



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES

*Aspect épidémiologique, histologique
et prise en charge des cancers
différenciés de la thyroïde au nord-est
du Maroc.*

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur MAAZOU MAHAMANE LARWANOU

Née le 05/10/1981 à Maradi (République du Niger)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Endocrinologie-Diabétologie-Nutritions

et maladies métaboliques

Sous la direction de

Professeur ISMAILI ALAOUI NADIA

Professeur EL OUAHABI HANAN

Session Juin 2019

SOMMAIRE

INTRODUCTION

✓ **Objectifs**

I- GENERALITES

1) Mode de découverte du cancer de la thyroïde

**2) Anatomopathologie Classification anatomopathologique des cancers
thyroïdiens**

3) Classification TNM

4) Traitement

5) Suivi

II- MATHERIELS ET METHODES

III- RESULTATS

IV- DISCUSSIONS

V- CONCLUSION

VI- REFERENCES

INTRODUCTION

Les cancers différenciés de la thyroïde sont des cancers dérivés du thyrocyte et ce sont les cancers endocriniens les plus fréquents. Par ailleurs, ils ne représentent que 1 % de l'ensemble des cancers [1]. Il est plus fréquent chez l'adulte surtout chez la femme, moins fréquent chez l'enfant et l'adolescent. Son incidence a augmenté au cours de ces dernières années dans le monde mais aussi en Afrique, sous l'effet de la performance des moyens diagnostiques et de la modification des pratiques de la prise en charge de la pathologie thyroïdienne. Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, Le traitement initial du cancer thyroïdien différencié consiste en une thyroïdectomie totale ou quasi totale. Le curage ganglionnaire prophylactique n'est pas systématique mais est actuellement de plus en plus pratiqué. Le traitement par l'iode radioactif est indiqué en fonction du groupe de risque auquel appartient le patient selon la classification TNM et nécessite une bonne stimulation de thyroid stimulating hormone (TSH) (endogène ou exogène) pour être efficace. Il s'agit d'un cancer de bon pronostic, avec une survie à 10 ans estimée à plus de 80% [2].

L'objectif de notre étude est de rapporter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques et évolutives après traitement du cancer différencié de la thyroïde au Nord-est du Maroc et de dégager l'impact des nouvelles recommandations de 2017 dans la prise en charge.

GENERALITES

1) Mode de découverte du cancer de la thyroïde

Un cancer thyroïdien peut être suspecté chez un sujet consultant pour un nodule solitaire ou un goitre nodulaire.

Certains éléments doivent éveiller l'attention et faire conseiller une exploration cytologique voire d'emblée une intervention :

✓ Examen clinique : nodule solitaire chez un homme, consistance ferme ou indurée, contours irréguliers, caractère douloureux et de croissance rapide du nodule, tuméfaction fixée aux plans profonds, adénopathie(s) homolatérale(s) au nodule, dysphonie par paralysie récurrentielle ;

✓ Examen échographique :

L'échographie cervicale et thyroïdienne est le seul examen d'imagerie systématique, dans le bilan initial d'un cancer de la thyroïde. Elle est réalisée devant tout nodule thyroïdien palpable pour :

- Caractériser la morphologie de la thyroïde ;
- Préciser le caractère isolé ou non du nodule ;
- Décrire la taille (les 3 diamètres), le siège et les caractéristiques du nodule ou des nodules, ce qui peut permettre de choisir la(les) lésion(s) à ponctionner ;
- Rechercher les caractéristiques échographiques de malignité : nodule hypoéchogène, de forme arrondie (épaissi dans le diamètre antéropostérieur), de contours flous, vascularisation intranodulaire, microcalcifications, adénopathies homolatérales.

Une classification basée sur les aspects échographiques sous l'acronyme TI-RADS (thyroid imaging-reporting and data system) a été inventée par Horvath en 2009 [3] et reprise par Park [4] la même année. Horvath et son équipe ont regroupé certains signes échographiques en dix aspects originaux, qu'ils ont liés à des catégories dénommées TI-RADS 1 à 6, de probabilité croissante de malignité. Le but essentiel de leur travail était de stratifier le risque de carcinome en fonction des aspects rencontrés en échographie.

Depuis, le système TI-RADS a été étendu [5] à l'ensemble du concept préalablement développé en imagerie du sein et dénommé BI-RADS® [6], maintenant universellement employé, pour lequel l'expérience accumulée depuis plus de dix ans est considérable et les bénéfices démontrés. Il intègre donc, en plus du classement en catégories, deux procédures de standardisation : l'une lexicale et l'autre un système de compte rendu.

L'ensemble du compte rendu converge vers l'utilisation des catégories d'évaluation TI-RADS 1 à 5 qui sont un outil synthétique d'expression du risque de carcinome d'un nodule particulier et de la conduite à tenir qui en découle.

En 2017 European Thyroid Association (ETA 2017) avait recommandé une classification européenne EU-TIRADS, (Tableau 1) ainsi que les indications de la cytoponction écho-guidé en fonction de cette classification (figure 1) [7].

Tableau1 : classification EU-TIRADS et signe de malignité

Category	US features	Malignancy risk, %
EU-TIRADS 1: normal	No nodules	None
EU-TIRADS 2: benign	Pure cyst Entirely spongiform	≅0
EU-TIRADS 3: low risk	Ovoid, smooth isoechoic/hyperechoic No features of high suspicion	2–4
EU-TIRADS 4: intermediate risk	Ovoid, smooth, mildly hypoechoic No features of high suspicion	6–17
EU-TIRADS 5: high risk	At least 1 of the following features of high suspicion: – Irregular shape – Irregular margins – Microcalcifications – Marked hypoechogenicity (and solid)	26–87

EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System; US, ultrasound.

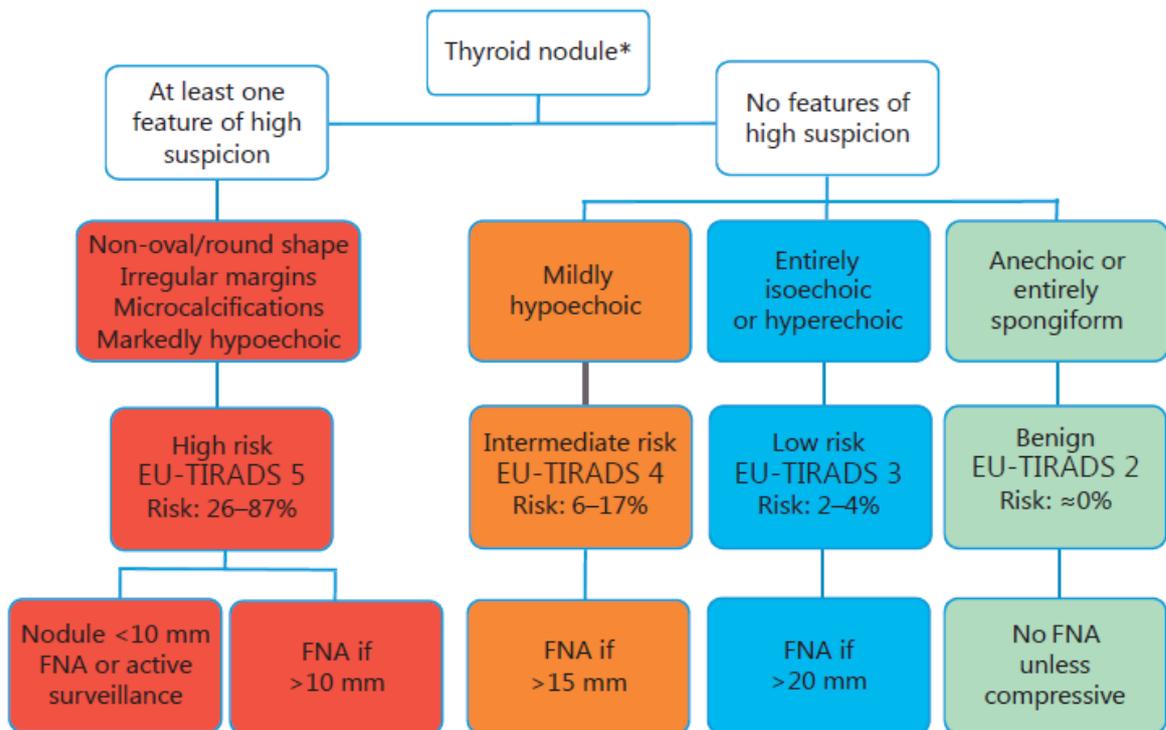


Figure 1 : risque de malignité selon la classification EU-TIRADS et indication de la cytoponction échoguidé.

✓ Examen cytologique : 2 types

1- Cytoponction avec aspiration : c'est la technique utilisée notamment aux États-Unis sous le nom de fine needle aspiration biopsy (FNAB).

2- Cytoponction par capillarité : cette technique a été initialement décrite en France par Zajdela à l'institut Curie, pour le sein puis rapidement appliquée à la thyroïde [8]. Elle repose sur l'utilisation de la capillarité, force qui s'applique d'autant mieux que le calibre de l'aiguille est fin. Nous utilisons donc des aiguilles de 27 G (0,40 mm) qui sont disponibles en deux longueurs : 20 et 30 mm. Le patient est allongé en décubitus dorsal. La sonde d'échographie est protégée par une poche stérile à usage unique. Une désinfection cutanée est assurée par une solution à base de chlorhexidine. Aucune anesthésie locale n'est nécessaire avec la taille des aiguilles utilisées. La ponction n'est habituellement pas plus douloureuse qu'un simple vaccin. Certains

utilisent, chez les patients très anxieux, un patch de crème anesthésiante associant lidocaïne et prilocaïne (Emla Patch®), mais cette crème peut gêner l'étalement sur lame. C'est la rapidité du geste qui est le garant de son excellente tolérance. Le déroulement du geste est expliqué au patient. On lui demande de ne pas déglutir pendant la ponction qui dure le plus souvent moins de 20 secondes pendant lesquelles il peut respirer normalement. Le cou doit impérativement être placé en extension volontaire forcée. Une fois dans le nodule, on applique à l'aiguille de petits mouvements de va-et-vient en changeant légèrement l'axe de pénétration (prélèvements « radiaires ») ainsi que des mouvements de rotation de l'aiguille. Au bout de 10 à 20 secondes, on voit monter une sérosité plus ou moins colorée dans l'embout de l'aiguille. On retire alors l'aiguille et l'on projette délicatement le produit de ponction sur une lame grâce à une seringue de 20 cc remplie d'air. Un étalement sur lame est aussitôt réalisé puis envoyé pour examen anatomopathologique. Les résultats sont interprétés en fonction de la classification de Bethesda (Tableau 2) [9].

Tableau 2 : classification de Bethesda, prévalence risque de malignité et attitude clinique recommandée.

Catégorie diagnostique Bethesda		Prévalence	Risque de malignité	Attitude clinique recommandée
I	Non diagnostique ou non satisfaisant	2-32%	1-4%	Répéter la PAF*
II	Bénin	65-74%	0-3%	Suivi clinique
III	Atypies de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée	3-18%	5-15%	Répéter la PAF
IV	(Suspicion de) néoplasie folliculaire	6-13%	15-30%	Lobectomie
V	Suspect de malignité (par exemple: carcinome papillaire)	2-8%	60-75%	Lobectomie ou thyroïdectomie**
VI	Malin (carcinome papillaire, carcinome anaplasique, carcinome médullaire, métastase, lymphome...)	3-8%	97-99%	Dépend du diagnostic (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie)

PAF: ponction à l'aiguille fine.

* Sous ultrasons et avec évaluation cytologique immédiate si disponible.

** Avec évaluation extemporanée si suspect de carcinome papillaire.

De plus en plus, les cancers thyroïdiens sont diagnostiqués chez des sujets asymptomatiques. Il s'agit très souvent de cancers papillaires de petite taille découverts dans la pièce de thyroïdectomie totale pour goitre multinodulaire normo ou hyperfonctionnel.

2) Classification anatomopathologique des cancers thyroïdiens

La classification anatomopathologique de l'OMS (World Health Organization [WHO]) des tumeurs endocrines date, dans sa dernière édition, de 2004 [10]. Cette classification est utilisée jusqu'en 2017 dans différentes études et travaux. En 2017 une nouvelle classification OMS, 4^{ème} édition fut établie et représente le nouveau repère dans la prise en charge des carcinomes de la thyroïde.

2.1) Classification anatomopathologique de l'OMS (World Health Organization [WHO]) 2004

On distingue les carcinomes de souche vésiculaire (papillaire, vésiculaire, peu différencié, indifférencié), dérivés des thyrocytes, le carcinome médullaire dérivé des cellules C, et d'autres tumeurs malignes, épithéliales ou non. (Tableau.3)

Tableau 3 : la classification de l'OMS (2004) des tumeurs thyroïdiennes malignes.

Tumeurs thyroïdiennes malignes de la thyroïde selon la classification de l'OMS (2004).

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

2-2 Aspects anatomopathologiques

2-2-1 Carcinome papillaire : 85 % des cas, d'excellent pronostic (95 % de survie à 10 ans), qui se caractérisent par la fréquence des atteintes ganglionnaires ; c'est la seule forme observée chez les sujets jeunes ; certains variants sont de moins bon pronostic.

- a) Macroscopiquement, les carcinomes papillaires sont d'aspects variés et ils mesurent de moins d'un millimètre à plusieurs centimètres; ils sont uni- ou plurifocaux. Ils sont fréquemment fermes, d'aspect granuleux, blanc grisâtre, ou chamois pour les formes oxyphiles (aussi appelées oncocytaires), mal limités [11]. Des remaniements kystiques, des calcifications et des secteurs d'ossification peuvent être observés [12]. La

nécrose est rare et doit faire rechercher en particulier une composante peu différenciée ou indifférenciée [13].

b) Microscopiquement, comme le stipule la définition de l’OMS, les noyaux des cellules constituant les carcinomes papillaires ont des aspects caractéristiques. Ils ont des contours sinueux, un aspect irrégulier et des bords qui ne sont pas ronds. Ces noyaux apparaissent fendus en « grains de café » et s’empilent en « tuiles de toit » ; ils sont augmentés de volume, arrondis, ovalaires ou allongés. Souvent vitreux en leur centre, ils sont dits en « verre dépoli ». Certains peuvent présenter une pseudo-inclusion ronde correspondant à une invagination cytoplasmique intranucléaire. La membrane nucléaire est irrégulièrement épaissie par condensation chromatinienne et les nucléoles sont souvent plaqués contre celle-ci [14, 15]. Les mitoses sont rares ou absentes. Le stroma fibreux est souvent abondant. La présence de petites calcifications feuilletées stromales (psammomes ou calcosphérites) est inconstante. Différentes formes ou variants histologiques de carcinome papillaire sont décrites [11–13]. (Figure.2)

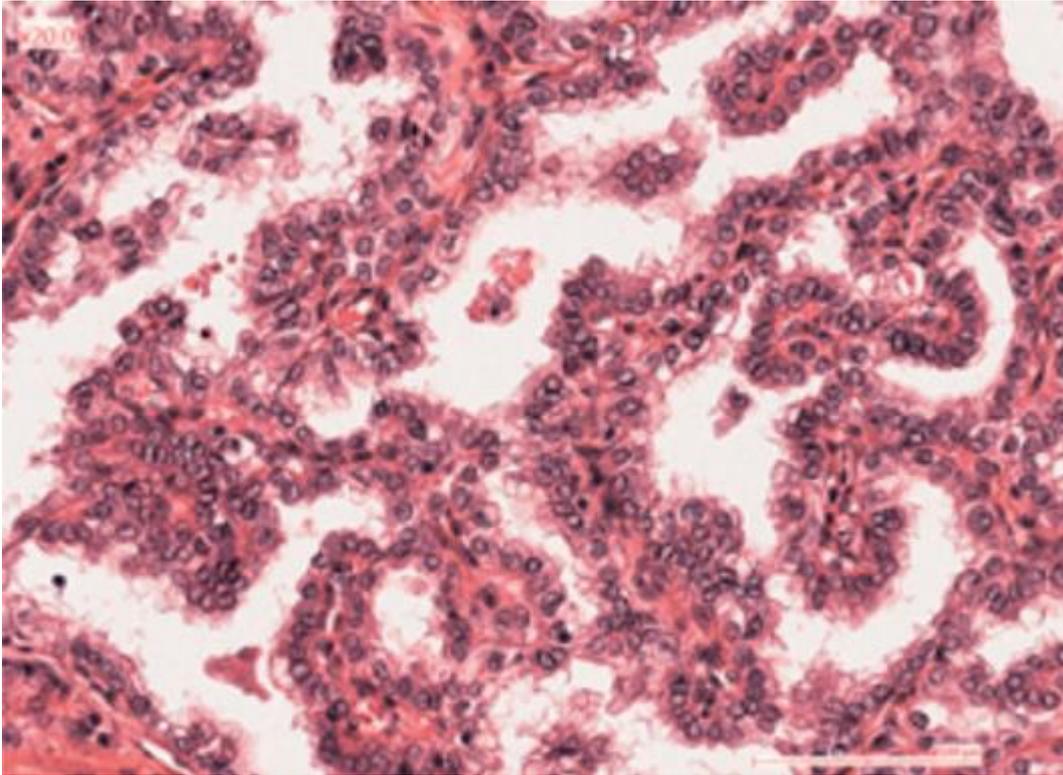


Figure 2 : cancer papillaire aspect microscopique

2-2-2 Carcinome vésiculaire : 5–10 %, dont le tropisme ganglionnaire est moindre et qui peuvent avoir une dissémination hémotogène ; La définition de l'OMS précise que le carcinome vésiculaire est une tumeur épithéliale maligne de souche vésiculaire dépourvue des aspects nucléaires du carcinome papillaire [12].

Il faut distinguer deux groupes de pronostic différent :

- ✓ les carcinomes vésiculaires dits à « invasion minime » et
- ✓ les carcinomes vésiculaires largement invasifs [12, 13].

- a) Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs généralement uniques, arrondies ou ovalaires, de plus d'un centimètre, gris, brun à marron à la coupe [12, 13]. Il est cependant impossible de différencier à l'œil nu les carcinomes vésiculaires à invasion minime ou largement invasifs.
- b) Histologiquement, l'architecture, densément cellulaire, est souvent polymorphe ; on observe des vésicules contenant de la colloïde jusqu'à

des travées ou des plages solides [12, 13]. Les anomalies cytologiques sont variables, les noyaux sont augmentés de volume, les nucléoles bien visibles et les mitoses souvent présentes [13]. Il n'existe aucun critère cellulaire ou architectural qui, à lui seul, permette d'en affirmer la malignité. Seule la présence d'une infiltration capsulaire et/ou d'invasion vasculaire permet le diagnostic de malignité [12, 13]. (Figure. 3)

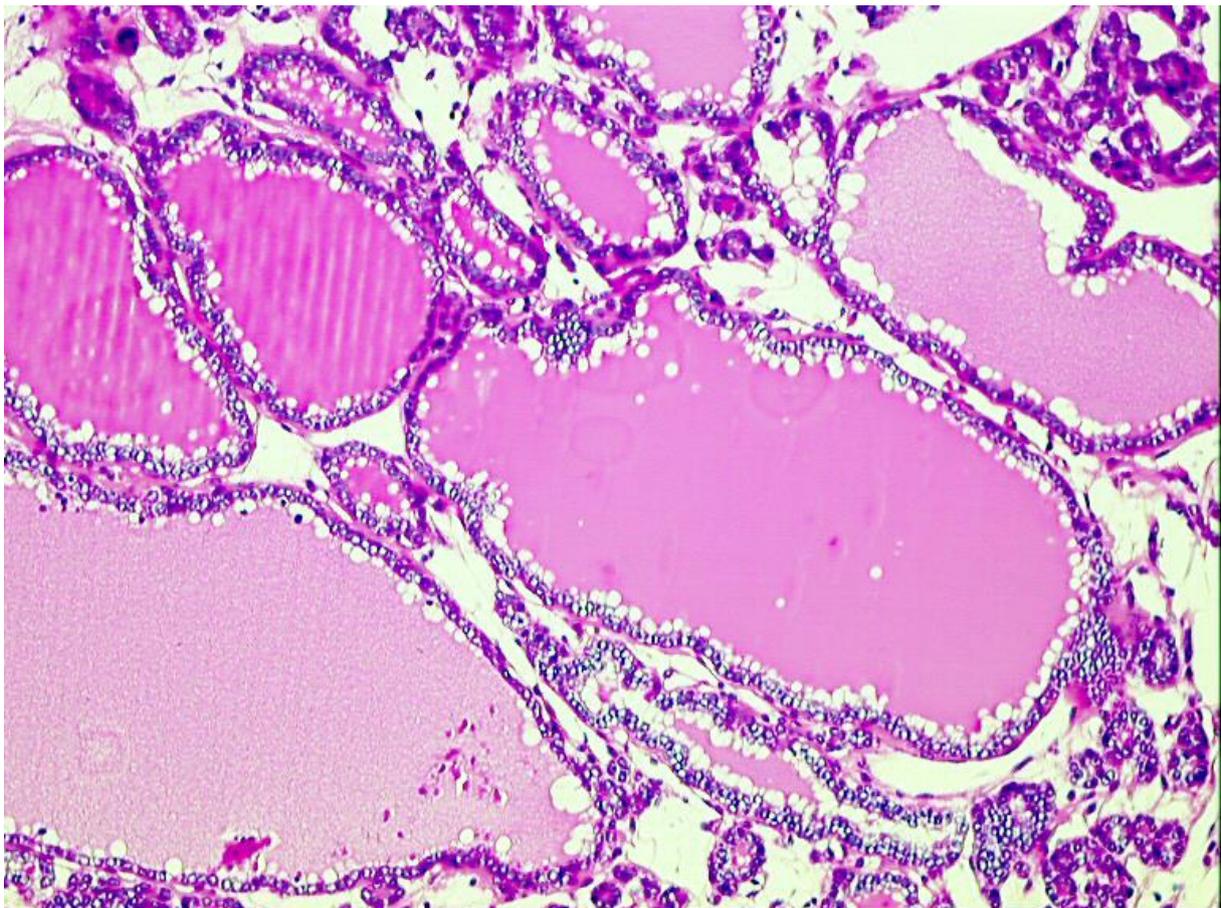


Figure 3 : Carcinome vésiculaire.

2-2-3 Carcinome peu différencié : 2–5 % (insulaires, oncocytaires), de pronostic plus défavorable que les autres cancers « dits différenciés » mais meilleur que celui des carcinomes anaplasiques ;

La définition de l’OMS précise que les carcinomes peu différenciés sont des néoplasmes de souche vésiculaire qui présentent une différenciation vésiculaire

limitée et qui occupent au plan morphologique et pronostique une place intermédiaire entre les carcinomes bien différenciés (carcinomes papillaires et carcinomes vésiculaires) et les carcinomes indifférenciés [12].

Pour porter un diagnostic de carcinome peu différencié, on s'appuie actuellement sur la proposition de Turin qui repose sur un algorithme diagnostique [16] ; celle-ci a été publiée en 2007 et par conséquent ne figure pas dans la classification OMS 2004 [12].

Le diagnostic de carcinome peu différencié est retenu s'il existe :

- Une architecture solide, trabéculaire ou insulaire;
- Une absence de critères nucléaires du carcinome papillaire;
- La présence d'au moins l'un des trois critères suivants, à savoir des noyaux convolutés, au moins trois mitoses pour dix champs à fort grossissement, de la nécrose.

a) Macroscopiquement, le carcinome peu différencié est blanc grisâtre, charnu, ferme, comportant des remaniements nécrotiques. Il existe souvent une extension tumorale au-delà de la condensation fibreuse périphérique du nodule voire une extension extra-thyroïdienne [13, 17].

b) Histologiquement, le carcinome peu différencié s'organise donc en plages solides, en travées ou en nids [12] (Figure. 4). Les cellules sont de petite taille, monomorphes. L'extension carcinomateuse extra-thyroïdienne et les emboles tumoraux sont fréquents [13]. Certains carcinomes thyroïdiens bien différenciés comportent un contingent carcinomateux peu différencié minoritaire. Ceci doit être signalé en raison de sa valeur pronostique.

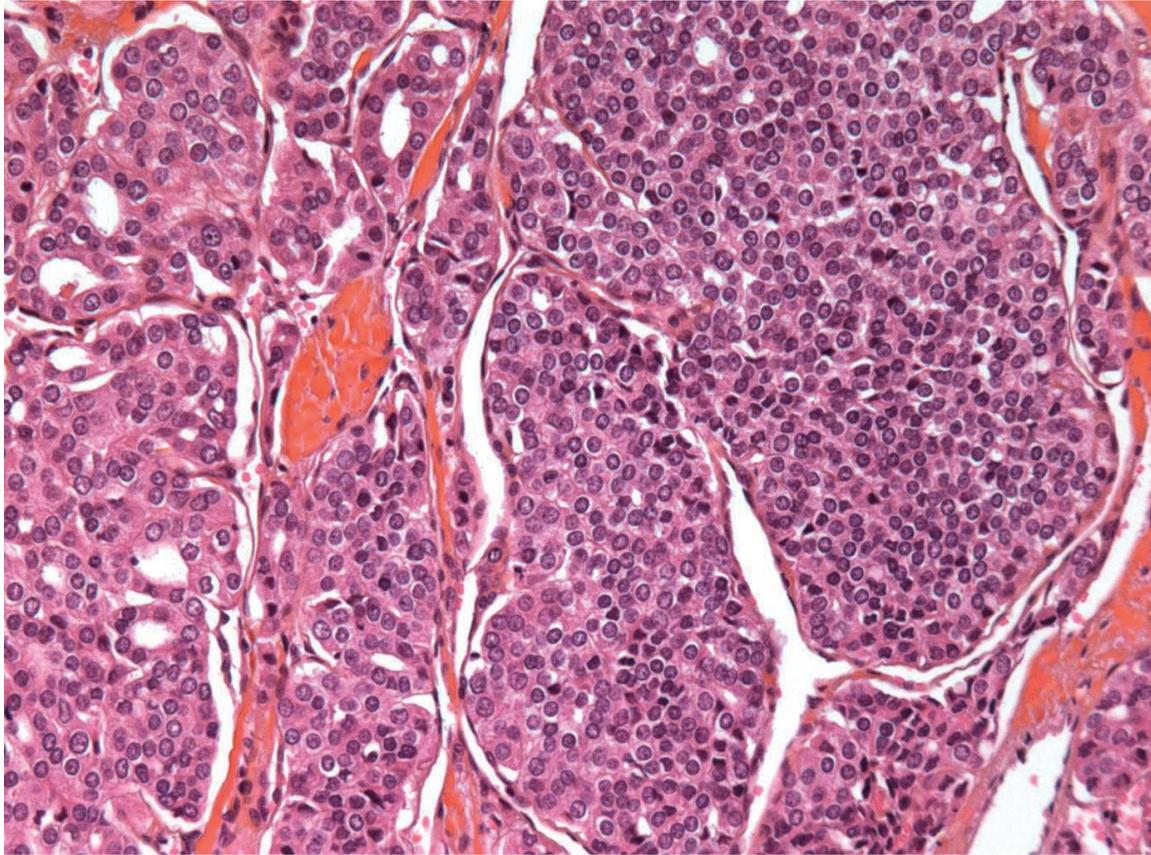


Figure 4: Carcinome peu différencié.

2-2-4 Carcinome indifférencié (anaplasique) : ils sont devenus rares (1 %), survenant surtout chez le sujet âgé et correspondent souvent à la dédifférenciation d'un cancer papillaire négligé. Leur pronostic est très péjoratif (survie relative à 1 an de 15 %) et ils nécessitent une prise en charge en urgence. Ils sont responsables des trois quarts des décès par cancer thyroïdien ; La définition de l'OMS précise que le carcinome indifférencié est une tumeur thyroïdienne hautement maligne composée partiellement ou totalement de cellules indifférenciées présentant des caractéristiques immunohistochimiques et ultrastructurales de différenciation épithéliale [12].

a) Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur volumineuse, charnue, comportant des remaniements hémorragiques et nécrotiques. Le carcinome indifférencié infiltre largement le parenchyme thyroïdien et les tissus périthyroïdiens [12].

b) Microscopiquement, (Figure5) le carcinome indifférencié est fait, en proportion variée, de cellules fusiformes, de cellules pléomorphes, de cellules géantes et de cellules épithélioïdes [12, 17]. Les cellules sont très atypiques. De nombreuses mitoses sont observées, ainsi qu'une nécrose tumorale étendue. Le stroma, d'abondance variable, est fibreux et présente un fond inflammatoire, riche en polynucléaires neutrophiles. Le carcinome indifférencié est non encapsulé, très infiltrant, s'étendant au-delà de la thyroïde dans le tissu adipeux, le muscle strié, voire les organes adjacents.

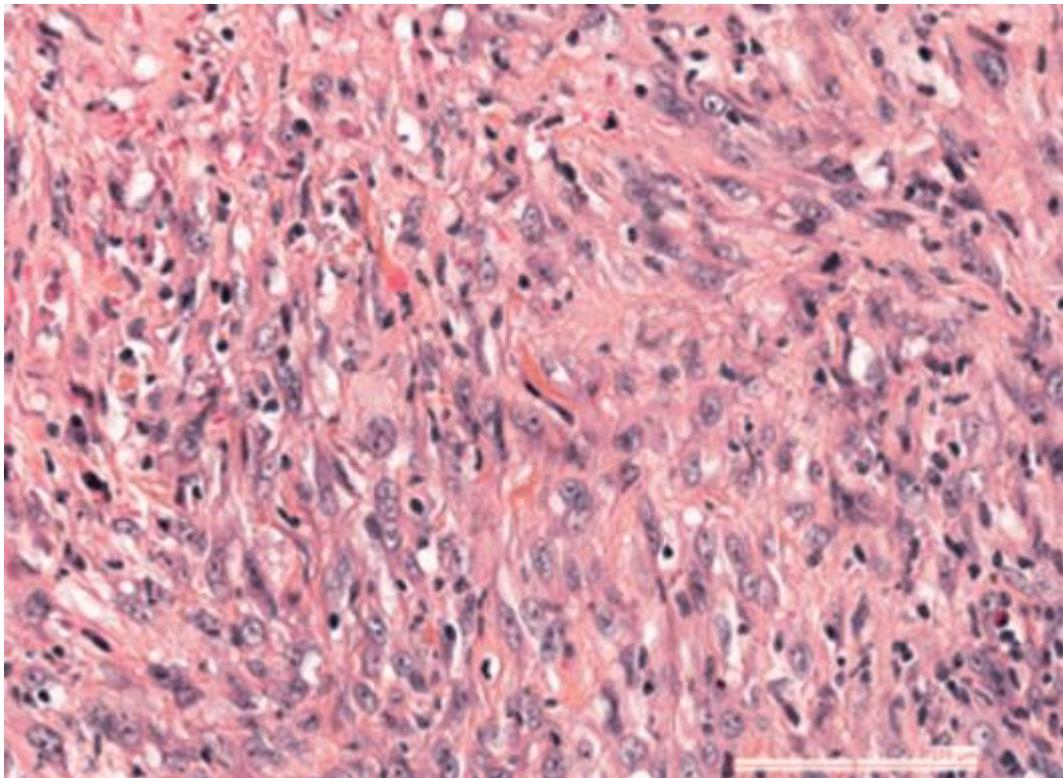


Figure 5 : cancer indifférencié (anaplasique)

2-3 La nouvelle classification anatomopathologique de l’OMS sur le carcinome de la thyroïde médullaire exclut de la 4^{ème} édition 2017, Cette classification introduit [18]:

a) Deux nouveaux chapitres

1- Tumeurs d’architecture vésiculaire:

- TPMI (tumeurs thyroïdiennes de potentiel de malignité incertain)
- NIFTP (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary nuclear features)

2- Carcinome oncocytaire (comme une entité séparée) (Tableau.4)

b) Deux nouvelles variantes:

1- Variante du carcinome papillaire : micropapillaire et en clou de tapissier

2- Carcinome vésiculaire (forme en capsulée avec angio-invasion).

Ces nouveautés de la 4eme édition de l’OMS, minorise et sous-estimation des signes nucléaires pour le diagnostic d’un carcinome papillaire et met en avant les signes d’invasion vasculaire et capsulaire aussi bien dans les carcinomes papillaires que dans les carcinomes vésiculaires.

L’histopathologie est de retour à l’ère de la biologie moléculaire

Tableau 4 : nouvelle Classification OMS du carcinome de la thyroïde 2017

Nouvelle Classification OMS du carcinome de la thyroïde 2017 médullaire exclut		
Tumeurs épithéliales		
Néoplasme à cellule folliculaire	Tumeur folliculaire bénigne	-Adénome folliculaire - Tumeur trabéculaire hyalinisante - Adénome à cellules oncocytaires
	Groupe de tumeurs borderlines, tumeur d'architecture vésiculaire	-FT - UMP (follicular tumor of uncertain malignant potential) -WDT - UMP (well differentiated tumor of uncertain malignant potential) -NIFTP (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary nuclear features)
	Carcinome	Carcinome papillaire Carcinome vésiculaire Carcinome oncocytaire Carcinome peu différencié Carcinome anaplasique (indifférencié) Carcinome épidermoïde
Autres tumeurs épithéliales	<ul style="list-style-type: none"> ○ Carcinomes de type glande salivaire ○ Carcinome muco-épidermoïde ○ Carcinome muco-épidermoïde sclérosante avec éosinophilie ○ Carcinome mucineux ○ Tumeurs thymiques ○ Thymome ectopique ○ L'épithélium intrathyroïdien thymome / CHÂTEAU ○ Tumeur épithéliale de la broche avec différenciation thymus 	
Tumeurs non épithéliales		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Paragangliome ○ Tumeurs gaine nerveuse périphérique ✓ Schwannome ✓ Tumeur de la gaine nerveuse périphérique malin ○ • Les tumeurs vasculaires ✓ Hémangiome ✓ lymphangiome ✓ - Angiosarcome 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tumeurs musculaires lisses ✓ Leiomyoma ✓ Léiomyosarcome ○ Tumeur fibreuse solitaire ○ Tumeurs histiocytaires ✓ Histiocytose à cellules de Langerhans ✓ La maladie de Rosai-Dorfman ✓ Cellule dendritique folliculaire ○ sarcome ✓ lymphome ✓ Teratome 	

3) Classification TNM

Les classifications TNM et AJCC [19,20] ; sont les systèmes de classification spécifiques de ETA 2006, SFE 2008, ATA 2009 et ATA 2015 [21,22]. Les modifications introduites dans la 8e édition de la classification TNM [23] par rapport à la précédente sont les suivantes :

- a) **La définition du T3** qui est subdivisée en T3a définie par une taille > 4 cm mais restant strictement intra-thyroïdienne et T3b pour une tumeur quelle que soit la taille avec extension macroscopique aux muscles péri-thyroïdiens (muscles sternohyoïdien, sternothyroïdien, thyrohyoïdien ou omo-hyoïdien).
- b) **Dans cette nouvelle édition TNM, l'extension extra-thyroïdienne minimale au tissu adipeux péri-thyroïdien** n'est pas prise en compte et n'est pas retenue comme facteur de risque ;
- c) **L'âge** jugé péjoratif est majoré dans la stadification de l'AJCC, passant de 45 ans à 55 ans ;
- d) **L'envahissement ganglionnaire** du compartiment central (N1a) intègre désormais le compartiment médiastinal supérieur (secteur VII).

Les recommandations françaises intègrent cette nouvelle classification TNM 2017 [24] mais tiennent toujours compte de l'extension extra-thyroïdienne minimale [25,26] et de la nature de l'atteinte ganglionnaire (compartiment, taille, nombre de métastases ganglionnaires et présence d'une rupture capsulaire) (Tableaux 5 et 6) [27,28].

Tableau 5 : Classification des cancers de la thyroïde selon le TNM UICC/AJCC 2010 (7e édition) et 2017 (8e édition).

	pTNM 7e édition (2010)	pTNM 8e édition (2017)
T		
T1a	T ≤ 1 cm	T ≤ 1 cm (ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne)
T1b	T > 1 cm et ≤ 2 cm	T > 1 cm et ≤ 2 cm (avec ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne)
T2	T > 2 cm et ≤ 4 cm	T > 2 cm et ≤ 4 cm (avec ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne)
T3	T > 4 cm et/ou extension extra-thyroïdienne minime (quelle que soit la taille tumorale)	T > 4 cm (T3a avec ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne) ou (T3b) avec extension macroscopique aux muscles péri-thyroïdiens (muscles sternohyoïdien, sternothyroïdien, thyrohyoïdien ou omohyoïdien)
T4a	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extrathyroïdienne et invasion des tissus sous-cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'oesophage ou du nerf récurrent	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion des tissus sous-cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'oesophage ou du nerf récurrent
T4b	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extrathyroïdienne et invasion du fascia prévertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion du fascia prévertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux
N		
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire ^a	Pas d'envahissement ganglionnaire ^a
Nx	Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage)	Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage)
N1a	Envahissement ganglionnaire secteur VI (central)	Envahissement ganglionnaire du secteur VI (secteurs prétrachéal ou recurrentiels) ou VII (médiastinal supérieur)
N1b	Envahissement ganglionnaire secteur latéral ou médiastinal	Envahissement ganglionnaire latéro-cervical (I, II, III, IV ou V) ou retropharyngé
M		
M0	Pas de métastase à distance	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance	Métastase à distance

^a On demande usuellement, bien que ce critère ne soit pas obligatoire, 6 ganglions analysables négatifs pour statuer sur un statut N0 ; dans le cas contraire le statut est Nx.

Tableau 6 Classification des cancers de la thyroïde selon le TNM UICC/AJCC 2010 (7e édition) et 2017 (8e édition).

Stades	pTNM 7e édition (2010)		pTNM 8e édition (2017)	
	Âge < 45 ans	Âge ≥ 45 ans	Âge < 55 ans	Âge ≥ 55 ans
I	pT1/pT2/pT3/pT4, N0/N1, M0	pT1 N0	Tout T, tout N, M0	T1a/T1b/T2, N0, M0
II	pT1/pT2/pT3/pT4, N0/N1, M1	pT2, N0, M0	Tout T, tout N, M1	T3, N0, M0 T1/T2/T3, N1, M0
III		pT1/pT2/pT3, N1a, M0 pT3, N0, M0		T4a, tout N, M0
IVA		pT1/pT2/pT3, N1b, M0 pT4a, N0/N1, M0		T4b, tout N, M0
IVB		pT4b N0/N1, M0		Tout T, tout N, M1
IVC		Tout T, tout N, M1		

3-1) Risque de rechute selon la classification ATA 2015.

Les principales sociétés savantes utilisent une classification à trois niveaux de risque de récurrence (faible, intermédiaire et élevé) [21–29]. Des changements significatifs ont été opérés par l’ATA entre les versions de 2009 [30] et 2015 [22]. Certains critères ont été modifiés et des patients des groupes à risque intermédiaire voire élevé ont été déplacés dans le groupe à faible risque de rechute.

A) Faible risque

Cancer de la thyroïde papillaire (avec tous les éléments suivants)

- Aucune métastase locale ou distante
- Toute la tumeur macroscopique a été résectionnée
- Pas d'invasion tumorale de tissus ou de structures loco-régionaux
- La tumeur n'a pas d'histologie agressive (par exemple, cellule de grande taille, variante de cliché, carcinome à cellules colonnaires)

-Si iode 131 est administré, il n'y a pas de foyer métastatique avide de RAI (radioactivité à l'iode) à l'extérieur du lit thyroïdien au premier balayage du corps entier après.

-Pas d'invasion vasculaire

-Clinique N0 ou ≤ 5 micrométastases N1 pathologiques ($<0,2$ cm dans la plus grande dimension)

-Variante folliculaire encapsulée, intrathyroïdienne, du cancer thyroïdien papillaire

Cancer thyroïdien folliculaire bien différencié intrathyroïdien avec invasion capsulaire et invasion vasculaire nulle ou minime (<4 foyers)

Microcarcinome intrathyroïdien, papillaire, unifocal ou multifocal, y compris BRAF-V600E muté (si connu)

B) Risque intermédiaire

-Invasion microscopique de la tumeur dans les tissus mous périthyroïdiens

-Foyers métastatiques avides de RAI dans le cou lors du premier balayage corps entier après traitement par l'iode.

Histologie agressive (par exemple, cellule de grande taille, variante de cliché, carcinome à cellules colonnaires)

-Cancer de la thyroïde papillaire avec invasion vasculaire

N1 clinique ou > 5 N1 pathologique avec tous les ganglions lymphatiques impliqués <3 cm dans la plus grande dimension

-Microcarcinome papillaire multifocale avec ETE et BRAFV600E muté (si connu).

C) Haut risque

-Invasion macroscopique de la tumeur dans les tissus mous périthyroïdiens (ETE brute)

-Résection incomplète de la tumeur

-Métastases distantes

-Thyroglobuline sérique postopératoire suggérant des métastases à distance

- Pathologique N1 avec n'importe quel ganglion métastatique ≥ 3 cm dans la plus grande dimension
- Cancer thyroïdien folliculaire avec invasion vasculaire étendue (> 4 foyers d'invasion vasculaire)

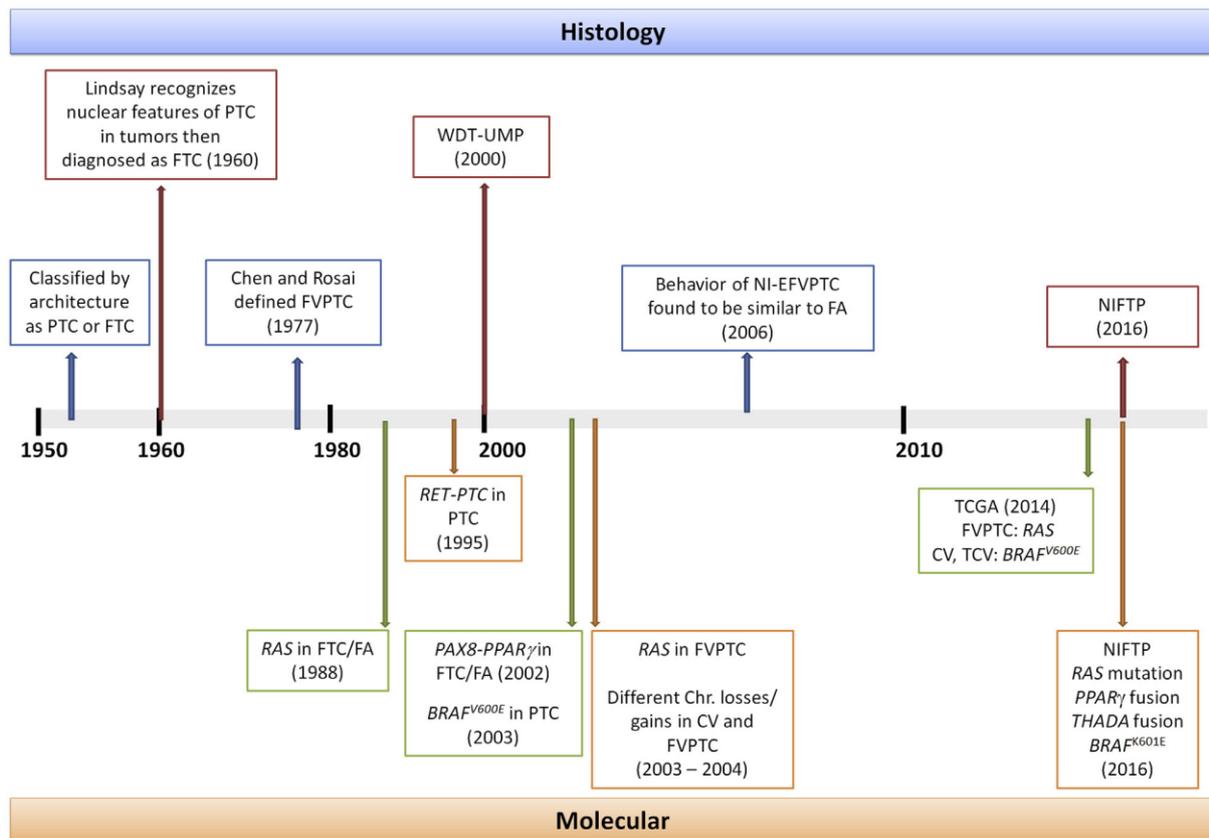


Figure 6 : Chronologie décrivant l'évolution de la classification histologique et l'identification d'événements moléculaires communs dans les carcinomes différenciés de la thyroïde.

4) Traitement

4-1) Chirurgie initiale

4-1-1) Objectifs de la chirurgie

La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer thyroïdien [31]. Son objectif est :

- d'éradiquer les lésions présentes à l'étage cervical

- de limiter au maximum la morbidité du traitement et de la maladie
- de permettre un staging de la maladie
- de faciliter les traitements et la surveillance post-opératoires
- de limiter le risque de récurrences

4-1-2) Etendue de la chirurgie.

Le diagnostic de malignité étant connu en pré ou per-opératoire, la chirurgie du cancer de la thyroïde sera une thyroïdectomie totale.

La lobo-isthmectomie ne peut être proposée de principe compte tenu des contraintes de surveillance du lobe restant, de la fréquence des micro-nodules controlatéraux qui pourraient pousser à réintervenir du fait de la précision de contrôles échographiques. De plus, la lobo-isthmectomie complique la surveillance ultérieure par dosage de thyroglobuline et ne permet pas l'administration d'un complément isotopique.

Cependant de plus en plus dans le cas de micro cancer papillaire la lobo-isthmectomie peut être indiqué.

4-1-3) Curages ganglionnaires.

La mise en évidence, en pré opératoire, d'adénopathies cervicales suspectes impose de réaliser un curage associé à la thyroïdectomie. Le curage comportera, au minimum, un curage central qui correspond au 1er relais ganglionnaire, éventuellement complété par un curage latéral, homolatéral ou bilatéral selon les données du bilan et de l'exploration per opératoire.

Même, s'il n'existe pas d'adénopathie suspecte identifiée lors du bilan pré opératoire, une exploration minutieuse du compartiment central (régions récurrentielles, sus et sous isthmique) doit être réalisée au cours de l'intervention.

Si l'exploration chirurgicale met en évidence des adénopathies, un curage central sera réalisé, éventuellement guidé par l'examen extemporané et associé à une exploration du compartiment latéral du côté de la lésion.

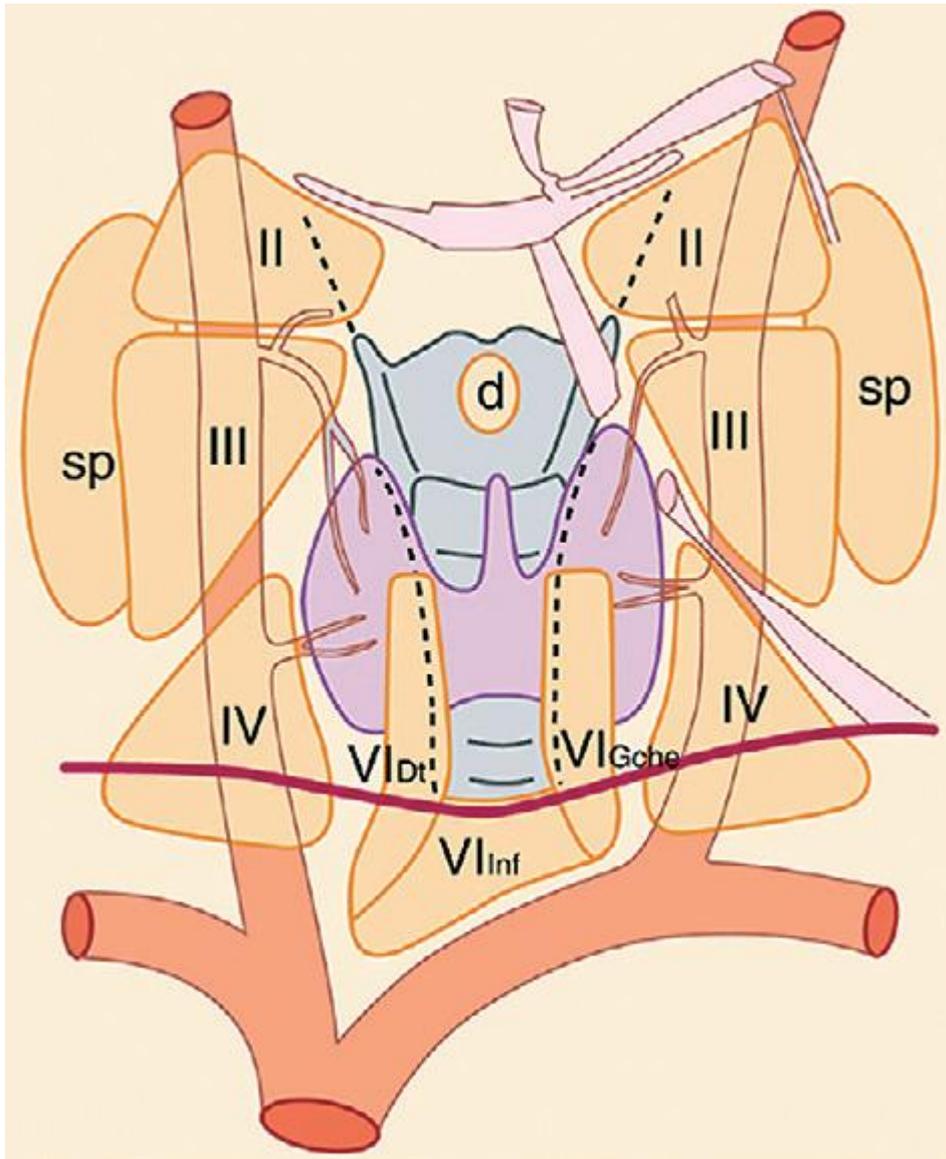


Figure 7 : Schéma des aires ganglionnaires cervicales. VI inf : chaîne cervicale transverse ; chaînes jugulocarotidiennes droite et gauche ; II : compartiment supérieur ; III : compartiment moyen ; IV : compartiment inférieur ; sp : chaînes spinales droite et gauche ; chaînes récurrentielles du compartiment central : VI Dt : droite ; VI gche : gauche ; d ; chaîne sus-thyroïdienne.

4-2) Traitement initial par iode 131 après thyroïdectomie totale.

Les indications de traitement postopératoire par l'iode 131, après thyroïdectomie totale ou quasi totale, dépendent des risques de maladie persistante et de récurrence.

En plus du risque de maladie résiduelle ou du risque de rechute ultérieure, les indications et les modalités d'administration des traitements par iode 131 prennent en compte les modalités du geste chirurgical initial et l'impact démontré ou non de l'administration postopératoire de l'iode 131 sur la survie sans récurrence et sur la survie.

Au-delà de ces critères, l'accès à une scintigraphie à l'iode 131 post-thérapeutique permet une reclassification pronostique dynamique des patients et une meilleure personnalisation de la prise en charge ultérieure [32].

Enfin, la surveillance est facilitée après ablation des reliquats [33,34].

4-2-1) Objectifs du traitement par iode 131 après la chirurgie initiale

(Figure 8).

On distingue les objectifs suivants [31]

a) Ablation

L'ablation a pour objectif de détruire les reliquats thyroïdiens physiologiques après la chirurgie permettant de faciliter la surveillance et la détection des rechutes en négativant le taux de la thyroglobuline (Tg). Elle permet de plus l'obtention d'une imagerie du corps entier de haute sensibilité, permettant de diagnostiquer et de localiser une éventuelle maladie résiduelle.

Cette scintigraphie post-ablation aide également à la reclassification dynamique dont l'intérêt pronostique permet une personnalisation du suivi.

b) Adjuvant

Le traitement par iode 131 permet d'irradier et de détruire d'éventuels résidus tumoraux de faible volume, infra radiologiques comme par exemple une atteinte ganglionnaire infra-centimétrique ou autres micro-métastases, dans le but d'améliorer la survie sans récurrence.

c) Thérapeutique

Le traitement par iode 131 permet d'obtenir une destruction ou une réduction des sites tumoraux fixant l'iode 131 connus, dans le but d'augmenter la survie globale.

d) **Cas particulier des NIFTPs** : le diagnostic de variante vésiculaire encapsulée du cancer papillaire de la thyroïde pouvant être porté sur les nodules de plus de 1 cm (CPTVFE ou acronyme anglo-saxon NIFTP) nécessite une analyse exhaustive de la capsule du nodule qui peut être difficile en cas de volumineuse tumeur et qui ne fait pas forcément partie des pratiques courantes actuelles des analyses histologiques. En cas de volumineuse lésion > 4 cm et/ou de doute sur la qualité de l'exhaustivité de l'analyse de la capsule du nodule, la tumeur sera assimilée aux cancers à faible risque (indication optionnelle d'iode 131). [31, 35]

4-2-2) Activité administrée d'iode 131.

Après thyroïdectomie totale ou quasi-totale, l'activité à administrer en vue d'éliminer les reliquats de tissu thyroïdiens normaux est comprise entre 1 100 et 3 700 MBq (30 et 100 mCi) d'iode 131. Elle est appréciée pour un patient donné, en fonction de ses facteurs pronostiques initiaux.

- L'activité minimale nécessaire à l'obtention de la destruction des reliquats n'est pas encore définie de façon consensuelle
- Il n'y a pas de différence significative d'efficacité en termes d'ablation entre 100 et 30 mCi après préparation par sevrage.
- Il n'y a pas de différence d'efficacité en termes d'ablation entre sevrage et rhTSH après administration de 100 mCi d'iode131.
- Si des foyers tumoraux persistent, après exérèse incomplète connue ou présumée ou en cas de métastases à distance ils doivent être traités avec une activité d'au moins 100 mCi, administrée après sevrage.

Une rémission complète est observée chez environ 40 % des patients dont les métastases fixent initialement l'iode 131, et dans la majorité des cas avec une activité cumulée administrée inférieure à 600 mCi d'iode 131 [36].

4-2-3) Indications

La totalisation isotopique n'est pas systématique. Elle est indiquée après thyroïdectomie totale ou quasi-totale, chaque fois que l'âge du patient, l'extension de la tumeur appréciée par la classification pTNM (Tableau 7), le type histologique et/ou la multifocalité font envisager une maladie résiduelle post opératoire, une extension à distance ou un risque d'évolution ultérieure.

Les indications de la totalisation isotopique sont fonction du niveau de risque du patient.

Trois groupes pronostiques (ou groupes de stratification du risque de récurrence et de mortalité) sont définis. Chez les patients à très faible risque évolutif, l'irathérapie n'a pas de bénéfice démontré, et n'est donc pas indiquée. Chez les patients à haut risque évolutif, le traitement par l'iode 131 diminue le risque de récurrence, facilite la détection précoce des foyers tumoraux résiduels, et pourrait diminuer la mortalité liée au cancer.

Dans les autres cas les bénéfices de l'iode radioactif ne sont pas démontrés, l'indication d'irathérapie n'est pas consensuelle, de même l'activité à administrer et la méthode de stimulation la plus adaptée ne sont pas définies. Elles se discutent en consultation multi-disciplinaire.

Tableau 7 : Indication de l'iode 131 avec niveaux de preuves selon les recommandations françaises de 2017 [35].

Résumé des indications de l'iode 131 avec niveaux de preuves.

Présentation TNM	Indication iode 131 et type de recommandation et de niveau de preuve	Activité d'iode 131, mode de préparation et type de recommandation et de niveau de preuve	Correspondance Reco. texte
<i>Faible risque (FR) de récurrence</i>			
pT1a unifocal	Pas de traitement par Iode 131		R1
pT1a multifocal (somme des lésions \leq 1 cm), N0/Nx, sans extension extra-thyroïdienne NIFTP \leq 4 cm	Recommandation forte Traitement par Iode 131 optionnel		
pT1aN0/Nx (somme des lésions > 1 cm) multifocal pT1aN0/Nx avec extension extra thyroïdienne minime pT1bN0/Nx unifocal, sans extension extra-thyroïdienne Carcinome vésiculaire pT2/pT3a, N0/Nx, sans embole, sans extension extra-thyroïdienne NIFTP > 4 cm ou doute sur la qualité de l'exhaustivité de l'analyse de la capsule du nodule	Niveau de preuve intermédiaire	Activité : favoriser les faibles activités Préparation : TSHrh Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	R2
Carcinome papillaire pT2 N0/Nx sans extension extra-thyroïdienne Carcinome vésiculaire pT2/pT3a N0/Nx avec invasion vasculaire minime (< 4 emboles), sans extension extra-thyroïdienne pT1a/pT1b, N0/Nx/N1 (atteinte ganglionnaire centrale minime) et/ou extension extra-thyroïdienne minime (microscopique)	Recommandé Recommandation faible Niveau de preuve faible	Activité : favoriser les faibles activités Préparation : TSHrh Recommandation forte Niveau de preuve élevé	R3 et R4
<i>Risque intermédiaire (RI) de récurrence</i>			
pT2, N0/Nx avec extension extra-thyroïdienne minime pT3a (diamètre > 4 cm), N0/Nx, avec ou sans extension extra-thyroïdienne minime pT2/pT3aN1 avec atteinte ganglionnaire centrale minime (\leq 5 ganglions et taille < 2 mm) pT1a/pT1b/pT2/pT3a, N1 (N1a or N1b) avec atteinte ganglionnaire intermédiaire à importante (et ganglion < 3 cm) Atteinte ganglionnaire clinique (cN1) Histologie péjorative Carcinome papillaire avec invasion vasculaire minime (< 4 emboles)	Recommandé Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	Préparation TSHrh ou sevrage Activité : fonction Caractéristiques RI Atteinte ganglionnaire (cf lignes ci-après)	R5
<i>Atteinte ganglionnaire limitée (\leq 5 N1 de taille < 2 mm) ou pT3N0/Nx</i>			
En présence d'un critère de RI	Recommandé Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	Faible ou forte activité d'iode 131 Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	R6
En présence de plusieurs critères RI	Recommandé Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	Une forte activité peut être envisagée Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	R6 bis
<i>Atteinte ganglionnaire intermédiaire (\leq 5 N1 de taille : 2 à 10 mm)</i>			
Tout patient de RI	Recommandé Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	Une forte activité peut être envisagée Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	R7

Atteinte ganglionnaire importante : cN1et/ou ganglions
 ≥ 10 mm et ≤ 30 mm et/ou rupture capsulaire et/ou
 plus de 5 ganglions
 Tout patient de RI

Recommandé
 Recommandation forte
 Niveau de preuve
 intermédiaire

Une forte activité est
 recommandée
 Recommandation faible
 Niveau de preuve
 intermédiaire

R8

Patients à risque élevé de rechute (RE)

Recommandé en routine

Préparation : sevrage

R9 et R9 bis

Présentation TNM

Indication iode 131 et type
 de recommandation et de
 niveau de preuve

Activité d'iode 131,
 mode de préparation et
 type de recommandation
 et de niveau de preuve

Correspondance
 Reco. texte

Résection incomplète
 pT3b (extension musculaire macroscopique), tous N

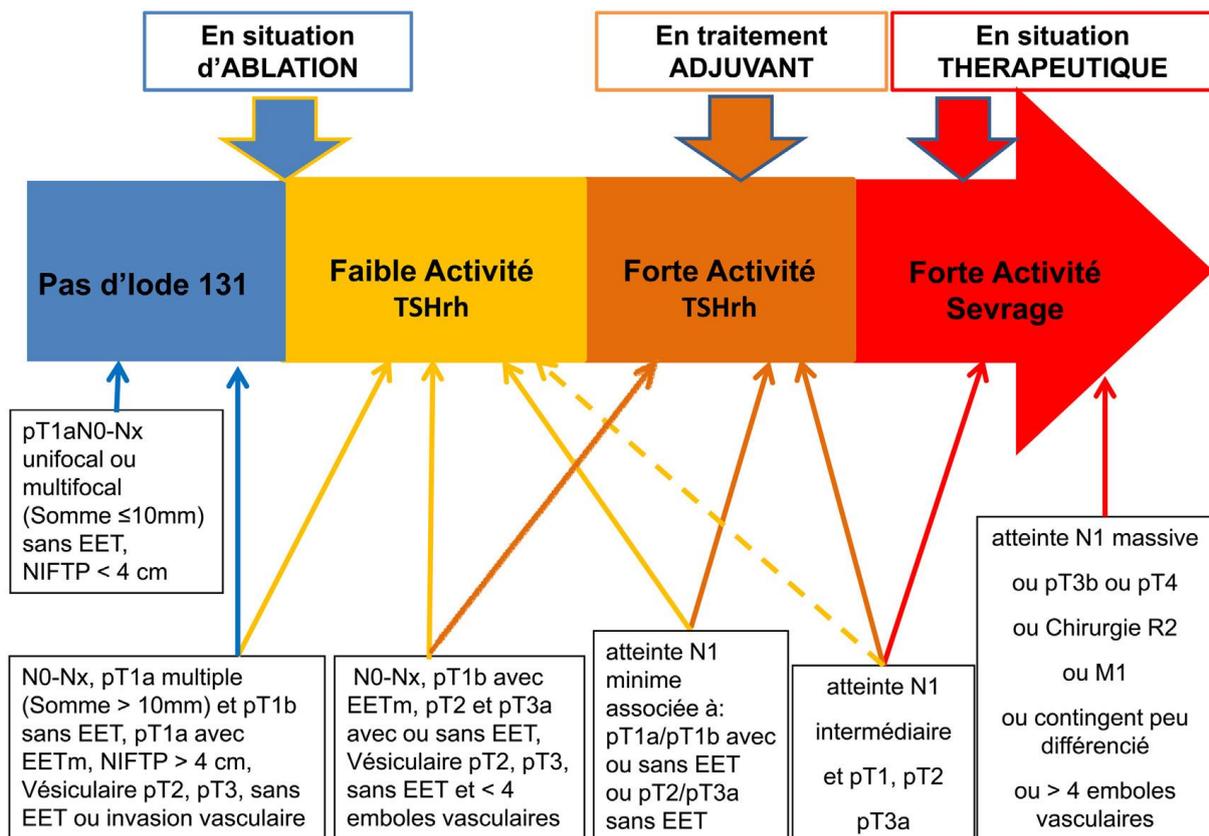
Recommandation forte
 Niveau de preuve
 intermédiaire

Activité : forte
 Recommandation forte

pT4, tous N

Niveau de preuve
 intermédiaire

N1 avec atteinte ganglionnaire sévère (au moins une métastase > 30 mm)
 Carcinome papillaire ou vésiculaire avec invasion vasculaire > 4 emboles
 M1
 Contingent histologique peu différencié



EET: extension extrathyroïdienne, EETm: extension extrathyroïdienne minime

Figure 8: Schéma récapitulatif des indications du traitement initial par iode 131 (après thyroïdectomie totale). EET : extension extrathyroïdienne ; EETm : extension extrathyroïdienne minime. [35]

4-2-4 Scintigraphie post-thérapeutique

Elle est réalisée 5 à 8 jours après le traitement par l'iode 131. Cet examen renseigne sur les reliquats thyroïdiens laissés en place lors de la thyroïdectomie chirurgicale et surtout sur la présence éventuelle de métastases fixant l'iode au niveau des ganglions régionaux ou de sites extra cervicaux. L'examen est informatif si la fixation des reliquats thyroïdiens est faible (<2 % de l'activité administrée) et sous réserve des artéfacts et pièges diagnostiques. En cas d'examen informatif et sans anomalie, une scintigraphie corporelle totale diagnostique ultérieure est alors inutile. Une mesure de l'activité résiduelle et/ou du débit de dose est réalisée avant la sortie.

4-3) Traitement hormonal frénateur

Le cancer thyroïdien différencié est hormono-dépendant et sa croissance peut être stimulée par des taux élevés de TSH.

Une hormonothérapie thyroïdienne est toujours nécessaire chez les patients opérés d'un cancer de la thyroïde et doit être adaptée aux facteurs pronostiques du cancer, à l'étendue du traitement chirurgical initial, à l'ancienneté du suivi, au terrain cardiaque et au statut osseux du malade.

La lévothyroxine ou L-T4 (Lévothyrox) est le traitement de référence car sa longue demi-vie (6 à 8 jours) assure une stabilité de l'hormonémie. Parfois, la L-T3 de synthèse (Cynomel) est utilisée en relais de la L-T4 en fin de schéma du sevrage hormonal pour limiter la durée de l'hypothyroïdie iatrogène.

Les doses de lévothyroxine requises varient entre 1,2 à 2,4 mg/kg/j en fonction de l'âge des patients (les besoins diminuent avec l'âge) et du degré de suppression souhaité de la TSH, d'autant plus basse que le pronostic est défavorable.

Au décours de la chirurgie, la TSH doit se situer dans un intervalle en fonction du stade pronostique (Tableau 8) [37]

Tableau 8: recommandation pour le traitement frénateur des cancers thyroïdiens différenciés.

Grade du cancer	Hormonothérapie initiale (au décours de la chirurgie avant la définition des critères de rémission)
Haut risque (pT3, pT4, N1, M1, histologie défavorable : vésiculaire peu différencié, oncocytaire, insulaire)	Traitement freinateur Taux de TSH < 0,1 mUI/L
Faible risque (pT1, pT2, N0, M0, papillaire, vésiculaire bien différencié)	Traitement modérément freinateur Taux de TSH compris entre 0,1 et 0,5 mUI/L
Rémission et faible risque de récurrence	Hormonothérapie ultérieure (à distance de l'éventuel traitement isotopique, après échographie cervicale et évaluation de Tg sous TSH recombinante au 9 ^e mois) Traitement peu freinateur Taux de TSH compris entre 0,3 et 2 mUI/L
Rémission, mais cancer à haut risque	Traitement modérément freinateur pendant 5 à 10 ans Taux de TSH compris entre 0,1 et 0,5 mUI/L
Sujets non guéris	Traitement freinateur (en l'absence de contre-indication) Taux de TSH < 0,1 mUI/L

Le dosage des hormones thyroïdiennes libres permet de mieux ajuster la posologie de lévothyroxine. La T4 libre doit être à la limite supérieure de la normale et la T3 libre normale pour éviter d'induire une thyrotoxicose iatrogène. L'adaptation thérapeutique s'effectue par paliers de 25 µg de LT4. Une fois la posologie substitutive ou frénatrice déterminée, la surveillance annuelle ou tous les six mois est suffisante. Les valeurs cibles de la TSH seront réajustées, notamment après le contrôle à 6–12 mois qui permet de différencier les malades en rémission à faible risque de rechute (objectif de TSH entre 0,3–2 mUI/L) et à fort risque de récurrence (objectif de TSH entre 0,1–0,5 mUI/L), des malades non guéris (objectif de TSH < 0,1 mUI/L) [10].

4-4) Modalités de surveillance après le traitement initial

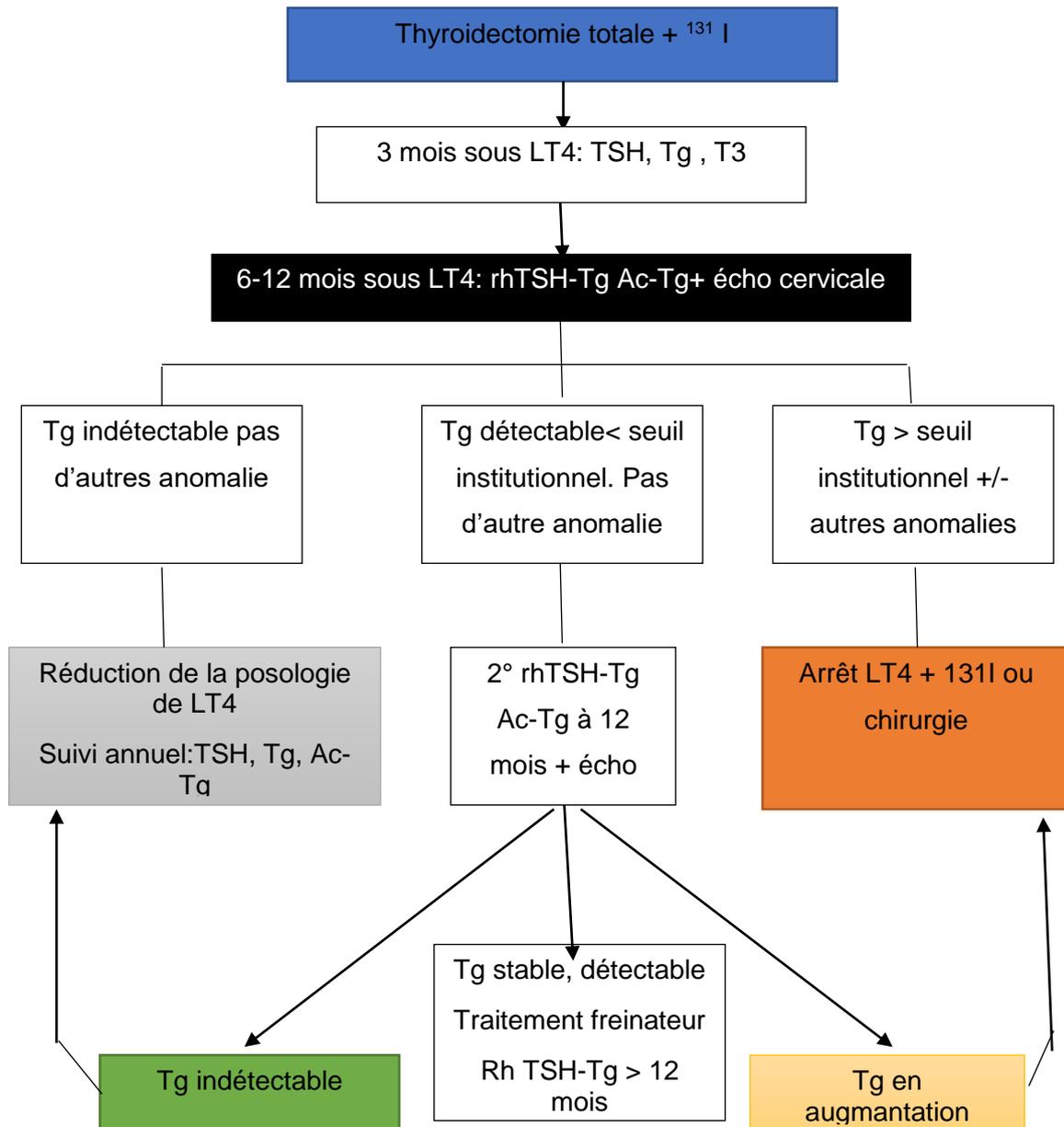
4-4-1) Examen clinique

On réalise une palpation attentive du cou pour dépister une récurrence dans la loge de thyroïdectomie ou la présence d'adénopathies cervicales. La tolérance du traitement hormonal frénateur, la fonction cardiaque et l'état osseux sont également appréciés.

Ils doivent être prévenus par l'utilisation de bêtabloqueurs, de diphosphonates. La surveillance de l'état osseux est particulièrement recommandée chez la femme au-delà de l'âge de la ménopause soumise au traitement frénateur. Une surveillance spécifique de l'état cardiaque s'impose chez les sujets fragiles ou âgés [10- 31].

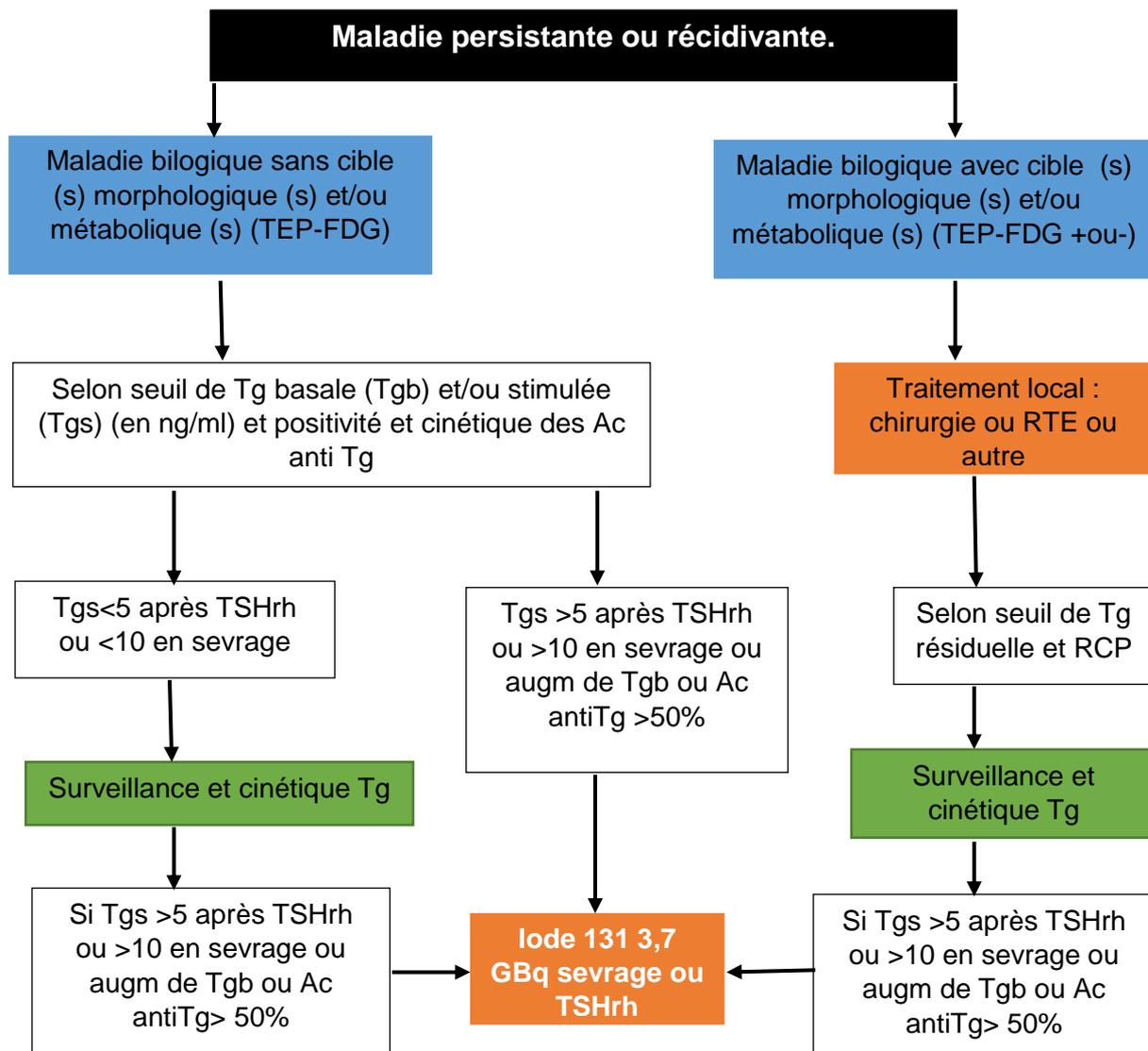
4-4-2) Déroulement du suivi

Figure 9 : *Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif (consensus SFE et partenaire du GTE)*



Dans notre pratique concernant le suivi à court terme nous complétons les explorations prévus entre 6 et 12 mois par un balayage isotopique d'efficacité.

Figure 10 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la maladie persistante ou récidivante [35].



4-6) Traitement du cancer différencié métastatique

4-6-1) Récurrences loco-régionales

La reprise évolutive du cancer au niveau loco-régional peut se faire au niveau des chaînes ganglionnaires ou dans la loge thyroïdienne. Les récurrences

ganglionnaires latéro-cervicales peuvent être abordées chirurgicalement avec une faible morbidité, ce qui n'est pas le cas des reprises chirurgicales dans la loge thyroïdienne. La localisation des masses tumorales est réalisée par les techniques d'imagerie (essentiellement échographie, activité thérapeutique d'Iode 131, Tomodensitométrie et TEP-FDG).

Le traitement est basé sur la reprise chirurgicale dont l'indication dépend du risque de morbidité lié à l'intervention et du bénéfice attendu (éradication ou réduction du volume tumoral). Une dose thérapeutique d'Iode131 est indiquée après la chirurgie tant que persiste une fixation, ou si la reprise chirurgicale n'a pas été retenue soit en raison de la petite taille du volume tumoral, soit des caractéristiques de la localisation qui ne permettent pas d'espérer une exérèse satisfaisante sans complication. Si la chirurgie n'a pas pu être macroscopiquement complète, et si la masse tumorale restante ne fixe pas l'Iode131, une radiothérapie externe peut être envisagée.

4-6-2) Métastases à distance

a) Métastases pulmonaires

Si les métastases fixent l'Iode131, le traitement conventionnel est l'administration itérative après sevrage (la TSH recombinante n'a pas d'AMM pour cette indication) d'activités d'Iode131 comprises entre 3,7 et 7,4 GBq (100-200 mCi) tous les 4 à 12 mois pendant les 2 premières années, puis avec un intervalle plus long en fonction de la réponse au traitement.

La scintigraphie totocorporelle post-thérapeutique réalisée 2 et 5 jours après chaque administration d'Iode131 et les valeurs de la thyroglobuline sous stimulation par la TSH et pendant le freinage par la LT4 permettent de suivre l'efficacité du traitement.

Il n'y a pas d'activité cumulée maximale recommandée pour l'Iode131. Cependant, les rémissions sont obtenues dans la majorité des cas avec des activités cumulées inférieures ou égales à 22 GBq (600 mCi) [31]. L'administration d'une activité supérieure doit être évaluée au cas par cas en

fonction du contexte (âge, taille des métastases, existence d'autres métastases associées, vitesse de progression...), et en particulier de l'existence d'une fibrose pulmonaire limitant les possibilités de l'utilisation de l'Iode131 mais très rarement observée.

Dans certains cas particuliers, d'autres thérapeutiques peuvent être prise en considération : métastasectomie, laser endobronchial, drainage pleural ou péricardique.

b) Métastases osseuses

La discussion thérapeutique doit avant tout tenir compte du risque fracturaire (en particulier au niveau des zones porteuses), du risque de complications neurologiques (localisations vertébrales), et/ou de l'existence d'une symptomatologie douloureuse, du caractère unique ou multiple des métastases et des possibilités d'exérèse chirurgicale.

Chaque fois que possible, les métastases osseuses doivent d'abord être éradiquées ou réduites et consolidées par un abord chirurgical ou au moyen d'autres actes locaux (injections de ciment, radiofréquence, embolisation). L'administration d'Iode131 (3,7 GBq ou plus) sera effectuée après ces gestes locaux, si la métastase est fixante. L'utilisation de corticoïdes au moment du traitement par l'Iode131 doit être prise en considération, notamment en cas de localisation douloureuse ou à risque est également indiquée en cas de fixation s'il existe des anomalies radiologiques et sera alors réalisée, dans la mesure du possible, après l'administration thérapeutique d'Iode131 [1,31].

A titre complémentaire il peut être proposé un traitement par biphosphonates.

c) Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont rares et de mauvais pronostic. Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale lorsqu'elle est envisageable. Si la chirurgie est impossible et si la lésion cible est bien limitée, la radiochirurgie peut être entreprise. Si les métastases fixent l'Iode131, une administration thérapeutique peut être entreprise après la chirurgie, ou isolément si la chirurgie est

impossible. L'administration d'Iode131 doit se faire sous corticothérapie dans le but de diminuer le risque neurologique. Dans les autres cas, un traitement par radiothérapie externe conventionnelle peut être entrepris.

4-7) Le cancer thyroïdien réfractaire

L'évolution vers une maladie réfractaire sous-entend une inefficacité ou une perte d'efficacité de l'iode 131, qui ne doit plus alors être proposé au patient.

On considère comme réfractaire à l'iode 131 un patient présentant une des caractéristiques suivantes :

- l'ensemble des lésions ne fixe pas l'iode 131 (après administration d'une activité thérapeutique dans des conditions satisfaisantes de stimulation et après avoir éliminé les éventuelles causes de faux-négatif) ou certaines lésions seulement fixent l'iode 131 ;
- les lésions progressent en taille selon les critères RECIST dans un intervalle de temps de 12 à 14 mois qui suivent un traitement par iode malgré une fixation significative de l'iode 131 et un traitement par iode 131 bien mené.

Il s'agit d'une pathologie rare représentant 4–5 cas/million et par an [38].

Avec l'apparition de nouvelles stratégies thérapeutiques (thérapies ciblées) par inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK), des traitements sont maintenant disponibles.

MATERIELS ET METHODES

1) Type d'étude et population d'étude

Le présent travail consiste en une étude descriptive rétrospective portant sur 570 cas de cancers différenciés de la thyroïde, colligés sur une période de 10 ans (2007-2017), au sein du service de médecine nucléaire du CHU Hassan II de Fès. La consultation des CDT a commencé audit service en 2007 et elle reçoit une population de 14 242 629 habitants provenant des cinq régions du nord-est du Maroc (région de Fès-Meknès, région de l'oriental, région de Tanger-Tétouan -Al-Hoceima, région de Kénifra et la région de Daraa Tafilalet). Les patients opérés pour cancer différencié de la thyroïde (Médullaire exclu), sont adressés dans ce service pour une prise en charge isotopique et éventuellement un traitement complémentaire par l'iode radioactif 131.

2) Recueil de l'information

Il a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patients. Les données recueillies étaient les caractéristiques socio démographiques (âge, le sexe, la provenance), les antécédents, les circonstances de découverte, le type histologique, la taille de la tumeur, le stade, les pathologies associées et l'évolution après traitement. La classification TNM utilisée est celle de la 7ème édition de l'American Joint Committee on Cancer 2010.

Nous avons fait une comparaison du stade pronostic avec la classification TNM de la 8ème édition de 2017.

La durée minimale et maximale du suivi était respectivement de 1 an et 10 ans.

3) Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 20. La valeur de P de χ^2 de Pearson a été utilisée ou de celui de Fisher, selon les conditions. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

1- Age

L'âge moyen de nos patients était de 46,14 ans \pm 14,19, avec des extrêmes allant de 11 à 86 ans. En fonction de la tranche d'âge, 18 patients avaient un âge inférieur à 20 ans (3,16%), 502 patients avaient un âge compris entre 20 et 65 ans soit 88,07%, ceux qui avaient un âge supérieur à 65 ans et inférieur ou égal à 80 ans sont au nombre de 46 patients (8,07%) et 4 patients étaient âgés de plus de 80 ans (0,70%).

2- Le sexe

Le sexe ratio est de 6,91 femmes pour 1 homme. La majorité de nos patients provenait de la région Fès-Meknès (77%).

3- Incidence

L'incidence du CDT dans notre étude était de 0,11 cas pour 100 000 habitants en 2007, elle est passée à 0,65 cas pour 100 000 habitants en 2016 soit une augmentation de 5,9 fois en 9 ans (Figure11).

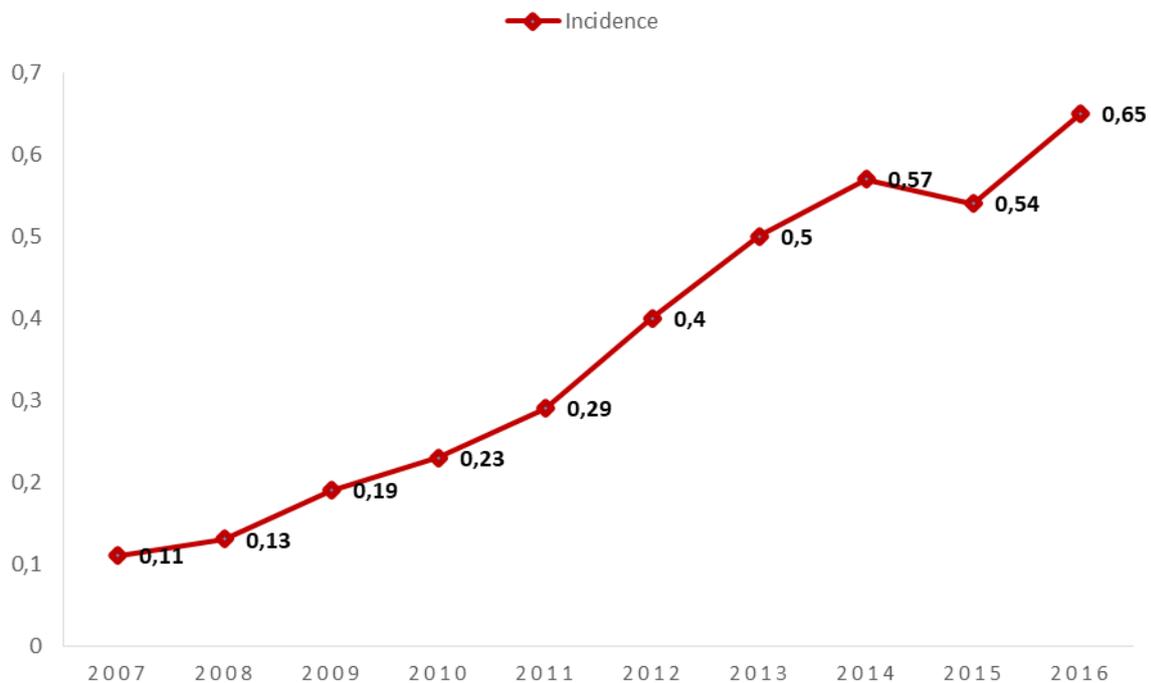


Figure 11 : évolution de l'incidence du Cancer différencié de la thyroïde sur 9 ans.

4- Facteurs de risque

Dans notre étude, 11 patients avaient un antécédent familial de cancer différencié de la thyroïde (CDT), aucun antécédent d'irradiation cervicale n'a été signalé.

5- Circonstance de découverte

Le goitre multi-hétéro-nodulaire (GMNH) a été la circonstance de découverte la plus fréquente dans 48,2 % des cas suivi du nodule dans 33,5% des cas. Le diagnostic du CDT a été posé dans le cadre du traitement radical de l'hyperthyroïdie chez 2,5% des patients, et dans 0,5% de cas à la suite de l'exploration et de la prise en charge de l'hypothyroïdie. Chez 7,1% de nos patients la découverte était fortuite.

Dans notre série, le cancer différencié de la thyroïde (CDT) avec des métastases à distance a été observé chez 70 patients soit dans 12,2% des cas. La localisation de ces métastases par ordre décroissant est comme suit: 40% au niveau osseux, 31,4% pulmonaires, 18,7% ganglionnaires et autres 9,9%.

Les métastases à distance ont été le mode de révélation du CDT chez 47 patients soit dans 8,2% des cas. Ces métastases révélatrices sont localisées dans 45,8% au niveau ganglionnaire cervicale, dans 37,6% au niveau osseux dont 16,7% au niveau du rachis, 8,3% au niveau de l'humérus, 4,2% au niveau du fémur et dans une proportion égale de 2,1% au niveau de l'os coxal, du sternum, du crâne et du tibia. Les localisations pulmonaires représentaient 12,5% des cas. Des localisations moins habituelles ont été retrouvées au niveau du cerveau 2,1%, et un tératome ovarien dégénéral en cancer papillaire 2,1% (Figure 12).

8,8% des cas. Les peu différenciés représentaient 4,6% (le type oncocytaire 2,8% et le type insulaire 1,8%) (Tableau 9).

b)

Tableau 9 : représentation des types histologiques du cancer différencié de la thyroïde

<i>Carcinome bien différencié</i>		<i>Femme</i>	<i>Homme</i>	<i>effectifs</i>	<i>pourcentage</i>	<i>Effectifs Cumulés</i>
<i>Papillaire</i>	classique	238	35	273	47,9%	494 (86,6%)
	Architecture vésiculaire	187	29	216	37,8	
	Sclérosant	2	0	2	0,4%	
	Solide	3	0	3	0,5%	
<i>Vésiculaire</i>		44	6	50	8,8%	50 (8,8%)
<i>Carcinome peu différencié</i>		<i>Femme</i>	<i>Homme</i>	<i>effectifs</i>	<i>pourcentage</i>	<i>Effectifs Cumulés</i>
<i>Insulaire</i>		10	0	10	1,8%	26 (4,6%)
<i>Oncocytaire</i>		14	2	16	2,8%	

c) **Taille tumorale**

Les tumeurs de plus de 2 cm étaient retrouvées dans 65,8% des cas. On a objectivé au fil du temps une augmentation progressive du nombre de nouveaux cas de tumeurs de moins de 1 cm de manière statistiquement significative (P : 0,032). Elles étaient passées de 11, 8% des cas en 2007 à 16,1% des cas en 2016 soit une augmentation de 1,36 fois (Figure 13).

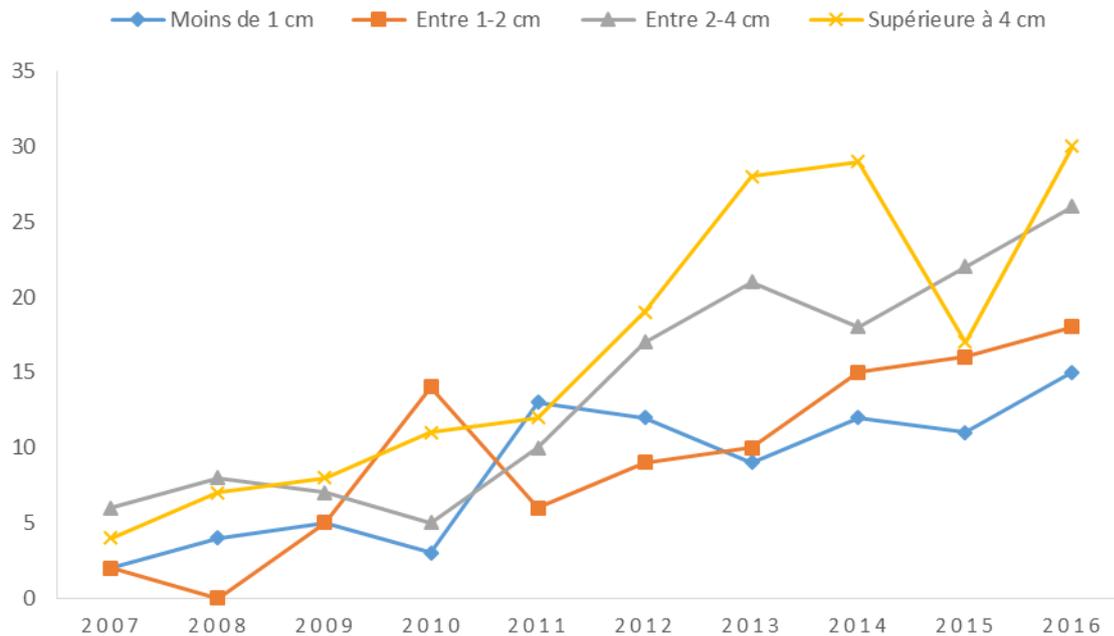


Figure : 13 : évolution du cancer différencié de la thyroïde en fonction de la taille.

d) Signes d'agressivité locale

La multilocalité était retrouvée chez 111 patients soit 19,478% des cas. L'effraction de la capsule du nodule dans 25,08% des cas soit 143 patients.

L'embolie vasculaire néoplasique était retrouvée chez 68 patients soit 11,92%.

L'envahissement extra thyroïdien dans 4,21% des cas soit 24 patients.

Les patients avec plusieurs signes histologiques d'agressivité locale se répartissent comme suit : 52 patients (9,12%) avec associations de 2 signes, 13 patients (2,28%) avaient l'association des 3 signes et 3 patients (0,52%) avaient les 4 signes d'agressivité locale associés.

9- Classification TNM

Selon la classification pTNM (7ème édition de l'American Joint Committee on Cancer) et les stades des cancers thyroïdiens différenciés [2]. 31,92% de patients avaient des tumeurs classées T3 suivies de T2 dans

27,01% des cas, le T1b représentait 18,24% et le T1a 16,14% des cas. Les T4, les N1 et les M1 sont moins représentés. Pour le stade, 62,10% des cas étaient au stade I (45,08% <45 ans et 17,01% ≥ 45 ans) ; 12,80% des cas étaient au stade II (1,22 % < 45 ans et 11,57% ≥ 45 ans) ; 16,84% des cas étaient au stade III et seulement 8,24% des cas étaient au stade IV.

Selon la classification pTNM (8ème édition de l'American Joint Committee on Cancer)

Pour le stade, 78,24% des cas étaient au stade I (67,36% <55 ans et 10,87% ≥ 55 ans) ; 15,96% des cas étaient au stade II (4,38 % < 55 ans et 11,57% ≥ 55 ans) ; 0,52% des cas étaient au stade III et seulement 5,26% des cas étaient au stade IV dont 0,35% des cas au stade IVA et 4,91 % des cas au stade IVB (Tableaux 10). En comparant les 2 classifications nous avons une migration de manière statistiquement significatif du stade III et IV vers le Stade I et II avec P : 0,0001. Si on maintient la tranche d'âge <45 ans et ≥ 45 ans avec la nouvelle classification l'effectif des stades ne change pas (Tableaux 11).

Tableau 10: comparaison du stade pronostic entre la nouvelle et l'ancienne classification TNM.

Stade	Classification TNM 2010			Classification TNM 2017			
	< 45 ans	≥ 45 ans	Total	Stade	<55ans	≥ 55ans	Total
I	257(45,08%)	97(17,01%)	355(62,10%)	I	384(67,36%)	62(10,87%)	446(78,24%)
II	7(1,22%)	66(11,57%)	72(12,80%)	II	25(4,38%)	66(11,57%)	91(15,96%)
III		96(16,84%)	96(16,84%)	III		3(0,52%)	3(0,52%)
IV		47(8,24%)	47(8,24%)	IVA		2(0,35%)	2(0,35%)
				IVB		28(4,91%)	28(4,91%)
Total	264(46,31%)	306(53,68%)	570 (100%)		409	161(28,24%)	570(100%)

Tableau 11 : classification TNM de la 8^{ème} édition en considérant la tranche d'âge < 45 ans et ≥ 45 ans.

<i>Stade</i>	<i>< 45 ans</i>	<i>≥ 45 ans</i>	<i>Total</i>
<i>I</i>	251 (44,03%)	195 (34,21%)	446 (78,24%)
<i>II</i>	13 (2,28%)	78 (13,68%)	91 (15,96%)
<i>III</i>		3 (0,52%)	3 (0,52%)
<i>IVA</i>		2 (0,35%)	2 (0,35%)
<i>IVB</i>		28 (4,91%)	28 (4,91%)
<i>Total</i>	264 (46,31%)	306 (53,68%)	570 (100%)

10- Traitements complémentaires

Le protocole thérapeutique utilisé, a été basé sur les données de l'examen anatomopathologique notamment la classification TNM et les signes d'histologie défavorable (effraction de la capsule, l'invasion vasculaire, la multifocalité etc...)

Le traitement par le radio-iodé a été administré chez 394 patients (69,1%). 325 patients (57%) avaient reçu 3.7 GBq (100 mCi) dont 37,79% des cas ont été déclarés guéris et 4 patients (0,7%) avaient présenté une récurrence. 69 patients (12,1%) avaient reçu 1.1 GBq (30 mCi) dont 10,1% des patients ont été déclarés guéris.

11- Suivi

La moitié de nos patients sont dans le programme en vue de recevoir d'autres cures ablatives par le radio-iodé. Cependant 8 patients étaient réfractaires à l'iodé et étaient adressés en oncologie pour thérapie ciblée.

DISCUSSIONS

1- Epidémiologique

Le cancer de la thyroïde représente 1,5 % des cancers et le quatrième cancer chez la femme. Environ 8 500 nouveaux cas de cancers de la thyroïde sont actuellement diagnostiqués chaque année en France, dont 75 % survenant chez la femme. La présentation s'est modifiée au cours des dernières années et 40 % des cancers sont maintenant diagnostiqués au stade de microcarcinome (< 10 mm) [39].

Au sein des registres européens, les taux observés pour la période 2003-2007 (standardisés sur la population mondiale) sont très variables d'un pays à l'autre : ils varient de 1 à 10 pour 100 000 chez l'homme et de 2,5 à 30 pour 100 000 chez la femme [40].

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer de la thyroïde en 2015 est estimé à 2 783 chez l'homme et à 7 317 chez la femme [2].

a) Incidence

Son incidence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, surtout entre 30-60 ans [39,41]. Son incidence augmente en France comme dans la plupart des pays depuis 30 ans. Ainsi, entre 1980 et 2012, le taux d'incidence standardisé est passé de 1,1 et 2,8 cas pour 100 000 personnes-années, en 1980 à 5,5 et 13,8 cas en 2012, respectivement, chez l'homme et la femme. Une incidence particulièrement élevée est observée dans certaines îles du Pacifique, notamment en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie française [42]. En Chine Est l'incidence du cancer thyroïdien a augmenté de 3,9 fois entre 1996 et 2006 [43]. Cette augmentation observée dans la plupart des pays, chez les deux sexes, est principalement due à l'augmentation des cancers papillaires et des cancers de petite taille $\leq 1\text{cm}$ [44]. En Afrique, l'incidence varie d'un pays à l'autre, au Togo le cancer de la thyroïde représente 1,1% de l'ensemble des cancers sur une période de 15 ans entre 2000 et 2014 [45]. Au Maroc, l'incidence du cancer

différencié de la thyroïde avait doublé entre 1987 et 2007, elle passait de 0,3 à 0,6/100 000/ an [46]. La différence de l'incidence réside sur la taille de l'échantillon et du cadre d'étude, cependant on note une augmentation de cette incidence dans le temps, pour la plupart des études. Les résultats de notre étude se rapprochent des données de la littérature. L'analyse des CDT enregistrés depuis 2007 (10 ans) dans notre fichier informatique de surveillance montre une augmentation du nombre annuel des cas. L'incidence du CDT est passée de 0,11 cas pour 100 000 habitants en 2007, à 0,65 cas pour 100 000 habitants en 2016 soit une augmentation de 5,9 fois en 9 ans.

Actuellement, le nombre de nouveaux cas enregistrés chaque année oscille entre 0,1 et 0,7 pour 100 000 habitants, nettement inférieur à ceux des Etats Unis, 2 et 6 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et entre 7 et 20 pour 100 000 personnes-années chez la femme [42].

b) Age

La répartition par classes d'âge dans notre étude objective que la prévalence de la maladie est maximale chez les patients dont l'âge est compris entre 20 et 60 ans avec un pourcentage de 88,1%, comparable aux données françaises de 2015 [2].

c) Sexe

La répartition en fonction du sexe conformément à ce qui est décrit dans la littérature montre dans notre travail une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 6.91 femmes pour 1 homme.

2- Histologique

a) Type histologique

La répartition selon les types histologiques de notre population indiquée dans le tableau 8, témoigne de la très forte prédominance en fréquence des cancers papillaires (86.6% des cas).

En effet, dans la population générale, il existe des cancers occultes qui n'évoluent pas vers un cancer d'expression clinique et qui peuvent être découverts fortuitement lors d'examens échographiques ou autres [47]. L'évolution et la performance des moyens diagnostiques (l'échographie et la cytoponction thyroïdienne même pour les nodules infra centimétriques) sont évoquées en premier lieu pour expliquer l'augmentation de l'incidence observée sur les 30 dernières années. La variante vésiculaire encapsulée du cancer papillaire de la thyroïde (CPTVFE ou NIFTP acronyme en anglais de : Non Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like nuclear features) semble également être responsable avec les micro carcinomes papillaires de l'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens [48,49]. Il est actuellement proposé de changer la nomenclature de ces lésions vésiculaires encapsulées du cancer papillaire en « néoplasme » (NIFTP) [45] et de les considérer donc comme des lésions bénignes. Le diagnostic de NIFTP nécessite un examen microscopique de la totalité de la capsule de la lésion pour éliminer toute infiltration capsulaire et/ou angio-invasion.

b) **Taille**

Par ailleurs, contrairement à beaucoup d'études l'augmentation de l'incidence du CDT de moins de 1 cm est certes significative (P : 0.032) mais moins que celle des CDT de plus de 1 cm.

3- Facteurs de risques

a) **Exposition aux rayonnements ionisants**

Les facteurs de risque du cancer de la thyroïde connus sont l'exposition aux rayonnements ionisants, surtout pendant l'enfance.

D'après les résultats de l'étude épidémiologique du cancer de la thyroïde après l'accident de Tchernobyl chez la population exposée montre une augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde, avec

un délai minimum de 3 ans entre l'exposition et le moment où le cancer thyroïdien radio-induit peut cliniquement s'exprimer, [50].

Les éléments récents sur les conséquences de l'accident de Fukushima en mars 2011 au Japon montrent les mêmes constats 3 ans après [51].

Aucun cas de cancer radio-induit n'a été retrouvé dans notre étude. D'autres facteurs de risque sont évoqués comme cause possible du cancer de la thyroïde, mais sans suffisamment de preuve de causalité clairement établit. Il s'agit des facteurs reproductifs et hormonaux du fait de la fréquence élevée du cancer chez la femme mais aussi du risque relatif lié au nombre de grossesse et à l'allaitement.

b) Goitre endémique et apport iodé

Les facteurs alimentaires, comme la carence en iode est liée au risque de cancer vésiculaire et l'excès d'apport au risque de cancer papillaire, ce qui peut augmenter le risque dans les zones endémies où la substitution est vivement conseillée. Cela peut expliquer en partie nos résultats sachant que notre cadre d'étude se trouve dans une zone de carence iodée. Il faut noter le rôle protecteur de la consommation du poisson au moins trois fois par semaine [52].

Le goitre endémique augmente aussi le risque de cancer de la thyroïde.

c) Facteurs socioprofessionnels

Un niveau social élevé a été incriminé dans certains pays dont l'explication reste méconnue [53, 54].

d) Facteurs génétiques

La forme familiale du cancer papillaire représente 3 à 5% [55, 56], dans notre étude nous avons trouvé 11 patients avec un antécédent familial de CDT soit 1,92 % des cas.

Les formes familiales de cancers sont bien décrites pour les rares formes médullaires du cancer de la thyroïde, dans le cadre du syndrome multiple endocrine neoplasia (MEN). En revanche, le cancer

papillaire est le plus souvent sporadique, mais des formes familiales non médullaires ont également été décrites. Ces formes concerneraient 3 % à 5 % des patients atteints d'un cancer papillaire de la thyroïde [55,57]. Le mode de transmission est autosomique dominant avec pénétrance variable. Les sujets atteints du syndrome de Gardner ou polypose colique ont un risque cinq à dix fois plus élevé que les sujets sains de développer un cancer papillaire de la thyroïde. De même, les sujets atteints de maladie de Cowden (maladie autosomique dominante) caractérisée par la survenue d'hamartomes multiples ont également un risque élevé de développer un cancer thyroïdien (mutation héréditaire d'un gène PTEN suppresseur de tumeur). À côté de ces mutations génétiques germinales, existent des mutations somatiques dans les tumeurs thyroïdiennes. Des anomalies des gènes codant pour les récepteurs aux tyrosines kinases ou pour des protéines sur les voies de signalisation intracellulaires sont retrouvées dans les cancers de la thyroïde, perturbant les mécanismes de régulation cellulaire. Ainsi, les mutations BRAF, RAS et les réarrangements RET/PTC et PAX8/PPAR α représentent la majorité des mutations mises en évidence dans les cancers papillaires et vésiculaires. La présence de certaines de ces mutations, par exemple BRAF, peut être considérée comme un facteur de risque de cancer thyroïdien. Leur présence peut aider au diagnostic d'un nodule thyroïdien cytologiquement suspect et aider le clinicien à l'évaluation pronostique. Les techniques récentes de biologie moléculaire vont permettre dans un avenir proche de disposer de la cartographie génétique de la tumeur pour un patient donné et d'enrichir l'épidémiologie anatomopathologique descriptive actuelle par ce volet moléculaire [58].

4- Association à d'autres pathologies : thyroïdiennes et autres

Les pathologies thyroïdiennes bénignes (goitre, nodule) sont fortement liées au risque de cancer de la thyroïde dans plusieurs études de type cas-témoins [59]. Dans notre série le goitre multi-hétéro-nodulaire et les nodules ont été les circonstances de découverte du CDT chez 81,7% des patients. Ils peuvent être considérés comme les facteurs de risque retrouvés dans notre étude.

Les polluants et perturbateurs de la fonction endocrinienne sont aussi cités comme facteurs de risque.

L'association du cancer de la thyroïde avec d'autres pathologies est publiée dans plusieurs études. L'association avec l'hyperthyroïdie a été trouvée dans la majorité des travaux publiés avec une prévalence qui varie entre 0.2 à 8.3 % des cas [60] résultat comparable à celui de notre étude qui avait trouvé 2 cas de maladie de Basedow sur 570 cas soit dans 0,35% des cas. Il a été rapporté dans plusieurs études l'association du cancer du sein avec le CDT. Cette association dans la série de S.EL Issami et al en 2014 était de 0,5% [61]. Elle est supérieure à celle retrouvée dans notre série qui était de 0.17%. S.Intidhar Labidi et al avaient étudié 78 patients qui avaient une thyroïdite de Hashimoto opérés devant des signes suspects de malignité et ils avaient trouvé 14,1% des cas de CDT [62]. Un seul cas de thyroïdite de Hachimoto a été rapporté dans notre étude.

5- Facteurs pronostiques

De nombreuses études multivariées ont individualisé lors du traitement initial quatre catégories de facteurs ayant un impact pronostique indépendant sur le risque de rechutes et de décès par cancer [63,64,65,66]

:

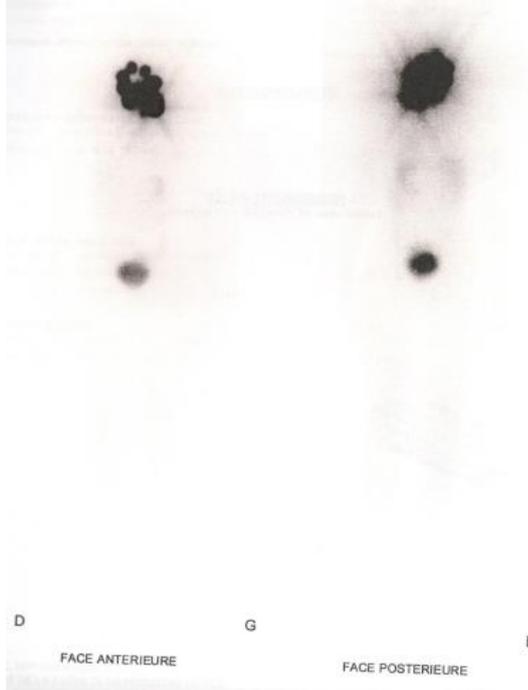
a) l'âge du patient

Le risque de rechute et de décès par cancer augmente avec l'âge du patient lors du diagnostic, et notamment au-delà de 45 à 50 ans. Chez l'enfant, le cancer de la thyroïde différencié est rare, le plus souvent il est de type papillaire, il est exceptionnel avant l'âge de dix ans. Son incidence augmente avec l'âge, avec un pronostic globalement favorable le risque de rechute est élevé, mais la majorité de ces rechutes étant curables, la survie à long terme est excellente, bien que l'excès de mortalité par cancer de la thyroïde soit significatif.

Le mode révélateur est le plus souvent un nodule ou une adénopathie cervicale mais des métastases pulmonaires ne sont pas exceptionnelles au diagnostic. La particularité du CDT de l'enfant c'est sa sensibilité à l'iode radio actif. [67]. Au-delà de l'âge de 16 ans, le cancer de la thyroïde a les mêmes caractéristiques que chez le jeune adulte. Nous avons dans notre série un seul cas d'une fillette de 11 ans, avec antécédent de CDT dans la famille, son CDT est de type papillaire avec des métastases ganglionnaires cervicales (cyto-ponction) classé pT3 N1 Mx avec des signes d'histologie défavorables. Elle avait bénéficié d'une thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire contenu du risque chirurgical au moment de sa prise en charge, elle avait bénéficié du traitement complémentaire par l'iode 131 (4 cure à raison de 37 MBq/Kg) avec une évolution favorable (Figure 11)

Le résultat du dernier scanner (CTAP) montrait que la taille de la plus grosse adénopathie mesurait que 18x15 mm.

1ère cure TSHus: 12.7 µUI/ml Tg: 177.16 ng/ml Anti Tg: -



2ème Cure: TSHus > 100 µUI/ml Tg 281.20 ng/ml Anti tg : -



3ème Cure: TSHU us: 48.8 µUI/ml Tg: 166.7 ng/ml Anti Tg: -



4ème cure: TSHus: 100 µUI/ml Tg: 93.47 ng/ml Anti Tg: -

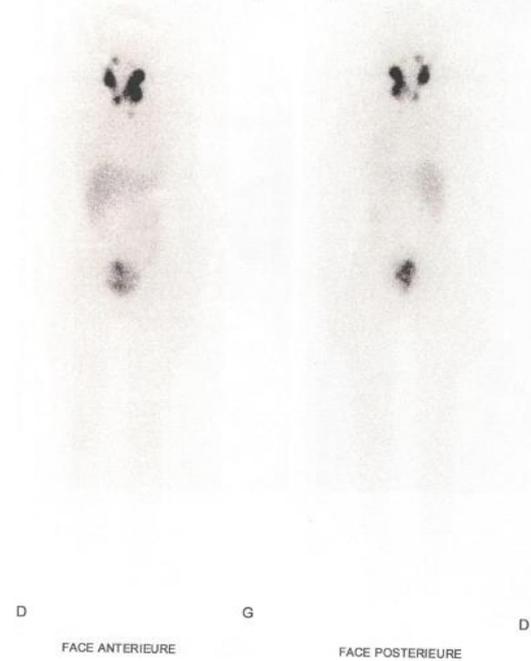


Figure 11 : Les Balayages corps entier à l'iode 131 postirathérapie des 4 cures d'irathérapie dont a bénéficié la patiente qui objectivent une nette atténuation de la fixation iodée en regard de la région cervicale

Le type histologique

Les cancers papillaires et les cancers folliculaires à invasion minimale ont un pronostic favorable.

Celui-ci est plus sévère en cas de cancer folliculaire peu différencié ou manifestement invasif et de certains sous-types histologiques de cancer papillaire (à cellules hautes ou cylindriques).

b) L'étendue de la maladie

Le risque de rechute et/ou de décès augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne, en cas d'effraction de la capsule thyroïdienne, des métastases ganglionnaires lorsqu'elles sont multiples, en rupture capsulaire et siègent dans le compartiment central du cou. Le risque de décès augmente en cas de métastases à distance. En cas de cancer papillaire de bon pronostic, l'envahissement ganglionnaire augmente le risque de rechute mais n'influence pas la survie.

c) le caractère complet de l'exérèse chirurgicale

Un facteur pronostique favorable essentiel. Un taux de thyroglobuline indétectable le jour de l'administration postchirurgicale de l'iode 131 a une excellente valeur prédictive sur l'absence de maladie résiduelle [68].

La classification TNM avec les signes d'histologies défavorables nous permettent d'intégrer ces paramètres afin d'évaluer le risque du cancer pour une prise en charge adéquate. C'est une classification internationalement reconnue. Celle de la 7^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), avait été utilisée pour la stadification de risque de nos patients. Cependant en 2017 une

nouvelle classification TNM est parue dans la 8ème édition de AJCC [69].

Cette nouvelle classification apporte de manière statistiquement significatif (P :0,0001) une amélioration du stade pronostic dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde, avec les nouvelles recommandations françaises [41] on assiste à une désescalade thérapeutique.

La classification pronostique initiale (TNM) peut se modifier après traitement ou lors du suivi.

6- Evolution

Le CDT bien que de bon pronostic, peut récidiver au cours de l'évolution, et même pour certains patients, il peut être la cause du décès. La surveillance des patients après guérison doit être à vie. Le dépistage des récidives se fait par le dosage de la thyroglobuline, des anticorps antithyroglobulines et l'échographie cervicale. Le risque de récurrence après chirurgie complète est inférieur à 5% et le risque de décès par CDT est estimé entre 20 à 30% à 20 ans [55]. Dans notre série, le taux de récurrence était nettement inférieur à 5%, il était uniquement de 0,7%.

CONCLUSION

L'incidence du CDT est en augmentation au nord-est du Maroc mais aussi dans le monde, le rôle de la modification des pratiques et de la performance des moyens diagnostiques sont évoquées en premier, mais aussi le rôle des cancers papillaires encapsulés qui sont considérés comme bénin. Le goitre multi-hétéro-nodulaire et les nodules sont les facteurs de risque retrouvés dans notre étude.

La nouvelle classification et les nouvelles recommandations françaises entraînent une désescalade thérapeutique dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde. Cependant les études épidémiologiques doivent se poursuivre pour mieux comprendre les facteurs de l'augmentation du CDT à travers le monde.

REFERENCES

- [1] Buffet C, Tissier F, Ménégau F, Tresallet C, Ghander C, Lepoutre C, et al. Cancers de la thyroïde. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2016;13(4):1-27.
- [2] Carlo La V, Matteo M, Cristina B et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *Int. J. Cancer*: 2014 ; 136 (2015) : 2187–2195.
- [3] Horvath E, Majilis S, Rossi R et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 90 : 1748-1751.
- [4] Park J, Lee H, Jang H et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2009, 19 : 1257-1264.
- [5] Russ G, Bigorgne C, Royer B et coll. Le système TI-RADS en échographie thyroïdienne. *J Radiol*, 2011, 92 : 701-713.
- [6] ACR BI-RADS® -Ultrasons. Première édition française basée sur la première édition américaine. Paris, Société française de radiologie, 2004.
- [7] Gilles Russ, Steen J. Bonnema, Murat Faik Erdogan et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225–237.
- [8] Zajdela A, Joly J, Gongora R. Fine needle cytology sampling. Practical value in diagnosing thyroid diseases. *Acta Othorinolaryngol Belg*, 1987, 41 : 686-694.
- [9] M. Pusztaszeri P. Meyer M. Bongiovanni. Ponction à l'aiguille fine de la thyroïde : intérêts de l'évaluation cytologique immédiate. *Rev Med Suisse* 2011 ; 7 : 1491-5
- [10] Liu D. Identification of RASAL1 as a major tumor suppressor gene in thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1617–27.
- [11] Smallridge RC. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2566–72.
- [12] Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13:184–99.

- [13] Murugan AK, Xing M. Anaplastic thyroid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene. *Cancer Res* 2011;71:4403–11.
- [14] C. Do Cao. *Cancers de la thyroïde. Les maladies de la thyroïde.* MASSON. 2010. 71- 84.
- [15] LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol* 2011;24(Suppl. 2):S1–9.
- [16] DeLellis RA, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics: tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004.
- [17] Rosai J, DeLellis RA. Atlas of tumor pathology. Tumors of the thyroid glands. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
- [18] Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol* 2011;5:51–6.
- [19] Rosai J. Handling of thyroid follicular patterned lesions. *Endocr Pathol* 2005;16:279–83.
- [20] Volante M. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1256–64.
- [21] Tumeurs thyroïdiennes malignes. In: *Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne.* Montpellier: Sauramps Medical; 2010.
- [22] Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
- [23] Chereau N, Buffet C, Tresallet C, Tissier F, Golmard JL, Leenhardt L, et al. Does extracapsular extension impact the prognosis of papillary thyroid microcarcinoma? *Ann Surg Oncol* 2014;21:1659–64. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-013-3447-y>.

- [24] Edge SB, Compton C, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. The American Joint Committee for Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, . 7th ed., New York: Springer; 2010: 2010.
- [25] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, . 8th ed., Oxford: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
- [26] Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941–59. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1>.
- [27] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1–133. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
- [28] Youngwirth LM, Adam MA, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Extra-thyroidal extension is associated with compromised survival in patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2017;27:626–31. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0132>.
- [29] Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2370–5. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.59.8391>.
- [30] Bardet S, Ciappuccini R, Quak E, Rame JP, Blanchard D, de Raucourt D, et al. Prognostic value of microscopic lymph node involvement in S. Zerdoud et al. / *Médecine Nucléaire* 41S (2017) S1–S22 S17 patients with papillary thyroid

cancer. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:132–40.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1199>.

[31] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154:787–803.

[32] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, Differentiated Thyroid. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167–214.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0110>.

[33] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC. 2015 American Thyroid Association Directives de gestion pour les patients adultes atteints de nodules thyroïdiens et de cancer thyroïdien différencié: le groupe de travail des directives de l'American Thyroid Association sur les nodules thyroïdiens et le cancer différencié de la thyroïde. Thyroïde. 2016; 26 (1): 1-133. doi: 10.1089 / thy.2015.0020.

[34] S. Zerdoud, S. Leboulleux , J. Clerc c, L. Leenhardt et al. Traitement par iode 131 des cancers thyroïdiens différenciés : recommandations 2017 des sociétés françaises SFMN/SFE/SFP/SFBC/AFCE/ SFORL. Médecine Nucléaire 41S (2017) S1–S22

[35] P. Cougard, JL. Peix, JL Kraimps. Cancer papillaire de la thyroïde à petit risque : quel geste ganglionnaire. Annales de chirurgie. 2005 ;130 :411-413.

[36] Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 2012;77:132–8.

[37] C.Massart. Suivi au long cours du traitement freinateur des cancers thyroïdiens différenciés. Médecine Nucléaire. 2012, 36 :39-43.

- [38] Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:132–8.
- [39] F. Lalmi, J.-L. Sadoul, V. Rohmer. Les cancers de la thyroïde : de l'épidémiologie à la biologie moléculaire. *Annales d'Endocrinologie*. 76 (2015) : 19-28.
- [40] Zviadi Aburjania, Samuel Jang, Celina Montemayor-Garcia et al. Encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer: are these tumors really benign? *Journal of surgical research* _ august. 2017 ; (216) : 138-142.
- [41] Colonna M, Guizard AV, Uhry Z, et al. Analyse descriptive de l'incidence du cancer de la thyroïde à partir des données des registres des cancers sur la période 1982-2012 en France. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016; (11-12): 206-13.
- [42] Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. editors. *CI5: Cancer incidence in five continents*. 2013. <http://ci5.iarc.fr>
- [43] J. Xiang, Y. Wu, D.S. Li, et al. Épidémiologie actuelle du cancer thyroïdien en Chine de l'Est. *Journal de Chirurgie Viscérale*. 147(2010): 57-60.
- [44] Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 2009; 20(5):525-31.
- [45] T Darre, B Amana, E Pegbessou. Descriptive Epidemiology of Thyroid Cancers in Togo. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015 ; 16 (15) : 6715-6717.
- [46] N. Ben Raïs Aouad, I. Ghfir, F. Missoum et al. Aspects épidémiologiques du cancer différencié de la thyroïde (médullaire exclu) au Maroc. *Médecine Nucléaire*. 32 (2008): 580–584.
- [47] Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*. 1985; 56 (3): 531-8.

- [48] Tamar C. Brandler, Fang Zhou, Cheng Z. Liu et al. Can Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features Be Distinguished From Classic Papillary Thyroid Carcinoma and Follicular Adenomas by Fine-Needle Aspiration? *Cancer Cytopathology*. June 2017; 125(6):378-388.
- [49] Richa Singh, Jorge Avila, Kahee Jo et al. Patients with Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features are Unlikely to have Malignant Preoperative Cytology. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(11):3300-3305.
- [50] Rogel A, Bernier M-O, Motreff Y, Cléro E, Pirard P, Laurier D. Épidémiologie du cancer de la thyroïde 30 ans après l'accident de Tchernobyl : fréquence, facteurs de risque et impact des pratiques diagnostiques. *Bull Epidemiology Hebd*. 2016;(11-12):200-6.
http://www.invs.sante.fr/beh/2016/11-12/2016_11-12_1.html.
- [51] Toshihide Tsuda, Akiko Tokinobu, Eiji Yamamoto et al. Thyroid Cancer Detection by Ultrasound Among Residents Ages 18 Years and Younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014. *Epidemiology*. May 2016 ; 27 (3) :316-322.
- [52] L.Leenhardt, P.Grosclaude. Epidémiologie des cancers thyroïdiens dans le monde. *Annales d'Endocrinologie*. 72(2011) : 136-148.
- [53] Franceschis S. Fassina. A, Talamini. R, Mazzolini A et al. The influence of reproductive and hormonal factors on thyroid cancer in women. *Rev épidemiol Sante Publique*. 1990; 38(1):27-34.
- [54] Preston-Martin S, Jin F, Duda M J et al. A case-control Study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China) *Cancer causes control*. 1993;4(5):431-40.
- [55] Viens. M. R, Suh. I, Moses. W, et al. Clinical Features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1343-9.

- [56] M. Schlumberger. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie*. 2007 ; 68 (2-3) :120-128.
- [57] Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumors*. Paris: Nucleon; 2003, pp 355 [ISBN 2-84332-006-2].
- [58] L. Leenhardt, P. Grosclaude. Épidémiologie et facteurs de risque des cancers thyroïdiens *Médecine Nucléaire* 36 (2012) 3–12.
- [59] Osman Uyar, Bahadır Cetin, Bulent Aksel et al. Malignancy in Solitary Thyroid Nodules: Evaluation of Risk Factors. *Oncol Res Treat* 2017;40 (6):360–363.
- [60] A. Mhiri, M. Jemai Ghezaiel, I. Elbez et al. Le cancer différencié de la thyroïde chez les patients de moins de 20 ans : à propos de 20 cas. *Médecine Nucléaire*. 2013 ; 37 (10) : 416-419.
- [61] N. Ismaili Alaoui a, N. Ben Rais. Association hyperthyroïdie et cancer thyroïdien différencié (médullaire exclu). À propos de sept observations. *Médecine Nucléaire*. 35 (2011): 570–577.
- [62] S. El Issami, F. Sarroukh, N. Ben Rais Aouad. L'association cancer du sein et cancer de la thyroïde : quelle relation ? *Médecine Nucléaire*. 39 (2015): 33-38.
- [63] American Joint Committee on Cancer. Chapter 8 : Thyroid. In: *AJCC cancer staging handbook*. 6th edition. New York: Springer; 2002. p.89–98.
- [64] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109–42.
- [65] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.
- [66] Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Non toxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams'*

Textbook of Endocrinology. 10th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. p. 457–90.

[67] S. Intidhar Labidi, A. M’Hiri Chaabouni, T. Kraiem et al. Carcinome de la thyroïde et thyroïdite de Hashimoto. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2006; 132 (4) :175-178.

[68] M. Schlumberger. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Annales d’Endocrinologie*. 2007;68:120–128.

[69] Amin MB et al. (eds.) *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition : Thyroid-Differentiated and Anaplastic Carcinoma*. 2017. DOI 10.1007/978-3-319-40618-3_73.