critères ne sont pas conçus pour la prise en charge individuelle des patients car la progression, telle que définie par RECIST, n'est pas identique à une progression cliniquement pertinente. A titre d'exemple, l'apparition d'une petite nouvelle lésion est techniquement définie comme une progression radiologique, mais peut être cliniquement non pertinente. En revanche, même

une augmentation mineure de volume peut avoir un impact clinique majeur selon la position anatomique de la lésion métastatique. Une deuxième incertitude dans la définition de la progression est le taux de progression. Dans la plupart des publications, aucun délai n'est indiqué concernant la progression. Dans les essais DECISION et SELECT, les périodes ont été définies respectivement comme 14 et 12 mois, certaines publications mentionnent des intervalles de 6 à 12 mois, tandis que d'autres ne spécifient pas de délais. (60)

Dans notre série, 14 patients (48,28%) présentaient une atteinte ganglionnaire ; 11 (37,92%) ne présentaient aucune anomalie à la TDM. Tandis que les 4 derniers patients (13,8%), présentaient une atteinte extra-ganglionnaire.

6. TEP/TDM :

La TEP/TDM au 18F-FDG est un outil essentiel pour évaluer les patients haut risque dit scintigraphie négative et Tg-positive. (134) En effet, après la chirurgie, un nombre important de patients ont une maladie résiduelle ou métastatique qui n'est pas avide d'iode radioactif, et la TEP/TDM est apparue comme un outil puissant dans l'évaluation des patients qui ont une tumeur récurrente ou métastatique non démontrable avec d'autres modalités d'imagerie. La combinaison de scintigraphie corps entier à l'iode 131 et de la mesure de la thyroglobuline est un indicateur fiable de la présence de métastases chez 82,6% des patients atteints de CDT après chirurgie. Cependant, la TEP/TDM au 18FDG joue un rôle précieux dans le bilan post-thyroïdectomie des patients atteints de CDT qui ont des taux élevés de Tg et un WBS négatif. Ce sous-ensemble de patients pose un défi diagnostique et thérapeutique car la localisation de la maladie peut être difficile. À mesure que les cellules CDT se différencient, leur absorption d'iode radioactif diminue généralement et leur métabolisme du glucose augmente généralement. Bien que cette constatation ne soit pas toujours présente, ce modèle alternatif d'absorption d'iode 131 à l'absorption de FDG a été décrit comme un modèle d'absorption «flip-flop». (135)

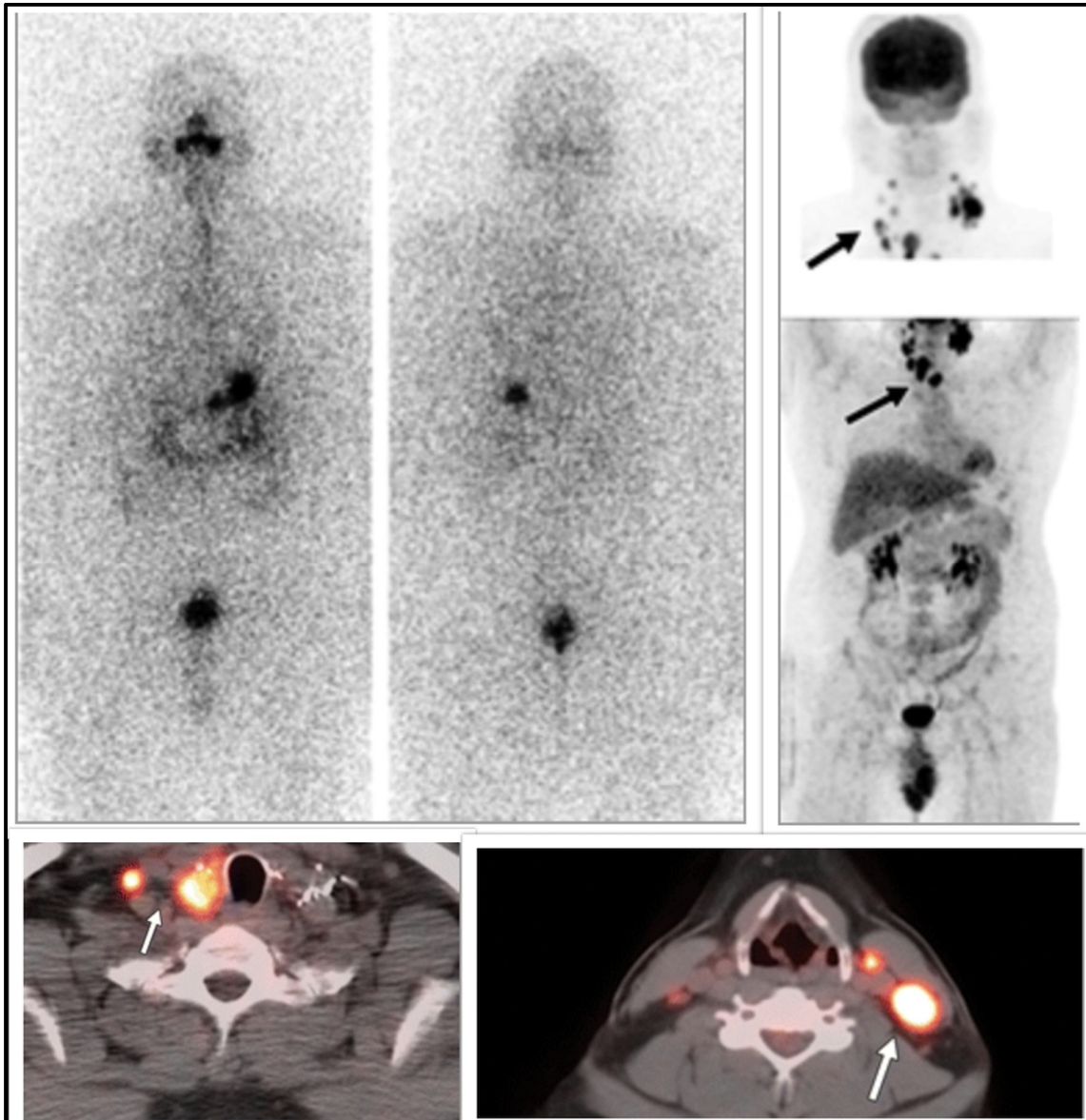


Figure 22 : Homme de 37 ans atteint d'un carcinome papillaire de la thyroïde qui a subi une étude TEP / TDM au FDG après thyroïdectomie et irathérapie.

Images TEP / TDM : nombreux foyers hypermétabolique pathologique compatible avec une maladie récurrente dans le lit thyroïdien et des métastases ganglionnaires cervicale bilatérale.

La cytologie par aspiration à l'aiguille fine des lésions a confirmé le diagnostic. (135)

De nombreuses études évaluant le rôle de la TEP/TDM au FDG dans l'évaluation du CDT récurrent ou métastatique ont été publiées, et des méta-analyses de ces études ont été réalisées. Dong et coll. ont passé en revue un total de 25 études portant sur 789 patients et ont conclu que la TEP/TDM au FDG a une sensibilité groupée élevée de 93,5% pour détecter la récurrence et les métastases du DTC en l'absence d'absorption d'iode radioactif. Dans une méta-analyse similaire de 12 études et revue de la littérature, Miller et al. ont constaté que la TEP / TDM avait une sensibilité de 94,0% pour détecter la récurrence de CPT. En outre, la TEP / TDM est supérieure à un certain nombre de techniques d'imagerie plus conventionnelles pour détecter des CDT récurrents ou métastatiques. Weber et coll. ont constaté que l'échographie permettait de localiser une maladie thyroïdienne récurrente ou métastatique chez seulement huit des 14 patients (57%). Seo et coll. ont rapporté que 21,1% des lésions des ganglions lymphatiques et des tissus mous manquées à l'échographie du cou ont été identifiées par des études TEP/TDM. La TEP / TDM a également montré un net avantage par rapport à la TEP pour révéler de petites lésions métastatiques. (135)

Plusieurs études ont trouvé une corrélation définitive entre les taux de thyroglobuline et la précision diagnostique de la TEP chez ces patients. Un résumé des résultats de ces études est présenté dans le tableau VI. Ces études montrent une plus grande précision diagnostique de la TEP / TDM avec des taux élevés de thyroglobuline. Bertagna et coll. ont passé en revue la littérature sur la corrélation entre les taux de TEP/TDM et de thyroglobuline et ont conclu qu'un seuil de thyroglobuline de 10 ng / mL est raisonnable, maintenant une grande précision en termes de bon compromis entre sensibilité et spécificité. L'American Thyroid Association recommande un seuil non stimulé de 10 ng mL. Cependant, une étude récente de Giovanella et al. indiquent que 88% des patients (n = 102) avec une

TEP/TDM au 18FDG positif avaient des taux de thyroglobuline supérieurs à 5,5 ng / mL. De plus, étant donné que les cellules de carcinome thyroïdien différenciés peuvent avoir une capacité réduite à produire et à sécréter de la thyroglobuline, un faible taux de thyroglobuline n'est pas nécessairement une indication d'une faible charge tumorale chez les patients avec une WBS négative et un taux de thyroglobuline mesurable. L'impact des niveaux de TSH sur les scintigraphies à l'iode radioactif a été établi; cependant, en ce qui concerne l'impact des niveaux de TSH sur l'amélioration de la précision du TEP/TDM au 18FDG, il n'y a pas de consensus complet. Il a été suggéré que la suppression de la TSH peut être envisagée chez les patients présentant de faibles taux de thyroglobuline (<10 ng / mL) et une bonne observance de l'hypothyroïdie et que la stimulation de la TSH par la TSH recombinante doit être envisagée chez les patients qui ne tolèrent pas les symptômes de l'hypothyroïdie.

Study	No. of Patients	Thyroglobulin Level (ng/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Vural et al. [59]	105	> 38.2 (TSH stimulation) or > 1.9 (TSH suppression)	74	80
Zoller et al. [56]	33	> 20	88	
		< 20	22	
Bertagna et al. [97]	52	> 21	76.5	83.3
Schluter et al. [98]	64	< 10	11	
		10–20	50	
		> 100	93	
Shammas et al. [99]	61	< 5	60	
		5–10	63	
		> 10	72	

Tableau VI : Résumé des études évaluant la relation entre les taux de thyroglobuline et la précision diagnostique de la TEP / TDM chez les patients atteints de cancers de la thyroïde différenciés (135)

En association avec la thyroglobuline, la TEP / TDM au FDG fournit des informations pronostiques importantes et est cruciale pour la prise de décision clinique chez les patients atteints de DTC avec un 131IWBS négative. Vural et coll. ont observé une positivité TEP plus élevée chez les patients âgés de plus de 40 ans par rapport aux patients plus jeunes (70% vs 53%). Étant donné que l'âge au moment de la détection des métastases à distance est indépendamment associé à la mortalité et que la positivité TEP est plus élevée chez les patients âgés de plus de 40 ans, il a été déduit que l'absorption du FDG est associée à un pronostic plus défavorable et à un comportement tumoral agressif.

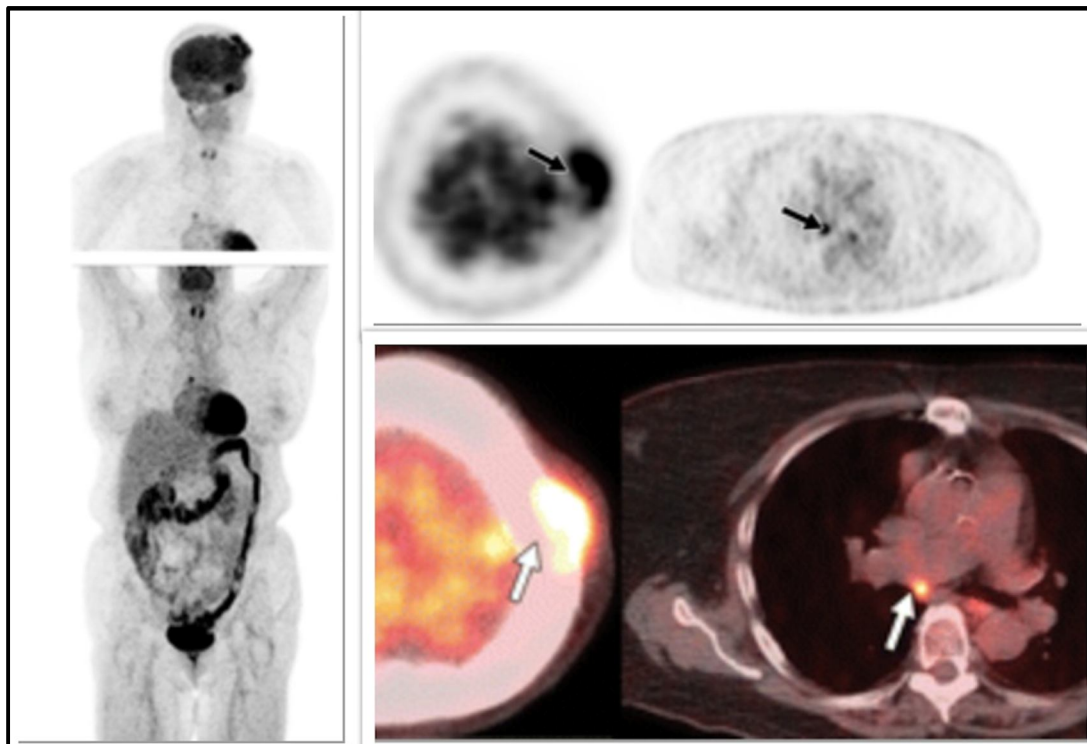


Figure 23 : Femme de 67 ans atteinte d'un carcinome papillaire métastatique de la thyroïde qui a subi une restadification TEP / TDM au FDG. Elle a subi une thyroïdectomie totale, une ablation à l'iode radioactif et une radiothérapie locale pour récurrence.

Images TEP / TDM : lésions métastatiques intensément FDG-avides dans l'os pariétal gauche et un ganglion médiastinal (135)

Robbins et coll. ont montré qu'une TEP FDG positive a une valeur prédictive négative significative pour la survie globale ($p < 0,001$). La valeur d'absorption standardisée maximale (SUVmax) s'est également avérée être un facteur pronostique important. Dans cette étude, les valeurs SUVmax ont été classées soit comme aucune absorption, soit dans l'un des quatre quartiles ($n = 56$ par quartile). Le taux de survie à 2 ans était de 99% dans le groupe négatif, 98% dans le quartile le plus bas et 52% dans le quartile avec le SUVmax le plus élevé, ce qui indique qu'un SUVmax plus élevé des lésions est corrélé à une diminution de la survie globale. Le nombre de lésions avides de FDG, utilisé comme substitut du volume de la tumeur, s'est également révélé être un facteur pronostique indépendant. Ces auteurs ont divisé les patients en quatre catégories (aucune lésion, $n = 181$; 1 à 2 lésions, $n = 83$; 3 à 10 lésions, $n = 92$; > 10 lésions, $n = 51$) et ont constaté une réduction globale très significative de survie ($p < 0,001$) lorsque le nombre de lésions avides de FDG augmentait. (135)

La scintigraphie avec l'utilisation de l'analogue de somatostatine marqué au technétium-99m étudié est utile dans l'évaluation des patients avec CDT avancé. Il montre une sensibilité et une spécificité relativement bonnes mais pas assez élevées pour être recommandées comme une méthode d'imagerie de routine. Le rôle de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans le CDT est complémentaire aux autres modalités d'imagerie. (136)

Dans notre série, l'utilisation de cet examen a permis d'objectiver la présence de métastases dans 34,48% des cas par atteinte ganglionnaire (24,14%) soit par atteinte extra-ganglionnaire (10,35%). Ces patients ont été référés en chirurgie et en oncologie médicale Tandis que dans 10,35% des cas, on ne retrouvait pas d'anomalie métabolique ce qui nous a poussé à continuer les cures d'irathérapie.

7. Traitement chirurgical :

Dans l'étude canadienne de Shokoohi et al (133), 98% des patients présentant un cancer réfractaire de la thyroïde ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale ou subtotale, tandis que 2% seulement ont bénéficié d'une lobectomie. Ce qui concorde avec les résultats de notre série qui soulignent la nette prédominance de la thyroïdectomie totale.

8. Irathérapie à l'iode 131 :

Dans une étude française, il a été observé qu'après une activité cumulée de 22,2 GBq (600 mCi), aucune rémission complète supplémentaire n'était obtenue chez les patients atteints de cancer thyroïdien métastasé . Par conséquent, il a été conclu qu'un traitement supplémentaire par RAI dépassant 22 GBq ne serait pas bénéfique. Cependant, cette conclusion, basée sur une étude, ne peut pas être traduite en une valeur seuil universelle pour l'activité RAI. Par exemple, si un patient a une maladie stable après plusieurs thérapies avec RAI, cela ne doit pas être considéré comme une maladie RAIR-DTC, comme le reconnaissent les recommandations de l'American Thyroid Association (ATA). (130)

Dans notre série, 10,3% des patients ont reçu une activité cumulée de 600 mCi soit 4 cures et 7% ont reçu une activité cumulée de 750 mCi. Tandis que 82,7% des patients ont reçu une activité cumulée inférieure à 600 mCi.

9. Physiopathologie du cancer réfractaire de la thyroïde :

Le symporteur Na/I (NIS) est une protéine intrinsèque de la membrane plasmique qui médie le transport actif de l'iode dans la glande thyroïde et dans plusieurs tissus extrathyroïdiens. Le traitement par RAI du CDT est basé sur le principe du NIS exprimant les cellules thyroïdiennes et constitue la pierre angulaire du traitement par cette méthode. En fait, la toute première application du concept théranostique remonte aux années 1940. La thérapie par RAI est basée sur le fait que les cellules folliculaires thyroïdiennes et le CDT sont efficaces pour piéger l'iode radioactif circulant par rapport aux autres tissus. Le traitement par RAI est resté l'acteur clé dans le traitement du CDT depuis plusieurs décennies et a été utilisé avec succès pour le traitement des maladies locales et disséminées. L'expression du NIS n'est cependant pas entièrement spécifique du cancer de la thyroïde et peut également être observée dans les cancers du sein ou gastro-intestinaux et de transformation anaplasique. L'expression du récepteur de transport du glucose de type 1 (GLUT-1) était plus observée dans les cas NIS négatifs et vice versa, conduisant ainsi au concept de traitement personnalisé par l'approche théranostique. L'expression NIS peut également être utile pour prédire la réponse et améliorer la prise en charge des patients. Les cellules CDT exprimant NIS absorbent généralement plus de RAI et répondent mieux à la thérapie.

Bien que la plupart des cas de cancer différencié de la thyroïde aient un pronostic assez favorable après les approches thérapeutiques standard, y compris la chirurgie, l'irathérapie et le traitement hormonal substitutif à visée frénatrice, le risque de récurrence locale et de métastases à distance peut atteindre respectivement 20% et 10%. Parmi ces patients, les deux tiers présentent une

perte initiale ou progressive de la capacité d'absorption d'iode due au dysfonctionnement, voire la perte, de l'expression du NIS dans la membrane basale, indiquant un état de dédifférenciation appelé cancer de la thyroïde réfractaire à l'irathérapie , qui est une préoccupation clinique majeure car son taux de survie à 10 ans est inférieur à 10% .

Les altérations génétiques sont les moteurs fondamentaux de la tumorigenèse et de la pathogenèse du cancer de la thyroïde, activant de manière aberrante les voies de la protéine kinase activée par mitogène (MAPK) et de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) . Ces altérations sont également connues pour être associées à la désactivation de divers gènes de métabolisation de l'iode thyroïdien, en particulier des transporteurs de solutés de la famille 5 membre 5 (SLC5A5), qui code pour NIS, entraînant ainsi l'échec du traitement à l'iode radioactif .Plusieurs agents ont été étudiés pour tenter de restaurer l'expression du NIS et d'améliorer l'absorption de RAI chez les patients RAI-R-DTC. (137)

9.1. Régulation physiologique de l'expression du symporteur d'iodure de sodium NIS

L'iodure, en tant que composant essentiel, est utilisé par les cellules folliculaires pour synthétiser l'hormone thyroïdienne dans la thyroïde normale. Comme il est exprimé sur la membrane basale, le NIS fournit la base physiologique du transport actif de l'iodure dans les cellules folliculaires de la thyroïde . Les cellules DTC peuvent conserver des fonctions similaires à celles des cellules folliculaires, telles que l'absorption d'iode et l'iodation , ce qui permet à la thérapie par RAI d'être le pilier du traitement des CDT à risque intermédiaire et élevé après la chirurgie. Pour détruire les lésions infracliniques résiduelles ou potentielles, le traitement par RAI pourrait améliorer la survie

spécifique à la maladie et la survie sans progression. Par conséquent, la fonction ou l'expression de NIS dans les cellules CDT est cruciale pour l'efficacité de la thérapie par RAI chez ces patients. L'expression fonctionnelle de NIS peut être régulée aux niveaux transcriptionnel et post-traductionnel. En tant que régulateur prédominant de l'expression de NIS, la TSH est principalement impliquée au niveau de la traduction. Après la liaison de la TSH avec le récepteur de la TSH, l'adénylyl cyclase est stimulée par la protéine Gs, qui à son tour augmente l'expression de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'AMPc induit ensuite la transcription NIS en activant plusieurs voies de signalisation qui pourraient stimuler l'amplificateur NIS en amont (NUE). On sait maintenant que le NUE humain consiste en un site de liaison du gène-8 (PAX8; facteur de transcription spécifique de la thyroïde) et site de liaison pour des éléments entraînant des réponses semblables à l'AMPc ;Tous deux importants pour l'activité intégrée du NUE . Comme illustré sur la figure 12, l'AMPc peut stimuler la NUE par des voies à la fois indépendantes et dépendantes de la protéine kinase A (PKA). Par le biais du facteur effecteur redox-1 (Ref-1), la voie indépendante de la PKA, PAX8 est ensuite stimulée pour se lier au NUE, conduisant à l'activation de NUE, et cette voie joue un rôle clé dans la différenciation de la thyroïde. Par le biais de la voie dépendante de la PKA, la PKA activée pourrait phosphoryler le modulateur d'élément sensible à l'AMPc, augmentant ainsi l'activité NUE.

Des mécanismes indépendants de la TSH régulent également l'expression des NIS, qui comprennent principalement trois voies influençant la liaison de PAX8 à NUE. Premièrement, dans la voie de signalisation du Transforming Growth Factor β (TGF β) -SMAD, TGF β active le Smad3 en aval et inhibe par la

suite la liaison de PAX8 à NFE2L3, diminuant de manière significative l'expression de l'ARNm de NIS dans les cellules thyroïdiennes . Deuxièmement, dans la voie de signalisation du récepteur Toll-like (TLR) -nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), le TLR active le NF- κ B en aval, qui interagit en outre avec PAX8, activant NIS transcription via le NFE2L3 . Troisièmement, dans le complexe pituitary tumor-transforming gene-1 product (PTTG1)-binding factor (PBF), le PTTG1 et le PBF pourraient interférer avec la liaison de PAX8 au NFE2L3, supprimant ainsi l'expression de NIS. Saez et coll. ont rapporté qu'une expression accrue de PTTG1 pourrait réduire l'efficacité du traitement par RAI dans le cancer de la thyroïde. Concernant la régulation post-traductionnelle, une expression abondante de NIS peut être mal localisée dans le compartiment intracellulaire plutôt que dans la membrane cellulaire. Ce ciblage membranaire anormal du NIS pourrait désactiver le transport de l'iodure et entraîner une réduction de l'absorption et de l'accumulation de RAI dans les cellules cancéreuses de la thyroïde, induisant l'échec probable du traitement par RAI dans un sous-ensemble de DTC. (137)

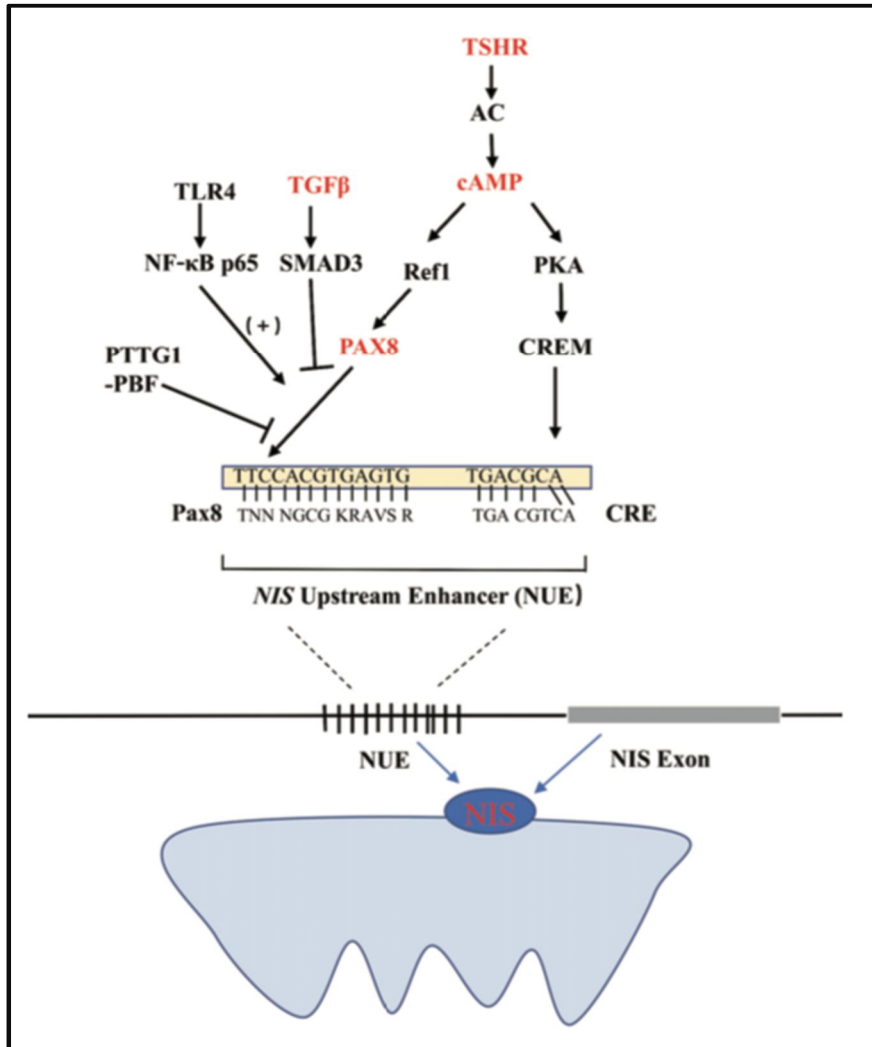


Figure 24 : Régulation de l'amplificateur du symporteur d'iodure de sodium (NIS) en amont (NUE) au niveau transcriptionnel dans les cellules thyroïdiennes. (137)

9.2. Voies de régulation de l'expression du NIS :

➤ Voie MAPK/ERK :

La voie MAPK a été bien reconnue dans la régulation de la prolifération cellulaire, la dédifférenciation et la survie , en particulier pour le CPT. Parmi les molécules signal de cette voie, les mutations BRAF et le réarrangement lors de la transfection (RET) / réarrangement CPT sont fréquemment détectés dans CPT, qui présentent souvent des mutations exclusives chez ces patients. La mutation BRAF V600E, en tant qu'oncogène très répandu, est essentielle pour l'initiation et / ou la progression du CPT en activant de manière aberrante la voie de signalisation MAPK, qui peut réguler à la baisse l'expression des gènes de manipulation de l'iodure thyroïdien, en particulier NIS, et ainsi induire la dédifférenciation du CPT. De plus en plus de preuves ont démontré une forte association entre les mutations BRAF V600E et la perte de l'avidité à l'iode radioactif dans CPT, qui pourrait fournir une explication raisonnable de l'échec du traitement RAI dans les CPT BRAF V600E- mutant.

En tant qu'événement épigénétique important, l'acétylation des histones joue un rôle fondamental dans la régulation de la transcription génique . Grâce à une activation aberrante de la voie MAPK, l'acétylation des histones au niveau du promoteur du gène codant pour NIS pourrait être régulée à la baisse, ce qui est considéré comme l'un des événements moléculaires clés impliquant la désactivation aberrante des gènes de manipulation de l'iodure thyroïdien . Pendant ce temps, la mutation BRAF V600E peut également réguler à la hausse l'expression de gènes favorisant les tumeurs (par exemple, le facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGFA), facteur de transition

mésenchymateux à épithélial (MET), TGF β 1, et thrombospondine 1 (TSP1)) et réguler à la baisse l'expression des gènes suppresseurs de tumeur (par exemple, inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases 3 (TIMP3), famille de porteurs de soluté 5 membre 8 (SLC5A8), et la protéine kinase 1 associée à la mort (DAPK1)), qui sont des constituants importants du microenvironnement tumoral. Il est à noter que la boucle autocrine TGF β pourrait jouer un rôle dans l'expression aberrante de NIS.

Riesco-Eizaguirre et al. et Costamagna et al. ont rapporté que la mutation BRAF V600E pourrait induire la sécrétion de TGF β , qui stimule ensuite SMAD3 et PAX8, provoquant une diminution de l'expression de NIS. Comme ce processus est indépendant de la voie MAPK, leur résultat indique sans aucun doute que le TGF β pourrait être considéré comme une cible thérapeutique candidate pour la restauration de l'expression de NIS chez les patients présentant un CDT avancé.

Il a été récemment reconnu que les mutations du promoteur (TERTp) de la transcriptase inverse de la télomérase (TERT) sont particulièrement répandues dans les cancers thyroïdiens agressifs, en particulier CPT BRAF V600E-mutant mais sont pratiquement indétectables dans les néoplasmes thyroïdiens bénins. Il a été démontré que les mutations TERTp étaient associées à un comportement tumoral agressif et à un mauvais pronostic dans le cancer de la thyroïde, et ont également été observées comme étant corrélées à la réduction de la capture de RAI dans les lésions métastatiques à distance de CPT, ce qui suggère que les mutations peuvent jouer un rôle dans la dédifférenciation du cancer de la thyroïde. Il a également été rapporté que l'alternance en duo de BRAF V600E et les mutations TERTp ont un effet synergique robuste sur la progression et les mauvais résultats cliniques de la PTC. Récemment,

Liu et al. a révélé que la voie BRAF V600E /MAPK pourrait phosphoryler et activer le fructooligosaccharide, qui à son tour agissait comme un facteur de transcription pour activer le promoteur de la sous-unité bêta du facteur de transcription de la protéine de liaison GA (GABPB), augmentant l'expression, du GABPB et conduisant à la formation du complexe de sous-unité alpha du facteur de transcription de la protéine de liaison GA (GABPA) -GABPB, activant ainsi le promoteur mutant TERT et induisant la régulation positive de l'expression de TERT.

La découverte des mutations TERTp et du duo génétique de mutations coexistantes pourrait être de prometteuse cibles moléculaires pour la thérapie de sauvetage du cancer thyroïdien papillaire réfractaire (RAIR-CPT). Concernant le réarrangement RET / PTC, les preuves de son impact sur la dédifférenciation du CDT restent limitées. Trapasso et coll. et Wang et al. ont rapporté que l'alternance de RET / CPT dans la lignée cellulaire thyroïdienne pouvait diminuer l'expression des marqueurs de différenciation thyroïdiens, tels que le récepteur TSH, la TPO, le NIS et la Tg. En outre, RET / PTC exogène pourrait supprimer de manière significative l'expression de PAX8 et l'activité de PKA, conduisant à une expression réduite de NIS.

➤ **Voie PI3K/AKT :**

En plus de la voie MAPK, la voie PI3K / AKT joue également un rôle fondamental dans le contrôle à la fois de la prolifération et de la différenciation cellulaires en CDT. Ces dernières années, plusieurs altérations génétiques activant la voie PI3K ont été identifiées dans le cancer de la thyroïde, dont il a également été démontré qu'elles régulaient négativement les gènes manipulant l'iode dans les cellules thyroïdiennes. Song et coll. ont récemment rapporté que, également par cette voie, la mutation de Ras guanyl releasing protein 3

(RasGRP3) diminuait l'expression du NIS et du récepteur TSH dans les métastases de RAI-CDT. En outre, la voie PI3K pourrait être activée par de multiples facteurs de croissance tels que l'insuline / facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1) et le facteur de croissance épidermique.

Il a été montré que l'inhibition de la voie PI3K par LY294002 pourrait augmenter considérablement l'expression de l'ARNm de NIS dans les cellules thyroïdiennes de rat et les cellules CPT, ce qui, sous un autre aspect, indiquait le rôle important de la voie PI3K dans la régulation de l'accumulation d'iodure médiée par NIS dans cancer de la thyroïde La cible mécaniste sérine-thréonine protéine kinase de la rapamycine (mTOR), qui est située en aval de la voie PI3K / AKT, a été identifiée comme un régulateur du métabolisme cellulaire et de la prolifération. Souza et coll. ont rapporté que l'inhibition de mTOR régula non seulement la survie des cellules, mais augmentait également l'absorption de RAI dans les deux études in vitro et in vivo. (137)

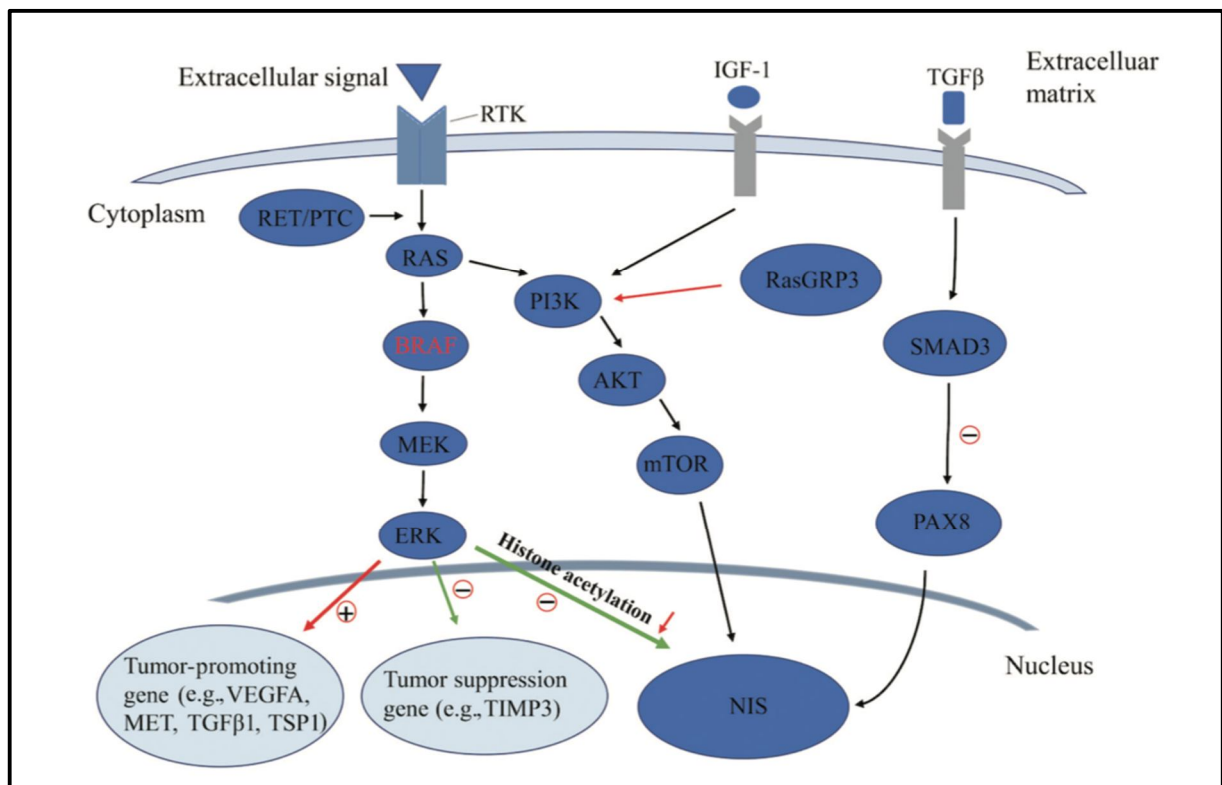


Figure 25 : Voies connues impliquées dans la régulation du symporteur d'iodure de sodium (NIS) dans le cancer de la thyroïde. (137)

10. Modalités thérapeutiques du cancer thyroïdien réfractaire à l'irathérapie

Au cours de la dernière décennie, bien que de grands progrès aient été réalisés dans le traitement du RAIR-CDT avec l'application d'inhibiteurs multi-kinases (MKI), les options thérapeutiques pour ces patients sont encore limitées. La résistance au RAI étant principalement due à la dédifférenciation du CDT, la thérapie de redifférenciation suivie d'une thérapie RAI est sans aucun doute une alternative prometteuse pour les patients RAIR-CDT. Plusieurs agents, dont l'acide rétinoïque (RA), les agonistes du récepteur gamma (PPAR γ) activé par les proliférateurs de peroxyosomes et les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC), ont été essayés pour moduler le gène NIS au niveau de la transcription, mais a montré une valeur clinique limitée dans la thérapie de redifférenciation pour les patients atteints de RAIR-CDT. Des études récentes utilisant des médicaments qui inhibent sélectivement les voies MAPK et PI3K ont montré des résultats prometteurs pour restaurer l'expression du gène codant pour le NIS et améliorer la réponse à la thérapie par RAI dans RAIR-CDT, comme *mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase* (MEK) / Inhibiteurs de RAF, inhibiteurs de PI3K / mTOR et inhibiteurs de récepteur tyrosine kinase (RTK). (137)

Le premier ITK testé dans les CDT a été le motesanib avec notamment un taux de réponse tumorale selon les critères RECIST de 14 % . Le sorafenib, le sunitinib, l'axitinib ont aussi été testés en phase II avec des taux de réponses tumorales allant de 10 à 30 % . Plus récemment, le pazopanib et le lenvatinib et le cabozantinib ont montré des taux de réponses tumorales proches de 50 % . Deux études prospectives randomisées contre placebo ont montré une

amélioration de la survie sans progression : une phase II comparant le vandetanib au placebo et une phase III comparant le sorafenib au placebo . Le vandetanib a ainsi objectivé une amélioration de la survie sans progression de 5,9 à 11,1. Le sorafenib a permis une amélioration de la survie sans progression de 5,8 à 10,8 mois. Cette étude de phase III pivotale est suivie d'une demande d'autorisation de mise sur le marché du sorafenib pour le cancer de la thyroïde de souche folliculaire, réfractaire et progressif. (4)

L'utilisation d'acide rétinoïque, de lithium ou de sorafenib comme ré-inducteur de captation d'iode 131 par les cellules tumorales est décevante . Récemment, le selunitinib, un inhibiteur de la voie des MAPK agissant au niveau de la tyrosine kinase de MEK, a montré son efficacité pour réinduire la captation d'iode 131 par les lésions métastatiques dans une étude préliminaire sur 20 patients . Dans cette étude, le selunitinib prescrit pendant 4 semaines a permis d'augmenter de manière significative la fixation d'iode chez 12 patients, permettant d'administrer des activités thérapeutiques d'iode 131 chez 8 d'entre eux. Parmi ces 8 patients, cinq ont présenté des réponses tumorales selon les critères radiologiques RECIST. La présence d'une mutation NRAS au niveau tumoral était prédictive d'efficacité thérapeutique. De nouvelles perspectives thérapeutiques associant traitements par ITK et iode radioactif s'ouvrent pour les patients atteints de CDT avec métastases à distance. (4)

10.1. Place des MKI :

La voie de signalisation MAPK est l'une des voies les plus étudiées en oncologie. Lors de l'activation pathologique de différents RTK, une cascade d'événements en aval dans cette voie conduit finalement à la prolifération, la différenciation et la survie des cellules. Les données de l'atlas du génome du cancer

(TCGA) ont permis une meilleure classification et une meilleure caractérisation moléculaire du CPT, en utilisant des données multiplateformes intégrées avec un échantillon de grande taille. Selon ces données, la PTC a été classée comme une tumeur provoquée par MAPK, les deux principaux moteurs de signalisation étant BRAF V600E et RAS muté. En outre, des mutations dans les voies de PI3K, ainsi que quelques mutations somatiques génétiques et altérations de fusion ont été rapportées (avec une fréquence plus faible) dans CPT.

La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé deux médicaments différents ciblant la voie de signalisation de la MAP dans le traitement du cancer avancé de la thyroïde : Le lenvatinib et le sorafénib pour le CDT avancé, et RAIR-CDT. Les essais DECISION et SELECT ont montré que le sorafénib et le lenvatinib présentaient un bénéfice significatif en termes de survie sans progression par rapport au placebo. (138)

Le sorafénib est un inhibiteur oral de la multityrosine kinase et présente une activité inhibitrice contre le VEGFR-1, -2, -3, le récepteur B du facteur de croissance dérivé des plaquettes, le RAF-1 RET et le BRAF.119.

Le lenvatinib est un inhibiteur multityrosine kinase des VEGFR 1,2 et 3 FGFR 1 à 4, des réseaux de signalisation α RET et KIT du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes, montrant également une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) par rapport au placebo. Les études actuelles ont montré que la SSP, avec ces thérapies ciblées, était de 10,8 à 18,3 contre 5,8 à 3,6 mois par rapport au placebo. (139)

Dans une étude publiée par the New England Journal of Medicine évaluant l'efficacité du Lenvatinib versus Placebo dans le cancer réfractaire de la thyroïde, le Lenvatinib a été associée à une augmentation significative de la

survie sans progression (18,3 mois vs 3,6 mois pour le placebo) et une augmentation du taux de réponse parmi les patients réfractaires à l'iode radioactif. Par contre, on a noté plus d'effets secondaires comparé au placebo tels que l'hypertension, la fatigue, l'asthénie, diminution de l'appetit etc. (140)

Plusieurs MKI ciblant MAPK sont également à l'étude dans les cancers avancés de la thyroïde, mais aucun d'entre eux n'a encore été approuvé par la FDA. Les thérapeutiques ciblées approuvées exercent leur activité antitumorale principalement en compétition avec l'ATP au niveau de son site de liaison sur le récepteur de la tyrosine kinase et partiellement en bloquant plusieurs médiateurs centraux de la voie MAPK, comme illustré dans la figure 26. (138)

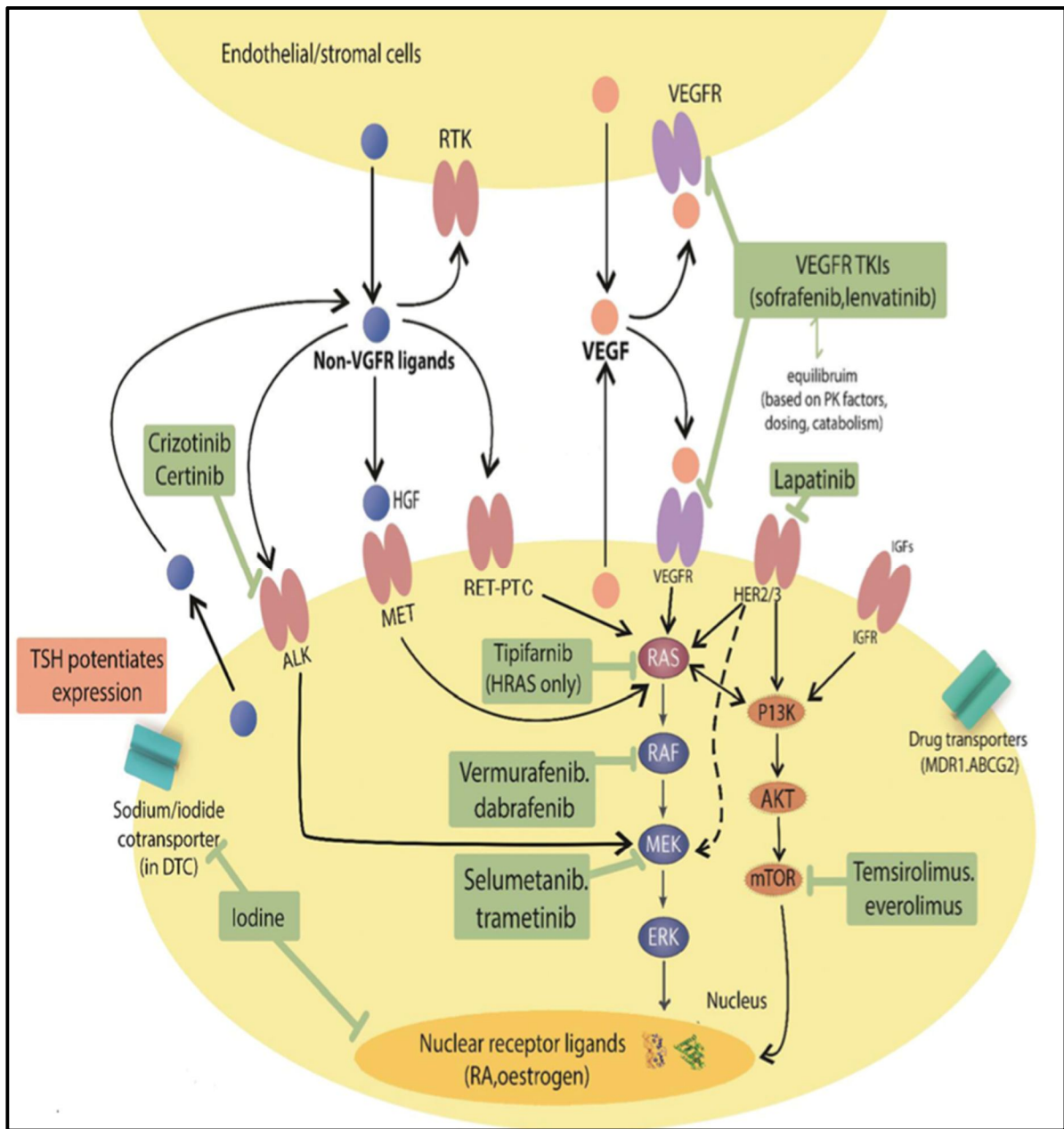


Figure 26 : Voies de signalisation dominantes impliquées dans le cancer différencié de la thyroïde et les inhibiteurs cliniquement pertinents (51)

Plusieurs MKI ciblant MAPK sont également à l'étude dans les cancers avancés de la thyroïde, mais aucun d'entre eux n'a encore été approuvé par la FDA, comme illustré dans le tableau VII.

Drug	Drug targets	Phase	Dosage	Patients	Partial response RR (%)	Progression-free survival PFS (months)	Adverse effects (%)	Drug discontinuation
Multikinase inhibitors								
Axitinib [130]	VEGFR, PDGFR, c-kit	II	starting dose of 5 mg twice daily	60	30	18.1	Fatigue (50%), diarrhea (48%), nausea (33%), anorexia (30%), hypertension (28%), stomatitis (25%), weight loss (25%), and headache (22%)	32 patients, 8 of them due to treatment side effects
Motesanib [131]	VEGFR, PDGFR, c-kit	II	125 mg/day orally for up to 48 weeks	93	14	9.3	Diarrhea (59%), hypertension (56%), fatigue (46%), and weight loss (40%)	61 patients, 12 of them due to treatment side effects
Sunitinib [132]	PDGFR, FLT3, c-kit, VEGFR, RET	II	37.5 mg/day orally	35	31	12.8	Neutropenia (34%), fatigue (11%), HFS (17%), diarrhea (17%), and leukopenia (31%)	4 patients due to treatment side effects
Pazopanib [133]	VEGFR, PDGFR, c-kit	II	800 mg/day orally in 4-week cycle	37	49	11.7	Fatigue (78%), skin and hair hypopigmentation (75%), diarrhea (73%), and nausea (73%)	27 patients, 2 of them due to treatment side effects
Dovitinib [134]	FGFR, and (VEGFR)	II	500 mg/day orally for five consecutive days, followed by a 2-day rest every week.	40	20.5	5.4	Diarrhea (54%), anorexia (36%), vomiting (26%), fatigue (23%), and nausea (21%)	12 patients
Imatinib [135]	BCR-ABL, PDGFR- α , PDGFR- β , c-fms, c-Kit, and RET	II	600 mg/day orally	15	0	NR	Hypothyroidism (60%), rash, malaise, and laryngeal mucosal swelling (13%)	10 patients, 3 of them due to treatment side effects
Selumetinib (AZD6244) [43]	MEK-1/2 (one of MAPK), RAS, V600E BRAF	II	100 mg twice daily for 28-days cycles	39	3	8	Rash (77%), fatigue (49%), diarrhea (49%), and peripheral edema (36%)	Only 6 patients due to treatment side effects
Selective BRAF inhibitors								
Dabrafenib [136]	BRAF	I	150 mg twice daily or 100 mg three times daily	14	29	11.3	skin papillomas (57%), hyperkeratosis (36%), alopecia (29%), elevated lipase (7%), grade 3 elevated amylase (7%), grade 3 fatigue (7%), grade 3 febrile neutropenia (7%), and grade 3 cutaneous squamous cell carcinoma (7%)	None
Vemurafenib [137]	BRAF	II	960 mg orally twice daily	51	35	15.6	squamous cell carcinoma of the skin (23.5%), lymphopenia (8%), and increased γ -glutamyl-transferase (8%)	

Tableau VII : Autres MKI visant MAPK en cours de test pour différents types du cancer de la thyroïde mais n'ayant pas encore atteint les essais de phase III (138)

10.2. Voies MAPK et PI3K et mécanismes d'échappement de la tumeur :

À ce jour, les efforts basés sur le blocage pharmaceutique de MAPK ont augmenté la survie sans progression dans le CDT. Une seule étude récente a montré que le lenvatinib a amélioré la survie globale des patients plus âgés (> 65 ans) avec un CDT avancé par rapport aux patients plus jeunes. La même étude a également montré que ce groupe de personnes âgées souffrait d'une toxicité plus élevée par rapport aux patients plus jeunes, ce qui rend les décisions cliniques discutables dans la pratique d'aujourd'hui. Outre la toxicité systémique, le développement de mécanismes d'évasion tumorale de ces médicaments représente une limitation supplémentaire qui doit être considérée de plus près. Les cascades et mécanismes connus d'évasion tumorale des médicaments MKI comprennent l'induction de voies de signalisation alternatives ou de la régulation positive du récepteur de la tyrosine kinase sur la surface des cellules tumorales. Comme le montre la Figure 26, les cascades MAPK et PI3K-AKT se chevauchent, avec une régulation à la hausse de l'une ou l'autre voie conduisant au même résultat final de survie et de prolifération des cellules tumorales. Certains des principaux moteurs CPT, les oncogènes RAS et RET / PTC sont des composants essentiels de la voie MAPK, avec des effets de diaphonie avec la cascade PI3K-AKT. Le rôle de la cascade PI3K-AKT dans l'initiation et la promotion de la progression des tumeurs de la thyroïde a été examinée par Saji et al. L'activation de l'AKT conduit à l'activation en aval de différentes cibles prolifératives, notamment: la famille fourche du facteur de transcription (FoxO), la cible mammifère de la rapamycine (mTOR) et autres. Des données récentes, y compris l'atlas des gènes du cancer de la thyroïde, suggèrent que d'autres nouveaux mécanismes d'échappement peuvent également exister, par exemple,

les TKR dans d'autres voies se sont avérés être exprimés dans les cellules tumorales thyroïdiennes, avec des preuves d'actions pro-prolifératives en aval. Par exemple, des études sur des tumeurs thyroïdiennes provenant de patients atteints d'un cancer avancé ont démontré qu'un pourcentage substantiel présentait une présence accrue de récepteurs HER2 / 3 ainsi que des réarrangements ALK. Ces mutations ont tendance à servir de mécanismes d'échappement tumoraux des MKI actuellement utilisés en activant MEK l'effecteur en aval de RAF, comme illustré dans la figure 26 . HER2 / 3 est également capable d'activer la cascade PI3k . À la lumière de ces faits, un certain nombre de stratégies utilisant de multiples voies ciblant les agents sont à l'étude. (138)

10.3. Ciblage en amont de la cascade d'évasion tumorale :

➤ Ciblage ERBB-HER2/3

Une nouvelle ligne d'investigation consiste à cibler les éléments proposés en amont par rapport à MAPK / PI3K. HER2 (ErbB2) et HER3 (ErbB3) sont des récepteurs de la tyrosine kinase et membre de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) . Leur activation conduit à l'activation en aval de la cascade MAPK et PI3K. Les données précliniques ont montré que le ciblage de ces récepteurs par les MKI a représenté une stratégie efficace, en particulier pour le cancer du sein où ces récepteurs sont abondants. Un mécanisme d'échappement identifié dans les cellules mutantes BRAF traitées par Vemurafenib, est une surexpression des récepteurs HER2 / 3 et l'activation ultérieure des cascades mTOR et MAPK . Par conséquent, les efforts cliniques actuels évaluent le rôle du ciblage des récepteurs HER dans le cancer avancé de la thyroïde. NCT01947023 est un essai de phase I évaluant le lapatinib

(bloqueur HER2 / 3) en association avec le dabrafénib (inhibiteur de BRAF) pour les patients présentant un CDT avancé et ses principaux résultats ont été publiés dans ASCO 2017. Les chercheurs ont inclus 15 patients évaluable porteurs de mutations BRAF V600, 13 patients avaient CDT et 2 avaient un cancer anaplasique, un traitement antérieur par MKI a été administré à 9/15 patients. Le dabrafénib a été administré à tous les patients à raison de 150 mg, 2 semaines avant le lapatinib. Les doses quotidiennes de Lapatinib ont été augmentées dans une conception standard 3 + 3 à (1) 750 mg; (2) 1250 mg; (3) 1500 mg. Le taux de réponse partielle rapporté est de 60% avec une SSP médiane de 15 mois (extrêmes, 2 - 34+ mois). Seulement 1/15 des patients ont développé une toxicité liée au traitement de grade III, tandis que des toxicités limitant la dose ont été rapportées chez seulement 1 patient avec cancer anaplasique et étaient peu susceptibles d'être liées aux médicaments. Dans un autre essai, l'inhibiteur panERBB Neratinib (NCT 03065387) est évalué pour son effet dans les tumeurs solides avancées hébergeant une mutation HER, y compris le cancer de la thyroïde. (51)

10.4. Ciblage en aval de la cascade d'évasion tumorale :

➤ Ciblage mTOR :

La connaissance croissante de l'implication de la voie PI3K dans la pathogenèse des cellules tumorales thyroïdiennes et de l'évasion de la thérapie ciblée conventionnelle a conduit à une étude plus approfondie de plusieurs composants de cette voie. Parmi ces composants, on trouve mTOR , qui, lorsqu'il est inhibé, a conduit à la suppression de la prolifération cellulaire.

Deux inhibiteurs de mTOR ont des données d'essai suffisamment favorables pour avoir été approuvés par la FDA pour une utilisation clinique dans d'autres cancers: Temsirolimus dans le carcinome rénal avancé et Everolimus pour le carcinome rénal avancé, le cancer du sein métastatique et les tumeurs

endocrines progressives d'origine pancréatique (PNET). Compte tenu des bénéfices cliniques observés de ces médicaments et de la conviction que l'activation de mTOR est une cible thérapeutique dans le cancer de la thyroïde, ces agents sont testés dans le cadre d'un cancer avancé de la thyroïde. Les premiers résultats des essais de phase II sur le cancer de la thyroïde laissent espérer. Par exemple, NCT01025453, une étude de phase II évaluant l'effet du temsirolimus associé au sorafénib chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde RAIR-CDT. Sur 37 patients, huit patients ont obtenu une réponse partielle (RP), 21 avaient une maladie stable, tandis qu'un patient a développé une progression et les sept autres n'étaient pas évaluable. Ces résultats étaient indépendants de la mutation RAS ou RAF et reflètent l'importance de considérer le ciblage de mTOR comme une approche prometteuse pour les patients atteints d'un cancer de la thyroïde RAIR-CDT et avancé. En outre, NCT01141309, une étude de phase II évaluant l'association d'Everolimus (inhibiteur de mTOR) et de Sorafenib a été présentée à l'ASCO 2015. Sur 41 patients avec différents types de cancers progressifs de la thyroïde inclus, seuls 38 étaient évaluable pour le critère principal de bénéfice clinique à la date de publication des résultats. Dans cette cohorte, 21 patients (55%) avaient une RP, 14 patients (37%) ont atteint une maladie stable (SD), et trois patients (8%) avaient une maladie évolutive (MP). Le sous-groupe et l'évaluation de la toxicité générale de cette association

ont montré une meilleure réponse et moins de toxicité par rapport à la monothérapie par Sorafenib, en particulier dans le sous-groupe DTC.

NCT01263951 est un essai en cours testant l'effet de cette association chez des patients CDT qui ont progressé sous le traitement par Sorafenib seul. Ses résultats préliminaires présentés à l'ASCO 2015 ont montré une réduction remarquable du syndrome main-pied (HFS) induit par le sorafénib en tant qu'effet secondaire, le SD étant la meilleure réponse obtenue chez la plupart des patients. NCT02143726, une étude de phase II de recrutement, évalue l'efficacité et l'innocuité du sorafénib avec ou sans évérolimus dans le traitement de patients atteints d'un cancer avancé de la thyroïde à cellules RAI-CDT à cellule de Hurthle. (138)

➤ **Ciblage MEK :**

Comme mentionné précédemment, la translocation ALK et les mutations HER2 / 3 sont capables d'induire leur effet prolifératif pro tumoral via MEK, un effecteur en aval de la voie MAPK . Ce fait a attiré plusieurs essais pour évaluer l'effet du blocage des MEK indépendamment de la mutation génétique ou moléculaire sous-jacente.

Les résultats de l'essai de phase II sur le sélumétinib (inhibiteur MEK 1 - 2) a donné un profil de tolérance tolérable chez les patients RAI-PTC. Cependant, il est à noter que l'effet du sélumétinib sur la SSP a été affecté par le statut de mutation BRAF; où les mutants BRAF V600E avaient une SSP médiane plus longue que les patients atteints de tumeurs BRAF de type sauvage. Cela suggère une preuve préliminaire de la bienfaisance stratifiée du sélumétinib basée sur des anomalies génétiques sous-jacentes. Par conséquent, davantage d'essais cliniques avec de plus grandes cohortes de patients examinent

l'efficacité de ce médicament afin de fournir des preuves plus claires. NCT01843062 est actuellement un essai de phase III en cours visant à évaluer l'efficacité du sélumétinib par rapport au placebo chez les patients DTC.

D'autres inhibiteurs de MEK sont également évalués dans les cancers avancés de la thyroïde. Les principaux résultats du NCT02034110 évaluant l'efficacité du dabrafenib (inhibiteur de BRAF) et du tramétinib (inhibiteur de MEK) chez 16 patients avec BRAF V600E ont été publiés dans ASCO 2017. Le taux de réponse global (ORR) a été rapporté à 69% (11/16 patients). Ce régime a montré un profil d'innocuité controversé de grade 3 - 4 toxicités survenant dans $\leq 19\%$ des patients. Cependant, toutes ces toxicités étaient gérables .

Les résultats préliminaires controversés du NCT01723202 ont montré que l'ajout de tramétinib au dabrafenib n'a pas entraîné de signification statistique en PR, ORR, SD, PFS par rapport au dabrafenib seul chez les patients PTC mutés par BRAF . Ces résultats contredits soulèvent la question de savoir si le concept de l'inhibition de la MEK seule ou le phénotype tumoral sous-jacent est la raison derrière ces résultats. Cependant, les résultats finaux de ces essais et l'analyse comparative de l'effet de blocage des MEK dans différents types de tumeurs thyroïdiennes ajouteront des preuves plus solides. (138)

10.5. Quand commencer le traitement avec les MKI?

La conclusion selon laquelle un patient a une maladie RAIR-DTC et / ou une progression de la maladie ne devrait pas conduire automatiquement à l'initiation d'un traitement par MKI. Pour répondre à la question de savoir si l'initiation de MKI est bénéfique ou non, les questions suivantes sont pertinentes. (130)

➤ **Charge tumorale**

Actuellement, aucune étude n'a été publiée sur la relation entre la charge tumorale et l'efficacité des MKI. Les analyses de sous-groupes des études DECISION et SELECT ont indiqué que le sorafénib et le lenvatinib étaient plus efficaces dans les petites tumeurs; cependant, aucun niveau seuil défini en ce qui concerne la taille de la tumeur ne peut être dérivé de la littérature.

➤ **Symptômes**

Aucune étude n'est disponible sur la relation entre les symptômes cliniques et l'efficacité des MKI. Les analyses de sous-groupes des études DECISION et SELECT n'ont pas montré de différences d'efficacité en fonction de la présence de symptômes . Par conséquent, il ne peut être conclu à partir de la littérature si une MKI doit être initiée avant l'apparition de symptômes cliniques ou lorsque des symptômes cliniques sont apparus. Cependant, l'ECOG est un critère majeur, le traitement étant plus efficace chez les patients présentant un ECOG 0–1. Actuellement, un essai d'observation prospectif international est en cours pour résoudre ce problème.

➤ **Localisation des métastases**

Aucune relation n'a actuellement été identifiée entre la localisation des métastases et l'efficacité des MKI. Les analyses de sous-groupes des études DECISION et SELECT n'ont pas montré de différences d'efficacité en fonction de la localisation des métastases. Les métastases cérébrales et hépatiques pourraient être moins réactives que d'autres sites.

➤ **Âge**

Dans une sous-analyse de l'essai SELECT par Brose et al., la sécurité et l'efficacité du traitement par le lenvatinib ont été comparées entre un groupe de patients avec un âge médian de 56 ans et un groupe de patients plus âgés avec un âge médian de 71 ans. L'incidence des événements indésirables (EI) sévères liés au traitement était significativement plus élevée chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes (89 vs 67%, respectivement; $p < 0,001$). Les patients plus âgés étaient également plus susceptibles de présenter des EI nécessitant des modifications de dose, et ils ont reçu une dose quotidienne médiane plus faible, bien qu'aucune différence significative n'ait été observée dans la survie sans progression entre les deux groupes. Cela souligne l'importance d'évaluer avec précision les risques et les avantages du traitement MKI chez chaque patient.

➤ **Profil génétique**

Bien que les MKI aient une activité in vitro distincte par rapport aux cibles moléculaires, aucune relation claire n'a été identifiée entre les profils génétiques de CT chez les patients et l'efficacité des médicaments. Les analyses de sous-groupes des études DECISION et SELECT n'ont pas montré de différences d'efficacité par rapport aux altérations génétiques du BRAF ou du RAS . L'absence de ces relations peut s'expliquer par de nombreux facteurs, dont le fait que seules les tumeurs primitives ont été incluses dans les analyses génétiques, l'existence d'une hétérogénéité en termes de profils génétiques entre métastases chez un patient, de nombreux autres facteurs qui influencent la croissance tumorale, la pharmacodynamique aspects, et le fait que ni le sorafénib ni le lenvatinib ne ciblent un oncogène TC spécifique, mais exercent plutôt des effets anti-angiogéniques. La décision de commencer le traitement par MKI doit être prise en compte dans une réunion pluri-disciplinaire, en pesant tous les avantages et inconvénients. (130)

10.6. Ciblage du enhancer of zeste homolog 2 (EZH2)

Chez certains patients présentant une résistance au Sorafénib, certaines études ont objectivé que le ciblage de EZH2 soit par surexpression du miR-124/506 soit par inhibition directe de EZH2 in vivo et in vitro permet la resensibilisation au Sorafénib des cellules qui présentaient une résistance. Il a été donc conclu que la suppression de EZH2 peut être considérée comme cible potentielle dans le traitement du carcinome thyroïdien avancé et réfractaire. (141)

10.7. Thérapie aux radionucléides par récepteurs peptidiques (PRRT) :

L'une des options de traitement qui a été récemment proposée pour le cancer de la thyroïde réfractaire au RAI, la thérapie aux radionucléides par récepteurs peptidiques est basée sur le concept théranostique. Le PRRT est un moyen unique de cibler la surexpression des récepteurs de la somatostatine sur les cellules tumorales dans de nombreux cancers, y compris la thyroïde.

Bien que de nombreuses études soient disponibles, le nombre de patients traités n'est pas très important jusqu'à présent. Dans une étude portant sur 16 patients atteints d'un cancer de la thyroïde réfractaire au RAI et traités par PRRT avec des analogues de somatostatine marqués au 90-yttrium et / ou au 177-lutétiem, les résultats n'ont pas été aussi encourageants. Une maladie stable a été observée dans 36,4%, une réponse partielle dans 18,2% et une maladie progressive dans 45,6% avec une SSP globale de 25 mois. Les principaux effets indésirables étaient des nausées, une asthénie et une toxicité hématologique transitoire. À ce stade et avec la littérature disponible, le PRRT montre des résultats variables sous forme de rémission partielle ou de maladie stable aux environs de 50% des patients traités. Cependant, les résultats actuellement disponibles ne peuvent pas être considérés comme des preuves suffisantes pour recommander cette forme de traitement en CDT réfractaire à l'iode. (142)

10.8. Immunothérapie dans le cancer avancé de la thyroïde :

Plusieurs études précliniques suggèrent des promesses d'immunothérapie dans le traitement du cancer avancé dérivé des cellules folliculaires. Bien que cette approche générale ait été moins développée en termes de données d'essais cliniques que les études MKI, plusieurs essais d'immunothérapie en cours sont prometteurs sur le plan clinique. (138)

10.9. Place du traitement local :

Avant de commencer un traitement systémique avec des MKI, une analyse minutieuse de certaines caractéristiques cliniques du patient, telles que l'âge et l'état de santé général, ainsi que certaines considérations sur le nombre, la taille, le site et le taux de croissance des lésions doivent être exécutés. La raison de cette réévaluation est liée à la prise de conscience de l'impact négatif de ces médicaments sur la qualité de vie des patients. En conséquence, dans la mesure du possible, un traitement local, y compris une intervention chirurgicale, doit être préféré et le traitement systémique doit être reporté jusqu'à l'apparition d'une maladie évolutive multimétastatique. La possibilité d'utiliser les mêmes types de traitements locaux doit également être envisagée lorsque le patient reçoit déjà un traitement MKI avec un bon contrôle de la majorité des maladies systémiques à l'exception d'une seule lésion. Dans ce cas, une thérapie spécifique localement ablatrice dirigée vers la lésion en croissance peut être envisagée sans nécessairement interrompre temporairement le traitement MKI. (130)

➤ Radiothérapie externe

Bien que les RAIR-DTC ne soient pas très sensibles aux rayonnements, la radiothérapie externe peut être indiquée dans certains cas spécifiques. L'objectif principal de l'EBRT dans ces tumeurs est d'arrêter la croissance ou au moins de

réduire le taux de croissance afin de contrôler ou de prévenir les symptômes. Pour cette raison, l'EBRT peut être utilisé pour le traitement des cancers thyroïdiens primaires inopérables ou localement récurrents. De même, elle peut être envisagée en cas de métastases ganglionnaires récurrentes après chirurgie répétitive. L'EBRT est associée à un meilleur contrôle local de la maladie et à une durée de survie sans progression plus longue . Avec le même objectif médical, mais aussi pour réduire la douleur, l'EBRT peut être utilisé dans les métastases osseuses. Les métastases cérébrales peuvent également être traitées par EBRT, avec une radiochirurgie stéréotaxique et / ou une radiothérapie du cerveau entier, et une réponse rapide et fiable peut être obtenue. L'introduction récente de l'EBRT stéréotaxique a ouvert la possibilité de traiter de petites lésions métastatiques dans tout organe, y compris les poumons, pour lesquelles une exposition diffuse aux rayonnements est contre-indiquée en raison du risque élevé de fibrose radique et de dysfonctionnement respiratoire .

➤ **Traitement de l'infiltration ou de la compression trachéale**

Lorsque la trachée est infiltrée et qu'une invasion tumorale de la lumière trachéale est détectée lors de la bronchoscopie, un traitement au laser ablatif pour minimiser l'obstruction peut être effectué. Si nécessaire, ce traitement peut être répété périodiquement, éventuellement pas plus souvent que tous les 6 mois. Ce traitement doit être préféré à l'EBRT de la trachée chez les patients candidats à un traitement MKI, car dans la vie réelle, les patients préalablement soumis à une radiothérapie externe semblent à risque de développer une fistule irréparable . Si la trachée n'est pas infiltrée mais progressivement comprimée par la masse tumorale locale, un stent endotrachéal peut être appliqué pour réduire le risque d'étouffement. Grâce à l'amélioration des compétences et des techniques chirurgicales en ce qui concerne la métastasectomie des métastases osseuses et

pulmonaires, les métastases osseuses (par exemple, les lésions vertébrales) peuvent être retirées en toute sécurité . De même, certains nodules pulmonaires peuvent être prélevés sous thoracoscopie sans morbidité chirurgicale.

➤ **Techniques d'intervention percutanées**

Ils peuvent être classés en traitements vasculaires, ablatifs ou consolidants. Les techniques vasculaires incluent l'embolisation trans-artérielle et la chimioembolisation transartérielle et exploitent la caractéristique hyper-vasculaire des métastases viscérales ou osseuses des cancers thyroïdiens. Les techniques ablatives sont appliquées pour obtenir une nécrose partielle ou complète du tissu néoplasique en provoquant une augmentation ou une diminution dramatique (autour de -40°C par cryoablation) de la température intra-tumorale dans les métastases viscérales ou osseuses. Le processus nécrotique peut également être réalisé par l'injection d'éthanol guidée par ultrasons, généralement dans les ganglions lymphatiques métastatiques. Enfin, les techniques de consolidation sont spécifiquement appliquées pour le traitement des métastases osseuses lytiques afin de prévenir une fracture pathologique.

➤ **Cémentoplastie des métastases osseuses**

Il s'agit d'un traitement palliatif des métastases osseuses ostéolytiques, à réaliser seul ou en association avec d'autres traitements locaux, tels que l'ablation par radiofréquence ou l'EBRT. Son objectif est d'obtenir le renforcement du défaut osseux par injection percutanée de ciment polyméthylméthacrylate. Cette technique mini-invasive peut être réalisée dans n'importe quel site métastatique et entraîne un soulagement significatif de la douleur, offrant une stabilité des os affectés.

➤ **Traitements palliatifs**

La grande majorité des cas de cancer thyroïdien sont diagnostiqués à un stade précoce lorsqu'il sont curables. Cependant, le RAIR-CDT a un mauvais pronostic avec une survie médiane de moins de 5 ans et la progression de la maladie est fréquemment associée à une réduction de la qualité de vie due à des symptômes débilitants. Le cancer thyroïdien avancé présente des problèmes de gestion spécifiques. Le site anatomique de la maladie localement avancée dans le cou peut provoquer une altération des voies respiratoires, une dysphagie et une dysphonie et est souvent visible, ce qui rappelle constamment au patient sa maladie. La maladie métastatique à distance provoque des symptômes selon le site tels que douleur, fracture du squelette, essoufflement ou obstruction d'organe. Certains patients vivront avec leur maladie dans une phase indolente depuis de nombreuses années, et l'impact psychologique de l'acceptation du changement de la nature de leur maladie vers une phase agressive et symptomatique peut être difficile à gérer. Les spécialistes en médecine de soins palliatifs ont une expertise dans la gestion de multiples symptômes complexes, le soutien psychosocial et l'aide à la prise de décision . L'implication de l'équipe de soins palliatifs dans la prise en charge d'un patient plus tôt que la phase de fin de vie est extrêmement bénéfique en termes de qualité et de quantité de vie pour le patient et ses soignants. Une relation peut être établie entre le clinicien et le patient avec une compréhension des souhaits et des préoccupations des patients. Cela devrait conduire à une vie plus contrôlée et, espérons-le, plus confortable avec une maladie avancée. La longue histoire naturelle typique de la maladie signifie que de nombreux patients auront eu plusieurs traitements pendant de nombreuses années, et donc la gestion de cancer thyroïdien avancé nécessite une

approche au cas par cas avec un plan de gestion individualisé. Une évaluation du patient doit inclure un historique complet des symptômes actuels, de l'impact sur la qualité de vie et de toute inquiétude que le patient peut avoir. Les symptômes spécifiques peuvent être traités avec des thérapies ablatives localement qui ne modifieront pas l'histoire naturelle globale de la maladie mais peuvent apporter un soulagement significatif des symptômes. Des modalités telles que la chirurgie, la radiothérapie, la vertébroplastie et la radiologie interventionnelle incluant l'ablation par radiofréquence et l'embolisation peuvent toutes être envisagées soit en parallèle des thérapies systémiques, soit seules. L'intervention pour les métastases symptomatiques ou imminemment problématiques dans le cancer thyroïdien avancé doit être envisagée car le pronostic peut encore être mesuré en années et, par conséquent, le contrôle des symptômes est essentiel pour assurer une qualité de vie optimale. De plus, si les sites individuels de la maladie problématique peuvent être contrôlés localement, l'initiation des thérapies systémiques et leurs toxicités associées peuvent être retardées. En plus des thérapies ciblées pour moduler le processus de la maladie, une approche systémique des métastases osseuses doit être envisagée. Des métastases osseuses peuvent être détectées chez environ 4% des patients et un événement squelettique (SRE), qui est un facteur de mauvais pronostic indépendant, dans environ 5,5% . La prise en charge médicale par les bisphosphonates, en particulier le zolédronate, est recommandée sur la base de données extrapolées à partir d'autres tumeurs solides, et un effet bénéfique a également été documenté chez des patients atteints de cancer thyroïdien. Il existe des preuves que le denosumab, un anticorps IgG2 monoclonal humain qui se lie au RANKL et inhibe les ostéoclastes, la destruction osseuse et la croissance tumorale, est plus efficace que le zolédronate pour prévenir les SRE dans les tumeurs solides . Il

est à noter que le denosumab peut provoquer une hypocalcémie et une ostéonécrose de la mâchoire, avec un risque plus élevé si le patient est sous MKI, mais a moins d'impact sur la fonction rénale et moins de réactions de phase aiguë. (130)

10.10. Traitement hormonal :

Tous les patients atteints de cancers thyroïdiens avancés doivent contrôler leur fonction thyroïdienne afin de maintenir les niveaux de TSH supprimés. Ainsi, les concentrations sériques de TSH et de fT4 doivent être obtenues à des intervalles de 6 à 12 mois et plus fréquemment si le traitement par MKI est débuté. En cas d'hypoparathyroïdie postopératoire, un contrôle régulier de la calcémie est nécessaire suivant les récentes recommandations de l'American Thyroid Association. Surtout, bien que toutes les approches diagnostiques discutées et leurs résultats soient liés, aucune d'elles ne fournit une information unique ; par conséquent, une combinaison d'outils de diagnostic et de leur interprétation par des médecins expérimentés dans les soins de cancer thyroïdien est nécessaire pour démasquer la vraie nature de cancer thyroïdien avancé et pour améliorer la prise de décision axée sur le patient. (130)



Conclusion



Le cancer thyroïdien, dont les cancers différenciés représentent plus de 90% des cas, est le cancer endocrinien le plus fréquent et son incidence n'a cessé d'augmenter dans le monde au cours des trois dernières décennies.

Sa prise en charge relève d'une concertation pluri-disciplinaire entre chirurgien, médecin nucléaire, endocrinologue, oncologue voire radiothérapeute dans certains cas permettant d'ajuster un traitement très varié et qui repose essentiellement sur la thyroïdectomie avec suppression de la TSH avec la lévothyroxine ainsi que l'irathérapie à l'iode 131, qui permet l'ablation de tout tissu thyroïdien restant, l'élimination de toute micrométastase suspectée ainsi qu'une éventuelle maladie récurrente.

Étant donné la capacité des cellules thyroïdiennes à capter l'iode, notamment par le biais du NIS, exposant ainsi le site de la tumeur, l'irathérapie à l'iode 131 constitue une des pierres angulaires du traitement des cancers différenciés de la thyroïde après chirurgie. Cependant, 5 à 15% des patients deviennent réfractaires à l'iode 131, entraînant un état de dédifférenciation, avec un mauvais pronostic pour ces patients.

Jusqu'à récemment, peu d'options de traitement étaient disponibles pour les patients atteints de CDT réfractaire au RAI. La chimiothérapie standard a donné des taux de réponse décevants et une toxicité significative, ouvrant la porte à la recherche dans ce domaine, notamment avec l'introduction de thérapies systémiques ciblées, permettant de changer les perspectives pour ces patients.

Les recommandations suivantes sont à prendre en considération lors de la prise en charge de cancer thyroïdien réfractaire à l'irathérapie :

- Le développement de la dédifférenciation et de la réfractarité auRAI au cours du DTC doit être pris en considération.
- Le cancer thyroïdien mal différencié est fréquemment réfractaire à l'iode 131 et comporte un risque élevé de maladie récurrente ou métastatique et de décès lié au cancer.
- La réfractarité à l'iode 131 se produit dans environ 60 à 70% des cancers thyroïdiens métastatiques, mais moins de 5% de tous les patients avec un cancer thyroïdien.
- Chez les patients présentant des lésions radiologiquement prouvées, la maladie RAI-CDT est presque certaine en l'absence de prise de RAI sur SPECT-CT, réalisée après une thérapie par RAI de haute activité et préparé avec une TSH élevée et un régime à faible teneur en iode.
- La question de savoir s'il faut continuer le traitement par RAI ou non chez un patient sans prise RAI, ou avec un profil mixte de prise, ou en progression malgré la prise RAI, ne peut être abordée que dans une équipe multidisciplinaire (EMD), en pesant les avantages et les inconvénients de la poursuite de la RAI éventuellement combinée avec des traitements locaux.
- La question de savoir si la thérapie RAI doit être poursuivie chez les patients qui ont reçu plusieurs traitements avec RAI ne peut être abordée que dans une EMD, en pesant les avantages et les inconvénients de la poursuite de la RAI.
- La progression doit être définie comme une progression radiologique, selon les critères RECIST 1.1, dans un laps de temps cliniquement pertinent, généralement considéré de 6 à 12 mois. La Tg peut être utilisée comme indicateur de progression, mais pas comme substitut pour

l'évaluation radiologique. La question de savoir si la progression est cliniquement significative ne peut pas être résolue dans la littérature et doit être abordée dans une EMD.

- Une évaluation clinique minutieuse est recommandée à chaque visite de suivi. Une attention particulière doit être accordée aux manifestations cliniques de la maladie avancée et à la qualité de vie.
- L'évaluation de laboratoire doit inclure TSH, fT4 et la calcémie en cas d'hypoparathyroïdie postopératoire. Les titres d'anticorps Tg et Tg doivent être évalués à l'aide du test de Tg disponible localement et en se basant sur la dynamique des mesures séquentielles plutôt que sur les concentrations absolues de Tg. Une modification des dosages doit être évitée.
- Dans le cancer thyroïdien avancé, l'imagerie en série à des intervalles de 6 à 12 mois, par exemple avec la TDM du corps entier et l'application de RECIST, est utile pour évaluer la dynamique de la croissance tumorale. La TEP/TDM au 18-FDG-PET / CT peut fournir des informations supplémentaires sur la biologie des tumeurs avec un impact pronostique négatif pour les lésions avec une absorption accrue du glucose.
- Aucune modalité d'imagerie unique ne fournit toutes les informations sur la biologie des tumeurs; par conséquent, une combinaison de techniques d'imagerie et, le cas échéant, d'autres diagnostics, par exemple endoscopie, sont nécessaires pour déterminer quelles lésions tumorales nécessitent une intervention locale ou systémique.
- L'histopathologie ainsi que la pathologie moléculaire peuvent être prédictives de l'évolution de cancer thyroïdien, mais ont jusqu'à présent un impact limité sur la gestion. Cependant, la pathologie moléculaire peut

être utile pour des thérapies ciblées individualisées et hors AMM, lorsqu'aucune étude clinique n'est disponible.

- L'interprétation de toutes les investigations diagnostiques qui contribuent à l'évaluation de la biologie avancée de TC nécessite un conseil multidisciplinaire de médecins ayant une expertise en endocrinologie, oncologie endocrinienne, chirurgie endocrinienne, radiologue, médecine nucléaire et pathologie.
- Comme actuellement aucun traitement médicamenteux curatif pour RAI-R-DTC n'est présent et que les MKI sont accompagnés d'effets secondaires, les experts conviennent que le traitement par MKI ne doit être envisagé que chez les patients atteints de la maladie RAI-R progressive, avec une charge tumorale considérable et lorsque, selon un groupe multidisciplinaire d'experts, s'abstenir de tout traitement par MKI entraînerait des dommages / complications cliniques considérables dans un proche avenir. Avant de commencer les MKI, des traitements locaux doivent être envisagés.
- La décision de commencer des MKI doit inclure les facteurs médicaux liés au patient (âge, état de santé, comorbidités et contre-indications) et les préférences du patient en ce qui concerne les objectifs et les valeurs du traitement, et l'acceptation des effets indésirables.
- Une évaluation multidisciplinaire précise des caractéristiques cliniques du patient doit être effectuée avant de commencer les MKI.



Résumé

Titre: Cancer thyroïdien réfractaire à l'iode 131: Expérience du service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina

Auteur: Hamza Zarouf

Mots clés: Cancer thyroïdien réfractaire; Iode 131; Inhibiteurs de la tyrosine kinase; TEP/TDM

Introduction: Le cancer thyroïdien est de pronostic favorable quand il s'agit de cancer différencié. Le traitement chirurgical suivi de l'irathérapie est le pilier de l'approche thérapeutique théranostique. Cependant, 5 à 15% des patients deviennent réfractaires, entraînant une dédifférenciation, avec un mauvais pronostic. L'arsenal thérapeutique de ces cancers s'est enrichi par l'introduction d'inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Matériels et méthodes: Nous avons réalisé une étude rétrospective des patients atteints de cancers thyroïdiens réfractaires au sein du service de médecine nucléaire du CHU Avicenne de Rabat sur une période de 16 ans allant de 2004 à 2020. Pour cela, nous avons recueilli les données relatives à 29 cas, qui répondaient aux critères d'inclusion.

Résultats et discussion: Le CPT prédominait les types histologiques du CDT. La thyroglobuline initiale et de suivi étaient élevées respectivement chez 91,3% et 96,15% des cas. Le résultat de la WBS le plus fréquent était la carte blanche isotopique tandis que la TDM et la TEP/TDM objectivaient de manière plus fréquente une atteinte ganglionnaire. Pour la chirurgie, la thyroïdectomie totale représente plus de 93,1% des cas. Pour l'irathérapie, les patients ayant reçu 3 cures constituent la majeure partie avec 34,5% des cas.

L'expression de NIS permet à la thérapie par radio-iode d'être une stratégie de gestion efficace pour CDT. Des anomalies génétiques réduiraient l'expression du NIS et conduiraient à la dédifférenciation du CDT, principalement par l'activation des voies MAPK et PI3K provoquant un état de cancer réfractaire.

Conclusion: Cette revue vise à fournir aux médecins un aperçu général de l'évaluation de la maladie réfractaire à l'iode radioactif et à ouvrir la voie à de futures études.

Summary

Title: Radio-iodine refractory thyroid cancer: Experience of the nuclear medicine department of the Ibn Sina Hospital

Author: Hamza Zarouf

Keyword: Refractory thyroid cancer, iodine 131, tyrosine kinase inhibitors, PET/CT

Introduction: Thyroid cancer has a favorable prognosis when it comes to differentiated cancer. Surgical treatment followed by radio-iodine therapy has remained the mainstay of the theranostic therapeutic approach. However, 5 to 15% of patients become refractory to iodine-131, leading to dedifferentiation, with a poor prognosis for these patients. The therapeutic arsenal of these refractory cancers has been enriched by the introduction of tyrosine kinase inhibitors.

Materials and methods: We carried out a retrospective study of patients with iodine-131 refractory thyroid cancers in the nuclear medicine department of the Ibn Sina University Hospital in Rabat over a period of 16 years from 2004 to 2020. For this, we collected data from 29 cases, which met the inclusion criteria.

Results and discussion: Papillary cancer predominated over other histological types of differentiated thyroid cancer. Initial and follow-up thyroglobulin were elevated in 91.3% and 96.15% of cases, respectively. The most frequent result of iodine 131-Whole body scan was isotopic white card while CT and PET/CT more frequently revealed lymph node involvement. For surgery, total thyroidectomy with or without lymph node dissection represents more than 93.1% cases. For radio-iodine therapy, patients who received 3 courses constitute the major part with 34.5% of cases.

Expression of NIS enables radioiodine therapy to be an effective management strategy for differentiated thyroid cancer. Genetic abnormalities could reduce the expression of NIS and lead to dedifferentiation of differentiated thyroid cancer, primarily through activation of the MAPK and PI3K pathways leading to a refractory cancer state.

Conclusion: This review aims to provide physicians with a general overview of the assessment of radioiodine refractory disease and to pave the way for future studies.

ملخص

العنوان: سرطان الغدة الدرقية المقاوم لليود 131 تجربة مصلحة الطب النووي للمستشفى ابن سينا

الكاتب: حمزة زروف

الكلمات الأساسية: سرطان الغدة الدرقية المقاوم، يود131، مثبطات التيروزين كيناز، التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني

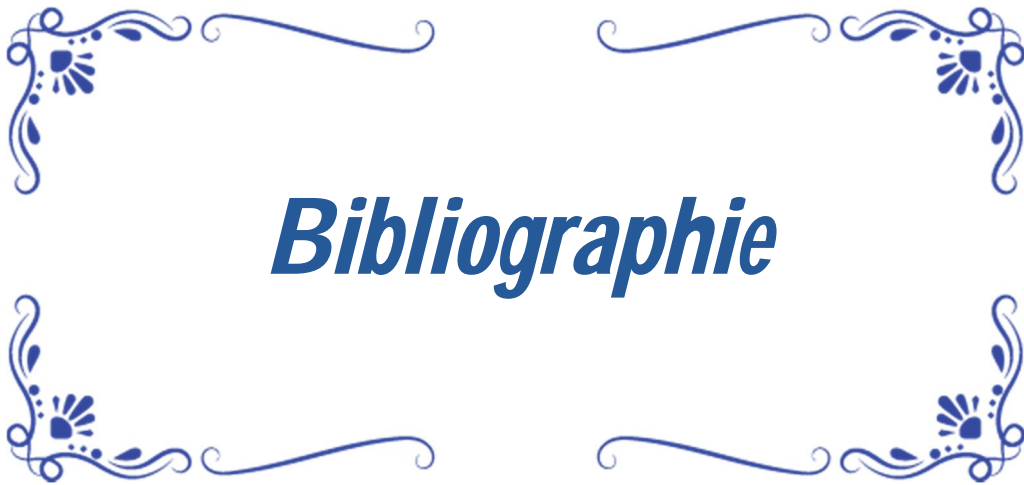
مقدمة: سرطان الغدة الدرقية له عمومًا توقعات مواتية جيدة عندما يتعلق الأمر بالسرطان المتميز. ظل العلاج الجراحي الأولي الذي يتبعه العلاج باليود المشع هو الدعامة الأساسية للنهج العلاجي. ومع ذلك، فإن 5 إلى 15 ٪ من المرضى يصبحون مقاومين لليود 131، مما يؤدي إلى حالة من عدم التمايز، مع تشخيص سيئ لهؤلاء المرضى. تم إثراء الترسانة العلاجية لهذه السرطانات المقاومة لليود المشع بإدخال مثبطات التيروزين كيناز.

المواد والطرق: أجرينا دراسة بأثر رجعي لمرضى سرطانات الغدة الدرقية اليود 131 في قسم الطب النووي في مستشفى ابن سينا الجامعي بالرباط على مدى 16 عامًا من 2004 إلى 2020. لهذا قمنا بجمع البيانات من 29 حالة، والتي حققت معايير الاشتمال.

نتائج ومناقشة: ساد السرطان الحليمي على الأنواع النسيجية الأخرى لسرطان الغدة الدرقية المتميز. تم رفع التيرولوجلوبولين الأولي والمتابعة في 91.3٪ و 96.15٪ من الحالات على التوالي. النتيجة الأكثر شيوعًا للفحص الجسدي بالكامل كان عبارة عن بطاقة بيضاء نظيرية بينما كشف التصوير المقطعي والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني في كثير من الأحيان عن إصابة العقدة الليمفاوية. بالنسبة للجراحة، يمثل استئصال الغدة الدرقية الكلي مع أو بدون تشريح العقدة الليمفاوية أكثر من 93.1٪ من الحالات بالنسبة للعلاج باليود الإشعاعي، فإن المرضى الذين تلقوا 3 دورات يشكلون الجزء الأكبر بنسبة 34.5٪ من الحالات.

يتيح تعبير النيس عن العلاج باليود المشع أن يكون استراتيجية إدارة فعالة لسرطان الغدة الدرقية المتنوع. يمكن أن تقلل التشوهات الجينية من التعبير عن النيس وتؤدي إلى عدم التمايز في سرطان الغدة الدرقية المتميز، وذلك في المقام الأول من خلال تنشيط المسارات مابك و بي3ك المؤدية إلى حالة سرطان المقاوم لليود 131.

الخلاصة: تهدف هذه المراجعة إلى تزويد الأطباء بلمحة عامة عن تقييم مرض مقاومة اليود المشع وتمهيد الطريق للدراسات المستقبلية.



Bibliographie

- [1]. **Peix JL, Lifante JC.** *Cancer thyroïdien.* s.l. : Springer, 2011.
- [2]. Global Cancer Observatory. [En ligne] 2018. [Citation : 2020 octobre 10.] www.gco.iarc.fr.
- [3]. *Cancer de la thyroïde.* **LEENHARDT L, SCHLUMBERGER M.** s.l. : EMC-Endocrinologie 2, 2003.
- [4]. *Cancers de la thyroïde et traitement par iode 131.* **Leboulleux, S., et al., et al.** s.l. : Elsevier Masson.
- [5]. *Prise en charge des cancers réfractaires de la thyroïde.* **Schlumberger, M.** s.l. : Elsevier Masson, 2011.
- [6]. **JM, Chevallier et P., Bonfils.** *Anatomie ORL.* Paris : Flammarion, 1998.
- [7]. *Anatomie du corps thyroïde.* **Y., Chapuis.** s.l. : Encyclopédie médico-chirurgicale, 1997.
- [8]. *Atlas d'anatomie humaine.* **Netter, Frank H.** s.l. : Elsevier Masson, 2015.
- [9]. **9. Gray, Henry.** *Anatomy of the Human Body.* 1918.
- [10]. **10. Monpeyssen, H. et Tramalloni, J.** *Echographie de la thyroïde.* s.l. : EMC (Elsevier SAS, Paris), 2006.
- [11]. *Neck dissection: radical to conservative.* **Harish, K.** s.l. : World J Surg Oncol., 2005.
- [12]. *Cancers thyroïdiens de souche folliculaire: actualités sur la prise en charge en 2011.* **Leenhardt, L., Borson et Chazot, F.** 2011.

- [13]. **Leclère, L., et al., et al.** *Histologie de la thyroïde*. Paris : Elsevier.
- [14]. **Perlemuter.** *Endocrinologie. Abrégés (ed.5ème)*. Paris : Masson, 2003.
- [15]. *Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde.* **Bernard, G., et al., et al.** s.l. : Encyclopédie medico-chirurgicale Endoc, 2005.
- [16]. *Structure et physiologie thyroïdienne.* **Masson, Elsevier.** 2011.
- [17]. **Vvlaeminck-Guillem.** s.l. : Encyclopédie médico-chirurgicale, Elsevier SAS, 2003.
- [18]. *Papillary and follicular thyroid carcinoma.* **SCHLUMBERGER, M.** s.l. : Annales d'endocrinologie, 2007.
- [19]. *Aspect épidémiologiques du cancer différencié de la thyroïde (médullaire exclu) au Maroc.* **BEN RAÏS AOUAD, N., GHFIR, I. et MISSOUM, F.** s.l. : Médecine nucléaire, 2008.
- [20]. **Rachid, O et Ammar, H.** Les carcinomes de la thyroïde: A propos de 50 cas avec revue de littérature. *Thèse de médecine.* Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech : s.n., 2012.
- [21]. *Cancer de la thyroïde: expérience genevoise. Annales Chirurgie.* **TRIPONEZ, F., et al., et al.** 2001.
- [22]. *Cancers de la thyroïde.* **LEENHARDT, L. ET AL.** s.l. : Encycl.Méd.Chi., endocrinologie nutrition, 2005.
- [23]. *World Health Organisation classification of tumors: Tumors of endocrine organs.* **RA, DeLellis et Liloyd RD, Heitz PI, et al.** Lyon,France : IARC Press, 2004.
- [24]. *Trends in thyroid cancer demographics and surgical therapy in United States.* **Mitchell I, Edward H, Livingston MD, Alice Y. Chang MD, Nwariaku MD.** s.l. : J.Surg, 2007.

- [25]. *17 beta-estradiol, genistein, and 4-hydroxytamoxifen induce the proliferation of thyroid cancer cells through the gprotein-coupled receptor GPR30.* **Vivacqua A, Bonofiglio D, Albanito L, Madeo A, Rago V, Carpino A, et al.** s.l. : Mol Pharmacol, 2006.
- [26]. *A hormonal association between estrogen metabolism and proliferative thyroid disease.* **Chan EKn Sepkovic DW, Yoo Bowne HJ, Yu GP, Schantz SP.** s.l. : Otolaryngol Head Neck Surg, 2006.
- [27]. *Predictive malignancy factors in thyroid nodular disease.* **Castillo, L., Haddad, A., Meyer, J.M., Sadoul, J.L. & Santini, J.** Hôpitaux Paris : Ann. Oto-Laryngol. Chir. Cervico Faciale Bull. Soc. Oto-laryngol., 2000.
- [28]. *Le traitement des cancers du corps thyroïde.* **Alvarez, Mendes Moris.** s.l. : Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2000.
- [29]. *Guidelines for national epidemiological surveillance system of thyroid cancer in France. .* **L.LEENHARDT, P. GROSCLAUDE, L.CHALLINE et al/.** Paris : Public Health Agency, 2003.
- [30]. *Thyroid nodularity and cancer among Chernobyl cleanup workers from Estonia.* **Inskin PD, Hartshorne MF, Tekkel M, et al/.** s.l. : Radiat Res, 1997.
- [31]. *Childhood cancer incidence in relation to distance from the former nuclear testing site in Semipalatinsk, Kazakhstan.* **Zaridze DG, Li N, Men T, et al.** s.l. : Int J Cancer, 1994.
- [32]. *Thyroid neoplasia in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout.* **Hamiton TE, Van-Belle G, Logerfo JP.** s.l. : Jama, 1987.
- [33]. *Cancers de la thyroïde.* **Leenhardt L, Ménégaux F, Franc B, Hoang C.** s.l. : EMC-Endocrinologie 2, 2005.

- [34]. *Recommandations de la société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens.* **Wemeau JL, Sadoul JL, d'Herbonez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurtre E, et al.** s.l. : Presse Med, 2011.
- [35]. *Molecular pathology of thyroid cancer.* **Cassol CA, Asa SL.** s.l. : DIAGN HISTOPATHOL, 2011.
- [36]. *Néoplasie endocrinienne multiple de type 2: places respectives de la biologie et de la génétique moléculaire.* **Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B.** s.l. : Immuno-analyse& Biologie spécialisée, 2003.
- [37]. *Familial medullary thyroid cancer: clinical aspects and prognosis.* **Hyer S.L., Newbold K., Harmer C.** s.l. : EJSO, 2005.
- [38]. **Wartofsky L., Van Nostrand D.** *Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management.* s.l. : Humana Press, 2006.
- [39]. *Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women.* **Rossing MA., Voigt LF., Wicklund KG., Daling JR.** s.l. : Am J Epidemiol, 2000.
- [40]. **Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., et al.** *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.* 2009.
- [41]. *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium.* **Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J. W., Wiersinga, W., et al.** s.l. : European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 2006.
- [42]. **Rajaraman, M., et al., et al.** *Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.* s.l. : Cancer care Nova Scotia, 2015.

- [43]. *Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women.* **Dipasqualel M., Rothstein J.L., Palazzo J.P.** s.l. : Am J Epidemiol, 2001.
- [44]. *Carcinome de la thyroïde et thyroïdite d'Hashimoto.* **Intidhar Labidi S, M'Hiri Chaabouni A, Kraiem T, Attia N, Gritli S, El May A et al.** s.l. : Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2006.
- [45]. *Cancer de la thyroïde chez les hyperthyroïdiens.* **Chigot J.P., Ménégaux F., Keopadabsy K., Hoang C., Aurengo A., Leenhardt L.** s.l. : La presse médicale, 2000.
- [46]. *Vitamin D deficiency as a risk factor for thyroid cancer: a meta-analysis of case-control studies.* **ZHAO, Junyu WANG, Haipeng ZHANG, Zhongwen et al.** s.l. : Nutrition, 2019.
- [47]. *Vitamin D and cancer current dilemmas and future research needs.* **CD., Davis.** s.l. : Am J Clin Nutr, 2008.
- [48]. *Under the shadow of vesuvius: a risk for thyroid cancer?* **Biondi B, Arpaia D, Montuori P, Giancia G, Ippolito S, Pettinato G, Triassi M.** s.l. : Epub, 2012.
- [49]. *Vitamin D3 levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients.* **43. Sahin M, Uçan B, Giniş Z, Topaloğlu O, Güngüneş A, Bozkurt NC, Arslan MS, Ünsali Ö, Akkaymak ET, Demirci T, Karaköse M, Çalışkan M, Çakal E, Özbek M, Delibaşı T.** s.l. : Med Oncol, 2013.
- [50]. *Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children.* **Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA.** s.l. : Cancer Res, 1997.

- [51]. *The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases.* **Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F.** s.l. : Hum Pathol, 1991.
- [52]. *Thyroid papillary carcinoma and its variants.* **Berger N, Borda A, Bizollon MH.** s.l. : Arch Anat Cytol Pathol, 1998.
- [53]. **C., Hedinger.** *Histological typing of thyroid tumours. (Who Classification).* Berlin : Springer-Verlag, 1998.
- [54]. **Franc B, Ledent C, de Saint-Maur PP, Parmentier M.** *Thyroid insular carcinoma.* s.l. : Arch Anat Cytol Pathol, 1998.
- [55]. *Childhood thyroid cancer in England and Wales.* **Harach HR, Williams ED.** s.l. : Br J Cancer, 1995.
- [56]. *"The new 4th edition World Health Organization; classification for thyroid tumors.Asian perspectives".* **Kakudo, Kennichi, e al.** s.l. : Pathology international, 2018.
- [57]. NIFTP Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features. *American thyroid Association.* [En ligne] 2020. www.thyroid.org.
- [58]. **S.LAMECHE.** *NOUVELLE CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS THYROIDIENNES 2017 QUOI DE NEUF?* s.l. : CHUBENI- MESSOUS, 2017.
- [59]. **EYMERIT-MORIN., Caroline.** DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE. Qualification en : ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES. UNIVERSITE D'ANGERS : Thèse Doctorat Médecine, 22 avril 2014.

- [60]. *Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma.* **Franc B, De la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, et al.** s.l. : Hum Pathol, 2003.
- [61]. *A novel panel of antibodies that segregates immunocytochemically poorly differentiated carcinoma from undifferentiated carcinoma of the thyroid gland.* **Pilotti S, Collini P, Del Bo R, Cattoretti G, Pierotti MA, Rilke F.** s.l. : Am J Surg Pathol, 1994.
- [62]. *Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases.* **Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL.** 2000 : Am J Surg Pathol.
- [63]. *Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study.* **Pedersen RK, Pedersen NT.** s.l. : Histopathology , 1996.
- [64]. *Management of a solitary thyroid nodule.* **EL., Mazzaferri.** s.l. : N Engl J Med, 1993.
- [65]. *Selection of patients with solitary thyroid nodules for operation.* **Leenhardt L, Menegaux F , Fran B, Delbot T , Mansour G, Hoang C, et al.** s.l. : Eur J Surg, 2002.
- [66]. *Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas.* **Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2001.
- [67]. *Guidelines for a national epidemiological surveillance system of thyroid cancer in France.* **Leenhardt L, Grosclaude P , Chérié-Challine L, et al.** Paris : Public Health Agency, april 2003.

- [68]. *Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989.* **Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS.** s.l. : Surgery, 1993.
- [69]. *Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989.* **Hay ID, Bergstralh EJ, Grant CS, McIver B, Thompson GB, Van Heerden JA, et al.** s.l. : Surgery, 1999.
- [70]. *The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients.* **Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1992.
- [71]. *Papillary and follicular thyroid carcinoma.* **M., Schlumberger.** s.l. : N Engl J Med, 1998.
- [72]. *Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? .* **DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS.** s.l. : World J Surg, 1994.
- [73]. *Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer.* **Mazzaferri EL, Kloos RT.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2001.
- [74]. *Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma?* **Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, Van Heerden JA, Goellner JR.** s.l. : Surgery, 1998.
- [75]. *Long-term impact of initial and surgical therapy on papillary and follicular thyroid cancer.* **LJ., DeGroot.** s.l. : Am J Med , 1994.

- [76]. *Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period.* **Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ.** s.l. : Surgery, 1992.
- [77]. *Microcarcinoma of the thyroid gland: the 30. Gustave-Roussy Institute experience.* **Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al.** s.l. : Cancer, 1998.
- [78]. *Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996.* **Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al.** s.l. : US and German Thyroid Cancer Study Group. An american college of surgeons commission on cancer patient care evaluation study. Cancer, 2000.
- [79]. *The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients.* **Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1992.
- [80]. *Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin.* **Borson-Chazot F, et al.** Paris : Ann Endocrinol, 2008.
- [81]. *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.* **Cooper DS, et al.** s.l. : Thyroid, 2009.
- [82]. *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium.* **Pacini F, et al.** s.l. : Eur J Endocrinol, 2006.
- [83]. *Clinical review 170: a systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer.* **Sawka AM, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2004.

- [84]. *Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients.* . **Hay ID, et al.** s.l. : World J Surg, 2002.
- [85]. *Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years.* **Brierley J, et al.** s.l. : Clin Endocrinol (Oxf), 2005.
- [86]. *Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy.* **Jonklaas J, et al.** s.l. : Thyroid, 2006.
- [87]. *Impact on overall survival of radioactive iodine in low- risk differentiated thyroid cancer patients.* **Schwartz C, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2012.
- [88]. *Radioactive iodine and the salivary glands.* . **Mandel SJ, Mandel L.** s.l. : Thyroid, 2003.
- [89]. *Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma.* . **Kloos RT, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2002.
- [90]. *Second primary malignancies in thyroid cancer patients.* . **Rubino C, et al.** s.l. : Br J Cancer, 2003.
- [91]. *Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer.* . **Schlumberger M, et al.** s.l. : N Engl J Med, 2012.
- [92]. *Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer.* **Mallick U, et al.** s.l. : N Engl J Med, 2012.

- [93]. *Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study.* **Pacini F, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2006.
- [94]. *A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with rhTSH compared to thyroid hormone withdrawal.* **Schroeder PR, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2006.
- [95]. *Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. .* **Taieb D, et al.** s.l. : Clin Endocrinol (Oxf), 2009.
- [96]. *Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal.* **Hanscheid H, et al.** s.l. : J Nucl Med, 2006.
- [97]. *¹³¹I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients.* **Remy H, et al.** s.l. : J Nucl Med, 2008.
- [98]. *Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma.* **Luster M, et al.** s.l. : Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003.
- [99]. *Comparison between remnant and red-marrow absorbed dose in thyroid cancer patients submitted to ¹³¹I ablative therapy after rhTSH stimulation versus hypothyroidism induced by L-thyroxine withdrawal. .* **Vaiano A, et al.** s.l. : Nucl Med Commun, 2007.

- [100]. *Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen.* . **Borget I, et al.** s.l. : Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008.
- [101]. *Preparation with recombinant human thyroid stimulating hormone for thyroid remnant ablation with ¹³¹I is associated with lowered radiotoxicity.* **Rosario PW, Borges MA, Purisch S.** s.l. : J Nucl Med, 2008.
- [102]. *Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well-differentiated thyroid cancer.* **Maxon 3rd HR, Smith HS.** s.l. : Endocrinol Metab Clin North Am, 1990.
- [103]. *Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients.* **Potzi C, et al.** s.l. : Clin Endocrinol (Oxf), 2006.
- [104]. *Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma.* . **Van Nostrand D, et al.** s.l. : Thyroid, 2002.
- [105]. *Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer.* **Tuttle RM, et al.** s.l. : J Nucl Med, 2006.
- [106]. *Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH.* . **Tala H, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2011.
- [107]. *Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy.* **Durante C, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2006.

- [108]. *Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? . Deandreis D, et al. s.l. : Endocr Relat Cancer, 2011;.*
- [109]. *Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on FDG-PET scanning. Robbins RJ, et al. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2006.*
- [110]. *Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. Quan GM, et al. s.l. : Thyroid, 2012.*
- [111]. *Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. Bernier MO, et al. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2001.*
- [112]. *Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. Pittas AG, et al. s.l. : Thyroid, 2000.*
- [113]. *Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. Eustatia-Rutten CF, et al. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2003.*
- [114]. *Radiofrequency ablation of bony metastatic disease. Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. s.l. : Clin Radiol, 2004.*
- [115]. *Percutaneous vertebroplasty in the management of vertebral osteoporotic fractures. Short-term, mid-term and long-term follow-up of 285 patients. . Masala S, et al. s.l. : Skeletal Radiol, 2009.*
- [116]. *Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. Schlumberger M, Sherman SI. s.l. : Thyroid, 2009.*

- [117]. *A comparison of serum thyroglobulin measurements and whole body 131I scanning in the management of treated differentiated thyroid carcinoma.* **Galligan JP, et al.** s.l. : Aust N Z J Med, 1982.
- [118]. *Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma.* . **Schlumberger M, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1986.
- [119]. *Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels.* **Pacini F, et al.** s.l. : J Nucl Med, 1987.
- [120]. *Empiric high-dose 131-iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan.* **Kim WG, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2010.
- [121]. *Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy 131I whole body scans.* **Sabra MM, et al.** s.l. : Thyroid, 2012.
- [122]. *The american thyroid association guidelines task force. Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.* **Cooper DS, (Chair), Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al.** s.l. : Thyroid, 2009.
- [123]. *New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma.* **Baudin E, Schlumberger M.** s.l. : Lancet Oncol, 2007.
- [124]. *Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection. Study design, and recent advances.* **Schlumberger M, Sherman SI.** s.l. : Thyroid, 2009.

- [125]. *Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy.* **Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2006.
- [126]. *The american thyroid association guidelines task force. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the american thyroid.* **Kloos RT (Chair), Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RT, Gharib H, et al.** s.l. : Thyroid, 2009.
- [127]. *New therapeutic approaches for medullary thyroid carcinoma.* **Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M.** s.l. : Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008.
- [128]. *Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels.* **Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2007.
- [129]. *Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy.* **De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, et al.** s.l. : Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2004.
- [130]. *2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer.* **Laura Fugazzola, Rossella Elisei, Dagmar Fuhrer, Barbara Jarzab, Sophie Leboulleux, Kate Newbold, Jan Smit.** s.l. : Eur Thyroid J, 2019.
- [131]. *Thyroglobuline.* **Biomnis.** s.l. : Précis de biopathologie analyse médicales spécialisées, 2013.

- [132]. *Clinical, Pathological, and Molecular Profiling of Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer.* **Leila Shobab, Cristiane Gomes-Lima, Alexander Zeymo, Rebecca Feldman, Jacqueline Jonklaas, Leonard Wartofsky, Kenneth D Burman.** s.l. : Thyroid, 2019.
- [133]. *Treatment for Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: A Canadian Population Based Experience.* **Shokoohi A, Berthelet E, Gill S, et al.** s.l. : Cureus, 2020.
- [134]. **Chao, Ma.** *Differentiated Thyroid Carcinoma with Elevated Thyroglobulin and Negative Radioiodine Whole-Body Scan Metastases.* 2016.
- [135]. **Charles Marcus, Pat W. Whitworth, Devaki S. Surasi, Sara I. Pai, Rathan M. Subramaniam.** *PET/CT in the Management of Thyroid Cancers .* s.l. : American Journal of Roentgenology, 2014.
- [136]. *^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment.* **Rafał Czepczyński, Maria Gryczyńska, Marek Ruchala.** s.l. : Nucl Med Rev Cent East Eur, 2016.
- [137]. *Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy.* **Jierui Liu, Yanqing Liu ,Yansong Lin, Jun Liang.** s.l. : Endocrinol Metab, 2019.
- [138]. *Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers.* **George E. Naoum, Michael Morkos, Brian Kim, Waleed Arafat.** s.l. : Molecular Cancer, 2018.

- [139]. *Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer* .
Loredana Lorusso, Letizia Pieruzzi, Agnese Biagini, Elena Sabini, Laura Valerio, Carlotta Giani, Paolo Passannanti, Benedetta Pontillo-Contillo, Valentina Battaglia, Salvatore Mazzeo, Eleonora Molinaro, Rossella Elisei. s.l. : Onco Targets Ther, 2016.
- [140]. *Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer.* **al., Martin Schlumberger et.** s.l. : N Engl J Med, 2015.
- [141]. *Targeting EZH2 as a novel therapeutic strategy for sorafenib-resistant thyroid carcinoma.* **Zhengshi Wang, Jiaqi Dai, Jie Yan, Yun Zhang, Zhiqiang Yin.** s.l. : J Cell Mol Med, 2019.
- [142]. *Differentiated thyroid cancer theranostics: radioiodine and beyond.*
Choudhury PS, Gupta M. s.l. : Br J Radiol, 2018.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

« Je jure par ce qui est le plus sacré pour moi... »

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلاً لصحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بشري في.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 162

سنة: 2021

سرطان الغدة الدرقية المقاوم لليود 131: تجربة مصلحة الطب النووي لمستشفى ابن سينا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرفه

السيد حمزة زروف

المزاد في 30 نونبر 1995 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الغدة الدرقية المقاوم؛ يود 131؛ مثبطات التيروسين كيناز

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد رؤوف محسن

أستاذ في جراحة أورام الجهاز الهضمي

مشرف

السيدة حسناء كروج

أستاذة في الطب النووي

عضو

السيد صابر بوطيب

أستاذ في أمراض الأورام الطبية

عضو

السيدة حنان القسيمي

أستاذة في طب الأورام والعلاج بالأشعة