

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
UNIVERSITE BOUBAKER BELKAID DE TLEMCCEN  
Faculté de médecine Dr Benaouda Benzerdjeb



**THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE  
DOCTEUR EN SCIENCES MEDICALES**

**LE CURAGE CENTRAL PROPHYLACTIQUE UNILATERAL VERSUS  
CURAGE BILATERAL DANS LES CANCERS DIFFERENCIES DE LA  
THYROÏDE CLASSÉS cN0**

Soutenue publiquement par :

Docteur Fouad Benamara  
Maitre-assistant en chirurgie générale

Le 05 janvier 2019

Jury

Président : Pr. N. Berber Faculté de médecine de Tlemcen

Membres :

Pr. A. Djennaoui	Faculté de médecine d'Alger
Pr A. Lamara	Faculté de médecine de Constantine
Pr K. Bouchenak	Faculté de médecine de Sétif
Pr. F. Merad-Boudia	Faculté de médecine d'Alger
Pr. A. Bedjaoui	Faculté de médecine de Tlemcen

Directeur de thèse : Pr. C. Abi Ayad Faculté de médecine de Tlemcen

*Je dédie ce modeste travail à ;*

*Ma mère et mon père à qui je dois tout ;*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer la gratitude, le respect, la reconnaissance et l'immense amour que je vous porte, j'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.*

*Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur, pour que vous restiez la lanterne qui illumine le chemin de vos enfants et petits-enfants.*

*A ma très chère épouse :*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Tes conseils ont guidé mes pas vers la réussite. Ta patience, ta tendresse, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable dont j'aurai toujours besoin.*

*Je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.*

*A mes deux fils Hadi et Saad :*

*Puissent-ils trouver dans ce travail le courage et la motivation qui les guideront dans leurs vies.*

*A mes frères et sœur ;*

*En témoignage de mon affection fraternelle. Puisse Dieu, tout puissant vous préserver, vous combler de bonheur et vous procurer une longue vie.*

*A ma belle-famille :*

*Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'une grande aide, je vous exprime ma profonde affection et de ma sincère estime.*

## ***Remerciements***

A mon directeur de thèse et chef de service ;

**Professeur Chakib Abi Ayad**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail. Qu'il me soit permis de vous témoigner ma profonde gratitude pour la valeur de vos enseignements, vos conseils clairvoyants et vos qualités humaines.

Vous nous avez inculqué le sens de la rigueur et de l'exigence dans le travail. Votre patience et votre disponibilité ont été constantes depuis le premier jour. Je souhaite que ma vie professionnelle porte témoignage de ce que vous m'avez appris.

**Au professeur Nacib Berber**

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Veuillez trouver l'expression de notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements pour votre disponibilité et vos conseils permanents.

**Au professeur A. Djennaoui**

Je suis honoré de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Nous vous remercions pour avoir accepté de juger cette thèse en souhaitant qu'elle soit le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

**Au professeur A Lamara**

Vous avoir comme membre de jury est un honneur pour nous. Vos compétences et votre expertise ont été d'un apport précieux pour parfaire notre travail. Nous vous témoignons ici notre profond respect.

**Au professeur K. Bouchenak**

C'est un honneur pour nous de vous avoir comme membre du jury. Nous vous sommes reconnaissants pour la confiance que vous nous accorder et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.



**Au professeur F. Merad-Boudia**

C'est pour nous un honneur que vous acceptiez de lire et de juger ce modeste travail. Votre présence parmi les membres du jury ne peut que rehausser son prestige. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

**Au professeur A. Bedjaoui**

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être parmi le jury. Votre disponibilité et vos conseils nous ont beaucoup aidé à accomplir ce travail. Que cette thèse soit le témoignage de notre profonde considération.

A notre maître ;

Professeur Mokhtar Benkalfat

Je vous exprime à travers ce modeste travail toute ma reconnaissance, mon affection et mon profond respect pour votre présence auprès de moi et votre soutien durant tout mon parcours professionnel depuis le jour où vous m'avez accueilli dans votre service.

Vous m'avez initié à la chirurgie, vous m'avez appris le métier et encouragé à poursuivre une carrière universitaire. Aucun mot ni aucune phrase ne pourrait vous exprimer ma gratitude.

# Sommaire

---

<b>I.</b>	<b>Introduction :</b> .....	<b>10</b>
<b>II.</b>	<b>Problématique :</b> .....	<b>12</b>
<b>III.</b>	<b>Description anatomique :</b> .....	<b>14</b>
III.1	Anatomie générale de la glande thyroïde :.....	14
III.1.1	Situation : .....	14
III.1.2	Morphologie : .....	14
III.1.3	Moyens de fixité :.....	15
III.1.4	Rapports : .....	15
III.1.5	Vascularisation et innervation.....	18
III.2	Drainage lymphatique de la thyroïde : .....	21
III.2.1	Les voies de drainage lymphatique :.....	21
III.2.2	Répartition des compartiments lymphatiques cervicaux :.....	21
III.3	Rapports importants sur le plan chirurgical :.....	23
III.3.1	Nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent :.....	23
III.3.2	Nerf laryngé supérieur :.....	25
III.3.3	Rapports avec les parathyroïdes :.....	26
<b>IV.</b>	<b>Embryologie et contrôle moléculaire du développement thyroïdien.....</b>	<b>27</b>
<b>V.</b>	<b>Histologie de la thyroïde :</b> .....	<b>28</b>
<b>VI.</b>	<b>Physiologie de la glande thyroïde :</b> .....	<b>28</b>
VI.1	Hormones thyroïdiennes.....	29
VI.1.1	Biosynthèse .....	29
VI.1.2	Métabolisme .....	31
VI.2	Contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes .....	31
VI.3	Action des hormones thyroïdiennes .....	32
VI.3.1	Action sur l'organisme .....	32
VI.3.2	Effets sur la croissance et le développement.....	33
<b>VII.</b>	<b>Génétique des cancers thyroïdiens.....</b>	<b>33</b>

VII.1	La génétique et les cancers différenciés.....	33
VII.1.1	Génétique des carcinomes papillaires.....	34
VII.1.2	Génétique des cancers vésiculaires : .....	35
<b>VIII.</b>	<b>Facteurs de risque du cancer de la thyroïde .....</b>	<b>36</b>
VIII.1	L'irradiation.....	36
VIII.1.1	Radiations ionisantes .....	36
VIII.1.2	Irradiation externe à débit élevé .....	37
VIII.1.3	Irradiation externe à faible débit.....	37
VIII.1.4	L'iode 131 à visée diagnostique ou thérapeutique .....	37
VIII.2	Autres facteurs de risque.....	38
VIII.2.1	Antécédents familiaux .....	38
VIII.2.2	Antécédents de pathologie thyroïdienne bénigne .....	38
VIII.2.3	Goitre endémique et apport iodé : .....	38
VIII.2.4	Facteurs hormonaux et reproduction .....	39
VIII.2.5	Polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne .....	39
<b>IX.</b>	<b>Anatomopathologie des tumeurs thyroïdiennes .....</b>	<b>40</b>
IX.1	Carcinome papillaire : .....	40
IX.2	La variante folliculaire encapsulée du cancer papillaire de la thyroïde : .....	41
IX.3	Des variantes plus agressives que le CPT classique.....	42
IX.3.1	La variante à cellules hautes de CPT .....	42
IX.3.2	La variante sclérosante diffuse du CPT.....	42
IX.3.3	La variante à cellules cylindriques « <i>Columnar cell</i> ».....	43
IX.3.4	La variante à cellules en « clous de tapissier » .....	43
IX.3.5	La variante solide du cancer papillaire de la thyroïde.....	43
IX.3.6	La variante oncocytaire : .....	43
IX.3.7	La variante « <i>Warthin-like</i> ».....	44
IX.3.8	La variante morulaire : .....	44
IX.4	Carcinome folliculaire de la thyroïde .....	44

IX.5	Carcinome folliculaire à cellules oncocytaires (cellules de <i>Hürtle</i> ).....	45
IX.6	Carcinome peu différencié (CPD) .....	45
IX.7	Compte-rendu de l'examen histologique.....	46
IX.8	Classifications :.....	46
<b>X.</b>	<b>Facteurs pronostiques .....</b>	<b>50</b>
X.1	Caractéristiques du patient.....	50
X.1.1	Age au diagnostic : .....	50
X.1.2	Sex-ratio : .....	50
X.1.3	Antécédent familial de cancer thyroïdien : .....	50
X.1.4	Tumeur initiale : .....	50
X.1.5	Traitement du cancer .....	52
X.1.6	Scores .....	53
<b>XI.</b>	<b>Clinique et circonstances de découverte.....</b>	<b>55</b>
XI.1	Nodule .....	55
XI.2	Adénopathie cervicale .....	55
XI.3	Métastase à distance .....	56
XI.4	Découverte fortuite sur une pièce de thyroïdectomie .....	56
XI.5	Formes cliniques.....	56
1.	Microcarcinome ou Microcancer.....	56
XI.5.1	Cancer de l'enfant .....	56
XI.5.2	Cancer du sujet âgé .....	57
XI.5.3	Cancer chez la femme enceinte.....	57
XI.5.4	Cancers papillaires familiaux .....	58
<b>XII.</b>	<b>Examens complémentaires : .....</b>	<b>58</b>
XII.1	Echographie thyroïdienne : .....	58
XII.1.1	Appareil .....	58
XII.1.2	Les critères de malignité : .....	58
XII.2	L'échographie ganglionnaire : .....	64

XII.3	La tomodensitométrie (TDM):.....	64
XII.4	L'IRM : .....	65
XII.5	La scintigraphie :.....	65
XII.6	Le dosage systématique de calcitonine :.....	65
XII.7	La cytoponction à l'aiguille fine .....	65
XII.7.1	Prélèvement .....	65
XII.7.2	Technique cytologique .....	66
XII.7.3	Compte-rendu cytologique .....	66
XII.7.4	Marqueurs moléculaires .....	67
XII.8	L'examen extemporané.....	68
<b>XIII.</b>	<b>Traitements des cancers différenciés de la thyroïde :.....</b>	<b>69</b>
XIII.1	Geste sur la thyroïde : .....	69
XIII.2	Le curage central du cou .....	70
XIII.2.1	Monitoring continu laryngé pendant la chirurgie thyroïdienne :.....	72
XIII.2.2	La cervicoscopie ou chirurgie mini-invasive : .....	73
XIII.3	Le ganglion sentinelle .....	73
XIII.4	Complications du traitement chirurgical :.....	74
XIII.4.1	Mortalité post opératoire .....	74
XIII.4.2	Morbidité globale .....	74
XIII.5	Traitement par l'iode radioactif .....	77
XIII.5.1	Principe et bases physiques et radio-biologiques .....	77
XIII.5.2	Indications .....	78
XIII.5.3	Mesures de radioprotection .....	78
XIII.5.4	Effets secondaires .....	79
XIII.5.5	Risque exceptionnel de cancers et de leucémie radio-induite.....	79
XIII.6	Traitement hormonal.....	79
XIII.7	Autres traitements : .....	80

XIII.7.1	Radiothérapie externe .....	80
XIII.7.2	Chimiothérapie .....	81
<b>XIV.</b>	<b>Surveillance du cancer thyroïdien différencié .....</b>	<b>81</b>
XIV.1	Outils de surveillance.....	81
XIV.1.1	Examen clinique : .....	81
XIV.1.2	Echographie cervicale.....	81
XIV.1.3	Cytoponction .....	82
XIV.1.4	Radiographies .....	82
XIV.1.5	Dosage de la thyroglobuline (Tg).....	82
XIV.1.6	Scanner et imagerie par résonance magnétique.....	83
XIV.1.7	Scintigraphie au fluoro-désoxy-glucose (PET-SCAN).....	83
XIV.2	Modalités de suivi .....	84
1.	Bilans sous stimulation par la thyrotropine .....	84
XIV.3	Bilans sous traitement frénateur.....	86
<b>XV.</b>	<b>Protocole d'étude.....</b>	<b>88</b>
XV.1	Objectifs de l'Etude : .....	88
XV.1.1	Objectif Principal : .....	88
XV.1.2	Objectifs secondaires : .....	88
XV.2	Justificatifs de l'essai : .....	88
XV.2.1	Protocole : .....	88
XV.2.2	Etape diagnostic : .....	90
XV.2.3	Étape traitement chirurgical : .....	91
XV.2.4	Compte rendu anatomo-pathologique : .....	96
XV.2.5	Surveillance postopératoire : .....	96
XV.2.6	Etape suivi. ....	97
XV.2.7	Suivi carcinologique : .....	98
XV.2.8	Critères de jugement : .....	102
XV.2.9	Perdus de vue : .....	103



XV.2.10	Analyse de sous-groupes : .....	103
XV.2.11	Le recueil des données : .....	103
XV.2.12	Plan d'analyse : .....	103
<b>XVI.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>105</b>
XVI.1	Données générales : .....	105
XVI.2	Résultats : .....	106
XVI.2.1	Selon le sexe des patients : .....	106
XVI.2.2	Selon l'âge : .....	108
XVI.2.3	Origine géographique : .....	111
XVI.2.4	La classification ASA : .....	111
XVI.2.5	Indice de masse corporelle : .....	112
XVI.2.6	L'échographie : .....	113
XVI.2.7	Nombre de nodules : .....	114
XVI.2.8	Siège du nodule : .....	115
XVI.2.9	Cytoponction et classification de Bethesda: .....	115
XVI.2.10	Examen extemporané : .....	117
XVI.3	Caractéristiques histopathologiques des cancers diagnostiques : .....	118
XVI.4	Type histologie : .....	118
XVI.4.1	Temps opératoire : .....	118
XVI.4.2	Durée d'hospitalisation.....	120
XVI.5	Morbidité globale : .....	121
XVI.5.1	Mortalité : .....	121
XVI.5.2	Hypoparathyroïdie transitoire : .....	121
XVI.5.3	Hypoparathyroïdie définitive : .....	121
XVI.5.4	Parathyroïdes transplantées : .....	122
XVI.5.5	Paralysie récurrentielle transitoire : .....	123
XVI.5.6	Paralysie récurrentielle définitive .....	123

XVI.5.7	Hématomes post-opératoires : .....	124
XVI.5.8	Séromes : .....	125
XVI.5.9	Infections du site opératoire : .....	125
XVI.5.10	Reprises chirurgicales : .....	125
XVI.6	Caractéristiques carcinologiques des tumeurs .....	127
XVI.6.1	Dimension des nodules thyroïdiens tumoraux : .....	127
XVI.6.2	Le caractère multifocal : .....	128
XVI.6.3	L'effraction capsulaire : .....	128
XVI.6.4	Emboles vasculaires : .....	129
XVI.6.5	Statu T (Tumor): .....	129
XVI.6.6	Ganglions résequés : .....	130
XVI.6.7	Répartition selon le stade de la maladie : .....	131
XVI.6.8	Evaluation du risque de récurrence .....	137
XVI.6.9	Indication de l'irathérapie : .....	137
1.	Traitement à l'iode radioactif : .....	138
XVI.7	Suivi .....	139
XVI.8	Récurrences .....	141
<b>XVII.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>143</b>
2.	Type histologique .....	154
<b>XVIII.</b>	<b>Conclusion : .....</b>	<b>178</b>
<b>XIX.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>181</b>
<b>XX.</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>193</b>
XX.1	Table des figures .....	193
XX.2	Liste des tableaux : .....	194

Liste des abréviations :

AAO HNS : American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery

ADP : adénopathie

ASA : American Society of Anesthesiologists

ATA : American Thyroid Association

ATCD : Antécédents

CDT : carcinome différencié de la thyroïde

CCH : curage central homolatéral

CCBi : curage central bilatéral.

CPT : carcinome papillaire de la thyroïde

CFT : carcinome folliculaire de la thyroïde.

CPD : carcinome peu différencié

ETE : extension extrathyroïdienne

FDG : fluorodeoxyglucose

IMC : indice de masse corporelle

PR : paralysie récurrentielle TDM : Tomodensitométrie

PTH : hormone parathyroïde.

TIRADS Thyroid Imaging Reporting and Data System

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

Tg : Thyroglobuline.

TSH : thyroïd stimulating hormone

TT : thyroïdectomie totale

# **Introduction**

## **I. Introduction :**

Les cancers différenciés de la thyroïde (CDT) représentent plus de 90% de tous les cancers de la thyroïde [1]. Ils se développent au dépend de l'épithélium folliculaire de la thyroïde. Ils sont généralement à croissance lente avec un pronostic en général excellent [2, 3]. Les taux de survie sont à 5 ans, 10 ans et à 20 ans respectivement de 94%, 89% et 87% [1].

L'incidence des CDT est en forte augmentation partout dans le monde, elle a même doublé dans plusieurs pays depuis les années 90. Ainsi, aux Etats-Unis, une augmentation de 240% a été enregistrée en une décennie avec une augmentation de la mortalité globale après plusieurs années de stabilité [4]. Les causes de cette augmentation d'incidence ne sont pas encore toutes élucidées. L'amélioration des moyens diagnostics (l'échographie et la cytoponction) expliquerait en partie cette augmentation d'incidence. Mais d'autres facteurs encore indéterminés restent à découvrir.

Les CDT et notamment les carcinomes papillaires sont considérés comme lymphophiles avec un taux d'envahissement ganglionnaire qui s'étend au moment du diagnostic de 20 % à 90% avec une moyenne de 60% [5, 6].

Le compartiment central du cou est le siège privilégié de ces métastases. Cette atteinte ganglionnaire est connue pour être un facteur de risque indépendant de récurrences locales avec une augmentation de la mortalité [7] et beaucoup de patients diagnostiqués avec un CDT auront un envahissement ganglionnaire infra clinique [8].

Le développement de l'échographie [9] et l'utilisation plus répandue de la cytoponction à l'aiguille fine [10] ont sans doute participé au diagnostic précoce des CDT. Cependant la sensibilité de l'échographie au diagnostic des métastases ganglionnaires récurrentielles reste faible.

Le traitement des cancers de la thyroïde implique traditionnellement une association entre la chirurgie, un traitement hormonal à vie et un traitement à l'iode radioactif.

Le but de la chirurgie est d'enlever tout le tissu tumoral et par conséquent, la glande thyroïde et les ganglions cervicaux envahis. Le curage ganglionnaire central (CGC) a été préconisé par "*The American Thyroid Association*" ATA chez les patients atteints d'un CDT avec envahissement ganglionnaire prouvé [11]. Le recours au curage central prophylactique pour

les patients présentant une atteinte ganglionnaire infra clinique (classés cN0) reste controversé [12].

Malgré un manque de données soutenant son efficacité, le CGC prophylactique [13] est réalisé par beaucoup de chirurgiens [14] car il a l'avantage de réséquer des sources potentielles de récurrences, d'éviter la morbidité potentielle d'une réintervention, et d'améliorer les indications pour irathérapie.

De récentes études ont démontré que le CGC prophylactique améliorait la survie des patients atteints de carcinome papillaire thyroïde mais avec une morbidité récurrentielle et surtout des parathyroïdes non négligeables [15].

Cependant, peu d'études prospectives existent pour corroborer ces résultats.

## II. Problématique :

L'incidence des CDT est en forte augmentation partout dans le monde, plus que n'importe quel autre type de cancer [4]. Les cancers différenciés de la thyroïde et notamment le type papillaire est connu pour son caractère très lymphophile [3] .

Cette atteinte ganglionnaire est connue pour être un facteur de risque indépendant de récurrences locales [13]. Des travaux récents (réalisés sur une population de malade importante), ont démontré une augmentation de la mortalité chez les patients porteurs de métastases ganglionnaires [16].

Bien que le curage ganglionnaire soit recommandé par toutes les sociétés savantes [11] dans la prise en charge des CDT associés à un envahissement ganglionnaire patent, diagnostiqués en préopératoire, la nécessité et l'étendue d'un curage central dit "prophylactique" ou "systématique" chez les patients sans envahissement ganglionnaire détecté en préopératoire classés cN0 demeure un sujet de controverse [12].

Les arguments en faveur de cette attitude chirurgicale sont d'abord, le risque élevé de micro métastases ganglionnaires difficilement détectables en préopératoire et par conséquent, le curage central qui peut être réalisé sans agrandir l'incision, permettra d'avoir un statut ganglionnaire exact ; donc un stade réel de la maladie [17].

Une proportion importante de patients classés cN0 seront reclassés pN+ après chirurgie.

Le curage prophylactique et le "Upstaging" qui en découle permettra d'affiner les indications de l'irathérapie et les doses à administrer. La conséquence serait une diminution du taux de récurrence, une amélioration de la qualité de vie, une diminution du taux de réintervention pour récurrence ganglionnaire et une diminution de la morbidité qui peut y être associée et par conséquent une amélioration de la survie globale.

En s'appuyant sur ce raisonnement et sur la base des résultats des nombreux travaux réalisés [5, 6, 17] confirmant les avantages du curage prophylactique. Cette attitude chirurgicale est réalisée dans notre service de chirurgie générale « A » du CHU Tlemcen dirigé par Pr C. Abi-Ayad depuis plusieurs années chez les patients porteurs de CDT et classés cN0.

D'ailleurs, le curage prophylactique fait partie des recommandations de plusieurs sociétés savantes dans le monde (ATA, NCCN, LATS, BTA, JSTS et JAES) [18].

Les détracteurs du curage prophylactique [19, 20] lui reproche l'augmentation du taux de morbidité spécifique liée aux traumatismes du nerf récurrent et des glandes parathyroïdes qui est plus important que chez les patients subissant une thyroïdectomie totale sans curage.

La majorité des études évaluant le curage prophylactique sont rétrospectives [14] et observationnelles, et peu d'essais comparatifs [6] ont prouvé une supériorité en terme de survie globale avec baisse de la mortalité liée au cancer [21].

Afin de contrecarrer les risques du curage récurrentiel bilatéral prophylactique tout en conservant ses avantages et en se basant sur les travaux [6, 22] qui suggèrent que le drainage lymphatique des CDT se faisait initialement de la glande vers le compartiment lymphatique récurrentiel et latéral du même côté de la tumeur suivi secondairement vers les compartiments controlatéraux, certains centres [6] ont proposé de réaliser un curage récurrentiel homolatéral limité au côté de la tumeur.

Cette attitude chirurgicale représenterait une alternative efficace qui répondrait aux exigences carcinologiques du curage récurrentiel bilatéral (statut ganglionnaire exact), en obtenant des résultats similaires tout en diminuant le risque de morbidité opératoire spécifique lié aux traumatismes des nerfs récurrents et glandes parathyroïdes.

Inversement le curage homolatéral occulterait le risque de métastase controlatéral notamment en cas de tumeurs à fort risque de métastases bilatérales car il reste difficile de prévoir en préopératoire quelle tumeur aura un envahissement ganglionnaire bilatérale et quel patient nécessitera donc un curage bilatéral [23].

Les débats sur la survie et la mortalité des CDT vont sans doute continuer étant donné l'évolution lente de ce cancer. Avec cependant, des récurrences rapportés dans plus de 30% des patients [17, 24]. Il est nécessaire d'établir un rapport entre les métastases ganglionnaires infraclinique et les récurrences locorégionales.

Dans cette perspective, dans le but de contrecarrer les risques du curage récurrentiel bilatéral et d'évaluer l'efficacité du curage récurrentiel homolatéral, nous nous sommes proposés de réaliser cet essai prospectif monocentrique, comparant les résultats chirurgicaux et carcinologiques du curage récurrentiel homolatéral au curage récurrentiel bilatéral dans la prise en charge des cancers différenciés de thyroïde classés cN0.



### III. Description anatomique :

#### III.1 Anatomie générale de la glande thyroïde :

##### III.1.1 Situation :

La glande thyroïde est une glande impaire et médiane appliquée sur la partie antérieure de l'axe laryngo trachéal. Elle est située en avant et sur les faces latérales du larynx et de la trachée, entre les deux régions carotidiennes, immédiatement en arrière des plans musculo-aponévrotiques de la région sous-hyoïdienne [25].

##### III.1.2 Morphologie :

Schématiquement la thyroïde est formée de deux lobes latéraux piriformes à grand axe vertical, élargis à leur partie inférieure, effilés à leur partie supérieure, réunis sur la ligne médiane par un pont transversal de parenchyme qui constitue l'isthme thyroïdien. L'ensemble, vu de face revêt grossièrement la forme d'un H majuscule ou d'un papillon. Les lobes latéraux se plaquent sur les faces latérales de la trachée et du larynx. Le corps thyroïde forme un fer à cheval à concavité postérieure. Enfin, le plus souvent le bord supérieur de l'isthme émet un prolongement verticalement ascendant, étroit et effilé qui monte en avant du larynx : *la pyramide de Lalouette (LobusPyramidalis)* [25]. (Figure1)

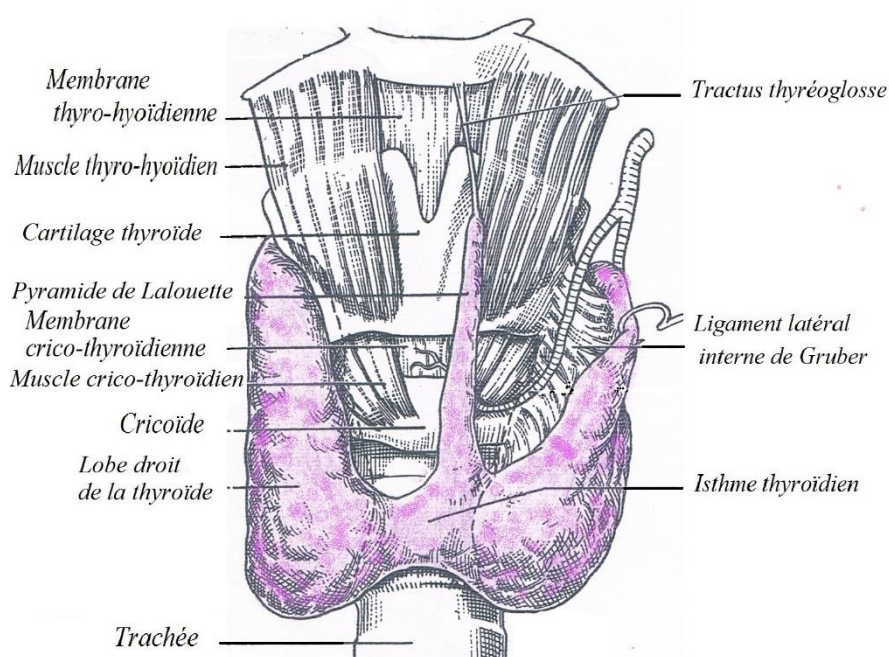


Figure 1 : Vue antérieure de la thyroïde [25]

Certaines variations anatomiques peuvent être retrouvées, par exemple : un isthme court et épais, des lobes latéraux fusionnés en V, absence de l'isthme ou dédoublement de la pyramide de *Lalouette*. Le volume de la glande est assez variable. La thyroïde est plus développée chez la femme que chez l'homme. Elle s'hypertrophie de façon transitoire au moment de la puberté, augmente de volume pendant la menstruation et pendant la grossesse.

De consistance ferme mais friable, avec un poids moyen chez l'adulte de 30 gr, la thyroïde est de coloration rose foncé, de surface légèrement lobulée, Elle est formée d'un parenchyme grenu entouré d'une mince capsule fibreuse adhérente à la glande et parfaitement distincte de la gaine viscérale dont elle est séparée par un plan de clivage utilisable chirurgicalement [25].

### **III.1.3 Moyens de fixité :**

Ils comprennent ;

La gaine viscérale du cou qui solidarise le corps thyroïde aux autres viscères cervicaux ; elle adhère en avant aux muscles sternothyroïdiens et se fixe en arrière à l'aponévrose prévertébrale.

Le ligament médian de Gruber qui fixe solidement la face postérieure de l'isthme à la face antérieure de la trachée ;

Les ligaments latéraux internes de Gruber, expansions de la lame vasculaire de l'artère thyroïdienne inférieure, fixant les bords internes des lobes latéraux à la trachée.

Enfin, le tissu conjonctif entourant les veines thyroïdiennes moyennes et qui forment un véritable méso aux lobes latéraux.

Tous ces moyens de fixité solidarisent le corps thyroïde à l'axe laryngo-trachéal dont il suit les mouvements lors de la déglutition.

### **III.1.4 Rapports :**

#### **III.1.4.1 Rapports profonds :**

➤ L'isthme thyroïdien : Par sa face postérieure, l'isthme répond à la face antérieure de la trachée qu'il croise perpendiculairement au niveau du deuxième ou troisième anneau (thyroïde en position basse), plus rarement au niveau du premier anneau (thyroïde en position haute). La face postérieure de l'isthme est fixée à la face antérieure de la trachée par le ligament antérieur médian formé de tractus fibreux courts et résistants.

Du bord supérieur de l'isthme naît la pyramide de *Lalouette*, ordinairement déviée à gauche de la ligne médiane et qui remonte sur la face antérieure du larynx à laquelle elle adhère, allant parfois jusqu'au niveau de l'os hyoïde. Ce bord supérieur est en outre longé par une arcade vasculaire formée par l'anastomose des branches de l'artère thyroïdienne supérieure. Le bord inférieur reste distant de 2 ou 3 cm de la fourchette sternale sauf en cas de goitre dits « plongeants » qui descendent derrière le manubrium sternal.

➤ Les lobes latéraux : La face postérieure ou postéro-externe est en rapport avec le paquet vasculo-nerveux jugulocarotidien constitué de l'artère carotide primitive et la veine jugulaire interne où chemine aussi le nerf vague. Ces éléments sont réunis par la gaine vasculaire du cou qui à ce niveau adhère à la gaine viscérale. Alors que la face interne régulièrement concave répond à la face latérale de la trachée depuis le premier jusqu'au 5<sup>ème</sup> anneau, à la face latérale des cartilages cricoïde thyroïde. A ce niveau, la thyroïde est unie à la trachée par les ligaments latéraux de *Gruber*, tractus très serrés au contact desquels passe le nerf récurrent. Plus en arrière, la face interne est proche de l'œsophage et de la partie inférieure du pharynx [25, 26] (Figure2).

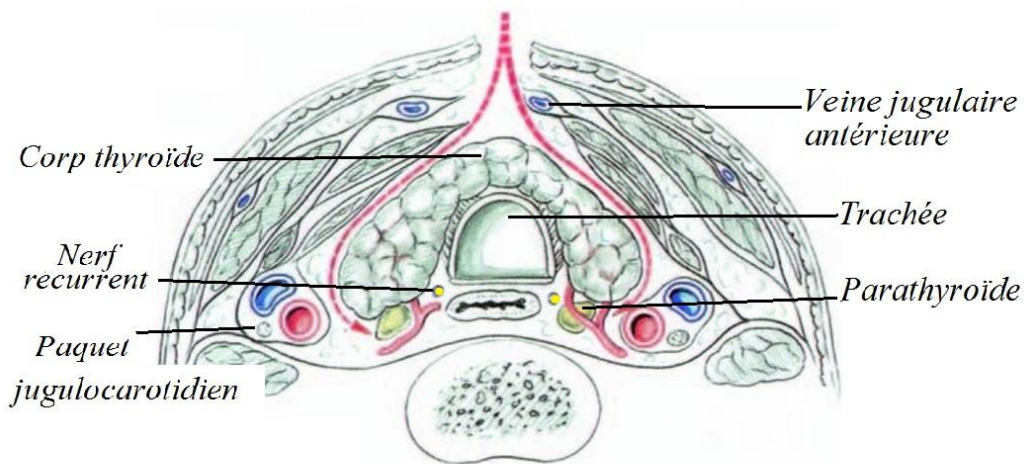


Figure 2 : Rapports profonds de la thyroïde [26]

Le bord postéro-interne épais et vertical contracte les rapports les plus importants. Il répond :

- A l'œsophage dont il est plus proche du côté gauche que du côté droit.
- Au nerf récurrent qui monte à gauche dans l'angle trachéo-œsophagien et à droite sur le bord latéral de l'œsophage ; d'un côté comme de l'autre le récurrent est accompagné par les ganglions de la chaîne récurrentielle ; il peut être comprimé ou envahi par une tumeur thyroïdienne ou des

adénopathies métastatiques. De ce fait tout geste chirurgical carcinologique doit être précédé d'une dissection minutieuse et atraumatique du nerf afin d'éviter de le léser.

- À l'artère thyroïdienne inférieure qui aborde le lobe thyroïdien à l'union des deux tiers supérieurs et du tiers inférieur du bord postéro-interne. Elle passe en avant du récurrent du côté gauche, en arrière du côté droit où elle est souvent déjà divisée au moment où elle croise le nerf.
- Aux glandes parathyroïdes et en particulier aux parathyroïdes inférieures habituellement situées au voisinage immédiat de la terminaison de la thyroïdienne inférieure.

Ainsi, il existe au niveau du bord postéro-interne une série de rapports importants qui font de ce segment de la glande la zone dangereuse de la chirurgie thyroïdienne. C'est pour éviter ces dangers et en particulier le récurrent et les parathyroïdes que nous préconisons une recherche systématique du nerf récurrent et de son trajet ainsi qu'une recherche des glandes parathyroïdes et leurs vaisseaux nourriciers.

Le pôle inférieur coiffé par les volumineuses veines thyroïdiennes inférieures répond aux 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> anneaux trachéaux.

Le pôle supérieur, mince et effilé, dirigé en haut et en arrière est coiffé par les branches de l'artère thyroïdienne supérieure et les veines thyroïdiennes supérieures. Il est proche du nerf laryngé externe et de l'artère laryngée inférieure.

#### III.1.4.2 Rapports superficiels

La face antérieure de l'isthme et des lobes latéraux est recouverte en avant par les plans cellulux, musculaire et aponévrotique qui sont traversés pour aborder la glande thyroïde. Immédiatement en avant de la capsule propre du corps thyroïde se trouve un mince espace cellulux sillonné de volumineuses veines adhérentes à la surface du corps thyroïde. Plus en avant la gaine péri-thyroïdienne, mince et transparente est une dépendance de la gaine viscérale du cou. Encore plus en avant la face superficielle de la gaine viscérale est séparée des plans de couverture par un autre espace cellulux avasculaire.

Les plans de couverture sont formés : sur la ligne médiane par les éléments de la région sous-hyoïdienne, latéralement par la partie antérieure des muscles sterno-cléido-mastoïdiens qu'il est parfois nécessaire d'entamer pour découvrir largement le corps thyroïde (figure 3).

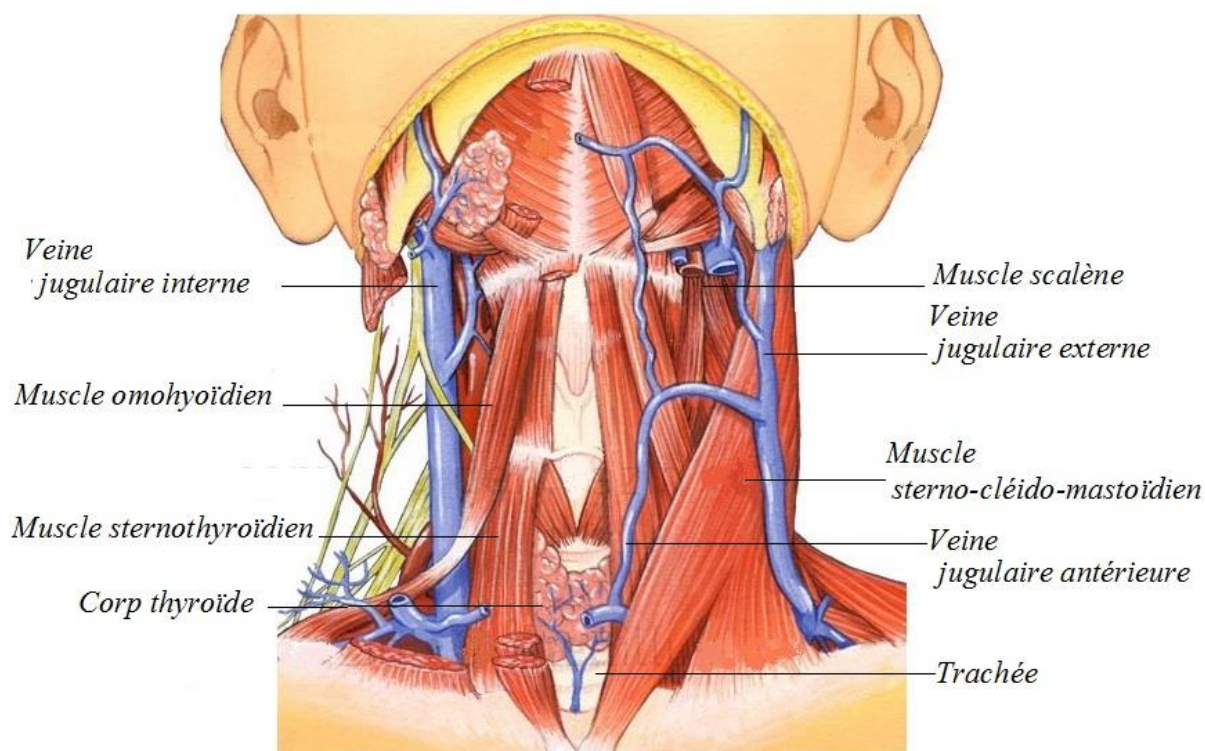


Figure 3 : Muscles antérieurs du cou [27]

### III.1.5 Vascularisation et innervation

#### III.1.5.1 Les artères :

La vascularisation artérielle de la thyroïde est assurée par quatre pédicules : deux pédicules descendants formés par les deux artères thyroïdiennes supérieures droite et gauche, deux pédicules ascendants formés par les deux artères thyroïdiennes inférieures [27]. S'y ajoute parfois un pédicule inconstant de trajet ascendant formé par l'artère thyroïdienne moyenne de *Neubauer* issue du tronc artériel brachio-céphalique ou directement de la crosse aortique (figure 4).

➤ **L'artère thyroïdienne supérieure** (*A. Thyroidea Superior*). Née de la partie initiale de la carotide externe, accompagnée par le nerf laryngé supérieur elle s'applique sur le constricteur moyen du pharynx, donne l'artère laryngée supérieure puis la laryngée inférieure et arrive au contact du pôle supérieur de la glande qu'elle coiffe de ses trois branches terminales (figure 5) :

- La branche interne ou antérieure qui longe le bord supérieur de l'isthme pour aller inconstamment former avec son homologue l'arcade sus-isthmique.

- La branche postérieure qui suit la face postérieure du lobe latéral et va s'anastomoser avec une branche ascendante de la thyroïdienne inférieure
- La branche externe, plus grêle, qui se ramifie à la face superficielle du corps thyroïde.

➤ **L'artère thyroïdienne inférieure** (*A. Thyroidea Inferior*) : naît dans le creux sus-claviculaire de la première portion préscalénique de la sous-clavière par l'intermédiaire du tronc thyro-bicervico-scapulaire. Elle passe en avant du récurrent gauche, pour aborder la thyroïde. Elle se divise en trois branches terminales qui naissent à distance de la glande (figure 5) :

- La branche inférieure qui forme avec son homologue controlatérale l'arcade sous-isthmique.
- La branche interne qui se glisse entre la face interne du lobe et l'axe trachéo-œsophagien.
- La branche postérieure monte à la face postérieure du lobe. C'est de l'une de ces branches de division que naissent les artères des parathyroïdes (figure 4).

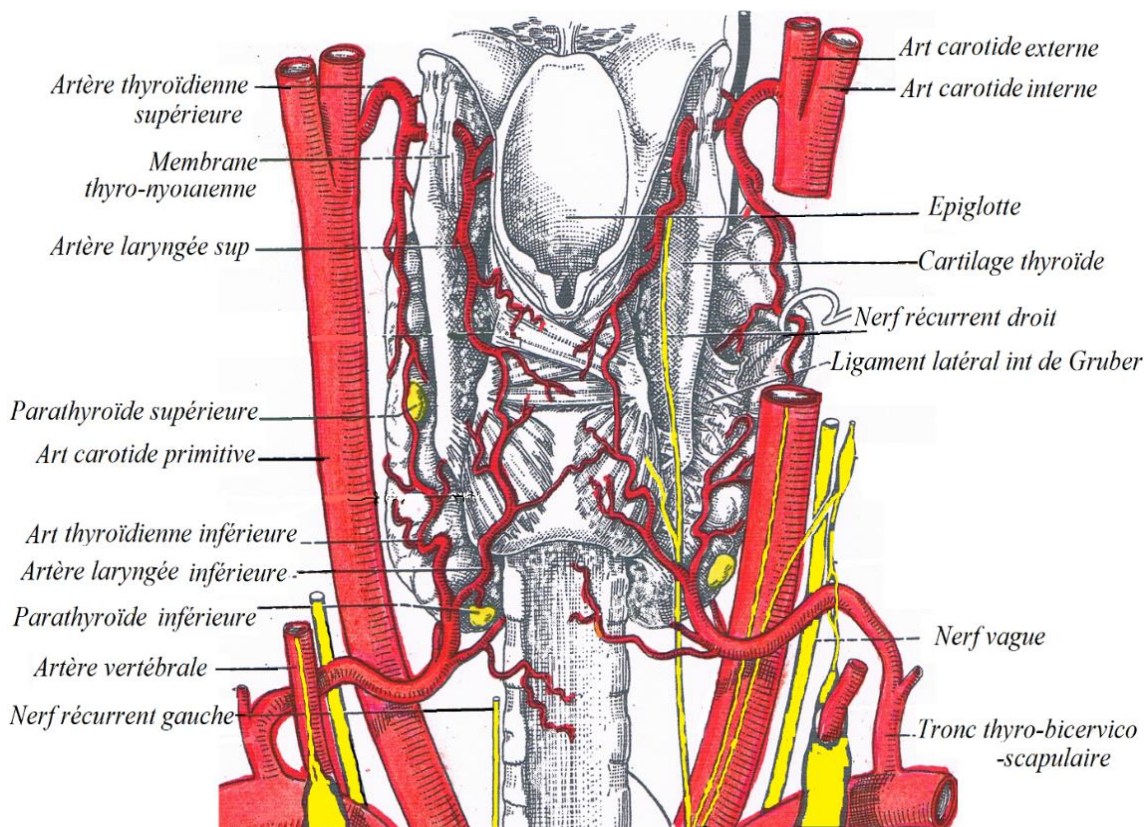


Figure 4 : Vascularisation artérielle de la thyroïde : vue postérieure [25]

➤ **L'artère thyroïdienne moyenne** (*A. Thyroidea Ima*). Inconstante, née dans le thorax de la crosse aortique ou de l'une de ses branches principales, monte verticalement en avant de la trachée et se divise en deux ou trois branches au bord inférieur de l'isthme thyroïdien.

### III.1.5.2 Les veines :

Le drainage veineux de la thyroïde n'est pas exactement calqué sur celui des artères :

- **Les veines thyroïdiennes supérieures** coiffent à leur origine le pôle supérieur et suivent d'abord l'artère homologue, pour se jeter dans le tronc veineux thyro-linguo-facial.
- **Les veines thyroïdiennes moyennes** naissent de la face postérieure du corps thyroïde au niveau où arrive l'artère thyroïdienne inférieure. Très courtes, horizontales, elles se jettent dans la veine jugulaire interne.
- **Les veines thyroïdiennes inférieures** généralement volumineuses émergent au niveau du pôle inférieur et descendent obliquement en bas et en dehors pour se jeter dans la partie inférieure de la veine jugulaire interne.
- **Les veines thyroïdiennes antérieures** nées d'un plexus veineux sous-isthmique descendent verticalement à la face antérieure de la trachée pour se jeter dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche (figure 5).

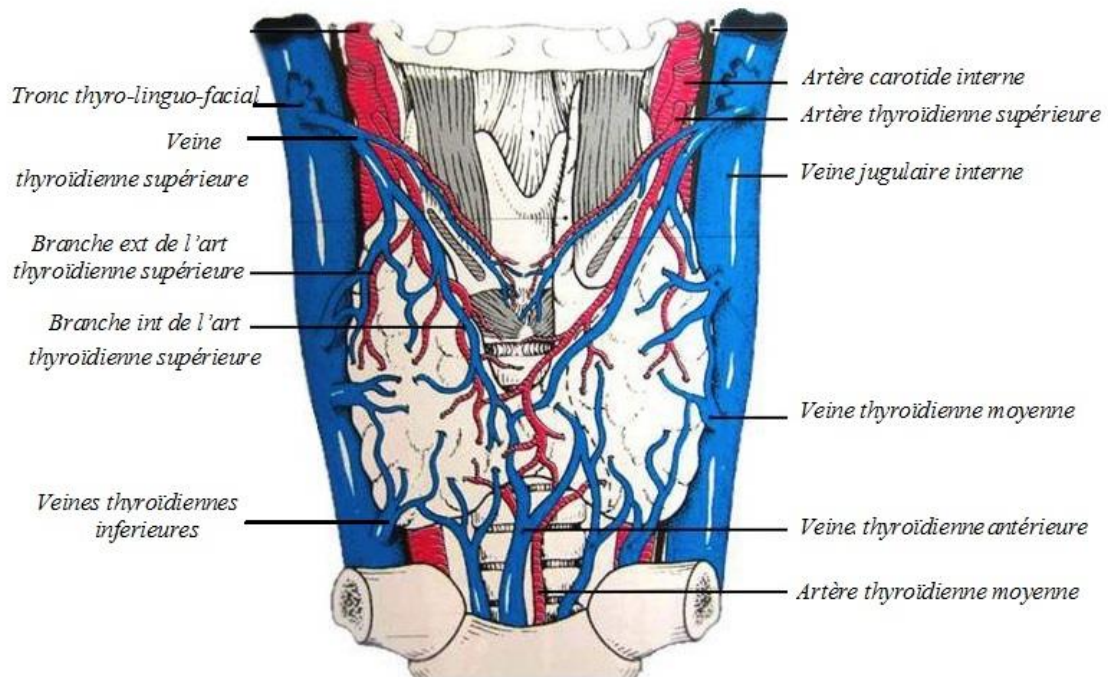


Figure 5 : Drainage veineux de la thyroïde : vue antérieure [25]

### III.1.5.3 Innervation de la thyroïde :

Provenant du nerf sympathique cervical et du vague, ils se groupent en deux pédicules :

Un pédicule supérieur qui aborde le pôle supérieur de la glande en cheminant en arrière de l'artère thyroïdienne supérieure. Il provient du ganglion cervical supérieur, du nerf laryngé supérieur et du nerf laryngé externe ;

Un pédicule inférieur qui chemine en avant de l'artère thyroïdienne inférieure qu'il rejoint au niveau de sa terminaison. Il provient du ganglion cervical supérieur par l'intermédiaire du nerf cardiaque supérieur, du récurrent, du vague et du ganglion cervical moyen, les filets nerveux issus de ces trois derniers éléments s'anastomosant pour former le plexus Sympatico-récurrentiel.

### **III.2 Drainage lymphatique de la thyroïde :**

#### **III.2.1 Les voies de drainage lymphatique :**

On distingue 2 drainages lymphatiques : Un drainage superficiel qui suit les veines jugulaires antérieures et externe et un drainage profond qui comprend à son tour trois parties :

##### **III.2.1.1 Collecteurs médians :**

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

##### **III.2.1.2 Collecteurs latéraux :**

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

- Les collecteurs latéraux et inférieurs se dirigent vers les ganglions inférieurs et externes de la jugulaire interne. Il est à noter que les lymphatiques latéraux, pour gagner les ganglions externes de la chaîne jugulaire interne passent en arrière de la veine jugulaire interne
- Collecteurs postérieurs Ils se drainent vers la chaîne récurrentielle et les ganglions rétro-pharyngés latéraux lorsqu'ils sont présents. Il existe d'importantes communications lymphatiques entre les deux lobes.

#### **III.2.2 Répartition des compartiments lymphatiques cervicaux :**

Les lymphatiques de la thyroïde font partie des lymphatiques cervicaux qui constituent le réseau le plus dense de l'organisme avec plus de 300 relais ganglionnaires. De nombreuses descriptions de l'anatomie des ganglions cervicaux compliquaient leur compréhension et la communication entre médecins (radiologistes, cliniciens, chirurgiens, anatomopathologistes).



Robbins a élaboré une classification des ganglions cervicaux qui peut être utilisée par toutes les spécialités médicales impliquées dans cette pathologie afin d'uniformiser les pratiques [28]. Cette classification, adoptée par *L'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO HNS) [29] est maintenant reconnue par toutes les sociétés savantes dans le monde, a été adaptée à l'imagerie par Som [30]. Elle doit être maintenant utilisée par les radiologues comme par les chirurgiens pour standardiser les comptes rendus et repérages préopératoires.

La classification de Robbins [29] fait appel à des repères chirurgicaux qui ont tous une correspondance échographique. Les ganglions cervicaux sont répartis en trois compartiments : un central et deux latéraux. Chaque compartiment est subdivisé en secteurs désignés par des chiffres romains [31]. (Figure 6).

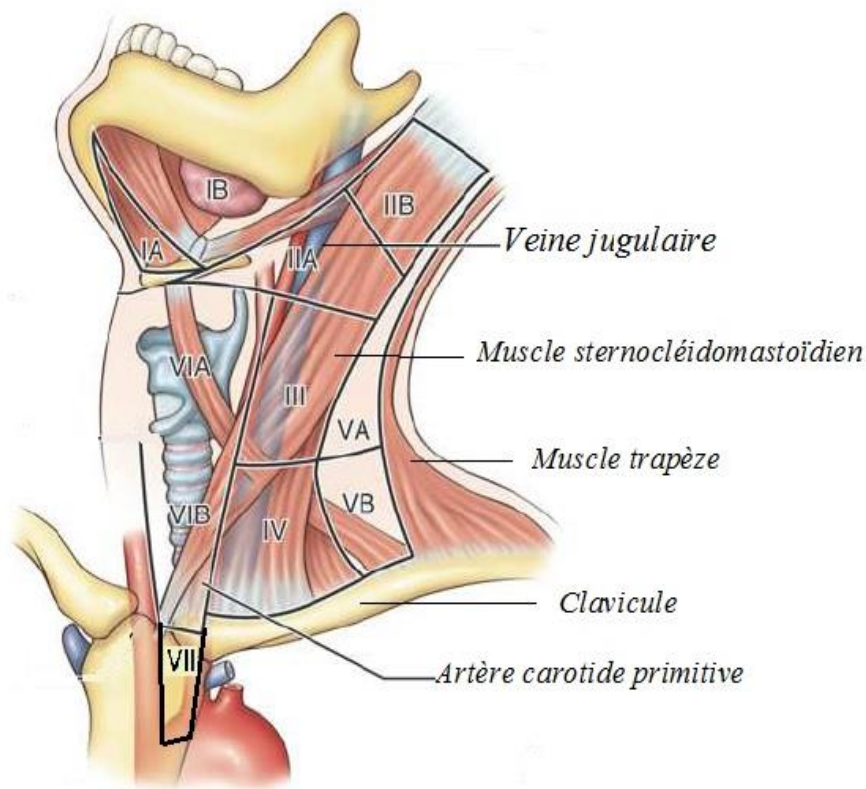


Figure 6: Compartiments lymphatiques cervicaux [31]

Le compartiment central est limité en dehors par le bord externe des carotides et en bas par le tronc artériel, en haut par la mandibule. Il comprend un secteur sus-isthmique (VI supérieur), limité en haut par l'os hyoïde, et un secteur sous-isthmique subdivisé en deux secteurs latéraux VI droit et VI gauche et un secteur médian au-dessus du tronc innominé : VI inférieur. Au-dessus de l'os hyoïde s'étend le secteur I, jusqu'à la mandibule. Il est peu concerné par le drainage thyroïdien. En dessous du secteur VI inférieur se trouve le VII qui est intrathoracique.

Les compartiments latéraux comprennent les ganglions jugulaires et les ganglions spinaux : le groupe jugulaire est divisé en trois secteurs étagés de bas en haut :

Secteur IV sous-omohyoïdien, limité en haut par le muscle omohyoïdien qui croise le paquet jugulocarotidien, en bas par l'artère sous-clavière.

Secteur III sus-omohyoïdien, limité en haut par l'ostium de l'artère thyroïdienne supérieure, ce qui correspond topographiquement à la bifurcation carotidienne (l'artère thyroïdienne supérieure est la première collatérale de la carotide externe),

Secteur II sus-hyoïdien,

Le groupe spinal est le secteur V situé en arrière du bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Il est anatomiquement situé dans la région de la nuque. Il est subdivisé en secteurs Va et Vb séparés par le muscle omohyoïdien. A noter que tous les ganglions pré- ou rétro-carotidiens appartiennent au groupe central (secteurs VI inférieur ou supérieur).

### **III.3 Rapports importants sur le plan chirurgical :**

La thyroïde contracte des rapports étroits avec les nerfs laryngés supérieurs et inférieurs ainsi qu'avec les glandes parathyroïdes. Ces rapports sont importants à connaître non seulement pour éviter de léser ces organes au cours des thyroïdectomies, mais aussi afin d'expliquer leur atteinte au cours des processus tumoraux [32].

#### **III.3.1 Nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent :**

##### ➤ Origine et trajet :

C'est une branche du nerf vague. Le récurrent gauche naît dans le thorax sous la crosse de l'aorte, puis remonte verticalement dans l'angle trachéo-œsophagien, plaqué sur la face antérieure du bord gauche de l'œsophage. Il est accompagné par les ganglions de la chaîne récurrentielle [25]. Passe en arrière et à distance de l'artère thyroïdienne inférieure et du lobe gauche de la thyroïde, pour remonter jusqu'au bord inférieur du muscle constricteur inférieur du pharynx, sous lequel il s'engage pour pénétrer dans le larynx [33].

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

innerve tous les muscles du larynx, sauf le crico-thyroïdien. Il est sensitif pour la muqueuse postérieure du larynx, et présente des anastomoses avec le rameau interne du nerf laryngé supérieur [25]. Les fibres du nerf récurrent sont fragiles, peuvent entraîner une paralysie isolée du crico-aryténoïdien lors des traumatismes modérés, et une paralysie des muscles constricteurs, avec dyspnée et troubles phonatoires en cas de traumatisme sévère (Figure 7).

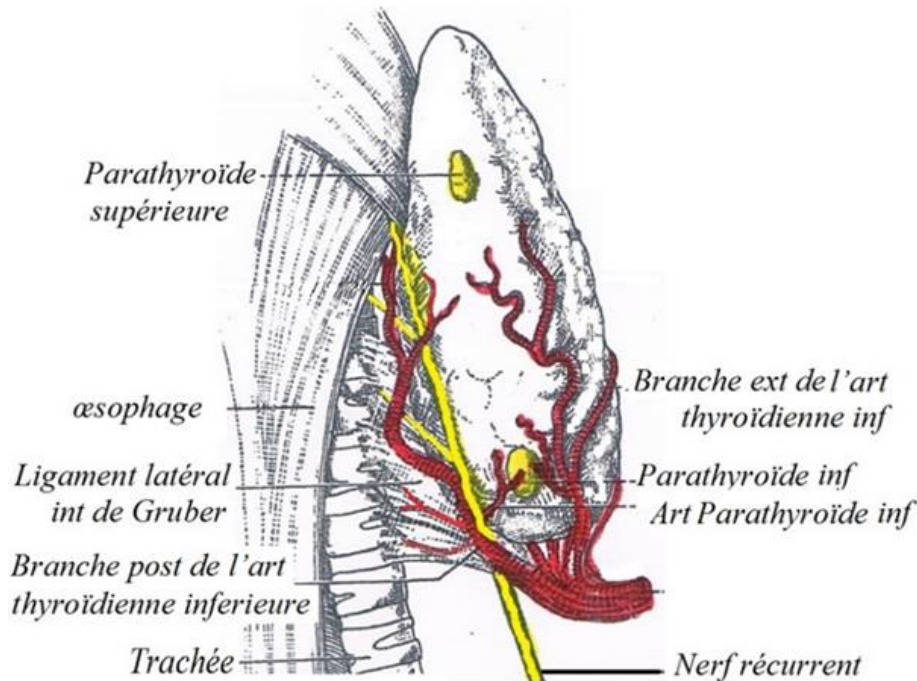


Figure 7: Vue postérieure du lobe droit de la thyroïde [25]

### III.3.1.1 Anomalies et variations anatomiques :

Repérer le nerf récurrent sans exposition complète de son trajet n'est pas suffisant. Ce dernier peut avoir des rapports extrêmement variables avec l'artère thyroïdienne inférieure. Il peut être pré artériel, post-artériel ou s'entremêler entre les branches de l'artère thyroïdienne inférieure. En plus, le nerf récurrent est souvent divisé au niveau de son croisement avec l'artère pour donner des branches à destinée œsophagienne, trachéale ou pharyngienne [34].

Enfin, il peut être non récurrent pour rejoindre directement le larynx sans décrire sa boucle habituelle sous la sous-clavière droite suivant un trajet variable ; soit de bas en haut vers le pôle supérieur de la thyroïde pour pénétrer directement dans le larynx, soit, il gagne le sillon trachéo-œsophagien du pôle inférieur de la thyroïde par un trajet concave en haut au cours duquel il contracte des rapports avec l'artère thyroïdienne inférieure. La non récurrence est une variation

anatomique très rare retrouvée chez 0,3 à 0.8% des personnes à droite et dans moins de 0.004% à gauche [35, 36] (Figure 08).

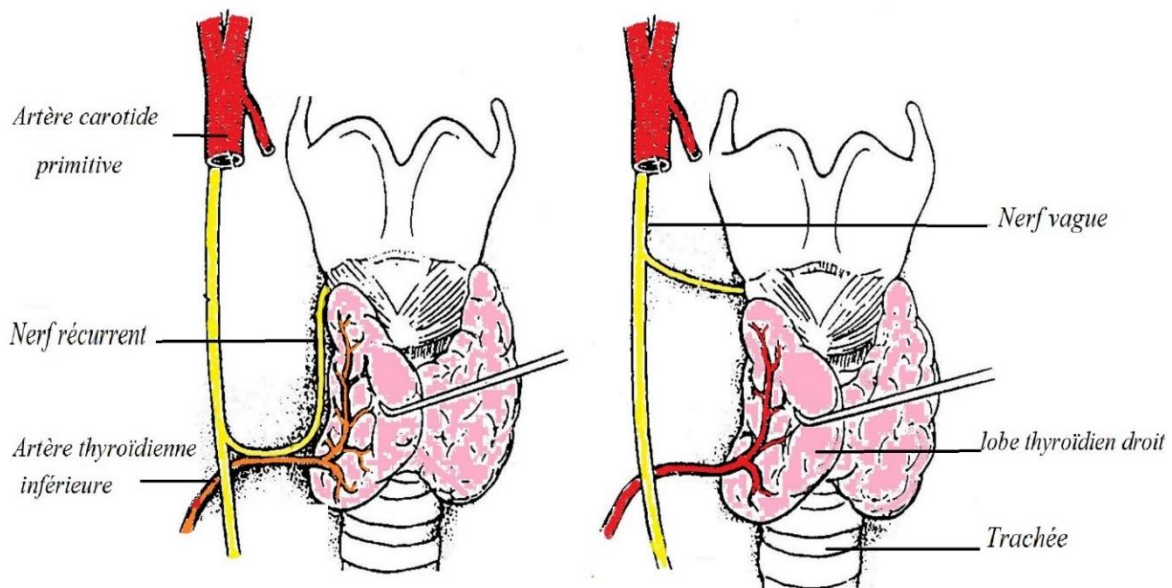


Figure 8 : Variations anatomiques de la non-réccurrence du nerf réccurrent [35]

### III.3.2 Nerf laryngé supérieur :

C'est un nerf mixte, lui aussi originaire du vague, dont il émerge au niveau du creux sous-parotidien postérieur. Il descend obliquement en bas et en avant, le long de la paroi pharyngée jusqu'à la grande corne de l'hyoïde, derrière laquelle il se divise en deux branches [33].

#### III.3.2.1 Nerf laryngé externe :

Descend le long de l'insertion du muscle constricteur inférieur du pharynx, va innerver le crico-thyroïdien, puis perfore la membrane crico-thyroïdienne, pour aller apporter la sensibilité de la muqueuse du ventricule, de la corde et de l'étage sous-glottique.

#### III.3.2.2 Rameau laryngé supérieur proprement dit (ou rameau interne) :

Descend le long de l'artère laryngée supérieure et la suit à travers la membrane thyroïdienne. Il donne la sensibilité de la muqueuse pharyngée, depuis la base de la langue jusqu'au sinus piriforme, ainsi qu'à la muqueuse laryngée sus-glottique.

Si la branche supérieure ou interne n'est, du fait de sa situation haute, qu'exceptionnellement menacée en chirurgie thyroïdienne, la branche inférieure contracte, en revanche, des rapports

étroits avec le pôle supérieur de la thyroïde avec de nombreuses variations anatomiques et risque donc d'être lésée lors de la chirurgie. La blessure de ce nerf provoque un déficit de la tension des cordes vocales et un certain degré d'abduction susceptible de compromettre le chant, la force de la voix et l'émission des sons aigus [33]. (Figure 09)

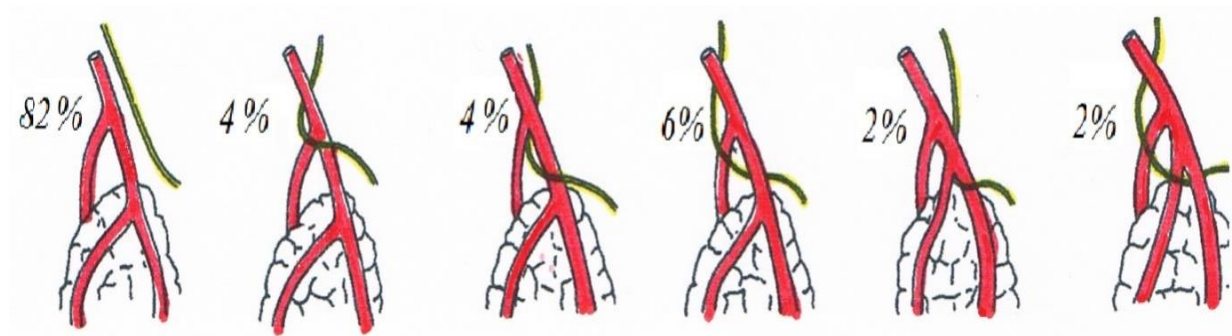


Figure 9: Rapports du nerf laryngé avec l'artère thyroïdienne supérieure [35]

### III.3.3 Rapports avec les parathyroïdes :

Au nombre de 4 ; 2 supérieures et 2 inférieures et de couleur jaune chamois. Elles sont en rapport étroit avec la face postérieure des lobes latéraux (figure 7). Camouflées par une enveloppe graisseuse les parathyroïdes sont contenues dans l'épaisseur du fascia périthyroïdien. Elles peuvent être accolées à la glande, intraglandulaire dans 3 à 4% des cas ou encore isolées. La parathyroïde supérieure est au contact de l'anastomose artérielle rétro lobaire. La parathyroïde inférieure est soit accolée à la face postérieure du pôle inférieur de la thyroïde dans 42 à 93% des cas, plus bas dans la région thymique dans 28 à 41% des cas, ou au voisinage de l'artère thyroïdienne inférieure et en dehors du nerf récurrent.

La glande thyroïde dérive d'une ébauche centrale et d'une paire d'ébauches latérales : les corps ultimobranchiaux. L'ébauche centrale apparaît au début de la troisième semaine de

#### IV. Embryologie et contrôle moléculaire du développement thyroïdien

développement (embryon de 2 cm) sous la forme d'un épaissement endodermique médian sur le plancher pharyngien. Progressivement appendue à une invagination issue de cet épaissement (le canal thyreoglosse qui se résorbera au moins partiellement par la suite), l'ébauche thyroïdienne augmente de volume, devient bilobée et, du fait de l'allongement du cou de l'embryon, semble descendre vers sa position définitive [37].

A la septième semaine, les corps ultimo-branchiaux, issus des quatrième poches pharyngées, viennent au contact des lobes latéraux de l'ébauche centrale avec lesquels ils fusionnent en se détachant du pharynx. Ces ébauches latérales apportent au corps thyroïde des cellules neuro-ectodermiques, originaires des crêtes neurales qui s'éparpillent dans les follicules thyroïdiens en cours de formation et se différencient en cellules claires (cellules C ou parafolliculaires) productrices de calcitonine. La thyroïde a alors sa morphologie définitive mais les cellules qui la composent sont encore des précurseurs indifférenciés des thyrocytes. Les thyrocytes s'organisent en follicules et commencent à exprimer les différents acteurs de la biosynthèse hormonale. La différenciation cellulaire s'achève vers la 11<sup>ème</sup> semaine de développement avec la production des premières hormones thyroïdiennes par le fœtus.[37]

L'organogenèse et l'histogenèse thyroïdiennes sont sous la dépendance de mécanismes moléculaires complexes encore très mal compris. Les découvertes remarquables concernent l'identification des facteurs de transcription spécifiques de la thyroïde (*Thyroid Transcription factors* ou TTF). Initialement isolés sur leur capacité à lier les séquences régulatrices des gènes codant des protéines spécifiques des cellules folliculaires de la thyroïde (comme le gène du récepteur de la *thyroidstimulating hormone* (TSH), les TTF se sont révélés, dans des modèles murins d'inactivation génique (knock-out), des acteurs essentiels de l'organogenèse (migration et développement de l'ébauche thyroïdienne) et de l'histogenèse thyroïdienne (induction et maintien de la différenciation des thyrocytes). Les gènes cibles de facteurs transcriptionnels sont des acteurs impliqués dans la biosynthèse et l'action des hormones thyroïdiennes : thyroglobuline (Tg), thyroperoxydase (TPO), symporteur de l'iodure, pendrine, récepteur de la TSH, désiodase de type II. Ces facteurs transcriptionnels interagissent entre eux pour le contrôle de l'expression génique (synergie ou répression induites par coopération fonctionnelle ou physique sur les séquences régulatrices des gènes cibles, boucles de régulation transcriptionnelle). Des anomalies des gènes codant TTF1, TTF2 et Pax8 ont été rapportées

chez des patients présentant une hypothyroïdie congénitale éventuellement associée à des anomalies du développement de la thyroïde (absence, ectopie, hypoplasie) et d'autres malformations organiques, en rapport avec l'expression et le rôle fonctionnel de ces facteurs dans les tissus extrathyroïdien. Le rôle d'un autre facteur transcriptionnel, Nkx2-5 a été plus récemment souligné par la description d'anomalies géniques chez des patients atteints d'hypothyroïdie congénitale. Globalement, les anomalies de ces différents facteurs transcriptionnels semblent cependant ne représenter qu'une infime fraction des étiologies des hypothyroïdies congénitales dans les études de dépistage systématique [37, 38].

## **V. Histologie de la thyroïde :**

L'unité fonctionnelle de la thyroïde est le follicule thyroïdien, sphère clé 200 à 300 µm de diamètre constituée d'une paroi épithéliale et d'un contenu amorphe, pâteux et jaunâtre à l'état frais : la colloïde. L'épithélium est unistratifié et contient des cellules folliculaires, majoritaires, et des cellules plus claires, dites « parafolliculaires ». Les cellules folliculaires sont encore dites « vésiculaires » ou appelées « thyrocytes ». Le pôle basal des cellules folliculaires repose sur la lame basale du follicule, en contact avec les capillaires, alors que leur pôle apical, recouvert de microvillosités, se projette dans la colloïde. Le noyau est central, d'autant plus basal que la cellule est active. Les autres organites incluent des mitochondries, un réticulum endoplasmique granulaire, des ribosomes, un appareil de Golgi et de nombreuses vésicules d'exocytose et d'endocytose. Les organites sont d'autant plus développés et la colloïde réduite que la glande est hyperactive. Les cellules parafolliculaires représentent moins de 1 % du parenchyme thyroïdien total. Elles sont plaquées contre la lame basale qui limite le follicule thyroïdien, et n'entrent jamais en contact avec la colloïde. Elles sont caractérisées par la présence de grains de sécrétion, visibles en microscopie électronique, contenant la calcitonine [37].

## **VI. Physiologie de la glande thyroïde :**

## VI.1 Hormones thyroïdiennes

### VI.1.1 Biosynthèse

Les hormones thyroïdiennes contrôlent le métabolisme général de l'organisme et sont essentielles au développement du système nerveux central. Elles sont synthétisées de manière stable au cours de la journée, mais sont sécrétées sous la forme d'une prohormone peu active qui est liée aux protéines du sang et qui n'est convertie en forme active qu'à la périphérie.

La glande thyroïde sécrète essentiellement des iodothyronines qui résultent du couplage de deux molécules de tyrosines iodées. Ces composés sont à 90% de la thyroxine ou T<sub>4</sub> (3,5, 3',5' tétraiodothyronine), à 10% de la T<sub>3</sub> (3, 5, 3' triiodothyronine) et pour moins de 1 % de la rT<sub>3</sub> (3, 3,5' triiodothyronine ou reverse T<sub>3</sub>). L'essentiel des actions hormonales thyroïdiennes est tributaire de la T<sub>3</sub> (Figure 10) [39].

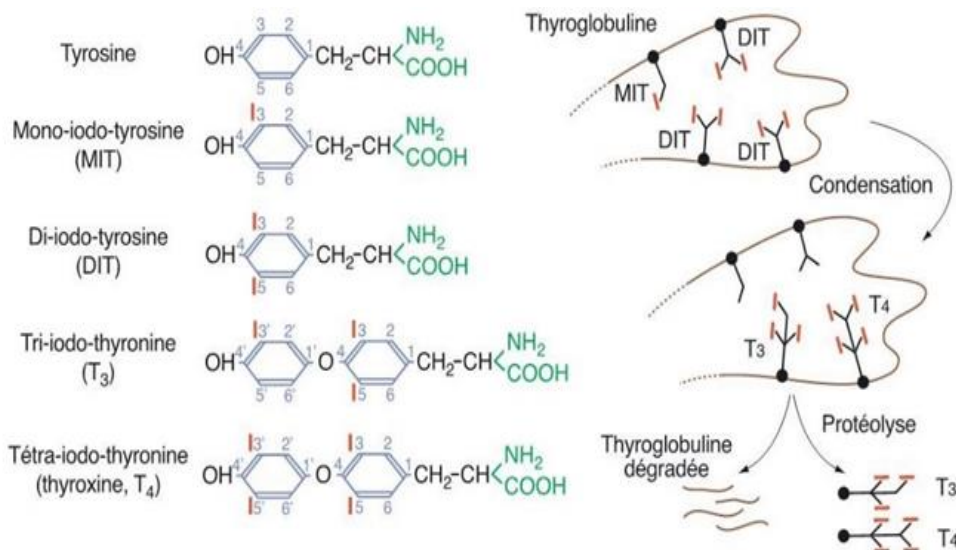


Figure 10: Structure moléculaire des hormones thyroïdiennes [39]

L'iode joue un rôle majeur dans la physiologie thyroïdienne. Pour une absorption journalière moyenne de 400 µg d'iode, 80 µg sont captés par la glande thyroïde à partir d'un pool circulant de 250 à 750 µg. Le pool intrathyroïdien d'iode est de 7500 µg, sous forme d'iodothyronines. Dans les conditions basales, 80 µg d'iode sont libérés chaque jour par la glande thyroïde, dont 75% sous forme d'hormone. Le stock intrathyroïdien d'iode est 100 fois plus élevé que la quantité utilisée chaque jour par la glande, ce qui peut protéger pendant deux mois un individu contre un déficit d'apport en iode.



L'iode est activement transporté dans la glande thyroïde contre un gradient de concentration de 30 fois grâce à un mécanisme actif, ATP dépendant, lié à la  $\text{Na}^+\text{K}^+$  ATPase et stimulé par la TSH et l'AMP cyclique.

À l'intérieur de la cellule thyroïdienne, l'iode est rapidement oxydé en iodure « I ». Puis il est incorporé dans des résidus tyrosine de la thyroglobuline, une protéine de 670 kDa, sous forme de mono-iodo et di-iodo-tyrosine (MIT et DIT). Ces résidus subissent alors une condensation intramoléculaire (couplage) et formation de la T4 (à partir de deux DIT) et de la T3 (à partir de MIT et DIT). Toutes ces réactions sont catalysées par la peroxydase, un complexe enzymatique contenu dans la membrane plasmique luminale du follicule et qui utilise l'eau oxygénée ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) comme agent oxydant. Les antithyroïdiens (méchimazole et propylthiouracile) bloquent la

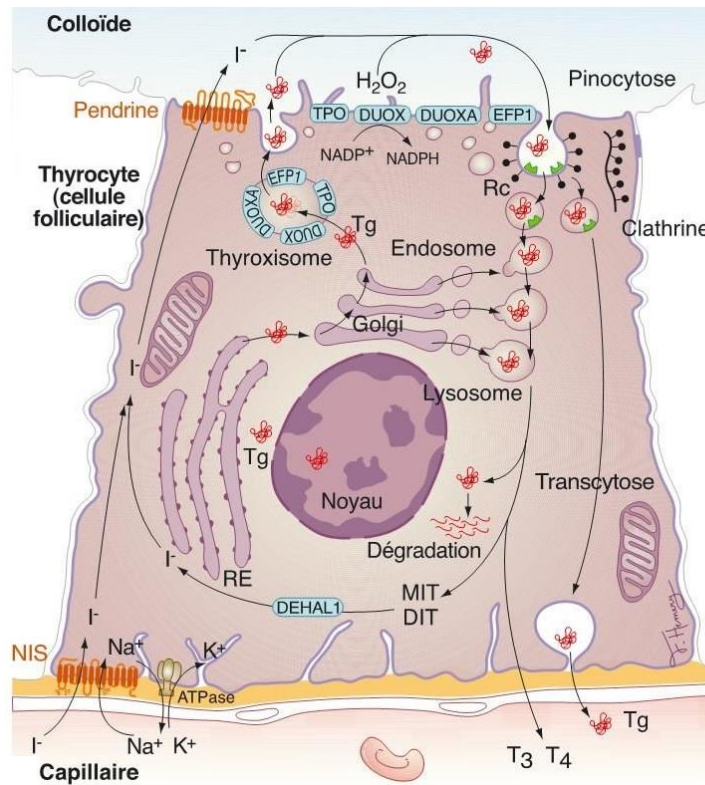


Figure 11: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

synthèse de T3 et T4 en inhibant cette peroxydase (Figure 11). La thyroglobuline iodée est stockée dans le lumen du follicule (colloïde) et doit être recaptée par les cellules folliculaires pour y être protéolysée dans les lysosomes et libérer ainsi les T3 et T4. Cette protéolyse libère aussi les molécules de MIT et DIT : elles sont alors désiodées et l'iode est récupéré. Normalement, la thyroglobuline passe peu dans le sang (5 à 35 ng/ml) La mesure de sa présence sanguine est utilisée comme marqueur dans la surveillance des cancers thyroïdiens [39].

### **VI.1.2 Métabolisme**

La T4 représente l'essentiel de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La plus grande partie de la T3, et toute la rT3 en proviennent. La T4 sert ainsi de prohormone et de forme de stockage, et la conversion de T4 en T3 se fait essentiellement dans les tissus très vascularisés comme le foie et les reins. T3 et T4 circulent dans le sang presque entièrement liés aux protéines. 75 % de T3 et T4 sont liés à la TBG (*Thyronine Binding Protein*) une  $\alpha$ -globuline de 63 kDa synthétisée dans le foie. Le reste est lié à l'albumine et à une pré-albumine liant la thyroxine (*TBPA*). La TBG et les autres protéines ont un double rôle ; elles maintiennent d'une part un important réservoir circulant de T4 et empêchent d'autre part la perte urinaire des petites molécules que sont les hormones thyroïdiennes. Les fractions libres représentent une proportion minimale (0,03% pour la T4 et 0,3 % pour la T3) mais essentielle, puisqu'elles seules sont actives sur les tissus cibles, l'hypophyse comprise.

La transformation de T4 en T3 est d'une importance majeure, car la T3 est l'hormone douée de la plus grande activité biologique. rT3 n'a pratiquement aucun effet. Le rapport entre les composés tri-iodés est réglé par les activités de désiodation en 5' (qui donne de la T3 active) et en 5 qui donne de la rT3 inactive) Cette activité de désiodation en T3 mais non celle en rT3, diminue au cours de la gestation, du jeun, des affections hépatiques et rénales, ou sous l'effet de médicaments comme les  $\beta$ -bloquants. La possibilité d'une action biologique propre de T4 reste discutée de nos jours [39].

### **VI.2 Contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes**

L'activité de la thyroïde est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 12). La TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) stimule toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes, depuis la captation de l'iode jusqu'à la libération de T3 et T4. Une stimulation continue par la TSH conduit à une hypertrophie et une hyperplasie folliculaire avec formation d'un goitre très vascularisé.

On connaît en clinique une série de mutations activatrices du récepteur de la TSH conduisant à l'apparition d'adénomes hyperfonctionnels. Les effets trophiques de la TSH impliquent aussi la production locale d'IGF et d'EGF.

La mise en œuvre de l'action de la TSH est soumise à un rétrocontrôle négatif strict : les formes libres de T3 et T4 diminuent la sécrétion hypophysaire de TSH ; inversement, la TSH est augmentée si la concentration circulante de T3 et T4 diminue (figure 12).

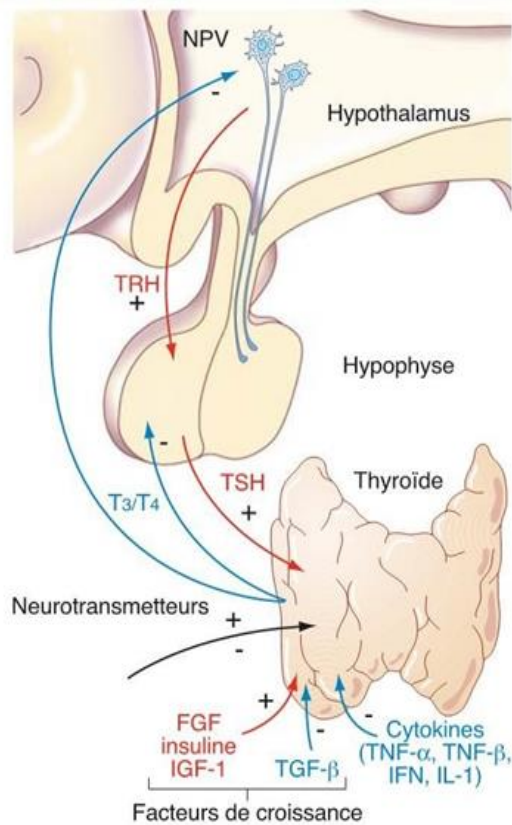


Figure 12: Contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes [31]

La production d'hormones thyroïdiennes dépend aussi de la quantité d'iode apportée par l'alimentation. Dans les conditions habituelles d'apport d'iode, la production d'hormone est proportionnelle à son absorption. Si elle dépasse 2 mg/ j, la synthèse hormonale est stoppée, aboutissant même dans certains cas à un tableau d'hypothyroïdie. Cette autorégulation est connue sous le nom d'effet *Wolf-Chaikoff*. La glande thyroïde possède aussi des récepteurs pour l'adrénaline, l'acétylcholine, le VIP, l'EGF, les prostaglandines, mais leur influence exacte n'est pas connue [39].

### VI.3 Action des hormones thyroïdiennes

#### VI.3.1 Action sur l'organisme

In vivo, les hormones thyroïdiennes augmentent la production de chaleur et la consommation en oxygène (quantifiée par la mesure classique du métabolisme de base). La consommation en oxygène de base, de l'ordre de 250 ml/min à l'état normal, passe à 400 ml/min chez l'hyperthyroïdien et à 150 ml/min chez l'hypothyroïdien.

Comme la plus grande partie de l'oxygène est utilisée par les mitochondries, l'hypothèse d'une action mitochondriale primaire des hormones thyroïdiennes a été longtemps privilégiée. Actuellement, on tend à admettre que l'augmentation de la consommation d'oxygène provient d'une activité augmentée de la  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ , enzyme qui peut, à elle seule, utiliser de 60 à 80% de l'énergie cellulaire. L'*ouabaine*, un inhibiteur de cette enzyme, bloque la plus grande partie de l'action des hormones thyroïdiennes sur la respiration cellulaire.

Parallèlement à ces effets sur la consommation d'oxygène, les hormones thyroïdiennes augmentent la fonction cardiaque avec arythmie possible au cours des hyperthyroïdies ; elles agissent de plus en synergie avec l'adrénaline et le glucagon sur les voies de la glycolyse, de la gluconéogenèse, de la lipolyse et du catabolisme protéique. Elles augmentent l'utilisation du cholestérol (réduisant alors de la cholestérolémie). Dans ces interactions, la synergie des hormones thyroïdiennes avec le système nerveux sympathique est remarquable puisqu'elle entraîne des effets identiques sur les fonctions du cœur, du muscle squelettique, du système nerveux central y compris la thermogenèse, etc. Il est intéressant de noter que les  $\beta$ -bloquants atténuent de nombreux effets des hormones thyroïdiennes. Néanmoins, la relation exacte entre le système adrénergique et la fonction thyroïdienne reste encore inexplicée à ce jour [39].

### **VI.3.2 Effets sur la croissance et le développement**

Chez l'homme, les hormones thyroïdiennes stimulent l'ossification et la croissance linéaire des os, mais seulement après la naissance. Elles influencent aussi le développement de la peau et des phanères. Elles modifient le tissu sous-cutané en inhibant la synthèse des mucopolysaccharides et de la fibronectine.

Les hormones thyroïdiennes possèdent une action sur le système nerveux central. Un déficit en hormones thyroïdiennes pendant la vie utérine entraîne un retard de croissance du cortex et du cervelet, avec diminution de la myélinisation et de la prolifération des axones et des dendrites, et conduisant à une arriération mentale si le déficit n'est pas reconnu et traité à la naissance. À l'inverse, l'administration d'hormones thyroïdiennes augmente la vigilance et modifie l'état émotionnel ; elle accélère les réflexes nerveux périphériques [39].

## **VII. Génétique des cancers thyroïdiens**

### **VII.1 La génétique et les cancers différenciés**

Les cancers papillaires sont fortement associés aux réarrangements RET/PTC (*Rearrangement during Transfection Gene /Papillary Thyroid Carcinoma*) qui représentent 20% des anomalies

dans les CPT, et aux mutations du gène B-RAF (*Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma B1*), alors que les tumeurs folliculaires présentent, pour partie, des anomalies dans les gènes RAS ou PPAR $\gamma$ /PAX8 (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor/ Paired Box 8*).

### VII.1.1 Génétique des carcinomes papillaires

#### ➤ Les anomalies moléculaires de la voie MEK-ERK

Des anomalies moléculaires conduisant à une activation constitutive de la voie MEK-ERK sont identifiables dans près de 70% des CPT, les principales altérations génétiques identifiées sont :

- Les réarrangements chromosomiques de type RET/PTC : Les réarrangements du récepteur de la tyrosine kinase (RET et TRK pour *Transforming Tyrosine Kinase Protein*) constituent l'anomalie principale rencontrée dans les cancers papillaires de la thyroïde. Ils sont plus fréquents chez les sujets jeunes, en particulier après des irradiations thérapeutiques ou accidentelles sans présenter pour autant la moindre spécificité. Cette relation s'explique cependant assez bien en raison d'une cassure double-brin de l'ADN à l'origine d'un réarrangement RET/PTC.

Il existe plusieurs modalités de réarrangements RET/PTC par fusion du domaine de la tyrosine kinase (en 10q11-2) avec la séquence 5' terminale des différents gènes [40].

- Réarrangement chromosomique RET/PTC1 Les modèles murins ont montré de façon constante que le réarrangement RET/PTC était un événement précoce, capable d'initier la carcinogenèse thyroïdienne. Tous les modèles conçus, exprimant RET/PTC1 sous contrôle du promoteur de la thyroglobuline, conduisent à l'apparition de CPT. Néanmoins, leur potentiel invasif est faible, ce qui suggère que la survenue d'autres événements est nécessaire pour permettre la progression tumorale, comme la perte du gène suppresseur de tumeurs p53 [40].

- Réarrangement chromosomique RET/PTC3 RET/PCT3 prédomine dans les CPT de forme solide, avec des métastases ganglionnaires, sans métastases à distance et les cancers à «Tall cells» assez évolutifs [41].

#### ➤ Les mutations ponctuelles activatrices de l'oncogène RAS : H-RAS, N-RAS ou K-RAS

RAS (Rat Sarcoma). Les mutations ponctuelles activatrices de RAS affectent, le plus souvent, les codons 12, 13 et 61 des 3 gènes RAS. Les mutations du codon 61 des gènes H-RAS (Harvey Sarcoma Virus) et N-RAS (*Neuroblastoma Human Cells*) sont les plus fréquentes dans les CPT. Ces mutations sont plus fréquentes parmi les CPT de variante vésiculaire [42].

➤ Les mutations activatrices de l'oncogène B-RAF : La mutation de l'oncogène B-RAF pour *Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma* est plus fréquemment identifiée au sein de CPT de forme classique (60% en moyenne) ou à cellules hautes (77%) et moins fréquemment au sein des CPT de forme vésiculaire (12%). B-RAF est une sérine thréonine kinase activé par RAS, est responsable de l'activation de la protéine kinase MEK (*Kinase, Mitogène Activated Protein*). La mutation identifiée de façon quasi exclusive résulte de la substitution au niveau du résidu 600 (mutation BRAFV600E) rendant la kinase constitutivement active [41].

- Les réarrangements chromosomiques impliquant le gène NTRK1 Aussi appelés réarrangement TRK (<2-5%) sont plus rares. Ils sont rencontrés dans environ 10 % des tumeurs papillaires. Ils impliquent également une brisure double brin [41]. Ils résultent d'une fusion du domaine de la tyrosine kinase situé en 1q22, avec la séquence 5' terminale du gène TFG (*Transforming Growth Factor*) sur le chromosome 3 [14].

De nouvelles anomalies moléculaires somatiques ont été identifiées au sein de CPT radio-induits : des réarrangements entre le gène ETV6 (E- twenty six Transcription Factor Variant 6) et le gène NTRK3 (Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor type 3) d'une part et entre le gène AGK pour Acyl-Glycerol Kinase et B-RAF d'autre part, conduisant à une activation incontrôlée de la voie MAPK. Les réarrangements NTRK3-ETV6 étaient identifiés au sein de CPT de variante vésiculaire [42].

Une mutation activatrice du récepteur de la TSH classiquement identifiée au sein des adénomes toxiques de la thyroïde, a été récemment mise en évidence dans des CPT de variante vésiculaire, dont un était survenu chez un patient exposé dans l'enfance à l'irradiation de l'accident de Tchernobyl [43].

- Enfin, des réarrangements de l'ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) ont été décrits dans des CPT survenus chez des patients ayant survécu aux bombes atomiques, essentiellement dans les CPT de forme trabéculaire/solide [44].

### **VII.1.2 Génétique des cancers vésiculaires :**

Les gènes PAX8 et PPAR $\gamma$  codent tous les deux pour des facteurs de transcriptions qui jouent un rôle important dans la régulation de l'expression de plusieurs gènes spécifiques de la thyroïde [90]. Le réarrangement de PAX8/PPAR $\gamma$  résulte d'une translocation t (2 ; 3) (q13 ; p25), a été caractérisé dans les cancers folliculaires. Cette translocation est présente dans environ 30 - 40% des cas. Ce type de réarrangement n'est pas plus spécifique du carcinome

vésiculaire puisque retrouvé dans les adénomes et quelques carcinomes papillaires de forme vésiculaire [45].

### **Facteurs de risque du cancer de la thyroïde**

Les principaux facteurs de risque de carcinomes thyroïdiens suspectés sont :

- Les antécédents d'irradiation cervicale durant l'enfance ;
- Les antécédents familiaux, personnels de maladie thyroïdienne ;
- Les facteurs hormonaux et de reproduction ;
- L'apport iodé et d'autres facteurs liés à l'alimentation.

Très rarement, ils sont dus à une prédisposition génétique et nécessitent dans ces cas une prise en charge particulière.

Seules les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance ont une responsabilité clairement établie dans la survenue d'un cancer de la thyroïde. Les cancers thyroïdiens des enfants des républiques de l'ex Union Soviétique (Ukraine et Biélorussie) survenus suite à l'accident de Tchernobyl en sont une illustration dramatique.

#### **VIII.1 L'irradiation**

L'irradiation de la thyroïde pendant l'enfance, soit lors d'une irradiation externe effectuée pour traiter une autre maladie, soit lors d'une contamination par l'iode radioactif.

##### **VIII.1.1 Radiations ionisantes**

L'association entre l'exposition aux rayons X et l'incidence du cancer différencié de la thyroïde a été mise en évidence dès 1950 par Duffy et Fitzgerald [46] qui avaient retrouvé des antécédents de radiothérapie chez neuf des 28 enfants chez lesquels ils avaient diagnostiqué un carcinome thyroïdien. Ces enfants avaient entre 4 et 18 mois lors de la radiothérapie. Cette association a été confirmée par la suite dans un grand nombre d'études qui ont démontré par ailleurs que seuls les enfants de moins de 15 ans sont sensibles à l'action cancérogène des radiations sur la thyroïde. Chez ces enfants le risque est d'autant plus grand que la dose d'irradiation a été plus forte. Ce risque n'est pas démontré pour des doses d'irradiation inférieures à 100mGy, ce qui correspond à une irradiation de la thyroïde supérieure à celle provoquée par des examens radiologiques ou scintigraphies [46].

### **VIII.1.2 Irradiation externe à débit élevé**

Une analyse conjointe publiée en 1995 portant sur des études de cohorte incluant les survivants des bombardements nucléaires d'Hiroshima et Nagasaki et des études de cohorte de patients traités par radiothérapie a conduit au consensus suivant : une dose de 1 Gy délivrée dans l'enfance par des rayons X ou gamma à débit élevé augmente d'un facteur 8 le risque de cancer de la thyroïde. Les principales études publiées après cette méta-analyse concluent à des risques relatifs similaires [47]. Elles ont conclu aussi :

- Qu'il existe une latence d'environ 10 ans entre l'irradiation et l'apparition de cancer.
- Que le nombre de cas en excès chaque année continuait à croître durant au moins 40 ans après l'irradiation. [10, 14]. Même si le facteur multiplicatif de risque commençait à décroître 15 ans après l'irradiation.

Les risques relatifs et absolus de cancer différencié de la thyroïde sont beaucoup plus élevés lorsque l'exposition aux rayonnements ionisants survient durant l'enfance. La relation entre la dose de rayonnements ionisants reçue sur la thyroïde durant l'enfance et le risque relatif de cancer thyroïdien est linéaire entre 100 mSv et plusieurs Sv. [15]. A ce jour, aucune étude n'a pu montrer l'augmentation de risque de cancer de la thyroïde pour des irradiations survenues à l'âge de 45 ans ou plus [47, 48].

### **VIII.1.3 Irradiation externe à faible débit**

Il est très difficile de mettre en évidence un excès de cancer thyroïdien après examens radiologiques répétés. En effet, pour le prouver, il faudrait effectuer des études de cohorte de très grande taille vu que l'excès de risque attendu est faible et le cancer de la thyroïde est considéré comme rare dans la population générale. A ce jour, aucune étude n'a porté spécifiquement sur le risque de cancer de la thyroïde après examens radiologiques répétés dans l'enfance.

### **VIII.1.4 L'iode 131 à visée diagnostique ou thérapeutique**

Deux études qui ont porté respectivement sur près de 10 000 sujets traités par iode 131 pour hyperthyroïdie et de 35 000 sujets ayant reçu de l'iode 131 à visée diagnostique ont montré que l'administration d'iode 131 chez l'adulte, conduisant à des doses de l'ordre de 100 Gy et de 0,5 Gy respectivement, n'augmente pas le risque de cancer de la thyroïde[49].



## **VIII.2 Autres facteurs de risque**

Certains facteurs, autres que les radiations ionisantes, ont été évoqués comme causes possibles du cancer de la thyroïde. Aucun d'entre eux ne possède un effet clairement établi dans les cancers thyroïdiens. Cette situation est liée à la rareté des cancers de la thyroïde, au caractère latent de ces cancers et au faible nombre d'études épidémiologiques [50].

### **VIII.2.1 Antécédents familiaux**

Les formes familiales de cancers sont bien décrites pour les formes médullaires du cancer de la thyroïde, dans le cadre du syndrome de néoplasme endocrine multiple (NEM). 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. Le mode de transmission est autosomique dominant avec pénétrance variable. Les sujets atteints du syndrome de Gardner ou polypose colique ont un risque 5 à 10 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[51]).

### **VIII.2.2 Antécédents de pathologie thyroïdienne bénigne**

La présence d'un goitre ou de nodules thyroïdiens est très fortement associée au risque de cancer thyroïdien dans de nombreuses études. Plusieurs sources de biais peuvent être évoquées pour expliquer les relations observées. Cependant, la force de l'association, la cohérence des résultats entre les études, et la persistance des risques de cancer pour des pathologies survenues de nombreuses années auparavant, renforcent l'idée que les adénomes thyroïdiens, les nodules ou le goitre sont effectivement associés à un risque accru de cancer de la thyroïde [52].

### **VIII.2.3 Goitre endémique et apport iodé :**

Depuis que certains travaux ont suggéré que la mortalité par cancer de la thyroïde diminue dans des zones d'endémie goitreuse après supplémentation en iode, il est souvent considéré que le goitre est un facteur de risque de ces cancers. Toutefois, cette diminution de la mortalité est difficile à interpréter, d'autant que la supplémentation iodée, peut s'intégrer dans des pratiques médicales qui permettraient un diagnostic plus précoce de cancer thyroïdien. Des études de type cas-témoins ont aussi montré que le risque de cancer de la thyroïde augmente avec la durée de

résidence en zone d'endémie goitreuse, mais les risques relatifs sont en général inférieurs à 2 pour des durées de résidence supérieures à 20 ans, et sont souvent non significatifs.

La carence en iode pourrait entraîner un risque accru de cancers vésiculaires (folliculaires), alors que le risque de cancer papillaire pourrait être augmenté dans les zones riches en iode. Ainsi, la supplémentation en iodique dans les zones de goitre endémique semble favoriser l'apparition de cancers papillaires de la thyroïde, au détriment des formes vésiculaires.

En Algérie, des travaux ont permis d'établir des zones d'endémies goitreuses avec une relation étroite avec des carences en iodes, ces zones se situent essentiellement dans des zones montagneuses du centre et de l'est du pays (Bejaia, Bouira, Blida, Jijel, Sétif et Tizi-Ouzou) ainsi que dans l'ouest du pays (région de Tlemcen). Des programmes de suppléments en iodes élaborés par l'OMS introduits dès 1967 et suivi en 1990 par des campagnes de prophylaxie iodée par l'utilisation généralisée du sel iodé ont permis la disparition progressive du goitre endémique. Cependant et même si elle est fortement suggérée, aucune relation entre goitre endémique et survenue de cancer différenciés n'a pu être retrouvée [53].

#### **VIII.2.4 Facteurs hormonaux et reproduction**

Les facteurs hormonaux chez la femme sont suspectés depuis longtemps de jouer un rôle dans le cancer de la thyroïde, du fait de l'incidence plus élevée de ce cancer chez la femme que chez l'homme. Le risque de cancer de la thyroïde pourrait augmenter avec le nombre d'enfants (avec des risques relatifs inférieurs à 1,5 pour des femmes ayant quatre enfants ou plus par rapport aux nullipares), l'allaitement a aussi été mis en cause, et pourrait jouer un rôle propre dans l'augmentation transitoire du risque de cancer thyroïdien [54, 55].

#### **VIII.2.5 Polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne**

D'autres facteurs de risque de cancer de la thyroïde sont incriminés, comme les pesticides, les organochlorés, mais il n'existe aucune preuve formelle. On soupçonne également de nombreux polluants présents dans l'environnement de jouer un rôle essentiel dans l'apparition de tumeurs thyroïdiennes. De nombreux composés chimiques pourraient également affecter la cancérogénèse thyroïdienne. De même, les habitants des zones volcaniques auraient plus de risques de développer des cancers thyroïdiens à cause du taux élevé des métaux lourds retrouvés dans ces zones [54, 55].

## **IX. Anatomopathologie des tumeurs thyroïdiennes**

En plus du carcinome papillaire (CPT), certains concepts diagnostiques ont été bien précisés dans la classification anatomopathologique de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) des tumeurs endocrines, dans son édition, de 2004 [56], en particulier pour les carcinomes de souche vésiculaire peu différenciés. 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.

### **IX.1 Carcinome papillaire :**

La définition de l'OMS précise que le carcinome papillaire est une tumeur épithéliale maligne de souche vésiculaire caractérisée par des aspects nucléaires distinctifs.

Macroscopiquement, les carcinomes papillaires sont d'aspects variés et mesurent de moins d'un millimètre à plusieurs centimètres ; ils sont unis ou plurifocaux. Ils sont fréquemment fermes, d'aspect granuleux, blanc grisâtre, ou chamois pour les formes oxyphiles (aussi appelées oncocytaires), mal limités. Des remaniements kystiques, des calcifications et des secteurs d'ossification peuvent être observés [57]. La nécrose est rare et doit faire rechercher en particulier une composante peu différenciée ou indifférenciée [57].

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, apparaissent fendus en « grains de café » et s'empilent en tuiles de toit (figure 13) ; ils

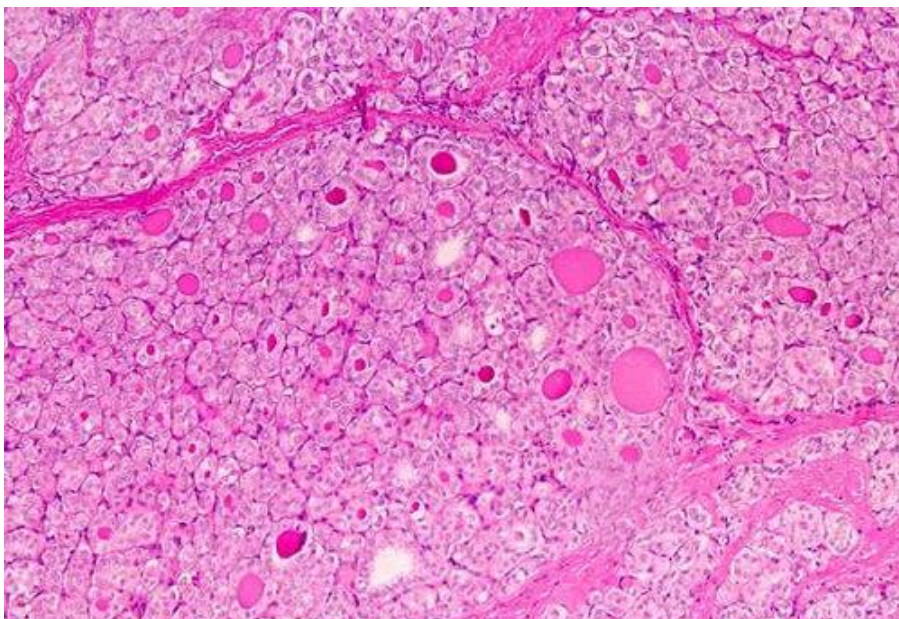


Figure 13: Aspect microscopique du carcinome papillaire [57]

sont augmentés de volume, arrondis, ovalaires ou allongés. Souvent vitreux en leur centre, ils sont dits en « verre dépoli » [56].

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. Les mitoses sont rares ou absentes. Le stroma fibreux est souvent abondant. La présence de petites calcifications feuilletées stromales est inconstante [57].

Différentes formes ou variantes histologiques de carcinome papillaire sont décrites :

### **IX.2 La variante folliculaire encapsulée du cancer papillaire de la thyroïde :**

Cette variante est responsable avec les microcarcinomes papillaires de l'augmentation de l'incidence des carcinomes thyroïdiens ces dernières années avec une mortalité qui reste stable, suggérant un phénomène de sur-diagnostic des cancers sans impact sur la survie [58-60].

La reproductibilité de ce diagnostic est limitée entre pathologistes car le diagnostic de malignité se base uniquement sur l'aspect des noyaux. Ces cas sont classés parfois comme « adénome atypique » ou « tumeur bien différenciée à potentiel de malignité incertain ». Pour cette raison, la proportion exacte de CPTVFE (NIFTP) reste difficile à déterminer (environ 20% des cancers thyroïdiens papillaires [61].

En l'absence d'infiltration de la capsule ou d'angio-invasion cette lésion est presque toujours indolente à très faible risque de métastases locorégionales ou à distance [62]. Le diagnostic de tumeur folliculaire non invasive avec noyaux de carcinome papillaire (NIFTP), entité de la nouvelle classification histologique OMS à paraître en 2017, est alors à retenir. Pour porter le diagnostic de NIFTP, un examen microscopique de la totalité de la capsule lésionnelle est nécessaire afin d'éliminer toute infiltration capsulaire et/ou angio-invasion [60, 62].

Les rares cas qui ont développé des métastases à distance présentaient une angio-invasion le plus souvent importante [63, 64] ou montraient d'autres facteurs de mauvais pronostic tels qu'une activité mitotique élevée ou de la nécrose tumorale [65]. Le diagnostic de CPTVFE est alors à retenir. Cette variante a un comportement et un profil biologique très similaires aux tumeurs folliculaires (mutation du gène RAS plutôt que BRAF V600E ou RET/PTC et dissémination hématogène plutôt que ganglionnaires).

Ainsi, si la lésion est encapsulée et sans invasion le pronostic est excellent, à tel point qu'il est proposé de changer le nom de cette lésion, de « carcinome » en « tumeur » (NIFTP) [66]. Par contre on garde le nom « carcinome » pour le CPTVFE avec invasion [61].

En revanche, la variante folliculaire infiltrante du CPT, tumeur partiellement encapsulée ou non encapsulée infiltrant le parenchyme thyroïdien de voisinage, ressemble à un type classique de CPT en termes de risque accru de métastases ganglionnaires et en termes de profil moléculaire et génétique [64, 65].

### **IX.3 Des variantes plus agressives que le CPT classique**

#### **IX.3.1 La variante à cellules hautes de CPT**

C'est une variante rare (8-18% des CPT) potentiellement agressive, caractérisée par une prédominance (plus de 50%) de cellules tumorales dont la hauteur est de 2-3 fois leur largeur, qui garde les caractéristiques nucléaires de CPT classique, et qui est associée souvent à une mutation du gène BRAF V600E. Cette variante est associée à un risque accru de récurrence et à une survie plus courte en comparaison au CPT classique [67-69].

Ce sous-type est très représenté dans les carcinomes réfractaires à l'iode [70].

Classiquement, il faut plus de 50% de la surface à cellules hautes pour classer la lésion comme telle. Ce pourcentage a été modifié à 30% pour l'édition OMS 2017 (publication soumise). Mais il faut signaler la présence d'une composante de ce type même minoritaire, car celle-ci peut influencer le pronostic [71].

#### **IX.3.2 La variante sclérosante diffuse du CPT**

C'est une variante très rare (3% des CPT), souvent observée chez les patients jeunes (<30 ans au moment du diagnostic) qui se caractérise par l'envahissement d'au moins la totalité d'un lobe voire la totalité de la thyroïde, une importante angio-invasion lymphatique, des calcosphérites disséminées, un contexte de thyroïdite lymphocytaire de type Hashimoto, une sclérose diffuse et une métaplasie malpighienne [72, 73].

Il existe des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic initial dans quasiment tous les cas des métastases à distance (surtout pulmonaires) dans 10 à 15 % des cas. Le pronostic reste bon malgré tout, compte tenu de l'âge jeune et de la captation élevée de l'iode [131].

### **IX.3.3 La variante à cellules cylindriques « *Columnar cell* »**

C'est une variante très rare, constituée de cellules cylindriques allongées caractérisées par une stratification nucléaire importante. Les caractéristiques nucléaires du CPT classique peuvent être absentes. Cette variante peut être confondue avec des métastases d'un carcinome de l'endomètre ou d'un adénocarcinome du côlon exigeant habituellement un immunomarquage par un anticorps anti-thyroglobuline. Cette variante semble avoir une évolution clinique plus agressive, en particulier lors de la présentation à un stade avancé [74].

### **IX.3.4 La variante à cellules en « clous de tapissier » (*With prominent hobnail features*)**

C'est une forme très rare, agressive, avec un risque élevé de métastases viscérales ou osseuses et une survie plus courte. Cette variante est caractérisée par une prédominance (plus de 30%) des cellules tumorales qui ont un aspect de « clou de tapissier ». Les mitoses peuvent être fréquentes. La mutation BRAF V600E est souvent présente [75].

### **IX.3.5 La variante solide du cancer papillaire de la thyroïde**

C'est une variante rare (1-3% des CPT), plus fréquente dans les tumeurs pédiatriques. Elle est une variante caractérisée par une architecture solide sur plus de 50% de la surface classiquement. Ce pourcentage a été modifié à 100 % pour l'édition OMS 2017. Les cellules présentent les caractéristiques nucléaires du CPT de type classique. Cette variante est observée dans plus de 30% des cancers papillaires de la thyroïde développés chez les enfants après l'accident de Tchernobyl [11, 75]. Les métastases pulmonaires sont plus fréquentes par rapport au type classique et la mortalité est légèrement plus élevée chez l'adulte par contre le pronostic reste bon chez les jeunes patients [70, 76]. Il est important de distinguer cette variante du carcinome peu différencié (aspect de noyaux de type CPT, nécrose et mitoses à chercher). A noter que cette forme est plus agressive chez l'adulte mais la survie est identique chez le sujet jeune selon OMS 2017.

### **IX.3.6 La variante oncocytaire :**

Cette variante est composée de cellules de papilles bordées de cellules oxyphiles (oncocytaires) présentant les caractéristiques nucléaires de CPT[77]. L'aspect oncocytaire est lié à l'accumulation de mitochondries en raison d'une mutation des gènes mitochondriaux ou d'une anomalie sur l'ADN cellulaire qui code pour des enzymes mitochondriales. Par définition, plus de 75% de cellules oncocytaires doivent être observées.

### **IX.3.7 La variante « Warthin-like »**

C'est une variante rare, d'architecture papillaire, constituée de cellules oxyphiles avec un abondant stroma lymphocytaire rappelant la tumeur de Warthin des glandes salivaires [70].

### **IX.3.8 La variante morulaire :**

C'est une forme très rare présentant un phénotype distinct à type de morules. Il est très important de reconnaître cette variante car elle est fréquemment associée à la polypose adénomateuse familiale (PAF) liée à une mutation germinale du gène APC. Une PAF sera identifiée chez environ 40% des patients atteints de ce type de PTC surtout si la tumeur est multifocale [78].

## **IX.4 Carcinome folliculaire de la thyroïde**

Le carcinome folliculaire de la thyroïde (CFT) est une tumeur à différenciation folliculaire sans noyaux de type papillaire avec infiltration capsulaire et/ou angio-invasion (forme encapsulée) ou invasion du parenchyme thyroïdien (forme invasive non encapsulée). L'architecture peut être polymorphe. L'activité mitotique n'est pas un signe de malignité, mais peut être un facteur de pronostic. Le diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence d'une invasion vasculaire. (Figure : 14)

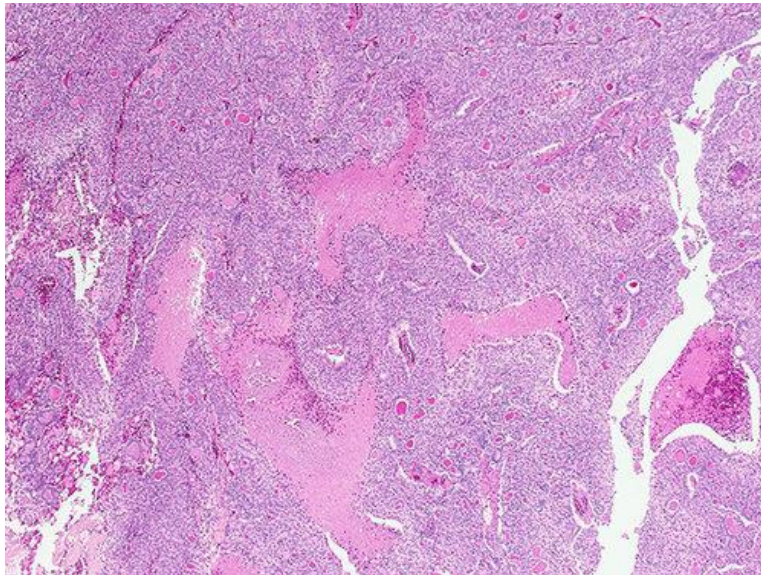


Figure 14: Vue microscopique du carcinome folliculaire [57]

Selon la classification de l'OMS 2004, le CFT est divisé en deux catégories selon le degré de l'invasion capsulaire : encapsulé à invasion minimale et largement invasif

Actuellement, il est estimé que le degré d'invasion vasculaire est un facteur pronostique important. Les lésions encapsulées avec une infiltration capsulaire minimale (indépendamment

de leur taille) sont des lésions de pronostic excellent ; en revanche, s'il existe une invasion vasculaire importante le risque de récurrence ou de métastase à distance est très élevé [66, 79, 80].

Donc il faut distinguer plutôt les lésions avec angio-invasion des lésions sans angio-invasion. Le terme de carcinome « à invasion minimale » doit être réservé aux carcinomes encapsulés avec invasion limitée à la capsule de la lésion sans angio-invasion. A noter que le CFT a été divisé en 3 sous types dans la classification de l'OMS 2017 :

CFT à invasion minimale (uniquement capsulaire), CFT encapsulé avec angio invasion et CFT largement invasif. Contrairement aux CPT de type classique, l'invasion vasculaire des FTC concerne les vaisseaux sanguins plutôt que les vaisseaux lymphatiques donc les métastases touchent plutôt les poumons, les os, et moins souvent le cerveau, ceci même s'il s'agit de tumeurs de petite taille.

### **IX.5 Carcinome folliculaire à cellules oncocytaires (cellules de *Hürtle*)**

L'aspect oncocyttaire est lié à l'accumulation de mitochondries en raison d'une mutation des gènes mitochondriaux ou d'une anomalie sur l'ADN cellulaire qui code pour des enzymes mitochondriales. Par définition, plus de 75% de cellules oncocytaires doivent être observées.

Cette forme était considérée par l'OMS 2004 comme une variante de FTC. Elle a été redéfinie comme une entité à part dans l'édition OMS 2017. Il existe cependant des différences dans le comportement biologique (moins d'avidité à l'Iode 131) et dans le comportement évolutif (plus de risque de métastases ganglionnaires et un risque de mortalité plus élevé [81, 82]).

### **IX.6 Carcinome peu différencié (CPD)**

La définition la plus utilisée actuellement des CPD repose sur la proposition de Turin publiée en 2007 [83] :

- 1 - architecture : trabéculaire ou solide ou insulaire
- 2 - absence d'anomalies cytonucléaires de carcinome papillaire
- 3 - présence d'au moins un des critères suivants :
  - noyaux convolutés
  - nombre de mitoses  $\geq 3$  /10 champs à fort grossissement (ou 2mm<sup>2</sup>).
  - nécrose

Le pronostic est intermédiaire entre celui du carcinome différencié et celui du carcinome indifférencié avec un risque de métastase à distance et survie à 5 ans de l'ordre de 50%. C'est



une forme fréquemment réfractaire à l'iode radioactif qui le plus souvent fixe le FDG de façon intense à la TEP-18-FDG [84].

La valeur pronostique exacte de l'existence d'un contingent peu différencié au sein d'un carcinome bien différencié est incertaine. Mais le pronostic serait plus péjoratif pour les tumeurs comportant un contingent peu différencié représentant plus de 4% de l'ensemble [85]. Ce qui impose le signalement de tout contingent peu différencié.

Les CPD montrent souvent un faible niveau d'expression des gènes fonctionnels de la thyroïde, y compris la thyroglobuline (avec une faible expression de la tumeur en immunohistochimie). Les données récentes montrent que les mitoses et la nécrose ont une valeur pronostique plus importante que l'architecture [83, 86].

### **IX.7 Compte-rendu de l'examen histologique**

En plus du stade pTNM, l'âge, le sexe, la qualité de l'exérèse et la multifocalité sont des éléments pronostiques bien connus qui doivent être pris en compte avant toute décision thérapeutique. D'autres éléments du compte rendu anatomopathologique doivent également être pris en compte et comprennent le sous-type histologique du carcinome (encapsulé ou infiltrant, classique ou variante folliculaire, forme agressive ou pas), l'angio-invasion et son importance, l'activité mitotique et la nécrose tumorale et le degré d'extension extrathyroïdienne. Concernant ce dernier point, le pronostic d'une tumeur classée pT3 par son extension extrathyroïdienne varie selon l'importance de cette extension avec un risque de rechute de 3-9% en cas d'extension focale microscopique et de 20-40% en cas d'extension macroscopique [87-89].

### **IX.8 Classifications :**

L'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) a établi une classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) pour les cancers de la thyroïde validée par l'OMS et adoptée par toutes les sociétés savantes. Cette classification est régulièrement mise à jour en fonction des données publiées dans le monde. Dans notre travail, au moment de la rédaction du protocole d'étude, nous nous sommes basés sur la dernière version disponible, soit la 7<sup>ème</sup> édition actualisée 2010. Pour sa part l'AJCC a publié en 2017 une nouvelle mise à jour incluant quelques modifications par rapport à la précédente classification [90].

Nous avons jugé nécessaire de citer les 02 classifications en notant les changements apportés à la dernière version et les motivations de ces changements même si nos malades ont été classés et nos résultats établis selon la classification TNM 2010 pour respecter le protocole déjà établi.

<b>Tumeur primitive T</b>	
<b>Tx</b>	Non évalué
<b>T1</b>	<b>T1</b> tumeur de diamètre $\leq 2$ cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne. <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a : <math>\leq 1</math>cm.</li> <li>• T1b : <math>&gt; 1</math>cm - <math>\leq 2</math>cm</li> </ul>
<b>T2</b>	<b>T2</b> tumeur de diamètre de 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne.
<b>T3</b>	<b>T3</b> tumeur de diamètre $> 4$ cm ou avec extension extrathyroïdienne minimale.
<b>T4</b>	Tumeur dépassant largement la capsule thyroïdienne. <b>T4a</b> : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent. <b>T4b</b> : vers aponévrose prévertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide.
<b>Adénopathies régionales N</b>	
<b>Nx</b> non évalué	Non évalué.
<i>N0</i>	Absence de métastase ganglionnaire.
<i>N1a</i>	Adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou.
<b>N1b</b>	Adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni, bi ou controlatérales ou médiastinales supérieures.
<b>Métastases M</b>	
<b>M0</b>	Absence de métastase.
<b>M1</b>	Présence de métastases.
<b>Résidu tumoral R</b>	
<b>Rx</b>	Résidu tumoral inconnu.
<b>R0</b>	Pas de résidu tumoral
<b>R1</b>	Résidu tumoral microscopique

	<b>&lt; 45 ans</b>	<b>≥ ou égal à 45 ans</b>
<b>Stade I</b>	Tout T, tout N, M0 T1, N0, M0	T1, N0, M0
<b>Stade II</b>	Tout T, tout N, M1	T2, N0, M0
<b>Stade III</b>		T3, N0, M0
		T1-3, N1a, M0
<b>Stade IV</b>		T1-3, N1b, M0-1
		T4, N0-1, M0-1

Tableau 1 : Classification TNM (2010)

<b>Tumeur primitive T</b>	
<b>Tx</b>	<b>Tx non évalué</b>
<b>T1</b>	<b>T1</b> tumeur de diamètre $\leq 2$ cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T1a : <math>\leq 1</math>cm</li> <li>○ T1b : <math>&gt; 1</math>cm - <math>\leq 2</math>cm</li> </ul>
<b>T2</b>	<b>T2</b> tumeur de diamètre de 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne.
<b>T3</b>	<b>T3</b> tumeur de diamètre $> 4$ cm ou avec extension extrathyroïdienne minimale. <ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a : <math>\geq 4</math>cm</li> <li>• T3b : extension extrathyroïdienne macroscopique limitée aux muscles pré-thyroïdiens</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumeur dépassant largement la capsule thyroïdienne. <b>T4a</b> : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent. <b>T4b</b> : vers aponévrose prévertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide.
<b>Adénopathies régionales N</b>	
<b>Nx</b>	<b>Nx non évalué.</b>
<i>N0</i>	Absence de métastase ganglionnaire. <ul style="list-style-type: none"> <li>• N0a : 1 ou plus N0 confirmés par cytologie ou histologie</li> <li>• N0b : pas d'évidence clinique ou radiologique de N1 ;</li> </ul>
<i>N1a</i>	Adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou.
<i>N1b</i>	Adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni, bi ou controlatérales ou médiastinales supérieures.
<b>Métastases M</b>	
<b>M0</b>	Absence de métastase.
<b>M1</b>	Présence de métastases.

	<b>&lt; 55 ans</b>	<b><math>\geq</math> ou égal à 55 ans</b>
<b>Stade I</b>	Tout T, tout N, M0 T1, N0, M0	T1-T2, N0/Nx, M0
<b>Stade II</b>	Tout T, tout N, M1	T1, T2, N1, M0 T3a – T3b Nx M0
<b>Stade III</b>		T4a, Nx, M0
<b>Stade IV A</b>		T4a, Nx M0
<b>Stade IV B</b>		Tout T, tout N, M1

Tableau 2 : Classification TNM (2017)

Le risque de rechute augmente avec certains facteurs de risque, ce qui permet de classer les patients en 3 catégories : risque faible ( $\leq 5\%$ ), intermédiaire ( $> 5\% - \leq 20\%$ ) et élevé ( $>20\%$ ).

Type histologique	Risque
Cancer folliculaire, invasion vasculaire extensive	( $\approx 30-55\%$ )
pT4a extension extrathyroïdienne importante	( $\approx 30-40\%$ )
pN1 avec extension extra-N1, $>3$ N1	(38%)
pN1 $> 3$ cm	( $\approx 30\%$ )
Mutation BRAF, extrathyroïdien	( $\approx 10-40\%$ )
Cancer papillaire, invasion vasculaire	( $\approx 15-30\%$ )
N1 clinique	( $\approx 20\%$ )
pN1, $> 5$ N1	( $\approx 20\%$ )
Mutation BRAF, intrathyroïdien, $< 4$ cm	( $\approx 10\%$ )
pT3 extension extrathyroïdienne minime	( $\approx 3-8\%$ )
pN1 $< 0.2$ cm	( $\approx 5\%$ )
pN1, $< 5$ N1	( $\approx 5\%$ )
Cancer papillaire intrathyroïdien 2-4 cm	( $\approx 5\%$ )
Microcancer papillaire multifocal	( $\approx 4-6\%$ )
pN1 avec extension extra-ganglionnaire, $\leq 3$ N1	(2%)
Cancer folliculaire à invasion minime	( $\approx 2-3\%$ )
Cancer papillaire intrathyroïdien BRAF sauvage, $< 4$ cm	(1-2%)
Mutation BRAF, microcancer papillaire intrathyroïdien, unifocal	(1-2%)
Cancer papillaire-variant folliculaire, intrathyroïdien, encapsulé	(1-2%)

Tableau 3 : Le risque de rechute du cancer de la thyroïde de souche folliculaire

## **X. Facteurs pronostiques**

Les CDT sont considérés comme des cancers de bon pronostic, toutefois, beaucoup de patients vont présenter une évolution défavorable et décéderont. Toutes les études qui ont analysées les facteurs pronostiques de récurrence ou de survie avaient pour objectif de classer un patient donné dans un groupe à risque précis. Ces travaux ont pu distinguer : des facteurs pronostiques liés aux caractéristiques des patients comme le sexe ou l'âge ; ceux liés à la tumeur initiale comme la taille et le type histologique ; ceux liés au traitement initial[53].

### **X.1 Caractéristiques du patient**

#### **X.1.1 Age au diagnostic :**

Le taux de mortalité est faible chez les sujets de moins de 40 ans et augmente régulièrement avec l'âge. L'âge au diagnostic est aussi un facteur pronostique de récurrence avec une augmentation des récurrences chez les sujets jeunes et après 60 ans [53, 91].

#### **X.1.2 Sex-ratio :**

Les hommes sont deux à trois fois moins atteints de cancer de la thyroïde que les femmes. Cependant la mortalité est plus élevée chez les hommes. En revanche, le pourcentage de rechute est identique chez les hommes et les femmes [53, 92].

#### **X.1.3 Antécédent familial de cancer thyroïdien :**

Les cas familiaux de cancers thyroïdiens ne semblent pas associés à un pronostic plus sévère.

#### **X.1.4 Tumeur initiale :**

- Taille de la tumeur : L'augmentation de la taille de la tumeur est associée à une augmentation des récurrences et à une diminution de la survie. Les microcarcinomes ont une survie excellente [93, 94].

- Type histologique : Globalement, les cancers papillaires ont un pronostic plus favorable que les carcinomes vésiculaires. Certaines variantes sont de pronostic péjoratif (formes à cellules hautes, cylindriques ou sclérosantes diffuses des carcinomes papillaires, carcinomes vésiculaires invasif, insulaire). Un âge avancé et une taille importante de tumeur, ainsi qu'un caractère peu différencié sont de pronostic défavorable [91, 93].

La forme sclérosante diffuse : représente 0,8 à 04 % des cancers papillaires. L'envahissement ganglionnaire est de l'ordre de 68 %, l'envahissement extrathyroïdien de l'ordre de 40%. Le taux élevé de l'envahissement ganglionnaire dans cette variété suggère une indication systématique de l'irathérapie et un curage ganglionnaire central de principe.

La forme à cellule haute : elle se voit dans 5 à 10 % des cancers papillaires et survient beaucoup plus chez le sujet âgé de sexe féminin. Sur un suivi moyen de 61 mois, le taux de récurrence dans cette forme est de 25 %, celui des métastases à distance de 22 % et la mortalité spécifique de 16 %. Cette tumeur fixe rarement l'iode et métastase fréquemment. Une approche thérapeutique agressive est alors recommandée [95-97].

La forme à cellules oncocytaire ou oxyphile ou à cellules de Hürthle : Cette forme est rencontrée dans 1,5 à 3 % des cancers thyroïdiens. Le taux d'atteinte ganglionnaire dépasse les 25%au moment du diagnostic avec un taux de métastases à distance autour de 30%. Elle répond très mal à l'irathérapie (7 %) et nécessite une radiothérapie, d'où l'intérêt d'une thyroïdectomie totale. Cette forme évolue fréquemment vers la transformation anaplasique [3, 98].

La forme à cellules cylindriques : Elle est caractérisée par sa rareté (0,1 à 0,2 %). L'extension extra thyroïdienne est retrouvée dans 27 % et les adénopathies dans 50 % des cas [45]. Sur un suivi moyen de 43%, le taux de récurrence locorégionale, l'apparition de métastases à distance et la mortalité spécifique sont respectivement de 33 %, 36 % et de 29 % [3].

Forme particulière : carcinome insulaire : Le pronostic de ce type tumoral est sombre, carcinomes avec un potentiel métastatique précoce et un pronostic souvent léthal, nécessitent une stratégie thérapeutique d'emblée agressive. L'envahissement ganglionnaire est retrouvé dans 51 % des cas avec envahissement extra thyroïdien dans 41 % des cas sur un suivi moyen de 72 mois.

- Multifocalité : elle est fréquente pour les carcinomes papillaires, souvent bilatérale, plus rare dans le cas des carcinomes vésiculaires. Elle apparaît dans certaines études comme un facteur pronostique de récurrence locale et/ou ganglionnaire, de métastase à distance même une augmentation du taux de mortalité [91, 94].

- Invasion vasculaire : Pour Vuong et al [95], l'invasion vasculaire est un facteur prédictif de récurrence aussi bien pour les carcinomes papillaires que pour les carcinomes folliculaires [99], avec un augmentation du taux de décès [53].

- Envahissement extrathyroïdien : Observé dans 8 à 32 % des CPT et dans 3 à 5 % des carcinomes vésiculaires (CVT invasifs et/ou peu différenciés). Il est associé à une augmentation significative du taux de récurrence, de métastase à distance et de mortalité. La nouvelle classification TNM 2017 distingue trois degrés d'extension extra thyroïdienne qui ont différents impacts pronostiques avec un risque de récurrence de 30% à 40 % en cas d'envahissement extrathyroïdien important [11] .
- Métastases ganglionnaires : la présence de métastases ganglionnaires cervicales (35 à 65 % des carcinomes papillaires et 15 à 20 % des carcinomes vésiculaires) est significativement associée à une augmentation des récurrences locales [11, 53]. En revanche, l'impact de la présence de ces métastases ganglionnaires sur la survie n'est pas clairement démontré sauf dans certaines études dans lesquelles les adénopathies sont volumineuses ou médiastinales ou bien chez le sujet âgé. Cependant la survie après récurrence est nettement moins bonne [11].
- Métastases à distance : leur présence au moment du diagnostic initial est un facteur de pronostic défavorable quel que soit le type histologique. Elles sont présentes initialement dans 1 à 3 % des cancers papillaires et dans 7 à 15 % des cancers vésiculaires. Elles sont significativement associées à une diminution de la survie [11, 53]. Le pronostic des métastases osseuses est plus défavorable que celui des métastases pulmonaires mais le pronostic est nettement plus défavorable en cas de métastases multifocales [100].

#### **X.1.5 Traitement du cancer**

- Etendue de la chirurgie initiale : plusieurs études ont démontré une diminution du taux de rechute et des métastases à distance en cas de thyroïdectomie totale ou quasi totale par rapport à une chirurgie partielle [101]. Cependant de récentes études n'ont trouvé aucune différence significative entre thyroïdectomie totale et lobectomie chez des patients sélectionnés porteurs de cancer à risque faible (microcarcinome) [102].
- Traitement ablatif par iode radioactif : le traitement par I<sup>131</sup> postopératoire diminue le taux de rechute et améliore la survie. Mazzaferri [11] a démontré que l'association d'une thyroïdectomie totale et de l'irathérapie était la meilleure combinaison de traitement en termes de survie et de rechute pour les tumeurs de plus de 1,5 cm.
- Traitement secondaire par l'iode radioactif : un ou plusieurs traitements irathérapie peuvent être administrés en cas de persistance ou de rechute locale ou à distance. Le traitement par iode radioactif ou I<sup>131</sup> apparaît significativement associé à une survie prolongée en cas de

métastases. L'efficacité de ce traitement dépend de la capacité du tissu tumoral à fixer l'iode radioactif et du volume du tissu tumoral. En effet, les volumineuses métastases ne peuvent être traitées seulement par  $I^{131}$ , de même que les métastases qui fixent peu ou pas l'iode.

### **X.1.6 Scores**

Plusieurs scores ont été proposés pour essayer de définir des groupes à haut ou bas risque de récurrence ou de décès afin de proposer une thérapeutique plus ou moins agressive selon le risque. La plupart de ces scores ont été obtenus à partir d'analyses multivariées de cohortes de patients permettant de définir des facteurs pronostiques. Issus de l'analyse d'une population donnée, ils sont parfois difficiles à appliquer à une autre population.

Parmi ces scores, le score TNM est le plus utilisé dans le cadre de toutes les pathologies tumorales. La classification a été révisée en 2017. Plusieurs autres scores ont été proposés : le score AGES par Hay [103]. Le score MACIS qui est un score dérivé de l'AGES, le score SAG proposé par Akslen [104] et le score NTCTCS par Sherman [105]. Ces différents scores sont utilisés dans les études épidémiologiques pour étudier des sous-groupes de patients, mais restent difficilement applicables pour un patient donné pour déterminer son traitement[31].

D'une manière générale et au terme du traitement ; chaque tumeur doit être classée dans un groupe pronostic précis [11]:

- Le groupe à très faible risque comprend les microcarcinomes papillaires unifocaux. Pour lesquels l'irathérapie n'est pas indiquée ; Les critères retenus de faible risque de rechute (< 5 %) de carcinomes thyroïdiens sont :

Carcinome papillaire thyroïdien avec les caractéristiques suivantes :

- pT1-pT2 N0-NX M0 et chirurgie R0.
- et absence de sous type agressif (Tall Cell, insulaire, oncocytaire)
- et absence d'invasion vasculaire à l'histologie
- et absence d'adénopathie diagnostiquée en pré opératoire ou si pN1 sur des curages prophylactiques, leur nombre est  $\leq 5$  et leur taille maximale < 0.2 cm.
- et si de l'iode est administrée, absence de fixation en dehors du lit thyroïdien sur la première scintigraphie corps entier post ablation.
- à variante folliculaire encapsulé pT1-pT2.
- intra thyroïdien <4 cm avec BRAF non muté.



- Micro carcinome papillaire uni focal intra thyroïdien BRAF muté.
- Micro carcinome papillaire multifocal.
- Carcinome folliculaire bien différencié avec invasion capsulaire pT1-pT2 et pT3 intra thyroïdien et absence d'invasion ou invasion vasculaire minime.
- Le groupe à risque intermédiaire ; selon les critères de l'ATA 2015 [11]; correspond aux patients dont le risque de récurrence se situe entre 10 et 30%. Il comprend :
  - Les présentations histologiques agressives :

Variantes de carcinome papillaire :

- A cellules hautes (Tall cell variant)
- A cellules cylindriques (Columnar cell variant)
- Sclérosante diffuse
- Solide ou trabéculaire
- A cellules en « clou de tapissier » (Hobnail cells)

Présence d'embolies vasculaires.

Les tumeurs pT3 à extension extra thyroïdienne minime.

Les extensions ganglionnaires sont palpables, > 5 et dont la taille est inférieure à 2 mm, sans rupture capsulaire ou < 5 comprises dont la taille est comprise entre 2 mm et 30 mm sans rupture capsulaire

- les tumeurs avec fixation extrathyroïdienne à la scintigraphie post-dose à l'iode 131 lors de la totalisation isotopique.

La présence des critères suivants, augmentent le risque de récurrence de plus de 30% et placent donc le patient dans le groupe à haut risque de récurrence :

- une extension extrathyroïdienne pT4 ou pT3 avec extension massive
- une exérèse incomplète  $\geq R1$
- une invasion vasculaire extensive  $\geq 4$  embolies
- des adénopathies de plus de 3 cm ou en rupture capsulaire
- la présence de métastases.

- Le groupe à haut risque dominé par les CDT envahissant macroscopiquement les tissus adjacents, ayant eu une chirurgie incomplète ou avec des métastases à distance.
  - pT4 N0-x-1 M0-1
  - Ou chirurgie R1-2
  - Ou M1.
  - Ou Tg postopératoire au moment du traitement par iode 131 très élevée évocatrice de maladie à distance.
  - Ou pn1 avec plus grande taille du ganglion  $\geq 3$  cm.
  - Ou carcinome folliculaire avec invasion vasculaire importante ( $\geq 4$  foyers d'invasion vasculaire).
  - Présence d'un contingent peu différencié ainsi que les carcinomes folliculaires à cellules oncocytaires.

Selon l'ATA 2015 [11] ; Le risque de récurrence des patients N1 est dépendant du nombre de ganglions envahis, de leur taille et la présence d'une extension extra capsulaire ganglionnaire.

Le risque de récurrence des patients pT3 dépend de la nature du pT3 qui est plus important en cas d'extension extra thyroïdienne massive qu'en cas de pT3 par la taille ( $> 4$ cm).

## **XI. Clinique et circonstances de découverte**

### **XI.1 Nodule**

Le nodule de la thyroïde est le mode de révélation le plus courant du cancer de la thyroïde. Les nodules thyroïdiens sont très fréquents. Ils sont cliniquement détectables chez 4 à 7 % de la population générale. Ils sont encore plus fréquents à l'échographie (19% à 67 % des personnes sans maladie thyroïdienne décelable). Seuls 8 à 16 % de ces nodules sont des cancers. Ils sont rarement isolés et s'intègrent le plus souvent dans un goitre multi nodulaire. Il est admis que le risque de cancer devant un nodule au sein d'un goitre multi nodulaire est le même qu'en cas de nodule isolé. Du fait de la fréquence des nodules et de la rareté du cancer, il est primordial de disposer d'exams assez sensibles pour distinguer les nodules suspects de malignité[52].

### **XI.2 Adénopathie cervicale**

L'adénopathie cervicale est volontiers un mode de découverte du cancer de la thyroïde. Il s'agit souvent dans ce cas de cancer papillaire du sujet jeune avec métastases ganglionnaires généralement jugulocarotidiennes facilement palpées.

### **XI.3 Métastase à distance**

Le cancer de la thyroïde se révèle dans 1% à 6% des cas suite à la découverte de métastases osseuses ou pulmonaires le plus souvent[100]. L'analyse histologique de la métastase peut être difficile. Les marquages en immunohistochimie aux anticorps anti thyroglobuline peuvent être très utiles et permettent de confirmer le cancer thyroïdien primitif. Alors que la scintigraphie thyroïdienne est inutile de même que le dosage de thyroglobuline sérique qui n'a pas de valeur prédictive de malignité (sauf si elle est très élevée), la thyroïde encore en place et étant source physiologique de thyroglobuline.

### **XI.4 Découverte fortuite sur une pièce de thyroïdectomie**

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

- La réalisation plus fréquente de thyroïdectomies totales par rapport aux chirurgies partielles.
- l'évolution des pratiques anatomopathologiques avec un nombre plus élevé de coupes soumises à l'analyse occasionnant des diagnostics de plus en plus fréquents de microcancer.

Quel que soit le mode diagnostique, l'interrogatoire du patient devra se pencher sur les antécédents susceptibles d'être en rapport avec la maladie (irradiation dans l'enfance, zone d'endémie). Il retracera aussi l'histoire de la maladie à la recherche d'une éventuelle augmentation rapide du volume d'un nodule préexistant ou l'apparition de signes d'envahissement (troubles de la phonation, de la déglutition, ou une dyspnée).

### **XI.5 Formes cliniques**

#### **1. Microcarcinome ou Microcancer**

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

#### **XI.5.1 Cancer de l'enfant**

Les cancers thyroïdiens de l'enfant et l'adolescent sont rares et représentent 1,8 % des cancers de la thyroïde. Leur présentation est agressive, révélée dans la majorité des cas par un nodule thyroïdien clinique et/ou des adénopathies cervicales palpables [106].

Ils sont le plus souvent de type papillaire (75 à 80 % des cas), multifocaux dans 40 % des cas avec métastases ganglionnaires cervicales très fréquentes (60 à 90 % des cas). Les métastases pulmonaires sont présentes dans 5 à 30 % des cas. Infra-radiologiques dans 40 % des cas, elles fixent généralement bien l'iode radioactif et sont au mieux détectées par scintigraphie corps entier à l'iode 131 sur dose thérapeutique. Le pronostic est favorable sous réserve d'un traitement initial adapté et d'un suivi prolongé. Globalement, la mortalité est faible avec une survie supérieure à 90 % à 20 ans que les cancers soient sporadiques, ou radio-induits [106].

### **XI.5.2 Cancer du sujet âgé**

L'âge au diagnostic est un facteur pronostic essentiel de la survie avec une diminution de la survie lorsque le diagnostic de cancer thyroïdien est porté après 55 ans. Les études retrouvent, de manière significative chez les sujets âgés (plus de 60 ans), un stade plus avancé au moment du diagnostic, une augmentation du pourcentage de carcinomes papillaires peu différenciés, une augmentation du nombre des hommes atteints, une atteinte métastatique plus fréquente, fixant moins le radio-iode, une augmentation de la fréquence des récurrences et une survie diminuée [107]. Une thyroïdectomie plus ou moins associée à un curage ganglionnaire, suivie d'une dose ablative d'iode radioactif, doit être proposée. Le traitement par iode 131 nécessite une autonomie et une continence urinaire du patient mais n'est pas toujours efficace. Une radiothérapie externe associée ou non à une chimiothérapie systémique peut être proposée en cas de récurrence ou de cancer d'emblée très invasif [108, 109].

### **XI.5.3 Cancer chez la femme enceinte**

Le cancer thyroïdien affecte environ une femme enceinte sur 1000, avec une grande prédominance de forme papillaire. Toutefois, la prévalence de cancers thyroïdiens parmi les nodules décelés lors d'une grossesse varie de 10 à 40 % selon les études. Le rôle de la grossesse et des facteurs de la reproduction dans la survenue d'un cancer thyroïdien sont controversés. Certaines équipes suggèrent un lien entre la parité ou l'âge de survenue de la première grossesse ou de la ménopause, d'autres ne trouvent pas de lien ou un lien négligeable. Certains travaux controversés ont retrouvé la présence in vitro de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sur des cellules tumorales de cancers thyroïdiens. Cependant le lien entre grossesse et survenue d'un cancer thyroïdien, s'il existe, est très faible [31].

La présentation clinique des cancers thyroïdiens n'est généralement pas modifiée par la grossesse (nodule). L'examen de choix est l'échographie couplée à la cytoponction. La scintigraphie est contre-indiquée. Les critères d'interprétation de la cytoponction sont les

mêmes qu'en dehors de la grossesse. L'absence d'agressivité particulière des cancers thyroïdiens pendant la grossesse, avec une survie similaire, une évolution habituellement favorable, incite à une attitude peu invasive [31].

#### **XI.5.4 Cancers papillaires familiaux**

Environ 3 à 5 % des cancers thyroïdiens papillaires peuvent être familiaux. Cette prédisposition génétique familiale est traitée au chapitre « Facteurs de risque ». Ils concernent souvent la femme de moins de 35 ans et présentent des caractéristiques histologiques particulières (multicentrique, solides).

## **XII. Examens complémentaires :**

### **XII.1 Echographie thyroïdienne :**

L'échographie thyroïdienne est un examen simple, non invasif, incontournable dans l'exploration thyroïdienne. C'est l'examen morphologique de première intention à prescrire, devant toute anomalie de la palpation du corps thyroïde.

#### **XII.1.1 Appareil**

La thyroïde, glande superficielle, est aisément étudiée. Cependant ; l'appareil doit disposer d'une sonde linéaire à large bande (10-16 Mhz) doté d'un module doppler couleur sensible et d'une élastographie qui permet de mesurer la rigidité d'un nodule. Du fait des subtilités d'interprétation, l'échographie de la thyroïde doit être toujours faite par un opérateur expérimenté, l'échogénicité du nodule est déterminée en comparaison avec le parenchyme thyroïdien sain.

#### **XII.1.2 Les critères de malignité :**

Les critères essentiels retenus comme suspects étaient le caractère solide et hypoéchogène, les contours flous et irréguliers, les calcifications de très petite taille et éventuellement la vascularisation intra- nodulaire. Cette sémiologie a été précisée et détaillée par Kim et al[110], qui ont défini quatre signes cardinaux visibles en échographie thyroïdienne pour détecter les carcinomes : il s'agit d'une hypoéchogénicité marquée, de contours irréguliers, d'une épaisseur plus importante que la largeur et de la présence de microcalcifications. La valeur de ces éléments sémiologiques a été confirmée par plusieurs études [9, 111]. Les critères de malignité à rechercher sont :

La présence de micro calcifications, des contours irréguliers, une hyper vascularisation centrale, un aspect hypoéchogène. (Figure 15)

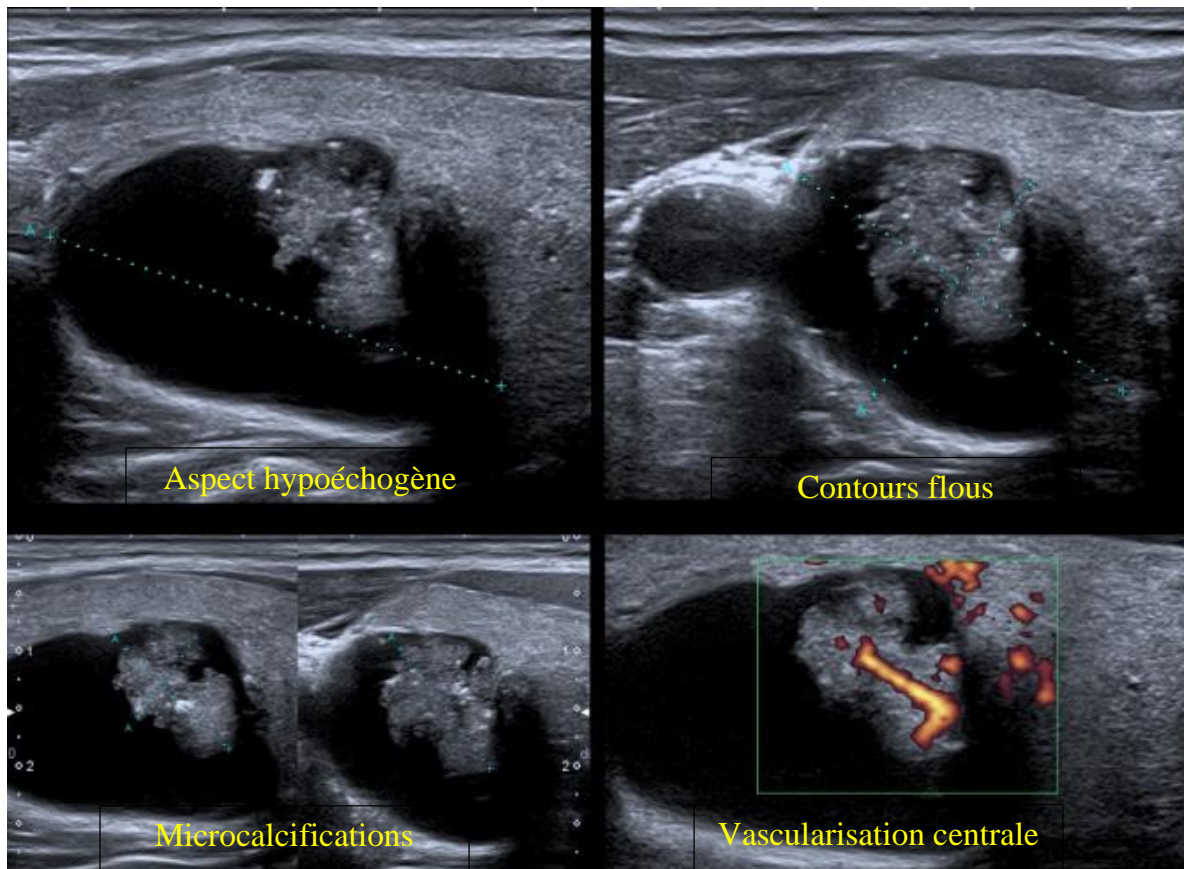


Figure 15 : Aspects échographiques d'un nodule thyroïdien malin [113]

Les signes en faveur de la bénignité sont ;

Une image kystique pure, un aspect spongiforme, une vascularisation purement périphérique, des macrocalcifications et un aspect iso ou hyperéchogène.

Ces éléments ont permis d'établir une classification échographique dénommée TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*). Développée par Horvath en 2009 [112] et inspirée du système *BIRADS* de l'imagerie mammaire. Cette classification a pour objectif de développer un système standardisé d'analyse et de compte rendu en échographie thyroïdienne destiné à homogénéiser les descriptions, en calculant un score pour chaque nodule reposant sur l'absence ou la présence de critères de malignité et de stratifier aisément le risque de carcinome thyroïdien pour définir la conduite à tenir et donc :

- Rationaliser les indications de cytoponctions
- Réduire les prélèvements inutiles et guider les conduites à tenir.

La description échographique des nodules doit être systématique et méthodique et tout compte rendu échographique doit renseigner les items suivants :

- a- La taille de la thyroïde ; même si elle n'a jamais été prédictive de malignité. La taille du nodule :
- b- L'échostructure du parenchyme thyroïdien
- c- L'échostructure du nodule : 03 réponses sont alors possibles : Liquidien, solide ou mixte (il faut préciser dans ce cas l'échogénicité et la proportion de la composante solide).
- d- L'échogénicité : déterminée par la comparaison avec le parenchyme thyroïdien sain adjacent ;

Le nodule est alors soit :

- Hyperéchogène
- Isoéchogène
- Hypoéchogène à faible gradient :
- Hypoéchogène à fort gradient :
- e- La forme du nodule :
  - Un nodule est harmonieux (régulier) lorsque son grand axe est proche de celui du lobe thyroïdien, il est alors toujours plus haut que épais.
  - Un nodule est dit disharmonieux (irrégulier) lorsqu'il est plus haut que large ou plus épais que large.
- f- La recherche de calcifications
  - Macrocalcifications : d'une taille sup à 5 mm, elles peuvent être en plein parenchyme, intra nodulaire ou à la périphérie d'un nodule « en coquille d'œuf ». Dans ce cas, un aspect discontinu peut constituer un élément de suspicion.
  - Microcalcifications : ce sont des petites ponctuations rondes ou linéaires de 2 à 4 mm, trop petites pour constituer un cône d'ombre postérieur et de répartition hétérogène (parfois en motte). Elles orientent fortement vers la suspicion de malignité.
- g- Les contours du nodule
  - Régulier
  - Spéculés ou ondulés

- La description d'un éventuel halo est très importante ; un halo incomplet ou irrégulier est suspect de malignité.

h- La dureté du nodule :

Appréciée par l'élastographie qui est une modalité qui mesure la consistance d'un nodule soit de manière semi-quantitative (élastographie de contrainte) ou de manière qualitative (élastographie de cisaillement).

i- Le Doppler : la vascularisation des nodules n'est pas considérée comme élément de suspicion de malignité. En effet Russ dans une étude prospective sur 500 patients, a démontré sa faible valeur prédictive du fait qu'elle soit très opérateurs-dépendants. Cependant la vascularisation des nodules fait partie de l'examen échographique et doit être mentionnée dans le compte rendu [9].

<b>Score TIRADS</b>	<b>Signification</b>	<b>Risque de malignité</b>
<b>1</b>	Examen normal	
<b>2</b>	Benin	<b>≈ 0</b>
<b>3</b>	Très probablement bénin	<b>0.25 %</b>
<b>4a</b>	Faible risque de malignité	<b>6 %</b>
<b>4b</b>	Haut risque de malignité	<b>69 %</b>
<b>5</b>	Très évocateur de malignité	<b>100 %</b>

Tableau 4: Classification TIRADS et estimation du risque de malignité

Depuis, plusieurs déclinaisons de la classification TIRADS sont proposées par les différentes sociétés savantes en fonction des spécificités propres à chaque société ou pays. Ainsi, il existe le K-TIRADS pour la classification coréenne, les critères échographiques de l'ATA aux Etats-Unis [11] qui reprennent les mêmes critères de malignités retrouvés dans les autres classifications (tableau 05). Alors qu'en Europe en 2017, *l'European Thyroid Association* a publié une nouvelle classification simplifiée dénommée EU-TIRADS, pour European Thyroid Imaging and Reporting Data System [113] inspirée de la classification originale publiée par Horvarth [112] et qui se rapproche des critères de l'ATA. Toutefois, ces classifications ont des objectifs communs qui sont le développement :



- D'un lexique illustré.
- D'un compte-rendu standardisé et un schéma permettant de localiser les nodules.
- Un score correspondant à l'évaluation quantitative du risque de malignité.
- Des recommandations sur les indications de cytoponction.

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy, %	FNA size cutoff (largest dimension)
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule <b>with</b> one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE.	>70–90 <sup>a</sup>	Recommend FNA at $\geq 1$ cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins <b>without</b> microcalcifications, ETE, or taller than wide shape.	10-20	Recommend FNA at $\geq 1$ cm
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	15-10	Recommend FNA at $\geq 1.5$ cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	< 3	Consider FNA at $\geq 2$ cm Observation without FNA is also a reasonable option
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)		No biopsy <sup>b</sup>

<sup>a</sup>The estimate is derived from high volume centers, the overall risk of malignancy may be lower given the interobserver variability in sonography.

<sup>b</sup>Aspiration of the cyst may be considered for symptomatic or cosmetic drainage. ETE, extrathyroidal extension.

Tableau 5 : Critères échographiques de l'ATA avec estimation du risque de malignité et indications de la cytoponction thyroïdienne

L'EU-TIRADS distingue :

- Des signes échographiques cardinaux qui permettent de calculer le score : la forme, les contours, l'échogénicité et les microcalcifications.
- Des signes échographiques accessoires qui permettent de moduler les indications de cytoponction sans changer le score : échostructure, halo, macrocalcifications, granulations colloïdales, extension extrathyroïdienne, vascularisation, élasticité.

Les scores EU-TIRADS vont de 1 à 5 [113]:

- Score 1 : échographie normale.
- Score 2 : nodule bénin. Kyste ou nodule spongiforme. Pas de ponction sauf s'il existe des signes de compression.
- Score 3 : faible risque de malignité, compris entre 2% et 4%. Ce sont des nodules ovales, aux contours réguliers, dont la composante solide est en totalité isoéchogène ou hyperéchogène. Cytoponction si  $> 20\text{mm}$ . Il n'est pas nécessaire de décrire ces nodules s'ils mesurent moins de 10mm.
- Score 4 : risque intermédiaire de malignité, compris entre 6% et 17%. Ce sont des nodules ovales, aux contours réguliers, dont la composante solide est modérément hypoéchogène, c'est à dire plus que le tissu thyroïdien sain mais pas plus que les muscles superficiels. Cytoponction si  $> 15\text{mm}$ . Il n'est pas nécessaire de décrire ces nodules s'ils mesurent moins de 5mm.
- Score 5 : fort risque de malignité, compris entre 26% et 87%. Ces nodules comportent au moins un signe de forte suspicion parmi les quatre suivants : Forme non ovale, contours irréguliers, microcalcifications, hypoéchogénicité marquée. Cytoponction si  $> 10\text{mm}$ .

Au terme de l'examen échographique, un score est calculé pour chaque nodule thyroïdien en tenant compte des critères TIRADS et selon l'aspect et le risque de malignité une conduite à tenir est proposée : Un schéma doit être dressé au terme de l'examen précisant le siège, la forme et les caractéristiques des nodules dans le parenchyme thyroïdien (figure 16).

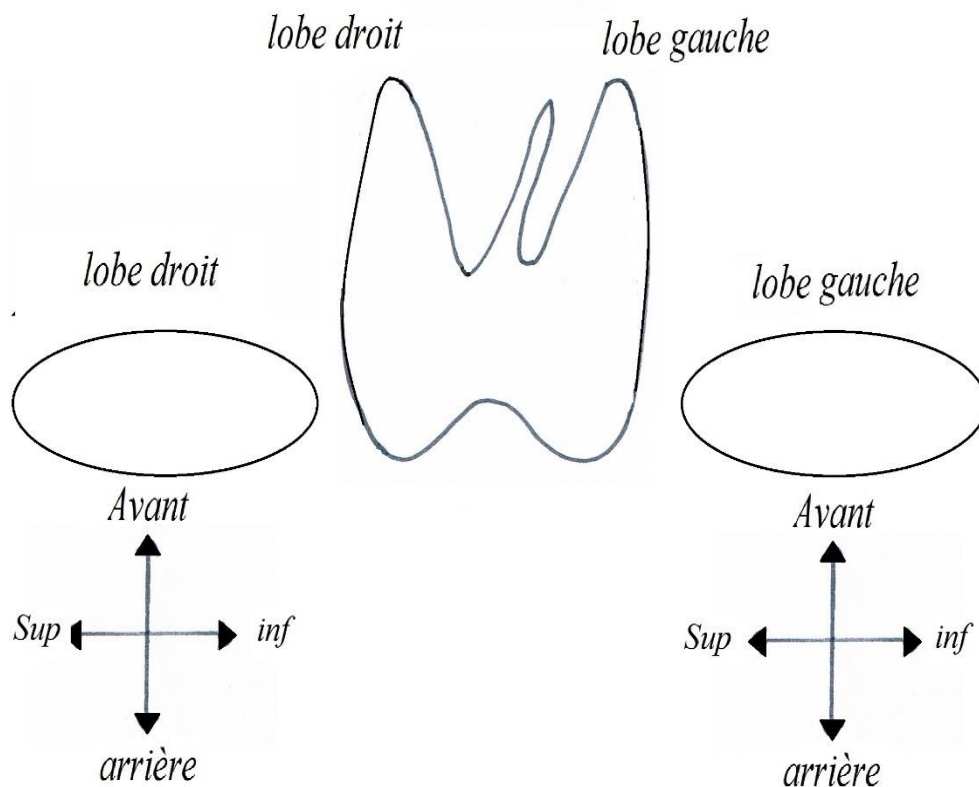


Figure 16: Schématisation du compte rendu de l'échographie

## **XII.2 L'échographie ganglionnaire :**

Les critères échographiques de malignité d'une adénopathie sont le caractère hypoéchogène ou isoéchogène globuleux (rapport axe court sur axe long  $\geq 0,5$ ), la perte du hile, la présence de microcalcifications, le caractère kystisé de l'adénopathie, sa vascularisation mixte anarchique pénétrante. L'échographie est particulièrement performante dans le dépistage des métastases ganglionnaires avec une sensibilité de l'ordre de 90 à 95 % et de 96 % lorsqu'elle est associée au dosage de la Tg sérique stimulée [114].

L'échographie a supplanté la scintigraphie diagnostique à l'iode 131 dont la sensibilité est inférieure dans la détection de tissu tumoral résiduel ou de métastases et qui garde une indication essentiellement dans le suivi des patients ayant des anticorps anti-Tg.

## **XII.3 La tomодensitométrie (TDM):**

Du fait de son contenu riche en iode, la densité de la thyroïde est spontanément élevée, de l'ordre de 70 UH et s'élève après injection à 100 UH au moins. La prise de contraste est homogène et persiste longtemps. Les lobes latéraux sont bien visibles, mais l'isthme ne l'est pas constamment

53]. Le plan musculaire pré-thyroïdien est souvent représenté par une masse unique. Les rapports postérieurs et avec le paquet vasculaire jugulocarotidien sont bien analysés. L'étude des cartilages laryngés et de l'axe aérien est optimale. Les nerfs récurrents et pneumogastriques ne sont pas repérables de même que les artères thyroïdiennes dans la plupart des cas.

#### **XII.4 L'IRM :**

Des séquences T1 et T2 sont habituellement réalisées dans le plan axial oblique ascendant. Le plan coronal est employé dans l'étude des goitres.

Une antenne spécifique cervicale antérieure est utilisée. L'injection de gadolinium n'est pas habituellement requise. La thyroïde normale présente un signal intermédiaire en T1 et un hyper signal en T2 qui augmente avec la puissance de l'appareil utilisé. L'analyse de l'environnement thyroïdien et notamment des plans musculaires pré-thyroïdiens est meilleure qu'en tomodensitométrie. Les artefacts liés à la mobilité du patient notamment à la respiration et à la déglutition peuvent s'avérer très gênants.

#### **XII.5 La scintigraphie :**

La scintigraphie a une résolution spatiale nettement inférieure à celle de l'échographie. La scintigraphie n'a pas de place pour établir la suspicion de malignité d'un nodule thyroïdien.

#### **XII.6 Le dosage systématique de calcitonine :**

La Société Française d'Endocrinologie [115] recommande ce dosage :

- Dans un contexte héréditaire connu de carcinome médullaire de la thyroïde.
- En cas de suspicion de malignité.
- De principe avant toute intervention pour goitre ou nodule.

Mais le dosage systématique de calcitonine (marqueur des carcinomes médullaires) reste débattu.

#### **XII.7 La cytoponction à l'aiguille fine**

Il s'agit de la méthode diagnostique la plus sensible actuellement pour réaliser une sélection des patients à opérer. Ce geste s'effectue sous contrôle échographique

##### **XII.7.1 Prélèvement**

La ponction du nodule doit être pratiquée par un préleveur expérimenté, sous anesthésie locale. Les aiguilles sont fines de 25 à 27 Gauge. Il n'est pas nécessaire d'aspirer, sauf si le prélèvement est liquidien, le matériel cellulaire remonte dans l'aiguille par capillarité. L'aiguille doit rester

en place 2 à 5 secondes avec des mouvements de va et vient (3/sec). Chaque passage doit produire 1 à 2 lames et l'aiguille peut être rincée dans un liquide fixateur.

Les passages doivent être effectués dans des zones différentes en cas de nodule de grande taille.

- Une cytoponction sous repérage échographique est indispensable lorsque le nodule thyroïdien n'est pas palpable, lorsque le nodule comporte une composante kystique > 25 % ou lorsqu'une cytoponction antérieure déjà effectuée était non satisfaisante pour le diagnostic.

Lorsque la cytoponction est réalisée sous échographie, l'aiguille ne doit pas passer au travers du gel interposé entre la sonde d'échographie et la peau. En effet si ce gel se dépose sur les lames d'étalement, il peut recouvrir les amas cellulaires et gêner l'interprétation.

### **XII.7.2 Technique cytologique**

Différents types de techniques sont disponibles. L'étalement du produit de ponction sur lames de verre est la technique la plus répandue. Les colorations utilisées sont le May-Grünwald-Giemsa et la coloration de Papanicolaou (après fixation alcoolique). Les techniques en milieu liquide apparues plus récemment peuvent être associées à la cytologie conventionnelle (rincage de l'aiguille dans le milieu de transport). Une lame est confectionnée et colorée par le Papanicolaou. L'un des avantages de cette technique est de pouvoir conserver le matériel restant pour d'éventuelles techniques complémentaires (Biologie moléculaire).

### **XII.7.3 Compte-rendu cytologique**

Les sociétés savantes internationales (ATA et ETA) recommandent d'utiliser la terminologie du Système Bethesda/NCI 2010 [10] pour l'interprétation morphologique de la cytologie thyroïdienne (Tableau 6).

Catégorie	Risque de malignité	Conduite à tenir habituelle
1. Non diagnostique	?	Nouvelle ponction
2. Bénin	0-3 %	Suivi clinique / échographique
3. Atypies de signification indéterminée ou lésion vésiculaire de signification indéterminée	5- 15 %	Nouvelle ponction à 6 mois et corrélation avec échographie
4. Néoplasme* ou tumeur vésiculaire / oncocytaire	15-30 %	Lobectomie
5. Suspect de malignité	60-75 %	Thyroïdectomie ou lobectomie
6. Malin	97-99 %	Thyroïdectomie

Tableau 6: Classification cytologique du Système Bethesda/NCI 2010

Les données minimales à renseigner pour un compte-rendu de cytologie thyroïdienne sont :

Fournies par le clinicien :

- Antécédents
- Contexte clinique
- Aspect radiologique TI-RADS
- Technique de prélèvement : nombre de lames, milieu liquide

Précisées par le cyto-pathologiste

- Technique cytologique : colorations/milieu liquide
- Descriptif cytologique :
  - Aspect et nature du fond : hémorragique, colloïde, nécrose
  - Contexte inflammatoire : macrophages, sidérophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, granulomes histiocytaires, cellules géantes plurinucléées.
  - Cellules épithéliales thyroïdiennes :
    - Densité cellulaire.
    - Aspect polymorphe ou monotone.
    - Mode d'agencement des cellules (placards en nids d'abeilles, placards denses, microvésicules).
    - Caractéristiques morphologiques cellulaires : oncocyte.
    - Caractéristiques morphologiques nucléaires : augmentation diffuse de la taille des noyaux, incisures, contours irréguliers, inclusions.

#### **XII.7.4 Marqueurs moléculaires**

Parmi les nombreux marqueurs moléculaires étudiés, ce sont les mutations ponctuelles des gènes BRAF et RAS et la quantification d'un panel ciblé de miRNA qui offrent les meilleures perspectives d'amélioration des qualités diagnostiques de la cytologie en routine. La recherche de ces anomalies peut s'effectuer de façon aisée, applicable en routine, sur le matériel prélevé en cytologie en milieu liquide dans des conditions de conservation décrites.

La mutation BRAFV600E n'a pas été rapportée dans les tumeurs vésiculaires, qu'il s'agisse de cancer ou d'adénome, ce qui en fait un marqueur spécifique de malignité pour les cancers

papillaires qui représentent environ 90%. Au-delà du diagnostic, la présence d'une mutation BRAFV600E a été décrite comme étant associée à des cancers papillaires de plus mauvais pronostic, ce qui pourrait guider la nature du geste chirurgical le plus adapté.

Les mutations des gènes RAS ont un intérêt diagnostique dans le groupe des lésions d'architecture vésiculaire, facteur limitant diagnostique de la cytologie thyroïdienne mais également de l'analyse histologique per-opératoire. Les cancers papillaires porteurs de mutations du gène RAS sont presque toujours des carcinomes papillaires de variante vésiculaire à l'histologie qui ne présentent pas la mutation BRAFV600E.

L'apport de la quantification d'un panel de miRNA a été moins étudié dans la littérature mais s'avère particulièrement intéressant dans le diagnostic différentiel des lésions d'architecture vésiculaire (adénome vésiculaire versus carcinome vésiculaire).

### **XII.8 L'examen extemporané**

Il n'existe pas actuellement de consensus national ou international sur les indications de l'examen extemporané en pathologie thyroïdienne. Les recommandations de l'ANAES de 1997, n'ont pas été révisées. L'examen extemporané en pathologie thyroïdienne est pratiqué de façon courante tout en étant décrié à la fois par les chirurgiens qui en contestent la fiabilité et la fidélité et par les pathologistes qui ont le sentiment d'accumuler les échecs.

Il existe actuellement, particulièrement aux Etats-Unis, une tendance à contester l'utilité de l'examen extemporané en pathologie thyroïdienne, les arguments étant que les lésions de diagnostic facile comme le carcinome papillaire ont déjà été dépistées par la cytoponction préopératoire. Ainsi, la catégorie lésionnelle « malin » de Bethesda présente un risque de malignité de 97 à 99%, ce qui représente une meilleure efficacité diagnostique que l'examen extemporané en pathologie thyroïdienne dont la Valeur Prédictive Positive (VPP) varie selon les séries de 71 à 87 % [116].

#### **Recommandations pour la réalisation d'un examen extemporané :**

La décision d'effectuer un examen extemporané doit être prise en concertation entre le chirurgien et l'anatomo-pathologiste. Les renseignements cliniques doivent accompagner la demande d'examen extemporané. Aussi, le résultat de la cytoponction thyroïdienne doit impérativement être inscrit sur le bon de demande de l'examen extemporané. Il n'est pas recommandé d'effectuer l'examen extemporané d'une lésion classée « malin en faveur d'un carcinome papillaire » selon la terminologie Bethesda [115].

Il est recommandé de ne pas effectuer de diagnostic de malignité en extemporané sur une lésion de moins de 1 cm de grand axe afin de préserver le matériel pour le diagnostic histologique définitif. Cette règle de moins de 1 cm est probablement trop stricte et doit être interprétée en fonction des possibilités techniques et de l'expérience de l'équipe concernée. La réalisation d'appositions cytologiques permet de préserver le matériel tout en recherchant des anomalies cytologiques.

Il est recommandé de ne pas effectuer d'examen extemporané sur une lésion d'architecture folliculaire (vésiculaire), encapsulée dépourvue de signes d'invasion et dont les noyaux n'ont pas les caractéristiques des noyaux de carcinomes papillaires. La pratique d'appositions peut aider à ce dernier diagnostic. L'indication d'un examen extemporané demeure utile pour la catégorie « suspecte de malignité » et « atypies de signification indéterminée ».

### **XIII. Traitements des cancers différenciés de la thyroïde :**

La chirurgie demeure incontournable dans la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde. Elle constitue la pierre angulaire dans l'édifice thérapeutique et conditionne le reste des procédés.

#### **XIII.1 Geste sur la thyroïde :**

La plupart des sociétés savantes occidentales telles que l'Association américaine de la thyroïde (ATA), l'Association Britannique thyroïdienne (BTA), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aux États-Unis, et l'Association américaine des endocrinologues cliniques (AACE) / Association américaine des chirurgiens endocriniens (AAES), l'association allemande des directives de pratique des chirurgiens endocriniens (GAES) préconisent la thyroïdectomie totale pour toute tumeur de plus de 10 mm de diamètre [18].

Seules les recommandations des sociétés japonaises JSTS (*Japanese Society of Thyroid Surgeons*) et la JAES (*Japan Association of Endocrine Surgeons*), ne préconisent la thyroïdectomie totale que pour les PTC avec tumeurs de 4 cm et plus, présence de métastases ganglionnaires cliniques (N1), métastase (M1), ou extension extra thyroïdienne à la trachée ou œsophage. Dans les autres cas, ces sociétés ne préconisent qu'une loboisthmectomie [102, 117].

La thyroïdectomie totale permet l'ablation de la tumeur et de la totalité du parenchyme thyroïdien, et permet donc ; l'utilisation de la thyroglobuline (Tg) comme marqueur tumoral. Le traitement par Iothérapie et hormonothérapie frénatrice. et un diagnostic relativement simple des récurrences ou métastase à distance par scintigraphie.



L'aspect technique de la thyroïdectomie est détaillé dans le chapitre méthodologie ainsi que celui du curage ganglionnaire récurrentiel.

### **XIII.2 Le curage central du cou**

L'installation :

C'est l'installation utilisée pour la thyroïdectomie totale avec un billot placé sous les épaules du malade afin de permettre une hyperextension du cou avec la tête qui repose sur un rond-de-tête.

Incision :

Il s'agit d'une incision de Kocher curviligne placée dans un pli du cou à deux doigts du manubrium sternal entre les bords antérieurs des sternocléidomastoïdiens.

Si un curage dans le compartiment latéral est réalisé sur le même patient, on peut prolonger l'incision de la thyroïdectomie pour réaliser le L d'André. Mais il est préférable de réaliser l'incision de *Mac Fee* modifiée par *Uchino* et al qui utilise l'incision de thyroïdectomie prolongée de quelques centimètres latéralement pour réaliser le curage des secteurs IV et VII et d'une partie du III, et qui utilise une contre-incision horizontale arciforme à hauteur de l'os hyoïde pour réaliser le curage du secteur II et de la partie supérieure du secteur III. Lorsque le patient est cN0 ou que les adénopathies ne dépassent pas 5cm, cette incision est susceptible de donner de très bons résultats esthétiques et fonctionnels [22, 32].

Si un curage bilatéral doit être réalisé dans les compartiments latéraux, il faut prolonger l'incision de thyroïdectomie pour réaliser une incision bi-mastoïdienne.

La réalisation d'un curage central ou récurrentiel est effectuée dans le même temps que la thyroïdectomie totale dont elle constitue une extension dans toutes les directions et en particulier latéralement et vers le bas. Ce curage central expose à des lésions des nerfs récurrents et des glandes parathyroïdes. Cela impose un contrôle des nerfs sur tout leur trajet cervical et l'individualisation des glandes parathyroïdes et de leur pédicule nécessaire. L'intervention débute par l'identification et mise en traction du tronc de l'artère thyroïdienne inférieure, juste après son croisement en arrière et en dedans de la carotide primitive [22].

Il est alors possible, en exerçant une traction sur le lacs, de repérer le nerf laryngé inférieur au niveau de son croisement avec l'artère, croisement prévasculaire à droite et plus volontiers rétrovasculaire à gauche mais les exceptions sont nombreuses.

Le risque majeur est de méconnaître un nerf récurrent précocement divisé et de prendre pour le tronc du nerf ce qui ne correspond qu'à un rameau principal. Le nerf sera disséqué jusqu'à sa terminaison dans le larynx (et sa disparition sous le bord inférieur du muscle constricteur inférieur du pharynx). Il sera également fort utile pour permettre la dissection de la chaîne lymphatique en descendant le long du bord latéral de la trachée.

La libération du tissu cellulolymphatique situé depuis les bords latéraux de la thyroïde, de la trachée et de la paroi œsophagienne jusqu'à la gaine carotidienne sera réalisée prudemment. Si le nerf peut sembler fréquemment englobé dans des adénopathies métastatiques, il est exceptionnel que son sacrifice soit indiqué. Le contrôle laryngoscopique préopératoire en cas de cancers extensifs doit être systématique et une possible résection pour raison carcinologique du nerf n'est permise qu'en cas de constatation préopératoire d'une paralysie de la corde vocale correspondante.

La dissection nerveuse est un bon repère pour l'individualisation et le contrôle des glandes parathyroïdes. Si la glande parathyroïde supérieure peut, en règle générale, être laissée en place avec une vascularisation satisfaisante du fait de sa topographie fixe, la parathyroïde inférieure, située volontiers dans la graisse thymique ou à l'inverse en situation sous capsulaire thyroïdienne, ne peut pas toujours être conservée in situ lors du curage. Elle est alors prélevée et en l'absence d'extension tumorale à son contact, autogreffée dans le muscle sternocléidomastoïdien après fragmentation de la glande en petits cubes parenchymateux d'environ 1 mm<sup>3</sup>. L'autogreffe d'éventuelle glande parathyroïde et son siège doivent obligatoirement être mentionnée sur le protocole opératoire.

Vers le bas, la dissection est prolongée dans le médiastin supérieur et emporte tout le tissu médian prétrachéal jusqu'à ce que le bord supérieur du tronc veineux brachiocéphalique gauche soit mis en évidence. Quelques veines thymiques et thyroïdiennes inférieures sous l'isthme sont contrôlées par clips ou ligatures. Ce curage cellulo-lymphatique médiastinal supérieur n'est en fait complet qu'au prix de la traction et de la résection des cornes thymiques. Ceci facilite le contrôle visuel du tronc veineux et emporte les chaînes lymphatiques médiastinales transverses les plus hauts situés.

La lobectomie controlatérale permettant de totaliser la thyroïdectomie sera réalisée de la même façon en association avec le curage complémentaire du compartiment central correspondant. Le curage central sera terminé, lors de l'ablation de la pièce, par l'évidement du tissu cellulo-

lymphatique souvent peu marqué, situé entre l'isthme et l'os hyoïde avec le tractus thyroglosse plus ou moins charnu.

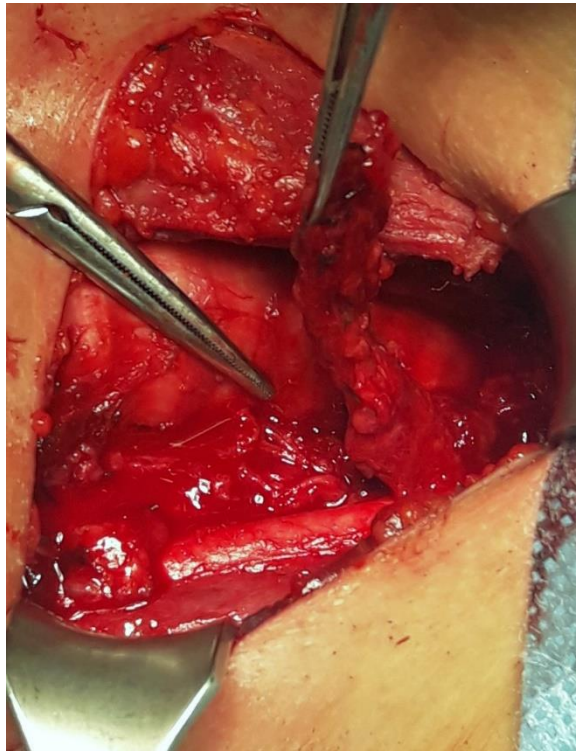


Figure 17: Dissection cervicale du niveau VI [33]

Enfin de dissection, il convient de soulever l'ensemble trachéo-œsophagien. Cela nécessite l'effondrement des attaches fibreuses entre la gaine viscérale du cou et le fascia prévertébral (ancien : lames de Charpy) et l'ouverture de l'espace rétro-œsophagien sur ses 2 faces. On vérifie par la palpation et la vue l'absence de ganglions rétro-œsophagien et rétropharyngien.

Toute la dissection du compartiment central est facilitée et grandement sécurisée par l'utilisation de lunettes à grossissement faible ou modéré (grossissement multiplié par 2 ou 3).

### **XIII.2.1 Monitoring continu laryngé pendant la chirurgie thyroïdienne :**

Les études récentes ont montré que le monitoring permettait d'aider au repérage du nerf laryngé inférieur, mais quelques biais en limite l'usage : il n'y a pas de consensus pour savoir quel type d'électrode d'EMG doit être utilisé, ni des modalités d'enregistrement, ni des paramètres qui sont prédictifs d'une paralysie laryngée inférieure postopératoire. La plupart des chirurgiens endocriniens obtienne des taux de paralysie laryngée inférieure identique avec ou sans utilisation [118, 119].

Dispositifs spécifiques d'hémostase :

Ces dernières années se sont développés des dispositifs spécifiques d'hémostase (*Ciseaux Ultrasonic®/ et Pince Ligasure®*), qui permettent une hémostase en toute sécurité et évitent les ligatures multiples. Ces dispositifs réduisent significativement le temps opératoire sans augmenter le taux de complications en comparaison à la technique de thyroïdectomie standard. Dans notre service ; la pince *Ligasure®* est couramment utilisée pour la section des vaisseaux sanguins afin de réduire le temps opératoire.

### **XIII.2.2 La cervicoscopie ou chirurgie mini-invasive :**

La chirurgie endoscopique du cou ou cervicoscopie permet une diminution de la douleur, un résultat esthétique meilleur et une convalescence plus courte que la chirurgie conventionnelle sans majoration de la morbidité. La faisabilité des curages lymphatiques cervicaux par cervicoscopie a été démontrée notamment par des équipes japonaises qui ont été les premières à effectuer des curages centraux par abord unilatéral [120]. Cependant, le bénéfice clinique est modeste mais reste guidé par une demande croissante du patient et de l'industrie. En plus aucun essai contrôlé n'existe pour évaluer les résultats carcinologiques de ces techniques. A ce jour, seules des patients sélectionnés (microcarcinomes) peuvent bénéficier de ces techniques [121].

### **XIII.3 Le ganglion sentinelle**

Le concept du ganglion sentinelle formule l'hypothèse qu'une tumeur se draine de façon préférentielle vers un premier ganglion. Celui-ci serait donc le premier à être envahi. Si ce ganglion, appelé ganglion sentinelle, est négatif, la totalité du réseau lymphatique serait donc indemne d'atteinte métastatique [122]. Le but de la détection de ce ganglion est donc triple :

- Eviter un curage ganglionnaire inutile ;
- Ne réaliser que des curages de nécessité ;
- Affiner l'analyse histopathologique du statu ganglionnaire.

Le test du ganglion sentinelle n'est acceptable que si sa sensibilité est voisine de 100 % et son taux de faux négatifs inférieur à 2 %. Ce dernier est en effet important à apprécier car, s'il est élevé, il peut conduire à des options thérapeutiques inadaptées, pouvant majorer la morbidité opératoire ou diminuer les chances de survie des patients. Il n'y a aucun consensus sur la technique à utiliser [22]. Parmi les traceurs colorimétriques, le bleu isosulfan et le bleu patente semblent donner les meilleurs résultats, le bleu de méthylène a le défaut de marquer les parathyroïdes [122, 123]. Les résultats obtenus en lympho-scintigraphie dépendent de la taille des particules, les colloïdes marqués au Technicium 99 m ayant une taille de 3-12 nm, l'albumine humaine technicisée une taille supérieure à 80 nm [124]. Les traceurs sont injectés

soit directement dans la tumeur soit à sa périphérie, le nombre d'injections variant de deux à quatre. Les meilleurs résultats sont obtenus en couplant les deux traceurs colorimétrique et scintigraphique [22].

La technique du ganglion sentinelle est encore peu utilisée dans les cancers différenciés de la thyroïde. Elle demande une période d'apprentissage. Elle présente pourtant plusieurs intérêts :

- Une sélection des patients qui ont un envahissement ganglionnaire infraclinique parmi ceux qui n'ont pas d'adénopathie palpable ;
- Elle indique le type de curage à effectuer ;
- Elle pourrait diminuer la morbidité postopératoire ;

Elle faciliterait en peropératoire le diagnostic de malignité pour les carcinomes d'origine folliculaire et les lésions à cellules de Hürthle, et éviterait des réinterventions délétères, mais peu d'études ont pu vérifier ces conclusions.

#### **XIII.4 Complications du traitement chirurgical :**

##### **XIII.4.1 Mortalité post opératoire**

La réalisation de curages cervicaux pour cancer différencié de la thyroïde peut être source de complications. Néanmoins, ces complications sont peu fréquentes entre les mains des chirurgiens expérimentés [125]. La connaissance des risques chirurgicaux permet non seulement d'informer le patient, mais aussi de prendre les mesures nécessaires afin d'éviter leur survenue.

La mortalité postopératoire est devenue exceptionnelle évaluée entre 0 et 0,4% [126]. Hundahl et coll., sur 5583 cancers thyroïdiens, retrouvent 15 décès, soit 0,3% des cas. La mortalité péri opératoire [2] est indépendante du geste réalisé.

##### **XIII.4.2 Morbidité globale**

La morbidité post opératoire des gestes ganglionnaires dans le cadre d'un CDT est largement décrite dans la littérature. On note une certaine disparité des chiffres en fonction du type de geste réalisé (curage ou picking ganglionnaire, geste uni ou bilatéral), en fonction de la phase du traitement (première chirurgie ou reprise) mais aussi en fonction de l'expérience des chirurgiens (nombre de cancers opérés).

Hypocalcémie et paralysie récurrentielle sont les deux complications majeures des curages centraux. Les plaies de l'axe vasculaire, ainsi que les lésions œsophagiennes ou trachéales sont exceptionnelles et le fait de dissections difficiles sur cancers invasifs.

a. Paralyse récurrentielle :

En dehors des paralysies secondaires au sacrifice d'un nerf récurrent envahi par la tumeur, les paralysies récurrentielles surviennent dans 0 à 7 % des cas [22]. Elles semblent plus fréquentes si le curage de la loge centrale est associé à des curages latéraux (13,3 vs 3,7 %). Ces paralysies sont le plus souvent transitoires, régressant dans les six mois postopératoires. Une paralysie récurrentielle définitive dont les symptômes persistent au-delà de 06 mois survient dans moins de 2 % des cas. Cette atteinte est responsable d'une dysphonie d'intensité variable, une voix bitonale, d'une dyspnée laryngée d'effort et parfois de fausses routes et dysphagie aux liquides. Une paralysie récurrentielle bilatérale peut nécessiter une trachéotomie en urgence voire une cordectomie postérieure pour insuffisance respiratoire[22].

Le risque d'atteinte récurrentielle impose un contrôle premier du nerf pour éviter le risque de blessure intempestive. Cependant, la dissection peut être longue, au contact du nerf, induisant une paralysie transitoire qui peut être constatée lors du contrôle laryngoscopique systématiquement réalisé en postopératoire. Cette paralysie est en général régressive en quelques jours après l'intervention.

b. L'hyperparathyroïdie (définie par une calcémie inférieure 2 mmol/l ou 80 mg/dl symptomatique), est une complication propre au curage central, elle est aussi, plus souvent transitoire (3 à 83%) que définitive (0 à 29%). Le curage central multiplie, au moins par 3, les risques d'hypocalcémie postopératoire par rapport à une simple thyroïdectomie totale. Ceci est principalement lié à la difficulté de conserver les parathyroïdes inférieures avec une vascularisation satisfaisante [22].

Une parathyroïde reséquée ou dévascularisée doit être réimplantée après fragmentation dans un muscle cervical. Sa position doit être notée dans le compte rendu opératoire. L'analyse extemporanée peut être réalisée pour s'assurer de la nature parathyroïdienne du tissu et de l'absence de tissu tumoral. La surveillance de la calcémie doit être quotidienne pendant l'hospitalisation, le nadir survenant classiquement au quatrième jour postopératoire. Une calcémie inférieure à 1,90 mmol/l impose l'instauration d'un traitement vitamino-calcique.

Par définition, L'hypoparathyroïdie est transitoire si elle dure moins de 06 mois, au-delà elle est jugée définitive [6, 22, 32].

### c. Complications vasculaires

L'hématome cervical est une complication redoutable qui nécessite une reprise chirurgicale en urgence pour évacuation de l'hématome, puis hémostase du vaisseau responsable du saignement. Les ruptures vasculaires secondaires ne sont généralement pas liées au curage proprement dit, mais à une complication de la thyroïdectomie, parfois, l'hématome peut être d'apparition tardive sans retentissement respiratoire, la reprise chirurgicale peut être évitée dans ce cas et une ponction –aspiration de la collection sera suffisante.

Séromes : les petits séromes sont très fréquents et doivent être simplement surveillés cliniquement, leur résorption spontanée se fait au bout de quelques jours. Les volumineux sérums symptomatiques peuvent être ponctionnés en conditions stériles.

### d. Complication du curage latéral

A l'inverse, le curage latéral ne présente aucun risque pour les nerfs laryngés et les glandes parathyroïdes mais pose un certain nombre de problèmes spécifiques [22]. Le risque majeur est représenté par la plaie d'un volumineux conduit lymphatique ou du conduit thoracique lui-même et par le traumatisme du nerf vague facile à éviter par l'identification première du nerf.

Pour Peix [32], une lymphorrhée majeure et persistante est la conséquence exclusive d'une blessure du canal thoracique ou de la grande veine lymphatique droite. Le débit sera alors très important, pouvant dépasser 01 litre de lymphe par jour, majoré par la prise alimentaire. Le tarissement pourra être obtenu après quelques jours d'alimentation parentérale et le maintien du drainage. Une réintervention pour un contrôle secondaire du canal thoracique reste exceptionnelle et devra être différée au maximum. Le taux de lymphorrhées augmente sensiblement dans les cous irradiés

Les lésions du plexus cervical superficiel sont fréquentes générant une hypoesthésie du lambeau cervical. Ce plexus qui émerge au tiers inférieur du sternocléidomastoïdien doit être préservé lors de la mobilisation du lambeau cervical. Alors que l'atteinte du rameau trapézien du nerf spinal provoquant une chute homolatérale de l'épaule, les syndromes de Claude-Bernard-Horner secondaires à un traumatisme de la chaîne sympathique cervicale et les paralysies diaphragmatiques par lésion du nerf phrénique restent exceptionnels [22].

Une dissection minutieuse, éventuellement aidée par des loupes grossissantes, avec des ligatures électives, permettent de préserver au mieux les éléments nobles, et d'assurer une hémostase et un contrôle lymphatique satisfaisant.

### **XIII.5 Traitement par l'iode radioactif**

L'administration 4 à 6 semaines après la chirurgie d'une gélule par voie orale de 3,7 GBq (100 mCi) d'iode 131 (sous forme d'iodure de sodium) est un moyen thérapeutique très efficace, permettant de détruire tout tissu thyroïdien restant, métastatique ou non. Ce traitement ne peut être pratiqué que :

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

Ce traitement présente trois intérêts majeurs :

- Un intérêt diagnostique par la pratique d'une scintigraphie post-thérapeutique (très sensible pour la détection de foyers résiduels et d'éventuelles métastases à distance) ;
- Un intérêt thérapeutique en détruisant d'éventuels micro-foyers de carcinome dans les résidus parenchymateux ;
- Un intérêt pour le suivi du patient : le traitement par le radio-iode augmente la sensibilité du taux sérique de la thyroglobuline (Tg) après totalisation.

#### **XIII.5.1 Principe et bases physiques et radio-biologiques**

L'iode 131, d'une période physique de 8 jours, émet principalement des rayons  $\gamma$  (énergie de 364 keV) et  $\beta$ . L'activité se mesure en becquerels (Bq), qui correspond à une désintégration par seconde. L'activité thérapeutique administrée est généralement de 3,7 GBq (100 mCi). La dose délivrée par l'iode 131 aux reliquats thyroïdiens est essentiellement due à l'émission  $\beta$ . Elle dépend de l'activité administrée, de la masse de tissu à irradier et de la période effective dans le tissu thyroïdien. La période effective est le temps au bout duquel la radioactivité présente dans le foyer de fixation a diminué d'un facteur 2. Cette période effective varie selon la période physique du radioélément (8 jours pour l'iode 131) et sa période biologique (liée au temps de séjour dans le tissu thyroïdien fixant). L'effet thérapeutique de l'iode est dû aux rayonnements  $\beta$  absorbés dans un rayon de 1 à 3 mm autour de la source. L'énergie déposée dans le tissu thyroïdien fixant provoque une mort cellulaire par apoptose ou une mort différée lors de la mitose. La dosimétrie de l'iode 131 dans les reliquats se heurte à trois difficultés :

Le volume du tissu thyroïdien résiduel à irradier n'est pas connu avec certitude. Il est grossièrement évalué à l'échographie avant totalisation par l'iode ; la période biologique de



l'iode 131 n'est pas la même dans les reliquats thyroïdiens sains, dans les reliquats tumoraux et dans les métastases. La période effective est plus courte dans le tissu cancéreux (1 à 3 jours au lieu d'environ 7 dans le tissu thyroïdien normal) ; La répartition de l'iode au sein d'un reliquat et encore plus au sein d'une métastase, est très hétérogène,

### **XIII.5.2 Indications**

L'indication d'une totalisation par l'iode radioactif est impérative en cas de :

- Métastases à distance ;
- Résection incomplète de la tumeur ;
- Tumeur à haut risque de récurrence et de décès pTNM stades 2 et 3 ;
- Type histologique défavorable papillaire à cellules hautes, variante sclérosant diffus, type folliculaire invasif ou peu différencié ;
- Cancer thyroïdien de l'enfant (< 18 ans).

L'indication est discutée en cas de tumeur à faible risque pTNM stade I, en sachant que l'impact de la modification récente de la classification TNM (faisant passer le pT1 de 10 à 20 mm) sur l'indication de la totalisation par l'iode n'est pas encore évaluée.

La totalisation par l'iode n'est pas indiquée en cas de Microcancer, unifocal de type papillaire sans extension capsulaire ni métastases ganglionnaires.

### **XIII.5.3 Mesures de radioprotection**

Les mesures de radioprotection visent trois objectifs :

Protéger le personnel des services spécialisés ou sont hospitalisés les patients pour administrer ces traitements (chambres isolées, parois recouvertes de feuille de plomb, portes protégées, administration du radio-iode dans des conteneurs plombés, repérage des zones contaminées avant le ménage dans les chambres) ;

Protéger les proches du patient (visites interdites, éviter pendant 8 jours le contact des enfants et des femmes enceintes, dormir à distance du conjoint) ; ces précautions sont détaillées sur un document remis aux patients ;

Éviter la contamination de l'environnement (les urines dans lesquelles s'élimine la plus grande partie de la radioactivité administrée sont recueillies pendant l'hospitalisation et stockées jusqu'à ce que leur activité soit négligeable).

#### **XIII.5.4 Effets secondaires**

Les effets secondaires sont rares :

- Aggravation d'une maladie ulcéreuse ou d'une gastrite (qui peut constituer une contre-indication) ;
- Irradiation du tube digestif en cas de diverticule œsophagien ;
- Sécheresse durable de la bouche, secondaire à l'irradiation des glandes salivaires ;
- Diminution de la sécrétion des larmes, secondaire à l'irradiation des glandes lacrymales ou, au contraire, en cas de traitements à très fortes activités, larmolement persistant par sténose radio-induite du canal lacrymal.
- Aménorrhée transitoire avec élévation transitoire de follicule stimulating hormone (FSH) et Luteinizing hormone (LH).

#### **XIII.5.5 Risque exceptionnel de cancers et de leucémie radio-induite.**

Ce faible risque s'élève chez les patients ayant reçu de multiples traitements par l'iode radioactif. Les études, du fait de leur puissance statistique insuffisante, ne permettent pas d'exclure un faible risque pour de plus faibles irradiations.

Des études de cohortes de plus grande ampleur sont en cours pour renseigner sur l'excès de risque de second cancer après un premier traitement par le radio-iode. Cela justifie donc de ne pas proposer de totalisation systématique par l'iode radioactif quand il n'existe pas de critères pronostiques péjoratifs.

#### **XIII.6 Traitement hormonal**

Les carcinomes différenciés de la thyroïde sont des cancers hormono-dépendants. Par conséquent, le traitement hormonal ayant pour but de saturer les récepteurs des cellules thyroïdiennes fait partie intégrante de la prise en charge de ces cancers.

Les objectifs du traitement frénateur hormonal thyroïdien sont :

D'assurer la substitution hormonale après thyroïdectomie et de supprimer toute stimulation éventuelle de cellules tumorales résiduelles en abaissant le taux de TSH.

Il repose sur la prise de L-thyroxine (LT4) : environ 2 à 2,5 µg/kg/jour. Le traitement frénateur débute 3 jours après l'administration du traitement par iode 131. En l'absence de traitement par le radio-iode, le traitement débute dès le lendemain de la chirurgie

L'efficacité du traitement frénateur doit être contrôlée par un dosage de TSH 4 à 6 semaines après le début du traitement. Un dosage de T3 libre est conseillé en cas de suspicion de surdosage clinique. Il ne semble pas utile, une fois la posologie du traitement frénateur correctement déterminée, de contrôler la TSH de base plus qu'une fois par an sauf pour les patients traités pour coronaropathie, polyopathologies ou âgés de plus de 70 ans.

Le niveau de freination est défini en fonction des critères de gravité du cancer. Il n'est pas justifié d'effondrer le taux de TSH dans le cas de microcarcinomes de pronostic favorable. Le traitement doit être simplement substitutif (TSH dans les valeurs inférieures de la normale), de même chez les patients à faible risque (pTNM stade I). Il n'existe pas d'études démontrant un réel bénéfice en termes de survie et de prévention de récurrences chez les patients faisant l'objet d'une freination sévère par rapport à ceux bénéficiant d'une freination modérée. Les risques osseux à long terme (ostéoporose) et cardiaque (arythmie) du traitement frénateur sont à prendre en compte.

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

### **XIII.7 Autres traitements :**

#### **XIII.7.1 Radiothérapie externe**

La radiothérapie externe a peu d'indications dans le traitement du cancer thyroïdien différencié, très radio-résistant. On admet qu'une dose absorbée de 80 Gy est en effet nécessaire pour détruire le tissu thyroïdien cancéreux. La radiothérapie ne doit jamais être proposée en première intention chez des patients jeunes présentant une tumeur bien différenciée, ayant bénéficié d'une exérèse complète et sensible au traitement à l'iode 131.

La radiothérapie est utilisée dans les cas suivants :

- Après chirurgie d'une récurrence locale survenant volontiers chez le sujet âgé. Il s'agit souvent de tumeur peu différenciée, invasive et ne fixant pas l'iode. Dans ces cas, la radiothérapie contribue au contrôle local de la tumeur. La survie est médiocre, aggravée par la survenue de métastases à distance.
- Pour le traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses.

### **XIII.7.2 Chimiothérapie**

La chimiothérapie est peu efficace, avec un taux de réponse assez faible estimé entre 10 et 20%. Elle est proposée chez les patients présentant un cancer anaplasique ou des métastases à distance de cancers peu différenciés.

### **Surveillance du cancer thyroïdien différencié**

La surveillance des cancers thyroïdiens a considérablement évolué au fil des dernières décennies. Autrefois fondée sur l'examen clinique et la scintigraphie diagnostique à l'iode 131, la surveillance s'est enrichie d'outils nouveaux comme le dosage de thyroglobuline plasmatique en routine depuis 1980, la scintigraphie corps entier sur dose thérapeutique d'iode 131 dès les années 1990 et plus récemment de l'échographie cervicale couplée à la cytoponction. D'autres moyens d'imagerie comme la tomographie à émission de positons sont de prescription de plus en plus fréquente. Parmi les modalités de surveillance, la commercialisation de la TSH humaine recombinante, évitant l'arrêt de la L-thyroxine pendant 4 semaines, représente une avancée majeure, en particulier dans le suivi des patients à faible risque.

Dans l'incapacité actuelle de prédire quels sont, parmi les cancers traités et suivis, ceux qui vont récidiver ou métastaser, le suivi a pour objectif de vérifier que, 6 mois à 1 an après le traitement initial, le patient est en rémission c'est-à-dire que les éléments de surveillance permettent de dire qu'il n'y a plus de tissu thyroïdien et/ou tumoral résiduel. Cette situation est observée en général dans 80% des cas.

### **XIV.1 Outils de surveillance**

#### **XIV.1.1 Examen clinique :**

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

#### **XIV.1.2 Echographie cervicale**

L'échographie cervicale est devenue l'examen clé de la surveillance des cancers thyroïdiens. Effectué par un échographiste spécialisé, cet examen a pour objectif de rechercher du tissu dans les loges thyroïdiennes (reliquat ou récurrence tumorale) et des métastases ganglionnaires. Un

schéma doit être dressé au terme de l'examen, il est indispensable pour le chirurgien en cas de curage. Dans les séries récentes, la sensibilité de l'échographie dans la détection de tissu tumoral au cours du suivi est de 70 %, sa spécificité de 97,5 %, sa valeur prédictive positive de 77,7 % et négative de 92,4. Les performances diagnostiques de l'échographie s'améliorent encore quand cet examen est couplé à un dosage de la thyroglobuline sous TSH recombinante. Cet examen tend à supplanter la scintigraphie diagnostique à l'iode 131 dont la sensibilité est inférieure dans la détection de tissu tumoral résiduel ou de métastases.

#### **XIV.1.3 Cytoponction**

Devant une suspicion échographique de récurrence tumorale dans le lit thyroïdien ou d'adénopathies métastatiques, la cytoponction directe ou effectuée sous repérage échographique de la lésion est un examen très utile pour confirmer le diagnostic de malignité utilisant des aiguilles fines puis étalement sur lame et une coloration de *May-Grünwald Giemsa*. La cytoponction peut être complétée d'un dosage de thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille après l'étalement sur lame de la sérosité obtenue, ce qui améliore la sensibilité diagnostique de la cytologie. La sensibilité de la cytoponction en faveur de la malignité varie de 76 à 89 % et la spécificité de 98 à 100 % selon les séries.

#### **XIV.1.4 Radiographies**

La radiographie du thorax a pour but de détecter d'éventuelles métastases pulmonaires. Sa sensibilité diagnostique est très faible surtout quand la thyroglobuline est indétectable durant le suivi du patient. Elle est donc réalisée lors du bilan initial et n'est renouvelée que si le taux de thyroglobuline est anormal. Les radiographies osseuses sont indispensables en cas de métastases osseuses qui sont ostéolytiques.

#### **XIV.1.5 Dosage de la thyroglobuline (Tg)**

Plusieurs techniques de dosage existent. Un taux supérieur à 2 pg/l (picogramme/litre) ou 0,2pg/dl atteste de la présence de tissu thyroïdien normal ou pathologique. Le dosage doit s'accompagner d'une recherche systématique d'éventuelles interférences dans le dosage de la thyroglobuline (anticorps anti-Tg par exemple, mais il existe d'autres types d'interférence et le test de surcharge donne une meilleure sécurité que la seule détermination des anticorps anti-Tg). L'interprétation du dosage de Tg doit toujours se faire en connaissance du taux de TSH effectué simultanément. Le taux de Tg peut en effet être multiplié par 5 ou 10 après stimulation par la TSH, Cependant, ce taux peut être indétectable, alors qu'existent d'authentiques

métastases ganglionnaires et/ou à distance (environ 5 % des patients avec métastases ganglionnaires isolées et 1 % des patients avec métastases à distance).

Le dosage de Tg reste cependant un excellent indicateur du risque de récurrence [127]. La scintigraphie corps entier à l'iode 131 est obtenue 5 jours après totalisation par 3,7 GBq d'iode 131 (ou 24 heures et 48 heures après administration d'une dose traceuse de 74 à 185 MBq (2 à 5 mCi) d'iode 131 lors du bilan 6 mois après la totalisation isotopique). Un balayage corps entier, faces antérieure et postérieure, est pratiqué au collimateur parallèle : cou, thorax, abdomen, bassin, fémurs. Dans le cas de reliquats ou récurrences cervicales, leur position exacte peut être précisée par une image pratiquée avec un collimateur sténopéique. La fixation au niveau des zones de fixation anormales est quantifiée par la méthode des RDI (collimateur parallèle). Des images complémentaires sont effectuées si besoin (profils, précision de la position de l'œsophage, de l'estomac (pertechnétate) ou du foie (sulfure de technétium), tomoscintigraphies).

La scintigraphie corps entier sur dose thérapeutique est un excellent examen qui devrait être systématique après tout traitement par l'iode radioactif. Sa sensibilité en faveur de la détection de tissu tumoral résiduel, récurrence et/ou métastases à distance est élevée. La scintigraphie sur dose diagnostique d'iode 131 tend à être abandonnée en raison de sa faible sensibilité dans le suivi des cancers thyroïdiens différenciés à faible risque.

Certains auteurs la jugent encore utile dans le suivi des patients à haut risque. Pour interpréter de façon fiable le résultat d'une scintigraphie, il faut que le taux de TSH soit au moins supérieur ou égal à 30 mU /l, et qu'il n'y ait pas de surcharge iodée (iodurie des 24 heures ou sur échantillon). La scintigraphie est contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement.

#### **XIV.1.6 Scanner et imagerie par résonance magnétique**

Ces examens sont pratiqués en cas d'élévation de la thyroglobuline et la recherche de métastases.

#### **XIV.1.7 Scintigraphie au fluoro-désoxy-glucose (PET-SCAN)**

Cet examen est prometteur dans le suivi des cancers thyroïdiens pas ou peu différenciés ne fixant pas ou peu l'iode 131. Le principe est fondé sur le fait que les cellules tumorales ont un métabolisme du glucose augmenté et vont, de ce fait, fixer l'isotope. L'avantage est de pouvoir réaliser cet examen sans arrêter la L-thyroxine. Il semble cependant que la sensibilité de l'examen soit meilleure sous stimulation par la TSH.

## **XIV.2 Modalités de suivi**

### **1. Bilans sous stimulation par la thyrotropine**

Les cancers thyroïdiens différenciés sont hormonodépendants. L'élévation de la TSH stimule les cellules tumorales. Cette hormonodépendance justifie que les bilans de surveillance de ces cancers s'effectuent en état de stimulation hormonale maximale, c'est-à-dire avec un taux de TSH extrêmement élevé. C'est à ce moment-là que le dosage de thyroglobuline plasmatique est le plus sensible pour rechercher la présence de tissu tumoral résiduel ou des métastases[127]. Cette hypothyroïdie peut être, aujourd'hui, obtenue de deux façons : soit après un arrêt de 4 semaines de la L-thyroxine, ou de 15 jours de la tri-iodothyronine. L'avantage est de provoquer une stimulation endogène de la TSH de longue durée.

L'inconvénient est la survenue d'une hypothyroïdie profonde à l'origine d'asthénie, de prise de poids et d'arrêt de travail. Ces bilans sont appelés bilans en défreinage ; soit, plus récemment, par stimulation par la TSH recombinante humaine qui a l'avantage d'éviter les effets secondaires de l'hypothyroïdie mais qui provoque une stimulation exogène de la TSH plus brève. Ces bilans sont appelés bilans sous stimulation exogène par la TSH recombinante. Ces bilans sous stimulation par la TSH qu'elle soit endogène (arrêt de la L-thyroxine) ou exogène (injections de TSH recombinante) sont réalisés pendant plusieurs années suivant la thyroïdectomie et la totalisation par l'iode (généralement 7 à 10 ans selon les équipes). Ensuite, les bilans sont effectués sous freination tous les 3 à 5 ans à vie.

#### **Thyrotropin recombinante humaine (rhTSH) :**

La TSH est une glycoprotéine d'origine hypophysaire comprenant deux sous-unités alpha (commune aux gonadotrophines) et beta, spécifique à la TSH. Le gène de la sous-unité bêta a été cloné et la protéine peut être produite dans un système cellulaire par transfection avec les sous-unités alpha et bêta d'acide désoxyribonucléique (ADN) humain. D'importantes quantités de TSH recombinante purifiée ayant les mêmes propriétés que la TSH native sont produites. La commercialisation s'est effectuée sous le nom de Thyrogen®. Après injection de Thyrogen®, le pic de TSH est observé à J3 et le pic de Tg, s'il existe, à J5. Le protocole d'utilisation du Thyrogen® est donc le suivant.

En cas de dosage de la Tg :

- J1 : injection en intramusculaire (i.m.) de Thyrogen® 0,9 mg par une infirmière ;

' J2 : injection en i.m. de Thyrogen® 0,9 mg par une infirmière ;

' J3 : dosage TSH, Tg ; test de surcharge ;

' J5 : dosage TSH, Tg ; test de surcharge ; échographie cervicale, consultation.

En cas de bilan isotopique diagnostique associé :

~ J1 : injection en i.m. de Thyrogen® 0,9 mg par une infirmière ;

~ J2 : injection en i.m. de Thyrogen® 0,9 mg par une infirmière ;

' J3 : ingestion d'une gélule d'iode 131 (2-5 mCi) ; dosage Tg ; test de surcharge, TSH, échographie cervicale systématique ;

~ J4 : scintigraphie totocorporelle ;

~ J5 : scintigraphie totocorporelle ; dosage TSH ; Tg ; test de surcharge ; consultation.

Les avantages de l'utilisation du Thyrogen® sont : 131'

- Stimulation de la sécrétion de Tg et de la fixation de l'iode 131 ;

- Évitement de l'hypothyroïdie et amélioration de la qualité de vie ; La simplicité d'utilisation ;

- Effets secondaires minimaux (asthénie, céphalées) ; pas de notion d'anticorps anti-rhTSH.

Les inconvénients sont : une stimulation de la sécrétion de Tg plus faible que lors de l'arrêt complet de la L-thyroxine pendant 4 semaines ;

- Pas de diminution de la clairance rénale de l'iode 131, donc nécessité d'une plus grande activité d'iode 131 pour assurer une fixation de l'iode 131 similaire à celle obtenue lors d'un défreinage ;

- Stimulation des cellules tumorales, à priori moindre qu'après défreinage classique car beaucoup plus brève. Les performances diagnostiques sous TSH recombinante des différents outils de surveillance des cancers thyroïdiens différenciés ont fait l'objet de nombreuses publications récentes. Les conclusions sont les suivantes : le taux de Tg après stimulation par TSH recombinante est un moyen plus sensible de détection de tissu tumoral que le taux de Tg sous freination. Sa sensibilité est légèrement inférieure à celle pratiquée après 4 semaines de défreinage mais les performances sont globalement comparables à celles après défreinage, en particulier chez les patients à faible risque.



### **XIV.3 Bilans sous traitement frénateur**

Les bilans sous traitements frénateurs sont effectués tous les trois ans sans interruption du traitement frénateur et sans limite d'âge. Ces bilans se déroulent en une seule matinée et comprennent une consultation avec examen clinique et des explorations complémentaires (TSH, thyroglobuline, test de surcharge de la thyroglobuline, calcémie en cas d'hyperparathyroïdie connue ou suspectée, radiographie de thorax de face si Tg détectable à 6 mois ou redevenant détectable ou en cas de métastases pulmonaires connues, échographie cervicale éventuelle).

# **Protocole d'étude**

## **XV. Protocole d'étude**

### **XV.1 Objectifs de l'Etude :**

#### **XV.1.1 Objectif Principal :**

Comparaison des résultats carcinologiques et de la morbidité opératoire du curage prophylactique homolatéral à la lésion néoplasique versus curage central bilatéral des carcinomes différenciés de la thyroïde sans envahissement ganglionnaire classés cN0 M0.

#### **XV.1.2 Objectif secondaire :**

Définir le taux d'envahissement ganglionnaire chez les patients atteints de carcinome différencié de la thyroïde classés cN0.

### **XV.2 Justificatifs de l'essai :**

Avec des récurrences rapportées jusqu'à 30% de patients tous stades confondus [7, 128, 129], il est nécessaire d'établir le rapport entre l'atteinte ganglionnaire infra clinique et la récurrence locorégionale. Dans cette perspective, une dissection unilatérale homolatérale emportant les ganglions lymphatiques de compartiment central seulement du côté de la tumeur primaire diminuerait potentiellement le risque de lésions des parathyroïdes et au nerf récurrent controlatéraux [5, 6], baissant ainsi le risque de morbidité additive tout en maintenant les avantages d'une dissection du compartiment central.

#### **XV.2.1 Protocole :**

##### **a) Méthodologie :**

Il s'agit d'un essai clinique ouvert réalisé auprès des patients hospitalisés et opérés au service de chirurgie générale "A" du CHU Tidjani Damardji de Tlemcen dirigé par Pr C. Abiyad et présentant un carcinome différencié de la thyroïde diagnostiqué en pré opératoire par cytoponction ou en peropératoire par examen anatomopathologique extemporané.

**Date de début :** Janvier 2015

**Nombre de patients inclus :** 71 patients.

### b) Groupes d'étude :

Nous avons constitué deux groupes de patients, le premier appelé le groupe « A » qui représente les patients ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale associée à un curage cervical récurrentiel homolatéral, et le groupe « B » constitué de patients ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale associée à un curage cervical récurrentiel bilatéral.

### c) Critères d'inclusion et d'exclusion :

- Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude tous les patients hospitalisés et opérés au service de chirurgie générale "A" du CHU Tlemcen et âgés de plus de 18 ans porteurs d'un carcinome différencié de la thyroïde classé cN0 M0.

- Critères d'exclusion :

- Cancers thyroïdiens bilatéraux.
- Antécédents de chirurgie cervicale.
- Infiltration tumorale macroscopique
- Présence de ganglions suspects ou métastatiques sur l'échographie ou après cytoponction
- Présence de métastases à distance.
- Troubles du métabolisme phosphocalcique.
- Antécédents de paralysie ou paresthésie des cordes vocales.

---

<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Critères d'exclusion</b>
Age $\geq$ 18 ans	Cancers thyroïdiens autres que les CDT
Carcinome différencié de la thyroïde	Antécédents de chirurgie cervicale.
Aucunes preuves d'atteinte ganglionnaire (clinique et échographique)	Infiltration tumorale macroscopique Présence de ganglions suspects à la clinique ou métastatiques sur l'échographie ou après cytoponction Présence de métastases à distance.
	Cancers thyroïdiens bilatéraux. Troubles du métabolisme phosphocalcique. Antécédents de paralysie ou paresthésie des cordes vocales.

---

Tableau 7 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

Le bilan préopératoire comportera obligatoirement une échographie cervicale avec analyse complète de la thyroïde et évaluée selon la classification TIRADS [9]. Une cytoponction sera réalisée pour toutes les lésions classées TIRADS 3 ou plus avec examen histologique et classification de BETHESDA [10] pour confirmer le diagnostic de carcinome papillaire.

L'absence de ganglions suspects ou métastatiques sera prouvée par un examen clinique (absence de ganglions palpables) et par l'échographie cervicale (par l'absence de critères de malignités). Ces patients seront opérés pour subir une thyroïdectomie totale avec un curage central de principe.

### **XV.2.2 Etape diagnostic :**

Même si l'échographie cervicale est indispensable avant toute chirurgie thyroïdienne, beaucoup de compte-rendus ne mentionnent pas toutes les caractéristiques des nodules avec des descriptions très sommaires des aires ganglionnaires cervicales. D'autre part, tous les échographistes ne classaient pas les nodules selon la classification TIRADS.

Dans un but d'homogénéité et de précision, tous les patients inclus devaient avoir un compte rendu précisant la taille, dimension, contours, échogénicité et vascularisation des nodules et une classification TIRADS des nodules, ainsi qu'une exploration complète des aires ganglionnaires mentionnant l'existence, le siège et les caractéristiques des ganglions retrouvés pour guider d'éventuelles ponctions ganglionnaires.

Pour les besoins de notre travail ; seuls deux radiologues répondaient aux critères du protocole d'étude et étaient en mesure de fournir un compte rendu échographique détaillant les caractéristiques des nodules thyroïdiens et s'assurant de l'absence de ganglions suspects au moment du diagnostic.

Les patients qui se présentaient avec des compte rendus établis par d'autres radiologues devaient bénéficier d'un deuxième examen échographique chez l'un des deux radiologues retenus pour l'essai.

Le bilan préopératoire comportait obligatoirement une échographie cervicale avec cartographie complète de la thyroïde décrivant le ou les nodules retrouvés et évalués selon la classification TIRADS, avec cytoponction à l'aiguille fine du nodule thyroïdien permettant un examen cytologique et une classification selon les critères BETHESDA.

L'absence de ganglions était prouvée par un examen clinique et l'échographie cervicale. Les patients chez qui avaient des ganglions à la palpation ou avec un caractère suspect à l'échographie étaient exclu d'emblée de l'essai. Ces patients étaient opérés et subissaient une thyroïdectomie totale avec un curage central de principe.

Une laryngoscopie indirecte était réalisée chez tous les sujets inclus dans l'étude d'abord en préopératoire pour s'assurer de l'intégrité et de la mobilité des cordes vocales.

Un bilan préopératoire standard était réalisé et comportait une évaluation cardiovasculaire et biologique standard puis les patients étaient classés selon la classification de l'ASA.

Les interventions chirurgicales se dérouleraient sous anesthésie générale et l'abord consistait en une cervicotomie antérieure de Kocher, cou en hyperextension (figures 17 et 18) [130].



Figure 18 : Position du cou en hyperextension [130] Figure 19 : Tracé de l'incision de Kocher [130].

### **XV.2.3Étape traitement chirurgical :**

Toutes les interventions chirurgicales ont été réalisées par deux chirurgiens du service de chirurgie générale « A » du CHU de Tlemcen, qui possèdent une expérience en chirurgie thyroïdienne avec un grand volume opératoire de cancers de la thyroïde.

Installation :

C'est l'installation utilisée pour la thyroïdectomie totale. Afin de mettre le cou du malade en hyper- extension, un billot est placé sous les épaules et la tête repose sur un rond-de-tête (figure 18).

a. Voie d'abord :

Le curage ganglionnaire du niveau VI ou curage central est pratiqué le plus souvent en même temps que la thyroïdectomie totale. Dans ce cas de figure, il est réalisé par la même voie d'abord classique que la thyroïdectomie. Si un curage dans le compartiment latéral est réalisé sur le même patient, on peut prolonger l'incision de la thyroïdectomie pour réaliser le L d'André. Mais il est préférable de réaliser l'incision de Mac Fee modifiée par Uchino qui utilise l'incision de thyroïdectomie prolongée de quelques centimètres latéralement pour réaliser le curage des secteurs IV et VII et d'une partie du III, et qui utilise une contre-incision horizontale arciforme à hauteur de l'os hyoïde pour réaliser le curage du secteur II et de la partie supérieure du secteur III. Lorsque le patient est cN0 ou que les adénopathies ne dépassent pas 3cm, cette incision est susceptible de donner de très bons résultats esthétique et fonctionnels.

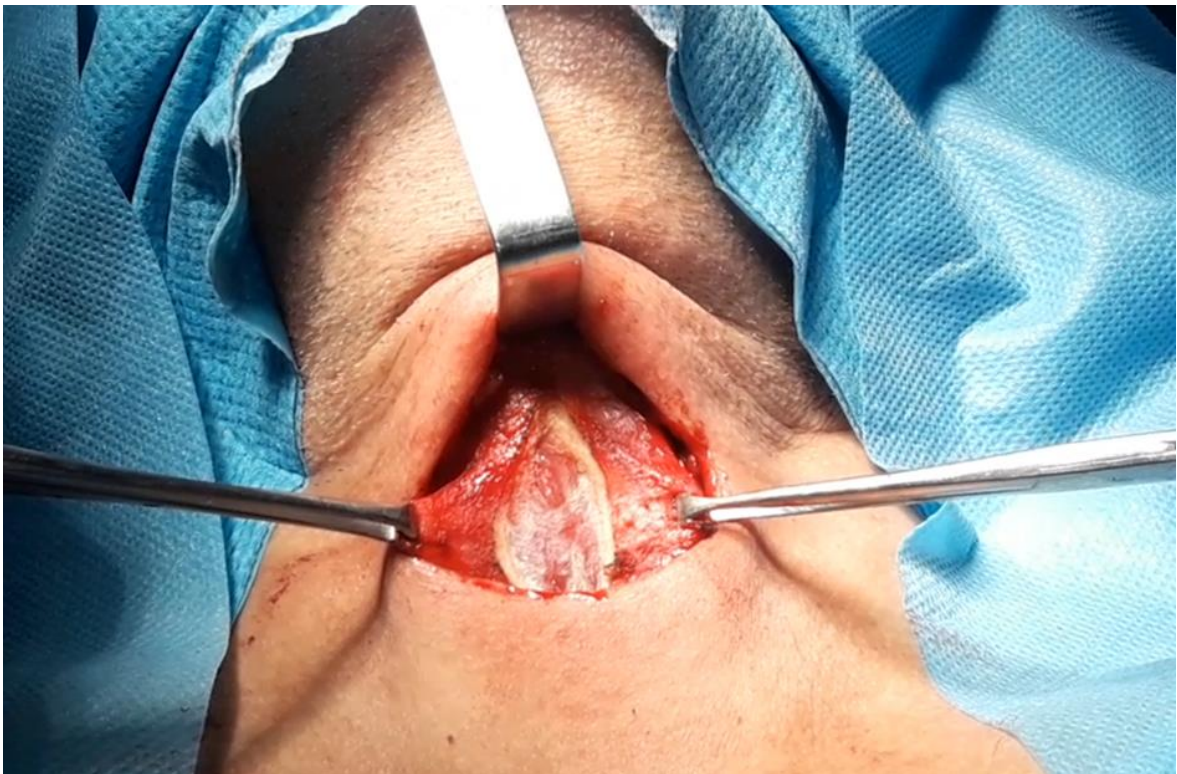


Figure 20 : Incision de Kocher et ouverture de la loge thyroïdienne [130]

b. Limites du curage ganglionnaire :

Le secteur VI est limité en haut par l'os hyoïde, latéralement par le bord médial des artères carotides communes, en profondeur par la lame pré vertébrale du fascia cervical et en bas par

le rebord sternal. En situation pratique, les limites chirurgicales inférieures du niveau VI sont variables en fonction des conditions anatomiques et du morphotype du patient.

c. Dissection du niveau VI :

Le curage est habituellement mené de haut en bas, de l'os hyoïde au tronc artériel brachiocéphalique, et ne pose pas de difficultés majeures dans sa partie antérieure (prélaryngée et prétrachéale). Il préserve les structures nobles (larynx, trachée, pharynx, œsophage, nerfs laryngés inférieurs et glandes parathyroïdes) et enlève l'atmosphère cellulo-ganglionnaire, réalisant ainsi un évidement fonctionnel. Le thymus est souvent rencontré dans la partie basse de la dissection chez le sujet jeune.

Le repérage systématique des parathyroïdes est un temps essentiel à leur conservation avant la réalisation d'un évidement du niveau VI. Une chirurgie monobloc du compartiment central est difficile mais techniquement possible ; dans notre protocole nous avons réalisé le curage du compartiment central unilatéral du côté homolatéral au cancer de la thyroïde qui est l'évidement complet des ganglions prélaryngés, prétrachéaux et paratrachéaux d'un seul côté, puis le curage du compartiment central controlatéral de l'autre côté. Chaque côté étant limité de l'extérieur par le bord médial des artères carotides communes, en profondeur par la lame pré vertébrale du fascia cervical et en bas par le rebord sternal et en interne par le bord latéral de la trachée.

Les ganglions delphiens sont disséqués séparément du reste du curage et la région sous isthmique du curage est séparée en deux parties, droite et gauche par un tracé virtuel qui est la projection de la ligne médiane cervicale.

Les nerfs laryngés inférieurs sont disséqués sur toute la longueur de leur trajet cervical ; cette dissection est facilitée par l'aide-opératoire qui écarte médialement la trachée pour générer un espace entre l'axe laryngotrachéal et l'axe vasculaire. L'exposition est assurée par l'aide opératoire qui écarte les muscles sous-hyoïdiens et la berge inférieure de l'incision de la thyroïdectomie.



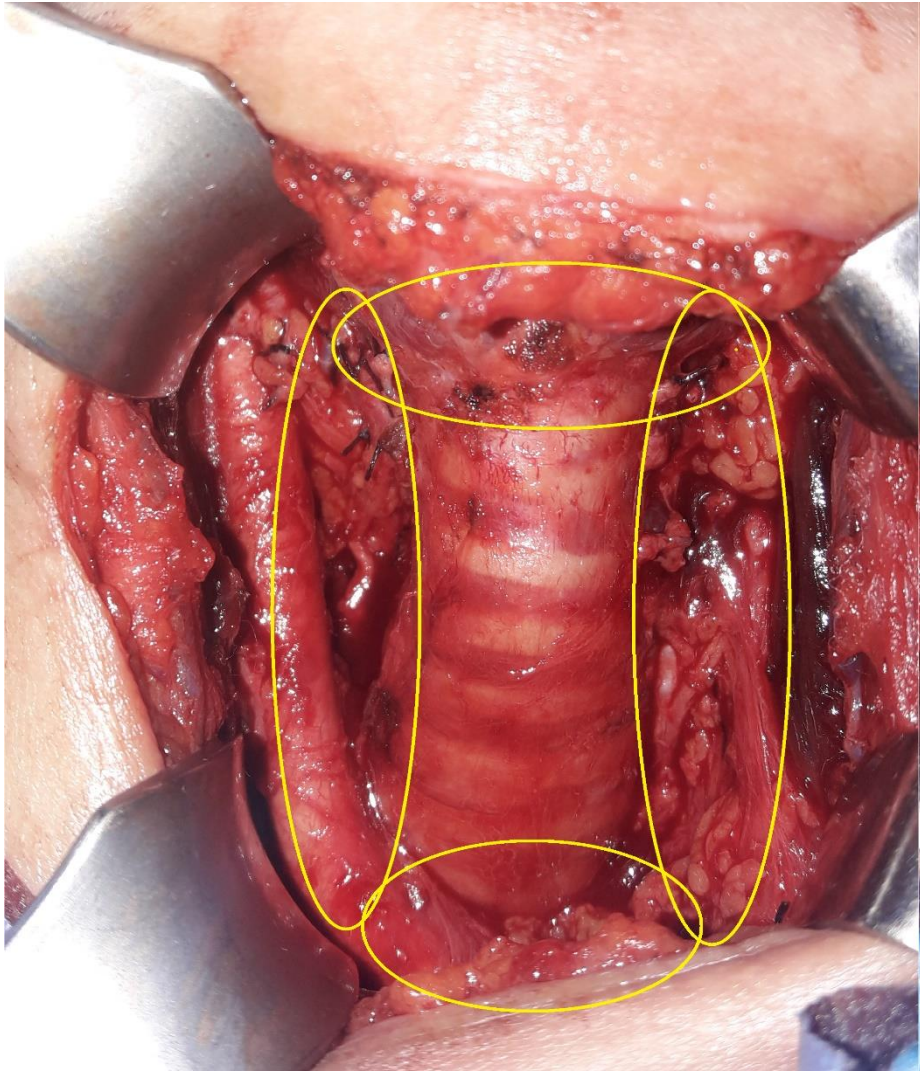


Figure 19 : Aire ganglionnaire récurrentielle VI [130]

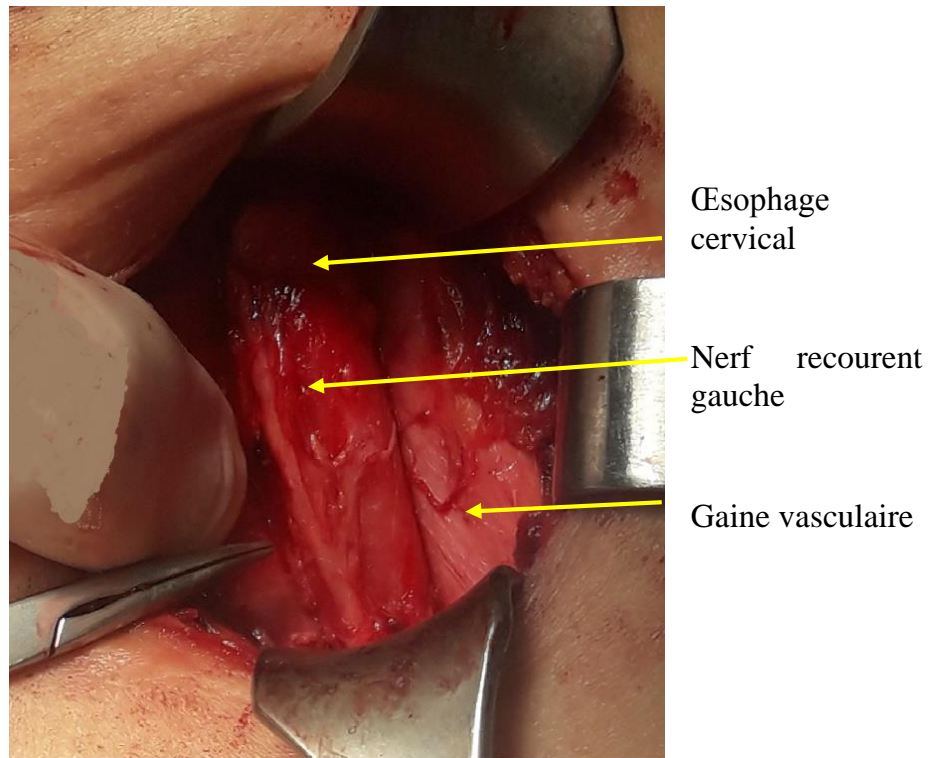


Figure 21 : Aspect peropératoire après dissection du nerf récurrent gauche [130]

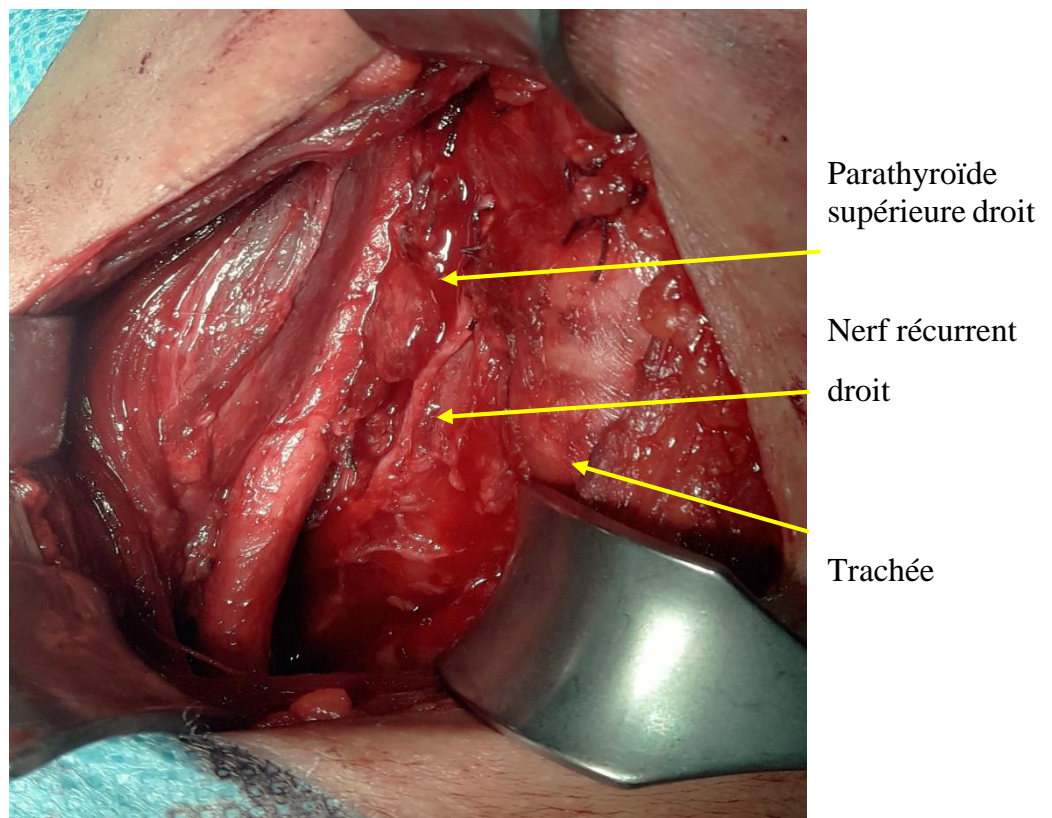


Figure 22 : Vue opératoire après curage récurrentiel unilatéral gauche [130]

Les pièces opératoires seront réparties sur plusieurs flacons en fonction de leur type (ganglions, nodule thyroïdien ou lobe thyroïdien) et de leurs sièges (site de chaque ganglion ou groupe de ganglions réséqués).

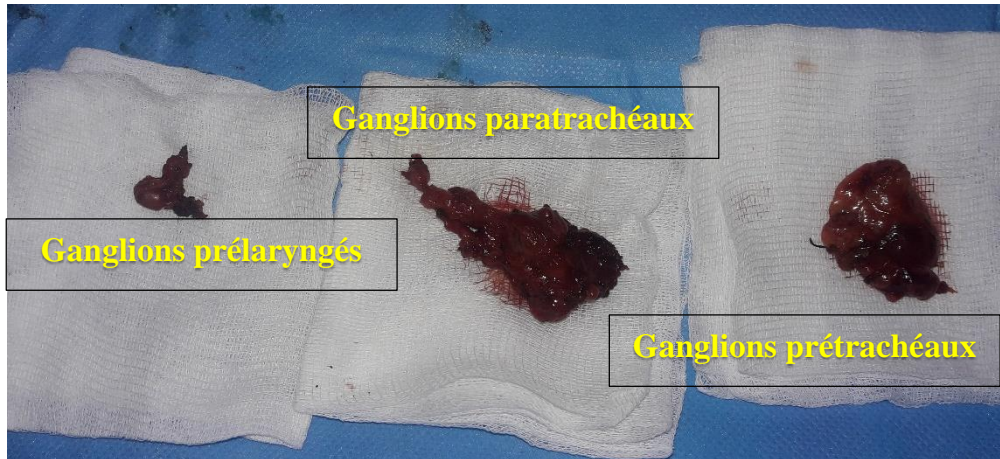


Figure 23 : spécimens de curage récurrentiel unilatéral [130]

#### **XV.2.4 Compte rendu anatomo-pathologique :**

L'étude anatomo-pathologique définitive devra préciser :

La taille des nodules.

Le siège des nodules par rapport à la thyroïde

L'extension par rapport à la capsule.

La recherche d'embolies vasculaires.

Le nombre total de ganglions réséqués.

Le nombre de ganglions envahis.

Siège des ganglions réséqués et envahis (récurrentiel droit ou gauche).

La présence de glandes parathyroïdes réséqués avec le curage.

#### **XV.2.5 Surveillance postopératoire :**

La surveillance est classique : pouls, tension, température, vérification du maintien du drainage aspiratif ainsi que de la quantité de sang contenue dans les flacons, recherche de complications liées à un traumatisme uni- latéral (dysphonie et dysphagie) ou bilatéral (dyspnée) sur le nerf récurrent.

Le suivi postopératoire recherchera toute complication d'ordre général inhérente à toute chirurgie (complications thromboemboliques, pleuropulmonaires, infectieuses, décompensation de tares préexistantes) et les complications liées à la thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaires et qui sont :

- Hématomes, saignement de la loge thyroïdienne : toute collection de sang au niveau de la loge thyroïdienne ou en sous cutanée qui se forme dans les heures ou les jours suivant le geste chirurgical.

Séromes : collection de liquide séreux ou séro-hématique au niveau de la loge thyroïdienne non infectée (absence de germes après recherche bactériologique au niveau du liquide).

- Hypoparathyroïdie définie par des signes cliniques qui sont les fourmillements et crampes des membres avec une baisse de la calcémie sanguine au-dessous de 8.5 mg/dl. Cette hyperparathyroïdie est définie comme transitoire si les symptômes d'hypoparathyroïdie ou le taux de l'hypocalcémie dure moins de 6 mois et est considérée comme définitive si ces signes persistent au-delà de 6 mois [22, 131].

- Les lésions du nerf récurrent sont définies comme étant toute modification de la voie, dyspnée, dysphagie ou dysphonie ou découverte d'une paralysie uni ou bilatérale des cordes vocales après réalisation d'une laryngoscopie indirecte. Ces lésions sont considérées comme transitoires si les symptômes persistent moins de 06 mois après l'intervention et définitives si elles persistent au-delà de 6 mois [22, 131].

#### **XV.2.6 Etape suivi.**

##### **a. Fréquences des contrôles**

Une visite de sélection (visite 0) qui consistait à :

Déterminer les patients éligibles pour une inclusion dans l'essai, en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion. Lors de cette visite, étaient effectués un examen clinique complet, analyse des examens paracliniques (échographie et cytoponction).

Visite 01 :

Représenter l'hospitalisation en vue de la chirurgie, l'allocation du groupe s'effectuait après confirmation des critères d'inclusion, avant l'acte chirurgical si le diagnostic de CDT est confirmé par cytoponction ou pendant l'acte chirurgical si la confirmation de CDT était faite par l'examen extemporané.

Visite 2 :

Contrôle post-opératoire : s'effectuait 10 jours après la sortie du service, afin d'évaluer les résultats chirurgicaux (recherche de morbidité) et les résultats anatomopathologiques.

Parallèlement au suivi postopératoire au niveau de notre service de chirurgie, tous nos patients étaient adressés au service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen pour leur suivi carcinologique (dosages de Tg, TSH et scintigraphie) en vue d'un éventuel traitement complémentaire par iode radioactif en fonction des résultats anatomopathologiques.

Visite à 06 mois :

Cette visite était réalisée afin d'apprécier l'évolution de la maladie et rechercher les complications tardives (hypoparathyroïdie ou paralysie récurrentielle définitive) définies selon le protocole établi.

Puis des visites périodiques tous les 06 mois étaient programmés en concomitance avec le suivi au service de Médecine Nucléaire du CHU de Tlemcen afin d'apprécier l'évolution carcinologique de la maladie et guetter l'apparition de récidives locales ou à distance.

#### **XV.2.7 Suivi carcinologique :**

Après traitement chirurgicale, nos patients ont été classés selon la classification TNM (Edition 2010) pour permettre de guider les indications du traitement par iode radioactif en fonction de la stratification des risques de récidives selon les recommandations de l'ATA [11].

Risque faible :

#### **Les critères de faible risque de rechute (< 5 %) des carcinomes thyroïdiens :**

- **Carcinome papillaire thyroïdien avec les caractéristiques suivantes :**
  - pT1-pT2 N0-NX M0 et chirurgie R0
  - Et absence de sous type agressif (Tall Cell, insulaire...)
  - Et absence d'invasion vasculaire à l'histologie
  - Et absence d'adénopathie diagnostiquée en pré opératoire ou si pN1 sur des curages prophylactiques, leur nombre est  $\leq 5$  et leur taille maximale  $< 0.2$  cm
  - Et si de l'iode est administrée, absence de fixation en dehors du lit thyroïdien sur la première scintigraphie corps entier post ablation.
  - À variante folliculaire encapsulé pT1-pT2
  - Intra thyroïdien  $< 4$  cm avec BRAF non muté
  - Micro carcinome papillaire uni focal intra thyroïdien BRAF muté

- Micro carcinome papillaire multifocal
- **Carcinome folliculaire bien différencié avec invasion capsulaire pT1-pT2 et pT3 intra thyroïdien** et absence d'invasion ou invasion vasculaire minimale < 4 emboles.

**Le groupe appelé « risque intermédiaire », correspond aux patients dont le risque de récurrence se situe entre 10 et 30%. Il comprend :**

- Les présentations histologiques agressives :
  - Variantes de carcinome papillaire :
    - À cellules hautes (Tall cell variant)
    - À cellules cylindriques (Colmar celle variant)
    - Sclérosante diffuse
    - Solide ou trabéculaire
    - À cellules en « clou de tapissier » (hobnail cells)
  - Présence d'emboles vasculaires < 4 emboles
- Les tumeurs pT3 à extension extra thyroïdienne minimale
- Les extensions ganglionnaires
  - Palpables
  - > 5 et dont la taille est inférieure à 2 mm, sans rupture capsulaire
  - Ou < 5 comprises dont la taille est comprise entre 2 mm et 30 mm sans rupture capsulaire
- Les tumeurs avec fixation extrathyroïdienne à la scintigraphie post-dose à l'iode 131 lors de la totalisation isotopique.

La présence des critères suivants, augmentent le risque de récurrence de plus de 30% et placent donc le patient dans le groupe à haut risque de récurrence :

- Une extension extrathyroïdienne pT4 ou pT3 avec extension massive
- Ou une exérèse incomplète (chirurgie R1 ou R2)
- Ou carcinome folliculaire avec une invasion vasculaire extensive  $\geq 4$  emboles
- Ou des adénopathies pN1  $\geq 3$  cm ou en rupture capsulaire
- Ou la présence de métastases M1.
- Ou Tg post-opératoire au moment du traitement par iode 131 très élevée évocatrice de maladie à distance.

- Ou Présence d'un contingent peu différencié ainsi que les carcinomes folliculaires à cellules oncocytaires

**Selon l'ATA [11] :**

- Le risque de récurrence des patients N1 est dépendant du nombre de ganglions envahis, de leur taille et la présence d'une extension extra capsulaire ganglionnaire.
- Le risque de récurrence des patients pT3 dépend de la nature du pT3 qui est plus important en cas d'extension extra thyroïdienne massive qu'en cas de pT3 par la taille (> 4cm).

Classification TNM	Indication de Iode 131	Activité d'Iode 131
<b>Faible risque de récidence</b>		
pT1a - N0/Nix- M0/Mx, pT1a multifocal La somme des lésions $\leq$ 1cm.	Pas de traitement par Iode 131	
pT1am (somme des lésions > 1cm), pT1b N0/Nx, M0/Mx, sans embolies vasculaire.	Traitement par Iode Optionnel	Activité : favoriser les faibles activités Préparation : rhTSH
pT2 N0/Nx , pT1b, pT2 et pT3 intrathyroïdien N0/Nx (folliculaire bien différencié avec angio- invasion minimale < 4 embolies) et pT1a/pT1bN1a M0/Mx avec atteinte ganglionnaire minimale.	Recommandée	Activité : favoriser les faibles activités Préparation : rhTSH
<b>Risque intermédiaire de récidence</b>		
pT3 N0/Nx par extension extra thyroïdienne ou taille (hors folliculaire bien différencié à invasion minimale), pT2N1, pT3N1, cN1, N1b, Histologie agressive.	Recommandée	<b>Préparation :</b> rhTSH. ou sevrage <b>Activité :</b> fonction : caractéristiques RI Atteinte ganglionnaire
Atteinte ganglionnaire limitée ( $\leq$ 5 N1 de taille < 2 mm) ou pT3N0/Nx		
Au moins un critère de risque intermédiaire et statut pT2 N1, micro pT3N1, Invasion vasculaire limitée (< 4 embolies).	Recommandée	Faible ou forte activité d'iode 131 Préparation : rhTSH.
Plusieurs critères de risque intermédiaire	Recommandée	Une forte activité peut être envisagée
Atteinte ganglionnaire intermédiaire (cN0, $\leq$ 5 N1 de taille : 2 à 10 mm)		
Tout patient avec critères de risque intermédiaire	Recommandée	Faible ou forte activité discutée en RCP
Atteinte ganglionnaire plus importante : cN1 et/ou ganglions $\geq$ 10 mm et $\leq$ 30 mm et/ou plus de 5 ganglions		
Tout patient avec critères de risque intermédiaire	Recommandée	Forte activité
<b>Patients à risque élevé de rechute</b>		
pT4, tous N Ou M1 Ou N1 > 30 mm Invasion vasculaire > 4 embolies pour les folliculaires	Recommandé en routine	<b>Préparation :</b> sevrage <b>Activité :</b> forte

Tableau 8 : indications de l'irathérapie en fonction du risque de rechute suivant les recommandations de l'ATA



L'irathérapie a été réalisée selon les recommandations de l'ATA par administration d'Iode 131 après soit défrénation par arrêt du Levothyrox® soit par stimulation par TSH recombinante (Thyrogen®).

L'irathérapie n'est réalisée qu'en l'absence de contre-indications qui sont :

- HCG négatif chez les femmes en âge de procréer.
- Allaitement en cours.
- Patient hémodynamiquement instable.

Les modalités de mesure de la Tg sanguine au niveau du service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen ont été réalisées par radio-immunométrie (IRMA), utilisant des anticorps monoclonaux anti-Tg avec limite de détection à 0,2 ng/ml et une sensibilité à 0,7 ng/ml.

Nous avons retenu pour l'appréciation de l'évolution de la maladie trois valeurs de la Tg ;

- La valeur de la Tg postopératoire et avant la cure d'irathérapie qui apprécie la qualité carcinologique du geste opératoire et recherche d'éventuelles métastases méconnues.
- La valeur de la Tg en post irathérapie (post ablative) réalisée 2 à 3 mois après le traitement par Iode radioactif renseigne sur l'efficacité de l'irathérapie.

La recherche de récurrence était faite par examen clinique, échographie cervicale, scintigraphie à l'Iode radioactif et par dosage sanguin de Thyroglobuline (Tg).

La récurrence sera définie par la présence de fixation sur la scintigraphie cervicale et corps entier ou par le diagnostic échographique de ganglions métastatique avec augmentation de taux sérique de TG > 0,2 ng/ml (Avec un taux d'anticorps antiTg < 30) avec ou sans preuve échographique ou cytologique.

- La réalisation de la troisième Tg à la date de point qui nous a renseigné sur le statut évolutif de la maladie à la fin de l'étude.

#### **XV.2.8 Critères de jugement :**

##### **a. Le critère de jugement principal est :**

L'analyse de la morbidité opératoire notamment :

- La paralysie récurrentielle transitoire ou définitive par examen Oto-Rhino-Laryngologique (laryngoscopie indirecte et/ou naso-fibroscopie) pré et postopératoire qui aura pour but de rechercher une immobilité de l'une ou des deux cordes vocales.
- Hypoparathyroïdie postopératoire définitive ou transitoire.

- Complications d'ordre général (complications thromboemboliques, pulmonaires ou infectieuses).

**b. Les critères de jugement secondaires :**

Résultats carcinologiques (statut TNM).

Survenue de récurrences ganglionnaires.

**XV.2.9 Perdus de vue :**

Un maximum de 10% de sortie d'essai était prévu. L'analyse était faite en intention de traiter, chaque patient étant analysé dans le groupe dans lequel il est affecté, en utilisant les dernières valeurs enregistrées pour les critères d'évaluation. Une " visite de sortie d'essai " était organisée chaque fois que possible pour obtenir le maximum d'informations appropriées pour l'analyse en intention de traiter.

**XV.2.10 Analyse de sous-groupes :**

Aucune analyse de sous-groupe ne sera effectuée étant donné qu'elle ne serait pas valable, en raison du nombre total faible de patients.

**XV.2.11 Le recueil des données :**

Le recueil des données s'est effectué à partir d'un questionnaire pré établi comprenant :

- les caractéristiques socio démographiques, les antécédents personnels (HTA, diabète, anémie) avec classification ASA et familiaux (consanguinité des parents, cas similaire dans la famille ou antécédents familiaux de maladies thyroïdiennes), les symptômes de la maladie, l'examen clinique, échographie cervicale, cytoponction thyroïdienne, bilan biologique thyroïdien et général, examen ORL, protocole opératoire, suivi postopératoire et suivi à moyen terme.

**XV.2.12 Plan d'analyse :**

Le test du  $\chi^2$  et le test exact de Fischer ont été utilisés pour la comparaison des variables qualitatives, et le test de Student pour comparaison des variables quantitatives avec une significativité de 5%. Quand les conditions d'application des deux tests statistiques paramétriques n'étaient pas vérifiées, nous sommes passés aux tests statistiques non paramétriques. Après conception des bases de données sur Excel (Microsoft Inc), la saisie et l'analyse des données ont été réalisées par logiciel SPSS version 22.0 (SPSS Chicago, IL, USA).

# **Nos résultats**

## XVI. Résultats

### XVI.1 Données générales :

La pathologie thyroïdienne représente la plus grande partie de l'activité chirurgicale du service de chirurgie générale « A ». En effet, de Janvier 2015 à Mai 2018, plus de 1052 patients ont été opérés pour une pathologie thyroïdienne, dont ; 247 cancers de la thyroïde soit une moyenne annuelle d'environ 60 cancers opérés (Figure 23).

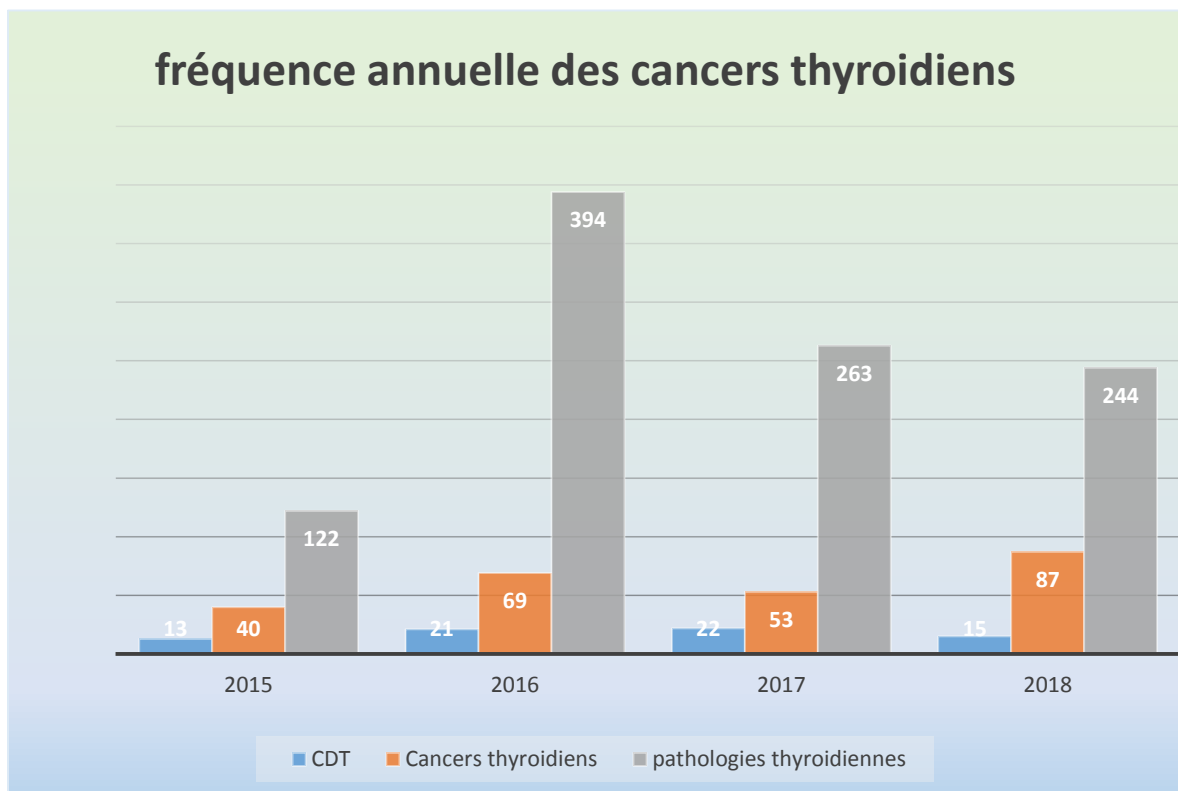


Figure 24: Incidence des CDT opérés au service de chirurgie générale « A » au CHU de Tlemcen

Après avoir exclu en postopératoire :

- Six patients dont l'examen anatomopathologique s'est révélé en faveur d'un carcinome thyroïdien multifocal (bilatéral).
- Une patiente qui a subi un accident vasculaire cérébral ischémique intéressant l'hémicortex gauche et qui se manifestait cliniquement par une hémiparésie complète avec aphasie qui a rendu impossible la recherche de signes de paralysie récurrentielle et d'hypoparathyroïdie postopératoire.
- Une patiente dont l'examen anatomopathologique s'est révélé en faveur d'une métastase thyroïdienne d'un carcinome mammaire.
- Une patiente dont l'examen anatomopathologique s'est révélé en faveur d'un carcinome médullaire de la thyroïde.

71 patients ont été inclus dans notre étude. Tous ont été opérés bénéficiant d'une thyroïdectomie totale associée à un curage récurrentiel prophylactique, à savoir :

- Un curage homolatéral chez 37 (52,1%) patients qui constituaient le groupe « A ».
- Un curage bilatéral chez 34 (47,9 %) patients qui constituaient le groupe « B ».

Afin de vérifier l'homogénéité, une comparaison des caractéristiques démographiques, échographiques et anatomopathologiques a été réalisée.

## **XVI.2 Résultats :**

Nos résultats se présentent comme suit :

Les carcinomes différenciés de la thyroïde classés cN0 représentent près de 31,5 % de tous les cancers thyroïdiens opérés dans le service.

### **XVI.2.1 Selon le sexe des patients :**

Dans notre série, nous avons constaté une nette prédominance féminine où les femmes représentaient 61 cas (85,9 %) de l'effectif total pour 10 hommes (14,1%), soit un Sexratio hommes/femmes de 0.16. (Figure 24).

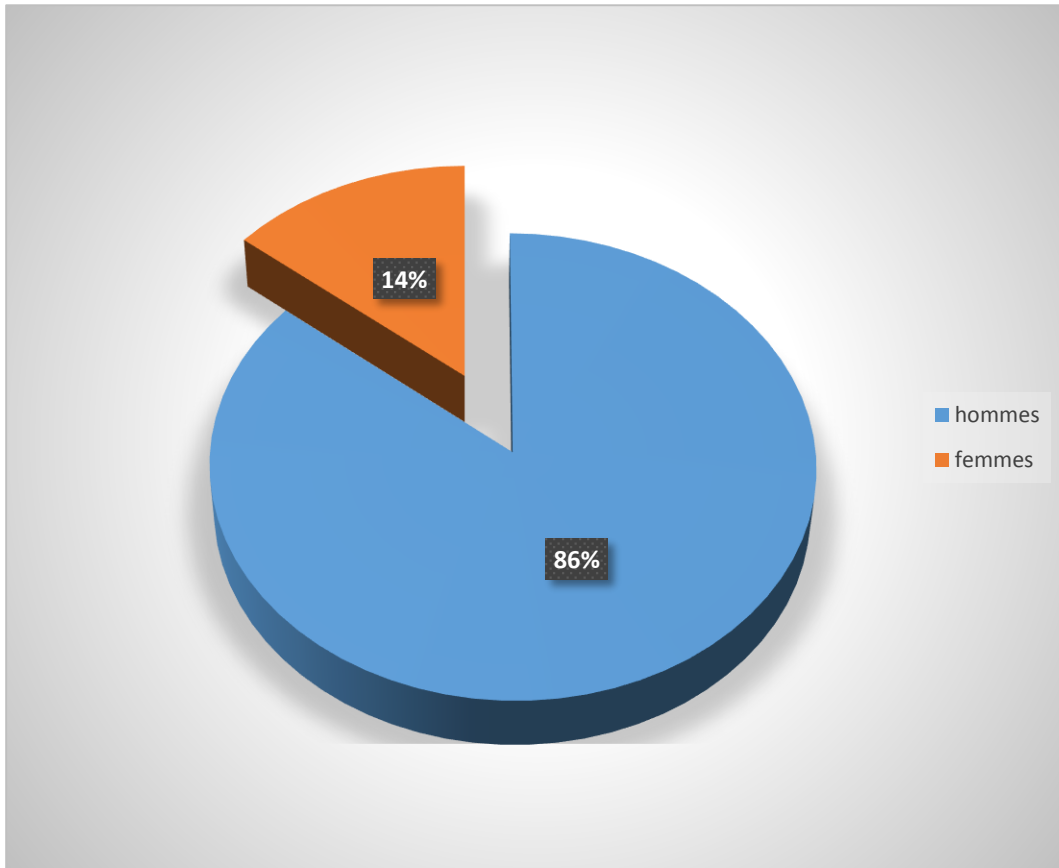


Figure 25 : Répartition des effectifs selon le sexe

Selon le type de curage nous avons colligé 30 femmes (88,2%) dans le groupe curage bilatéral versus 31 femmes (83,7%) dans le groupe curage unilatéral. Quatres hommes (11,7%) étaient colligés dans le groupe curage bilatéral versus six (16,2%) dans le groupe curage unilatéral. Après analyse, aucune différence statistique entre les deux groupes n'a été retrouvée, avec un p non significatif à 0.59.

		Type de curage		
		Unilatéral	Bilatéral	Total
Sexe	Femme	31(83,7%)	30 (88,2%)	61 (85,9%)
	Homme	6 (16,2%)	4 (11,7%)	10 (14,08 %)
Total		37	34	71

Tableau 9: répartition de l'effectif selon le sexe et le type de curage

### XVI.2.2 Selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 43,45 ans +/- 14,7 ; avec des extrêmes allant de 18 à 76 ans. Dans cet effectif, la majorité de nos patients soit 41 (57,74 %) était relativement jeune et avait moins de 45 ans.

- L'âge moyen chez les hommes était de 43,44 ans avec des extrêmes allant de 27 à 70 ans.
- L'âge moyen des femmes était de 43,5 avec des extrêmes allant de 18 à 76 ans.

Après avoir subdivisé notre effectif en 04 classes d'âge (Tableau 10), nous avons retrouvé les mêmes constatations, et nous avons noté que la classe d'âge de 30 à 44 ans représentait l'effectif le plus important pour les 02 sexes (27 patients) suivie de la classe d'âge de 45 ans à 60 ans (20 patients).

Classes d'âge		Sexe		Total
		Femme	Homme	
Classes d'âge	< 30 ans	11	1	12
	De 30 à 44 ans	23	4	27
	De 45 à 60 ans	17	3	20
	> 60 ans	10	2	12
Total		61	10	71

Tableau 10 : Répartition des classes d'âge selon le sexe

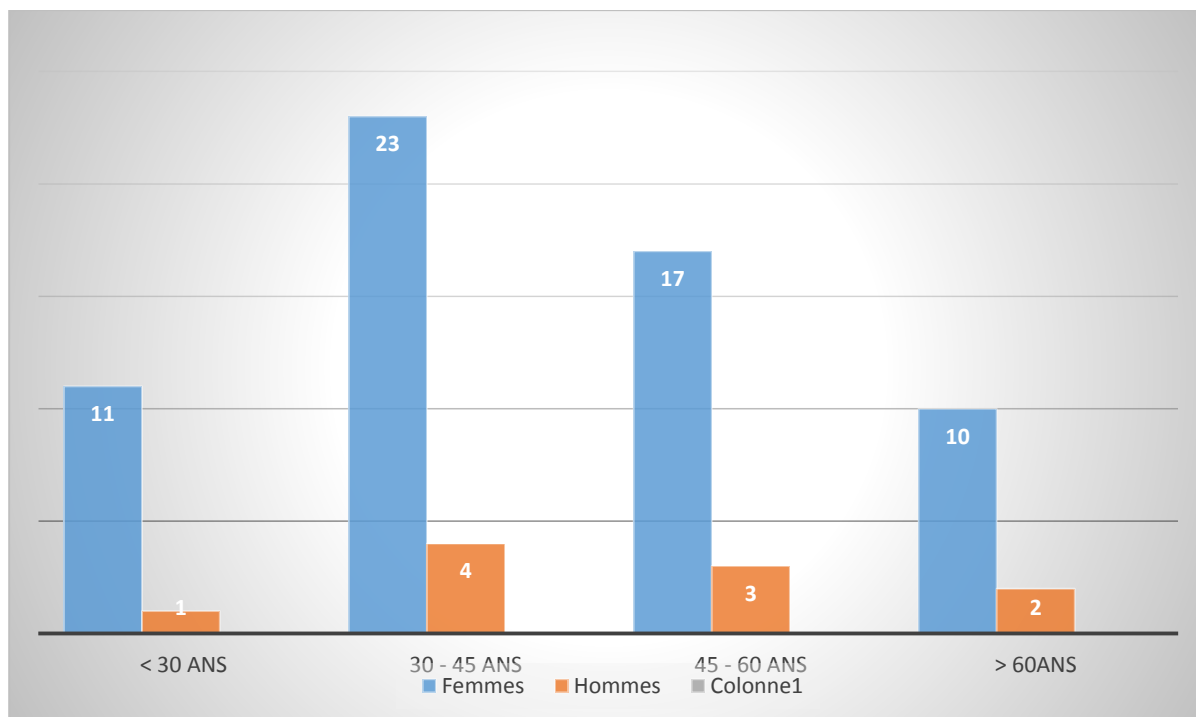


Figure 26 : Répartition des effectifs en fonction des classes d'âge

p = 0,4		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
Classe des âges	< 30ans	4	8	12
	30 – 45 ans	12	15	27
	45 -60 ans	12	8	20
	> 60ans	9	3	12
Total		37	34	71

Tableau 11 : Répartition des patients selon l'âge et le type de curage



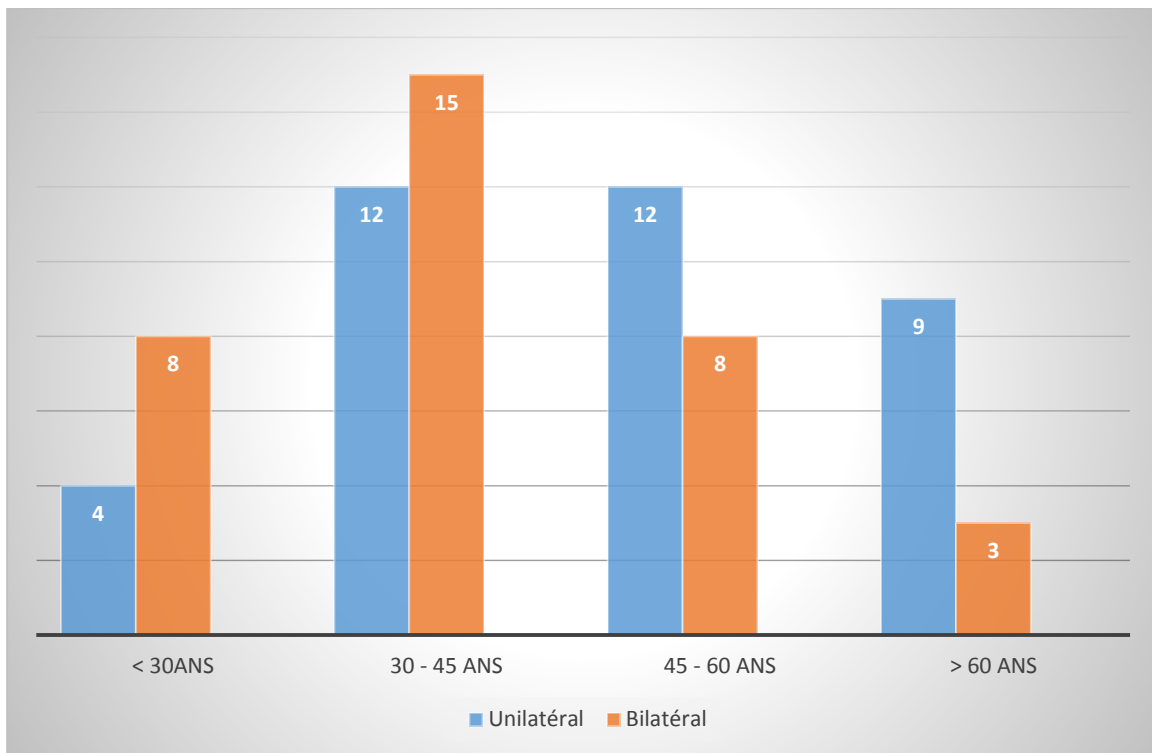


Figure 27 : Répartition des classes d'âge selon le type de curage

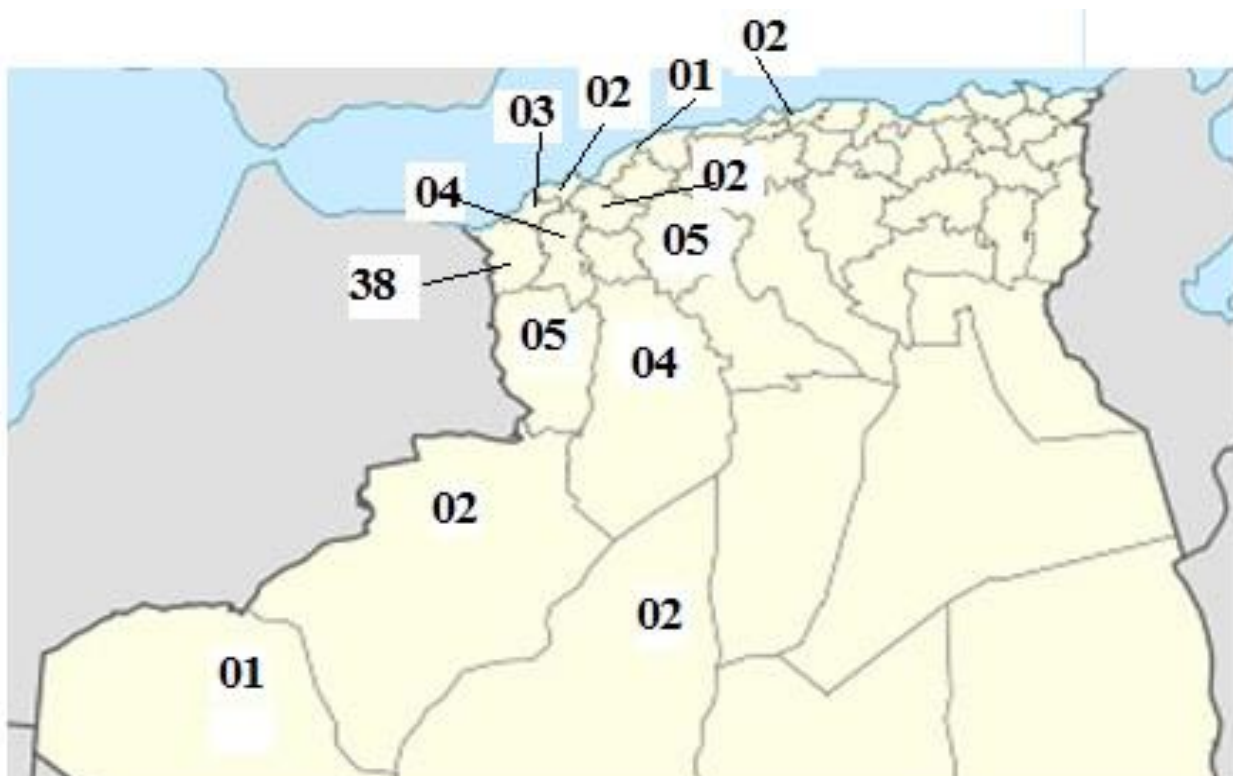


Figure 28 : Répartition géographique de nos patients

### **XVI.2.3 Origine géographique :**

Nos patients ont des origines géographiques diverses (figure 27). Seuls 38 patients étaient originaires de la wilaya de Tlemcen, Alors que 33 patients étaient originaires d'autres wilayas du pays.

04 de la wilaya Sidi Belabbes

03 de la wilaya Ain Temouchent

02 de la wilaya Oran

01 de la wilaya Mostaganem

02 de la wilaya Mascara

02 de la wilaya Alger

05de la wilaya Naama

05 de la wilaya Tiaret

04de la wilaya El Bayadh

02 de la wilaya Bechar

02 de la wilaya Adrar

01 de la wilaya Tindouf

Cette répartition géographique reflète une superposition avec les zones historiques d'endémie goitreuse dans le pays (région de Tlemcen, hauts plateaux et Sahara). Seuls 12 patients sont originaires de zones du littoral.

### **XVI.2.4 La classification ASA :**

Cinquante-trois patients (74,6 %) ne présentaient pas de maladies chroniques et étaient classés ASA I. 17 patients (23,9%) étaient classés ASA II, parmi lesquels, 14 patients étaient hypertendus et 11 souffraient d'un diabète type II.

Un seul patient (1,4%) était classée ASA III ; il s'agissait d'un homme âgé de 33 ans, diabétique, hypertendu et atteint d'une valvulopathie, nécessitant la prise continue d'anticoagulants.

Aucun patient n'était classé ASA IV. (Tableau 12)

p = 0,49

		Type de curage		Total (%)
		Unilatéral	Bilatéral	
ASA	I	29	24	53 (74,6%)
	II	08	9	17 (23,9%)
	III	0	1	1 (1,4%)
Total		61	10	71(100%)

Tableau 12 : Répartition des patients selon la classification ASA

#### XVI.2.5 Indice de masse corporelle :

La majorité de l'effectif, soit 52 patients avait un indice de masse corporelle (IMC) < 25. Alors que 17 femmes étaient en surpoids. Aucun patient ne présentait de signes de dénutrition avant l'intervention.

Après comparaison des effectifs des 02 groupes ; nous n'avons pas constaté de différence statistique entre le curage unilatéral et le groupe curage bilatéral en termes d'indice de masse corporelle.

p = 0,53 (NS)

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
IMC	≤ 25	29	24	53
	> 25	8	10	18
Total		37	32	71

Tableau 13 : Répartition des effectifs selon l'indice de masse corporelle

### XVI.2.6 L'échographie :

Tous nos patients étaient classés TIRADS 3 ou plus. La majorité était classée TIRADS 4b, 01 patiente était classée TIRADS 3 et 09 patients étaient classés TIRADS 5. avec absence de significativité entre les 02 sexes ( $p = 0.9$ ) et absence de différences entre les deux groupes (groupe curage unilatéral et groupe curage bilatéral).

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
TI-RADS	T3	0	1	<b>1 (1,4%)</b>
	T4a	11	8	<b>19 (26,7%)</b>
	T4b	24	16	<b>40 (56 ;3%)</b>
	T5	2	9	<b>11 (15,8%)</b>
Total		37	34	71

Tableau 14 : Répartition des classes TIRADS en fonction du type de curage

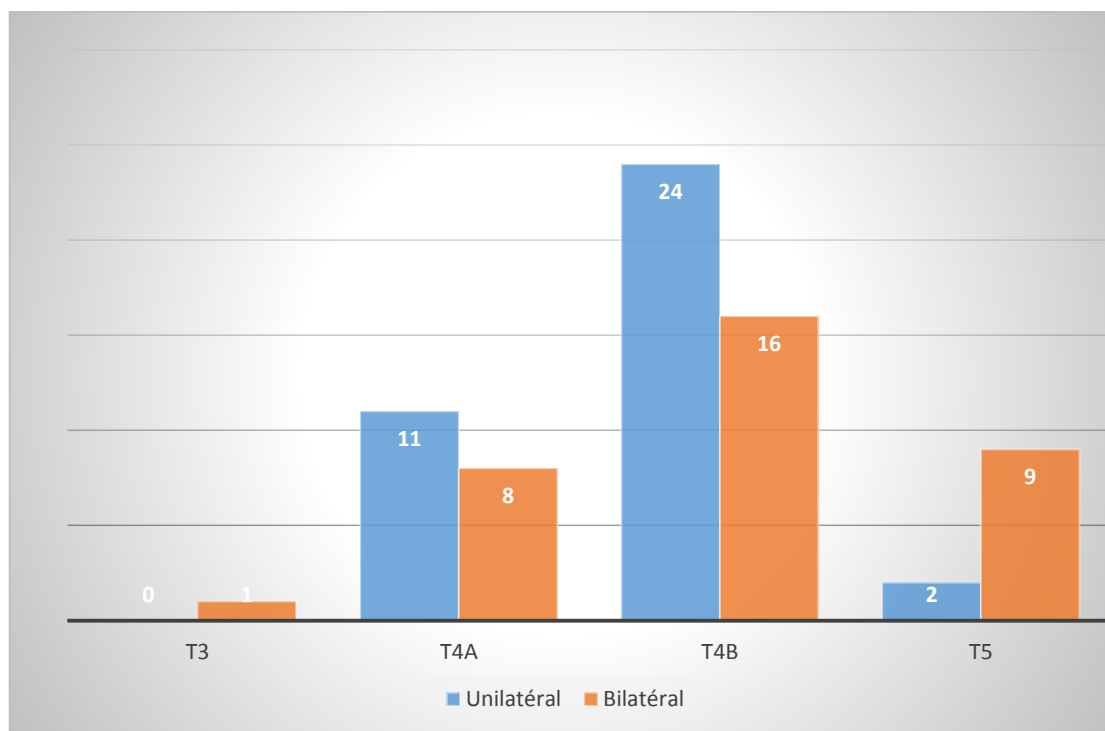


Figure 29 : Répartition des classes TIRADS en fonction du type de curage

### XVI.2.7 Nombre de nodules :

Chez 43 patients (60.6%), la thyroïde comportait 01 seul nodule, alors que chez 28 malades (39,4%) la glande thyroïde était multinodulaire (tableau 15).

Sept patients étaient suivis pour une pathologie thyroïdienne bénigne connue (06 présentaient une hypothyroïdie et étaient sous traitement à base de Levothyrox, et 01 patient était sous carbimazole pour hyperthyroïdie).

P = 0,8	Type de curage		Total
	Unilatéral	Bilatéral	
Nodule unique	22	21	43 (60,6 %)
Goitre multinodulaire	15	13	28 (39,4 %)
Total	37	34	71

Tableau 15 : Répartition des patients selon le nombre de nodules

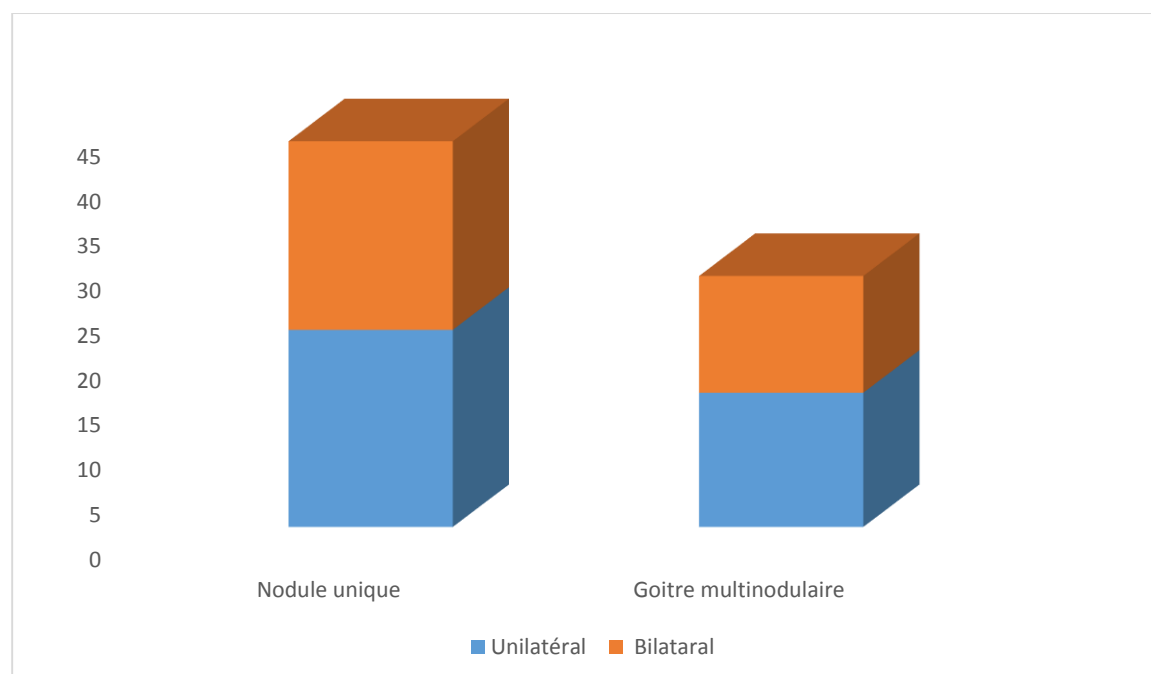


Figure 30 : Répartition des effectifs selon le nombre de nodules

### XVI.2.8 Siège du nodule :

Dans notre population, nous avons constaté que la majorité des cancers (59,2%) était située sur le lobe droit de la thyroïde. Cependant cette constatation ne concernait que le sexe féminin ou le nombre de nodules à droite était de 37 versus 24 à gauche. Alors que chez les hommes, la répartition était parfaite avec 05 cancers sur le lobe gauche et 05 sur le lobe droit (tableau 16).

	Fréquence	Hommes	Femmes	%
Lobe droit	42	5	37	59,2%
Lobe gauche	29	5	24	39,8%
Total	71	10	61	100%

Tableau 16 : Répartition des nodules sur les lobes thyroïdiens

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
Siège nodule	Droit	22	20	42
	Gauche	15	13	28
Total		37	33	70

**p = 0,9 (NS)**

Tableau 17 : Répartition de l'effectif selon le siège des nodules

Aucune différence n'a été constatée entre le groupe curage unilatéral versus curage bilatéral en rapport avec le siège des nodules (Tableau 17).

### XVI.2.9 Cytoponction et classification de Bethesda:

Les résultats de la cytoponction chez nos patients se présentaient comme suit :

Comme le stipulait le protocole de travail, la cytoponction était réalisée chez tous les patients inclus dans l'étude.

Les nodules étaient classés Bethesda 4 chez 06 patients (8,4%). Trentes-deux patients (45%) étaient classés Bethesda 5 (nodule suspect de malignité) et chez 33 patients (46,4%) les nodules étaient classés Bethesda 6 confirmant le caractère malin, avec absence de différence significative entre les 02 sexes ( $p = 0.5$ ).

Nos patients étaient répartis de façon homogène entre les deux groupes selon le type de curage réalisé en fonction de la classification Bethesda des nodules ( $p$  à 0,9) (tableau 18).

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
Classe de Bethesda	4	3	3	<b>6 (8,4%)</b>
	5	17	15	<b>32 (45%)</b>
	6	17	16	<b>33 (46,4%)</b>
Total		37	34	71

Tableau 18 : Répartition des patients selon la classification Bethesda et le type de curage

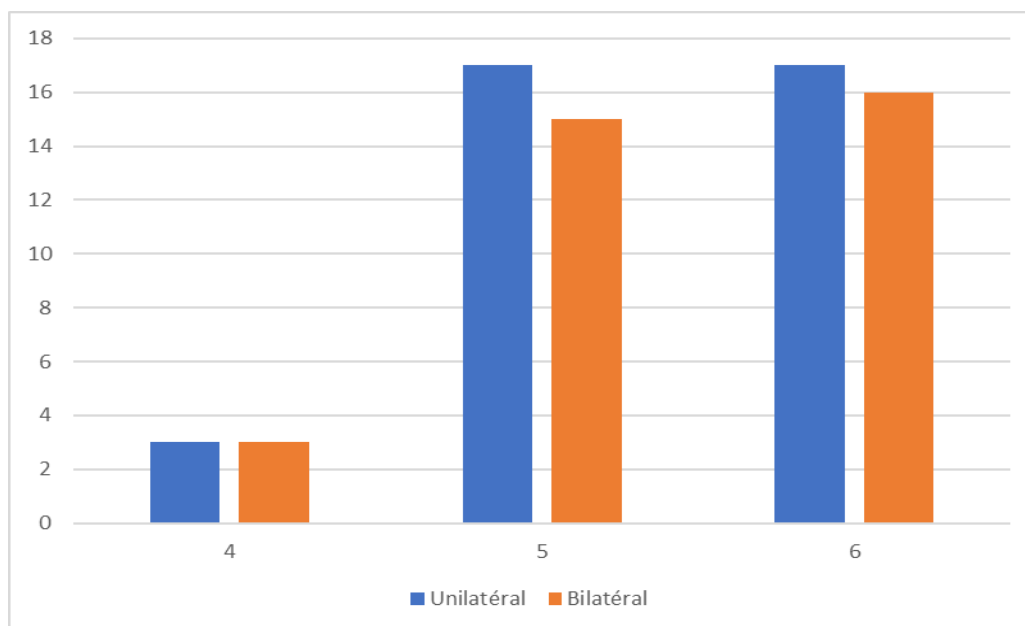


Figure 31 : Répartition des patients selon la classification Bethesda et le type de curage

### XVI.2.10 Examen extemporané :

L'examen extemporané a permis de confirmer le diagnostic de carcinome thyroïdien chez 31 patients (43,6%).

Il s'agissait des patients dont les cytoponctions ont révélé des nodules classés Bethesda 4 ou 5 et chez qui la confirmation de malignité était apporté par l'examen extemporané en peropératoire.

Cet examen a été réalisé chez 16 patients (43,2%) du groupe curage unilatéral et 15 patients (44,1%) du groupe curage bilatéral, sans qu'aucune différence statistique ne soit constatée entre les 02 groupes. (Tableau 19)

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
Examen extemporané	Non fait	21 (56,7%)	19 (55,9%)	40 (56,3%)
	Fait	<b>16 (43,2%)</b>	<b>15 (44,1%)</b>	<b>31 (43,6%)</b>
Total		37	34	71

Tableau 19 : Répartition des patients selon la réalisation ou non de l'examen extemporané



### XVI.3 Caractéristiques histopathologiques des cancers diagnostiques :

Type histologique	Nombre de patients (%)
<b>Carcinome papillaire</b>	
- Carcinome papillaire classique	29 (40%)
- Microcarcinome papillaire	25 (35%)
- Variante folliculaire (vésiculaire)	09 (12%)
- Variante à cellules hautes (Tall cells)	1 (1,4 %)
- Variante à cellules cylindriques	3 (4,2)
<b>Carcinome folliculaire (vésiculaire)</b>	
- Carcinome folliculaire (vésiculaire)	2 (2,8%)
- Variante à cellules oxyphiles	2 (2,8%)

Tableau 20: Caractéristiques histopathologiques des cancers diagnostiques

### XVI.4 Type histologie :

La souche papillaire des CDT était la plus représentée dans notre effectif avec 67 cas (94%) dont 40% de variante papillaire classique et 15 cas de microcarcinomes (21%). Alors que la souche folliculaire (vésiculaire) ne représentait que 5,6% de notre effectif.

Nous avons constaté 04 cas de cancers considérés comme agressifs ; 01 patiente atteinte d'une CDT à cellules hautes et 03 patients atteints de la variante papillaire à cellules cylindriques.

#### XVI.4.1 Temps opératoire :

Le temps opératoire moyen de notre population était de 163,5 +/- 29 minutes avec des extrêmes allant de 120 à 270 minutes.

La durée d'hospitalisation moyenne était de 2,3 jour +/- 1, avec des extrêmes allant de 1 à 7 jours. Chez la majorité des patients (84.5%), la durée d'hospitalisation était de 1 jour.

	<b>p &lt; 0.0001</b>	Curage bilatéral
	Curage unilatéral	
N	37	34
Moyenne	151,22	176,62
Médiane	150,00	180,00
Ecart type	24,307	29,866
Minimum	120	120
Maximum	240	270

Tableau 21 : Comparaison du temps opératoire selon le type de curage

En comparant le temps opératoire entre nos 02 groupes (Tableau 21) ; nous avons constaté un temps opératoire moyen de 151,2 +/-24 minutes dans le groupe curage unilatéral avec une médiane de 150 minutes. Alors que le temps opératoire moyen dans le groupe curage bilatéral était de 176,6 +/- 29,8 minutes avec une médiane de 180 minutes. Cette différence est très significative avec un  $p < 0.0001$ .

La figure 31 illustre cette différence entre les deux groupe en montrant la courbe du temps opératoire du groupe curage unilatéral nettement au-dessous de celle du groupe curage bilatéral.

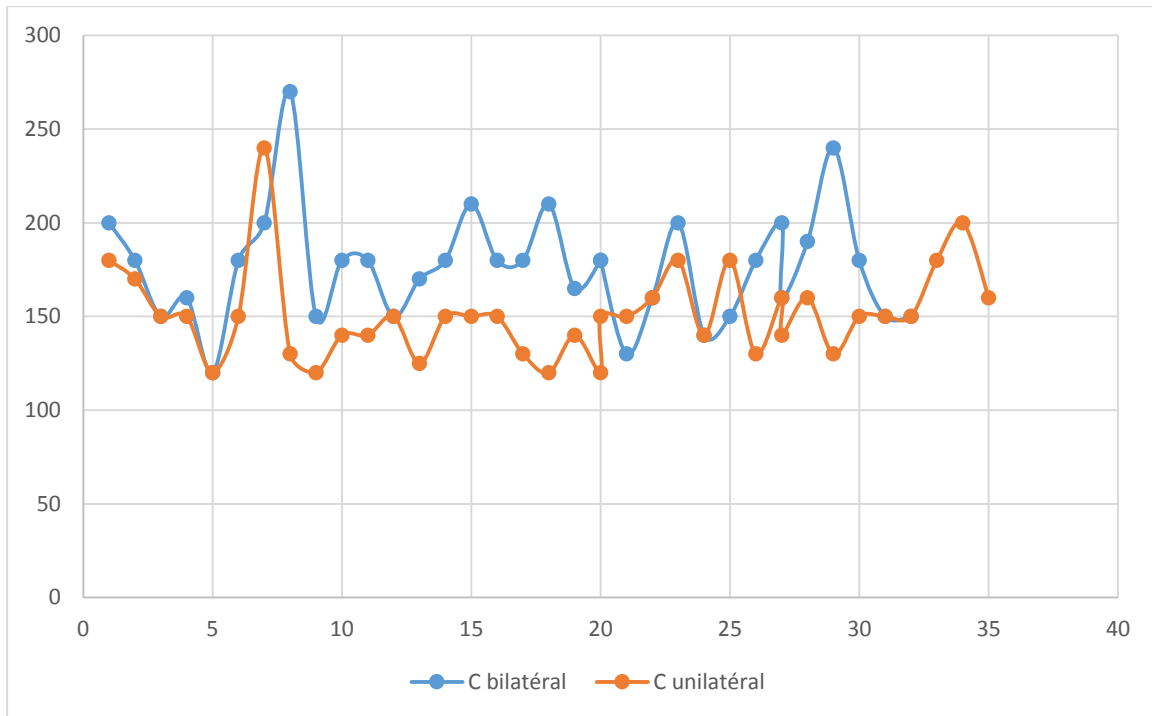


Figure 32 : Temps opératoire selon le type de curage

#### XVI.4.2 Durée d'hospitalisation

Alors que pour la durée d'hospitalisation nous avons enregistré pour le groupe A (curage unilatéral) une durée d'hospitalisation moyenne de 1,97 +/-0,89 jours avec une médiane de 02 jours.

La durée moyenne de séjour hospitalier pour le groupe curage bilatéral était de 2,73 +/- 1,42 jours avec une médiane de 2 jours identique à celle du groupe A. comme pour la durée du temps opératoire, la durée du séjour hospitalier est significativement plus longue dans le groupe contrôle avec un  $p = 0,008$ . Cette différence reflète la répartition du taux de morbidité entre les 02 groupes.

$p = 0,008$	Curage unilatéral	Curage bilatéral
N	37	34
Moyenne	1,97	2,7
Médiane	2,0	2,0
Ecart type	0,89	1,4
Minimum	1,0	1,0
Maximum	6,0	8,0

Tableau 22 : Durée du séjour hospitalier selon le type de curage

## **XVI.5 Morbidité globale :**

### **XVI.5.1 Mortalité :**

Dans notre série nous n'avons enregistré aucun décès postopératoire.

### **XVI.5.2 Hypoparathyroïdie transitoire :**

p = 0,03		Nombre	%
Curage unilatéral	Non	31	83,8 %
	<b>Oui</b>	<b>6</b>	<b>16,2 %</b>
Curage bilatéral	Non	21	61,8 %
	<b>Oui</b>	<b>13</b>	<b>38,2 %</b>

Tableau 23 : Taux d'hypoparathyroïdie transitoire

Sur l'ensemble de l'effectif, 19 patients ont présenté des signes d'hypoparathyroïdie transitoire, soit un taux global de 26,7 %.

Le taux d'hypoparathyroïdie transitoire était plus élevé dans le groupe contrôle où nous avons colligé 13 patients avec des signes d'hypoparathyroïdie transitoire (38,2 %) versus 06 patients (16,2%) dans le groupe curage unilatéral. Cette différence était statistiquement significative ( $p = 0,03$ ), (Tableau 23)

Les manifestations cliniques étaient dominées par des symptômes mineurs tel les fourmillements des extrémités des membres ou péri-buccaux alors qu'une seule patiente a présenté des signes d'hypocalcémie majeure de type crampe musculaires douloureuses nécessitant l'injection intraveineuse de calcium.

### **XVI.5.3 Hypoparathyroïdie définitive :**

Une hypoparathyroïdie définitive a été enregistrée chez 02 patientes de notre effectif (une dans chaque groupe) (tableau 24) soit un taux global de 2,8%. Aucune différence n'est constatée entre les deux groupes ( $p = 0,9$ ).

Chez ces deux patients, des signes d'hypoparathyroïdie à type de fourmillement des membres ont persisté au-delà de 06 mois de l'intervention chirurgicale, nécessitant une supplémentation calcique orale régulière.

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
Hypoparathyroïdie définitive	Non	36	33	69
	Oui	<b>1 (2,7%)</b>	<b>1 (2,9%)</b>	<b>2 (2,8%)</b>
Total		37	34	71

Tableau 24 : Taux d'hypoparathyroïdie définitive en fonction du type de curage

#### XVI.5.4 Parathyroïdes transplantées :

Dans notre étude, nous avons dû réimplanter 07 glandes parathyroïdes dévascularisées durant l'acte chirurgical ; 03 dans le groupe curage bilatéral et 04 dans le groupe curage unilatéral (tableau).

Il n'existe pas de différence significative entre les 02 groupes ( $p=0,5$ ).

La réimplantation a été réalisée après fragmentation de la glande en morceaux millimétriques insérés par la suite dans une poche créée dans le muscle sternocléidomastoïdien.

Par ailleurs, des glandes parathyroïdes ont été retrouvées dans les spécimens anatomopathologiques du curage chez 03 patients (01 dans le groupe curage unilatéral et 02 dans le groupe bilatéral).

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
		33	31	64
Parathyroïdes transplantées		<b>4 (10%)</b>	<b>3(8,8%)</b>	<b>7(7,85%)</b>
Total		37	34	71

Tableau 25 : nombre de parathyroïdes transplantées en fonction du type de curage

### XVI.5.5 Paralysie récurrentielle transitoire :

La paralysie récurrentielle reste la complication la plus redoutée après chirurgie thyroïdienne. Dans notre série, une paralysie récurrentielle transitoire était constatée chez 06 patients, soit un taux global de 7%.

Nous avons enregistré 02 paralysies récurrentielles transitoires (5,8%) dans le groupe curage unilatéral et 03 (8%) dans le groupe contrôle.

Chez 04 de ces patients la paralysie s'était manifestée par une raucité de la voix, une voix bitonale ou une voie faible avec gêne respiratoire minime.

Par ailleurs ; une patiente dans le groupe contrôle a présenté en postopératoire immédiat une détresse respiratoire aiguë avec tirage et hypoxie sévère nécessitant la mise en place en urgence d'une trachéotomie. Une naso-fibroscopie post-opératoire a confirmé une paralysie récurrentielle unilatérale.

		Type de curage			
		Unilatéral	Bilatéral	Total	
<b>p = 0,6</b>	Paralysie récurrentielle transitoire	Non	33	29	62
		Oui	2 (5,8%)	3 (08%)	5 (7%)
Total			37	34	71

Tableau 26 : Taux de paralysie récurrentielle transitoire selon le type de curage

### XVI.5.6 Paralysie récurrentielle définitive

Une seule patiente a gardé une paralysie récurrentielle définitive persistante au-delà de 06 mois. Soit un taux global de 1,4%.

Il s'agissait d'une femme qui a subi un curage bilatéral.

		Type de curage		
		Unilatéral	Bilatéral	Total
Paralysie récurrentielle définitive	Non	37	32	69
	Oui	0	1 (3%)	1 (1,4%)
Total		37	32	69

Tableau 27: Taux de paralysie récurrentielle définitive selon le type de curage

#### XVI.5.7 Hématomes post-opératoires :

Nous avons enregistré un hématome postopératoire chez un patient du groupe curage bilatéral (2,9%) (tableau 28).

Il s'agissait d'un homme de 33ans classé ASA III porteur d'une cardiopathie sous traitement anticoagulant (Plavix®). Le patient a bénéficié d'un curage bilatéral.

L'hématome s'est constitué quelques heures en postopératoire occasionnant une compression cervicale avec des signes d'hypoxie sévère, ce qui a nécessité une reprise chirurgicale immédiate pour décompression.

L'exploration chirurgicale a constaté un saignement diffus rattaché au traitement anticoagulant.

		Type de curage		
		Unilatéral	Bilatéral	Total
Hématomes postopératoires	Non	37	33	70
	Oui	0	1 (2,9%)	1 (1,4%)
Total		37	34	71

Tableau 28: Les hématomes postopératoires selon le type de curage

### XVI.5.8 Séromes :

Les séromes sont des complications assez fréquentes après chirurgie thyroïdienne, il s'agit de collections liquidiennes dans la loge thyroïdienne ou en sous cutané et sont responsables de tuméfaction sous cutanées sans retentissement respiratoire. Même s'ils disparaissent le plus souvent spontanément, au bout de quelques jours ou quelques semaines, une ponction aspiration permettra leur résorption rapide et d'éviter une surinfection du site opératoire. Dans notre série, nous avons enregistré 02 cas de séromes (3,4% de l'effectif total), un dans chaque groupe et qui ont nécessité une ponction évacuation percutanée du contenu sous anesthésie locale. Aucune différence statistique n'a été enregistrée entre les deux groupes (Tableau 29).

p = 0,91

		Type de curage		
		Unilatéral	Bilatéral	Total
Séromes	0	36	33	69
	1	1 (2,7%)	1 (2,9%)	2 (3,4%)
Total		37	34	71

Tableau 29: séromes selon le type de curage

### XVI.5.9 Infections du site opératoire :

Aucune infection du site opératoire n'a été enregistrée durant notre étude.

### XVI.5.10 Reprises chirurgicales :

Les reprises chirurgicales concernaient 03 patients de l'effectif total (2,28%) (tableau 30). Il s'agissait d'abord du patient qui a présenté un hématome compressif postopératoire et a dû être repris en urgence. Il avait bénéficié d'un curage cervical central bilatéral. La deuxième reprise chirurgicale concernait la patiente qui a développé une paralysie du nerf récurrent occasionnant une asphyxie postopératoire et a nécessité la mise en place d'une canule de trachéotomie en urgence.



Ces 02 patients ont subi une thyroïdectomie totale associée à un curage bilatéral. Alors qu'aucune reprise chirurgicale n'a été effectuée dans le groupe curage unilatéral.

$p = 0,13$

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
Reprises chirurgicales	Non	37	32	69
	Oui	<b>0</b>	<b>2 (5,88%)</b>	<b>2 (2,28%)</b>
Total		37	34	71

Tableau 30 : Taux de reprise chirurgicale selon le type de curage

Après comparaison de la morbidité entre le groupe curage unilatéral et le groupe contrôle, nous avons noté plus d'évènements dans le groupe curage bilatéral (plus d'hypoparathyroïdie transitoire, plus d'atteinte récurrentielle transitoire, 01 paralysie récurrentielle définitive, 01 hématome postopératoire et 02 reprises chirurgicales). Cependant, seul le taux d'hypoparathyroïdie transitoire est significativement plus important dans le groupe curage bilatéral.

Le tableau 31 résume la comparaison entre les 02 groupes étudiés :

	Groupe A (37)	Groupe contrôle (34)	p
<b>Hypoparathyroïdie transitoire</b>	<b>6 (16,2%)</b>	<b>13 (38,2%)</b>	<b>0,03</b>
Hypoparathyroïdie permanente	1 (2,7%)	1 (2,9%)	0,9 (NS)
Paralysie récurrentielle transitoire	2 (5,8%)	3 (8,8%)	0,6 (NS)
Paralysie récurrentielle permanente	0	1 (2,9%)	0,27 (NS)
Hématomes	0	1 (2,9%)	0,29 (NS)
Séromes	1 (2,7%)	1 (2,9%)	0,9 (NS)
Reprise chirurgicale	0	2 (5,88%)	0,13 (NS)
Parathyroïdes réséquées	1 (2,7%)	2 (5,88%)	0,5 (NS)
<b>Temps opératoire</b>	<b>151,2 +/- 24</b>	<b>176 +/- 29</b>	<b>0,0001</b>
<b>Durée d'hospitalisation</b>	<b>1,9 +/- 0,8</b>	<b>2,7 +/- 1,4</b>	<b>0,008</b>

Tableau 31 : tableau comparatif de la morbidité selon le type de curage

## **XVI.6 Caractéristiques carcinologiques des tumeurs**

### **XVI.6.1 Dimension des nodules thyroïdiens tumoraux :**

Les dimensions des nodules tumoraux varient entre 3 mm et 70 mm avec une moyenne de 15,8 mm.

Le diamètre moyen était de 16,1 mm dans le groupe curage unilatéral versus 15,3 mm dans le groupe curage bilatéral.

Nous n'avons pas enregistré de différence statistique significative en fonction du type de curage réalisé.

p = 0,2	Unilatéral (mm)	Bilatéral (mm)
Moyenne	16,1	15,3
Ecart type	13,7	11,6
Minimum	3,0	3,0
Maximum	70,0	60,0

Tableau 32: diamètre des tumeurs selon le type de curage

#### **XVI.6.2 Le caractère multifocal :**

Nous avons constaté dans notre population 07 cas de CDT multiples, siégeant sur le même lobe thyroïdien, soit 9,85% de la population totale.

#### **XVI.6.3 L'effraction capsulaire :**

L'effraction capsulaire est l'un des facteurs pronostic les plus importants des CDT. Elle était présente chez 19 patients de notre effectif (26,7%). 11 dans le groupe curage unilatéral (29%) et chez 8 patients (23,5%) du groupe curage bilatéral. A signaler l'absence de différence significative entre les 02 groupes (p = 0,55) (Tableau33).

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
p = 0,55 Effraction capsulaire	Non	26	26	52
	Oui	11 (29%)	8 (23,5%)	19 (26,7%)
Total		37	34	71

Tableau 33 : Taux d'effraction capsulaire en fonction du type de curage

#### XVI.6.4 Emboles vasculaires :

Les emboles vasculaires sont un facteur pronostic important. Ils étaient présents chez 4 patients du groupe curage unilatéral (10,8%) et 01 patient du groupe curage bilatéral (2,9%), Mais comme pour l'effraction capsulaire, il n'existait pas de différence significative entre les 02 groupes (p = 0,19).

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
p = 0,19 Emboles vasculaires	Absentes	33	33	66
	Présentes	4 (10,8%)	1 (2,9%)	5 (7%)
Total		37	34	71

Tableau 34: taux d'emboles vasculaires versus type de curage

#### XVI.6.5 Statu T (Tumor) :

En fonction des dimensions des tumeurs, de l'effraction capsulaire et de la présence ou non d'extension extrathyroïdienne ; un statu T de la classification TNM a pu être attribué à chaque patient.

La répartition dans la population est décrite dans le tableau 35.

Nous avons constaté plus de tumeurs classées T1a et T3 dans le groupe curage unilatéral que dans le groupe curage bilatéral, alors qu'il y avait plus de tumeurs T1b dans le groupe curage bilatéral. Cette différence reste statistiquement non significative ( $p = 0,06$ ).

		Type de curage		Total
		Unilatéral	Bilatéral	
pT	T1a	13	8	21
	T1b	6	15	21
	T2	6	2	8
	T3	12	9	21
Total		37	34	71

Tableau 35 : Répartition du statu T selon le type de curage

#### XVI.6.6 Ganglions réséqués :

➤ Moyenne de ganglions réséqués dans chaque groupe :

Dans notre étude le nombre moyen de ganglions réséqués était de 6,37 +/- 3 avec des extrêmes allant de 2 à 18 ganglions. Alors que le nombre de ganglions envahis varie entre 0 et 3 avec une moyenne de 0,68 ganglions.

Seize patients (**43%**) du groupe curage unilatéral et 15 (**44%**) patients du groupe contrôle ont été reclassés pN1a. Au total, 31 patients soit **43%** de l'effectifs total de l'essai qui était classé cN0 a été reclassé pN1a après curage.

Par groupe : le nombre moyen de ganglions réséqués dans le groupe curage unilatéral était nettement moins important que le groupe contrôle (5,22 versus 7,62). Cette différence était statistiquement très significative avec un  $p = 0,003$ .

- Groupe curage unilatéral : moyenne de 5,22 ganglions +/-2,7 avec des extrêmes allant de 2 à 14 ganglions.
- Groupe contrôle : moyenne de 7,62 ganglions +/- 2,9 avec des extrêmes allant de 2 à 18 ganglions.

Par ailleurs, le nombre de ganglions envahis dans chaque groupe était très similaire avec une différence statistique non significative ( $p= 0,88$ ).

- Groupe A : moyenne de 0,68 ganglions +/- 0,8 avec des extrêmes allant de 0 à 3 ganglions envahis.
- Groupe contrôle : moyenne de 0,69 ganglions +/- 0,9 avec des extrêmes allant de 0 à 3 ganglions réséqués.

Le tableau 36 résume le nombre de ganglions réséqués et envahis dans chaque groupe.

	Type de curage	N	Moyenne	Ecart type	
Nombre de GG	Unilatéral	37	5,22	2,7	<b>p = 0,001</b>
	Bilatéral	34	7,62	2,9	
GG envahis	Unilatéral	37	0,67	0,81	<b>p = 0,88</b>
	Bilatéral	34	0,68	0,91	

Tableau 36 : Répartition du nombre de ganglions envahis et ganglions réséqués selon le type de curage

#### **XVI.6.7 Répartition selon le stade de la maladie :**

Selon leur stade de cancer, nos malades se répartissent comme suit (Tableau 37) :

- 48 patients classé stade I.
- 04 patients classés stade II.
- 19 patients classés stade III.

		Stades TNM		
		I	II	III
Type de curage	Unilatéral	19	3	15
	Bilatéral	29	1	4
Total		48	4	19

Tableau 37 Répartition des stades de cancer en fonction du type de curage

Selon le type de curage, nous avons remarqué que les malades de stade I étaient plus représentés dans le groupe curage bilatéral (29 patients) alors que 15 patients du groupe curage unilatéral sont classés au stade III. Au stade II ; nous avons dénombré 05 patients au groupe curage unilatéral et 1 au groupe contrôle.

Après répartition des stades selon le sexe des patients nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les hommes et les femmes ; Au stade I ; nous avons observé 43 femmes pour 5 hommes, au stade II ; 3 femmes pour 1 homme et au stade III ; nous avons constaté 15 femmes pour quatre hommes, ( $p= 0,4$ ).

	Groupe A (37)	Groupe contrôle (34)	p
<b>Age</b>			<b>0,02</b>
< 45	16	24	
≥ 45	21	10	
<b>Sexe</b>			0,6
Femmes	31	30	
Hommes	6	4	
<b>Taille des nodules (mm)</b>	16,2	15,5	NS
<b>Siège du nodule</b>			
Droit	22	20	NS
Gauche	15	13	
<b>Uni nodulaire</b>	22	21	NS
<b>Multinodulaire</b>	15	13	NS
<b>Statu T</b>			
T1a	13	08	0,061 (NS)
T1b	6	15	
T2	6	2	
T3	12	9	
<b>Statu N</b>			
N0	19	20	NS
N+	18	14	
<b>Nombre de ganglions</b>	5,22 +/-2,7	7,62 ganglions +/- 2,9	
<b>Nombre de ganglions envahis</b>	0,68 +/- 0,8	0,69 +/- 0,9	NS
<b>Invasion vasculaire</b>	4	1	0,19 (NS)
<b>Infraction capsulaire</b>	11	08	0,55 (NS)
<b>Multifocalité</b>	4	3	NS
<b>Stade TNM</b>			
I	19	29	0,01
II	3	1	
III	15	4	

Tableau 38 : Récapitulatif des données démographiques et des caractéristiques tumorales dans les 02 groupes.



	Sexe	Age (ans)	Siège du nodule	Diamètre du nodule (mm)	type histologique	Statut T
1	Femme	63	Gauche	8	Papillaire	T1a
2	Femme	21	Droit	9	Papillaire	T1a
3	Femme	58	Droit	26	Papillaire	T3
4	Femme	22	Gauche	16	Papillaire	T1b
5	Femme	47	Droit	6	Papillaire	T1a
6	Femme	72	Droit	25	Papillaire	T3
7	Femme	56	Droit	7	Papillaire	T1b
8	Femme	44	Gauche	12	Papillaire	T3
9	Femme	36	Gauche	20	Papillaire	T3
10	Femme	63	Droit	30	Papillaire	T1a
11	Femme	67	Droit	3	Papillaire	T1a
12	Femme	30	Gauche	5	Papillaire	T1a
13	Femme	56	Droit	70	Papillaire	T3
14	Femme	27	Droit	11	Papillaire	T1a
15	Femme	48	Gauche	21	Papillaire	T2
16	Homme	46	Droit	13	Papillaire	T3
17	Homme	35	Droit	35	Papillaire	T2
18	Femme	47	Gauche	12	Vésiculaire	T1b

Tableau 39 : caractéristiques des patients N+ dans le groupe curage unilatéral

Nous avons réparti notre population en deux groupes selon la présence ou non de ganglions métastatiques à la recherche d'éventuels facteurs associés à l'atteinte ganglionnaire. Le tableau 39 détaille les caractéristiques des patients porteurs de ganglions métastatiques (pN+) (Age, sexe, type histologique, dimensions des tumeurs, et leur statu T) alors que le tableau 40 détaille les caractéristiques des patients sans envahissement ganglionnaires (pN0) confirmé après chirurgie.

	Sexe	Age (ans)	Siège du nodule	Diamètre du nodule (mm)	Type histologique	Statu T
1	Femme	29	Droit	12	Papillaire	T1b
2	Femme	76	Droit	7	Papillaire	T1b
3	Femme	31	Droit	10	Papillaire	T1b
4	Femme	32	Droit	6	Papillaire	T1b
5	Femme	22	Droit	9	Papillaire	T3
6	Femme	39	Gauche	18	Papillaire	T1b
7	Femme	27	Droit	13	Papillaire	T1b
8	Femme	19	Droit	11	Papillaire	T1b
9	Femme	18	Droit	12	Papillaire	T3
10	Femme	56	Droit	17	Papillaire	T3
11	Femme	60	Droit	12	Papillaire	T1b
12	Femme	32	Droit	11	Papillaire	T2
13	Femme	31	Droit	4	Papillaire	T1a
14	Femme	34	Droit	18	Papillaire	T3

Tableau 40: caractéristiques des patients N+ dans le groupe curage bilatéral

Nous avons comparé le groupe de patients porteurs de ganglions métastatiques à celui des patients N0 à la recherche de facteurs associés d'envahissement ganglionnaires. Nous avons constaté que le nombre de patients classés pNa augmentait avec l'accroissement de la taille de la tumeur et la multifocalité, et que les embolies vasculaires étaient plus présentes dans le groupe N+. Après analyse, aucun des facteurs étudiés ne présentait une significativité statistique d'association à l'atteinte ganglionnaire.

	<b>pN+</b>	<b>pN-</b>	<b>p</b>
<b>Age</b>			
< 45	18	22	0,8
≥ 45	14	17	
<b>Sexe</b>			
Femmes	27	34	0,7
Hommes	5	5	
<b>Taille des nodules (mm)</b>	15,1 +/- 12,9	16,2 +/- 12,2	0,8
<b>Siège du nodule</b>			
Droit	19	23	
Gauche	13	16	0,5
<b>Type histologique :</b>			
- Papillaire	26	32	0,4
- Vésiculaire	1	3	
<b>Statu T</b>			
T1a	9	12	
T1b	10	11	
T2	3	5	
T3	10	11	0,8
<b>Nombre de ganglions</b>	6,84 +/- 2,8	5,97 +/- 3,2	0,08
<b>Emboles vasculaire</b>	4	1	0,1
<b>Infraction capsulaire</b>	10	10	0,39
<b>Multifocalité</b>	5	2	0,12

Tableau 41 : Comparaison de patients pN+ par rapport aux patients pN0

### XVI.6.8 Evaluation du risque de récurrence

Après répartition de nos patients selon la stratification du risque de récurrence selon les directives de l'ATA [11], la majorité des sujets était classée dans le groupe à faible risque de récurrence ; soit 44 patients (61,9%). Seuls trois patients (4,2%) étaient catégorisés à risque élevé de récurrence et 24 (33%) avaient un risque intermédiaire. Après comparaison, nous n'avons pas enregistré de différence significative entre nos deux groupes selon le type de curage effectué ( $p = 0,35$ ).

$p = 0,35$

		Type de curage		Total (%)
		Unilatéral	Bilatéral	
Risque de récurrences	Risque faible	20	24	44 (61,9%)
	Risque intermédiaire	15	9	24 (33%)
	Risque élevé	2	1	3 (4,2%)
Total		37	34	71 (100%)

Tableau 42: Répartition des patients selon le risque de récurrences

### XVI.6.9 Indication de l'irathérapie :

En se basant toujours sur les directives de l'ATA de 2015 [11], et après stratification selon le risque de récurrences ; le traitement adjuvant par iode radioactif était recommandé chez 49 patients (69%), et optionnel chez 11 autres patients (15,5%).

Aucune différence statistique n'a été relevée après comparaison entre nos deux groupes (curage unilatéral versus curage bilatéral) ( $p=0,14$ ), ce qui suggère que le type de curage n'a pas eu d'influence ni sur la stratification du niveau de risque de récurrences ni sur les indications de l'irathérapie (Tableau 43).

p = 0,14

		Type de curage		Total (%)
		Unilatéral	Bilatéral	
Recommandations de l'irathérapie à I <sup>131</sup>	Non recommandée	5	6	11(15,5%)
	Optionnelle	3	8	11(15,5%)
	Recommandée	29	20	49 (69%)
Total		37	34	71(100%)

Tableau 43 : Répartition des patients selon les indications de l'irathérapie

### 1. Traitement à l'iode radioactif :

L'irathérapie a été réalisée chez 38 patients

Groupe curage unilatéral : 20 patients.

Groupe bilatéral : 18 patients.

Dix-sept patients ont été programmés pour une irathérapie à la dose de 100 mCi, et sont en attente de leur rendez-vous. Une patiente chez qui était prévue une Irathérapie a été perdue de vue et nous n'avons pas d'information sur la réalisation ou non d'une ablation à l'I<sup>131</sup>. L'irathérapie n'était indiquée pour 15 autres patients.

Le délai d'attente réalisation variait entre 5 mois et 17 mois, avec une moyenne de 9,7 mois après chirurgie.

La dose prévue pour tous les patients (71) était de 100 mCi, alors que la moyenne des doses délivrées était de 95,21 mCi.

	Type de curage		Total
	Unilatéral	Bilatéral	
Nombre de patients	20	18	38
Moyenne de doses délivrées ( mCi )	93,87	97,42	95,21
Délai d'attente (mois)	10,1	9,2	9,7

Tableau 44 : Doses et délais moyens d'attente de l'irathérapie

### **XVI.7 Suivi**

Le suivi moyen de nos patients était de 22,3 mois avec des extrêmes allant de 06 à 43 mois.

Le suivi moyen dans le groupe curage unilatéral était de 21,9 mois.

Le suivi moyen des patients du groupe curage bilatéral était de 22,4 mois.

Une patiente a été perdue de vue pendant le suivi (d'une durée de 06 mois). Il s'agissait d'une patiente du groupe curage bilatéral, reclassée N1a après chirurgie.

La patiente était programmée pour irathérapie. A la date de dernière nouvelle, aucune information relative aux récives n'a été recueillie à son sujet. Aucun dosage de Tg n'a été relevé chez cette patiente.

Le nombre faible de perdus de vue s'explique par l'obligation du suivi régulier des patients atteints de CDT au service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen, seul centre civil de tout l'ouest du pays, où sont réalisés en plus des explorations et des traitements isotopiques, les dosages biologiques nécessaires pour ces patients (Tg, TSH, Anticorps AntiTg).

Le premier dosage de Tg était réalisé 2 à 3 mois après chirurgie, il s'agissait d'un dosage à TSH bloquée qui même s'il peut avoir une valeur d'orientation en cas de taux important, celui-ci n'a pas été retenu pour le suivi.

Le dosage de Tg réalisé après défréation ou après stimulation par rhTSH est la première valeur retenue. Il mesure la qualité de l'exérèse chirurgicale par recherche de tissus résiduel.

Cette valeur était en moyenne plus élevée dans le groupe curage unilatéral (3,86 versus 2,72), mais sans signification statistique ( $p = 0,07$ ).

Le second taux de Tg retenu était relevé après dosage post-irathérapie (réalisé 02 mois après le traitement par iode radioactif) et apprécie la réponse à l'ablation isotopique. Ce taux était sensiblement similaire entre les 02 groupes et signifiait une bonne réponse au traitement adjuvant (Tg autour de 0,2).

Type de curage		Moyenne	Ecart type	p
Tg1	Unilatéral	3,86	1,53	<b>p = 0,07</b>
	Bilatéral	2,72	3,07	
Tg2	Unilatéral	0,21	0,014	<b>p = 0,21</b>
	Bilatéral	0,20	0,10	
Doses I <sup>131</sup> (mCi)	Unilatéral	93,87	12,7	<b>p = 0,32</b>
	Bilatéral	97,42	9,07	

Tableau 45 : Répartition du nombre de ganglions envahis et des doses d'I<sup>131</sup> délivrées en fonction du type de curage

## **XVI.8 Récidives**

➤ Un cas de récurrence confirmée après 25 mois d'évolution a été identifié. Il s'agit d'une patiente de 20 ans qui a subi un curage unilatéral pour carcinome papillaire dans sa forme classique mesurant 21 mm de diamètre. Le curage a révélé 03 ganglions envahis sur 06 prélevés. Cette malade était classée pT2N1a soit un stade II avec un risque de récurrence intermédiaire.

Cette patiente était programmée et a bénéficié d'une irathérapie à 104,2 mCi 11 mois après chirurgie. La Tg 01 pré-ablative était à 0,8 pg/dl, mais avec des Ac antiTg à 60 UI.

La Tg 02 post ablative était à 0,2.

Mais lors du suivi, 20 mois après irathérapie le dosage de contrôle de tg était remonté à 18,1pg/dl avec un taux d'anticorps antiTg normaux. Ce qui a confirmé la récurrence biologique sans qu'aucun site de récurrences ne soit retrouvé.

La patiente a bénéficié d'une seconde cure d'irathérapie.

➤ Un cas de suspicion de récurrence après 15 mois de suivi a été identifié. Il s'agissait d'une femme de 61 ans classée après curage bilatéral pT1b N0 de stade II, sans indication d'irathérapie. Son taux de Tg était de 3,18.

Après 20 mois de suivi, le taux de Tg est resté au-dessus de 0,2, avec apparition à l'échographie cervicale de micro-ganglions latéro-cervicaux suspects (cytologie négative et taux de Tg ganglionnaire très bas)

La patiente a bénéficié d'une irathérapie 24 mois après chirurgie à la dose de 77,6 mCi.

Son taux de Tg post irathérapie était de 0,2 ng/dl.



# Discussion

## **XVII. Discussion**

Les cancers de la thyroïde, malgré leur rareté et leur caractère curable, suscitent un intérêt soutenu en raison de toutes les incertitudes qui persistent sur leurs facteurs déterminants.

L'histoire naturelle des cancers de la thyroïde reste mal connue, il s'agit d'un cancer de faible gravité avec une croissance très lente. La mortalité des cancers de la thyroïde ne représente que 0,5% de celle de l'ensemble des cancers. Le bon pronostic ne doit pas faire oublier qu'une évolution lente n'est pas synonyme de guérison. D'autant plus qu'il s'agit souvent de sujets jeunes. Globalement, 80% des patients pourront guérir, 05% auront un pronostic très péjoratif, car porteurs de métastases d'emblée et 15 % vont récidiver et garder une maladie évolutive [12, 107]. Le défi est donc d'instituer un traitement adapté qui permettra de guérir la majorité des 15% atteints de maladie peu grave mais qui risquent d'en mourir.

Des indications thérapeutiques sont très différentes selon les pays, les régions ou les sociétés savantes, avec parfois des incohérences dans les pratiques de membres de la même société savante [12, 117, 129]

Les taux exacts de décès restent difficiles à estimer : le suivi moyen de beaucoup d'études se situe entre 5 à 15ans, alors que 20 à 30% des décès surviennent après 25 ans d'évolution. Une grande discordance apparaît dans l'interprétation des causes de décès. A titre d'exemple, Alksen attribue les décès [103] au cancer dans 69% des cas alors que Hay n'en signale que 4,7%.

En 2018 et selon les estimations de l'OMS ; 567 233 nouveaux cas de cancers de la thyroïde seront enregistrés (535 140 – 601 251) dont 77% de femmes. Ce cancer arrive en 5<sup>ème</sup> position des cancers chez la femme dans le monde, et sera responsable de 4100 décès [132].

En Algérie, plus de 1700 cas de cancer thyroïdien ont été enregistrés en 2016 par l'Institut National de Santé Publique dont plus de 1400 (82,3%) étaient des femmes (tous types confondus), ce qui représente 9,3% de tous les cancers enregistrés. Le cancer de la thyroïde est le 3<sup>ème</sup> cancer qui atteint les femmes en Algérie après le cancer du sein et les cancers colorectaux. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 42 ans [133].

En 2018 selon les estimations de l'OMS, l'incidence des cancers de la thyroïde dépassera les 2100 cas dont 1700 femmes avec environ 260 décès imputables aux cancers de la thyroïde. Cette incidence se rapproche de celle du Maroc (2100 cas/ans) pour une population similaire et reste l'une des plus élevée en Afrique [132].

L'une des difficultés rencontrées dans notre travail était le recueil et surtout l'interprétation des résultats de la littérature. Les statistiques prospectives sont rares, car elles nécessitent des cohortes trop importantes. Meltzer et Wong ont démontré qu'un essai clinique pour juger des résultats du curage prophylactique nécessiterait 2500 patients dans chaque bras pour apprécier une réduction de la mortalité de 10% après 25ans d'évolution [134], dans une étude qui durerait une dizaine d'année, et des résultats qui ne pourront être publiés qu'après 35 ans.

De même, une étude de cohortes sur les causes de la mortalité nécessiterait plus de 3000 patients. Ce qui explique que la plupart des études publiées restent rétrospectives et par conséquent doivent être interprétées avec prudence pour de nombreuses raisons [134].

Les populations étudiées ne sont pas toujours homogènes, avec des critères de sélection qui diffèrent d'une étude à l'autre, et une grande disparité des stades de maladies et des méthodes de calculs statistiques pas toujours transposables.

Dans la région de Tlemcen, l'incidence des cancers de la thyroïde est en nette augmentation depuis plusieurs décennies. Ainsi entre 1994 et 1996, le cancer de la thyroïde était classé 14<sup>ème</sup> cancer chez la femme pour une incidence de 1,3/100 000 habitants [135]. Ce taux est passé à 5/100 000 habitants en 2018.

Alors que 8600 nouveaux cas de cancers thyroïdiens sont diagnostiqués par an en France avec une incidence de 99/100 000 habitants. Dans les  $\frac{3}{4}$  des cas ils touchent les femmes [136]. Comme en Algérie, le cancer thyroïdien est classé en 3<sup>ème</sup> position des causes de cancer chez la femme, après le cancer du sein et les cancers colorectaux [133].

	Incidence (/100 000 hab)	Nb de cas	Nb de femmes (%)	Nb de décès
Monde	7,4	567 000	436 000 (76,8%)	41 000
<b>Algérie</b>	<b>5</b>	<b>2100</b>	<b>1400 (66%)</b>	<b>261</b>
Maroc	5,7	2210	1700 (76,9%)	315
Tunisie	2,3	317	254 (80,1%)	72
Egypte	2,9	3636	2005 (55,1%)	617
France	13,1	11 693	9057 (77,4%)	483
Italie	13,1	10 931	7732 (70,7%)	1265
Corée du nord	61,3	44 490	36556 (82,1%)	1374
Etats-Unis	14,5	60 840	46 348 (76,1%)	1099

Tableau 46: Estimation des incidences et du nombre de nouveaux cas de cancer thyroïdien dans le monde en 2018

L'incidence de ce type de cancer est en nette progression dans une très large majorité des pays du monde [132]. Son taux d'incidence en Algérie a doublé en moins de 15 ans. C'est le cancer qui progresse le plus, avec une incidence multipliée par 5 en 20 ans. Autre constatation ; les cancers micropapillaires, de taille inférieure à 10 mm, rejoignent l'incidence des cancers macropapillaires [136].

Les CDT représentent près de 90% des nouveaux cancers thyroïdiens, dont une nette prédominance papillaire. Cette prédominance se retrouve dans notre série où la variante papillaire représentait 94% de nos malades. Alors que la souche vésiculaire n'était retrouvée que chez 02 patients.

De multiples causes sont avancées pour expliquer l'augmentation de cette incidence :

Amélioration des performances du dépistage clinique (échographie, cytoponction) et du nombre de découvertes fortuites de microcancers sur pièce histologique [90, 137].

- Modification des classifications histologiques au profit de la forme papillaire, en pleine progression, au détriment de la forme vésiculaire [90].

- L'exposition environnementale à diverses substances chimiques ainsi que la progression de l'indice de masse corporelle sont des causes suspectées mais sans preuve épidémiologique formelle [138].

- Le rôle de la carence en iode dans la progression des cancers thyroïdiens reste débattu.

Alors que l'accident de Tchernobyl n'a pas fait la preuve d'une quelconque modification de l'incidence des cancers thyroïdiens en dehors des populations directement exposées [139].

Le cancer de la thyroïde est un cancer de bon pronostic. La survie relative à 5 ans est de 93% [136, 140]. Les facteurs pronostiques influençant la survie sont :

- Le type histologique :

- o Les cancers différenciés, papillaires et folliculaires ont un excellent pronostic avec une survie relative à 5 ans respectivement de 99% et 95% [107, 140, 141].

- Le stade TNM influence logiquement la survie, mais avec une influence moindre que les facteurs précédemment cités.

La mortalité est faible et majoritairement féminine, toutes formes confondues. C'est la 21<sup>ème</sup> cause de décès par cancer en France. Alors que le taux standardisé de mortalité en 2018 en Algérie est de 0,6 pour 100000 personnes-années, tous sexes confondus, supérieur aux données américaines, évalué pour la même année à 0,48 pour 100000 personnes-années et aux données françaises 0.3/100 000 habitants.

L'Age moyen de nos patients était de 43,45 ans +/- 14,7 ; avec des extrêmes allant de 18 ans à 76 ans. La majorité de nos patients soit 41 (57,74 %) était relativement jeune et avait moins de 45 ans. Cette moyenne d'âge est quasiment identique à celle de la série de Bouallou (42,3 ans) publiée en 2007 [53] sur 108 patients atteint de CDT entre 1993 et 2005. Au Maroc, Touati et al [142] ont retrouvé un âge moyen de 45,5 ans.

L'âge est cité depuis McDermott en 1954 [143]. Les sujets les plus jeunes ont un meilleur pronostic confirmé par plusieurs études multivariées. L'âge influence fortement la survie. Il a été constaté que la survie à 5 ans chutait significativement à partir de 55 ans, toutes

formes de cancer confondues. Les patients de plus de 40 ans ont un taux de récurrence et une mortalité supérieures [107, 108].

Cependant la limite d'âge est passée de 45 à 55 ans dans la mise à jour de la classification pronostique de AJCC dans sa dernière édition de 2017 [90] et retenue par l'Organisation Mondiale de la Santé. Mais, le stade clinique est plus important que l'âge. Un même stade doit être traité de façon identique quel que soit l'âge.

La prédominance féminine :

Dans notre étude la prédominance féminine est nette avec 85% des patients de sexe féminin et un Sexratio H/F global de 0,16. Cette constatation rejoint les conclusions de la plupart des rapports sur les cancers de la thyroïde qui notent la prédominance féminine [3, 92, 107, 136], même si dans ces rapports les femmes représentaient entre 75% à 80% des patients. Dans le travail de Bouallou, les femmes représentaient 77,8% des patients [53].

### **Rôle de l'échographie :**

La prise en charge d'un nodule thyroïdien commence par les examens diagnostiques préopératoires.

Jusqu'aux années 1980, la détection des nodules de la thyroïde se faisait essentiellement à l'examen clinique, par l'inspection et la palpation. L'avènement de l'échographie a engendré une véritable « épidémie » de diagnostics de nodules thyroïdiens, qui ne sont pas tous des cancers.

Examen fondamental de l'exploration des tumeurs thyroïdiennes, l'échographie doit être pratiquée par un examinateur expérimenté, et ses résultats sont opérateurs dépendants.

Certains critères échographiques (l'hypoéchogénicité, la présence de microcalcifications, contours irréguliers et anguleux, un diamètre antéro-postérieur supérieur au diamètre transverse, l'hypervascularisation centrale au doppler) sont des éléments de suspicion de malignité. Mais l'échographie ne pose pas le diagnostic de malignité.

Ces critères de suspicion de malignité à l'échographie doivent amener à réaliser une cytoponction échoguidée, permettant actuellement de poser le diagnostic même en cas de lésions de moins de 5mm [9, 136].

Malgré les progrès techniques, les études ont montré que le risque de faux négatif est majoré lorsque la taille du nodule suspect contenant le carcinome mesure plus de 4cm, et qu'il est diminué par l'expérience du praticien réalisant l'examen [9].

Il était donc devenu indispensable de développer un système basé sur une standardisation des termes utilisés et du compte rendu, destiné à stratifier le risque de carcinome en fonction des aspects rencontrés en imagerie [9, 136]. À la fin des années 1990, les critères essentiels retenus comme suspects étaient le caractère solide et hypoéchogène, les contours flous et irréguliers, les calcifications de très petite taille et éventuellement la vascularisation intranodulaire [144].

Cette sémiologie est précisée à partir de 2002 par l'article fondateur de Kim et al. [110]. Cet auteur et son équipe ont défini quatre signes cardinaux visibles en échographie thyroïdienne pour détecter les carcinomes : il s'agit d'une hypoéchogénicité marquée, de contours irréguliers, d'une épaisseur plus importante que la largeur et enfin de la présence de microcalcifications. La valeur de ces éléments sémiologiques a été confirmée par de multiples publications [145, 146] entre 2004 et 2008. L'acronyme TIRADS pour Thyroid Imaging Reporting And Data System a été créé par Horvath en 2009 [112]. Cet auteur et son équipe ont développé un regroupement des signes échographiques en dix aspects originaux liés à des catégories TIRADS 1 à 6 de probabilité croissante de malignité en s'inspirant du système de lexique BI-RADS en imagerie mammaire [147].

Russ a par la suite développé le système TIRADS [9] et a établi un outil standardisé constitué d'un atlas, d'un lexique et d'un système de compte rendu qui a harmonisé le langage et le mode de description utilisés en échographie de la thyroïde.

Cela a permis, d'une part, de simplifier le dialogue entre médecins et le patient et, d'autre part grâce aux catégories TIRADS, de stratifier aisément le risque de carcinome thyroïdien pour définir la conduite à tenir. Ce système avait pour vocation de devenir collaboratif. Testé et complété par d'autres équipes, plusieurs mises à jour et adaptations ont en découlé en fonction de certaines spécificités régionales, les plus utilisés étant la stratification du risque échographique établie par l'ATA [11] et le Eu-TIRADS de la ETA [59].

En Algérie, l'utilisation du système TIRADS reste limitée à certains radiologues.

Dans notre pratique quotidienne, peu de malades se présentent avec un compte rendu échographique qui mentionne la recherche des critères de malignité des nodules, et peu de radiologues classent les nodules selon le système TIRADS.

Pour ces raisons, nous n'avons accepté que les comptes rendus de 02 radiologues qui classent systématiquement les nodules selon les critères TIRADS et dont les comptes rendus mentionnent les éléments en faveur de la malignité.

Dans notre étude, l'échographie a contribué directement dans la prise de décision thérapeutique. Tous nos malades avaient un TIRADS 3 et plus ce qui justifiait la réalisation d'une cytoponction de la thyroïde. Cependant, l'échographie n'a pu confirmer le caractère malin des nodules que chez 11 patients (15%). Russ estime le risque de faux négatif à l'échographie à 5% et propose en cas de cytoponction négative de surveiller échographiquement ces patients [9]. L'augmentation du diamètre des nodules serait un argument de malignité et imposerait une seconde cytologie à l'aiguille fine.

Dans notre série ce taux des faux négatifs à l'échographie était de 15%, et le diagnostic de malignité était posé soit par la cytoponction, soit après examen extemporané peropératoire.

L'échographie trouve aussi son utilité dans la détection des métastases ganglionnaires non palpables [114] notamment dans les territoires jugulocarotidiens, aidant ainsi à planifier des dissections latérales thérapeutiques associées à la thyroïdectomie totale.

Cependant, la sensibilité de l'échographie est très limitée dans le diagnostic des ganglions métastatiques du compartiment central (VI et VII). Elle serait de 12% avec une valeur prédictive négative de 37%. La précision de l'échographie cervicale est limitée par le fait que les ganglions lymphatiques paratrachéaux sont très petits, souvent infracentimétriques et sont masqués d'une part, par l'échogénicité de la glande thyroïde, et d'autre part, par la trachée remplie d'air qui représente un élément de perturbation supplémentaire [148]. D'ailleurs, aucun outil complémentaire fiable n'existe actuellement pour détecter en préopératoire les métastases ganglionnaires dans le compartiment central du cou. Ces éléments font partie des arguments avancés par les défenseurs de la dissection récurrentielle prophylactique [114, 149].

**La cytoponction à l'aiguille fine :**



Même si elle ne pose pas le diagnostic à chaque fois, la cytoponction est incontournable dans le bilan pré thérapeutique. Elle a permis la réduction du taux de chirurgie inutile et parallèlement, un meilleur tri des patients nécessitant un traitement chirurgical.

Malgré cette nette amélioration, la moitié des nodules thyroïdiens réséqués restent toujours bénins. Ceci est essentiellement lié au fait que seul l'examen histologique (sur pièce opératoire) permet de catégoriser définitivement les lésions folliculaires, qui sont les nodules les plus fréquents. En effet, la malignité des néoplasies folliculaires est basée sur des critères histologiques (invasion vasculaire et/ou capsulaire). L'examen cytologique ne permet donc pas de distinguer un adénome folliculaire (non invasif) d'un carcinome folliculaire (invasif) [150]. Pour d'autres tumeurs thyroïdiennes, cependant, la cytologie joue un rôle diagnostique essentiel notamment dans le carcinome papillaire.

Comme pour l'échographie thyroïdienne, le système Bethesda a été établi afin de permettre aux anatomopathologistes de communiquer leurs interprétations des cytoponctions avec un lexique simple, sans ambiguïté et cliniquement compréhensible avec tous les intervenants [10, 151].

Tous nos patients ont bénéficié d'une cytoponction dont l'interprétation était classée selon le système Bethesda. La cytoponction a permis de poser le diagnostic de CDT chez 33 patients (Bethesda 6). 32 patients étaient classés Bethesda 5 dont 31 ont bénéficié d'un examen extemporané qui a confirmé le diagnostic de carcinome thyroïdien, et 06 patients classés Bethesda 4.

Acar [152] a constaté que les nodules interprétés précédemment (avant l'avènement du système Bethesda) comme « suspects de malignité » ont été reclassés dans les catégories III ou IV de Bethesda, ce qui a justifié une nouvelle cytoponction et a évité ainsi un certain pourcentage de thyroïdectomies inutiles.

En outre, une autre série a montré que l'incidence de tumeurs malignes dans les lésions classées Bethesda V était de 80,5%, ce qui est beaucoup plus élevé que les 62,5% de la période précédent le système Bethesda [153]. selon Chen et al, le taux de lésions avec atypie est tombé de 29 à 21% avec Bethesda, tandis que le taux de répétition des cytoponctions thyroïdiennes est passé de 3,9 à 11% [150].

Une autre étude rétrospective centrée sur la réinterprétation des anciens frottis de cytoponction thyroïdienne selon le système de Bethesda a révélé que près de la moitié des lésions « suspectes » avaient été déclassées en Bethesda II [154]. Le système Bethesda a permis de diminuer de 25% à 11% le taux de controverses de diagnostic parmi les pathologistes [155].

S'il est possible d'envisager qu'un carcinome volumineux soit plus aisé à diagnostiquer en cytoponction qu'une petite lésion, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les tailles des carcinomes correctement diagnostiqués et ceux étiquetés bénins de façon erronée. En revanche, il existe une majoration de faux négatifs en cas de thyroïde volumineuse [152].

### **Examen extemporané :**

Dans notre étude, l'examen extemporané a permis de confirmer le diagnostic de carcinome thyroïdien chez 31 patients (43,6%). Il s'agissait des patients dont les cytoponctions ont révélé des nodules classés Bethesda 4 ou 5 et chez qui la confirmation de malignité était apporté par l'examen extemporané en peropérateur.

Cet examen a été réalisé chez 16 patients (43,2%) du groupe curage unilatéral et 15 patients (44,1%) du groupe curage bilatéral, sans qu'aucune différence statistique ne soit constatée entre les 02 groupes.

### **Prise en charge thérapeutique :**

#### **Geste sur la thyroïde :**

Les données de la littérature orientent vers la réalisation d'une thyroïdectomie totale en un seul temps si le diagnostic de malignité est posé en pré ou peropérateur [11, 18]. La simple loboisthmectomie n'est pas indiquée, puisqu'elle ne permet ni le contrôle du lobe controlatéral, ni l'ablation isotopique ultérieure, ni la surveillance par le taux de Tg sanguine. Ainsi, l'ensemble de la communauté scientifique s'accorde à dire qu'une thyroïdectomie totale est indiquée chaque fois qu'il existe :

- Une multifocalité tumorale
- Une extension extra thyroïdienne
- Un envahissement ganglionnaire cervical

- Une extension métastatique
- Un antécédent d'irradiation cervicale

La thyroïdectomie totale diminue ainsi le risque de récurrence en permettant la réalisation d'une irathérapie post-opératoire et facilitant la surveillance post-thérapeutique [156].

En cas de découverte fortuite d'un carcinome sur l'analyse définitive d'une loboisthmectomie, une reprise chirurgicale est indiquée pour totalisation. D'où l'intérêt d'un diagnostic pré ou peropératoire.

Cependant, dans le cadre d'un CDT unifocal intra thyroïdien N0, en l'absence d'antécédent d'irradiation, une loboisthmectomie seule peut théoriquement être proposée selon les dernières recommandations européennes et américaines [11, 115] et ainsi permettre de ne pas proposer de totalisation secondaire en cas de découverte fortuite sur l'analyse définitive.

Cette attitude qui nous paraît dogmatique est largement remise en cause notamment au Japon, où les thyroïdectomies partielles, (telle que la thyroïdectomie subtotale et la loboisthmectomie), sont traditionnellement adoptées comme une norme [88, 102]. Ceci est en partie dû à la capacité limitée d'utilisation d'iode radioactif en raison de restrictions légales, et au fait aussi que le traitement par iode radioactif n'est pas considéré comme rentable par le système de santé japonais. En outre, la plupart des carcinomes papillaires sont considérés par la JSTS et la JAES comme des cancers indolents avec des pronostics généralement excellents [117]. Les taux de survie sans récurrences à 10 ans de 2638 patients T1N0M0 solitaires étaient excellents à 97% bien que 60% de ces patients aient subi une thyroïdectomie partielle [157]. Autre argument avancé est que la thyroïdectomie partielle diminuerait l'incidence de complications graves à savoir la paralysie récurrentielle bilatérale et l'hypoparathyroïdie permanente [102, 156, 158].

Plus récemment, Matsuzaki et al [102] dans une enquête pronostique qui a porté sur 1 088 patients atteints d'un carcinome papillaire de la thyroïde et qui ont subi une lobectomie suivis pendant une période médiane de 17,6 ans n'ont enregistré aucun décès chez les patients sans facteurs de risques (âge < 45 ans, taille de la tumeur < 4 cm, absence de métastases ganglionnaires cliniques (N1) et absence d'extension extrathyroïdienne). Alors que les 22 patients décédés de leur carcinome papillaire thyroïdien avaient un ou plusieurs de ces quatre facteurs de risque. Ces auteurs ont donc conclu que la lobectomie était une

alternative valable à la thyroïdectomie totale pour le traitement des patients atteints de carcinome papillaire thyroïdien en l'absence de facteurs de risque.

Néanmoins, en Algérie, la thyroïdectomie totale d'emblée doit rester la règle, en raison de la fréquence de la multifocalité, notamment dans le lobe controlatéral, de l'imprécision de l'examen extemporané sur le caractère strictement unifocal et intrathyroïdien de la lésion et surtout de la difficulté de surveillance du lobe controlatéral restant en cas de micronodules.[115].

Au service de chirurgie générale « A » du CHU Tlemcen, la thyroïdectomie totale est l'attitude chirurgicale préconisée pour tous les cancers de la thyroïde diagnostiqués en pré ou en peropératoire. En cas de diagnostic de cancer en postopératoire après loboisthmectomie, la totalisation chirurgicale est de règle aussi. Dans notre étude tous les patients ont subi une thyroïdectomie totale en un seul temps.

Le premier argument qui pèse en faveur de la technique chirurgicale en un temps est la durée moindre d'anesthésie générale, fait non négligeable en cas de patient fragile ou âgé. On évite ainsi deux temps chirurgicaux, permettant une durée totale d'anesthésie générale moindre. Non seulement la durée totale d'anesthésie générale diminue, puisque l'on passe de deux inductions à une seule, mais le geste chirurgical lui-même est moins long à réaliser par le chirurgien en première intention que lors d'une reprise.

Au sujet de la multifocalité, il n'a pas pu être mis en évidence de lien significatif entre la taille de la tumeur et le risque de lésions multiples, ni d'influence significative du type de chirurgie réalisée.

Le CDT peut se présenter sous forme de tumeur solitaire (unifocale) ou tumeurs multifocales. La prévalence de ces derniers variait de 32% à 39% en grande série de CDT [159, 160]. La multifocalité est souvent traitée empiriquement comme un facteur de risque pour la progression du CDT, incitant des traitements plus agressifs. Pourtant, les résultats d'études antérieures sur le rôle des lésions multifocales tumorales dans les résultats cliniques du CDT sont incohérents et même contradictoires [161]. Par conséquent, la valeur pronostique de la multifocalité des CDT reste controversée, créant une confusion majeure et un dilemme dans la gestion clinique de CDT. Considérés comme tels, le « surtraitement »

ou le « sous traitement » de CDT peuvent se produire compte-tenu de la façon dont un clinicien comprend et utilise la multifocalité comme un facteur pronostic de risque.

Peu d'études ont évalué le rôle de la multifocalité dans le pronostic des CDT, il s'agit pour la plupart sont des études rétrospectives et mono centriques avec des analyses univariées. De plus, peu d'études ont évalué l'effet de la multifocalité sur la mortalité liée au CDT. L'ATA pour sa part recommande de ne plus utiliser de traitements agressifs, tels que l'ablation à l'iode radioactif, pour les lésions multifocales des microcarcinomes papillaires, mais aucune recommandation n'a été émise pour les lésions multifocales des CDT > 1,0 cm [11]. Ainsi, l'un des défis pratiques majeur dans la gestion actuelle de CDT sera de comprendre et utiliser la multifocalité tumorale en tant que facteur de risque dans le traitement des patients, en particulier chez les patients présentant des tumeurs > 1,0 cm [160].

D'ailleurs Ito et Matsuzaki [88, 102] qui préconisent la lobectomie dans le traitement des CDT considèrent qu'on peut négliger les microcarcinomes dans le lobe restant.

## **2. Type histologique**

Dans notre série, 40% des patients étaient porteurs d'un carcinome papillaire dans sa forme commune ou classique, et 21% présentaient des microcarcinomes papillaires, seuls 04 (5,6%) patients étaient atteints d'un CDT dans sa forme folliculaire (dont 02 atteints de la variante oxyphile). Le faible taux de carcinome folliculaire s'explique par la difficulté de diagnostic à la cytoponction (recherche d'embolus vasculaire impossible) et la très faible sensibilité de l'examen extemporané pour son diagnostic.

Les carcinomes folliculaires de notre série ont été opérés sur la base l'association de critères échographiques (TIRADS 4b) et cytologiques (Bethesda 4).

Concernant strictement les microcarcinomes papillaires, ils étaient présents chez 15 de nos patients. L'âge moyen au diagnostic varie dans la littérature entre 41,9 et 55 ans selon les études et ne diffère pas significativement de celui des carcinomes papillaires de plus de 10mm. Il existe comme pour les autres CDT, une prépondérance féminine importante, imputée à une plus grande fréquence des pathologies thyroïdiennes bénignes chez la femme, et donc à un meilleur suivi. Leur pronostic est excellent. La survie n'est pas différente selon l'âge et le sexe en comparaison avec population contrôle [162]. Dans leur série de 900

patients, Hay et al ont démontré que plus de 99% des patients atteints de MCP ne présentaient pas d'évolution métastatique et ne décédaient pas en raison de cette tumeur. En effet, la littérature s'accorde à conclure que le risque de décès lié au MCP est très faible soit de l'ordre de 0,3% [103].

Les facteurs pronostics restent l'âge du patient au diagnostic, la taille et la nature tumorale, la multifocalité, et l'envahissement ganglionnaire. L'âge supérieur à 45 ans est un facteur de mauvais pronostic dans les cancers thyroïdiens [103]. Dans le cadre des MCP, il est associé à un risque plus élevé de métastases au moment du diagnostic. A l'inverse, un âge inférieur à 45 ans est associé à un risque plus élevé d'atteinte ganglionnaire initiale sans qu'il y ait d'impact péjoratif sur la survie [163, 164].

L'incidence des MCP est en augmentation en raison de l'amélioration des techniques diagnostiques (échographie cervicale et cytoponction) et possiblement de l'augmentation réelle de leur fréquence. Même si certaines publications avancent une responsabilité des radiations ionisantes [163] l'augmentation de leur incidence dûe à l'amélioration et à la généralisation des moyens diagnostics est responsable de l'augmentation mondiale de l'incidence des cancers de la thyroïde [107].

La découverte fortuite de microcarcinomes (MCP) sur l'histologie définitive reste fréquente et impose souvent une reprise chirurgicale pour totalisation et curage. Ce diagnostic post opératoire représente 56% des cas de diagnostic de MCP selon l'étude de Bozec [164]. L'étude de Hay abaisse ce taux à 13% notamment grâce à une proportion plus élevée de diagnostic cytologique pré opératoire [103]. L'extension tumorale extra thyroïdienne est possible dans les MCP. Elle a ainsi été retrouvée dans 2% des cas dans l'étude de Hay, mais, contrairement aux macrocarcinomes, son influence pronostique n'a pas été démontrée. Par ailleurs, certaines variantes histologiques réputées plus agressives sont retrouvées dans les MCP. La composante à cellules hautes n'est retrouvée que dans 1% des cas mais le variant sclérosant diffus concerne 5 à 11,7% selon les études [103]. L'impact pronostic de ces formes histologiques n'est pas démontré.

### **Curage ganglionnaire :**

Il n'existe pas de consensus quant aux indications d'évidement de principe. Cependant, compte tenu de la fréquence des atteintes ganglionnaires dans les cancers thyroïdiens

différenciés, de la morbidité non négligeable d'une reprise chirurgicale pour curage secondaire (sur l'intégrité des parathyroïdes et des nerfs récurrents) et de la qualité du staging obtenu, les arguments de la littérature sont nombreux pour envisager un curage prophylactique, d'emblée [5, 6, 16, 17, 131, 165, 166]

Le compartiment central, médiastino--récurrentiel, niveau VI, constitue le premier relais ganglionnaire et son envahissement est fréquent dans les macros comme dans les microcarcinomes thyroïdiens [22]. Les arguments en faveur d'un évidement de principe sont :

- L'intérêt de réaliser un staging précis de la maladie, conditionnant le traitement complémentaire par l'iode radioactif [13, 167-169].
- La fiabilité encore faible du dépistage échographique ainsi que de l'exploration macroscopique per opératoire par le chirurgien
- La morbidité non négligeable d'une réintervention en cas de récurrence dans la loge de thyroïdectomie sur les nerfs récurrents et les glandes parathyroïdes.

A l'inverse, les arguments en défaveur du curage systématique sont :

- L'absence de bénéfice clairement démontré sur le taux de récurrence et sur la survie
- La morbidité potentielle du geste chirurgical, même initial [170].

Nos résultats ont montré que le curage prophylactique a permis de reclasser 16 (43%) patients du groupe curage unilatéral et 15 (44%) patients du groupe curage bilatéral en pN1a, soit 43% de l'effectif total de l'essai (qui étaient classés cN0) ont été reclassés pN1a après curage. Cet up-staging à lui seul a permis de modifier les indications du traitement par l'iode radioactif.

Lang [21] rapporte dans sa méta-analyse que les patients qui subissent une thyroïdectomie totale associée à un curage prophylactique pour CDT présentent un risque de récurrence locorégionale inférieur de 35% par rapport à ceux qui subissent la thyroïdectomie totale seule. Randolph et al [171] ont récemment montré que le pronostic est influencé négativement si 5 ganglions lymphatiques métastatiques ou plus sont identifiés lors de la dissection du cou. Les opposants au curage prophylactique soutiennent que l'évidement

ganglionnaire n'améliorait pas la survie, et que les ganglions lymphatiques infracliniques n'ont pas d'impact sur le pronostic de la maladie et le risque de récurrence.

Pour Hartl ; après curage prophylactique, les patients classés pN0 ont reçu des doses plus faibles d'I<sup>131</sup> que ceux classés pN+ ( $p < 0,001$ ) [172]. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs [17, 173]. Dans son étude Bonnet a observé que l'irathérapie était indiquée en postopératoire chez 30% de patients initialement classés T1N0 [173]. Pour Perrino, et après analyse multivariée, la thyroïdectomie totale associée à un curage prophylactique prévient la persistance ou la récurrence tumorales chez les patients atteints d'un carcinome papillaire  $\leq 2\text{cm}$  [174].

Ryu et al ont démontré de leur côté après analyse multivariée que le nombre de ganglions retrouvés après curage central bilatéral était un facteur prédictif très significatif de récurrences ganglionnaires ( $p < 0,0001$ ) [175].

Les recommandations internationales diffèrent d'un pays à l'autre. Ainsi, selon les recommandations de l'ATA, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et de l'*Unità di Endocrino-Chirurgiale*, le curage prophylactique doit être effectué chez les patients à haut risque avec une tumeur primitive avancée (T3 ou T4) par des chirurgiens à grand volume opératoire afin de réduire les complications définitives [11, 18]. Un récent rapport de consensus de la Société Européenne des Chirurgiens Endocriniens (ESES) recommande le curage prophylactique pour les tumeurs plus (T3, T4), chez les hommes, âgés de 45 ans et plus ou de 15 ans et moins, ainsi que chez les patients atteints de tumeurs bilatérales ou multifocales et les patients présentant une atteinte latérale connue.

Alors que l'*European Thyroid Association* (ETA) considère que même si le curage prophylactique permet un staging précis de la maladie pouvant guider le traitement et le suivi, aucune preuve sur l'impact sur la survie sans récurrence et survie globale n'existe et par conséquent l'ETA ne recommande pas la réalisation systématique du curage prophylactique [18].

Le tableau suivant résume les indications du curage central prophylactique selon les différences sociétés savantes :



<i>National Comprehensive Cancer Network NCCN</i>	<p>Chez les patients cN0, le curage prophylactique peut être indiqué, mais n'est pas obligatoire dans tous les cas.</p> <p>Conditions requises : patients de moins de 15 ans ou plus de 45 ans, antécédents de radiations ; présence de métastases à distance ; extension extrathyroïdienne ; tumeur &gt; 4 cm ; et variante histologique agressive.</p>
<i>American Thyroid Association ATA</i>	<p>Le curage prophylactique du compartiment central (homolatéral ou bilatéral) peut être indiqué chez des patients atteints de PTC classés cN0 en particulier pour les tumeurs primitives avancées (T3 ou T4).</p> <p>Une Thyroïdectomie subtotale ou totale sans curage peut convenir aux tumeurs de petites tailles (T1 ou T2), non invasives, cliniquement N0 et à la plupart des cancers folliculaires.</p>
<i>British Thyroid Association BTA</i>	<p>Le curage prophylactique doit être réalisé en présence de l'un des caractéristiques suivantes : sexe masculin, âge &gt; 45 ans, tumeur &gt; 4 cm de diamètre, extension extracapsulaire ou extrathyroïdienne et / ou ganglions suspects rencontrés à la chirurgie.</p>
<i>American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi AACE &amp; AME</i>	<p>Le curage prophylactique doit être réalisé si le chirurgien a une formation spécifique et une expérience en chirurgie thyroïdienne. Cependant, le curage peut être évité chez les patients atteints d'un microcarcinome papillaire de la thyroïde, (<math>\leq 1,0</math> cm dans le diamètre maximum) selon la définition de l'OMS (23), et sans preuve d'atteinte des ganglions (cN0).</p>
<i>European consensus for the management of differentiated thyroid carcinoma, endorsed by the European Thyroid Association ETA (21)</i>	<p>Les bénéfices du curage prophylactique restent controversés. Selon ce groupe de travail, rien n'indique que le curage prophylactique diminuerait les taux de récurrences ou de mortalité. Cependant, il permet un staging précis de la maladie pouvant guider le traitement et le suivi.</p>

Tableau 47 : Recommandations actuelles du curage central prophylactique chez les patients atteints d'un carcinome papillaire de la thyroïde

L'identification des métastases ganglionnaires au niveau central du cou est difficile en l'absence de données histologiques [176]. Bien que l'échographie cervicale soit la modalité d'imagerie recommandée pour évaluer les métastases des ganglions lymphatiques cervicaux, sa sensibilité pour la détection des ganglions lymphatiques dans le compartiment

central est relativement faible variant de 23% à 55%, pour une spécificité de 69-92% [177]. La sensibilité de la tomодensitométrie (TDM) dans le compartiment central est légèrement plus élevée que, mais elle n'est pas suffisamment sensible pour détecter de petits ganglions lymphatiques centraux. (Sensibilité 41-62% ; spécificité 44-93%). De même, la combinaison de l'échographie et de la TDM donne des résultats similaires (sensibilité 46%; spécificité 88%) [149, 176].

Par ailleurs les détracteurs du curage prophylactique soulignent l'absence de bénéfice sur la survie globale ( $p = 0,32$ ) et la survie sans récurrence ( $p = 0,49$ ) à long terme [178]. Yoo et al n'ont pas retrouvé de bénéfice sur la réduction des indications de l'irathérapie ni sur les taux de Tg en comparant les curages prophylactiques versus thyroïdectomie seuls [179].

Ganglion sentinelle :

Certains chirurgiens ont évalué l'apport du ganglion sentinelle à l'aide de radio-isotopes ou d'un colorant bleu pour identifier les ganglions lymphatiques métastatiques occultes et guider un curage thérapeutique. Bien que certains auteurs ont observé une sensibilité du ganglion sentinelle atteignant jusqu'à 100% [122], la plupart des travaux rapportent des sensibilités relativement faibles allant de 65% à 87% et des taux de faux négatifs relativement élevés [123, 124]. L'efficacité de l'utilisation en routine des ganglions sentinelles est très controversée et n'est pas très utilisée dans le traitement chirurgical des métastases occultes des CDT [22].

D'autres auteurs évoquent la possibilité de détecter les ganglions lymphatiques centraux métastatiques par palpation ou par l'inspection au cours de la thyroïdectomie. Dans l'étude de Ji et al [180], la sensibilité et la spécificité du jugement du chirurgien peropératoire ont été considérées comme relativement faibles (35,7% et 72,5%) et les taux de faux positifs et de faux négatifs étaient élevés, tandis que la valeur prédictive d'un ganglion lymphatique envahi n'était que de 15,2%. La plupart des ganglions lymphatiques hypertrophiés étaient bénins, corrélés peut être à la thyroïdite de Hashimoto.

Même si nous n'avons pas d'expérience quant à l'utilisation de la technique du ganglion sentinelle dans notre service, nous avons jugé nécessaire d'évoquer cette technique vu l'intérêt qu'elle peut apporter à la chirurgie oncologique d'une manière générale et les débats qu'elle continue à susciter. D'autre par nous considérons que la palpation ou

l'inspection visuelle est un critère fiable et reproductible pour juger de la malignité ou de la bénignité des ganglions.

Raffaelli [181] pour sa part a proposé un examen extemporané des ganglions homolatéraux utilisé pour évaluer le risque de métastases centrales du cou et modifier par conséquent l'extension du curage. Cependant, compte tenu du faible impact sur les métastases ganglionnaires occultes, l'utilisation de l'examen extemporané semble actuellement discutable.

**Microcarcinomes et envahissement ganglionnaire :**

Lorsque l'on s'intéresse uniquement aux microcarcinomes dans notre population, nous constatons qu'ils sont fréquemment associés à un envahissement ganglionnaire homolatéral, (26,3% d'envahissement médiastino-récurrentiel homolatéral dans notre étude), et par conséquent le diamètre des tumeurs ne peut pas prédire avec exactitude l'envahissement ganglionnaire.

Ce taux d'envahissement ganglionnaire dans les microcarcinomes est plus faible que ce que nous constatons dans la littérature. Roh [182] a constaté que sur 259 patients atteints d'un microcarcinome papillaire, 166 (64,1%) avaient un envahissement ganglionnaire central bilatéral et 115 (44,5%) avaient un envahissement ganglionnaire homolatéral. De plus, Ito et al [183] ont constaté que sur 319 patients atteints d'un microcarcinome papillaire, 150 (47,0%) avaient un envahissement ganglionnaire central bilatéral et 141 (44,2%) avaient un envahissement ganglionnaire homolatéral, ce qui suggère que même en cas d'un microcarcinome, l'atteinte ganglionnaire reste élevée. Les mêmes auteurs suggèrent que devant l'impossibilité d'identifier les facteurs prédictifs de métastase ganglionnaire devant un microcarcinome, un curage prophylactique du compartiment central doit être effectué pour permettre une stadification précise de la maladie.

**Quel curage pratiquer ? uni ou bilatéral ?**

L'un des objectifs secondaires de notre travail était d'évaluer l'impact carcinologique du curage prophylactique (homo ou bilatéral) dans le up-staging de la maladie, et dans la modification des indications d'irathérapie postopératoire.

En effet, existe 02 stratégies de réalisation d'un curage central soit unilatéral du côté de la tumeur ou bilatéral [5, 117].

Un certain nombre d'auteurs ont suggéré qu'un curage unilatéral, pourrait être utile chez un sous-groupe de patients avec un risque faible [184, 185]. Moo et al [6] ont signalé qu'aucun patient présentant une tumeur égale ou inférieure à 10 mm n'avait de ganglions lymphatiques bilatéraux, alors que ceux-ci étaient présents chez 31% des patients atteints de tumeurs de plus de 10 mm. Ainsi, le curage homolatéral peut être suffisant pour le traitement de patients atteints de tumeurs de 10 mm ou moins.

Caliskan souligne que les réinterventions pour récurrences locales centrales après curage unilatéral sont moins morbides qu'après curage bilatéral [168]. D'autres études ont enregistré une morbidité postopératoire spécifique (hypoparathyroïdie et paralysie du nerf récurrent) plus élevée après curage bilatéral qu'après curage unilatéral [20, 165].

Dans notre essai, le taux de métastases au compartiment central homolatéral était de 43,2% (16/37), ce qui paraît aussi élevé que dans la littérature (23,5% -59,6%) (4-6). Par conséquent, il est important d'évaluer les patients à haut risque de métastases, afin de réduire les risques de récurrences locales et éviter les curages bilatéraux inutiles.

Certaines études qui ont évalué les facteurs de risque d'avoir des métastases controlatérales ont montré que les métastases homolatérales étaient un facteur prédictif indépendant de métastase controlatérale [168, 186]. En outre, d'autres études ont révélé que les ganglions pré-trachéaux étaient très prédictifs de la survenue d'autres lésions ganglionnaires au compartiment central et latéral du cou (23-25). La positivité des ganglions pré-laryngés était également associée au nombre et à la taille des ganglions métastatiques controlatéraux. Une analyse multivariée a montré qu'un nombre total de ganglions positifs  $\geq 3$  était un facteur prédictif indépendant de la métastase controlatérale [186].

Nos résultats ont également montré que le taux de métastases controlatérales était significativement plus élevé en cas de présence de métastases ganglionnaires homolatérales. Le taux de métastases au compartiment central controlatéral dans notre étude était 24,2%. Des métastases ganglionnaires controlatérales isolées ont été observées chez 3 patients.

En général, pour les CDT unifocaux, la fréquence des métastases au niveau controlatéral est relativement faible [167]. Cependant, le taux de métastases centrales augmente significativement lorsque la tumeur dépasse la capsule de la glande [7, 185]. Il a été démontré que l'extension extrathyroïdienne des tumeurs était étroitement liée à

l'augmentation des taux de métastases ganglionnaires du compartiment central dans les carcinomes papillaires de la thyroïde [166].

Interprétation des résultats publiés :

L'une des difficultés rencontrées dans notre travail était le recueil et surtout l'interprétation des résultats de la littérature. Les statistiques prospectives sont rares, car elles nécessitent des cohortes trop importantes. Meltzer et Wong ont démontré qu'un essai clinique pour juger des résultats du curage prophylactique nécessiterait 2500 patients dans chaque bras pour apprécier une réduction de la mortalité de 10% après 25ans d'évolution [134]. En estimant la durée de l'étude à une dizaine d'année. Les résultats ne pouvant être publiés qu'après 35 ans.

Même une étude de cohortes sur les causes de la mortalité nécessiterait plus de 3000 patients. Ce qui explique que la plupart des études publiées restent rétrospectives et qui par conséquent doivent être interprétées avec prudence pour de nombreuses raisons [134].

Les populations étudiées ne sont pas toujours homogènes, avec des critères de sélections qui diffèrent d'une étude à l'autre, une grande disparité des stades de maladies et des méthodes de calculs statistiques pas toujours transposables.

Le tableau 48 recense les principales publications qui se sont penchées sur la comparaison entre curage unilatéral versus curage bilatéral, en précisant l'origine de l'auteur, le type d'étude, le nombre de patients inclus et la durée moyenne de suivi.

Auteurs (Année)	Pays	Type d'étude	Nb de malade	TT seule	TT + curage unilatéral	TT + curage bilatéral	Durée moy du suivi (mois)
Yuan et al. 2017	Chine	Rétrospective	295	/	43	252	25,3 m
Calò et al. 2016	Italie	Rétrospective	163	103	30	30	46.1/72.5m
Lee et al. 2015	Corée	Prospective	257	104	/	153	13.2/14.2
Ywata et al. 2015	Brésil	Rétrospective	580	478	79	23	67.4/80.2m
Viola et al. 2015	Italie	Essai contrôlé randomisé	181	88	/	93	60m
Kwan et al. 2015	Hong Kong	Rétrospective	105	51	41	12	52m
Calò et al. 2014	Italie	Rétrospective	285	220	/	65	100 m
Hartl et al. 2013	France	Rétrospective	246	91	/	155	78
Barczyński et al. 2013	Pologne	Rétrospective	640	282	/	358	126.4/128.8
Raffaelli et al. 2012	Italie	Prospective	186	62	62	62	25.1±8.0
Giordano. 2012	Italie	Rétrospective	1087	394	385	308	44.7 /45.4
Lang et al. 2012	Hong Kong	Rétrospective	185	103	82	/	25.5/27.1
Popadich et al. 2011	Austra lie	Rétrospective	606	203	259	56	32-50
Hughes et al. 2010	USA	Rétrospective	143	65	/	78	19.1/27.5
Moo et al. 2010	USA	Rétrospective	81	36	45	/	36
Perrino et al. 2009	Italie	Rétrospective	251	159	82	10	69.2
Choi et al. 2008	Corée	Rétrospective	101	53	/	48	24

Palestini et al. 2008	Italie	Prospective	241	148	11	93	18,9
Sywak et al. 2006	USA	Rétrospective	447	391	56	/	24,5-70
Notre étude 2018	Algérie	Essai contrôlé randomisé	71	/	37	34	22,3

Tableau 48 : Caractéristiques des principales études évaluant le curage central prophylactique

Nous constatons que la grande majorité de ces études sont rétrospectives, que le suivi moyen était plus court dans les études prospectives et que les populations étudiées ne sont pas toujours homogènes, avec des critères de sélection qui diffèrent d'une étude à l'autre.

Morbidité du traitement :

L'argument principal contre le curage récurrentiel systématique (ou prophylactique) est le taux de morbidité spécifique élevé. Alors qu'en comparant la curage unilatéral par rapport au curage bilatéral, ce taux de morbidité varie selon le type de complication.

Mortalité opératoire :

La mortalité opératoire dans notre série était nulle comme dans la grande majorité des travaux récents. Les rares décès rapportés (0,02%) sont causés par des hémorragies postopératoires ou suite à des embolies pulmonaires chez des patients polytarés et après des curages extensifs [187].

Hypoparathyroïdie postopératoire :

La morbidité liée aux traumatismes des glandes parathyroïdes est la plus fréquente après chirurgie thyroïdienne, cette morbidité étant directement liée au geste chirurgical.

Les symptômes varient des simples fourmillement des extrémités des membres aux crises sévères de tétanie. L'hypocalcémie est la manifestation biologique de ces troubles. L'hypocalcémie postopératoire était fréquente dans notre population. Elle était présente dans 38 % des cas dans le groupe curage bilatéral contre 16% dans le groupe curage unilatéral., bien que rapidement réversible sous supplémentation calcique. L'hypocalcémie

a persisté chez 02 patients au-delà de 6 mois après l'intervention, un de chaque groupe, soit un taux de 3,5% d'hypoparathyroïdie définitive dans notre population.

Dans la littérature, selon que la définition soit basée sur le seuil de calcémie seul, ou sur le calcium en association avec le dosage de la PTH, il existe une variation dans les définitions des hypoparathyroïdies temporaires entre les diverses études, rendant ainsi difficile la comparaison des taux de complications. De manière générale, les taux d'hypoparathyroïdie après une thyroïdectomie ont rapportés entre 0,3% et 50% pour hypoparathyroïdie temporaire et entre 0% et 13% pour l'hypoparathyroïdie permanente [6].

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la plupart des travaux comparant le curage unilatéral au curage bilatéral, indiquant un taux d'hypoparathyroïdie postopératoire transitoire nettement plus élevé après curage bilatéral qu'après curage unilatéral [5, 131, 165, 188-190]. Pour Raffaelli [191] la thyroïdectomie totale associée à un curage central bilatéral était associée à un taux d'hypoparathyroïdie transitoire significativement plus important qu'après la thyroïdectomie totale associée à un curage unilatéral ( $p < 0,001$ ).

	<b>Curage unilatéral</b>	<b>Curage bilatéral</b>	<b>p</b>
<b>Calò et al. 2016</b>	7 (23.3%)	11 (36.7%)	0.01
Ywata et al. 2015	6,1%	11,8%	0,04
Kwan et al. 2015	5 (12.2%)	6 (50%)	0.01
Raffaelli et al. 2012	18	35	<.001
So et al. 2012	/	49 (41.2%)	
Lang et al. 2012	3 (1,8%)	/	
Caliscan et al. 2012	76 / 842 (9.0%)	/	
Giordano	139 (36.1%)	160 (51.9%)	< 0,05
Popadich et al. 2011	14 (4,1%)	25 (9,7%)	0,026
Sywak et al. 2006	10 (18%)	32 (8%)	0.02
<b>Benamara et al 2018</b>	<b>16,2%</b>	<b>38,2%</b>	<b>0,02</b>

Tableau 49 : comparaison des taux d'hypoparathyroïdie transitoire.



La comparaison entre les taux d'hypoparathyroïdie définitive dans notre série ne retrouva pas de différence significative entre les 02 groupes. Dans la littérature, la majorité des auteurs retrouve des taux d'hypoparathyroïdie définitive similaires entre curage unilatéral et curage bilatéral [5, 165, 188-190]. Seul Giordano [131] en analysant rétrospectivement les complications de 1087 patients constate que le curage bilatéral était responsable de beaucoup plus d'hypoparathyroïdie définitive (16,2%) que le curage unilatéral (7%) avec  $p < 0,05$  (Tableau 50).

	<b>Curage unilatéral</b>	<b>Curage bilatéral</b>	<b>p</b>
Calò et al. 2016	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0.86
Ywata et al. 2015	11%	13%	NS
Kwan et al. 2015	2 (4.9%)	0 (0.0%)	NS
Raffaelli et al. 2012	0	1	NS
So et al. 2012	/	7 (5.9)	-
Lang et al. 2012	1 (0,6%)	/	
Giordano 2012	<b>27 (7%)</b>	<b>50 (16.2%)</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Popadich et al. 2011	2 (0,45%)	2 (0,8%)	0,99
Sywak et al. 2006	1 (1.8)	2 (0.5)	0.27
	11 / 428 (2.6)	/	-
Viola 2015	/	19,2 %	-
<b>Notre étude 2018</b>	<b>2,7%</b>	<b>2,9%</b>	<b>0,9</b>

Tableau 50 : comparaison des taux d'hypoparathyroïdie définitive

Pour Kwan [190] explique qu'une telle augmentation du taux d'hypoparathyroïdie au cours des curages bilatéraux était due à l'augmentation des risques de traumatisme involontaire, de lésions thermiques par coagulation directe ou par dévascularisation des glandes

parathyroïdes lors de la manipulation chirurgicale des deux côtés du cou. L'hypoparathyroïdie surviendrait quand au moins trois glandes parathyroïdes sont endommagées.

Par ailleurs, Huang [192] a nuancé les taux observés d'hypoparathyroïdie quel que soit le type de chirurgie. Il a démontré que 34% des hypocalcémies postopératoires seraient en réalité de faux positives et moins de 1% étaient de faux négatives. Pour le même auteur, le dosage de la PTH 15 minutes après chirurgie était un excellent prédictateur d'hypoparathyroïdie postopératoire, en concluant qu'une PTH  $\geq 15$  ng/l à 15 min de l'acte chirurgical n'allait pas présenter une hypoparathyroïdie, et même si plus de 1/3 de ces patients présentaient une hypocalcémie postopératoire, cette dernière était transitoire à un seuil minimum de calcémie entre 12h et 18 h avec des symptômes mineurs sans crise de tétanie et spontanément résolutive et ne nécessitait aucun traitement spécifique. Beaucoup d'hypoparathyroïdies transitoires ne le seraient pas et sont à tort traitées comme telles [192], sans omettre le rôle des déficits en vitamine D.

En dehors de protocoles préétablis il est difficile de réaliser un dosage de PTH en postopératoire immédiat. Des efforts doivent donc être faits pour préserver le pédicule vasculaire des glandes parathyroïdes. Cependant, il est souvent difficile de préserver la glande parathyroïde inférieure, car elle est plus sujette à des lésions ischémiques au cours du curage. Même si nous ne recommandons pas l'auto-transplantation systématique de la glande parathyroïde, en cas d'ischémie de la glande parathyroïde inférieure, cette dernière est retirée, confirmée en peropératoire par extemporané pour éviter l'autogreffe d'un ganglion lymphatique métastatique, puis fragmentée en petits morceaux de 1–2 mm, et auto transplantée dans une poche créée dans le chef sternal du muscle sternocléidomastoïdien [187].

Paralysie récurrentielle :

Concernant la paralysie récurrentielle ; certains auteurs ont indiqué qu'environ un tiers des patients signalaient des changements de la voix peu après la thyroïdectomie sans cause spécifique (94). D'autres études ont rapporté que beaucoup de patients avaient une réduction de la voix lors de la période postopératoire précoce (95).

Dans notre population, le nombre de complications relevées est faible et empêche donc de tirer des conclusions évidentes (05 cas de paralysie transitoire et 01 cas d'atteinte récurrentielle définitive). Dans une étude rétrospective menée par Francis ayant inclus 5670 thyroïdectomies totales pour cause néoplasique entre 1991 et 2009, 9,5% de paralysie récurrentielle ont été recensées (8,2% unilatérale, 1,3% bilatérale) avec une décroissance progressive de l'incidence de 5% par an [193]. L'obésité n'est pas un facteur de risque de lésions récurrentielles dans la chirurgie thyroïdienne, carcinologique ou non [194]. Dans notre étude, il n'existe pas de différence entre les curages homolatéral et bilatéral quant au risque récurrentiel (5,8 contre 8,8%).

Après curage prophylactique, le taux de paralysie récurrentielle transitoire est similaire quel que soit le type de curage et varie selon les études entre 0 % et 7,3% [5, 131, 165, 190, 191] (Tableau 51).

	Curage unilatéral	Curage bilatéral	p
Ywata et al. 2015		11,8%	
Kwan et al. 2015	1 (2.6%)	1 (9.1%)	NS
Raffaelli et al. 2012	1	0	NS
So et al. 2012		4 (3.4%)	
Lang et al. 2012	15(18,3)	/	-
Giordano	15 (3.9%)	17 (5.5%)	0.404 NS
Popadich et al. 2011	8 (2,3%)	1 (0,4%)	0,52
Sywak et al. 2006	1 (1.8)	4 (1.0%)	0 .62
Viola 2015	/	8 %	-
Notre étude 2018	5,8%	8,8%	NS

Tableau 51 : taux de paralysie récurrentielle en fonction du type de curage

Même constatation pour les paralysies récurrentielles définitives qui ne semblent pas être influencées par le type de curage et dont le taux varie dans la littérature entre 0 % et 5% [5, 131, 165, 188, 190, 191].(Tableau 52)

	Curage unilatéral	Curage bilatéral	p
Calò et al. 2016	1 (3.3%)	0	0.46
Ywata et al. 2015	/	5,1%	-
Viola et al. 2015	/	4 %	-
Kwan et al. 2015	0	0	
Raffaelli et al. 2012	1	0	NS
So et al. 2012		1 (0,8%)	-
giordano	2 (0.5%)	7 (2.3%)	0,099 NS
Lang et al. 2012	2(2,4 %)	/	
Caliscan et al. 2012	4 / 842 (0.5%)	/	-
Popadich et al. 2011	6 (1,8%)	1 (0,4%)	0,12 NS
Sywak et al. 2006	0	4 (1.0%)	0.45
Notre étude 2018	0	2,9 %	NS

Tableau 52 : Taux de paralysie récurrentielle définitive dans la littérature en fonction du type de curage

Certains auteurs [195] ont évoqué des facteurs extra chirurgicaux responsables d'atteintes des nerfs récurrents comme des troubles laryngés, tels que le reflux laryngopharyngé, polype vocal, ou des nodules vocaux qui sont des maladies courantes dans la population générale avec une incidence relativement plus élevée chez les patients atteints de maladie thyroïdienne. Cependant peu de rapports ont évalué la fréquence et l'implication de ces lésions dans les suites opératoires de la chirurgie thyroïdienne [196].

Recommandations pour la préservation du nerf récurrent :

Afin de préserver le nerf récurrent, un certain nombre de règles chirurgicales sont à respecter ;

Commencer la dissection par une ligature première des branches des vaisseaux thyroïdiens supérieurs, permettant à la fois de préserver la branche postérieure du nerf laryngé externe et de faciliter l'extériorisation du lobe thyroïdien. La recherche du nerf récurrent débute au mieux dans la partie basse du cou, au niveau de son émergence du médiastin supérieur, sans lier aucun vaisseau avant d'avoir vu le nerf. Le nerf doit être vu, la palpation est insuffisante et peut être faussement interprétée. Le trajet cervical du nerf est différent en fonction du côté. A gauche, il est vertical, dans l'angle trachéo-œsophagien, tandis qu'à droite son trajet est plus oblique car il naît plus haut, sous l'artère sous-clavière et pénètre donc dans le cou

avant de rejoindre le bord latéral de la trachée. La dissection du nerf doit se faire jusqu'au creux axillaire derrière les artères sous clavière. Nous recommandons une dissection première du nerf avant de commencer le curage afin de repérer son trajet complet et apprécier d'éventuelles adhérences avec des ganglions.

Si une section nerveuse est reconnue en peropératoire, il paraît logique de la réparer en s'aidant de loupe grossissante mais les résultats sont très aléatoires. Si la paralysie est reconnue en postopératoire, il est inutile voir dangereux de réintervenir. En revanche il est essentiel et fondamental de débiter rapidement une rééducation. Grâce à elle, 2/3 des patients récupèrent totalement [129]

Hématome compressif :

L'hématome postopératoire survient à un taux d'environ 0,1% à 1,1% (86). Presque tous les cas surviennent dans les 6 heures suivant l'opération et peuvent être le résultat de plusieurs facteurs liés au chirurgien ou au patient. Plusieurs études ont montré que seuls 20% des hématomes surviennent entre 6 et 24 heures après l'opération et pratiquement aucun hématome ne se produit par la suite. La prévention des hématomes symptomatiques ou mettant la vie en danger peut également être obtenue en évitant de resserrer étroitement les muscles de la sangle. Bien que cela n'empêche pas l'hématome, cet acte devrait permettre une reconnaissance plus précoce du processus et retarder la lymphatique au blocage de l'écoulement menant à un œdème laryngé et à une dyspnée (87).

Il apparaît dans les premières heures après la chirurgie, le plus souvent dû à un saignement actif d'un vaisseau, rarement dû à un saignement diffus en cas de trouble de l'hémostase. Il se manifeste par une compression entraînant une détresse respiratoire aiguë pouvant entraîner l'asphyxie en absence de geste thérapeutique (décompression chirurgicale en urgence, parfois au lit du malade)

Sur une cohorte de 57 115 patients menée par Zhao, 1,8% d'hématomes postopératoires ont été enregistrés après thyroïdectomie simple, et 2,7% après curage cervical pour cancer de la thyroïde, après analyse multivariée, le curage cervical était considéré comme facteur associé à la survenue d'hématomes (en plus d'autres facteurs comme le traitement anticoagulant, le sexe masculin, l'âge avancé, le caractère malin et une transfusion la veille de la chirurgie) (88).

Dans la cohorte de notre étude nous avons colligé un cas d'hématome compressif (01/71) soit 1,4% de l'effectif chez un patient traité par anticoagulant, bien qu'il soit drainé. Le patient a été repris en urgence quelques heures après la chirurgie.

Le taux d'hématomes postopératoires n'est pas toujours rapporté par les études évaluant le curage prophylactique, Lee [197] rapporte un taux de 1,3%, alors que Kwan [190] a enregistré 2,4% d'hématomes après curage unilatéral versus 0% après curage bilatéral sans que cette différence ne soit significative. Aucune étude connue ne rattache la constitution des hématomes postopératoires aux types de curage réalisés devant un CDT classé cN0 [174, 191].

### **Atteinte ganglionnaire :**

Les métastases ganglionnaires dans le compartiment central sont fréquentes de même que dans les microcarcinomes et se retrouvent chez 46,5% des patients [14, 197].

La connaissance du statut ganglionnaire et de la stratification du risque joue un rôle important dans l'indication de l'irathérapie et des doses à délivrer, en particulier chez les patients âgés de plus 45 ans.

Après curage prophylactique, les patients reclassés pN+ peuvent subir une migration du stade « up-staging » passant du stade I ou II vers le stade III, avec une implication directe sur la stratégie thérapeutique postopératoire [14, 17].

De nombreux auteurs ont essayé d'identifier des facteurs associés à l'envahissement ganglionnaires des CDT afin de définir les indications exactes du curage prophylactique [180]. La taille de la tumeur initiale, l'âge, le sexe masculin, l'invasion vasculaire et l'extension extrathyroïdienne ont été reconnus comme facteurs prédictifs des métastases ganglionnaires dans la loge centrale du cou [182, 198].

Bae-Ji qui a objectivé un taux d'envahissement ganglionnaire de 32,4% dans une série rétrospective de 485 patients classés cN0 a retenu après analyse multivariée l'âge et l'extension extrathyroïdienne comme facteurs prédictifs, alors que ni la multifocalité des cancers, ni le sexe masculin ni l'invasion vasculaire ne pouvaient être corrélés à la présence de ganglions envahis [180]. Le même auteur ajoute que cette atteinte ganglionnaire augmentait proportionnellement par rapport à la taille tumorale ( $p < 0,0001$ ) avec 83,3% de métastases ganglionnaires pour des tumeurs  $> 3$  cm, confirmant ainsi les constatations

d'autres travaux similaires [107, 169]. Bae-Ji conclut qu'un curage prophylactique était justifié devant toute tumeur de plus de 5mm ou en cas d'extension tumorale extrathyroïdienne [180].

Le curage prophylactique unilatéral peut être recommandé pour les tumeurs à faible risque d'atteinte ganglionnaire récurrentielle controlatérale.

Dans notre essai, le taux de métastases au compartiment central homolatéral était de 43,2% (16/37), paraissant ainsi aussi élevé que celui relevé dans la littérature (23,5% -59,6%) 4-6).

Dans la littérature, après curage prophylactique bilatéral, l'atteinte ganglionnaire était limitée à la chaîne récurrentielle homolatérale dans la plupart des cas, alors qu'une atteinte controlatérale n'était retrouvée que dans des proportions allant de 0% à 10% des patients cN0 et était associée le plus souvent à un envahissement ganglionnaire homolatérale [17, 180-182].

Raffaelli préconise de réaliser le curage prophylactique unilatéral afin de réduire la morbidité du curage bilatéral et ne justifie le curage bilatéral qu'en présence de ganglions envahis confirmés par examen extemporané [199]. Cette attitude nous semble peu réalisable en pratique courante à cause d'éventuels faux négatifs mais aussi pour les difficultés techniques de sa réalisation.

Rôle du curage prophylactique dans la prise de décision d'irathérapie :

L'iode radioactif  $I^{131}$  est administré aux patients atteints d'un CDT après une chirurgie pour trois raisons ; d'abord pour éradiquer les résidus thyroïdiens (ablation) afin d'obtenir un taux indétectable de Tg sérique ; deuxièmement, irradier tout foyer néoplasique restant afin de réduire le risque de récurrence ; et troisièmement, effectuer un balayage du corps total à  $I^{131}$  pour le carcinome persistant [3, 11].

En réséquant des ganglions positifs, le curage prophylactique permet souvent un up-staging. Selon la classification TNM 2010, les patients jeunes classés cN0 sont reclassés de cN0 à pN1a, alors que les patients âgés de plus de 45 ans passent du stade I au stade III.

Le curage prophylactique permettrait un upstaging dans 35% des cas [200]. Et surtout de poser la question de savoir s'il y'a ou non une indication de réalisation d'une Irathérapie adjuvante.

Ross et al, dans une grande analyse rétrospective de microcarcinomes papillaires, ont constaté que l'irathérapie ne diminuait pas les taux de récurrences chez les patients présentant une métastase ganglionnaire. De même, sur 900 patients à faible risque, Hay [103] a constaté que l'irathérapie n'affectait ni la mortalité ni les récurrences chez les patients N+. Les recommandations actuelles de l'ATA suggèrent que l'ablation à l'iode 131 chez les patients atteints de métastase ganglionnaire n'a pas d'incidence sur la survie et suggèrent qu'il existe des données contradictoires concernant son impact sur les récurrences chez les patients de moins de 45 ans.

Il devrait donc être utilisé de manière sélective pour réduire les récurrences chez les patients de plus de 45 ans. Nous pouvons donc s'interroger sur l'utilité de l'irathérapie chez les patients surclassés après curage prophylactique. D'autre part, même si aucun ganglion n'est retrouvé après curage, l'irathérapie pourra toujours être indiquée en se basant sur d'autres critères. Bonnet et al [173] ont rapporté récemment, basés sur des données rétrospectives, qu'un curage prophylactique agressif a eu pour effet d'augmenter les indications et les doses d'irathérapie, ce qui s'est répercuté sur le suivi carcinologique (moins de récurrences). Cependant, il est possible que des études prospectives contrôlées pourraient bien remettre en cause ces affirmations. En se basant sur ce « upstaging » nous devons être conscients que les procédures de diagnostic permettant l'identification de maladie ganglionnaire infraclinique peut fournir un biais statistique sur le bénéfice thérapeutique.

Les ganglions lymphatiques positifs identifiés après curage prophylactique étaient considérés comme une indication du traitement par I<sup>131</sup> chez 30,2% des patients. Ainsi, Le curage prophylactique a permis de surclasser de nombreux patients qui, autrement, n'auraient pas bénéficié d'un traitement adjuvant par I<sup>131</sup>.

Les patients avec envahissement ganglionnaire microscopique ayant subi un curage prophylactique avaient une plus grande chance de recevoir une irathérapie. Cette mise au point a été prise en compte dans la classification par étapes TNM de 2010 du AJCC, dans laquelle les patients âgés de plus de 45 ans avec DTC classés comme pN1a sont passés du stade I au stade III.



Il est à noter ici que les deux tiers des patients atteints d'une tumeur pN1a étaient âgés de 45 ans ou plus au moment du diagnostic. Bonnet et al ont rapporté des données rétrospectives suggérant que le curage prophylactique a majoré l'utilisation de l'irathérapie [173], avec des résultats carcinologiques plus favorables. Des données similaires ont été publiées par Hartl [172], qui a retrouvé des ganglions positifs chez 38,8% des 237 patients après curage prophylactique bilatéral pour PTC classé cN0.

En 2015, les recommandations de l'ATA ont penché en faveur de l'option d'un curage prophylactique à envisager chez les patients à risque élevé. Alors que les recommandations européennes soulignent l'absence de preuves évidentes du bénéfice du curage prophylactique sur la mortalité ou la récurrence, mais confirment qu'il peut jouer un rôle dans l'orientation du traitement adjuvant (Irathérapie) et dans le suivi [201]

Concernant le débat sur le rôle du type de curage dans le upstaging et les indications d'irathérapie, Moo et al [6], sur 116 patients atteints de PTC  $\leq 10$  mm, remarquent qu'aucun n'avait des ganglions positifs bilatéraux, comparativement 31% des patients atteints de tumeurs supérieures à 10 mm avaient une atteinte ganglionnaire bilatérale. Elle conclut qu'un curage unilatéral pourrait être suffisant pour des CDT de 10 mm ou moins. Alors que Hartl et al [172] ont suggéré que le curage prophylactique bilatéral systématique était préférable pour une meilleure classification et de meilleures indications de traitements adjuvants.

Rôle de la Tg :

Les taux de Tg pré-ablative et post-ablative sont considérés comme d'excellents marqueurs de surveillance et de suivi des CDT doublés d'un facteur prédictif de survie sans récurrence [11, 20, 21]. Il a été démontré que la Tg pré-ablative joue un rôle dans les indications d'irathérapie postopératoire [11, 21]. En outre, la définition de la récurrence a été redéfinie comme une élévation du taux de Tg et/ou par la présence de ganglions suspects à l'échographie [11].

Lang a constaté que 50% des patients ayant subi un curage prophylactique avaient un taux Tg indétectable avant Irathérapie par rapport à 22,3% dans le groupe qui n'avait pas subi de curage. Alors que Sywak a constaté que le curage prophylactique unilatéral abaissait le

taux de Tg post-ablative chez un nombre de patients ayant un Tg indétectable plus élevés que chez les patients ayant subi une thyroïdectomie seule [165].

Les implications cliniques de ces différences de niveaux de Tg restent vivement discutées dans la littérature. Certains auteurs affirment que les augmentations des niveaux de Tg ne sont pas d'une grande importance pour les chirurgiens dont la première priorité serait d'éviter les risques de toute réintervention chirurgicale pour récurrences locorégionales [202]. Nous ne partageons pas cet avis et soulignons que les niveaux de Tg après une intervention chirurgicale pour le traitement de DTC constituent un paramètre de suivi important qui a une grande influence sur la stratégie de surveillance et de recherche de récurrences de DTC après chirurgie.

### **Irathérapie :**

L'irathérapie postopératoire est indiquée en cas de tumeur > 15 mm, âge  $\geq$  45ans, multifocalité, invasion vasculaire ou en cas d'extension extrathyroïdienne ou en cas d'atteinte ganglionnaire. Ce qui peut inclure beaucoup de patients à risque non élevé [11].

Cependant, pour Moo [17] qui a retrouvé plus de 30% de patients N+ après curage prophylactique, l'indication de l'irathérapie est influencée plus par le stade global de la classification TNM et la stratification du risque de récurrence que par le seul statut N. Ces mêmes constatations ont été faites par d'autres auteurs [173]. Et aucune différence ne peut être relevée entre le type de curage unilatéral ou bilatéral.

### **Evaluation des récurrences :**

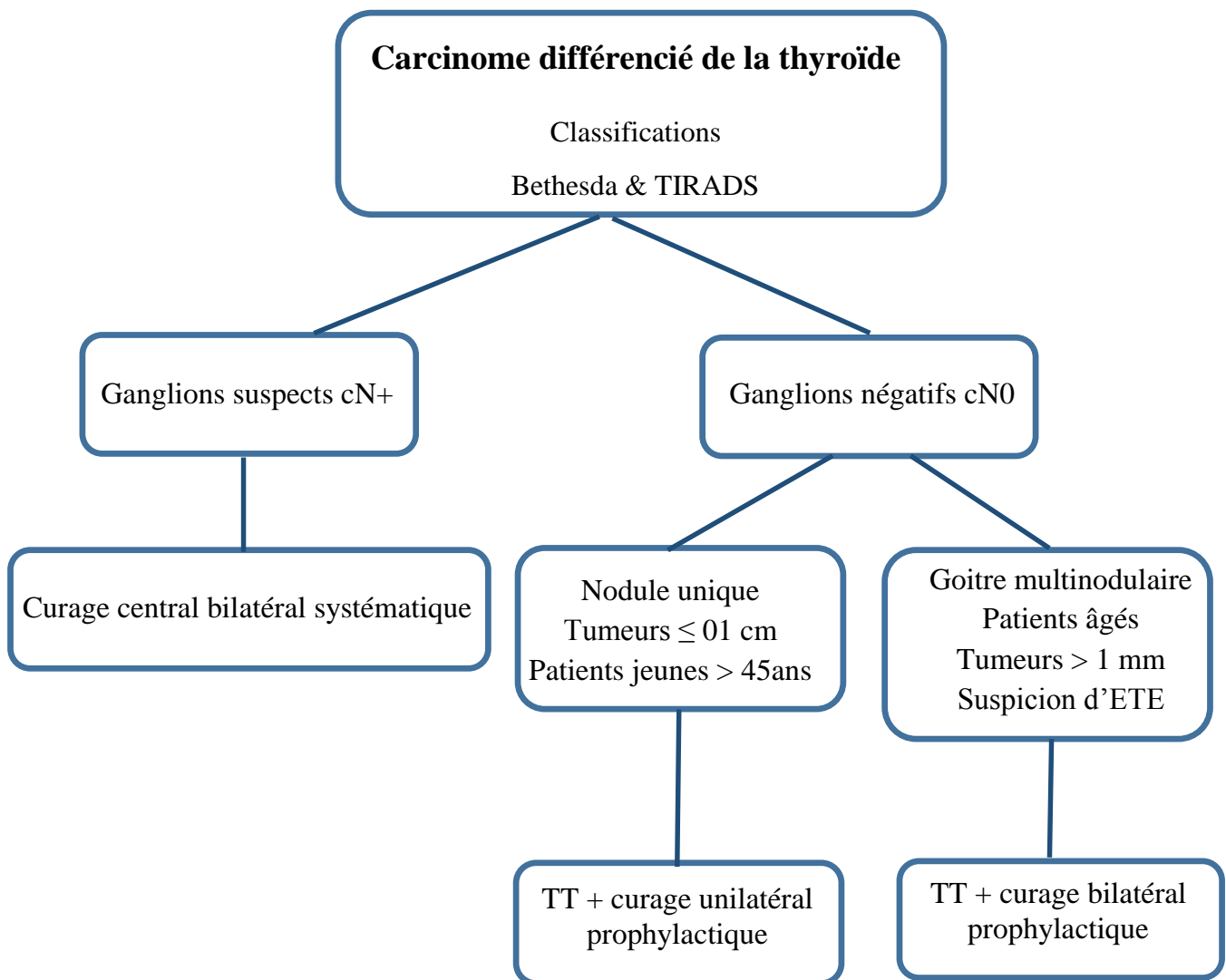
Le curage prophylactique permettrait de réduire le taux de récurrences locorégionales chez les patients cN0 [17]. Chen dans son méta-analyse soutient ces conclusions mais ces résultats affirment que le curage prophylactique ne réduirait le taux de récurrences que de 2% [167].

Pour Moo [17] qui a noté une diminution des récurrences de 4,4% chez les patients ayant subi une dissection prophylactique rattache cette différence plus à l'augmentation des doses ablatives d'iode 131 qu'au curage lui-même. Pour d'autres auteurs, aucune différence n'a pu être relevée entre curage unilatéral et curage bilatéral en termes de récurrences locales ou réintervention pour récurrences après curage prophylactique [5].

Lee [198] affirme après une étude multivariée portant sur 221 malades et un suivi moyen de 4 mois que les récurrences étaient liées à un ratio ganglionnaire  $> 0,26$ .

A la lumière de ces résultats et après revue de la littérature, nous proposons cet algorithme guidant la prise en charge des carcinomes différenciés de la thyroïde.

### Recommandations pour la pratique clinique



# Conclusion

## **XVIII. Conclusion :**

Les cancers différenciés de la thyroïde sont les cancers endocriniens les plus fréquents.

L'amélioration des moyens techniques aidant au diagnostic de la maladie et de son stade évolutif (cytoponction et échographie) ont permis une meilleure adaptation des stratégies thérapeutiques tout en gardant les mêmes principes et objectifs ; une meilleure survie avec une meilleure qualité de vie avec un minimum de risque pour le patient.

La prise en charge des CDT doit être personnalisée, la tendance actuelle consiste en effet à ne plus administrer le même traitement ni instaurer la même surveillance pour tous les patients, afin de mieux sélectionner les nodules pour la chirurgie, de diminuer les indications de chirurgie agressive et celles des indications et des doses d'Iode 131 postopératoire. Cette prise en charge est devenue complexe et doit s'inscrire dans le cadre de réunions de concertations multidisciplinaires où tous les acteurs doivent être associés, notamment ; endocrinologues, radiologues, pathologistes, médecins isotopistes et chirurgiens.

Un curage prophylactique unilatéral a été associé à un taux de complications parathyroïdiennes et récurrentielles acceptable et paraît être un bon compromis entre la simple thyroïdectomie et la réalisation d'un curage bilatéral [21, 165].

Nous croyons que la pratique d'un curage prophylactique bilatéral peut augmenter la morbidité notamment les hypoparathyroïdies transitoires des patients en raison du risque d'endommager la vascularisation de la glande parathyroïde inférieure, même si à notre avis, l'utilisation de l'auto-transplantation parathyroïdienne ne semble pas prévenir les hypoparathyroïdies définitives.

Le curage unilatéral prophylactique provoque moins de complications postopératoires, moins d'hypoparathyroïdie et moins de traumatismes du nerf récurrent qu'un curage central bilatéral.

Même si le nombre de ganglions réséqués est inférieur au nombre de ganglions réséqués après curage bilatéral, le curage homolatéral peut être envisagé chez les patients atteints de carcinomes différenciés de la thyroïde classés cN0.

Le curage unilatéral n'a eu de conséquences ni sur la stratification du risque de récurrences ni sur les indications du traitement par iode radioactif par rapport au curage bilatéral.

Par ailleurs, cette étude n'a pas déterminé de différence entre le curage unilatéral et le curage bilatéral en termes de complications tardives. Le curage bilatéral a permis d'obtenir de meilleurs taux de Tg et donc une meilleure clairance de la maladie et a permis la suppression d'éventuelles adénopathies métastatiques controlatérales. Et malgré un temps opératoire plus long et une durée d'hospitalisation relativement plus longue que lors d'un curage unilatéral. Nous recommandons la réalisation du curage prophylactique bilatéral en plus de la thyroïdectomie devant toute tumeur différenciée de la thyroïde classée cN0 notamment en présence de facteurs prédictifs d'atteinte ganglionnaire et chez les personnes de plus de 45 ans.

# **Bibliographie**

## XIX. Bibliographie

1. Hundahl, S.A., et al., *A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]*. Cancer, 1998. **83**(12): p. 2638-48.
2. Hundahl, S.A., et al., *Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study*. Cancer, 2000. **89**(1): p. 202-17.
3. Schlumberger, M.J., *Papillary and follicular thyroid carcinoma*. N Engl J Med, 1998. **338**(5): p. 297-306.
4. McLeod, D.S., et al., *Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis*. Thyroid, 2014. **24**(1): p. 35-42.
5. Popadich, A., et al., *A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer*. Surgery, 2011. **150**(6): p. 1048-57.
6. Moo, T.A., et al., *Ipsilateral versus bilateral central neck lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma*. Ann Surg, 2009. **250**(3): p. 403-8.
7. Leboulleux, S., et al., *Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(10): p. 5723-9.
8. Mulla, M. and K.M. Schulte, *Terminology inaccuracies in the interpretation of imaging results in detection of cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer*. Endocr Connect, 2012. **1**(2): p. 78-86.
9. Russ, G., et al., *[The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid]*. J Radiol, 2011. **92**(7-8): p. 701-13.
10. Cibas, E.S. and S.Z. Ali, *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1159-65.
11. Haugen, B.R., 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): p. 1-133.
12. McLeod, D.S., A.M. Sawka, and D.S. Cooper, *Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer*. Lancet, 2013. **381**(9871): p. 1046-57.
13. Roh, J.L., J.Y. Park, and C.I. Park, *Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone*. Ann Surg, 2007. **245**(4): p. 604-10.
14. Wang, T.S., et al., *A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(11): p. 3477-83.
15. Gambardella, C., et al., *Clinical significance of prophylactic central compartment neck dissection in the treatment of clinically node-negative papillary thyroid cancer patients*. World J Surg Oncol, 2016. **14**(1): p. 247.
16. Lee, K.E., et al., *Ipsilateral and contralateral central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: patterns and predictive factors of nodal metastasis*. Head Neck, 2013. **35**(5): p. 672-6.



17. Moo, T.A., et al., *Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma*. World J Surg, 2010. **34**(6): p. 1187-91.
18. Kovatch, K.J., C.W. Hoban, and A.G. Shuman, *Thyroid cancer surgery guidelines in an era of de-escalation*. Eur J Surg Oncol, 2018. **44**(3): p. 297-306.
19. Glover, A.R., et al., *The pros and cons of prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma*. Gland Surg, 2013. **2**(4): p. 196-205.
20. Kim, S.K., et al., *Prophylactic Central Neck Dissection Might Not Be Necessary in Papillary Thyroid Carcinoma: Analysis of 11,569 Cases from a Single Institution*. J Am Coll Surg, 2016. **222**(5): p. 853-64.
21. Lang, B.H., et al., *A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy*. Thyroid, 2013. **23**(9): p. 1087-98.
22. Mathonnet, M., *Chirurgie ganglionnaire des cancers thyroïdiens différenciés non médullaires*. Annales de Chirurgie, 2006. **131**(6): p. 361-368.
23. Dobrinja, C., et al., *Rationality in prophylactic central neck dissection in clinically node-negative (cN0) papillary thyroid carcinoma: Is there anything more to say? A decade experience in a single-center*. Int J Surg, 2017. **41 Suppl 1**: p. S40-s47.
24. Lundgren, C.I., et al., *Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study*. Cancer, 2006. **106**(3): p. 524-31.
25. Bouchet, A. and J. Cuilleret, *Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle*. 1991: Simep.
26. Blondeau, P., *Chirurgie du corps thyroïde: techniques, tactiques et indications*. 1996: Masson.
27. Gosling, J.A., et al., *Anatomie humaine: Atlas en couleurs*. 2003: De Boeck Supérieur.
28. Robbins, K.T., et al., *Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1991. **117**(6): p. 601-5.
29. Robbins, K.T., et al., *Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(7): p. 751-8.
30. Som, P.M., et al., *The varied presentations of papillary thyroid carcinoma cervical nodal disease: CT and MR findings*. AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(6): p. 1123-8.
31. Buffet, C., et al., *Cancers de la thyroïde*, in *EMC Endocrinologie-Nutrition*, E.M. (SAS), Editor. 2016: Paris. p. 16.
32. Peix, J.L. and J.C. Lifante, *[Cervical lymph node dissection and thyroid carcinoma]*. Ann Chir, 2003. **128**(7): p. 468-74.
33. Lubrano, D., et al., *La recherche du nerf laryngé inférieur ou récurrent lors d'une lobectomie thyroïdienne*. Annales de Chirurgie, 2002. **127**(1): p. 68-72.
34. Shindo, M.L., J.C. Wu, and E.E. Park, *Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve revisited*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **133**(4): p. 514-9.
35. Le, Q.V., D.Q. Ngo, and Q.X. Ngo, *Non-recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery: A report of case series in Vietnam and literature review*. Int J Surg Case Rep, 2018. **50**: p. 56-59.
36. Kamani, D., et al., *The nonrecurrent laryngeal nerve: anatomic and electrophysiologic algorithm for reliable identification*. Laryngoscope, 2015. **125**(2): p. 503-8.
37. Vlaeminck-Guillem, V., *Structure et physiologie thyroïdiennes*, in *EMC Endocrinologie-Nutrition*, P. (Elsevier Masson SAS, Editor. 2011. p. 16.

38. Szinnai, G., et al., *Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 70-6.
39. Guénard, H., *Physiologie humaine*. éditions pradel ed. Vol. 1. 2001, Rueil-Malmaison cedex. 605.
40. Bounacer, A., et al., *Search for NTRK1 proto-oncogene rearrangements in human thyroid tumours originated after therapeutic radiation*. Br J Cancer, 2000. **82**(2): p. 308-14.
41. Xing, M., B.R. Haugen, and M. Schlumberger, *Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer*. Lancet, 2013. **381**(9871): p. 1058-69.
42. Xing, M., *Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer*. Nat Rev Cancer, 2013. **13**(3): p. 184-99.
43. Ricarte-Filho, J.C., et al., *Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers*. J Clin Invest, 2013. **123**(11): p. 4935-44.
44. Kelly, L.M., et al., *Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(11): p. 4233-8.
45. Buffet, C. and L. Groussin, *Molecular perspectives in differentiated thyroid cancer*. Ann Endocrinol (Paris), 2015. **76**(1 Suppl 1): p. 1s8-15.
46. Duffy, B.J., Jr. and P.J. Fitzgerald, *Thyroid cancer in childhood and adolescence; a report on 28 cases*. Cancer, 1950. **3**(6): p. 1018-32.
47. de Vathaire, F., et al., *Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood*. Arch Intern Med, 1999. **159**(22): p. 2713-9.
48. Ron, E., et al., *Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. 1995*. Radiat Res, 2012. **178**(2): p. Av43-60.
49. de Vathaire, F., et al., *Thyroid Radiation Dose and Other Risk Factors of Thyroid Carcinoma Following Childhood Cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(11): p. 4282-90.
50. Iglesias, M.L., et al., *Radiation exposure and thyroid cancer: a review*. Arch Endocrinol Metab, 2017. **61**(2): p. 180-187.
51. Mazeh, H. and R.S. Sippel, *Familial nonmedullary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2013. **23**(9): p. 1049-56.
52. Burman, K.D. and L. Wartofsky, *Thyroid Nodules*. N Engl J Med, 2016. **374**(13): p. 1294-5.
53. Bouallou, F., *Aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique chirurgicale et pronostique du cancer différencié de la thyroïde, à propos de 108 cas*, in *Faculté de médecine de Tlemcen, Algérie*. 2007, Aboubekr Belkaid Tlemcen: Tlemcen. p. 225.
54. Liang, L., et al., *Association of benign thyroid diseases with thyroid cancer risk: a meta-analysis of prospective observational studies*. J Endocrinol Invest, 2018.
55. Nettore, I.C., A. Colao, and P.E. Macchia, *Nutritional and Environmental Factors in Thyroid Carcinogenesis*. Int J Environ Res Public Health, 2018. **15**(8).
56. Shaha, A.R., *TNM Classification of Thyroid Carcinoma*. World Journal of Surgery, 2007. **31**(5): p. 879-887.
57. Berger, N., A. Borda, and M.H. Bizollon, *[Thyroid papillary carcinoma and its variants]*. Arch Anat Cytol Pathol, 1998. **46**(1-2): p. 45-61.
58. Vaccarella, S., et al., *Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis*. N Engl J Med, 2016. **375**(7): p. 614-7.
59. Dal Maso, L., et al., *The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012*. Eur J Cancer, 2018. **94**: p. 6-15.

60. Baloch, Z.W., et al., *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): A changing paradigm in thyroid surgical pathology and implications for thyroid cytopathology*. *Cancer Cytopathol*, 2016. **124**(9): p. 616-20.
61. Nikiforov, Y.E., *Ramifications of New Terminology for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma-Reply*. *JAMA Oncol*, 2016. **2**(8): p. 1098-9.
62. Vivero, M., S. Kraft, and J.A. Barletta, *Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. *Thyroid*, 2013. **23**(3): p. 273-9.
63. Mete, O. and S.L. Asa, *Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation*. *Mod Pathol*, 2011. **24**(12): p. 1545-52.
64. Rivera, M., et al., *Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study*. *Hum Pathol*, 2010. **41**(2): p. 172-80.
65. Rivera, M., et al., *Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns*. *Mod Pathol*, 2010. **23**(9): p. 1191-200.
66. Sugino, K., et al., *Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma*. *Thyroid*, 2011. **21**(7): p. 751-7.
67. Moreno Egea, A., et al., *Prognostic value of the tall cell variety of papillary cancer of the thyroid*. *Eur J Surg Oncol*, 1993. **19**(6): p. 517-21.
68. Michels, J.J., et al., *Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma*. *Hum Pathol*, 2007. **38**(2): p. 212-9.
69. Leung, A.K., S.M. Chow, and S.C. Law, *Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma*. *Laryngoscope*, 2008. **118**(1): p. 32-8.
70. LiVolsi, V.A., *Papillary thyroid carcinoma: an update*. *Mod Pathol*, 2011. **24 Suppl 2**: p. S1-9.
71. LiVolsi, V.A., *Papillary carcinoma tall cell variant (TCV): a review*. *Endocr Pathol*, 2010. **21**(1): p. 12-5.
72. Koo, J.S., S. Hong, and C.S. Park, *Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young*. *Thyroid*, 2009. **19**(11): p. 1225-31.
73. Fukushima, M., et al., *Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: an 18-year experience at a single institution*. *World J Surg*, 2009. **33**(5): p. 958-62.
74. Chen, J.H., et al., *Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma*. *Mod Pathol*, 2011. **24**(5): p. 739-49.
75. Cardis, E., et al., *Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on*. *J Radiol Prot*, 2006. **26**(2): p. 127-40.
76. Clerc, J., et al., *Outpatient thyroid remnant ablation using repeated low 131-iodine activities (740 MBq/20 mCi<sup>2</sup>) in patients with low-risk differentiated thyroid cancer*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(3): p. 871-80.
77. Lloyd, R.V., D. Buehler, and E. Khanafshar, *Papillary thyroid carcinoma variants*. *Head Neck Pathol*, 2011. **5**(1): p. 51-6.
78. Cetta, F., et al., *Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(1): p. 286-92.
79. Collini, P., G. Sampietro, and S. Pilotti, *Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up*. *Histopathology*, 2004. **44**(1): p. 35-9.

80. O'Neill, C.J., et al., *Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion*. Eur J Surg Oncol, 2011. **37**(2): p. 181-5.
81. Kuo, E.J., S.A. Roman, and J.A. Sosa, *Patients with follicular and Hurthle cell microcarcinomas have compromised survival: a population level study of 22,738 patients*. Surgery, 2013. **154**(6): p. 1246-53; discussion 1253-4.
82. Haigh, P.I. and D.R. Urbach, *The treatment and prognosis of Hurthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hurthle cell counterpart*. Surgery, 2005. **138**(6): p. 1152-7; discussion 1157-8.
83. Volante, M., et al., *Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(8): p. 1256-64.
84. Nascimento, C., et al., *Postoperative fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2015. **25**(4): p. 437-44.
85. Decaussin, M., et al., *Thyroid carcinomas with distant metastases: a review of 111 cases with emphasis on the prognostic significance of an insular component*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(8): p. 1007-15.
86. Hiltzik, D., et al., *Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients*. Cancer, 2006. **106**(6): p. 1286-95.
87. Ito, Y., et al., *Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival*. World J Surg, 2006. **30**(5): p. 780-6.
88. Ito, Y., et al., *Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection*. World J Surg, 2007. **31**(11): p. 2085-91.
89. Radowsky, J.S., et al., *Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome*. Thyroid, 2014. **24**(2): p. 241-4.
90. Lloyd, R.V., et al., *World Health Organisation Classification of Tumours of Endocrine Organs. Fourth Edition*. WHO Classification of Tumours, Volume 8. Vol. 10. 2017.
91. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. Am J Med, 1994. **97**(5): p. 418-28.
92. Leenhardt, L. and P. Grosclaude, *[Epidemiology of thyroid carcinoma over the world]*. Ann Endocrinol (Paris), 2011. **72**(2): p. 136-48.
93. Achour, I., et al., *Facteurs pronostiques des carcinomes différenciés de la thyroïde*. Journal de l'Information Médicale de Sfax, 2016(23): p. 19-24.
94. Sipos, J.A. and E.L. Mazzaferri, *Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. **22**(6): p. 395-404.
95. Stenman, S., et al., *The prognostic significance of tall cells in papillary thyroid carcinoma: A case-control study*. Tumour Biol, 2018. **40**(7): p. 1010428318787720.
96. Vuong, H.G., et al., *Papillary thyroid carcinoma with tall cell features is as aggressive as tall cell variant: a meta-analysis*. Endocr Connect, 2018. **7**(12): p. R286-r293.
97. Ganly, I., et al., *Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features*. Thyroid, 2014. **24**(4): p. 662-70.
98. Lopez-Penabad, L., et al., *Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid*. Cancer, 2003. **97**(5): p. 1186-94.

99. Vuong, H.G., et al., *Prognostic impact of vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Endocrinol, 2017. **177**(2): p. 207-216.
100. Kim, H., et al., *Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma with Initial Distant Metastasis: A Multicenter Study in Korea*. Endocrinol Metab (Seoul), 2018. **33**(2): p. 287-295.
101. Bilimoria, K.Y., et al., *Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer*. Ann Surg, 2007. **246**(3): p. 375-81; discussion 381-4.
102. Matsuzu, K., et al., *Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases*. World J Surg, 2014. **38**(1): p. 68-79.
103. Hay, I.D., et al., *Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period*. Surgery, 2008. **144**(6): p. 980-7; discussion 987-8.
104. Akslen, L.A., *Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma*. Cancer, 1993. **72**(9): p. 2680-5.
105. Sherman, S.I., et al., *Prospective multicenter study of thyroiscarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome*. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Cancer, 1998. **83**(5): p. 1012-21.
106. Francis, G.L., et al., *Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. Thyroid, 2015. **25**(7): p. 716-59.
107. Lim, H., et al., *Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013*. Jama, 2017. **317**(13): p. 1338-1348.
108. Yan, H., et al., *Differences in the Impact of Age on Mortality in Well-Differentiated Thyroid Cancer*. Ann Surg Oncol, 2018. **25**(11): p. 3193-3199.
109. Gosain, R., et al., *Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Elderly*. Curr Oncol Rep, 2018. **20**(10): p. 82.
110. Kim, E.K., et al., *New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(3): p. 687-91.
111. Moon, W.J., et al., *Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study*. Radiology, 2008. **247**(3): p. 762-70.
112. Horvath, E., et al., *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1748-51.
113. Russ, G., et al., *European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS*. Eur Thyroid J, 2017. **6**(5): p. 225-237.
114. Rosario, P.W., et al., *Ultrasonographic differentiation of cervical lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma after thyroidectomy and radioiodine ablation: a prospective study*. Endocr Pract, 2014. **20**(4): p. 293-8.
115. Wémeau, J.L., *Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens*. La Presse Médicale, 2011. **40**(9, Part 1): p. 793-826.
116. Kahmke, R., et al., *Utility of Intraoperative Frozen Sections during Thyroid Surgery*. Int J Otolaryngol, 2013. **2013**: p. 496138.
117. Takami, H., et al., *Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: a gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma*. World J Surg, 2014. **38**(8): p. 2002-10.
118. Schneider, R., et al., *Continuous intraoperative neural monitoring of the recurrent nerves in thyroid surgery: a quantum leap in technology*. Gland Surg, 2016. **5**(6): p. 607-616.

119. Singer, M.C., *Safety and feasibility of a novel recurrent laryngeal nerve monitoring technique*. Laryngoscope, 2018.
120. Ikeda, Y., et al., *Minimally invasive video-assisted thyroidectomy and lymphadenectomy for micropapillary carcinoma of the thyroid*. J Surg Oncol, 2002. **80**(4): p. 218-21.
121. Miccoli, P., G. Materazzi, and P. Berti, *Minimally invasive thyroidectomy in the treatment of well differentiated thyroid cancers: indications and limits*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **18**(2): p. 114-8.
122. Fukui, Y., et al., *Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma*. Cancer, 2001. **92**(11): p. 2868-74.
123. Ji, Y.B., et al., *Clinical efficacy of sentinel lymph node biopsy using methylene blue dye in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(6): p. 1868-73.
124. Catarci, M., et al., *Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study*. J Surg Oncol, 2001. **77**(1): p. 21-4; discussion 25.
125. Loyo, M., R.P. Tufano, and C.G. Gourin, *National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes*. Laryngoscope, 2013. **123**(8): p. 2056-63.
126. Filho, J.G. and L.P. Kowalski, *Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma*. Am J Otolaryngol, 2004. **25**(4): p. 225-30.
127. Berber, N., *Le cancer thyroïdien différencié, surveillance biologique*, in *Faculté de médecine de Tlemcen*. 1998, Aboubekr Belkaïd, Tlemcen: Tlemcen, Algérie. p. 144.
128. Joo, J.Y., et al., *Recurrence in regional lymph nodes after total thyroidectomy and neck dissection in patients with papillary thyroid cancer*. Oral Oncol, 2015. **51**(2): p. 164-9.
129. Visset, J. and J.-P. Chigot, *Le traitement du cancer du corps thyroïde rapport présenté au 100e Congrès français de chirurgie*. Arnette ed. Monographies de l'Association française de chirurgie. 1998, Paris: Paris Arnette DL 1998 288.
130. F, B., *Tracé de l'incision de Kocher*. 2018, Service de chirurgie générale CHU Tlemcen.
131. Giordano, D., et al., *Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature*. Thyroid, 2012. **22**(9): p. 911-7.
132. Cancer Today, W. *Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, thyroid*, . International Agency for Research on Cancer 2018 [cited 2018; Available from: <https://geo.iarc.fr/today/>].
133. Rahal, M., *Incidence des cancers en Algérie en 2016*, in *Institut National de Santé Public*. 2018: Institut National de Santé Public, Alger.
134. Meltzer, C.J., et al., *American Head and Neck Society Endocrine Section clinical consensus statement: North American quality statements and evidence-based multidisciplinary workflow algorithms for the evaluation and management of thyroid nodules*. Head Neck, 2018.
135. Megueni, K., *Le registre du cancer à Tlemcen. Approche étiologique et perspectives*, in *Faculté de Médecine de Tlemcen*. 1998, Aboubekr Belkaid, Tlemcen: Tlemcen.
136. Colonna, M., et al., *Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival*. Ann Endocrinol (Paris), 2010. **71**(2): p. 95-101.
137. Yuan, J., et al., *Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma*. Bull Cancer, 2017. **104**(6): p. 516-523.

138. Leux, C. and P. Guenel, *Risk factors of thyroid tumors: role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants*. Rev Epidemiol Sante Publique, 2010. **58**(5): p. 359-67.
139. Rahu, M., *Health effects of the Chernobyl accident: fears, rumours and the truth*. Eur J Cancer, 2003. **39**(3): p. 295-9.
140. Dal Maso, L., et al., *Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5*. Eur J Cancer, 2017. **77**: p. 140-152.
141. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
142. Touati, M.M., et al., *[Thyroid carcinoma: epidemiological, clinical and therapeutic profiles, about 102 cases]*. Pan Afr Med J, 2015. **21**: p. 59.
143. Mc, D.W., Jr., et al., *Cancer of the thyroid*. J Clin Endocrinol Metab, 1954. **14**(11): p. 1336-54.
144. Bruneton, J.N., *[An editorial concerning the article "Imaging of thyroid nodules"]*. J Radiol, 1999. **80**(3): p. 267-9.
145. Alexander, E.K., et al., *Thyroid nodule shape and prediction of malignancy*. Thyroid, 2004. **14**(11): p. 953-8.
146. Tae, H.J., et al., *Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules*. Thyroid, 2007. **17**(5): p. 461-6.
147. Shikhman, R. and A.L. Keppke, *Breast, Imaging, Reporting and Data System (BI RADS)*, in *StatPearls*. 2018, StatPearls Publishing
- StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
148. Napolitano, G., et al., *How the preoperative ultrasound examination and BFI of the cervical lymph nodes modify the therapeutic treatment in patients with papillary thyroid cancer*. BMC Surg, 2013. **13 Suppl 2**: p. S52.
149. Leboulleux, S., et al., *Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3590-4.
150. Chen, J.C., et al., *Yield of repeat fine-needle aspiration biopsy and rate of malignancy in patients with atypia or follicular lesion of undetermined significance: the impact of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Surgery, 2012. **152**(6): p. 1037-44.
151. Cibas, E.S. and S.Z. Ali, *The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Thyroid, 2017. **27**(11): p. 1341-1346.
152. Acar, Y., et al., *Bethesda Made It Clearer: A Review of 542 Patients in a Single Institution*. Oncol Res Treat, 2017. **40**(5): p. 277-280.
153. Olson, M.T., et al., *'Suspicious for papillary thyroid carcinoma' before and after The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: impact of standardized terminology*. Acta Cytol, 2014. **58**(1): p. 15-22.
154. Gurkan Dumlu, E., et al., *Correlation of thyroid fine-needle aspiration with final histopathology: a case series*. Minerva Chir, 2013. **68**(2): p. 191-7.
155. Gunes, P., et al., *Evaluation of Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules in a Series of 1,100 Patients: Correlation Between Cytology and Histopathology Original Article*. Indian J Surg, 2015. **77**(Suppl 3): p. 990-5.
156. Kim, S.K., et al., *Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8,676 patients at a single institution*. Surgery, 2017. **161**(2): p. 485-492.

157. Ito, Y., et al., *Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy*. World J Surg, 2010. **34**(6): p. 1285-90.
158. Ito, Y. and A. Miyauchi, *Thyroidectomy and lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma*. J Thyroid Res, 2010. **2011**: p. 634170.
159. Shi, X., et al., *Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(1): p. 264-74.
160. Wang, F., et al., *The Prognostic Value of Tumor Multifocality in Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2017. **102**(9): p. 3241-3250.
161. Grogan, R.H., et al., *A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up*. Surgery, 2013. **154**(6): p. 1436-46; discussion 1446-7.
162. Roti, E., et al., *Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study*. Eur J Endocrinol, 2008. **159**(6): p. 659-73.
163. Price, A.K., et al., *Papillary thyroid microcarcinoma: decision-making, extent of surgery, and outcomes*. J Surg Res, 2017. **218**: p. 237-245.
164. Bozec, A., et al., *Clinical impact of cervical lymph node involvement and central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 368 cases*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2011. **268**(8): p. 1205-1212.
165. Sywak, M., et al., *Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer*. Surgery, 2006. **140**(6): p. 1000-5; discussion 1005-7.
166. Giordano, D., et al., *Long-term outcomes of central neck dissection for cN0 papillary thyroid carcinoma*. Am J Otolaryngol, 2017. **38**(5): p. 576-581.
167. Chen, L., et al., *Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma with Clinically Uninvolved Central Neck Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-analysis*. World J Surg, 2018. **42**(9): p. 2846-2857.
168. Caliskan, M., et al., *Role of prophylactic ipsilateral central compartment lymph node dissection in papillary thyroid microcarcinoma*. Endocr J, 2012. **59**(4): p. 305-11.
169. Palestini, N., et al., *Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience*. Langenbecks Arch Surg, 2008. **393**(5): p. 693-8.
170. Selberherr, A., et al., *Prophylactic "First-Step" Central Neck Dissection (Level 6) Does Not Increase Morbidity After (Total) Thyroidectomy*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(12): p. 4016-4022.
171. Goncalves Filho, J., et al., *Decision making for the central compartment in differentiated thyroid cancer*. Eur J Surg Oncol, 2018. **44**(11): p. 1671-1678.
172. Hartl, D.M., et al., *Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma*. Ann Surg, 2012. **255**(4): p. 777-83.
173. Bonnet, S., et al., *Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(4): p. 1162-7.
174. Perrino, M., et al., *Outcome predictors and impact of central node dissection and radiometabolic treatments in papillary thyroid cancers < or =2 cm*. Endocr Relat Cancer, 2009. **16**(1): p. 201-10.
175. Ryu, I.S., et al., *Lymph node ratio of the central compartment is a significant predictor for locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in patients with thyroid papillary carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(1): p. 277-83.



176. Wei, Q., et al., *Features of lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in ultrasonography and CT and the significance of their combination in the diagnosis and prognosis of lymph node metastasis*. J buon, 2018. **23**(4): p. 1041-1048.
177. Cho, E., et al., *High suspicion US pattern on the ATA guidelines, not cytologic diagnosis, may be a predicting marker of lymph node metastasis in patients with classical papillary thyroid carcinoma*. Am J Surg, 2018. **216**(3): p. 562-566.
178. Monchik, J.M., et al., *Does failure to perform prophylactic level VI node dissection leave persistent disease detectable by ultrasonography in patients with low-risk papillary carcinoma of the thyroid?* Surgery, 2009. **146**(6): p. 1182-7.
179. Yoo, D., et al., *Level VI lymph node dissection does not decrease radioiodine uptake in patients undergoing radioiodine ablation for differentiated thyroid cancer*. World J Surg, 2012. **36**(6): p. 1255-61.
180. Ji, Y.B., et al., *Predictive factors and pattern of central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma*. Auris Nasus Larynx, 2016. **43**(1): p. 79-83.
181. Raffaelli, M., et al., *Ipsilateral Central Neck Dissection Plus Frozen Section Examination Versus Prophylactic Bilateral Central Neck Dissection in cN0 Papillary Thyroid Carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(7): p. 2302-8.
182. Roh, J.L., J.M. Kim, and C.I. Park, *Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(9): p. 2482-6.
183. Ito, Y., et al., *Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid*. World J Surg, 2006. **30**(1): p. 91-9.
184. Barczynski, M., *Author's reply: Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer (Br J Surg 2013; 100: 410-418)*. Br J Surg, 2013. **100**(8): p. 1115.
185. Barczynski, M., et al., *Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer*. Br J Surg, 2013. **100**(3): p. 410-8.
186. Chen, Q., et al., *The total number of prelaryngeal and pretracheal lymph node metastases: is it a reliable predictor of contralateral central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma?* J Surg Res, 2017. **214**: p. 162-167.
187. Chigot, J.P., *[Treatment of differentiated cancers of the thyroid gland should be conservative or aggressive?]*. Presse Med, 1997. **26**(27): p. 1295-6.
188. Calo, P.G., et al., *Total thyroidectomy alone versus ipsilateral versus bilateral prophylactic central neck dissection in clinically node-negative differentiated thyroid carcinoma. A retrospective multicenter study*. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(1): p. 126-132.
189. Ywata de Carvalho, A., T.C. Chulam, and L.P. Kowalski, *Long-term Results of Observation vs Prophylactic Selective Level VI Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma at a Cancer Center*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015. **141**(7): p. 599-606.
190. Kwan, W.Y., et al., *Complication rates of central compartment dissection in papillary thyroid cancer*. ANZ J Surg, 2015. **85**(4): p. 274-8.
191. Raffaelli, M., et al., *Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma*. Surgery, 2012. **152**(6): p. 957-64.
192. Huang, S.M., *Do we overtreat post-thyroidectomy hypocalcemia?* World J Surg, 2012. **36**(7): p. 1503-8.
193. Francis, D.O., et al., *Epidemiology of vocal fold paralyses after total thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer in a Medicare population*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. **150**(4): p. 548-57.

194. Finel, J.B., et al., *Thyroidectomy in patients with a high BMI: a safe surgery?* Eur J Endocrinol, 2014. **171**(1): p. 99-105.
195. Chun, B.J., et al., *Early postoperative vocal function evaluation after thyroidectomy using thyroidectomy related voice questionnaire.* World J Surg, 2012. **36**(10): p. 2503-8.
196. Pereira, J.A., et al., *Prevalence of long-term upper aerodigestive symptoms after uncomplicated bilateral thyroidectomy.* Surgery, 2003. **133**(3): p. 318-22.
197. Lee, D.Y., et al., *The Benefits and Risks of Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma: Prospective Cohort Study.* International journal of endocrinology, 2015. **2015**: p. 571480-571480.
198. Lee, Y.C., et al., *Occult lymph node metastasis and risk of regional recurrence in papillary thyroid cancer after bilateral prophylactic central neck dissection: A multi-institutional study.* Surgery, 2017. **161**(2): p. 465-471.
199. Raffaelli, M., et al., *Can intraoperative frozen section influence the extension of central neck dissection in cN0 papillary thyroid carcinoma?* Langenbecks Arch Surg, 2013. **398**(3): p. 383-8.
200. Hughes, D.T., et al., *Prophylactic Central Compartment Neck Dissection in Papillary Thyroid Cancer and Effect on Locoregional Recurrence.* Ann Surg Oncol, 2018. **25**(9): p. 2526-2534.
201. Pacini, F., et al., *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium.* Eur J Endocrinol, 2006. **154**(6): p. 787-803.
202. Randolph, G.W., *Papillary cancer nodal surgery and the advisability of prophylactic central neck dissection: primum, non nocere.* Surgery, 2010. **148**(6): p. 1108-12.

# **Annexes**

## XX. Annexes

### XX.1 Table des figures

Figure 1 : Vue antérieure de la thyroïde [25].....	14
Figure 2 : Rapports profonds de la thyroïde [26].....	16
Figure 3 : Muscles antérieurs du cou [27].....	18
Figure 4 : Vascularisation artérielle de la thyroïde : vue postérieure [25].....	19
Figure 5 : Drainage veineux de la thyroïde : vue antérieure [25] .....	20
Figure 6: Compartiments lymphatiques cervicaux [31].....	22
Figure 7: Vue postérieure du lobe droit de la thyroïde [25].....	24
Figure 8 : Variations anatomiques de la non-réccurrence du nerf réccurrent [35].....	25
Figure 9: Rapports du nerf laryngé avec l'artère thyroïdienne supérieure [35].....	26
Figure 10: Structure moléculaire des hormones thyroïdiennes [39] .....	29
Figure 11: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	30
Figure 12: Contrôle de la séccrétion des hormones thyroïdiennes [31] .....	32
Figure 13: Aspect microscopique du carcinome papillaire [57] .....	40
Figure 14: Vue microscopique du carcinome folliculaire [57] .....	44
Figure 15 : Aspects échographiques d'un nodule thyroïdien malin [113] .....	59
Figure 16: Schématisation du compte rendu de l'échographie .....	64
Figure 17: Dissection cervicale du niveau VI [33] .....	72
Figure 18 : Position du cou en hyperextension [130] .....	91
Figure 19 : Tracé de l'incision de Kocher [130]. .....	91
Figure 20 : Incision de Kocher et ouverture de la loge thyroïdienne [130] .....	92
<i>Figure 21 : Aspect peropératoire après dissection du nerf réccurrent gauche [130].....</i>	<i>95</i>
Figure 22 : Vue opératoire après curage réccurrentiel unilatéral gauche [130].....	95
Figure 23 : spécimens de curage réccurrentiel unilatéral [130].....	96
Figure 24: Incidence des CDT opérés au service de chirurgie générale « A » au CHU de Tlemcen.....	105
Figure 25 : Répartition des effectifs selon le sexe .....	107
Figure 26 : Répartition des effectifs en fonction des classes d'âge .....	109
Figure 27 : Répartition des classes d'âge selon le type de curage .....	110

Figure 28 : Répartition géographique de nos patients.....	110
Figure 29 : Répartition des classes TIRADS en fonction du type de curage.....	113
Figure 30 : Répartition des effectifs selon le nombre de nodules.....	114
Figure 31 : Répartition des patients selon la classification Bethesda et le type de curage .....	116
Figure 32 : Temps opératoire selon le type de curage .....	120

## **XX.2 Liste des tableaux :**

Tableau 1 : Classification TNM (2010).....	47
--	----

Tableau 2 : Classification TNM (2017) .....	48
Tableau 3 : Le risque de rechute du cancer de la thyroïde de souche folliculaire .....	49
Tableau 4: Classification TIRADS et estimation du risque de malignité .....	61
Tableau 5 : Critères échographiques de l'ATA avec estimation du risque de malignité et indications de la cytoponction thyroïdienne .....	62
Tableau 6: Classification cytologique du Système Bethesda/NCI 2010.....	66
Tableau 7 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.....	89
Tableau 8 : indications de l'irathérapie en fonction du risque de rechute suivant les recommandations de l'ATA.....	101
Tableau 9: répartition de l'effectif selon le sexe et le type de curage.....	108
Tableau 10 : Répartition des classes d'âge selon le sexe .....	108
Tableau 11 : Répartition des patients selon l'âge et le type de curage .....	109
Tableau 12 : Répartition des patients selon la classification ASA .....	112
Tableau 13 : Répartition des effectifs selon l'indice de masse corporelle.....	112
Tableau 14 : Répartition des classes TIRADS en fonction du type de curage .....	113
Tableau 15 : Répartition des patients selon le nombre de nodules .....	114
Tableau 16 : Répartition des nodules sur les lobes thyroïdiens .....	115
Tableau 17 : Répartition de l'effectif selon le siège des nodules.....	115
Tableau 18 : Répartition des patients selon la classification Bethesda et le type de curage .....	116
Tableau 19 : Répartition des patients selon la réalisation ou non de l'examen extemporané .....	117
Tableau 20: Caractéristiques histopathologiques des cancers diagnostiques .....	118
Tableau 21 : Comparaison du temps opératoire selon le type de curage.....	119
Tableau 22 : Durée du séjour hospitalier selon le type de curage.....	120
Tableau 23 : Taux d'hypoparathyroïdie transitoire.....	121
Tableau 24 : Taux d'hypoparathyroïdie définitive en fonction du type de curage.....	122
Tableau 25 : nombre de parathyroïdes transplantées en fonction du type de curage.....	122
Tableau 26 : Taux de paralysie récurrentielle transitoire selon le type de curage .....	123
Tableau 27: Taux de paralysie récurrentielle définitive selon le type de curage .....	124
Tableau 28: Les hématomes postopératoires selon le type de curage.....	124
Tableau 29: séromes selon le type de curage .....	125

Tableau 30 : Taux de reprise chirurgicale selon le type de curage .....	126
Tableau 31 : tableau comparatif de la morbidité selon le type de curage .....	127
Tableau 32: diamètre des tumeurs selon le type de curage.....	128
Tableau 33 : Taux d'effraction capsulaire en fonction du type de curage.....	129
Tableau 34: taux d'embolies vasculaires versus type de curage.....	129
Tableau 35 : Répartition du statu T selon le type de curage .....	130
Tableau 36 : Répartition du nombre de ganglions envahis et ganglions réséqués selon le type de curage .....	131
Tableau 37 Répartition des stades de cancer en fonction du type de curage .....	131
Tableau 38 : Récapitulatif des données démographiques et des caractéristiques tumorales dans les 02 groupes. ....	133
Tableau 39 : caractéristiques des patients N+ dans le groupe curage unilatéral.....	134
Tableau 40: caractéristiques des patients N+ dans le groupe curage bilatéral.....	135
Tableau 41 : Comparaison de patients pN+ par rapport aux patients pN0 .....	136
Tableau 42: Répartition des patients selon le risque de récurrences.....	137
Tableau 43 : Répartition des patients selon les indications de l'irathérapie .....	138
Tableau 44 : Doses et délais moyens d'attente de l'irathérapie.....	139
Tableau 45 : Répartition du nombre de ganglions envahis et des doses d'I <sup>131</sup> délivrées en fonction du type de curage .....	140
Tableau 46: Estimation des incidences et du nombre de nouveaux cas de cancer thyroïdien dans le monde en 2018.....	145
Tableau 47 : Recommandations actuelles du curage central prophylactique chez les patients atteints d'un carcinome papillaire de la thyroïde.....	158
Tableau 48 : Caractéristiques des principales études évaluant le curage central prophylactique.....	164
Tableau 49 : comparaison des taux d'hypoparathyroïdie transitoire. ....	165
Tableau 50 : comparaison des taux d'hypoparathyroïdie définitive .....	166
Tableau 51 : taux de paralysie récurrentielle en fonction du type de curage.....	168
Tableau 52 : Taux de paralysie récurrentielle définitive dans la littérature en fonction du type de curage .....	169

### **XX.3 Annexe 3 : Fiche de saisie**

Fiche de saisie des données des malades opérés pour CDT classés cN0.

Nom : Prénom : N° dossier :  
 Sexe : Date de naissance :  
 Origine :  
 Adresse :  
 N° de téléphone :  
 Date d'hospitalisation : Date d'intervention : Date de sortie :  
 Chirurgien traitant :  
 Poids : Taille : IMC :  
 ATCD : OUI NON  
 Type de tars :  
 Antécédents de pathologie thyroïdienne :  
 Antécédents familiaux :  
 Mode de révélation :  
**Echographie :**  
 Nombre de nodule : Siege du nodule : Dimension :  
 Echogénicité : Vascularisation (Doppler) :  
 Classe TIRADS :  
 Ganglions cervicaux : OUI / NON Siège :  
 Nombres de ganglions : Aspect :  
**Cytologie :**  
 Nodule ponctionné : Bethesda :  
**Bilan biologique :**  
 Groupage : Rhésus : TSH :  
**Intervention :**  
 Classification ASA : OMS :  
 Type d'incision : Examen extemporanée : OUI NON  
 Nombre de parathyroïdes vues :  
 Parathyroïdes transplantées : OUI NON Siège de transplantation :  
 Geste sur la thyroïde :



Type de curage :

Traumatisme opératoire du nerf récurrent :

Drainage : OUI            NON

Durée d'intervention :            (min)

**Suivi postopératoire :**

Dyspnée : OUI / NON

Dysphagie OUI / NON

Etat de la voix : Rauque  
                         Bitonale  
                         Eteinte  
                         Normale

Laryngoscopie indirecte : OUI / NON

date de réalisation :

Résultats : paralysie de cordes vocales : OUI / NON Droite  Gauche  Bilatérale

Paralysie récurrentielle : OUI / NON

Fourmillement des extrémités : OUI / NON

Crises de tétanie : OUI / NON

Infection plaie : OUI / NON

Type de liquide de drainage :

durée du drainage :

Hématome postopératoire : OUI / NON

Séromes : OUI / NON

Complications générales : OUI / NON

Type :

Reprise chirurgicale : OUI / NON

Date :

Motif :

Dosages biologiques :

	J0	J1	J2	J3	J4	J...
Calcémie						
PTH						

Date de sortie :

Durée d'hospitalisation :

**Résultats anatomopathologiques :**

Type histologique :

Taille de la tumeur :            (mm)

Sous type histologique :

Effraction capsulaire : OUI / NON

Extension extrathyroïdienne : OUI / NON

Invasion vasculaire : OUI / NON

Nombre de ganglions réséqués :

Nombre de ganglions envahis :

Siège des ganglions envahis :

Etat du reste du parenchyme :

pTNM :

Stade :

Niveau de risque :

**Contrôle 01 :**

Etat de la plaie : ISO : OUI / NON

Sérôme : OUI / NON

Signes d'hypoparathyroïdie : OUI / NON.

Signes de paralysie récurrentielle : OUI / NON

**Contrôle 02 (après 06 mois) :**

Signes d'hypoparathyroïdie : OUI / NON.

Signes de paralysie récurrentielle : OUI / NON

Calcémie :

PTH :

Laryngoscopie indirecte de contrôle :

Paralysie de cordes vocales : OUI / NON Droite  Gauche  Bilatérale

**Médecine nucléaire :**

1<sup>er</sup> contrôle : date :

Tg :

Ac antiTg :

TSH :

2<sup>ème</sup> contrôle (pré ablation) :

date :

Tg :

Ac antiTg :

TSH :

3<sup>ème</sup> contrôle (post ablation) :

date :

Tg :

Ac antiTg :

TSH :

4<sup>ème</sup> contrôle :

date :

Tg :

Ac antiTg :

TSH :

Indication d'irathérapie : OUI / NON

Date de réalisation :

Dose administrée : (mCi)

**Échographie de contrôle :**

Reliquat thyroïdien : OUI / NON

Ganglions cervicaux : OUI / NON

Aspect : cytoponction : OUI / NON

Tg ganglionnaire :

Récidive confirmée : OUI / NON

Preuves :

Siège de la récurrence :

CAT :

▪ Irathérapie : OUI / NON

date :

dose administrée : (mCi).

▪ Chirurgie :

date :

Geste :

Décès : OUI / NON

cause :