

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCCEN  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de  
l'Univers

## Département de Biologie

### MEMOIRE

Présenté par

**BELLIFA Fatima Zohra**  
**Et**  
**BENABDELKADER Fatima**

*En vue de l'obtention*

**Diplôme de MASTER En Biologie moléculaire et cellulaire**

### Thème

**Carcinomes thyroïdiens différenciés avec métastase à distance**

Soutenu le 27-06-2020, devant le jury composé de :

<b>Président</b> Mr HAREK. Y	Professeur	Université de Tlemcen
<b>Encadrant</b> Mme DALI YOUCEF. M	MCA	Université de Tlemcen
<b>Examinatrice</b> Mme MEDJATI. N	MCA	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2019/2020**

# Titre et résumé

Les carcinomes thyroïdiens différenciés avec métastase à distance.

La révélation des carcinomes thyroïdiens différenciés par des métastases à distance est rare. Celles-ci peuvent être rattachées à leur origine thyroïdienne grâce à l'histologie et surtout l'immunohistochimie.

Ce travail est une étude rétrospective de type analytique, une étude cas/ témoin a été réalisée sur une série de 80 patients (cas= 20, témoin= 60) admis au service médecin nucléaire du CHU de Tlemcen. Le recueil des données nécessaires à cette étude a été établi sur une fiche d'exploitation et traitées par Microsoft Excel et SPSS 25.0.

Notre série se caractérise par un moyen d'âge du diagnostic de 44,34 ( $\pm 14,35$ ) ans. Le sexe féminin prédominant dans notre population. La consanguinité est faible chez la plupart des patients. Le motif de consultation était un nodule dans 80% des cas, 11,3% sont diagnostiqués fortuitement, 2,5% par des signes d'hyperthyroïdies, d'autres diagnostics ont été posés par la découverte de douleur osseuse et divers autres signes cliniques peu fréquents (1,3%). Le nombre des patients ayant un nodule est de 62 (77,5%) et 16 patients ayant 2 nodules (20%) et on observe 2 patients ayant 3 nodules (2,5%). Dans notre population le nombre des patients ayant une atteinte ganglionnaire est 33 (41,3%) et 47 (58,8%) patients n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire. 43,8% des patients ont une taille de nodule inférieure à 10mm et 28,8% ont une taille entre 10 et 20 mm, les 27,5%, ont une taille supérieure à 20 mm. Le carcinome papillaire est le plus fréquent dans notre population, il a été observé dans 58,8%, suivit par le cancer papillaire dans sa variante vésiculaire observé dans 11,3% et enfin le cancer vésiculaire observé dans 30%. 38,8% des patients sont carencés en iode et 61,3% n'ont pas la carence. Les localisations des métastases étaient pulmonaires dans 70% des cas, osseuses dans 50% (la localisation plus observée se situe au niveau du bassin, et représente 20%, ensuite le thorax et rachis représentent les 15% et enfin la crâne représente les 5%). L'évolution à long terme était favorable avec une rémission complète obtenue dans 70% pour les cas et 100% pour les témoins, les 30% des cas ont une évolution défavorable.

Le pronostic des CTD est meilleur que celui des autres cancers épithéliaux, mais s'assombri s'ils sont révélés par des métastases à distance. La surveillance à très long terme est obligatoire.

**Mots clés :** Cancer thyroïdien différencié- Carcinome papillaire - Carcinome vésiculaire -Métastases à distance - Métastase osseuse - Métastase pulmonaire - Thérapie ciblée.

## Title and Abstract

Differentiated thyroid carcinomas with distant metastasis.

The revelation of thyroid differentiated carcinomas by distant metastases is rare. These may be related to their thyroid origin through histology and especially immunohistochemistry.

This work is a retrospective study, analytical type, a case/ control study was carried out on a series of 80 patients (case= 20, control= 60) admitted to the nuclear medical service of the UHC of Tlemcen. The data required for this study was compiled on a data sheet and processed by Microsoft Excel and SPSS 25.0.

Our series is characterized by a middle age of the diagnosis of 44,34 ( $\pm 14,35$ ) years. The female gender predominant in our population. Inbreeding is low in most patients. The reason for consultation was a nodule in 80% of cases, 11,3% are diagnosed incidentally, 2,5% by signs of hyperthyroidism, other diagnoses were made by the discovery of bone pain and various other infrequent clinical signs (1,3%). The number of patients with one nodule is 62 (77,5%) and 16 patients with 2 nodules (20%) and we observe 2 patients with 3 nodules (2,5%). In our population the number of patients with lymph node involvement is 33 (41,3%) and 47 (58,8%) patients without lymph node involvement. 43,8% of patients have a nodule size less than 10mm and 28,8% have a size between 10 and 20mm, the 27,5% have a size greater than 20mm. Papillary carcinoma is the most frequent in our population, it was observed in 58,8%, followed by papillary cancer in its vesicular variant observed in 11,3% and finally vesicular cancer observed in 30%. 38,8% of patients are deficient in iodine and 61,3% are not deficient. The locations of metastases were pulmonary in 70% of cases, bony in 50% (the most observed location is the pelvis, which represents 20%, then the thorax and spine represent 15% and finally the skull represents 5%). The long- term evolution was favorable with a complete remission obtained in 70% of cases and 100% of controls, the 30% of cases had an unfavorable evolution.

The prognosis of CTD is better than that of other epithelial cancers, but becomes worse if revealed by distant metastases. Very long- term surveillance is mandatory.

**Keywords :** Differentiated thyroid cancer - Papillary carcinoma - Vesicular carcinoma - Distant metastasis - Bone metastasis - Lung metastasis - Targeted therapy.

## العنوان والملخص

سرطان الغدة الدرقية المتميز مع الانبثاثات البعيدة.

الكشف عن سرطان الغدة الدرقية المتميز عن طريق الانبثاثات البعيدة أمر نادر الحدوث يتم تأكيد صلة هذه الانبثاثات بالغدة الدرقية من خلال علم الامراض التثريحي وخاصة المناعية.

هذا العمل هو دراسة بأثر رجعي من نوع تحليلي، تم اجراء دراسة الحالات/ الشواهد على سلسلة من 80 مريضا بالحالات=20، الشواهد=60) عولجوا في مصلحة الطب النووي في المركز الاستشفائي الجامعي لتلمسان. تم تجميع

المعلومات المطلوبة لهذه الدراسة على ورقة البيانات ومعالجتها بواسطة *Microsoft Excel* و *SPSS 25.0*

وتتميز السلسلة لدينا بمتوسط عمر التشخيص من 44,34 ( $\pm 14,35$ ) سنة. الجنس الانثوي هو السائد في دراستنا. نسبة

زواج الأقارب منخفضة عند معظم المرضى. كانت الاعراض الكاشفة للمرض هي العقيدة في 80% من الحالات،

11,3% تم تشخيصهم بالصدفة، 2,5% بعلامات فرط نشاط الغدة الدرقية. تم اجراء تشخيصات أخرى من خلال اكتشاف

الام العظام والعديد من العلامات السريرية الأخرى النادرة (1,3%). عدد المرضى الذين لديهم عقدة واحدة هو 62

(57,9%) و 16 مريضا لديهم عقدين (20%) وهناك مريضان لديهم 3 عقيدات (2,5%). في مجموعتنا لدينا عدد المرضى الذين يعانون من إصابة في العقد اللمفاوية هو 41,3% (33 و 58,8%)

(من المرضى ليس لديهم إصابة في

العقد اللمفاوية. 43,8% من المرضى لديهم حجم العقيدة اقل من 10م و 28,8% لديهم حجم يتراوح بين 10 و 20م، و 27,5% لديهم حجم أكبر من 20م. يعد سرطان الحليمي هو الأكثر شيوعا في مجموعتنا،

وقد لوحظ في 58,8%، يليه

سرطان حليمي في متغيره الحويصلي الذي لوحظ في 11,3% و أخيرا سرطان حويصلي لوحظ في 38,8%. 30% من المرضى يعانون من نقص في اليود و 61,3% ليس لديهم نقص. كانت مواقع

الانبثاثات رئوية في 70% من الحالات، والعظمية بنسبة 50% (الموقع الأكثر ملاحظا هو على مستوى الحوض، ويمثل 20%، ثم الصدر والعمود الفقري يمثل 15%، وأخيرا الجمجمة تمثل 5%). وكان

التقدم على المدى الطويل مواتيا مع شفاء كامل في 70% للحالات و 100% للشواهد، و 30% من الحالات لهم مسار او تقدم غير مواتي.

مال سرطان الغدة الدرقية المتميز أفضل من السرطانات الظهارية الأخرى، ولكن يصبح اسوأ اذا كشفت عن طريق الانبثاثات البعيدة ويجب الحفاظ على المتابعة طوال حياة المريض.

**الكلمات الدالة:** سرطان الغدة الدرقية المتميز-سرطان الحليمي-سرطان الحويصلي-الانبثاثات البعيدة-انبثاثات رئوية-انبثاثات عظمية-العلاج المستهدف







## *REMERCIEMENT*

*Nous remercions Dieu qui nous a créés et dotés d'intelligence*

*Nous remercions particulièrement notre encadrant, Madame Dali Youcef pour de nous avoir guidés, ainsi que Madame Medjati d'avoir accepté être notre Présidente de Jury et Monsieur le professeur Harek, l'examineur de notre mémoire.*

*Nos remerciements s'adressent également à Dr Medjahdi, Chef de service de Médecine Nucléaire au CHU de Tlemcen de nous avoir accueillis dans son service et pour son aide précieuse au cours de notre travail pratique.*

*Nous remercions aussi en particulier tous le personnel médical, en particulier le docteur Zemalache et le docteur Ridouh pour tous leurs efforts, leurs conseils, leurs instructions et leurs encouragements.*

*Sans oublier de remercier particulièrement mademoiselle halfaoui souad nawal pour son aide soutenue et inconditionnelle. Qui nous a permis de finaliser notre mémoire*

*Enfin je remercie mes amies et tous mes proches pour leur soutien au quotidien, leurs conseils et leurs encouragements.*

*Je ne saurais oublier de remercier toutes les personnes qui sont chères.*

## *DEDICACES*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*À ma chère mère*

*Mon paradis et ma joie, ma raison de vivre et la source de mes inspirations.*

*À mon cher père*

*Ma fierté, ma force et ma gloire*

*A ma chère sœur et mes frères.*

*A toute ma famille sans exception.*

*À mon binôme Fatima Zohra*

*A mes collègues.*

*A tous mes amis sans exception.*

*A tout le personnel du département de biologie*

*BENABDELKADER Fatima*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*À ma chère mère*

*Mon paradis et ma joie, ma raison de vivre et la source de mes  
inspirations.*

*À mon cher père*

*Ma fierté, ma force et ma gloire*

*A ma chère sœur.*

*A toute ma famille sans exception.*

*À mon binôme Fatima.*

*A mes collègues.*

*A tous mes amis sans exception.*

*A tout le personnel du département de biologie.*

*BELLIFA Fatima Zohra.*



# Sommaire

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>1</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>8</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>10</b>
<b>Synthèse bibliographiques</b>	
1. Rappel anatomique et physiologique de la glande thyroïdienne.....	<b>13</b>
2. Les carcinomes thyroïdiens différenciés.....	<b>16</b>
3. Envahissements extra thyroïdiens des CTD.....	<b>25</b>
4. Perspectives moléculaires et thérapies pour les CTD avec métastase à distance.....	<b>29</b>

## Matériels et méthodes

1. Zone d'étude.....	<b>35</b>
2. Type et population d'étude.....	<b>35</b>
2.1 Population Cas.....	<b>35</b>
2.1.1 Critères d'inclusions.....	<b>35</b>
2.1.2 Critères d'exclusions.....	<b>36</b>
2.2 Population Témoin.....	<b>36</b>
2.2.1 Critères d'inclusions .....	<b>36</b>

2.2.2 Critères d'exclusions.....	36
3. Recueil des données.....	36
4. Analyses statistiques.....	37

## **Résultats**

1. Les paramètres de la population générale.....	39
1.1 Les paramètres anthropométriques.....	39
1.1.1 Age de diagnostic.....	39
1.1.2 Sexe.....	40
1.1.3 Consanguinité.....	40
1.1.4 Antécédents personnels.....	40
1.1.5 Antécédents familiaux.....	41
1.2 Les paramètres cliniques.....	41
1.2.1 Diagnostic et mode de découvert du CTD.....	42
1.2.2 Nombre des nodules.....	42
1.2.3 Atteinte ganglionnaire.....	42
1.2.4 Taille de nodule.....	43
1.2.5 Type histologique du CTD.....	43
1.2.6 Carence en iode.....	43
1.2.7 Evolution.....	43
1.3 Les paramètres biologiques .....	43

1.3.1 Bilans thyroïdiens TSH/TG/ACT.....	44
1.4 Les paramètres sociodémographiques.....	44
1.4.1 Situation familiale.....	45
1.4.2 Niveau d'instruction.....	45
1.4.3 Type d'habitat.....	45
1.4.4 Nombre d'enfants.....	46
1.4.5 Régions d'habitat.....	46
2. Les paramètres spécifiques de la population des cas.....	46
2.1 Les paramètres cliniques.....	46
2.1.1 Type histologique du CTD.....	47
2.1.2 Carence en iode.....	47
2.1.3 Fixation après l'irathérapie.....	47
2.1.4 Localisation des métastases à distance.....	48
2.1.5 Localisation des métastases osseuses.....	48
2.1.6 Evolution .....	48
2.2 Les paramètres biologiques.....	48
2.2.1 Bilans thyroïdiens TSH/TG/ACT.....	48
<b>Discussion .....</b>	<b>51</b>
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>57</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>59</b>
<b>Annexe :Questionnaire.....</b>	<b>72</b>

## Liste des abréviations

**AC Tg ou ACT** : Anti Corps anti-Thyroglobuline.

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique.

**AIT** : Transporteur d'Iodure Apical.

**Anti C-MET** : Anti Corps-Méthéonine.

**Anti-RET** : Antibody Rearranged during Transfection.

**ARN m** : Acide Désoxyribonucléique messenger.

**ARN mi** : micro-Acide Ribonucléique.

**ASCO réunion** : American Society of Clinical Oncology.

**ATP** : Adénosine Triphosphate.

**BMP** : Bone Morphogenetic Protein.

**BRAF** : protéine B-Raf sérine/thréonine kinase B-Raf.

**Les cellules C** : les cellules Claires.

**Ca** : Calcium.

**Cb p /p300** : CREB-binding-protein /protein P300.

**Chromosome 1q22** : chromosome1bras long22.

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire.

**CITED1** : CbP/P300 Interacting Transactivator With Glu/Asp Rich Carboxy-Terminal Domain 1.

**C-KIT** : tyrosine-protein kinase Kit.

**CP** : Cancer Papillaire.

**CpG** : ilots Cytosine phosphate Guanine.

**CT** : Cancer Thyroïdienne.

**CTD** : Cancer Thyroïdienne Différencié.

**CTGF** : Connective Tissue Growth Factor.

**CTNNB1** : Catenin Beta 1.

**CV** : Cancer Vésiculaire.

**DAPK** : Death Associated Protein Kinase.

**DIT** : Di-iodotyronine.

**DNMT** : ADN méthyle transférase.

**E-cadhérine/CDH1** : E-cadhérine/cadhérine1.

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor.

**ERK** : Extracellular signal-Regulated Kinase.

**FGF** : Fibroblast Growth Factor.

**FLT3** : Fms-Like Tyrosine Kinase 3.

**GH** : Growth Hormone.

**GRIM19** : a cell-death regulatory protein.

**GTP ase** :Guanosine Triphosphatase.

**H** : Hormone.

**H3** :Histone3.

**H3-k9** : Histone3-Lysine9.

**HDAC** : Histone Désacétylase.

**hMLH1** : human MutL Homolog1.

**HRAS** : Harvey Rat Sarcoma viral oncogen homolog.

**HT** : Hormone Thyroïdienne.

**HTA** : Hypertension Artériel.

**IGF** : Insulin-like Growth Factor.

**IGF1** : Insulin-like Growth Factor1.

**IL-6** : Interleukine-6.

**IL-11** : Interleukine-11.

**Intégrine a6b4** : intégrine (6 sous-unité a et 4 sous unité b).

**Intégrine a6b1** : intégrine (6 sous-unité a et 1 sous unité b).

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.

**ITK** : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase.

**Jag1** : Jagged1.

**Kinase BRAF** : protéine B-Raf sérine/thréonine kinase B-Raf.

**KRAS** : Kirsten Rat Sarcoma viral oncogen homolog.

**LDL** : low density lipoprotein.

**MAPK** : Mitogen-Activated Protein Kinase.

**MIT** : Mono-iodotyronine.

**MEK** : Mitogen-Activated Extracellular-signal-regulated Kinase.

**MMP1** : métalloprotéinase-1 matricielle.

**NDUFA 13** : NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 13.

**NIS** : Symporteur d'Iodure de Sodium.

**NRAS** : Neuroblastoma Rat Sarcoma viral oncogene homolog.

**NTRK1** : Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase1.

**OPG** : Ostéoprotégérine.

**P16INKA4** : Protéine16 Inhibiteur Kinase A4.

**PAX8/PPAR $\gamma$**  : paired box 8/ peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ .

**PD-1** : Programmed cell death 1.

**PDGF** : Platelet Derived Growth Factor.

**PD-L1** : Programmed Death-Ligand1.

**PI3K/AKT** : Phosphoinositide3 Kinase/Protéine Kinase B.

**PTC** : Papillary Thyroid Carcinoma.

**PTEN** : Phosphatase and TENsin homolog.

**PTHrP** : Parathyroid Hormono-related Peptide.

**RAF** : protéine B-Raf sérine/thréonine kinase B-Raf.

**RANKL** : Receptor Activator of Nuclear KB ligand.

**Rap1GAP** : Protein Rap1 Activating Protein.

**RAR2** : Retinoid Acid Receptor-2.

**RAR  $\beta$ 2** : Récepteur de l'Acide Rétinoïque  $\beta$ 2.

**RASSF1A**: Ras Association Domain Family Member1.

**RET/PTC** : rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas.

**RET/PTC1** : rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas1.

**RET/PTC2** : rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas2.

**RET/PTC3** : rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas3.

**S100** : Soluble100%.

**S100A4** : Soluble100%A4.

**Ser** : Sérine.

**SNC** : Système Nerveux Centrale.

**SU11248** : Sunitinib11248.

**T1799A** : Thymine 1799 Adénine.

**T3** : Triiodothyronine.

**T4** : Tyroxine4.

**TDM** : Tomodensitométrie.

**Tg** : Thyroglobuline.

**TGF-b** : Transforming Growth Factor-b.

**Thr** : Thréonine.

**Tie2** : Tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domains.

**TIMP3** : Metalloproteinase Inhibitor3.

**TNF-a** : Tumor Necrosis Factor a.

**TPO** : Thyroxydase.

**TRK** : Tyrosine kinase, receptor.

**TSH** : Thyroid-stimulating hormone.



**TTF-1** : Thyroid transcription factor I.

**3'-UTR** : 3'-Untranslated Transcribed Region.

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor.

**VEGFR1, 2** : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor1, 2.

**Wnt** : Wg et Int.

## Liste des figures

**Figure 1** : Schéma simplifié de la voie MAPK et PI3K-AKT

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Les principaux gènes qui sont méthylés dans les CTD.

**Tableau 2** : Les gènes spécifiques qui sont méthylés dans CTD.

**Tableau 3** : Les différents ARNmi impliqués dans les CP.

**Tableau 4** : Les différents ARNmi impliqués dans les CV.

**Tableau 5** : Moyenne et écart type de l'âge au diagnostic.

**Tableau 6** : Les caractéristiques descriptives qualitatives de la population générale.

**Tableau 7** : Les caractéristiques cliniques de la population générale.

**Tableau 8** : Les caractéristiques biologiques de la population générale.

**Tableau 9** : Les caractéristiques sociodémographiques de la population générale.

**Tableau 10** : Les caractéristiques cliniques de la population des cas.

**Tableau 11 a** : Les caractéristiques biologiques (TG- TSH) de la population des cas.

**Tableau 11 b** : Les caractéristiques biologiques (ACT) de la population des cas.

# **Introduction**

Le cancer thyroïdien est une tumeur maligne du corps de la thyroïde se présentant généralement sous la forme d'un nodule (**Leenhardt et Grosclaude, 2011**). Les cancers thyroïdiens représentent 1% de tous les cancers endocriniens les plus fréquents (**Delellis et al., 2004**). Les carcinomes thyroïdiens sont nombreux, on peut les classer histologiquement en deux groupes : les tumeurs malignes épithéliales (carcinomes différenciés : cancers papillaires et cancers vésiculaire ou folliculaires, les carcinomes peu différenciés ou insulaire, les carcinomes indifférenciés ou anaplasiques) et les tumeurs malignes non épithéliales beaucoup plus rares (les lymphomes, sarcomes ou tumeurs rare,) et les carcinomes médullaires (**Leenhardt et al., 2005**).

La présente étude s'intéresse aux cancers thyroïdiens différenciés (CTD). Les CTD bien que rares sont les cancers endocriniens les plus fréquents. Ils représentent 1% des tumeurs malignes (**Buffet et al., 2016**). La fréquence de ce carcinome a augmenté ces vingt dernières années dans le monde ainsi qu'en Afrique, avec une nette prédominance féminine. Il s'agit d'un carcinome habituellement de bon pronostic. Il se caractérise souvent par un envahissement ganglionnaire mais surtout à distance, localisé au niveau pulmonaire et osseux. Cependant, d'autres localisations sont observables dans d'autres tissus comme le foie, cerveau, rein, localisations cutanées....etc (**Leboulleux et al., 2014**).

Plusieurs facteurs de risque sont associés, comme les radiations ionisantes, les carences en iode, une prédisposition génétique, ainsi que des antécédents d'hypothyroïdie.

Les cancers thyroïdiens métastatiques représentent en moyenne 10 % des patients avec CT selon les séries. Les facteurs de risque de survenue de métastases sont le plus souvent le degré de différenciation de la tumeur initiale, l'âge supérieur à 55 ans et le sexe féminin (**Schneider et al., 2015**). D'autres facteurs notamment le type histologique, ainsi que les anomalies moléculaires. Sont également mis en cause.

Les complications et métastases, notamment pour le cancer du sein, le cancer broncho-pulmonaire, ainsi que les tumeurs colorectales sont généralement de pronostic défavorable, Cependant le CT métastatique reste de bon pronostic avec 40 % de survie en 10 ans (**O'Neill et al., 2010**).

L'objectif de la présente étude est d'évaluer les différents critères biologiques et clinico-pathologiques des patients atteints de cancers thyroïdiens, avec ou sans envahissement métastatique à distance, dans une étude cas-témoins, dans la région de l'ouest d'Algérie.

## **Synthèse bibliographique**

## **1. Rappel anatomique et physiologique de la glande thyroïdienne**

La thyroïde est une glande endocrine unique, siège de la synthèse des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (**S. Espiard, 2019**).

Elle est située à la base du cou, et repose sur la trachée juste au-dessous du larynx (**Marieb & Hoehn, 2010**).

Anatomiquement, la glande thyroïdienne se présente sous la forme d'un « H » ou d'un papillon (**Leclère et al., 2001**). Elle est formée de deux parties latérales qui sont appelés des lobes, les lobes droits et gauches, reliés par une partie moyenne, mince et étroite qui est l'isthme. Elle mesure, en moyenne 5 cm de large et 5 cm de haut, L'épaisseur est de 1,5 cm. Cette dimension est plus importante chez l'homme que chez les femmes. Le volume total est de 10 à 28 ml, et le poids est entre 15 et 30g (**S. Espiard, 2019**).

On note aussi la présence des glandes parathyroïdes qui sont constituées de quatre glandes formées par paire et de façon symétrique dans la partie cervico-médiastinale (**Tramalloni, 2011**).

Histologiquement, deux types cellulaires constituent la glande. Les cellules folliculaires ou thyrocytes, qui sont des cellules polarisées, représentent 99 % du contingent cellulaire de la thyroïde. Ces cellules s'assemblent et réalisent une formation sphérique appelé follicule ou vésicule. Elles assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline (Tg) ; Le pôle apical des thyrocytes est en contact avec une substance amorphe et jaunâtre appelé la colloïde qui est le lieu de stockage et de la synthèse des hormones thyroïdiennes qui vont ensuite être déversées dans la circulation sanguine via le pôle basal, lui-même en contact avec les capillaires (**Wémeau, 2010**).

Sous la membrane basale des follicules on trouve les cellules C (claire) ou parafolliculaires, représentant moins de 1 % du contingent cellulaire de la thyroïde, et sont responsables de la synthèse ou production de la calcitonine (**Wémeau, 2014**).

La thyroglobuline appelée « Tg » (glycoprotéine de 660KDa), ainsi que les résidus tyrosines iodé par la thyroperoxydase (TPO), sont les précurseurs des hormones thyroïdiennes.



Les thyrocytes synthétisent les hormones thyroïdiennes T3 et T4, sous la dépendance d'une hormone hypophysaire la TSH selon des étapes :

**Premièrement** captation d'iodure circulant à l'aide d'une pompe spécifique (NIS) (co-transport sodique), saturable et imparfaitement sélective (**Portulano et al., 2014**).

**Deuxièmement** l'oxydation de l'iode par la thyroperoxydase (TPO), l'iode oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl de la (Tg) pour donner naissance aux précurseurs des HT qui sont les (MIT) et (DIT).

**Troisièmement** l'étape clé qui est la biosynthèse des HT qui a lieu dans la colloïde à partir de l'iodure et la (Tg) par le couplage des précurseurs grâce au (TPO), le (MIT) avec (DIT) donne le T3 et (DIT) avec (DIT) donne la thyroxine (T4).

Les HT doivent être stocker jusqu'à la sécrétion dans la colloïde, et restent en réserve environ deux mois. Sous l'action de la TSH l'endocytose des HT vers les thyrocytes et hydrolyse lysosomiale des (Tg) et ensuite exocytose des HT (T3 et T4) vers la circulation sanguines (**S. Espiard, 2019**).

La régulation de la fonction thyroïdienne est assurée par le système de régulation qui est représenté par l'axe hypothalamu-hypophysaire par un rétrocontrôle. Il est complété par un système d'auto-régulation thyroïdienne.

Par ailleurs, le statut nutritionnel influence également la fonction thyroïdienne et en particulier le catabolisme des hormones (**Wémeau, 2010**).

Alors que le rôle des HT est ubiquitaire, l'altération de la fonction thyroïdienne perturbe le fonctionnement de multiples organes et systèmes. Les HT ont un rôle fondamental dans le développement, et la régulation du métabolisme, on cite parmi les rôles les plus importants :

#### Effets sur la croissance et le développement

**SNC** : En particulier le SNC durant les premiers mois de vie (mécanismes de maturation et mise en place des connexions neuronales et myélinisation) Une carence s'accompagne d'un retard mental, mais l'excès d'HT est également délétère.

Chez l'adulte, les HT participent également au fonctionnement du système nerveux central, l'hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence, l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité.

**Squelette et développement osseux :** Pendant la période fœtale, les HT ne sont pas nécessaires à la croissance mais à la différenciation et à la maturation osseuse, leur absence s'accompagnant d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires.

Durant la période postnatale, les HT deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Permettent la maturation et une ossification du cartilage et favorisent la sécrétion de GH et potentialisent les effets de l'IGF-1. L'hypothyroïdie durant l'enfance aboutit à un nanisme dysharmonieux.

Chez l'adulte, les HT sont également impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse, l'hyperthyroïdie s'accompagnant d'un risque d'ostéoporose.

#### Effets métaboliques

**Métabolisme basal :** augmentation de la thermogénèse, l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie.

**Métabolisme glucidique :** hyperglycémies par majoration de l'absorption intestinale de glucides.

**Métabolisme lipidique :** augmentation de la synthèse de cholestérol et de sa dégradation hépatique, une plus grande expression des récepteurs pour le LDL cholestérol, une augmentation de la lipogénèse et de l'oxydation des acides gras libres. Au final, elles exercent un effet hypocholestérolémiant.

**Métabolisme protéique :** augmentation de la synthèse protéique, et effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supra physiologiques.

**Métabolisme hydro minéral :** augmentation de la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'œdème.

#### Effets tissulaires

Nombreuses fonctions tissulaires :

**Au niveau cardiaque**, les HT exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif. L'hypothyroïdien est en bradycardie, tandis que le l'hyperthyroïdien est tachycardie.

**Au niveau musculaire**, les HT contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. La carence en HT s'accompagne d'une augmentation de volume des muscles squelettiques, l'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères.

**Sur le tube digestif**, les HT favorisent le transit.

Les HT participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une anémie (**S. Espiard, 2019**).

## **2. Les carcinomes thyroïdiens différenciés**

Le CTD est le premier cancer endocrinien qui est dérivées des thyrocytes (**Leenhardt et Grosclaude, 2011**). Il garde la plupart des caractéristiques des thyrocytes comme la sensibilité à la TSH la captation de l'iode, la sécrétion de Tg mais secrètent très peu les hormones thyroïdiennes (**Chabre, 2003**).

L'épidémiologie des CTD : Alors que les nodules thyroïdiens sont fréquents, les cancers différenciés de la thyroïde sont relativement rares, mais leur incidence augmente régulièrement depuis une trentaine d'années. Actuellement, les cancers de 1 cm ou moins expliquent 49 % de l'augmentation de l'incidence et ceux de 2 cm ou moins, 87 % (**Davies et Welch, 2015**). En Algérie cette morbidité cancéreuse reste mal connue car peu d'études épidémiologiques ont été réalisées dans ce domaine.

Carcinomes thyroïdiens différenciés peut apparaître spontanément, mais pourrait aussi être la conséquence des facteurs de risques comme :

### Les radiations ionisantes

Seules les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance à forte dose et à débit de dose élevé ont une responsabilité établie dans la survenue d'un carcinome thyroïdien différencié (**Scott, 2006**). Comme rayons X ou gamma à débit élevé (**Lundell et al., 1996**). Il existe une latence d'environ dix ans entre l'irradiation et l'apparition de cancer (**De Vathaire et al., 1999**).

### La carence en iode

L'iode est un micronutriment essentiel à la fonction thyroïdienne donc la carence en iode est un facteur établi de risque de cancer de la thyroïde et semble avoir également un effet modificateur, aggravant l'effet de l'exposition interne aux rayonnements ionisants (**Strombel, 2007**).

### Prédisposition génétique

La plupart des cancers ont des prédispositions génétiques et des formes familiales même le cancer de la thyroïde à une prédisposition familiale surtout la présence d'un cancer de la thyroïde de premier degré chez les parents.

Le cancer papillaire est le plus souvent sporadique, correspondent 3 % à 5 % des patients atteints d'un cancer papillaire de la thyroïde (**Vriens et al., 2009**). Leur mode de transmission est autosomique dominant avec pénétrance variable. Les mutations BRAF, RAS et les réarrangements RET/PTC et PAX8/PPAR $\gamma$  représentent la majorité des mutations mises en évidence dans les cancers papillaires et vésiculaires.

### Goitre endémique et apport iodé

La présence d'un goitre ou de nodules thyroïdiens est très fortement associée au risque de cancer thyroïdien, avec des risques relatifs souvent très supérieurs à 5%. Chez la femme ces risques relatifs varient de 12 à 33,3% en cas de présence d'un nodule thyroïdien et de 5,6 à 6,6% en cas de goitre (**Leenhardt et Grosclaude, 2011**). Ainsi que la supplémentation en iode dans les zones de goitre endémique semble favoriser l'apparition de cancers papillaires de la thyroïde, au détriment des formes vésiculaires (**Bosetti et al., 2001**).

Les carcinomes thyroïdiens différenciés sont classés en cancers papillaire et vésiculaire :

### Cancers papillaires(CP)

sont les plus fréquents et sont souvent multifocaux (**Schlumberger et al., 2017**). Il constitue plus de 80 % des tumeurs thyroïdiennes.

Les CP ont un bon pronostic et favorable et elle est le plus souvent trouvées chez les sujets jeunes. Leur envahissement est essentiellement par la voie lymphatique avec une métastase ganglionnaire fréquente de 65% (**Leenhardt et al., 2005**). Les métastases à distance sont moins fréquents et principalement pulmonaire 10% (**Schlumberger et al., 2007**). Ils sont caractérisé par une structure papillaire avec des cellules aux noyaux clarifiés, rainurés, site des chevauchements et d'inclusions (**Wémeau, 2014**). Et aussi on trouve d'autre type le carcinome papillaire dans sa forme vésiculaire a un pronostic proche du papillaire classique en cas d'angio-invasion, mais avec tendance à l'évolution bénigne adénomateuse en son absence.

### Cancers vésiculaires ou folliculaires(CV)

sont les cancers moins fréquents (**Schlumberger et al., 2017**). Constitue 10 à 15 % des cas de cancers thyroïdiens différenciés. Leur envahissement se fait par la voie sanguine avec des métastases à distance pulmonaires, osseuses, cérébrales (rare). Les métastases ganglionnaires sont possibles mais rares (**Wémeau, 2014**). Les cancers folliculaires sont des cancers qui n'ont pas les caractéristiques du cancer papillaire (avec un aspect de thyroïde normale). Le diagnostic repose sur l'existence d'une invasion vasculaire et/ou capsulaire. En fonction du degré d'invasion on distingue les cancers à invasion minimale et les cancers manifestement invasifs qui sont les plus graves et fréquente. Les CV sont souvent uni-focaux (**Schlumberger et al., 2007**).

Le cancer thyroïdien différencié se développe sur un nodule dont la conduite à tenir repose sur les examens suivants :

#### Par imagerie

Échographie cervicale examen primordiale qui utilise des ultrasons pour évaluer la glande thyroïde et les nodules thyroïdien (nombre, taille, structure... ect) et permet ainsi l'examen des chaînes ganglionnaires cervicales. Cet examen est simple et n'est pas invasif (**Schlumberger et al., 2017**). Et scintigraphie par l'injection intraveineuse d'un produit

radioactif comme l'iode ou technétium, on peut distinguer les nodules froids à des nodules chauds (hyperfonctionnels). La scintigraphie n'est donc pratiquée qu'en cas de présence de nodule hyperfonctionnel, cet examen est indolore et ne provoque ni allergie ni malaise (Schlumberger et al., 2017).

#### Par cytologie

la cytoponction à l'aide d'une aiguille fine se fait le prélèvement des cellules des nodules et le produit de ponction est étalé sur des lames en verres et analysé par microscope (cytologie) cet examen est non invasif et peu douloureux (Schlumberger et al., 2017).

#### Par le bilan biologique

Le dosage des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) et de la TSH pour un éventuel traitement hormonal avant chirurgie si nécessaire. Le dosage de la thyroglobuline (Tg) n'est pratiqué qu'après traitement chirurgical initial d'un carcinome thyroïdiens différencié (Schlumberger et al., 2017). Dont elle constitue un excellent marqueur pour le suivi (Chabre, 2003).

Il existe également, d'autres examens complémentaires qui sont utilisées comme la TDM et l'IRM.

Quatre types de mutations ou altérations génétiques constituent la grande majorité des mutations somatiques connues, ayant un grand impact dans le diagnostic et le pronostic des carcinomes folliculaires et papillaires de la thyroïde. Il s'agit des mutations ponctuelles de BRAF et de RAS (mutation commun entre CP et CV) et des réarrangements de RET/PTC et de PAX8/PPAR $\gamma$  (Hofman, 2011).

#### **Génétique des cancers papillaires**

Les altérations génétiques généralement trouvées dans CP sont des mutations BRAF, RAS, CTNNB1, et mutation du gène NDUFA13 ou GRIM 19 dans CP dans sa forme vésiculaire et des réarrangements RET/PTC et TRK.

#### Mutation du gène BRAF

La mutation sur le gène BRAF est l'altération génétique la plus observée dans le carcinome papillaire environ 45% cette mutation n'est jamais retrouvée dans les carcinomes folliculaires et dans les tumeurs bénignes de la thyroïde ce qui rend un marqueur spécifique des CP (**Hofman, 2011**).

Cette mutation survient sur le nucléotide 1799 (T1799A) c'est le résultat de la substitution d'une valine sur une glutamine sur le résidu 600 (V600E).

Cette mutation ponctuelle entraîne une activation constitutive de la kinase BRAF et une stimulation chronique de la voie MAP kinase (**Fukushima et al., 2003**). Elle a été liée à la méthylation aberrante de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs dont TIMP3, SLC5A8, DAPK et RAR 2 qui correspondent à la différenciation de CP et corrélée avec des signes de comportement agressif comme l'invasion extra thyroïdienne et stade tumoral avancé au moment du diagnostic (**Yu et al., 2005**).

La mutation BRAF(V600E) est associée à la surexpression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) (**Hu et al., 2006**).

#### Mutation du gène RAS

La mutation ponctuelle sur le gène RAS sont observées dans carcinomes papillaire et aussi folliculaires, elles surviennent sur HRAS, KRAS et NRAS. La mutation affecte le codon 61 de NRAS et HRAS c'est le cas le plus fréquent, ainsi que les codons 12 et 13. Dans les CP la mutation RAS survient dans 10-20 % des tumeurs, il s'agit presque toujours de CP à variante folliculaire (**Hofman, 2011**).

#### Mutation du gène CTNNB1

Gène CTNNB1 situé sur le chromosome 3p22-21,3 qui code pour la  $\beta$ -caténine : une protéine cytoplasmique qui joue un rôle dans l'adhésion cellulaire et la transcription étant un intermédiaire dans la voie de signalisation (WNT). Une mutation ponctuelle de l'exon 3 du gène CTNNB1 a été trouvée dans 25% des carcinomes différenciés (**Garcia-Rostan et al., 2001**).

#### Mutation du gène NDUFA13 ou GRIM 19

Gène mitochondriale, codant pour une protéine qui régule la mort cellulaire et favorise l'apoptose. La mutation de ce gène a été identifiée dans les tumeurs thyroïdiennes. Une mutation faux-sens sur le gène NDUFA13 est été trouvée dans 10 à 20% du carcinome papillaire dans sa forme vésiculaire. Ces mutations peuvent perturber la fonction de ce gène suppresseur de tumeur anti-apoptotique et favoriser la tumorigénèse (**Nikiforov et Nikiforova, 2011**).

#### Réarrangements du gène NTRK1 ou réarrangements TRK

Le gène NTRK1 situé sur le chromosome 1q22 peut être fusionné à au moins trois gènes partenaires différents situés sur des chromosomes identiques ou différents. Dans CP implique la fusion entre les séquences terminales 3' codant pour le domaine kinase de NTRK1 sur les chromosomes 1 et 5' séquences terminales de divers gènes entraînant une activation Oncogènes TRK. Le produit de fusion le plus fréquent est entre NTRK1 et TMP3 (tropomyosine non musculaire) (**Chien et Koeffler, 2012**).

#### Réarrangement de RET/PTC

C'est une altération génétique retrouvée dans environ 20% des cas sporadiques de CP de l'adulte. Ce réarrangement est formé par la fusion entre la portion 3' du récepteur tyrosine kinase RET et la portion 5' de plusieurs autres gènes. Il existe deux réarrangements plus communs et observables : RET/PTC1 et RET/PTC3 qui sont des inversions paracentriques résident sur le bras long du chromosome 10 réarrangement RET/PTC2 et neuf autres types identifiés de RET/PTC sont tous des translocations inter-chromosomiques (**Groot et al., 2006**). Le Réarrangement RET/PTC1 est la plus fréquent survenant dans 60-70 % des cas alors les réarrangements RET/PTC3 et RET/PTC2 surviennent dans 20-30 % et 5 % des cas (**Nikiforov et al., 1997**).

#### **Génétique des cancers vésiculaires ou Folliculaire**

Les altérations génétiques observées dans les cancers vésiculaires sont des réarrangements PAX8-PPAR $\gamma$  et les mutations RAS, PTEN.

#### Réarrangement PAX8/PPAR $\gamma$

Le réarrangement de PAX8/PPAR $\gamma$  est le résultat d'une translocation chromosomique t(2;3)(q13; p25) qui entraînent la fusion entre le gène PAX8 (facteur de transcription spécifique de



la thyroïde) et le gène du récepteur PPAR $\gamma$  (récepteur d'hormone nucléaire impliqué dans la différenciation des cellules en particulier les adipocytes) (Powell et al., 2004). Ce réarrangement représente 36% dans les CV (Roque et al., 2006).

#### Mutation du gène PTEN

PTEN est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10q23, ayant l'activité d'une phosphatase qui inhibe la voie PI3K / AKT.

La mutation silencieuse du locus PTEN à 10q23 (est présente dans 20–60% des tumeurs malignes de la thyroïde, se faisant par la méthylation du promoteur) va améliorer l'activation de la voie de signalisation PI3K, étant elle-même associée à la progression de la tumeur thyroïdienne (Frisk et al., 2002). Cette mutation est signalée dans environ 7% des CV (Wang et al., 2007).

Les mécanismes de la régulation épigénétique sont les suivantes : méthylation de l'ADN (remodelage de la chromatine par repositionnement ou reconfiguration des nucléosomes), modification des histones et silençage génique par micro ARN (miARN).

#### Méthylation de l'ADN

Divers gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et l'invasion cellulaire ainsi que des gènes spécifiques pour la différenciation thyroïdienne sont épigénétiquement réduits au silence dans le cancer de la thyroïde (Catalano et al., 2012). Parmi les gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et l'invasion cellulaire sont cités dans le tableau suivant :

**Tableau 1.** Les principaux gènes qui sont méthylés dans les CTD.

Gènes méthylés	Observation	Rôle	Références
P16INK4A	une prévalence de 30% des cancers de la thyroïde	Inhibiteur de la kinase cycline-dépendante	(Elisei et al., 1998)
RASSF1A	décrivent dans 30% des cancers de la thyroïde	stabilisation microtubule	(Nakamura et al., 2005)
PTEN	observé dans 50% de CP, 100% de CV	Modulateur de la voie PI3K / AKT	(Alvarez-Nuñez et al., 2006)

Rap1GAP	observé dans 72% des CP, 38% des CV	Rap1 Protéine activant la GTPase	(Zuo et al., 2010)
TIMP3	observé dans 53% des CP	inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase	(Hoque et al., 2005)
DAPK	observé dans 34% des CP	Ca/ calmodulin-ser dépendante /protéine thr kinase	(Hu et al., 2006)
RAR $\beta$ 2	observé dans 22% des CP	Régulateur négatif de la croissance cellulaire	(Hu et al., 2006)
E-cadhérine / CDH1	observé de nombreux CV-CP	régulateur d'adhérence cellulaire	(Graff et al., 1998)
CITED1		Cbp/p300 Transactivateurs en interaction avec le domaine C-terminal de l'acide glutamique et acide aspartique	(Sassa et al., 2011)
hMLH1	observé 38% en PTC	gène de réparation d'ADN	(Guan et al., 2008)

Pour les gènes spécifiques de la différenciation thyroïdienne, qui sont méthylés dans le cancer de la thyroïde sont résumés dans le tableau :

**Tableau 2.** Les gènes spécifiques qui sont méthylés dans CTD.

Gènes méthyles	Observation	Rôle	Référence
Symport Na/I	Observé dans 20% des CP	Symporteur d'iodure de sodium (NIS)	(Xing, 2007)
Récepteur de TSH	Observé dans 34 à 59% de cancers de la thyroïde		(Smith et al., 2007)
Pendrine	Observé dans 33% des CP	SLC5A8/ transporteur d'iodure apical (AIT)	(Hu et al., 2006)
TTF-1		Facteur de transcription thyroïdienne-1	(Kondo et al., 2009)

Une association étroite a été retrouvée, entre la mutation BRAF et la méthylation aberrante de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs dans les CP, y compris les gènes de l'inhibiteur tissulaire de la matrice (métalloprotéinase-3 « TIMP3 »), protéine associée à la mort cellulaire (DAPK) et récepteur de l'acide rétinolique  $\beta$ 2 (RAR $\beta$ 2) (Hoque et al., 2005).

Cette association était en corrélation avec les caractéristiques clinico-pathologiques à haut risque du CP, y compris l'invasion extra-thyroïdienne, les métastases ganglionnaires, et stades avancés de la maladie (**Alvarez-Nuñez et al., 2006**).

### Modification des histones

L'hyper méthylation CpG dans la région promotrice du facteur de transcription thyroïdienne-1 (TTF-1) est indispensable à l'organogenèse thyroïdienne. Une augmentation de la diméthylation de l'histone H3 (H3-K9) et la diminution de l'acétylation de l'histone H3 (H3-K9) a été observée dans un sous-ensemble des cellules de carcinome thyroïdien, ayant perdu l'expression du TTF-1 (**Kondo et al., 2009**).

### Silencage par les micro ARN « ARNmi »

Les ARNmi sont des ARN endogènes non codants, en structure simple brin d'environ 22 nucléotides, supprimant l'expression des gènes, en se liant sélectivement à la région complémentaire non traduite 3' (3'-UTR) des ARN messagers (ARNm) par appariement de bases. Ils jouent un rôle important dans de multiples processus biologiques et processus métaboliques tels que la différenciation cellulaire, la prolifération, ainsi que la survie (**Lewis et al., 2005**).

La surexpression des ARNmi spécifiques cause une baisse de l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs. Inversement, la sous-expression de certains ARNmi pourraient entraîner une régulation à la hausse de l'expression des oncogènes, avec des effets ultérieurs sur la prolifération cellulaire, apoptose, angiogenèse et autres actions cancérogènes. Dans les tumeurs thyroïdiennes, 32% de tous les ARNmi humains connus, sont régulés à la hausse et 38% à la baisse avec plus d'un changement de 2 fois par rapport aux tissus normaux (**Nikiforova et al., 2009**).

Le profil d'expression d'ARNmi, présente une variabilité entre différents types de cancers de la thyroïde même si elles proviennent du même type des cellules thyroïdiennes et une variabilité

entre les tumeurs à différents stades de malignité et entre les tumeurs primitives et métastases (Nikiforova et al., 2008).

Les ARNmi impliqués dans CP sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 3.** Les différents ARNmi impliqués dans les CP (Samimi et al., 2013).

ARN mi	Régulation
miR-146,-221,-222,-21,-181a,-155,-213,-181b,-31,-172,-34a,-233,-224,-187,-146b,-220	baisse
miR-26a-1,-345,-138,-319,-218,-300,-292,-30c	hausse

Les ARNmi impliqués dans la CV sont cités dans le tableau :

**Tableau 4.** Les différents ARNmi impliqués dans les CV.

ARN mi	Régulation	Référence
miR-197,-346,-187,-221,-222,-224,-203,-183,-339,-31	négative	(Samimi et al., 2013)

### 3. Envahissements extra thyroïdiens des CTD

Sont les métastases ganglionnaires et métastases à distance.

Les métastases à distance peuvent être révélatrices du cancer de la thyroïde. Les CTD métastatique à distance sont généralement de localisation osseuse ou pulmonaire. La fréquence et le siège des métastases à distance varient avec le type histologique. 64% des métastases du carcinome papillaire se retrouvent dans les poumons, ce pourcentage n'est que de 30% et 32% pour le carcinome vésiculaire. Les métastases osseuses sont, quant à elles, plus fréquentes dans les cas de cancer vésiculaire du sujet âgé (Buffet et al., 2016). Certaines études montrent que le pronostic des métastases osseuses est moins favorable que celui des métastases pulmonaires.

L'analyse histologique de la métastase peut être difficile. Les marquages en immunohistochimie peuvent être très utiles. La positivité de l'immunomarquage aux anticorps anti-Tg (ACTg) permet d'affirmer la nature primitive thyroïdienne du cancer et d'envisager une thyroïdectomie d'emblée.

L'échographie thyroïdienne est l'examen de choix pour identifier le nodule correspondant au cancer primitif et le ponctionner. La scintigraphie thyroïdienne est inutile, de même que le dosage de Tg sérique qui n'a pas de valeur prédictive de malignité (sauf si elle est très élevée), la thyroïde étant encore en place et étant source physiologique de Tg (**Bernier et al., 2001**).

Les localisations des métastases à distance sont essentiellement, les poumons et l'os (le rachis, le bassin, la ceinture scapulaire, le crâne, le sternum).

Cependant on observe d'autres localisations plus rares, notamment au cerveau, au foie, aux reins, ainsi que des localisations cutanées, au même titre que l'œil, le myocarde, la rate, la surrénale, le pancréas, les muscles, la glande mammaire, et le tissu cellulaire sous cutané (**Ghfir et al., 2005**) (**Sampson et al., 2007**) (**Touiheme et al., 2011**).

Il est classique de souligner d'un point de vue physiopathologique la diffusion par voie hématogène préférentielle des métastases à distance. Mais il existe également à partir de la région cervicale une diffusion par voie lymphatique, vers le médiastin (métastases pulmonaires, sternales) et vers la base du crâne (métastases osseuses) (**Touiheme et al., 2011**).

Elles surviennent chez moins de 10 % des patients porteurs d'un CTD. Leur survenue aggrave considérablement le pronostic car ces métastases constituent la principale cause de décès. Elles peuvent être inaugurales, révélatrices du cancer dans la moitié des cas des cancers vésiculaires du sujet âgé ou survenir après le diagnostic de la tumeur initiale, parfois plus de dix ans plus tard, justifiant un suivi prolongé de ces patients. Les facteurs pronostiques de survenue ont été bien étudiés, et les thérapeutiques sont plus efficaces en cas de détection précoce (**Buffet et al., 2016**).

Les métastases sont apparues durant le suivi, 3 à 4 ans après le diagnostic initial, et chez 15% des patients 10 ans après le traitement initial (**Mihailovic et al., 2007**). Dans une grande étude coréenne faite sur 1560 patients durant 13 ans, sur les 3,4% des patients qui ont présentés avec

une maladie métastatique, 59,6% des cas ont été identifiés radiologiquement et 40,4% présentés cliniquement (**Lee et Soh, 2010**).

### **Les métastases pulmonaires**

Le profil des métastases pulmonaires représentent 40 à 80 % des localisations métastatiques du cancer papillaire et 30 % de celles du cancer folliculaire. Elles surviennent plus fréquemment chez le sujet jeune et sont le site presque exclusif chez l'enfant.

Les métastases pulmonaires peuvent être asymptomatiques, et sont diagnostiquées soit d'emblée sur la scintigraphie réalisée après l'administration de la dose ablative d'iode 131, soit au cours de l'évolution sur un scanner cervicothoracique, La TDM thoracique en coupes fines spiralées précise le nombre, la localisation et la taille des lésions. Cet examen sert de référence pour apprécier l'évolution (**Buffet et al., 2016**). Les métastases pulmonaires sont généralement multiples et bilatérale, et par conséquent il n'y a pas prescription pour une résection.

Les mécanismes moléculaires intervenant, dans la métastase pulmonaire sont les exosomes (Les exosomes sont des microvésicules dérivées des endosomes, contenant différents constituants cellulaires, et sécrétées de façon active par de nombreux types de cellules). La sécrétion des exosomes, le stroma tumoral activé et capturé par les cellules cancéreuses, sont des événements capables d'activer dans celle-ci, une voie de signalisation modifiant leur mobilité et promouvant leur capacité métastatique (**Sappino et al., 1988**). Les exosomes favorisent également la colonisation préférentielle au niveau pulmonaire.

Des analyses protéomiques des exosomes de cellules à fort tropisme pulmonaire, ont montré des profils d'expression des intégrines spécifiques les intégrines  $\alpha 6\beta 4$  et  $\alpha 6\beta 1$  exprimées à la surface des exosomes favorisent l'ancrage des cellules tumorales au niveau du tissu pulmonaire qui exprime une matrice extracellulaire riche en laminine. L'intégrine exosomale entraîne alors une activation de la voie Src dans les cellules hôtes et l'expression de gènes de la famille S100 (exemple S100A4) qui favorisent la métastase pulmonaire (**Hoshino et al., 2015**).

Le traitement des métastases pulmonaires, est basé sur l'administration de l'iode radioactif 131 à une dose de 100 à 200 mCi d'iode 131 ; ce traitement peut être répété à plusieurs reprises avec un intervalle libre de 6 à 12 mois.

Les chances de réponses à l'iode sont meilleures chez les sujets jeunes, avec une tumeur bien différenciée et un volume métastatique faible (**Tuttle et Fagin, 2013**). Des taux de guérison moins importants ont été rapportés par d'autres équipes, en particulier chez les sujets âgés. Le recours à la chirurgie, en cas de métastase volumineuse ou ne fixant pas l'iode radio actif 131 ou les métastases sont complètement résécables.

### **Les Métastases osseuses**

Elles représentent la deuxième localisation la plus fréquente, c'est-à-dire 2,5 à 12,5 % des métastases à distance des CTD. Elles sont plus fréquentes chez le sujet âgé et en cas de cancer folliculaire. Les métastases osseuses surviennent le plus souvent à un âge avancé : l'âge moyen est de 65 ans, avec le sexe féminin est de loin prédominant (**Sellemi et al., 2014**).

Les signes d'appel les plus fréquents, lorsqu'ils sont présents sont : tuméfaction battante, douleurs (la douleur osseuse métastatique est associée à la libération chimique locale de cytokines par les cellules tumorales provoquant une stimulation de nerfs intra-osseux), complications neurologiques (à type de compression médullaire dans le cas de métastases vertébrales) et complications orthopédiques (à type de fracture). Les métastases osseuses peuvent aussi être découvertes fortuitement lors du bilan initial du cancer ou lors de l'évolution (**Ringel, 2011**). Le diagnostic repose sur une radiographie standard, une scintigraphie osseuse, une tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique. La scintigraphie reste l'examen de choix pour détecter de nouvelles métastases osseuses des cancers thyroïdiens.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans les métastases osseuses sont dans le microenvironnement osseux les cellules tumorales sécrétant différents facteurs, tels que la PTHrP (Parathyroid hormon-related peptide), le CTGF (Connective Tis-sue Growth Factor), les interleukines IL-6, IL-11, le TNF-a (Tumor Necrosis Factor a) et MMP1 qui altèrent l'équilibre du remodelage osseux (**Weilbaecher et al., 2011**).

En effet, ces protéines stimulent la libération par les ostéoblastes de RANKL (Receptor Activator of Nuclear kB Ligand) qui favorise la différenciation ostéoclastique et bloque la sécrétion de l'OPG (ostéoprotégérine), antagoniste de RANKL, l'empêchant de réguler cette différenciation.

Ces protéines induisent ainsi la résorption osseuse. Par conséquent, la lyse de la matrice osseuse libère des cytokines (TGF- $\beta$ , BMP, IGF1, PDGF et FGF), qui à leur tour stimulent la sécrétion de PTHrP par les cellules tumorales, conduisant ainsi au cercle vicieux de la métastase osseuse. Différents mécanismes favorisant ce cercle vicieux ont été décrits tels que la régulation de l'expression de Jagged 1 (ligand de Notch) par le TGF- $\beta$ . Jag1 active la signalisation dépendante de Notch dans les ostéoblastes qui sécrètent l'IL6 et activent ainsi la différenciation des ostéoclastes (**Sethi et al., 2011**).

Pour le traitement des métastases osseuses Les outils disponibles sont : le traitement chirurgical palliatif le plus souvent ou curatif si possible ou traitement par l'administration d'iode 131 radioactif à une dose de 100 à 200 mCi espacées de 6 à 12 mois. La radiothérapie externe a peu d'indications dans le traitement des métastases osseuses dans les CTD, très radio-résistants. Elle peut cependant, être proposée pour le traitement de métastases osseuses inopérables, seule ou en complément de l'iode radioactif 131, et dans le traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses.

#### **4. Perspectives moléculaires et thérapies pour les CTD avec métastase à distance**

Les progrès actuels en biologie moléculaires ont amélioré le diagnostic des tumeurs thyroïdiennes, notamment en développant des thérapies pour les CTD.

##### Thérapie épigénétique

Les thérapies épigénétique planifient pour rétablir les modèles normaux de modification de la chromatine via inhibition d'une variété des mécanismes de la machinerie épigénétique Inhibiteurs de l'ADN méthyl-transférase (DNMT) et de l'histone désacétylase (HDAC). Elles sont actuellement considérées, comme les premières thérapies épigénétiques reconnues (**Popovic et Jonathan, 2012**).

Les thérapies épigénétique devraient cibler les deux principaux mécanismes de modifications épigénétiques qui sont l'acétylation et la méthylation de l'ADN contrôlés par la différenciation et la prolifération des cellules anormales ou transformées.



À ce jour, divers traitements épigénétiques font l'objet d'essais expérimentaux pour le traitement de la malignité thyroïdienne. Par exemple depsipeptide, vorinostat (SAHA), l'acide valproïque (VPA) et le panobinostat (LBH589) ciblent une classe de types HDAC ; alors que décitabine et la 5-azacytidine cible DNMT, la décitabine inhibe la croissance des cellules cancéreuses thyroïdiennes différenciées.

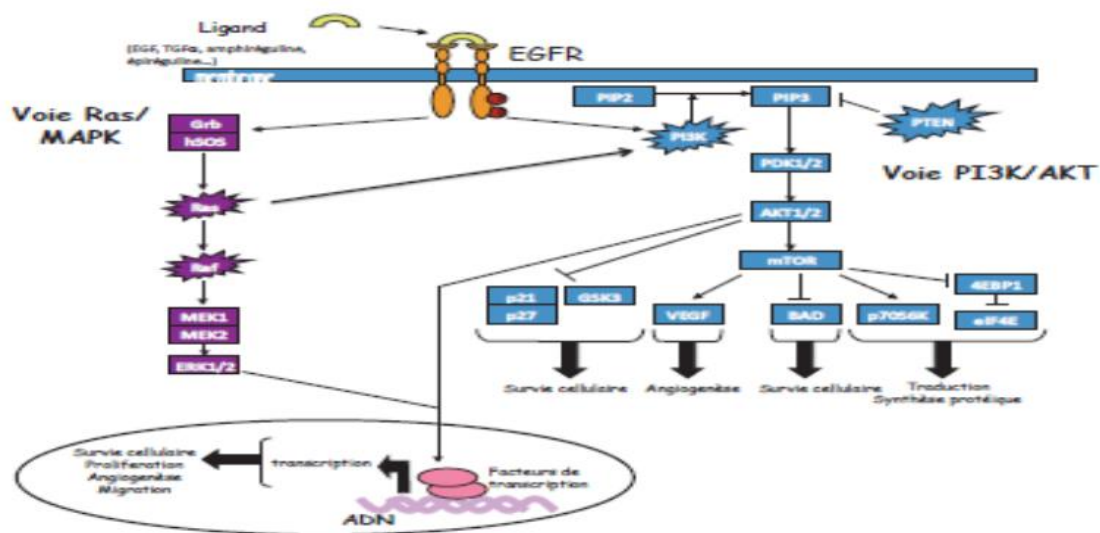
La thérapie avec la décitabine est utilisée pour les patients souffrant de cancer de la thyroïde métastatique qui sont insensibles ou réfractaires à l'iode radioactif (**Ahmed et al., 2020**). Cette nouvelle approche thérapeutique est sans aucun doute promise à un bel avenir. On peut trouver une autre thérapie qui est basée précisément sur l'utilisation des ARNm qui on appelle la thérapie génique par blocage des ARN messagers spécifiques des gènes impliquées dans la tumorigenèse thyroïdiennes où ils agissent directement sur l'ADN en le méthylant.

### Thérapie ciblée

Est une nouvelle approche thérapeutique consiste à vouloir inhiber ou développer un acteur clé ou inhibiteur de la voie tyrosine kinase (ITK). Les voies tyrosine kinase inhibées sont MAPK et PI3K-AKT, situées en aval des anomalies moléculaires connues (**Sherman et al., 2013**). Elles sont responsables de la dédifférenciation thyroïdiens.

Cette stratégie possède plusieurs avantages. D'abord la voie tyrosine kinase est une voie de signalisation intracellulaire qui joue un rôle important dans la régulation de la prolifération, de la survie, de la dédifférenciation et de la migration cellulaire, ainsi que de l'angiogénèse.

La voie MAPK est anormalement activée dans de nombreux cancers. Les mécanismes d'activation de cette voie sont principalement l'activation de récepteurs membranaires tels que l'EGFR, mais aussi la survenue de mutations somatiques, notamment au niveau des proto-oncogènes codant pour la protéine RAS ou la protéine RAF, qui constituent des cibles thérapeutiques potentiellement intéressantes (**Figure1**) (**Astrid et Pierre, 2010**).



**Figure 1 :** Schéma simplifié de la voie MAPK et PI3K-AKT (Astrid et Pierre, 2010).

La thérapie ciblée ou ciblage moléculaire consiste à employer des médicaments ou des inhibiteurs qui ciblent des molécules spécifiques situées à la surface ou à l'intérieur des cellules cancéreuses pour inhiber les cellules en division ( inhibition de la croissance et inhibition de l'invasion , et la propagation des cellules cancéreuses par déclenchement d'apoptose ) généralement la thérapie ou traitement ciblée cause des effets secondaires moins nombreux et moins graves que la chimiothérapie cytotoxique ou la radiothérapie, de par son action de ciblage.

Dans le cancer de la thyroïde la thérapie ciblée concerne les patients atteints par un cancer thyroïdien différencié métastatique réfractaire à l'iode 131. Les patients réfractaires à l'iode 131 dont les lésions ne fixent pas l'iode 131, ou dont certaines lésions seulement fixent l'iode 131, ou dont les lésions progressent malgré une fixation significative de l'iode 131 à leur niveau, même en cas de diminution du taux de Tg. Les maladies réfractaires à l'iode 131 sont des pathologies rares, représentant 4-5 cas/million par an (Rothenberg et al., 2015).

Les cancers porteurs d'une mutation de RAS semblent plus sensibles à ce type d'approche par rapport à ceux mutés pour BRAF ou porteurs d'un réarrangement de RET. Le développement d'inhibiteur encore plus performant pour cibler la voie des MAPK semble être une solution et l'approche d'avenir. Les molécules inhibiteurs qui ciblent la voie MAPK sont nombreux et spécifiques pour chaque molécules intervenant dans cette voie.

D'autres inhibiteurs ont pour cible, l'angiogenèse et RET comme cabozantinib XL184 (inhibiteur tyrosine kinase ; anti VEGFR1, 2 et anti C-MET, RET, C-KIT, FLT3, et Tie 2) (Cui, 2007). Vandétanib (inhibiteur tyrosine kinase bloque le RET, VEGFR et EGFR) (**Carlomagno et al., 2002**) (**Wedge et al., 2002**).

D'autres encore, ciblent angiogenèse et la mutation BRAF comme sorafénib (inhibiteur tyrosine kinase multi-cibles) qui bloque multiples voies impliquées dans la pathogenèse du cancer différencié de la thyroïde ces voies de signalisation comprennent le RAS, BRAF, MEK, des voies de signalisation de ERK indépendantes du ligand RET, VEGF, PDGF et leurs récepteurs et aussi lenvatinib utilisé pour les CTD (**Brose et al., 2014**). Et Sunitinib (SU11248) (inhibiteur tyrosine kinase anti- VEGFR 1 et 2, anti-RET, et RET/PTC type 1 et 3 (**Kim et al., 2015**).

Deux études récentes ont montré la possibilité d'obtenir avec ces molécules un certain degré de prédifférenciation se traduisant par une restauration de la captation de l'iode (**Rothenberg et al., 2015**).

### Immunothérapie

Est une autre approche thérapeutique en cours de développement, (par les inhibiteurs de checkpoint) exemple PD-1 ou PD-L1, qui ont montré une bonne régression dans d'autres tumeurs malignes, sont actuellement à l'étude à un stade avancé des CTD.

Les résultats préliminaires de la phase Ib Étude KEYNOTE-028, portant sur le pembrolizumab (anticorps anti-PD-1) en stade avancé des CTD métastatiques, ont été présentés récemment au congrès annuel 2016 de l'ASCO réunion (**Mehnert et al., 2016**). les 22 patients DTC inscrits, une réponse partielle a été observée dans 9,1% et stable le taux de maladie était de 54,5%.

On peut dire que la thérapie de redifférenciation est une nouvelle approche pour traiter les maladies non avides d'iode est d'augmenter le symporteur d'iodure de sodium.

La découverte récente du symporteur sodium/iodure (NIS) représente une avancée dans la compréhension du métabolisme thyroïdien. Présent sur la membrane basolatérale des thyrocytes, ce transporteur a un rôle essentiel dans la régulation des fonctions thyroïdiennes et plus particulièrement la capacité d'accumuler des iodures. Les perspectives d'application

clinique liées à la modulation de l'activité du symporteur constitueraient une amélioration du diagnostic par imagerie et du traitement des pathologies thyroïdiennes grâce à l'utilisation de radio-isotopes transportés par le NIS (Iode 131, Technétium 99m, Rhénium 188) (**Foglietti et Beaudoux, 2005**).

L'étude des mécanismes de régulation de l'expression et la fonctionnalité du NIS permettra de mieux appréhender la pathogénie des maladies bénignes ou malignes affectant la thyroïde. La relative facilité d'utilisation et la bonne efficacité de l'iode 131 en oncologie associée aux rapides avancées faisant suite à la découverte du symporteur offre de plus un potentiel séduisant pour le traitement par thérapie génique de cancers non thyroïdiens, qui pour l'instant reste encore limité par de nombreux problèmes méthodologiques (**Foglietti et Beaudoux, 2005**).

## **Matériel et méthodes**

## **1. Zone d'étude**

La région d'étude est l'ouest algérien .Elle est limitée géographiquement au nord par la mer méditerranée, à l'ouest par le royaume du Maroc ainsi que par le Sahara occidentale, la Mauritanie et Le Mali, et par la région Est algérien, comprenant plusieurs wilaya dont la wilaya de Tipaza et Djelfa au Nord, et la Wilaya de Gherdaia et Tamnasset au sud.

## **2. Type et population d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective de type analytique. Réalisée au service de médecine nucléaire de CHU de Tlemcen durant une période qui s'étale du 16-02-2020 au 17-05-2020.

Une étude cas/témoin a été réalisée sur une population de 80 patients (Cas = 20, Témoins = 60).

Le recueil des informations a été effectué à partir des dossiers archives du service de Médecine nucléaire du CHU de Tlemcen.

L'étude s'est penché sur des paramètres sociodémographiques, ainsi que les caractéristiques biologiques (Bilan biologiques thyroïdien incluant bilan TSH, Tg, et ACTg), pathologiques et cliniques des patients (Diagnostic ; nombre de nodules ; taille des nodules ; type histologique du cancer ; localisation des métastases à distance).

### **2.1 Population cas**

L'étude comprend 20 patients présentant un cancer thyroïdien différencié avec métastase à distance diagnostiqués entre 2009 et 2019.

#### **2.1.1 Critères d'inclusions**

- Tous les sujets ayant un cancer thyroïdien différencié avec métastase à distance en particulier au niveau pulmonaire et osseuse.
- Tous les sujets traités en irathérapie, et présentant des fixations de l'iode à distance des localisations tumorales primitives.
- Tous les patients diagnostiqués entre 2009-2019, comprenant les deux sexes et tout l'âge.

- Sujets habitants dans différentes régions d'Algérie.

### **2.1.2 Critères d'exclusions**

- Tous sujets atteints de cancer thyroïdien indifférenciés.
- Sujets ayant subi une thyroïdectomie, sans irathérapie.
- Sujets ayant une bonne évolution, sans métastases proximales et distales.

## **2.2 Population témoin**

L'étude comprend 60 patients présentant un cancer thyroïdien différencié sans métastase à distance diagnostiqués entre 2009 et 2019.

### **2.2.1 Critères d'inclusions**

- Sujets de tout l'âge et les deux sexes.
- Sujets ayant un CTD avec métastase ganglionnaire proximales, non traités à l'iode radioactif.
- Les patients diagnostiqués entre 2009 et 2019, originaires de différentes régions d'Algérie.

### **2.2.2 Critères d'exclusions**

- Patients traités par irathérapie.
- Les patients ayant été diagnostiqués avant 2009.

## **3. Recueil des données :**

La source des données s'est fait grâce à un questionnaire clinique, comprenant toutes les informations nécessaires et importantes pour la réalisation de l'étude.

Le recueil des réponses s'est fait grâce aux dossiers médicaux, comprenant l'historique médical, et les informations sociodémographiques des patients.

#### **4. Analyses statistiques :**

- La saisie des données s'est faite sous EXCEL ver. 2010. Les données ont par la suite été traitées avec IBM SPSS Statistics ver. 25.0
- Les résultats sont présentés en valeurs absolues et en pourcentage pour les variables qualitatives et par moyenne  $\pm$ écart types, pour les variables quantitatives.
- Le test de régression logistique binaire, a également été réalisé pour démontrer la significativité de certains éléments comme facteurs de risques potentiels(le seuil de significativité étant fixé à  $P=0,05$ ).



# Résultats

## 1. Les paramètres de la population générale

Notre étude est rétrospective de type descriptif. Les tableaux suivants résument les données descriptives de la population générale et de la population des cas.

### 1.1 Les paramètres anthropométriques

#### 1.1.1 Age du diagnostic

La moyenne d'âge de diagnostic des patients de notre population générale était de 44,34±14,35 ans.

**Tableau 5.** Moyenne et écart type de l'âge au diagnostic.

	Cas (N=20)		Témoin (N=60)		Total		OR	IC 95%	P-value
	Nombre	X± E	Nombre	X± E	Nombre	X± E			
Age diagnostique	20	43.65±1.49	60	44.57±13.7	80	44.34±14.35			
							0.995	[0.96-1.03]	0.804

**Tableau 6.** Les paramètres descriptives qualitatives de la population générale.

	Cas (N=20)		Témoin (N=60)		Total		OR	IC 95%	P-value
	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence			
Sexe									
Femme	17	85%	48	80%	65	81.3%			
Homme	3	15%	12	20%	15	18.8%			
							0.706	[0.17-2.80]	0.621
Consanguinité									
Oui	3	15%	3	5%	6	7.6%			
Non	17	85%	57	95%	73	92.4%			
							3.294	[0.60-17.84]	0.167
Antécédents personnels									
Diabète									
Oui					13	16.3%			
Non					67	83.8%			
							2.167	[0.61-7.61]	0.228
HTA									
Oui					17	21.3%			
Non					63	78.8%			

							0.580	[0.14-2.27]	0.434
Antécédents de la thyroïde									
Oui	1	5%	2	3.3%	3	3.8%			
Non	19	95%	58	96.7%	77	96.3%			
							1.526	[0.13-17.78]	0.736
Autres									
Oui					16	20%			
Non					64	80%			
							1.485	[0.44-4.95]	0.520
Antécédents familiaux									
Antécédents de la thyroïde									
Oui	8	40%			20	25%			
Non	12	60%			60	75%			
							2.667	[0.89-7.97]	0.079
Antécédents des autres cancers									
Oui	2	10%	3	5%	5	6.3%			
Non	18	90%	57	95%	75	93.8%			
							2.111	[0.32-13.64]	0.433
Antécédents de cancer de la thyroïde									
Oui	0	0%	6	10%	6	7.5%			
Non	20	100%	54	90%	74	92.5%			
							0.00	0.000	0.999

### 1.1.2 Sexe

On observe d'après le tableau 6, une dominance du sexe féminine on note 65 femmes (81,3%) par rapport à 15 hommes (18,8%).

### 1.1.3 Consanguinité

Pour la consanguinité est moins important dans notre population d'après le tableau 6 : 6 patients présent la consanguinité avec (7,6%). Par rapport à 73 patients ne présent pas la consanguinité (92,4%).

### 1.1.4 Antécédents personnels

- Diabète : On note 13 patients diabétiques (16,3%), et 67 patients non diabétiques (83,8%).

- HTA : 17 patients sont hypertendus HTA dans notre population générale avec un pourcentage de 21,3% et 63 des patients de population générale ne présentent pas de HTA (78,8%).

-Antécédents de thyroïdite : On observe seulement 3 patients (3,8%) dans la population générale par rapport à 77 patients sans antécédents de pathologies thyroïdiennes (96,3%)

- Autres antécédents personnels : d'autres antécédents sont observés chez 16 patients (20%), contre 64 patients (80%) sans antécédents particulier.

### 1.1.5 Antécédents familiaux

- Antécédent de la thyroïde : on observe dans le tableau 20 patients (25%) présentant des antécédents familiaux de la thyroïde et 60 patients (75%) sans antécédents notables.

- Antécédents des autres cancers : notre population présente seulement 5 patients avec des antécédents familiaux de divers cancers (6,3%), et 75 patients sans antécédents de cancers familiaux (93,8%).

- Antécédents de cancer de la thyroïde : la présence des antécédents de cancer de la thyroïde familiaux est observée chez 6 patients (7,5%) de notre population et 74 des patients (92,5%) de population générale ne présente pas des antécédents familiaux du cancer de la thyroïde.

## 1.2 Les paramètres cliniques

**Tableau 7.** Les paramètres cliniques de la population générale.

Diagnostic	Cas (N=20)		Témoin (N=60)		Total		OR	IC 95%	P-value
	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence			
Nodule	19	95%	45	75%	64	80%			
Douleur osseuse	1	5%	0	0%	1	1.3%			
Fortuite	0	0%	9	15%	9	11.3%			
Signes d'hyperthyroïdies	0	0%	2	3.3%	2	2.5%			
Autres	0	0%	1	1.7%	1	1.3%			
							0.380	[0.11-1.28]	0.119
Nombres de nodules									
1	17	85%	45	75%	62	77.5%			
2	3	15%	13	21.7%	16	20%			
3	0	0%	2	3.3%	2	2.5%			
							0.514	[0.14-1.80]	0.299
Atteinte ganglionnaire									

Oui					33	41.3%			
Non					47	58.8%			
							1.609	[0.58-4.45]	0.361
Taille de nodule									
Inferieure à 10mm					35	43.8%	1.759	[0.36-8.45]	0.481
10<x>20					23	28.8%			0.212
Supérieur à 20mm					22	27.5%	3.304	[0.81-13.44]	0.095
							0.547	[0.27-1.07]	0.079
Type histologique de cancer									
Carcinome papillaire	13	65%	34	56.7%	97	58.8%			
Carcinome vésiculaire	2	10%	7	11.7%	4	11.3%			
Carcinome papillaire dans sa variante vésiculaire	5	25%	19	31.7%	24	30%			
							0.825	[0.46-1.47]	0.518
Carence en iode									
oui	8	40%	23	38.3%	31	38.8%			
non	12	60%	37	61.7%	49	61.3%			
							1.072	[0.38-3.01]	0.895
Evolution									
Favorable	14	70%	60	100%					
Défavorable	6	30%	0	0%					
							0.000	0.000	0.999

### 1.2.1 Diagnostic et mode de découvert du CTD

Dans notre population le mode découverte le plus observée chez 64 patients (80%), est une tuméfaction ou nodule ensuite on observe 9 patients (11,3%) diagnostiqués fortuitement ,suivit par des signes d'hyperthyroïdie qui ont été observés chez 2 patients (2,5%) . D'autres diagnostics ont été posés par la découverte de douleur osseuse et divers autres signes cliniques peu fréquents (1,3%).

### 1.2.2 Nombre des nodules

Le nombre des patients ayant un nodule est de 62 (77,5%) et 16 patients ayant 2 nodules (20%) et on observe 2 patients ayant 3 nodules (2,5%).

### 1.2.3 Atteinte ganglionnaire

Dans notre population le nombre des patients ayant une atteinte ganglionnaire est 33 (41,3%) et 47 (58,8%) patients n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire.

### 1.2.4 Taille de nodule

35 patients (43,8%) ont une taille de nodule inférieur à 10mm et 23 patients (28,8%) ont une taille entre 10 et 20 mm, les 22 autres patients (27,5%), ont une taille supérieure à 20 mm

### 1.2.5 Type histologique du CTD

Le carcinome papillaire est le plus fréquent dans notre population, il a été observé chez 47 patients (58,8%), suivit par le cancer papillaire dans sa variante vésiculaire observé chez 9 patients (11,3%) et enfin le cancer vésiculaire observé chez 24 (30%).

### 1.2.6 Carence en iode

31 patients ont une carence d'iode avec pourcentage de 38,8% et 49 patients n'ont pas de carence avec pourcentage de 61,3%.

### 1.2.7 Evolution

On observe une évolution favorable de 100% population des témoins pour tous les 60 patients et il y a une évolution favorable chez les cas mais juste pour 14 patients (70%), les 30% ont une évolution défavorable.

## 1.3 Les paramètres biologiques

**Tableau 8.** Les paramètres biologiques de la population générale.

	Cas (N=20)			Témoin (N=60)			Total			OR	IC 95%
	Nom bre	Moye nne	Vale urs extrêmes	Nom bre	Fréque nce	VE	Nom bre	Fréque nce	VE		
TS H	20	48.15	0.1-100	60	69.90	24.88-100	80	62.31	0.1-100		
										0.959	[0.93-0.98]
T G	20	1018.19	0.210-9920	60	15.69	0.17-123.82	80	273.09			

									0.17-9920	1.023	[1.00-1.04]
--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------	-------	-------------

	Cas			Témoïn			OR	IC 95%	P-value
ACT	Nombre	positive	négative	Nombre	Positive	négative	1.00	[0.99-1.00]	0.545
	20	2	18	60	7	53			

### 1.3.1 Bilans thyroïdiens TSH/TG/ACT

- Le taux moyen de TSH était de 62,31  $\mu$ UI/ml avec des extrêmes entre 0,1 et 100  $\mu$ UI/ml.
- Le taux moyen de thyroglobuline (TG) était de 273,09 ng/ml avec des extrêmes entre 0,17 et 9920 ng/ml.
- Les anticorps anti-thyroglobulines (ACT) étaient présents chez 9 patients et absents chez 71 patients.

### 1.4 Les paramètres sociodémographiques

**Tableau 9.** Les paramètres sociodémographiques de la population générale.

	Cas (N=20)		Témoïn (N=60)		Total		OR	IC 95%	P-value
Situation familiale	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence			
Célibataire	5	25%	9	15%	14	17.5%			
Marié	15	75%	48	80%	63	78.8%			
Veuve	0	0%	3	5%	3	3.8%			
							0.472	[0.15-1.45]	0.191
Niveau d'instruction									
Analphabète	2	10%	3	5%					0.576
Primaire	6	30%	14	23.3%			2	[0.18-22.05]	0.571
Moyen	2	10%	17	28.3%			1.286	[0.19-8.29]	0.792
Secondaire	8	40%	20	33.3%			0.353	[0.04-3.09]	0.347

Universitaire	2	10%	6	10%			1.2	[0.19 -7.24]	0.84 2
Type d'habitat									
Individuel	1	5%	7	11.7%	8	10%			
Collectif	19	95%	53	88.3%	72	90%			
Nombre d'enfants							2.50 9	[0.28 - 21.75]	0.40 4
0	8	40%	26	43.3%	34	42.5%			
1	3	15%	4	6.7%	7	8.8%			
2	0	0%	3	5%	3	3.8%			
3	1	5%	11	18.3%	12	15%			
4	5	25%	8	13.3%	13	16.3%			
5	0	0%	5	8.3%	5	6.3%			
6	1	5%	0	0%	1	1.3%			
7	1	5%	3	5%	4	5%			
9	1	5%	0	0%	1	1.3%			
Région d'habitat							1.07 4	[0.86 -1.33]	0.51 6
Régions cotières	3	15%	17	28.3%	20	25%			
Régions intérieures	11	55%	36	60%	47	58.8%			
Régions hautes plateaux	4	20%	6	10%	10	12.5%			
Régions sahariens	2	10%	1	1.7%	3	3.8%			
							2.12 6	[1.03 -4.36]	0.04 0

#### 1.4.1 Situation familiale

On note 63 patients mariés avec un pourcentage de 78,8%, suivit par 14 patients célibataires (17,5%), et enfin 3 patientes veuves (3,8%).

#### 1.4.2 Niveau d'instruction

Le niveau le plus remarquable chez les cas et les témoins c'est le niveau secondaire à 40% pour les cas et 33,3% chez les témoins, ensuite le niveau primaire pour les cas à 30% et niveau moyen pour les témoins à 28,3% puis le niveau universitaire représente les 10% enfin le niveau analphabète représente les 10% chez les cas et 5% chez les témoins.



### 1.4.3 Type d'habitat

Le type d'habitat le plus fréquent dans la population est collectif trouvé chez 72 patients à 90% par rapport le type individuel est observé chez 8 patients (10%).

### 1.4.4 Nombre d'enfant

Les patients sans enfants représentent la catégorie la plus fréquente cette catégorie est de 34 patients (42,5%) ensuite catégorie des patients avec 4 enfants observé chez 13 patients (16,3%) 7 patients (8,8%) ont 1 enfants, la catégorie la moins observée c'est les patients avec 6 et 9 et 2 et 7 et 5 enfants.

### 1.4.5 Régions d'habitat

On observe dans le tableau 9 la majorité des patients touchés par le CTD dans la population générale 47 (58,8%) sont positionnés dans les régions intérieures et ensuite il y a les régions côtières avec 20 patients (25%), les régions des hautes plateaux (12,5%) et sahariennes (3,8%).

## 2. Les paramètres spécifiques de la population des cas

### 2.1 Les paramètres cliniques

**Tableau 10.** Les paramètres cliniques de la population des cas.

	Nombre	Fréquence
Type histologique de cancer		
Carcinome papillaire	13	65%
Carcinome vésiculaire	2	10%
Carcinome papillaire dans sa variante vésiculaire	5	25%
Carence en iode		
Oui	8	40%
Non	12	60%
Fixation après l'ira thérapie		
Loge thyroïdienne		
Oui	20	100%
Osseuse		
Oui	10	50%
Non	10	50%
Pulmonaire		
Oui	14	70%

Non	6	30%
Autres		
Oui	3	15%
Non	17	85%
Localisation des métastases à distance		
Osseuse		
Oui	10	50%
Non	10	50%
Pulmonaire		
Oui	14	70%
Non	6	30%
Site de localisation des métastases osseuses		
Thorax		
Oui	3	15%
Non	17	85%
Bassin		
Oui	4	20%
Non	16	80%
Rachis		
Oui	3	15%
Non	17	85%
Crane		
Oui	1	5%
Non	19	95%
Evolution		
Favorable	14	70%
Défavorable	6	30%

### 2.1.1 Type histologique

La répartition des types histologiques, chez les cas est dominé par le cancer papillaire chez 13 patients, suivit pas le carcinome papillaire dans sa variante vésiculaire (25%) et enfin le carcinome vésiculaire.

### 2.1.2 Carence en iode

On note une majorité de patients non carencé en iode (60%) contre 40% de patients ayant souffert de carence en iode.

### 2.1.3 Fixation après l'irathérapie

Les fixations retrouvées chez nos patients sont au niveau de loge thyroïdienne, fixations osseuses, et pulmonaires.

La fixation au niveau de loge thyroïdien est observée chez tous les patients (100%), la fixation osseuse chez 50% des patients, et la fixation pulmonaire chez 70% des patients. 15% des patients ont d'autres fixations plus rares.

#### 2.1.4 Localisation des métastases à distance

On observe des localisations osseuses, pulmonaires. Les localisations pulmonaires représentent les 70%, et localisations osseuses représentent les 50%.

#### 2.1.5 Localisation des métastases osseuses

Les localisations observées chez nos patients sont au niveau du bassin, thorax, rachis et le crane. La localisation plus observée se situe au niveau du bassin, et représente 20%, ensuite le thorax et rachis représentent les 15% et enfin la crane représente les 5%.

#### 2.1.6 Evolution

Le nombre des patients ont une évolution favorable est 14 patients et représentent les 70% alors que les patients ont une évolution défavorable sont 6 patients et représentent les 30%.

### 2.2 Les paramètres biologiques

#### 2.2.1 Bilans thyroïdiens TSH/TG/ACT

**Tableau 11 a** .Les caractéristiques biologiques (TG- TSH) de la population des cas.

	Nombre	Moyenne	Valeurs extrêmes
TSH	20	48.15	0.1-100
TG	20	1018.19	0.21-9920

**Tableau 11 b**. Les caractéristiques biologiques (ACT) de la population des cas.

	Nombre	Positive	Négative
ACT	20	2	18

- Le taux moyen de TSH était de 48,15  $\mu$ UI/ml avec des extrêmes entre 0,1 et 100  $\mu$ UI/ml.
- Le taux moyen de thyroglobuline (TG) était de 1018,19 ng/ml avec des extrêmes entre 0,21 et 9920 ng/ml.
- Les anticorps anti-thyroglobulines (ACT) étaient présents chez 2 patients et absents chez 18 patients.

## **Discussion**

Dans notre population le moyen d'âge de diagnostic était de 43.65 ans ( $\pm 16.49$ ). Ces valeurs restent inférieures à d'autres études, puisque on note une moyenne de 54.7ans ( $\pm 19.5$ ) dans une étude faite en 2017 (**Hirsch et al., 2017**), et de 62.1ans ( $\pm 14.3$ ) dans une seconde étude plus récente (**Slook et al., 2018**).

Dans notre étude on trouve il y a une dominance du sexe féminin de 85%. Ceci rejoint les valeurs retrouvés, puisqu'on remarque une prédominance féminine peut inférieurs à nos résultats 69 à 79% selon les séries (**Harach et Williams, 1995**). Il est à noter que la fréquence de ce carcinome a augmenté ces 20 dernières années dans le monde, mais aussi en Afrique, avec une nette prédominance féminine (**Larwanou et al., 2019**).

Les caractéristiques sociodémographiques de notre population ont montré que le niveau d'analphabétisme atteignait 10% chez la population générale, 30% d'entre eux, ont un niveau scolaire primaire, 40% un niveau secondaire, et 10% ont un niveau universitaire. Par rapport à l'étude malienne évoquée précédemment, où 36% de la population est analphabète et 36% ont un niveau secondaire et universitaire (**Iribarren et al., 2001**).

Le statut matrimonial est un facteur sociodémographique important, puisque on note dans notre population que 75% des patients sont mariés. Une récente étude faite en Algérie, a également démontré que les dysfonctionnements thyroïdiens étaient souvent présents chez les patients mariés (**Adjabi, 2018**).

Notre étude montre que 40% des patients n'ont pas d'enfants, contre 60% dont le nombre varie entre 1 et 9 enfants. Une étude faite en 2009, avait démontré que le risque de cancer thyroïdien pouvait augmenter avec le nombre de grossesse (**Brindel et al., 2009**).

D'après notre étude la majorité des patients vivent dans les régions intérieures 55%, suivit par la région des hauts plateaux 20%, 15% dans les régions côtières, et enfin 10% dans les régions sahariennes.

La consanguinité concerne quant à elle, 15% de notre population, ce qui reste inférieur aux résultats retrouvés dans une étude qui a été effectuée dans la région d'Oulhaça (extrême ouest Algérien) où l'on retrouve un taux de consanguinité supérieure à notre résultat (36,07%) (**Sidi-Yakhlef et Metri, 2013**).

Cependant d'après une étude faite par la FOREM\* en 2007, la Wilaya d'Oran, bénéficie du taux de consanguinité le plus bas du pays (18%) contrairement à la wilaya de Tébessa dans l'extrême est du Pays.

Les antécédents personnels des pathologies thyroïdiennes est peu observable dans notre population( 5%) , ceci rejoint les résultats d'une étude faite par Somai et son équipe en 2016 , (présence de goitre multi nodulaire chez 86 cas parmi 219 patients et s de dysthyroidie chez 2 cas) Mais, ces résultats contredisent d'autres études, où la présence d'un goitre ou de nodules thyroïdiens, est très fortement associée au risque de cancer thyroïdien (avec des risques relatifs souvent très supérieurs à 5) (**Franceschi et al., 1999**).

Les antécédents des pathologies thyroïdiennes familiales dans notre population sont moins importants, et sont présents chez 40% des patients. Ceci est également retrouvé dans une étude marocaine mais moins fréquemment (14,13 %) (**Larwanou et al., 2019**).Et dans l'étude de SOMAI (15%) (**Somai et al., 2016**).

Les antécédents familiaux de cancer thyroïdien, sont présents chez seulement 7,5% de notre population. Cette prédisposition familiale est retrouvée dans 3 à 5 % des patients atteints de cancer de la thyroïde, dans d'autres études (**Broquèer et al., 2002**).

La fréquence des autres cancers familiaux est elle aussi peu fréquente ( 10% de la population générale) ,contrairement à d'autres études qui montrent que le risque du cancer du sein est augmenté chez les patients atteintes d'un cancer de la thyroïde et inversement le risque du cancer de la thyroïde accru chez les patients atteintes d'un cancer du sein, et d'autres associations ont été notés entre le cancer thyroïdien et les leucémies, cancer du rein, du cerveau, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens (**Mekouar, 2002**).

La circonstance de découverte la plus courante dans la présente étude, est l'apparition d'un nodule (une masse cervicale) puisqu'elle représente (95%). On ne note aucune différence significative entre les cas et les témoins, pour ce facteur.

Le nodule thyroïdien est la principale circonstance de découverte des tumeurs différenciées de la thyroïde et plusieurs études montrent ça, notamment une étude réalisée au Maroc, où les

circonstances de découvertes par un nodule, représentent 15,8 % à 17,1% des cas (**Larwanou et al., 2019**).

Une étude française rapporte également des données similaires, et montre que la découverte du carcinome thyroïdien, a été faite sur 22 goitres multinodulaires (**Prades et al., 2013**).

Dans une étude tunisienne, on retrouve le nodule thyroïdien comme motif de consultation, le plus fréquent chez 92,2% (**Achour et al., 2016**).

Le nombre de nodules quant à lui, varie entre 1 à 2 chez nos patients mais la plupart des patients sont uni nodulaire à 85%.

Le goitre multi nodulaire était longtemps considéré « bénin » par rapport au nodule solitaire cette notion a été révisée par plusieurs auteurs qui trouvent plutôt que le risque de malignité serait identique pour les deux groupes (**Mighri et al., 2007**). L'incidence du cancer est largement plus élevée dans le goitre nodulaire solitaire, plutôt que le goitre multi nodulaire.

Les résultats de CANNONI montrent que la majorité de nodules sont uniques (69,23%)(**Cannoni et al., 1995**).

On remarque également, que dans les zones d'endémie goitreuse comme le Mali la thyroïde est le plus souvent le siège d'un goitre multi nodulaire (**Rhaly, 1992**). D'autres études montrent que le nombre des nodules multi nodulaires sont deux fois plus grande par rapport au nombre des nodules uniques (**Bouklikha et Sefiane, 2014**).

Le type histologique du CTD le plus fréquent dans notre étude est le cancer papillaire dans les 65% mais on trouve aussi le cancer papillaire dans sa variante vésiculaire chez 25% et cancer vésiculaire chez 10%.

Plusieurs études rapportent des données similaires aux nôtres en termes de prédominance du cancer papillaire par rapport aux autres CTD. Notamment une étude tunisienne, qui montre la présence du carcinome papillaire dans les 72% des cas (**Jardak et al., 2020**). Une étude marocaine a été réalisé à Rabat démontre également des résultats similaires, où le carcinome papillaire est majoritaire (63.15%) (**Biyi et al., 2004**).

Le carcinome papillaire dans sa variante vésiculaire était quant à lui, présent à 40,91%, dans une seconde étude marocaine (**Anajar et al., 2017**).



La plupart des patients de notre étude ne présentent aucune carence en iode à 60%.

Les cancers vésiculaires sont plus fréquents en cas de carence en iode, (**Leenhardt et Grosclaude, 2011**). Mais à contrario, on note cependant qu'une supplémentation en iode, peut favoriser l'apparition des cancers papillaires (**Leenhardt et al., 2005**).

Dans notre étude, on retrouve des fixations ; d'iode radioactif ; osseuses, pulmonaires et au niveau du loge thyroïdien, pour les courantes.

L'étude d'ANAJAR montre qu'après une scintigraphie du corps entier, des fixations au niveau cervical ont été détectés, mais également des reliquats thyroïdiens et pulmonaires chez 18,18% de la population (**Anajar et al., 2017**).

Les localisations des métastases à distance les plus marqués dans notre étude sont les métastases pulmonaires observés chez 70% des cas, ainsi que des métastases osseuses observés chez 50% d'entre eux.

Nos résultats rejoignent ceux de LARWANOU, où les localisations métastatiques les plus récurrentes sont les métastases osseuses (40%), ainsi que les métastases pulmonaires (31,4%)(**Larwanou et al., 2019**).

Les résultats de l'étude de BIYI se rapproche de notre étude. Cette dernière a montré que parmi 19 patients ayant des métastases à distances, 17 d'entre eux ont des localisations pulmonaires soit 56,6% et seulement 2 patients ont des localisations osseuses soit 6,6% (**Biyi et al., 2004**).

Tout comme l'étude de HIRSCH où les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes chez 85,6% des patients, et les métastases osseuses chez 39,9% (**Hirsch et al., 2017**).

Une autre étude faite en Argentine a également montré que les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes à 75%, les métastases osseuses étaient également présentes dans 44,4% (**Zunino et al., 2019**). On note aussi, d'après une étude Américaine que les métastases pulmonaires sont les plus observés chez 85% de la population, les des métastases osseuses étaient quant à elles présentes chez 56% (**Shobab et al., 2019**).

Les localisations des métastases osseuses distantes, retrouvées dans notre population sont le bassin (20%), le thorax, le rachis (15%) et enfin la crane (5%).

Nos résultats diffèrent d'une étude récente, où la colonne vertébrale (46,9%), suivit par le bassin (37,5%), et enfin les côtes (21,9%), étaient les sites les plus touchés (**Slook et al., 2018**).

L'étude de LARWANOU montre quant à elle, que les localisations osseuses les plus retrouvées sont : le rachis 10%, humérus 5,7%, sternum et fémur 2,9%, cote tibia et l'os coxal 1,4% (**Larwanou et al., 2019**).

D'après une étude Américaine, réalisée dans l'état de New York, on remarque que parmi les 616 patients ayant des métastases osseuses, les sites les plus courants sont la colonne vertébrale (34,6%), bassin (25,5%), et enfin sternum et cotes « thorax » (18,3%) (**Osorio et al., 2017**).

L'évolution des patients avec métastases ; dans notre étude, est majoritairement favorable chez 70%. Nos résultats sont similaires à l'étude de LARWANOU où les 10% des patients sont guéris et 4.3% sont orientés vers la thérapie ciblée (**Larwanou et al., 2019**).

Dans notre étude les bilans biologiques réalisés, après stimulation (par la TSH) endogène (par défébrination) pour certains et exogène (sous thyrogen) pour d'autres, avaient permis de trouver un taux moyen de thyroglobuline (TG) de 1018,19 ng/ml avec des extrêmes entre 0,21 et 9920 ng/ml. On note d'après l'étude de LARWANOU que le taux moyen de TG est inférieur à nos résultats (612,41 ng/ml) avec des extrêmes supérieurs à nos résultats de 0 à 14525 ng/ml. Les anticorps anti-thyroglobulines (ACT) sont présents chez 2 patients par rapport à l'étude de LARWANOU, où les ACT sont présents chez 6 patients parmi 70 patients (**Larwanou et al., 2019**).

Lorsqu'on a fait une comparaison entre population générale et population des cas en termes des caractéristiques anthropométriques, clinique et biologiques, on remarque que, l'âge de diagnostic se rapproche, le sexe féminin est dominant dans les deux populations et la consanguinité reste faible dans les deux populations. Pour les antécédents personnels et familiaux, on trouve que les pathologies thyroïdiennes sont rencontrées chez les deux populations mais les pathologies thyroïdiennes familiales sont peu fréquentes chez les cas. Il a la présence des cancers généraux familiaux dans les deux populations. Mais le cancer thyroïdien familial n'est pas particulièrement observé chez les cas.

## **Conclusion et perspectives**

Le cancer différencié de la thyroïde est le plus souvent un cancer à croissance lente avec un pronostic favorable. Cependant la présence des métastases bien que rare, aggrave le pronostic.

De ce fait, il sera intéressant de prescrire un bilan d'extension, en début de diagnostic, pour les tumeurs présentant des signes d'agressivité péjoratifs.

La prise en charge des carcinomes à métastases, bénéficient d'une prise en charge pluridisciplinaire, et font l'objet de recommandations régulièrement mises à jour ; les principes de traitement sont identiques quel que soit la localisation métastatique ; le traitement chirurgical, l'irathérapie , l'hormonothérapie et la radiothérapie externe.

Certains cas présentant des signes de résistances aux thérapies classiques, peuvent bénéficier des nouvelles thérapies ciblées inhibant les voies de signalisation intracellulaires (la voie tyrosine kinase « MAP et PI3-AKT ») et qui sont porteuses d'espoir pour ces malades.

Le défi de ces prochaines années est de démontrer un bénéfice aussi bien en termes de survie que de qualité de vie, et de préciser la place de ces différentes molécules ainsi que de déterminer et de réduire leurs effets secondaires.

## **Références bibliographiques**

Achour, I., Trabelsi, J., Hammami, B., Ayadi, S., Hamza, F., Chakroun, A., Guerhazi, F., & Ghorbel, A. (2016). Facteurs Pronostiques des carcinomes différenciés de la thyroïde.

Adjabi, N. (2018). Etude des facteurs de risque environnementaux sur les dysfonctionnements thyroïdiens. Thèse de doctorat en biologie animale environnementale. Université Badji Mokhtar Annaba.

Ahmed, A. A., Elmujtba, M., & Essa, A. (2020). Potential of epigenetic events in human thyroid cancer. *Cancer Genetics*, 239(2019), 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2019.08.006>

Alvarez-Nuñez, F., Bussaglia, E., Mauricio, D., Ybarra, J., Vilar, M., Lerma, E., De Leiva, A., & Matias-Guiu, X. (2006). PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas. *Thyroid*, 16(1), 17–23. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.17>

Anajar, S., Tatari, M., Lakhbal, A., Abada, R., Rouadi, S., Roubal, M., & Mahtar, M. (2017). Le cancer différencié de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent : à propos de 22 cas. *Pan African Medical Journal*. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.71.11401>

Astrid, L., & Laurent-Puig, P. (2010). La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro dig. Vol. 2* N°1- 38-42. <https://doi.org/10.4267/2042/30747>

Bernier, M. O., Leenhardt, L., Hoang, C., Aurengo, A., Mary, J. Y., Menegaux, F., Enkaoua, E., Turpin, G., Chiras, J., Saillant, G., & Hejblum, G. (2001). Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(4), 1568–1573. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7390>

Biyi, A., Doudouh, A., Zekri, A., Caoui, M., & Benrais, N. (2004). ONCOLOGIE L'iode 131 dans le traitement des métastases des cancers différenciés de la thyroïde. 600–604. <https://doi.org/10.1007/s10269-005-0138-8>

Bosetti, C., Kolonel, L., Negri, E., Ron, E., Franceschi, S., Maso, L. D., Galanti, R., Mark, S. D., Preston-martin, S., Mctiernan, A., Land, C., & Jin, F. (2001). A pooled analysis of case ± control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption.

Bouklikha, C., & Sefiane, D. (2014). Cancer de la thyroïde. Mémoire de doctorat en médecine. Université Aboubaker Belkaid Tlemcen.

Brindel, P., Doyon, F., Rachedi, F., Boissin, J.L., Sebbag, J., & Shan, L. (2009). Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French polynesia : a case-control study. *Cancer causes control*. 20 :581-90.

Broquère, S., Tenenbaum, F., & Toublanc, J.E. (2002). Prise en charge d'un nodule thyroïdien de l'enfant. *Med ther Endocrinol reprod*.

Brose, M. S., Nutting, C. M., Jarzab, B., Elisei, R., Siena, S., Bastholt, L., Fouchardiere, C. De, & Anticancéreux, C. (2014). Sorafenib in radioactive iodine-refractory , locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer : a randomised , double-blind , phase 3 trial. *6736(14)*, 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)

C. Buffet a, F. Tissier b, F. Ménégaux c, C. Tresallet c, C. Ghander a, C. Lepoutre a, L. Dupasquier-Fédiaevsky a, E. Le Marois a, A. Rouxel a, S. Vignot d, J.-M. Simon e, M. Leban f, L. Chérié-Challine g, L. L. a. (2016). *Cancers de la thyroïde*. EMC Endocrinologie-Nutrition, 13(16), 1–27.

Cannoni, M., & Demard, F. (1995). *Les nodules thyroïdiens : du diagnostic à la chirurgie*. Société française d'oto-rhino- laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris, 302 p.

Carlomagno, F., Vitagliano, D., Guida, T., Carlomagno, F., Vitagliano, D., Guida, T., Ciardiello, F., Tortora, G., Vecchio, G., Ryan, A. J., Fontanini, G., Fusco, A., & Santoro, M. (2002). ZD6474, an Orally Available Inhibitor of KDR Tyrosine Kinase Activity , Efficiently Blocks Oncogenic RET Kinases ZD6474 , an Orally Available Inhibitor of KDR Tyrosine Kinase Activity , Efficiently. 7284–7290

Catalano, M. G., Fortunati, N., & Boccuzzi, G. (2012). Epigenetics modifications and therapeutic prospects in human thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 3(MAR), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00040>

Chabre, D. O. (2003). *Cancers de la thyroïde*. 1–8.

Chien, W., & Koeffler, H. P. (2012). *Molecular Biology of Thyroid Cancer*. In G. D. Braunstein (Ed.), *Thyroid Cancer* (pp. 35–43). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0875-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0875-8_2)

Cui, J. J. (2007). Inhibitors targeting hepatocyte growth factor receptor and their. 1035–1046.

Davies, L., & Welch, H. G. (2015). In the United States, 1973-2002. 295(18).

De Lellis, R.A., Lloyd, R.V., & Heitz, P.U. (2004). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon .France: IARC Press

De Vathaire, F., Hardiman, C., Shamsaldin, A., Campbell, S., Grimaud, E., Hawkins, M., Raquin, M., Oberlin, O., Diallo, I., Zucker, J. M., Panis, X., Lagrange, J. L., Daly-Schveitzer, N., Lemerle, J., Chavaudra, J., Schlumberger, M., & Bonaïti, C. (1999). Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Archives of Internal Medicine*, 159(22), 2713–2719. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.22.2713>

Elisei, R., Shiohara, M., Koeffler, H. P., & Fagin, J. A. (1998). Genetic and epigenetic alterations of the cyclin-dependent kinase inhibitors p15(INK4b) and p16(INK4a) in human thyroid carcinoma cell lines and primary thyroid carcinomas. *Cancer*, 83(10), 2185–2193. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981115\)83:10<2185::AID-CNCR18>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981115)83:10<2185::AID-CNCR18>3.0.CO;2-4)

Expression, A. N., Garcia-rostan, G., Camp, R. L., Herrero, A., Carcangiu, M. L., Rimm, D.L., & Tallini, G. (2001).  $\beta$ -Catenin Dysregulation in Thyroid Neoplasms. *The American Journal of Pathology*, 158(3), 987–996. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64045-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64045-X)

Foglietti, M., & Beaudeau, J. (2005). Le symporteur sodium / iodure : données récentes et perspectives thérapeutiques Sodium / iodide symporter : physiopathological aspects and therapeutic perspectives. 53, 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.06.003>

Franceschi, S., Preston-Martin, S., Dal Maso, L., Negri, E., La Vecchia, C., Mack, W. J., McTiernan, A., Kolonel, L., Mark, S. D., Mabuchi, K., Jin, F., Wingren, G., Galanti, R., Hallquist, A., Glatte, E., Lund, E., Levi, F., Linos, D., & Ron, E. (1999). A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes & Control* : CCC, 10(6), 583–595. <https://doi.org/10.1023/a:1008907227706>

Frisk, T., Foukakis, T., Dwight, T., Lundberg, J., & Ho, A. (2002). Silencing of the PTEN Tumor-Suppressor Gene in Anaplastic Thyroid Cancer. 80(February), 74–80. <https://doi.org/10.1002/gcc.10098>



Fukushima, T., Suzuki, S., Mashiko, M., Ohtake, T., Endo, Y., Takebayashi, Y., Sekikawa, K., Hagiwara, K., & Takenoshita, S. (2003). SHORT REPORTS BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. 6455–6457. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206739>

Ghfir, I., Çaoui, M., & Raïs, N. Ben. (2005). De Localisations Inhabituelles. 1145–1146.

Graff, J. R., Greenberg, V. E., Herman, J. G., Westra, W. H., Boghaert, E. R., Ain, K. B., Saji, M., Zeiger, M. A., Zimmer, S. G., & Baylin, S. B. (1998). Distinct patterns of E-cadherin CpG island methylation in papillary, follicular, hurthle's cell, and poorly differentiated human thyroid carcinoma. *Cancer Research*, 58(10), 2063–2066.

Groot, J. W. B. De, Links, T. P., Plukker, J. T. M., Lips, C. J. M., & Hofstra, R. M. W. (2006). RET as a Diagnostic and Therapeutic Target in Sporadic and Hereditary Endocrine Tumors. 27(5), 535–560. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0017>

Guan, H., Ji, M., Hou, P., Liu, Z., Wang, C., Shan, Z., Teng, W., & Xing, M. M. (2008). Hypermethylation of the DNA mismatch repair gene hMLH1 and its association with lymph node metastasis and T1799A BRAF mutation in patients with papillary thyroid cancer. *Cancer*, 113(2), 247–255. <https://doi.org/10.1002/cncr.23548>

Harach, H. R., & Williams, E. D. (1995). Childhood thyroid cancer in England and Wales. *March*, 1–7.

Hirsch, D., Levy, S., Tsvetov, G., Gorstein, A., Shraga, I.S., Akirov, A., Robenshtok, E., Shimon, I., & Benbassat, C. (2017). Long term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases. *Endocrine practice Rapid Electronic Article in Press*. <https://doi.org/10.4158/EP171924.OR>

Hofman, P. (2011). Apport de la biologie moléculaire en pathologie thyroïdienne. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2011(428), 49–56. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(11\)70861-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(11)70861-9)

Hoque, M. O., Rosenbaum, E., Westra, W. H., Xing, M., Ladenson, P., Zeiger, M. A., Sidransky, D., & Umbricht, C. B. (2005). Quantitative assessment of promoter methylation profiles in thyroid neoplasms. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(7), 4011–4018. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0313>

Hoshino, A., Costa-Silva, B., Shen, T.L., Rodrigues, G., Hashimoto, A., & Tesic Mark, M. (2015). Tumour exosome integrins determine organo tropic metastasis. *Nature* 527(7578): 329–335. <https://doi:10.1038/nature15756>

Hu, S., Liu, D., Tufano, R. P., Carson, K. A., Rosenbaum, E., Cohen, Y., Holt, E. H., Kiseljak-vassiliades, K., Rhoden, K. J., Tolaney, S., Condouris, S., Tallini, G., Westra, W. H., Umbricht, C. B., Zeiger, M. A., Califano, J. A., Vasko, V., & Xing, M. (2006). Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *2329(April)*, 2322–2329. <https://doi.org/10.1002/ijc.22110>

International, T., Epidemiology, C., Mitro, S. D., Rozek, L. S., Vatanasapt, P., Suwanrungruang, K., Chitapanarux, I., Srisukho, S., Sriplung, H., & Meza, R. (2016). Iodine deficiency and thyroid cancer trends in three regions of. *Cancer Epidemiology*, 43, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.002>

Iribarren, C., & Haselkom, T. (2001). Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco bay area population. *INT J cancer* 93(5) : 745-750.

Jardak, I., Nouri, H., Amouri, W., Hamza, F., Maaloul, M., Charfeddine, S., Chtourou, K., & Guermazi, F. (2020). Place de l'irathérapie dans la prise en charge du cancer différencié localement avancé de la thyroïde : à propos de 22 cas TEP / TDM au 18F-FDG dans la suspicion Traitement des hyperthyroïdies par l'iode 131 : bilan d'activité nucléaire de l'hôpital général de Grand Yoff de Dakar. *Medecine Nucleaire*, 44(2), 130. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2020.01.074>

Kim, D. W., Jo, Y. S., Jung, H. S., Chung, H. K., Song, J. H., Park, K. C., Park, S. H., Hwang, J. H., Rha, S. Y., Kweon, G. R., Lee, S., & Jo, K. (2015). Thyroid Oncogenic RET / Papillary Thyroid. *91(August)*, 4070–4076. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2845>

Kondo, T., Nakazawa, T., Ma, D., Niu, D., Mochizuki, K., Kawasaki, T., Nakamura, N., Yamane, T., Kobayashi, M., & Katoh, R. (2009). Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. *Laboratory Investigation*, 89(7), 791–799. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.50>

Larwanou, M. M., Houda, S., Ouahabi, H. El, & Alaoui, N. I. (2019). ScienceDirect ´ de la thyroi ´ tastatique a ´ propos de 70 cas : ´ de me Cancer diffe impact des nouvelles

recommandations de 2017 Differentiated metastatic thyroid cancer in 70 cases. 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2019.08.002>

Leboulleux, S., Déandreis, D., Lumbroso, J., Baudin, E., & Schlumberger, M. (2014). Cancers de la thyroïde et traitement par iode 131 Thyroid cancer and administration of radioactive iodine. *Medecine Nucleaire*, 38(3), 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2014.03.132>

Leclère, J., Orgiazzi, J., Rousset, B., Schlienger, J.L., & Wémeau, J.L. (2001). *La thyroïde : des concepts à la pratique clinique*. Elsevier Masson SAS.

Lee, J., & Soh, E. Y. (2010). Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis: Clinical outcomes and prognostic factors. *Annals of Surgery*, 251(1), 114–119. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b7faf6>

Leenhardt, L., & Grosclaude, P. (2011). Épidémiologie Des Cancers Thyroïdiens Dans Le Monde. *Annales d'Endocrinologie*, 72(2), 136–148. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2011.03.025>

Leenhardt, L., Ménégaux, F., Franc, B., Hoang, C., Salem, S., Bernier, M. O., Dupasquier-Fédiaevsky, L., Le Marois, E., Rouxel, A., Chigot, J. P., Chérié-Challine, L., & Aurengo, A. (2005). Thyroid cancer. *EMC - Endocrinologie*, 2(1), 1–38. <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2004.10.003>

Lewis, B. P., Burge, C. B., & Bartel, D. P. (2005). Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*, 120(1), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.035>

Lundell, M., Mattsson, A., Hakulinen, T., & Holm, L.-E. (1996). Breast Cancer after Radiotherapy for Skin Hemangioma in Infancy. *Radiation Research*, 145(2), 225. <https://doi.org/10.2307/3579178>

Mehnert, J. M., Varga, A., Brose, M., Aggarwal, R. R., Lin, C.-C., Prawira, A., de Braud, F., Tamura, K., Doi, T., Piha-Paul, S. A., Gilbert, J., Saraf, S., Thanigaimani, P., Cheng, J. D., & Keam, B. (2016). Pembrolizumab for advanced papillary or follicular thyroid cancer: preliminary results from the phase 1b KEYNOTE-028 study. *Journal of Clinical Oncology*, 34(15\_suppl), 6091–6091. [https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15\\_suppl.6091](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.6091)

Mekouar, F. (2002). Cancers différenciés de la thyroïde à propos de 12 cas. Thèse de médecine, Rabat.

Mighri, K., Lahmar, I., Fdhila, R., Harzallah, M., Ben hmida, A., Sfar, R., Jerbi, S., & Driss, N. (2007). Facteurs prédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien. *Tun ORL*.

Mihailovic, J., Stefanovic, L., & Malesevic, M. (2007). Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: Probability of survival and its predicting factors. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 22(2), 250–255. <https://doi.org/10.1089/cbr.2006.313>

Nakamura, N., Carney, J. A., Jin, L., Kajita, S., Pallares, J., Zhang, H., Qian, X., Sebo, T. J., Erickson, L. A., & Lloyd, R. V. (2005). RASSF1A and NORE1A methylation and BRAFV600E mutations in thyroid tumors. *Laboratory Investigation*, 85(9), 1065–1075. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700306>

Negri, E., Dal Maso, L., Ron, E., La Vecchia, C., Mark, S.D., Preston-Martin, S., Mc Tiernan, A., Kolonel, L., Yoshimoto, Y., Jin, F., Wingren, G., Rosaria, G.M., Hardell, L., Glatte, E., Lund, E., Levi, F., Linos, D., Braga, C., & Franceschi, S. (1999). Apooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstruel and reproductive factors. *Cancer causes control*, 10 :143-155.

Nikiforov, Y. E., Rowland, J. M., Bove, K. E., Monforte-Munoz, H., & Fagin, J. A. (1997). Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Research*, 57(9), 1690–1694.

Nikiforov, Y. E., & Nikiforova, M. N. (2011). Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(10), 569–580. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.142>

Nikiforova, M. N., Tseng, G. C., Steward, D., Diorio, D., & Nikiforov, Y. E. (2008). MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: Biological significance and diagnostic utility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(5), 1600–1608. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2696>

Nikiforova, M. N., Chiosea, S. I., & Nikiforov, Y. E. (2009). MicroRNA Expression Profiles in Thyroid Tumors. *Endocrine Pathology*, 20(2), 85–91. <https://doi.org/10.1007/s12022-009-9069-z>

N.marieb, E., & Hoehn, K. (2010). *Anatomie et physiologie humaines*.

O'Neill, C. J., Oucharek, J., Learoyd, D., & Sidhu, S. B. (2010). Standard and Emerging Therapies for Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *The Oncologist*, 15(2), 146–156. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0190>

Osorio, M., Moubayed, S. P., Su, H., Urken, M. L., & Face, F. (2017). Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated thyroid cancer. 1–7. <https://doi.org/10.1002/HED>

Pascal, L., & Ruello, M. (2019). Estimation de l'incidence du cancer de la thyroïde 1998-2011, Corse. Saint-Maurice : Santé publique France, 45 p.

Popovic, R., & Licht, J.D. (2012). Emerging epigenetic targets and therapies in cancer medicine. *Cancer Discov* 2012;2:405–13. <https://doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0076>

Portulano, C., Paroder-belenitsky, M., & Carrasco, N. (2014). The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact. 35(November), 106–149. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1036>

Powell, J. G., Wang, X., Allard, B. L., Sahin, M., Wang, X., Hay, I. D., Hiddinga, H. J., Deshpande, S. S., Kroll, T. G., Grebe, S. K. G., Eberhardt, N. L., & Mciver, B. (2004). The PAX8 / PPAR  $\gamma$  fusion oncoprotein transforms immortalized human thyrocytes through a mechanism probably involving wild-type PPAR  $\gamma$  inhibition. April, 3634–3641. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207399>

Prades, J., Querat, C., Dumollard, J., Richard, C., Gavid, M., Timoshenko, A., Peoc, M., & Martin, C. (2013). Chirurgie des nodules de la glande thyroïde : valeur diagnostique prédictive de la cytologie et de l'examen histopathologique extemporané. *Annales Françaises D'oto-Rhino-Laryngologie et de Pathologie Cervico-Faciale*, 130(4), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.aforl.2013.04.002>

Rhaly, A. (1992). Carence en iode et goitre endémique. 39(3).

- Ringel, M. D. (2011). Metastatic Dormancy and Progression in Thyroid Cancer : Targeting Cells in the Metastatic Frontier. 21(5). <https://doi.org/10.1089/thy.2011.2121>
- Roque, L., Trovisco, V., Castro, I. V. De, Fonseca, E., & Soares, P. (2006). PAX8-PPAR  $\alpha$  Rearrangement Is Frequently Detected in the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. 91(1), 213–220. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1336>
- Rothenberg, S. M., Daniels, G. H., & Wirth, L. J. (2015). Redifferentiation of Iodine-Refractory BRAF V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib — Response. 21(24), 5640–5642. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2298>
- S. Espiard, V. V.-G. (2019). Structure et physiologie de la thyroïde. Elsevier Masson, 16(19), 1–17. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941\(19\)84192-6](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941(19)84192-6)
- Samimi, H., Zaki dizaji, M., Ghadami, M., Shahzadeh fazeli, A., Khashayar, P., Soleimani, M., Larijani, B., & Haghpanah, V. (2013). MicroRNAs networks in thyroid cancers: Focus on miRNAs related to the fascin. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders, 12(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-31>
- Sampson, E., Brierley, J. D., Le, L. W., Rotstein, L., & Tsang, R. W. (2007). Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. Cancer, 110(7), 1451–1456. <https://doi.org/10.1002/cncr.22956>
- Sappino, A. -P, Skalli, O., Jackson, B., Schürch, W., & Gabbiani, G. (1988). Smooth-muscle differentiation in stromal cells of malignant and non-malignant breast tissues. International Journal of Cancer, 41(5), 707–712. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910410512>
- Sassa, M., Hayashi, Y., Watanabe, R., Kikumori, T., Imai, T., Kurebayashi, J., Kiuchi, T., & Murata, Y. (2011). Aberrant promoter methylation in overexpression of CITED1 in papillary thyroid cancer. Thyroid, 21(5), 511–517. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0295>
- Schlumberger, A. M., De, S., & Gustave-roussy, I. (2007). Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. 1–13.
- Schlumberger, M., Berdelou, A., & Lanta, M. (2017). Le cancer de la thyroïde.4-27.

Schneider, D. F., Elfenbein, D., Lloyd, R. V, Chen, H., & Sippel, R. S. (2015). Lymph Node Metastases do not Impact Survival in Follicular Variant Papillary Thyroid Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 22(1), 158–163. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3964-3>

Scott, B. R. (2006). Re: Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood [1]. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(8), 561. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj135>

Sellemi, M., Kallel, S., Chaabouni, M. A., Abid, A., Boudawara, M. A., Ghorbel, A., & Neuro-chirurgie, S. De. (2014). VAULT METASTASIS REVEALING A DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA. 69–71.

Sethi, N., Dai, X., Winter, C.G., & Kang, Y. (2011). Tumor-derived JAGGED1 promotes osteolytic bone metastasis of breast cancer by engaging notch signaling in bone cells. *Cancer Cell* 2011;19:192–205. <https://doi:10.1016/j.ccr.2010.12.022>

Sherman, E. J., Pfister, D. G., Deandreis, D., Pentlow, K. S., Sc, M., Zanzonico, P. B., Ph, D., Haque, S., Gavane, S., Ghossein, R. A., Ricarte-filho, J. C., Ph, D., Larson, S. M., & Fagin, J. A. (2013). Original article. 623–632. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209288>

Shobab, L., Gomes, C., Zeymo, A., Feldman, R., Jonklaas, J., Wartofsky, L., Burman, K. D., Shobab, L., St, I., Gomes, C., St, I., & Jonklaas, J. (2019). Clinical , Pathological and Molecular Profiling of Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. 1–21. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0075>

Sidi-yakhlef, A., & Metri, A. A. (2013). Etude Anthropo-sociologique de la consanguinité dans la population de « Oulhaça » dans l ' Ouest Algérien. 45–59.

Slook,O., Levy,S., Shraga, I.S., Tsvetov, G., Robenshtok, E., Shimon, I.,Benbassat, C., &Hirsch, D. (2018). Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma and bone metastases. *Endocrine practice Rapid Electronic Article in Press*. <https://doi.org/ 10.4158/EP-2018-0465>

Smith, J. A., Fan, C. Y., Zou, C., Bodenner, D., & Kokoska, M. S. (2007). Methylation status of genes in papillary thyroid carcinoma. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 133(10), 1006–1011. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.10.1006>

Somai, M., Meddeb, I., Yeddes, I., Limam, K., Pr, A. M., Slim, I., & Pr, M. F. B. S. (2016). À propos de deux cas Traitement des goitres toxiques à l' iode 131 après préparation par antithyroïdiens de synthèse Des métastases à distance révélant un carcinome papillaire de la thyroïde Influence des différents facteurs sur la réponse à la première cure d' irathérapie pour les cancers différenciés de la thyroïde de faible risque. 77, 2016.

Strobel, M. (2007). Carence en iode-Iodure deficiency disorders.

Touiheme, N., Bazine, K.,Kettani, M.,Boukhari, A.,Hmidi, M.,Qarrou, A.,Elmejareb, C., Alami, M., & Messary,A. (2011). Métastase rénale révélant un carcinome vésiculaire de la thyroïde. La Lettre du Cancérologue. Vol. XX - n° 10 - P : 618-619.

Tramalloni, J. (2011). Imagerie de la thyroïde et des parathyroïdes.

Tuttle, R. M., & Fagin, J. A. (2013). Clinical Outcomes and Molecular Profile of Distant Metastases. 98(May), 829–836. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3933>

Vriens, M. R., Suh, I., Moses, W., & Kebebew, E. (2009). Clinical Features and Genetic Predisposition to Hereditary Nonmedullary Thyroid Cancer. 19(12).

Wang, Y., Hou, P., Yu, H., Wang, W., Ji, M., Zhao, S., Yan, S., Sun, X., Liu, D., Shi, B., Zhu, G., Condouris, S., & Xing, M. M. (2007). High prevalence and mutual exclusivity of genetic alterations in the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway in thyroid tumors. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 92(6), 2387–2390. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2019>

Wedge, S. R., Ogilvie, D. J., Dukes, M., Wedge, S. R., Ogilvie, D. J., Dukes, M., Kendrew, J., Chester, R., Jackson, J. A., Boffey, S. J., Valentine, P. J., Curwen, J. O., Musgrove, H. L., Graham, G. A., Hughes, G. D., Thomas, A. P., Stokes, E. S. E., Curry, B., Richmond, G. H. P., Hennequin, L. F. (2002). ZD6474 Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor Signaling , Angiogenesis , and Tumor Growth following Oral Administration ZD6474 Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor Signaling , Angiogenesis , and Tumor Growth following Oral Administration. 4645–4655.

Weilbaecher, K.N., Guise, T.A., & McCauley, L.K. (2011). Cancer to bone: a fatal attraction. Nat Rev Cancer 11:411–25. <https://doi:10.1038/nrc3055>



Wémeau, J. (2010). Chapitre 1 - Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. (1925). In *Les maladies de la thyroïde*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-07464-6.90001-7>

Wémeau, J. (2014). Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. In *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition*. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-71584-6.00054-4>

Xing, M. (2007). BRAF mutation in papillary thyroid cancer : Pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocrine Reviews*, 28(7), 742–762. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0007>

Yu, X. M., Lo, C. Y., Chan, W. F., Lam, K. Y., Leung, P., & Luk, J. M. (2005). Increased expression of vascular endothelial growth factor C in papillary thyroid carcinoma correlates with cervical lymph node metastases. *Clinical Cancer Research*, 11(22), 8063–8069. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0646>

Zunino, A., Pitoia, F., Faure, E., Reyes, A., Sala, M., & Sklate, R. (2019). Unusual metastases from differentiated thyroid carcinoma : analysis of 36 cases. *Endocrine*, 630–636. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01991-0>

Zuo, H., Gandhi, M., Edreira, M. M., Hochbaum, D., Nimgaonkar, V. L., Zhang, P., DiPaola, J., Evdokimova, V., Altschuler, D. L., & Nikiforov, Y. E. (2010). Downregulation of Rap1GAP through epigenetic silencing and loss of heterozygosity promotes invasion and progression of thyroid tumors. *Cancer Research*, 70(4), 1389–1397. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2812>

# **Annexe**

BELLIFA Fatima Zohra

**Master 2 : Biologie moléculaire et cellulaire**

BENABDELKADER Fatima  
métastases à distance

**Thème : carcinomes thyroïdiens différenciés avec**

### **QUESTIONNAIRE**

NUMERO DE DOSSIER |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_|. |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||

#### **PARAMETRES ANTROPOMETRIQUES :**

Nom : .....

Nom de jeune fille : .....

Prénom : .....

Date de Naissance : ...../...../.....

Age de diagnostic :.....

Adresse, ville .....

Sexe  Masculin  Féminin

Poids ..... Kg Taille .....m

Groupe sanguin .....

#### **PARAMETRES ANTHROPO-SOCIOLOGIQUES**

Niveau d'instruction  Analphabète  Primaire  Moyenne  Secondaire  Universitaire

Activité professionnelle  Sans profession  Avec profession  Retraité

Type d'Habitat  Individuel  Collectif

Situation familiale Marié (e)  Célibataire  Autre

Nombre d'enfants.....

### **ATCD PERSONNEL**

HTA Oui Non Diabète Oui Non

Pathologie thyroïdienne Oui Non consanguinité Oui Non

Notion d'autres tumeurs Oui Non

### **FACTEUR DE RISQUE**

Carence en iode Oui Non

Irradiation dans l'enfance Oui Non

\*type d'irradiation .....

\*nombre de fois .....

KC thyroïde chez parent de premier degré Oui Non

### **MODE DE DECOUVERTE**

Nodule ou Tuméfaction  Douleur osseuse  Signes respiratoire  Signes neurologique

Fortuite Autre .....

### **BILAN**

\* Echographie

\* Cytoponction

\* Scintigraphie

\* TDM

\* IRM

### **CHIRURGIE**

\*Thyroïdectomie subtotale

\*Thyroïdectomie totale

\*Curage ganglionnaire Oui  Non

## **ANAPATH**

Taille nodule .....

Taille glande .....

Nombre ganglions .....

Type cancer :

Carcinome papillaire  Carcinome vésiculaire  Carcinome papillaire dans sa

forme vésiculaire

Atteinte ganglionnaire Oui Non

Classification PTNM .....

## **TRAITEMENT HORMONAL : Levothyrox**

\* dose : .....

**IRATHERAPIE** Oui Non

Date : ...../...../..... Dose .....

Type de stimulation

\*Endogène Oui  Non

\*Exogène Oui Non

Bilan

\*TSH..... \*T4.....

\*Tg..... \* ACTg.....

Balayage post thérapeutique ou l'irathérapie à l'iode 131

\*fixation loge thyroïdiens

\* zones ganglionnaires

\* pulmonaire

\* osseuse

\* Autre .....

Examen complémentaire  Oui  Non

TDM

IRM

Autre .....

Reclassification TNM .....

### **LOCALISATION DES METASTASES A DISTANCE**

Osseuse :

Membre supérieur  Membre inférieur  Rachis

Bassin  Thorax  Crâne

Pulmonaire

Autre : .....

### **TRAITEMENT DES METASTASES**

Chirurgie  Oui  Non

Irathérapie  Oui  Non

Radio thérapie Oui Non

Thérapie ciblés Oui Non

Autre Oui Non .....

**EVOLUTION** Favorable Défavorable Décès