

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي  
كلية الطب  
جامعة أبو بكر بلقايد  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**THÈME :**

**L'impact de la radiothérapie à l'iode 131 sur l'hémogramme (GR, GB, Plaquettes et Hémoglobine) chez les patients atteints de cancer différencié de la thyroïde au CHU Tlemcen**

**Présenté par :**

**SIFI Abir**

**SGHIR Meriem**

*Soutenu le 13-10-2020*

**Le Jury**

**Président :**

**Dr N. BRIKCI NIGASSA**

Maitre assistante en Biophysique CHU-Tlemcen

**Membres :**

**Dr HADDOU Merwa**

Maitre assistante en Biochimie

**Dr BENARIBA Housseem**

Assistant en Médecine nucléaire

**Encadreur**

**Dr BENALLAL Bouchra**

Maître Assistante en Biophysique

## Remerciements :

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Nous tenons à remercier très chaleureusement **DR BENALLAL Bouchra**, Maitre assistante hospitalo-universitaire en Biophysique médicale à l'université de Tlemcen, faculté de médecine, département de pharmacie, qui nous a permis de bénéficier de son encadrement. Les conseils qu'elle nous a prodigué, la patience, la confiance qu'elle nous a témoigné ont été déterminants dans la réalisation de notre travail. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus profond respect.

Nous voudrions présenter nos remerciements à **Dr BRIKCI NIGASSA NAWEL**, Maitre-assistante hospitalo-universitaire en Biophysique médicale à l'université de Tlemcen, faculté de médecine, de nous faire l'honneur de présider le jury. Soyez assurée de nos gratitudee et de nos profonds respects.

Nos remerciements s'étendent également à **Dr HADDOU Merwa**, Maitre-assistante hospitalo-universitaire en Biochimie médicales à l'université de Tlemcen, faculté de médecine, d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Nous remercions cordialement **Dr BENARIBA Houssem**, assistant en médecine nucléaire au CHU Tlemcen, d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Nous remercions **Dr BENCHACHOU Khadidja**, Maître-assistante en Hydro-bromatologie médicale, à l'université de Tlemcen, faculté de médecine, département de pharmacie, pour sa coopération étroite et efficace.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Nous remercions également l'équipe médicale et paramédicale du service de médecine nucléaire -CHU-Tlemcen pour leur aide, leurs conseils et leurs connaissances.

Enfin, nous présentons nos remerciements, nos respects et nos gratitudee à tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réussite de ce travail et qui n'ont pas pu être cités ici.

*Je dédie ce mémoire à...*

*A ma perle ; mama*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

*A l'homme*

*Mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : Papa*

*A la mémoire de mes grand-mères*

*Ces femmes dont le souvenir évoque la grandeur de l'âme, l'humilité et la piété. Puisse Dieu le tout Puissant leurs accorder sa sainte miséricorde et l'accueillir dans son vaste paradis.*

*A mes frères Alaà, Radwan et Ridha*

*Je vous aime énormément*

*A ma très chère cousine Manoula*

*A mes chères tantes*

*Que dieu vous garde pour moi*

*A mes chers amis : Fatéma, Soulef, Zineb, Narimene*

*Merci pour les purs moments de bonheur qu'on a pu partager : les discussions banales qui viraient au débat, les fous rires marqués dans ma mémoire, ... Enfin tout ! Merci d'avoir égayé ce parcours par votre humour, votre joie de vivre et votre soutien.*

*A mes sœurs de cœur : BOUSSADA Meryem, LAKMACHE Zineb, DERKAOUI Fatema et MEZAOURI Ikram*

*Je voulais parler de chacune de vous à part dans un ordre chronologique pour que ça ait plus de charme, cependant, Je vous connais depuis trop longtemps, donc ça risque de se transformer en autobiographie. Vous êtes uniques et sans égal. Je vous aime !*

*A Asia, Houcine, Najlaa, Amina(s), Soumia, Ramzi, Mosaab, Badro*

*Votre compagnie a toujours été un plaisir ! Merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre amabilité. Ne changez rien !*

*A notre délégué Mr ACHOUR Abdelkader*

*Pour sa patience durant les 6 ans*

*A mon binôme SGHIR Meriem*

*Pour son soutien moral, sa patience  
et sa compréhension tout au long de ce cursus.*

*A toute la promo pharmacie 2014*

*A tous les membres de la famille SIFI et MEDJAHED*

*A toutes les victimes des cancers de la thyroïde*

*Abir SIFI*

*Je dédie ce mémoire à...*

*À mes chers parents*

*Hocine et Yamina BELABBES*

*Qui nous ont toujours apporté le meilleur.*

*Aucun mot ne pourra exprimer l'affection et l'amour que nous  
prouvons envers vous.*

*Personne ne pourra vous rendre les sacrifices que vous avez déployés à  
notre égard.*

*Veuillez trouver ici, le témoignage de notre amour éternel.*

*Que dieu vous procure santé, prospérité et bonheur...*

*À tous les membres de ma famille*

*Soumia, Radjia, Mohammed Mokhtar, Salha*

*Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement et l'affection  
que je porte pour vous.*

*À mes amis*

*SIFI Abir, SALHI Zineb, BENMOSTEFA Fatima, NICHLAN Soulef,  
OTHMANI Narimen.*

*Je vous remercie pour votre aide et votre soutien*

*À toute la promotion pharmacie 2014*

*Je vous souhaite une bonne continuation et bon courage dans votre  
cursus.*

***À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ***

***A L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL.***

***SGHIR Meriem***

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>.....</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>.....</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>.....</b>
<b>INTRODUCTION :.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 : CANCER DE LA THYROÏDE .....</b>	<b>3</b>
<b>1 RAPPEL :.....</b>	<b>4</b>
1.1 LE SYSTEME ENDOCRINIEN :.....	4
1.2 HISTORIQUE :.....	6
1.3 EMBRYOLOGIE :.....	7
1.3.1 Développement de l'ébauche thyroïdienne centrale :.....	7
1.3.2 Développement des corps ultimobranchiaux :.....	8
1.4 ANATOMIE :.....	8
1.5 HISTOLOGIE :.....	10
1.5.1 Les cellules folliculaires :.....	12
1.5.1.1 Fonction :.....	12
1.5.2 Les cellules C ou parafolliculaires :.....	13
1.5.3 Colloïde :.....	13
1.6 PHYSIOLOGIE :.....	14
1.6.1 Structure des hormones thyroïdiennes :.....	14
1.6.2 Métabolisme d'iode :.....	15
1.6.3 Les étapes de la synthèse hormonale :.....	15
1.6.4 Distribution et métabolisme des hormones thyroïdiennes :.....	17
1.6.5 Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes :.....	18
1.6.5.1 Extra-thyroïdienne par l'intermédiaire de l'axe thyroïdienne (TSH) :.....	18
1.6.5.2 Intra-thyroïdienne par la concentration en iode :.....	19
1.6.5.3 Autres facteurs de régulation :.....	19
1.7 LES ROLES DES HORMONES THYROÏDIENNES :.....	20
1.7.1 Effets sur les métabolismes :.....	20
1.7.2 Effets spécifiques au niveau des différents tissus :.....	21
1.8 EXPLORATION FONCTIONNELLE :.....	22
1.8.1 T4 et T3 totales :.....	22
1.8.2 T4 et T3 libres .....	22
1.8.2.1 Méthodes :.....	22
1.8.2.2 Causes d'erreur :.....	22
1.8.2.3 Valeurs de Références :.....	22
1.8.3 TSH :.....	23
1.8.4 Anticorps anti thyroglobuline :.....	23
1.8.5 Anticorps antithyroperoxydase :.....	23
1.8.6 Anticorps antirécepteurs de la TSH :.....	24
<b>2 CANCER DE LA THYROÏDE :.....</b>	<b>25</b>

2.1	DEFINITION DU CANCER :	25
2.2	EPIDEMIOLOGIE :	25
2.3	ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE :	27
2.3.1	Classification histologique :	27
2.3.1.1	Tumeurs malignes épithéliales :	27
2.3.1.2	Tumeurs malignes rares non épithéliales :	33
2.3.1.3	Les métastases thyroïdiennes :	34
2.3.2	Classification TNM :	34
2.4	LES FACTEURS DE RISQUES :	35
2.4.1	Les radiations ionisantes :	35
2.4.2	Accident de Tchernobyl :	35
2.4.3	Goitre endémique :	36
2.4.4	L'apport iodé :	36
2.4.5	Les antécédents familiaux :	36
2.4.6	Antécédents de pathologie thyroïdienne bénigne :	36
2.4.7	Facteurs hormonaux et reproduction :	36
2.4.8	Polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne :	36
2.5	DIAGNOSTIC :	37
2.5.1	Diagnostic clinique :	37
2.5.1.1	Circonstances de découverte :	37
2.5.1.2	L'interrogatoire :	37
2.5.1.3	L'examen clinique :	38
2.5.1.4	Les examens complémentaires :	39
2.5.2	Diagnostic différentiel :	41
2.5.2.1	Kyste thyroïdien :	41
2.5.2.2	Adénome :	41
2.5.2.3	Nodules des thyroïdites :	42
2.5.2.4	Tuberculose thyroïdienne :	42
2.6	TRAITEMENT :	42
2.6.1	La chirurgie :	42
2.6.2	La totalisation isotopique à l'Iode 131 :	43
<b>CHAPITRE 2 : IODE ET IRATHERAPIE.....</b>		<b>44</b>
<b>1</b>	<b>LA DOSIMETRIE DANS LE DOMAINE DE LA MEDECINE NUCLEAIRE :...</b>	<b>45</b>
1.1	LA THERAPIE EN MEDECINE NUCLEAIRE :	45
1.1.1	La médecine nucléaire :	45
1.1.1.1	Définition :	45
1.1.1.2	Contexte de la médecine nucléaire :	45
1.1.2	Principe de la radiothérapie interne vectorisée :	47
1.2	LA DOSIMETRIE EN MEDECINE NUCLEAIRE :	48
1.2.1	Formalisme de la dosimétrie interne :	48
1.2.2	Grandeurs dosimétriques en radioprotection :	48
1.2.2.1	Dose absorbée à l'organe :	48



1.2.2.2 Dose équivalente :	49
<b>2 L'IODE</b>	<b>50</b>
2.1 DEFINITION :	50
2.2 HISTORIQUE :	50
2.3 ORIGINES :	51
2.3.1 Naturelle	51
2.3.2 Artificielle :	51
2.3.2.1 Explosions nucléaires atmosphériques :	51
2.3.2.2 Production au sein des réacteurs nucléaires :	51
2.3.2.3 Rejets des installations nucléaires :	51
2.4 CARACTERISTIQUE DE L'IODE :	52
2.4.1 Caractéristiques chimiques :	52
2.4.1.1 Procédés de marquage à l'iode :	53
2.4.2 Caractéristiques radiophysiques :	54
2.4.2.1 Les différents types d'émission :	56
2.4.3 Caractéristiques pharmaceutiques :	57
2.4.3.1 Composition :	57
2.4.3.2 Forme pharmaceutique et présentation :	57
2.4.3.3 Classe pharmaco-thérapeutique :	57
2.4.3.4 Indication :	57
2.4.3.5 Précautions d'emploi :	58
2.4.3.6 Interactions :	59
2.4.3.7 Grossesse, allaitement et fertilité :	60
2.4.3.8 Posologie :	61
2.4.3.9 Effets indésirables :	62
2.4.3.10 Surdosage :	64
2.4.3.11 Conservation :	64
2.4.3.12 Pharmacocinétique :	65
<b>3 IRA-THERAPIE</b>	<b>69</b>
3.1 DEFINITION :	69
3.2 OBJECTIF ET BUT DE L'ADMINISTRATION D'IODE RADIOACTIF :	69
3.3 FONDEMENT PHYSIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'IRATHERAPIE :	69
3.3.1 Phase physique :	72
3.3.2 Phase chimique :	72
3.3.3 Phase biologique :	73
3.4 MECANISME DE L'IODE RADIOACTIF :	73
3.5 INDICATIONS :	74
3.5.1 Lignes directrices et recommandations internationale :	74
3.5.1.1 Données générales :	75
3.5.2 Les indications du traitement par iode 131 au décours de la chirurgie initiale :..	77
3.5.2.1 Patients à faible risque [FR] de rechute :	77
3.5.2.2 Patients à risque intermédiaire [RI] de rechute (patients M0) :	78

3.5.2.3	Patients à risque élevé de rechute (RE) :	79
3.5.3	Traitement par iode 131 de la maladie persistance ou récidivante :	79
3.5.3.1	Définitions :	79
3.5.4	Traitement par iode 131 de la maladie métastatique à distance :	80
3.6	ACTIVITES ET ADMINISTRATION DE L'IODE RADIOACTIF :	80
3.7	REALISATION DU TRAITEMENT :	83
3.7.1	Informations indispensables pour le choix de la stratégie thérapeutique :	83
3.7.2	Préparation du patient :	84
3.7.3	Le jour du traitement :	87
3.7.4	Précautions :	87
3.8	COMPLICATIONS DU TRAITEMENT PAR IODE 131 :	88
3.8.1	Les effets précoces :	88
3.8.1.1	Sialadénite aiguë :	88
3.8.1.2	Les nausées :	88
3.8.1.3	Gastrite :	89
3.8.1.4	La thyroïdite radique :	89
3.8.1.5	Douleurs osseuses :	89
3.8.1.6	Gonflement des restes thyroïdiens :	89
3.8.1.7	Thrombopénie, leucopénie :	89
3.8.2	Les effets tardifs :	89
3.8.2.1	Sialadénite chronique :	89
3.8.2.2	Xérophtalmie :	90
3.8.2.3	Les effets sur la fertilité Chez l'homme :	90
3.8.3	Risques de second cancer :	90
3.8.4	Toxicités hématologiques :	90
3.8.5	Fibrose pulmonaire radique :	91
3.9	CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR L'IODE RADIOACTIF :	91
3.9.1	Les contre-indications absolues :	91
3.9.2	Les contre-indications relatives :	92
3.10	LA SURVEILLANCE :	94
3.10.1	Surveillance clinique :	95
3.10.2	Surveillance biologique :	95
3.10.3	Échographie cervicale :	95
3.10.4	Scintigraphie à l'iode 131 :	96
3.10.5	Autres examens :	96
<b>4</b>	<b>RADIOPROTECTION :</b>	<b>97</b>
4.1	HISTORIQUE :	97
4.2	DEFINITION :	97
4.3	FONDEMENT DE LA RADIOPROTECTION :	97
4.3.1	Principes fondamentaux de la radioprotection :	97
4.3.2	Dispositions réglementaires de la radioprotection en médecine nucléaire :	98
4.3.3	Facteurs de protection :	98
4.4	APPLICATION DE LA RADIOPROTECTION :	98

4.4.1	Radioprotection professionnelle : .....	98
4.4.1.1	Risques d'exposition : .....	98
4.4.1.2	Classifier les travailleurs et les zones de travail : .....	99
4.4.1.3	Gestion de déchets radioactifs : .....	101
4.4.1.4	Stratégie de maîtrise de risque : .....	101
4.4.1.5	Surveillance du personnel : .....	103
4.4.2	Radioprotection du patient : .....	106
4.4.2.1	Le principe de la limitation de dose : .....	107
4.4.2.2	La justification : .....	107
4.4.2.3	L'optimisation : .....	108
4.4.3	Radioprotection de population : .....	109
4.4.3.1	Simulation de dose reçue par le public : .....	109
4.4.3.2	Patient irradié et entourage : .....	111
<b>CHAPITRE 3 : ETUDE EXPERIMENTALE .....</b>		<b>115</b>
<b>1</b>	<b>MATERIEL ET METHODE : .....</b>	<b>118</b>
1.1	TYPE, LIEU ET PERIODE DE L'ETUDE : .....	118
1.2	POPULATION D'ETUDE : .....	118
1.3	CRITERES D'INCLUSION : .....	118
1.4	CRITERES DE NON INCLUSION : .....	118
1.5	CONSIDERATIONS ETHIQUES : .....	118
1.6	RECUEIL DES DONNEES ET DEROULEMENT DE L'ETUDE : .....	118
	Les données sociodémographiques : .....	119
	Les données cliniques : .....	119
1.7	SAISIE ET ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES : .....	119
1.8	CRITERES DE JUGEMENT : .....	119
<b>2</b>	<b>RESULTATS : .....</b>	<b>122</b>
2.1	EXPLOITATION DES DONNEES DE LA GRANDE POPULATION : .....	122
2.1.1	Données épidémiologiques : .....	122
2.1.1.1	Répartition en fonction de l'âge : .....	122
2.1.1.2	Répartition en fonction du sexe : .....	123
2.1.1.3	Répartition de sexe selon les tranches d'âge : .....	124
2.1.2	Données thérapeutiques : .....	125
2.1.2.1	Dose prescrite : .....	125
2.2	EXPLOITATION DES DONNEES DE LA PETITE POPULATION : .....	126
2.2.1	Données épidémiologiques : .....	126
2.2.1.1	Répartition en fonction de l'âge : .....	126
2.2.1.2	Répartition en fonction du sexe : .....	127
2.2.2	Données cliniques : .....	128
2.2.2.1	Le motif d'admission : .....	128
2.2.2.2	Répartition selon la classification histologique du cancer : .....	129
2.2.2.3	Répartition selon le type histologique du cancer : .....	129

2.2.2.4	Nombre de cure d'iode 131 :.....	132
2.2.2.5	Répartition des patients selon le résultat de l'hémogramme :.....	132
2.2.2.6	Répartition selon la dose reçue : .....	140
2.2.2.7	Répartition selon le mode de préparation du patient :.....	140
2.2.2.8	Répartition selon la durée d'hospitalisation :.....	141
2.2.2.9	Répartition selon l'acte chirurgicale : .....	141
2.2.2.10	Répartition selon l'existence d'adénopathie : .....	142
2.2.2.11	Répartition selon l'existence de nodules :.....	142
2.2.2.12	Répartition des patients selon la présence des métastases : .....	143
<b>3</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>145</b>
	<b>CONCLUSION : .....</b>	<b>153</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :.....</b>	<b>155</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>163</b>
	<b>RESUME.....</b>	<b>165</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Siège des glandes endocrines .....	4
<b>Figure 2:</b> Dessin anatomique de Léonard de Vinci Musée des Offices Florence .....	6
<b>Figure 3:</b> Anatomie de la glande thyroïde.....	9
<b>Figure 4:</b> Siège de la glande thyroïde et structures voisines .vue antérieur.....	10
<b>Figure 5:</b> Structure schématique d'un follicule thyroïdien.....	11
<b>Figure 6:</b> Coupe histologique montrant des follicules normaux.....	12
<b>Figure 7:</b> Structure de la glande thyroïde au repos et en activité.....	13
<b>Figure 8:</b> Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs.....	14
<b>Figure 9:</b> Les étapes de la synthèse hormonale thyroïdienne.....	15
<b>Figure 10:</b> Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline.....	16
<b>Figure 11:</b> Origine et de durée de vie des hormones thyroïdiennes.....	17
<b>Figure 12:</b> Origine et de durée de vie des hormones thyroïdiennes.....	19
<b>Figure 13:</b> Schéma de la régulation de la sécrétion thyroïdienne.....	20
<b>Figure 14:</b> Aspect microscopique du cancer thyroïdien papillaire.....	29
<b>Figure 15:</b> Substitution électrophile en position « Ortho ».....	54
<b>Figure 16:</b> Diiode solide.....	54
<b>Figure 17:</b> Schéma montrant la chaîne radioactive dont I131 fait partie.....	55
<b>Figure 18:</b> Taux de captage de l'iodure plasmatique par la thyroïde en fonction des apports quotidiens d'iode (pg).....	67
<b>Figure 19:</b> Ionisation atomique par l'électron $\beta^-$ .....	70
<b>Figure 20:</b> Pénétration de l'électron $\beta^-$ dans la thyroïde.....	71
<b>Figure 21:</b> Absorption physiologique du I-131.....	72
<b>Figure 22:</b> Les dommages induits à l'ADN par les électrons.....	73
<b>Figure 23:</b> Schéma représentant le mécanisme de l'iode au sein de la cellule folliculaire de la thyroïde.....	74
<b>Figure 24:</b> Répartition des patients de la grande population par tranche d'âge.....	122
<b>Figure 25:</b> Répartition des patients de la grande population selon le sexe.....	123
<b>Figure 26:</b> Répartition des patients de la grande population selon la dose prescrite.....	125
<b>Figure 27:</b> Répartition des patients de la petite population par tranche d'âge.....	126
<b>Figure 28 :</b> Répartition des patients de la petite population selon le sexe.....	127
<b>Figure 29:</b> Le motif de consultation.....	128
<b>Figure 30:</b> Classification du cancer.....	129

<b>Figure 31:</b> Répartition des patients selon le type histologique du cancer thyroïdien.....	129
<b>Figure 32:</b> Comparaison des types histologiques selon les deux sexes. ....	130
<b>Figure 33:</b> Type histologique du cancer selon les tranches d'âge.....	131
<b>Figure 34:</b> Nombre de cure d'iode 131 reçu par chaque patient de la population étudiée....	132
<b>Figure 35:</b> Numération de la formule sanguine avant et après le traitement par l'iode radioactif.....	132
<b>Figure 36:</b> Résultat de l'hémogramme selon la dose administrée.....	133
<b>Figure 37:</b> Résultat de l'hémogramme selon les tranches d'âge. ....	134
<b>Figure 38:</b> Résultat de l'hémogramme en post-traitement selon le sexe. ....	135
<b>Figure 39:</b> Taux des globules blancs avant et après le traitement par l'iode radioactif. ....	136
<b>Figure 40:</b> Taux des globules rouges avant et après le traitement par l'iode radioactif.....	137
<b>Figure 41:</b> Taux de l'hémoglobine avant et après le traitement par l'iode 131. ....	138
<b>Figure 42:</b> Nombre de plaquettes avant et après le traitement par l'iode radioactif. ....	139
<b>Figure 43:</b> La dose d'iode 131 reçue par les patient lors du traitement. ....	140
<b>Figure 44:</b> Mode de préparation du patient avant l'IRA-thérapie. ....	140
<b>Figure 45:</b> La durée d'hospitalisation.....	141
<b>Figure 46:</b> Répartition selon l'acte chirurgicale. ....	141
<b>Figure 47:</b> Répartition des patients selon l'existence d'adénopathies. ....	142
<b>Figure 48:</b> Répartition des patients selon le nombre de nodules.....	142
<b>Figure 49:</b> Siège du nodule. ....	143
<b>Figure 50:</b> Répartition des patients selon la présence des métastases.....	143
<b>Figure 51:</b> Présence des métastases selon le type histologique du cancer. ....	144

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Exemples d'hormones liposolubles et hydrosolubles.....	5
<b>Tableau 2:</b> Classification des Tumeurs épithéliales de la thyroïde selon l'OMS.....	28
<b>Tableau 3:</b> Généralité sur l'iode.....	52
<b>Tableau 4:</b> Caractéristiques radiophysiques de I131. ....	55
<b>Tableau 5:</b> Principales Emissions de l'Iode-131.....	56
<b>Tableau 6:</b> Médicaments présentant une interaction et délai d'interférence avant le traitement par l'iode radioactif. ....	59
<b>Tableau 7:</b> Les effets indésirables consécutifs au traitement d'une maladie bénigne.....	62
<b>Tableau 8:</b> Les effets indésirables consécutifs au traitement d'une maladie maligne.....	63
<b>Tableau 9:</b> Lignes directrices internationales sur le diagnostic et le traitement du cancer de la thyroïde.....	75
<b>Tableau 10:</b> Classification des cancers de la thyroïde selon le TNM UICC/AJCC 2010 (7e édition) et 2017 (8e édition). ....	76
<b>Tableau 11:</b> Classification des cancers de la thyroïde selon le TNM UICC/AJCC 2010 (7e édition) et 2017 (8e édition) selon l'âge.....	77
<b>Tableau 12:</b> Les principales sources d'iode et la durée d'interruption recommandée.....	85
<b>Tableau 13:</b> Approches pharmacologiques pour la ré-induction de protéines de transport spécifiques de la thyroïde.....	94
<b>Tableau 14:</b> Valeurs de contrainte de dose pour les proches et le public. ....	110
<b>Tableau 15:</b> Description des situations pratiques et limites de doses associées. ....	111
<b>Tableau 16:</b> Valeurs normales des paramètres hématologiques. ....	120
<b>Tableau 17:</b> Répartition du sexe selon les tranches d'âge. ....	124
<b>Tableau 18:</b> Comparaison des deux populations selon les tranches d'âge. ....	126
<b>Tableau 19:</b> Comparaison du pourcentage de survenue du cancer thyroïdien chez les deux sexes dans les deux populations. ....	127

## Liste des abréviations

**ALARA** : As Low As Reasonably Achievable.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AACE/AME** : l'American Association of Clinical Endocrinologists/Associazione for Medici Endocrinologi

**ATA** : American Thyroid Association

**ACE** : l'antigène carcino-embryonnaire

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**Ac** : anticorps

**AINS** : anti inflammatoire non stéroïdien

**AMPc** : L'adénosine monophosphate cyclique

**BIR** : British Institute of Radiology

**CBI** : une carte blanche isotopique

**CCSN** : Commission canadienne de sûreté nucléaire

**CIPR** : Commission Internationale de Protection Radiologique

**CPT** : carcinome papillaire de la thyroïde

**CFT** : carcinome folliculaire de la thyroïde

**CMT** : cancer médullaire de la thyroïde

**CUB** : les corps ultimobranchiaux

**DTC** : cancer différencié de la thyroïde

**DIT** : di-iodo-tyrosine

**dxWBS** : diagnostic whole body scan

**ETA** : l'Association Européenne de la Thyroïde

**EANM** : European Association of Nuclear Medicine

**EBR** : efficacité biologique relative

**ETC** : l'ébauche thyroïdienne centrale

**ER** : Récepteur de l'oestradiol



**FNS** : Numération de la formule sanguine

**Gy** : Gray

**β-HCG** : humanchorionicgonadotropin

**Ig** : immunoglobuline

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**IAEA** :International Atomic Energy Agency

**IRSN** : Institut de radioprotection et de sureté international

**LMC** : leucémie myéloïde chronique

**LLA** : la leucémie lymphoblastique aiguë

**LMA** : La leucémie myéloïde aiguë

**LET** : Le transfert d'énergie linéique

**LDL** :lowdensitylipoprotein

**mSv** :Millisievert

**MBq** : millibecquerel

**mCi** : millicurie

**MeV** : milli electron volt

**MIRD** :MedicalInternal Radiation Dose

**MIT** : Mono-iodo-tyrosine

**NIS** : Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter

**OMS** :L'Organisation mondiale de la santé

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**PCR** :polymerasechain-reaction

**PCI** : produits de contraste iodés

**REP** : un réacteur à eau sous pression

**RAI** : *radioactive iodine*

**RCPO** : Réunion de concertation pluridisciplinaire en Oncologie

**rhTSH** : recombinant humanthyrotropin

**RIV** : la radiothérapie interne vectorisée

**SMD** : Le syndrome myélodysplasique

**SNM** : Society of NuclearMedecine

**THW** : recombinant humanthyrotropin/rhTSH

**TSH us** : TSH ultrasensible

**TEP** : Tomographie par émission de positrons

**TDM** : tomodensitométrie

**TGF** :TumorGrowth Factor

**TNM** : tumeur, node (ganglion), métastase

**T4** : Thyroxine

**T3** : Triiodothyronine

**TSH** : thyroid-stimulating hormone

**TRH** : thyrolibérine ou TSH-releasing hormone

**TPO** :thyroperoxydase

**TG** : thyroglobuline

**TBG** :Thyroxin Binding Globulin

**TBPA** :Thyroxin Binding PreAlbumin.

**TSHr** :ThyroidStimulating Hormone receptor

**VIP** :Vasoactive Intestinal Peptid

**WR** : facteur de pondération radiatif

**WT** : facteur de pondération dit tissulaire

# INTRODUCTION

## **Introduction :**

La pathologie thyroïdienne est un motif fréquent de consultation. Elle représente la pathologie endocrinienne la plus répandue dans le monde, et comporte une grande variété d'affections de nature différente par leurs caractéristiques fonctionnelles et anatomopathologiques. Parmi ces affections, le cancer [17].

Le cancer thyroïdien est le plus fréquent des cancers des glandes endocrines ; il représente environ 1% des cancers avec des statistiques sanitaires mondiales de 140 000 cas par an [5], ce qui le place au 18<sup>ème</sup> rang des cancers dans le monde avec une prédominance féminine 3 à 5 fois plus que l'homme (17<sup>ème</sup> rang pour homme et 10<sup>ème</sup> rang pour femme) [26]. Il est en augmentation dans tous les pays du monde y compris en Algérie. D'après le Pr. Hammouda responsable du registre du cancer d'Alger, le cancer thyroïdien occupe la 5<sup>ème</sup> place par ordre de fréquence alors qu'il n'occupait que le 15<sup>ème</sup> rang en 1980 [63].

Les possibilités offertes par les radiopharmaceutiques en termes de technique d'imagerie et de radiothérapie ont fait un secteur de recherche innovant dans de nombreuses spécialités médicales, en particulier dans celui de l'oncologie. Dans un article intitulé « l'avenir de l'oncologie passe-t-il par la médecine nucléaire ? », Vuilleux et collaborateurs (2008) ont fait un inventaire des avancées apportées par la médecine nucléaire et soulignent le rôle désormais « incontournable » de la spécialité dans la radiothérapie des années 2010. Pour les auteurs, les innovations thérapeutiques, comme les radioimmunothérapies, et l'identification de nouveaux radionucléides apportent les promesses de traitements ciblés et personnalisés qui limitent la toxicité pour le patient.

Le traitement à l'iode 131 est une thérapie ciblée qui irradie localement les cellules thyroïdiennes avec une portée restreinte et limitée. Le faible rayon d'activité radioactive limite l'irradiation des tissus sains et le traitement présente peu d'effets secondaires en comparaison de traitements anticancéreux tels que la radiothérapie et la chimiothérapie. Il présente toutefois de possibles risques qui sont multiples, puisque la possibilité d'irradier des tissus sains concerne à la fois le patient, l'entourage du patient et le personnel soignant.

Une diminution des leucocytes et des plaquettes survient dans le mois suivant le traitement et une diminution moins prononcée des érythrocytes 2 mois après traitement. Les paramètres

hématologiques se normalisent dans les 3 mois après traitement. Les complications à long terme sont dose-dépendantes (myélosuppression permanente et fibrose pulmonaire radique), elles dépendent du volume métastatique et de l'intervalle entre les doses d'iode 131 [59].

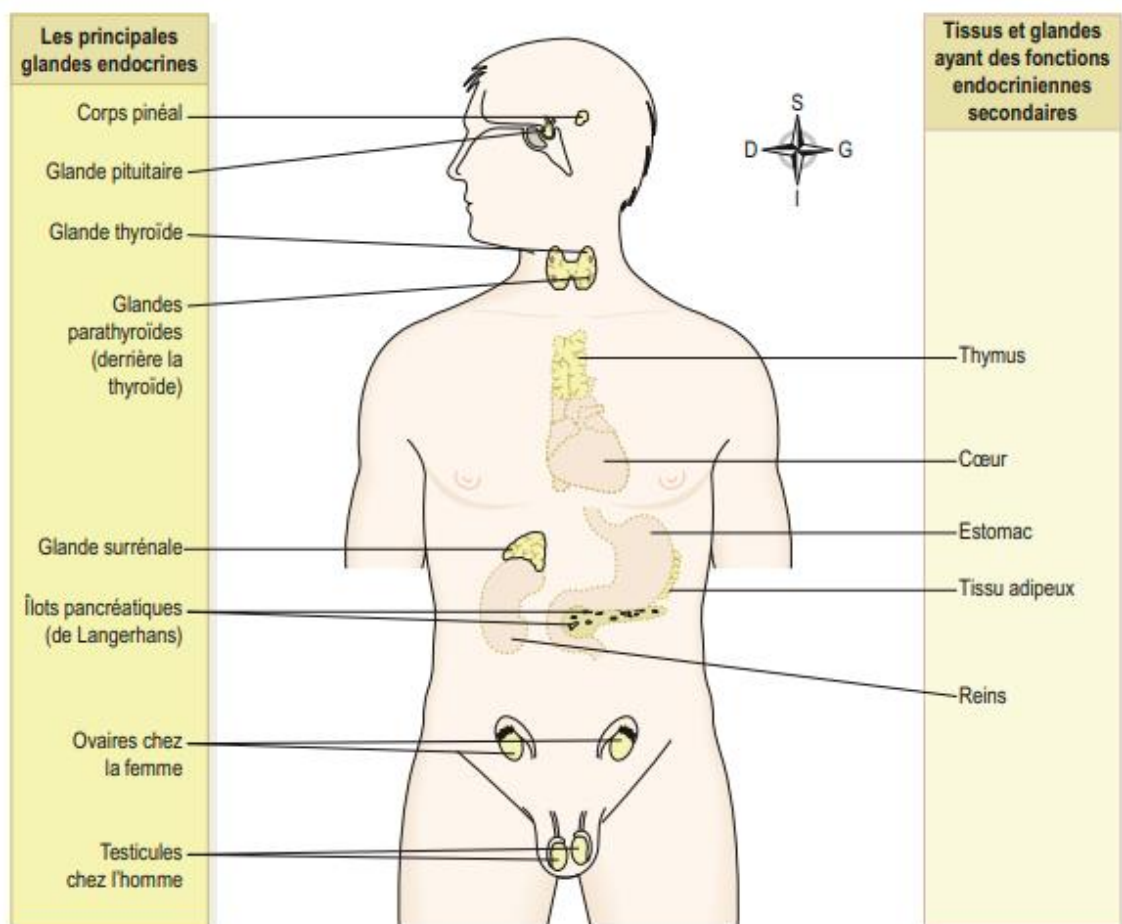
Notre travail se focalise sur la description d'éventuels effets secondaires du traitement de cancer thyroïdien par l'iode 131 sur les paramètres hématologiques (hémoglobine, globules rouges, plaquettes et globules blancs) et la comparaison des taux de chaque lignée sanguine avant et après le traitement.

# **CHAPITRE 1 : Cancer de la thyroïde**

## 1 Rappel :

### 1.1 Le système endocrinien :

Le système endocrinien est constitué de glandes largement distantes les unes des autres, sans connexions physiques. Les glandes endocrines sont des groupes de cellules sécrétrices, entourées par un réseau étendu de capillaires facilitant la diffusion des hormones (messagers chimiques) des cellules sécrétrices au sang circulant. Elles sont également appelées glandes sans canaux car les hormones sont sécrétées directement dans le sang, par lequel elles diffusent. Puis les hormones sont transportées par le sang à un autre organe (organe ou tissu cible), probablement tout à fait éloigné, dont elle influence la croissance cellulaire et le métabolisme [1].



**Figure 1:** Siège des glandes endocrines [1].

## ***Cancer de la thyroïde***

---

L'homéostasie du milieu intérieur est assurée en partie par le système endocrinien, et en partie par le système nerveux autonome. Ce dernier est impliqué dans des échanges rapides, alors que le contrôle endocrinien est principalement impliqué dans des ajustements plus lents et plus précis [1].

Bien que l'hypothalamus soit classé comme une partie du cerveau plutôt que comme une glande endocrine, il contrôle la glande pituitaire (hypophyse) et il a un effet indirect sur beaucoup d'autres glandes [1].

Une fois sécrétée, une hormone atteint sa cellule cible et se lie à un récepteur spécifique, où elle agit comme un commutateur déclencheur des réactions chimiques ou métaboliques à l'intérieur de la cellule. Les récepteurs des hormones hydrosolubles sont situés sur la membrane cellulaire, ceux des hormones liposolubles sont situés à l'intérieur de la cellule [1].

**Tableau 1:**Exemples d'hormones liposolubles et hydrosolubles [1].

<b>Hormones liposolubles</b>	<b>Hormones hydrosolubles</b>
Stéroïdes, par exemple : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes Hormones thyroïdiennes	Adrénaline, noradrénaline Insuline Glucagon

L'autorégulation endocrinienne permet d'avoir un taux hormonal à l'intérieur des limites de la normale. Une hormone est libérée suite à un stimulus spécifique ; elle contrôle sa propre libération par l'inhibition de ce stimulus soit indirectement via l'hypothalamus et l'antéhypophyse, ce qui est par exemple le cas des hormones stéroïdiennes et des hormones thyroïdiennes, soit directement via le taux sanguin du stimulus, ce qui est par exemple le cas de l'insuline et du glucagon, et déterminé par les taux de glucose plasmatique. Il s'agit du rétrocontrôle négatif [1].

Un mécanisme de rétroaction positive a pour effet d'amplifier la libération de l'hormone jusqu'à ce qu'un processus particulier soit terminé et que le stimulus soit arrêté [1].



### 1.2 Historique :

- Léonard de Vinci : premiers dessins de la thyroïde vers 1500, par autorisation de Jules II pour la dissection de 30 cadavres [2] ;

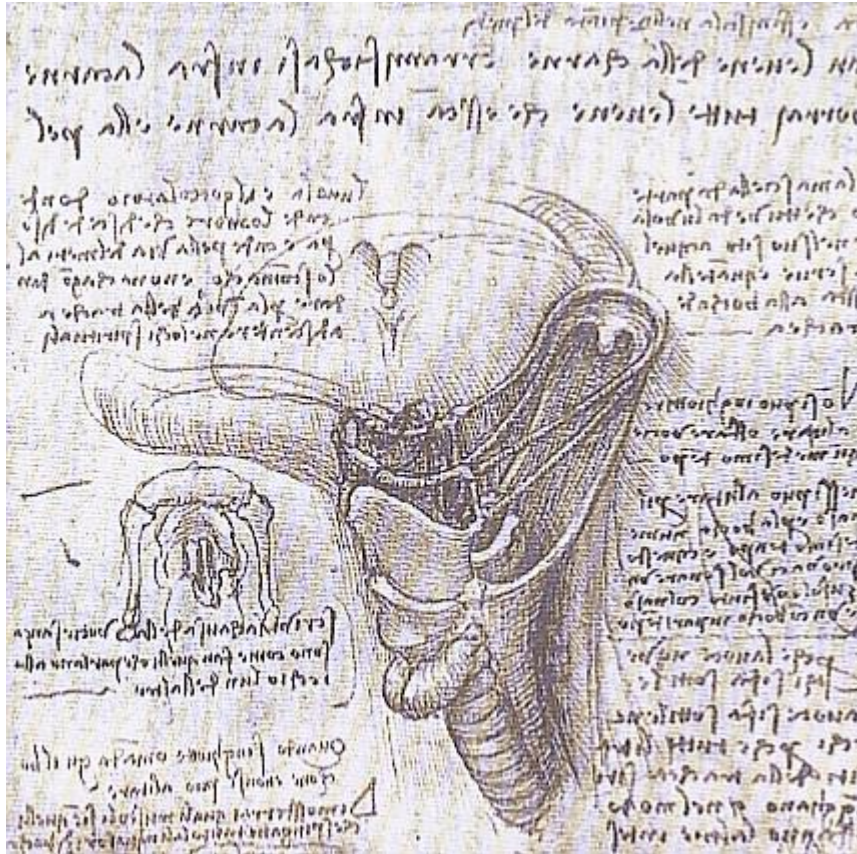


Figure 2: Dessin anatomique de Léonard de Vinci Musée des Offices Florence [3].

- Michel Ange en peignant la chapelle Sixtine (1508) : Déjà j'ai attrapé un goitre en peignant ainsi comme l'eau en donne aux chats de Lombardie Ou dans tel autre pays que l'on voudra, je finis par avoir le ventre collé sous le menton [2] ;

- André Vésale décrit les deux lobes de la thyroïde en 1543 dans *De humani corporis fabrica* [2] ;

- Bartholomeo Eustachi (Eustache) décrit l'isthme thyroïdien dans *Opuscula anatomica* (Venise 1563) [2] ;

- Thomas Wharton décrit en 1656 les masses glanduleuses qui occupent la partie supérieure de la trachée. Il leur donne le nom de thyroïde (de *thyreos* : bouclier) [2] ;

## ***Cancer de la thyroïde***

---

- Pierre Lalouette décrit en 1743 la pyramide de Lalouette dans *De humanicorporifabrica* [2] ;
- Wharton 1656 : la thyroïde sert à régulariser et embellir le cou ; ceci est très net chez la femme et c'est la raison pour laquelle la nature a doté les femmes d'une thyroïde plus volumineuse que celle des hommes [2] ;
- Vercelloni 1711 : La thyroïde est un réceptacle pour les vers qui gagnent ensuite l'œsophage par des canaux spécifiques [2] ;
- Lalouette 1743 : La thyroïde interviendrait pour moduler l'expression de la voix au moyen du liquide qu'elle élabore [2] ;
- Bichat 1800 : La thyroïde est un de ces organes dont les usages nous sont absolument inconnus [2] ;
- Kendall E. C. 1910 : isole la T4 [2] ;
- Kendall E. C. 1914 : cristallise 33 g de T4 à partir de 3 tonnes de thyroïde de porc [2] ;
- Harrington et Barger 1927 : établissent la formule de la T4 et réalisent sa synthèse [2] ;
- Jean Roche et R. 1952 : Michel découvre la T3 [2] ;
- Pierce 1963 : structure de la TSH [2] ;
- Schally et Guillemin 1969 : structure de la TRH [3].

### **1.3 Embryologie :**

Chez l'Homme, la thyroïde dérive d'une ébauche impaire et médiane : l'ébauche thyroïdienne centrale (ETC) et de deux ébauches latérales : les corps ultimobranchiaux (CUB) [4].

#### **1.3.1 Développement de l'ébauche thyroïdienne centrale :**

Chez l'embryon humain de 22 jours, l'ETC s'individualise au niveau de l'endoderme du pharynx primitif, entre les deux premières poches pharyngiennes. En quelques jours cet épaississement localisé va s'invaginer ventralement afin de former le diverticule thyroïdien [4].

À ce stade, le cou de l'embryon ne s'étant pas encore formé, ce diverticule est au contact de l'ébauche cardiaque [4].

En se développant, la portion caudale de l'ETC va se dédoubler en deux renflements latéraux (ébauches des lobes) réunis par une zone amincie (ébauche de l'isthme), alors que sa portion crâniale s'amincit en un tube épithélial : le canal thyroglosse. Celui-ci va rapidement se fragmenter et sa portion caudale va persister définitivement dans un cas sur deux pour former le lobe pyramidal ou pyramide de Lalouette. Son origine crâniale sur l'ébauche linguale forme le foramen cæcum de la langue (visible chez deux tiers des sujets) [4].

Le développement du cou de l'embryon va éloigner l'ETC de sa position initiale vers la partie inférieure du cou où elle se fixera, à la face antérieure de la trachée vers la 7<sup>e</sup> semaine. L'ETC aura formé les deux lobes thyroïdiens, l'isthme et éventuellement le lobe pyramidal [4].

### **1.3.2 Développement des corps ultimobranchiaux :**

Ils s'individualisent sous la forme d'évaginations ventrales des 4 poches pharyngiennes. Leur développement caudal les amène au contact des lobes latéraux de l'ETC avec lesquels ils vont fusionner alors qu'ils se détachent du pharynx [4].

### **1.4 Anatomie :**

La glande thyroïde est une glande endocrine impaire située dans la partie basse du cou, en dessous du larynx et devant la trachée à proximité des nerfs récurrents qui commandent les cordes vocales. Elle pèse environ 20 g chez l'adulte, formée de deux lobes droit et gauche presque conique d'environ 5 cm de haut sur 2 cm de large réunis par un isthme ; il peut y avoir une extension supérieure appelée « le lobe pyramidal ». L'ensemble prend une forme de « H » ou d'un papillon. Sa surface est irrégulière, sa consistance est molle, sa couleur varie du rose au violet clair [5, 6,7].

Elle est naturellement plus volumineuse chez la femme que chez l'homme, augmente de volume durant la grossesse et diminue de volume chez le vieillard.



**Figure 3:** Anatomie de la glande thyroïde [8].

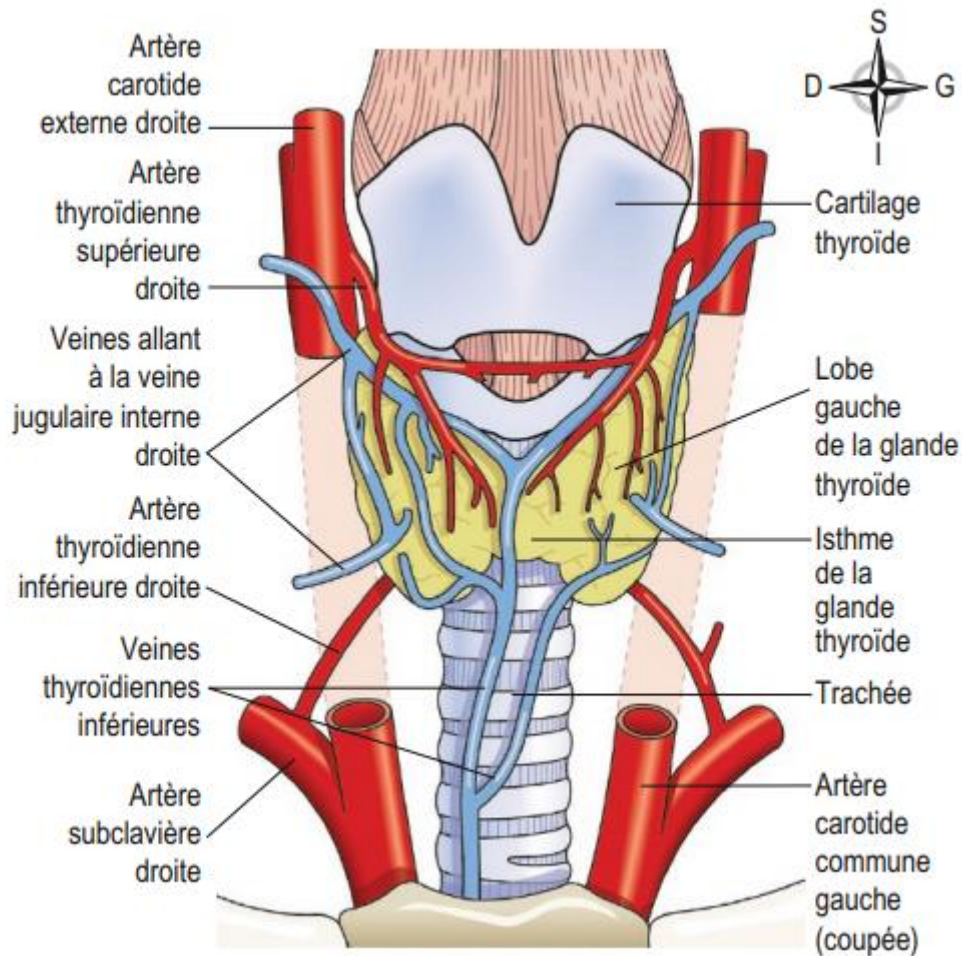
La glande thyroïde est richement vascularisée, elle possède des rapports étroits avec les glandes parathyroïdes.

Cette vascularisation est assurée par deux artères :

-Artères thyroïdiennes inférieures

-Artères thyroïdiennes supérieures

Et trois veines : Inférieures, supérieures et moyennes



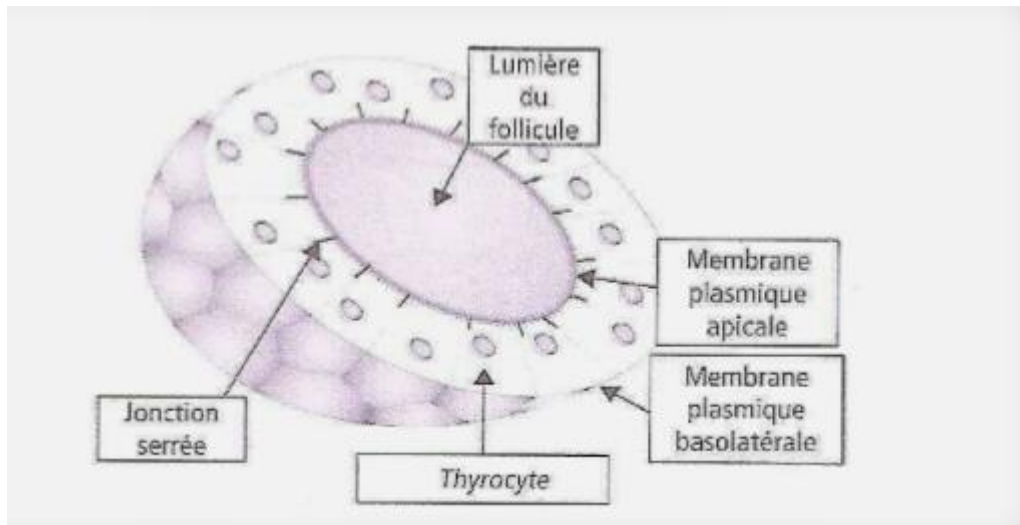
**Figure 4:**Siège de la glande thyroïde et structures voisines. Vue antérieure [9].

Chaque heure, l'équivalent de la masse sanguine totale du corps traverse la thyroïde [5, 6,7].

### 1.5 Histologie :

L'unité anatomique et fonctionnelle principale de la glande thyroïde est le follicule thyroïdien (ou vésicule thyroïdien), on en trouve environ 3 millions dans une glande adulte.





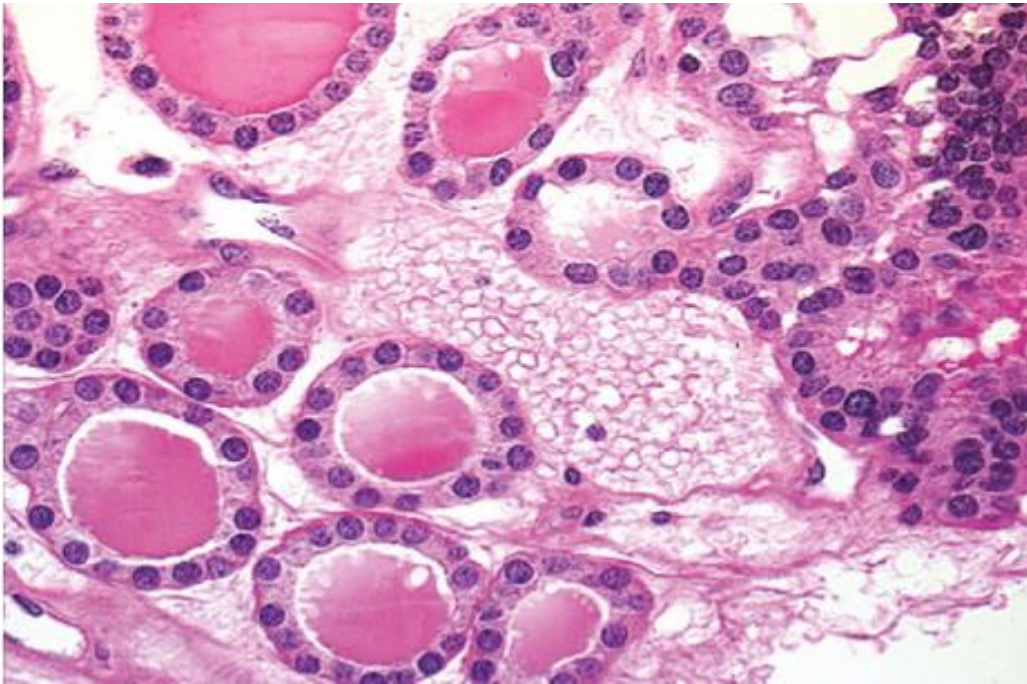
**Figure 5:** Structure schématique d'un follicule thyroïdien [10].

Chaque follicule thyroïdien est bordé par un épithélium délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée « Colloïde »

Deux types de cellules composent l'épithélium :

-Les cellules folliculaires proprement dites ou thyrocytes qui sont responsable de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

-Les cellules C ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine [10].



**Figure 6:** Coupe histologique montrant des follicules normaux [4].

### **1.5.1 Les cellules folliculaires :**

Elles sont définies comme des cellules polarisées en raison d'avoir deux pôles, un pôle apical présente des microvillosités pénétrant dans le colloïde et un pôle basal en contact avec le réseau sanguin. Cette polarité est visible également au niveau des organites intracellulaires ou le noyau est localisé dans la partie basale et l'appareil de Golgi est orienté vers les microvillosités du corps apical. Les cellules folliculaires sont maintenues entre elles par des jonctions serrées délimitant un compartiment étanche appelé « lumière folliculaire », ces jonctions ne sont retrouvées que du côté apical ; ce sont ces cellules qui synthétisent les hormones thyroïdiennes [11].

Les thyrocytes peuvent avoir un aspect morphologique et une taille variable selon leur degré d'activité sécrétoire :

- Au repos, ces cellules sont très aplaties [11].
- En activité sécrétoire, les thyrocytes augmentent de taille suite au développement de leurs appareils de synthèse [11].

#### **1.5.1.1 Fonction :**

Les cellules folliculaires produisent les hormones thyroïdiennes qui sont T3 et T4 (T3 : Triiodothyronine ; T4 : Thyroxine). Elles auront besoin dans cette synthèse d'un élément

## Cancer de la thyroïde

minérale « l'Iode » qu'on trouve dans certains aliments et dans le sel iodé principalement [11].

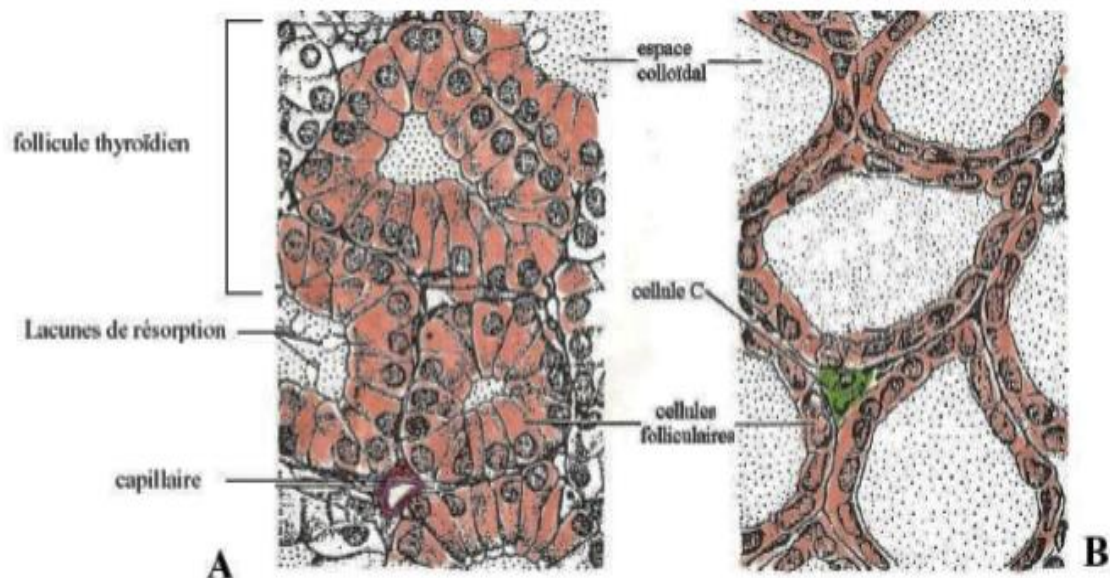
### 1.5.2 Les cellules C ou parafolliculaires :

Elles sont beaucoup moins nombreuses que les thyrocytes, elles ne sont pas en contact avec le colloïde mais elles touchent les capillaires.

Les cellules C ne sont pas concernées par l'activité thyroïdienne mais elles sécrètent une hormone appelée « Calcitonine » qui a une action hypocalcémiante, ce taux de calcitonine est un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) [11].

### 1.5.3 Colloïde :

Le colloïde est une masse de consistance pâteuse et de coloration jaunâtre, plus ou moins abondante selon l'activité de la glande, contenue dans la lumière folliculaire. Son volume est inversement proportionnel aux thyrocytes, il diminue en cas d'hyperactivité où les thyrocytes augmentent de volume, or il augmente de volume et devient acidophile en cas d'hypoactivité. Elle est principalement constituée de précurseurs des hormones thyroïdiennes « la thyroglobuline » [12].



**Figure 7:** Structure de la glande thyroïde au repos et en activité [13].



## 1.6 Physiologie :

La production d'hormones par la thyroïde est coordonnée par l'axe hypothalamo-hypophysaire où l'hypothalamus sécrète sa propre hormone TRH qui va stimuler la libération de TSH par l'antéhypophyse ; la TSH va se fixer sur un récepteur présent sur la thyroïde et provoquer la synthèse d'hormones thyroïdiennes. La glande thyroïde synthétise et sécrète quatre hormones, trois hormones iodées : la T4 ou thyroxine qui est la plus abondante, la T3 appelée également triiodothyronine et la T3 reverse quasiment dépourvue d'effet biologique [14,15].

La thyroïde synthétise une hormone polypeptidique « la calcitonine » qui est impliqué dans l'homéostasie calcique [15].

### 1.6.1 Structure des hormones thyroïdiennes :

Les deux hormones thyroïdiennes T3 et T4 partagent une même structure organique « la thyronine » elles se différencient entre elles seulement par le nombre et la place d'atome d'iode. La thyronine dérive d'un acide aminé la tyrosine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther [16].

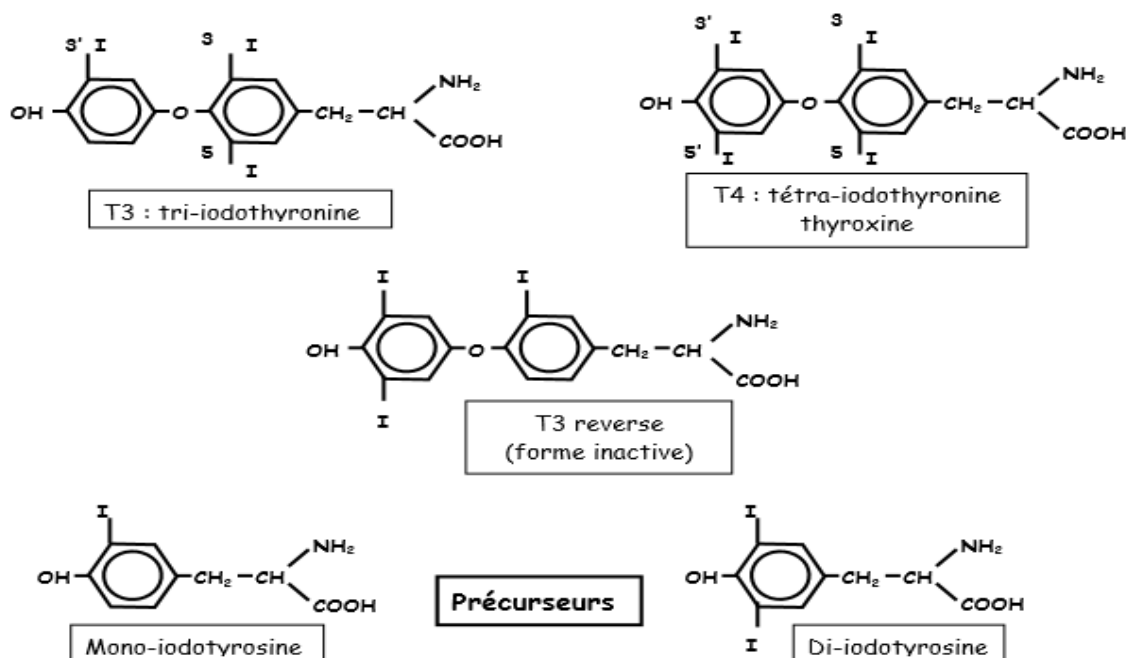


Figure 8: Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs [16].

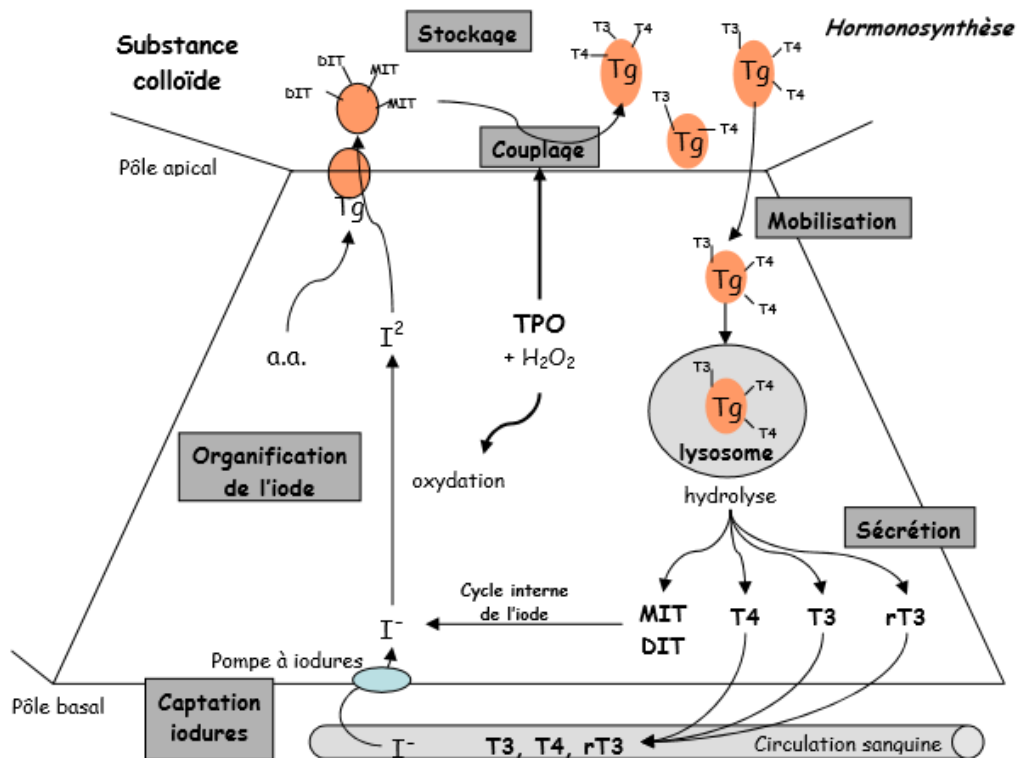
### 1.6.2 Métabolisme d'iode :

L'iode est le constituant de base dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une thyroïde normale en contient environ 10g, principalement sous forme organique puisque moins de 1% se trouve sous forme d'iodure  $I^-$  [17].

La source principale d'iode est l'alimentation (crustacés, poissons et le sel de cuisine). L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure, 40% est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes ou par d'autres tissus à moindre degré (glandes salivaires, muqueuse gastrique...Etc). Le reste est éliminé majoritairement par voie urinaire [18].

### 1.6.3 Les étapes de la synthèse hormonale :

La synthèse des hormones thyroïdiennes se fait par les étapes suivantes :

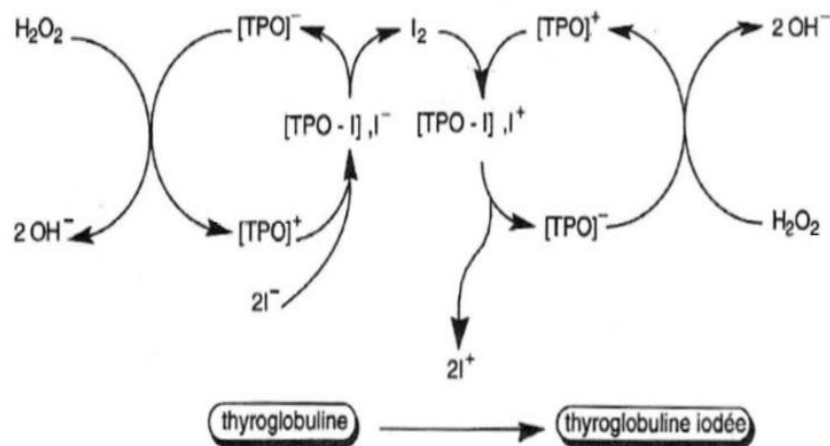


**Figure 9:** Les étapes de la synthèse hormonale thyroïdienne [16].

La première étape est celle de la capture d'iodures circulants à l'aide d'une pompe spécifique (NIS :  $Na^+/I^-$  symporteur), selon un mécanisme actif ATP-dépendant et saturable (étape limitante).

Cette capture s'effectue au niveau du pôle basolatérale. La force motrice de ce transport est fournie par le gradient électrochimique du sodium qui est maintenu par la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Au niveau du compartiment intracellulaire, les iodures rejoignent le pôle apical et atteignent le colloïde par un mécanisme appelé « Efflux d'iodure ». Cet efflux pourrait également être assuré par diffusion passive vu que la concentration intracellulaire en iodure est supérieure à celle du colloïde [19].

- a. **L'organification (l'oxydation) :** L'iodure qui arrive au niveau du colloïde sera oxydé. Cette réaction nécessite la présence d'une enzyme spécifique liée à la membrane, thyroperoxydase (TPO), dont l'activité optimale requiert la présence du peroxyde d'oxygène  $\text{H}_2\text{O}_2$ . L'iode oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline TG (une glycoprotéine volumineuse 660 kD) donnant naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : Mono-iodo-tyrosine (MIT) et di-iodo-tyrosine (DIT) [16].



**Figure 10:** Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline [15].

**b. Couplage :**

- Un résidu de di-iodo-tyrosine couplé à un résidu de mono-iodo-tyrosine vont former la molécule de triiodothyronine (T3) [9].
- Deux résidus de di-iodo-tyrosines couplés vont former la molécule de tétraiodothyronine (T4) [9].

- c. **Stockage :** l'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T3, T4, MIT et DIT, est stocké dans le colloïde [9].

**d. Libération :** la libération des hormones thyroïdiennes dans la circulation s'effectue par protéolyse de thyroglobuline. Les iodotyrosines en excès (MIT et DIT) libérées sont désiodées in situ et l'iode libéré réintègre le cycle de l'iode intra thyroïdien [20].

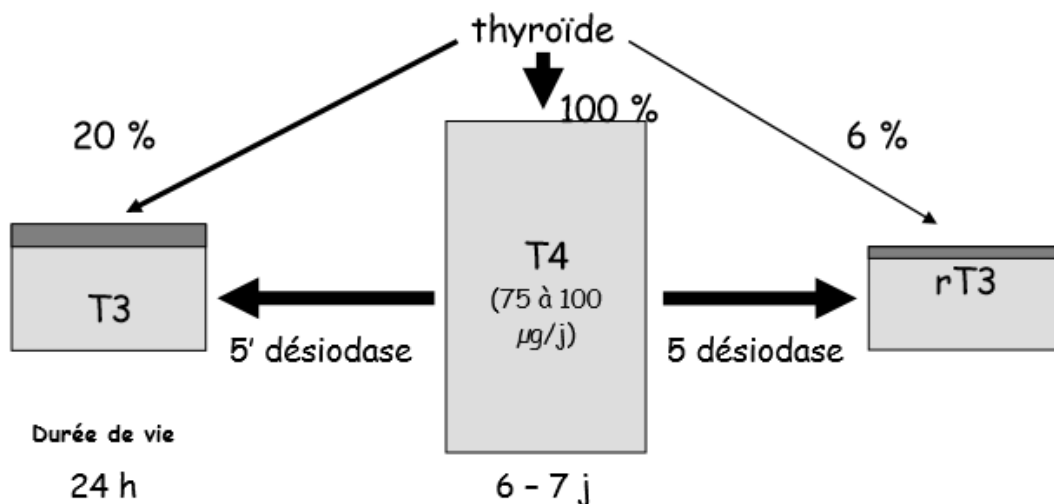
### 1.6.4 Distribution et métabolisme des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes sont de nature hydrophobe, elles se lient donc à différentes protéines de transport [16] :

- Non spécifique : albumine (pour une petite partie)
- Spécifiques : TBG - Thyroxin Binding Globulin (pour environ 60 à 75 %)
- TBPA Thyroxin Binding PreAlbumin.

Il est important de rappeler que seule la fraction libre, même très minoritaire est capable de franchir les parois vasculaires ou cellulaires [16].

La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 [16].



**Figure 11:** Origine et de durée de vie des hormones thyroïdiennes [16].

La désiodation périphérique nécessite la présence de l'enzyme 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3 et T3 reverse, inactive [16].

La dégradation des HT se fait au niveau du foie et du rein par diverses voies : conjugaison (puis excrétion biliaire), désamination et décarboxylation de la chaîne latérale alanine, désiodation périphérique...Etc [16].

### **1.6.5 Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes :**

La synthèse des hormones thyroïdiennes est régulée de façon :

#### **1.6.5.1 Extra-thyroïdienne par l'intermédiaire de l'axe thyroïdienne (TSH) :**

##### **1.6.5.1.1 Les hormones hypothalamiques :**

-**La TRH (thyrolibérine ou TSH-releasing hormone)**, synthétisée au niveau des noyaux paraventriculaires de l'émence médiane, est sécrétée dans le système porte hypophysaire et transportée vers les cellules thyroïdiennes de l'antéhypophyse. Il en résulte une augmentation de la sécrétion et de la synthèse de TSH. Un rétro contrôle négatif des hormones thyroïdiennes libres s'exerce sur l'hypothalamus [21].

La sécrétion de TRH est influencée par l'activité corticale, donc par les facteurs psychiques et de nombreux médiateurs [21].

NB : La TRH stimule également la sécrétion par l'antéhypophyse de la prolactine et de l'hormone de croissance [21].

-**La TSH hypophysaire** : une glycoprotéine (28 k Da) constituée de 2 sous-unités ( $\alpha$  et  $\beta$ ). Elle stimule toutes les étapes de l'hormonosynthèse thyroïdienne et à concentration élevée, provoque une hyperplasie de la glande. La TSH se fixe à son récepteur, Thyroid Stimulating Hormone receptor (TSHr), appartenant à la famille des récepteurs transmembranaires G, qui est exprimé au niveau basolatéral de la membrane du thyrocyte, par conséquent il y aura une activation de l'adénylate cyclase [21].

L'augmentation de l'AMP cyclique entraîne la phosphorylation de la protéine kinase A et l'activation d'autres cibles, dans le cytosol et le noyau, telles que la forskoline et la toxine cholérique. L'activation de la voie d'adénylate cyclase stimule la transcription du NIS [21].

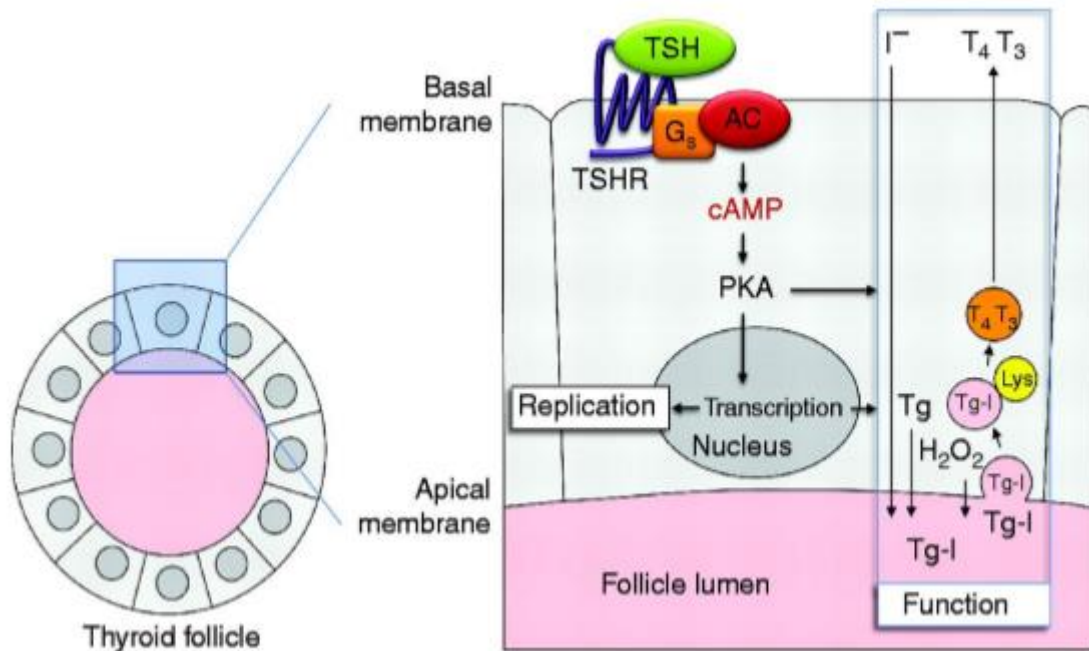


Figure 12: Origine et de durée de vie des hormones thyroïdiennes [16].

### 1.6.5.2 Intra-thyroïdienne par la concentration en iode :

L'apport d'iode conditionne le fonctionnement de la thyroïde. Une carence iodée va augmenter la sensibilité des thyrocytes à la TSH, provoquant une hypertrophie et une hyperplasie de ces cellules [21].

### 1.6.5.3 Autres facteurs de régulation :

La fonction thyroïdienne peut en outre être modulée par [21] :

- Divers neurotransmetteurs (adrénaline, VIP [Vasoactive Intestinal Peptid], etc.) ;
- Des facteurs de croissance (TGF [Tumor Growth Factor], insuline, etc.) ;
- Des cytokines (interféron, interleukines, etc.).



- Métabolisme glucidique : L'hyperthyroïdie entraîne une augmentation de la production de glucose et de son utilisation ayant pour conséquence une glycosurie et une hyperglycémie postprandiale excessive en cas de surplus d'hormones thyroïdiennes [17].
- Sur le métabolisme des protéines, on observe un effet anabolisant à dose physiologique grâce à une action directe et indirecte, en stimulant d'autres substances anabolisantes comme les glucocorticoïdes. Cependant, à doses trop élevées, elles ont un effet catabolisant [22].

### **1.7.2 Effets spécifiques au niveau des différents tissus :**

**Os et squelette** : Les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur la synthèse et la destruction osseuse, la destruction étant quand même un peu plus active que la synthèse [17].

**Muscles et cœur** : Ces hormones ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine. Elles sont connues pour stimuler l'activité cardiaque ; la T3 et la T4 ont une action chronotrope positive (augmentent la fréquence cardiaque), inotrope positive (augmentent la force de contraction), et dromotrope positive (facilite la vitesse de conduction). Au niveau des muscles lisses, ces hormones contrôlent la contraction ce qui peut engendrer en cas d'augmentation de métabolisme une accélération du transit intestinal [18].

**Le système nerveux** : Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux. Une carence à la naissance ou pendant les premières années de vie peut conduire à un retard mental plus ou moins important. Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, le sujet devient léthargique. Au contraire, un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est hyper-irritable et réagit excessivement à son environnement [22].

**Le système reproducteur** : La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité [17].



### **1.8 Exploration fonctionnelle :**

#### **1.8.1 T4 et T3 totales :**

De nombreuses causes de modification de concentration ou d'affinité des protéines de transport sont à l'origine de variations des concentrations de la T4 ou de la T3 totale. Ces variations, à l'origine d'erreurs de diagnostic, font préférer la mesure des hormones thyroïdiennes libres [21].

#### **1.8.2 T4 et T3 libres**

##### **1.8.2.1 Méthodes :**

- Méthodes avec anticorps marqué ;
- Méthodes de référence (dialyse à équilibre et ultra filtration) : non utilisées en routine ;
- Méthodes avec immunoextraction en une ou deux étapes (emplois d'une hormone marquée) [21].

##### **1.8.2.2 Causes d'erreur :**

L'incidence d'erreur est variable selon les méthodes

- Autoanticorps anti hormones (T4, T3) ;
- Facteur rhumatoïde ;
- Anomalies des protéines de liaison (TBG, TBPA, Albumine) ;
- Acides gras non estérifiés ;
- Réactions croisées (médicaments) [21].

##### **1.8.2.3 Valeurs de Références :**

Elles sont variables selon :

- Les réactifs ;
- Naissance : hypersécrétion physiologique normalisée à partir de la troisième semaine ;
- Grossesse : légère baisse de la T4 lors du troisième trimestre ;
- Médicaments :

- Amiodarone : baisse de la T3 libre ;
- Aspirine, AINS : augmentation de T4 et T3 libre [21].

-Affections non thyroïdiennes :

- Dénutrition : T3 abaissée (r T3 augmentée) ;
- Maladies grave : syndrome de basse T4/T3 [21].

### **1.8.3 TSH :**

Si la T4 libre sérique reflète l'activité sécrétoire de la glande thyroïde, la TSH constitue un indicateur des effets biologiques des hormones circulantes. Ces 2 paramètres apportent des informations complémentaires sur la normalité de la glande et de sa fonction, mais la TSH est l'indicateur le plus sensible pour évaluer un dysfonctionnement thyroïdien car une variation minime de la T4 libre provoque une réponse très amplifiée de la TSH. Cependant, il faut prendre en compte, en cas de traitement substitutif, que la réponse de la TSH se produit avec un temps de latence important. De nombreux facteurs, dont des médicaments, modulent la synthèse et la sécrétion de TSH (dopamine, glucocorticoïdes, noradrénaline) [21].

### **1.8.4 Anticorps anti thyroglobuline :**

Il s'agit d'immunoglobuline IgG, essentiellement de type IgG1 et IgG4, ne fixant pas le complément. L'immunoanalyse est à privilégier par rapport à l'immunofluorescence directe et à l'hémagglutination passive [21].

La recherche des anticorps anti Tg permet la validation d'un dosage de thyroglobuline (cas de suivi du traitement d'un cancer thyroïdien différencié après thyroïdectomie totale) [21].

### **1.8.5 Anticorps antithyroperoxydase :**

Les anticorps, de nature polyclonale, sont essentiellement de type IgG et fixent le complément [21].

La présence d'Ac anti-TPO dans le sérum d'un patient atteint de dysthyroïdie est en faveur d'une pathologie auto-immune telle la maladie de Basedow (hyper) ou d'une thyroïdite d'Hashimoto (hypo). Leur place dans la décision thérapeutique est limitée. Ces dosages d'Ac anti TPO sont prédictifs de dysfonctions thyroïdiennes en cas de grossesse (thyroïdite du post-partum), lors du traitement par Amiodarone, Lithium, interférons ou interleukines [21].

### **1.8.6 Anticorps antirécepteurs de la TSH :**

Il s'agit d'anticorps hétérogènes présentant différents types d'activités (bloquante ou stimulante). Effet stimulant et bloquant peuvent coexister chez un même patient [21].

Le dosage des Ac anti-R.TSH est utile dans le suivi d'une maladie de Basedow, dans le diagnostic de l'exophtalmie basedowienne. La présence de ces anticorps à l'arrêt d'un traitement par antithyroïdiens, peut être prédictive de récurrence [21].

## **2 Cancer de la thyroïde :**

### **2.1 Définition du cancer :**

Terme général désignant les tumeurs malignes. Le cancer est une prolifération anarchique de cellules anormales, dites « malignes », à partir d'un foyer primitif, pouvant récidiver localement après ablation et essaimer à distance, entraînant la formation des métastases.

Les cancers de la thyroïde sont des tumeurs malignes qui se développent généralement à partir des cellules de la thyroïde. Dans plus de 90% des cas il s'agit d'un carcinome. Le problème du cancer de la thyroïde domine celui des goitres et des nodules thyroïdiens. Ainsi tout nodule peut correspondre à un cancer d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce. Par conséquent il est admis que 10% des individus développeront un nodule thyroïdien cliniquement décelable au cours de leur existence [23,24].

### **2.2 Epidémiologie :**

Il est assez difficile d'obtenir des données d'épidémiologie précises, il faut tenir compte des populations étudiées, de leurs spécificités génétiques, mais surtout de l'apport en iode de leur environnement. De même, les critères définissant une thyroïde comme pathologique sont difficiles à retenir [25].

Le cancer thyroïdien est le plus fréquent des cancers des glandes endocrines ; il représente environ 1% des cancers avec des statistiques sanitaires mondiales de 140 000 cas par an [5], ce qui le place au 18<sup>ème</sup> rang des cancers dans le monde avec une prédominance féminine 3 à 5 fois plus que l'homme (17<sup>ème</sup> rang pour homme et 10<sup>ème</sup> rang pour femme) [26].

Cette prédominance revient aux facteurs hormonaux qui sont suspectés depuis longtemps de jouer un rôle dans la survenue du cancer de la thyroïde, de ce fait, de multiples facteurs sont étudiés : l'âge aux premières règles, le nombre de grossesses, le nombre d'enfants, l'allaitement, les fausses couches et l'âge de la ménopause [27].

Différentes études confirment l'augmentation de l'incidence du cancer thyroïdien en se basant sur différents paramètres y inclus : le type histologique et la taille de la tumeur ; ces

## *Cancer de la thyroïde*

---

études sont effectuées sur une période de 30 ans (1973-2002) dans les 5 continents et à partir des données qui concerne 19 populations d'Amérique, d'Asie, d'Europe et d'Océanie. On tire des variations géographiques importantes [27].

Au sein des registres européens, on trouve des variations marquantes pour la période 2003-2007 ou les taux varient de 1 à 10 pour 100 000 chez l'homme et de 2,5 à 30 pour 100 000 chez la femme. Les taux les plus élevés sont observés dans des registres français et les plus faibles aux Royaume-Uni [28].

D'ailleurs ; en 2015 en France on estime une incidence à environ 2783 chez les hommes et 7317 chez les femmes tandis que 143 hommes et 215 femmes en sont décédés [28].

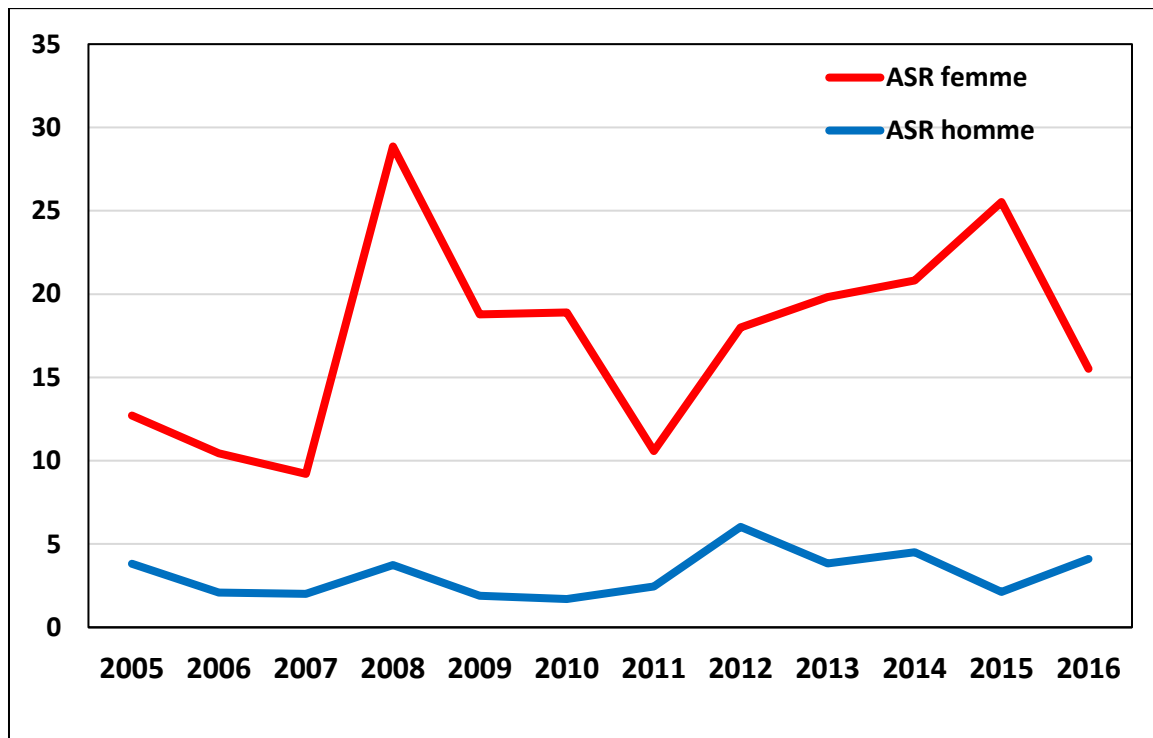
Selon le type histologique, les cancers différenciés de la thyroïde dites papillaires représente 80% globalement de très bon pronostic ce qui explique l'augmentation de la survie au cours du temps (10 ans) [28].

Selon les données provenant de Cancer Research UK, 1200 nouveaux cas ont été révélés en 2001 en Angleterre avec une incidence de 3,5 pour 100 000 femmes et de 1,3 pour 100 000 hommes ou la majeure partie est représentée par le cancer papillaire [29].

Aux Etats Unis, l'incidence est passée de 3,6 pour 100 000 en 1973 à 8,7 pour 100 000 en 2002 tandis que la mortalité était stable au cours de cette période (0,57 en 1973 est tombée à 0,48 en 1980 et était de 0,47 en 2002) [29].

L'augmentation de l'incidence du cancer thyroïdien aux USA est due principalement à l'augmentation du cancer papillaire (augmenté de 4,1 au cours de la période 1988-2002) qui est majoritaire par rapport aux autres types histologiques (88% papillaire ; 9% folliculaire ; 3% peu différencié) [29].

En Afrique du Nord, le taux d'incidence est similaire à celui du Maroc, mais plus important que dans les autres pays, notamment la Tunisie, la Libye et l'Égypte. En Algérie, 1710 nouveaux cas ont été rapportés en 2014 ; le taux d'incidence est de 8,4 pour 100 000 habitants. Ce cancer affecte 4,6 fois plus de femmes que d'hommes. L'âge médian est de 56 ans [30].



Cette courbe représente les taux d'incidence normalisés du cancer thyroïdien (pour 100 000 habitants) au niveau du service de médecine nucléaire de CHU Tlemcen selon l'âge, le sexe et la période.

### 2.3 Aspect anatomopathologique :

#### Classification :

La classification de la maladie est importante afin de déterminer l'attitude thérapeutique. Il existe deux types de classification :

-Classification histologique selon l'OMS : la classification la plus utilisée actuellement pour les cancers thyroïdiens ;

-Classification clinique TNM [23].

#### 2.3.1 Classification histologique :

##### 2.3.1.1 Tumeurs malignes épithéliales :

Nous nous intéresserons essentiellement aux tumeurs épithéliales malignes, les autres tumeurs de la thyroïde étant particulièrement rares.

**Tableau 2:** Classification des tumeurs épithéliales de la thyroïde selon l'OMS [31].

Carcinomes différenciés	Carcinomes vésiculaires ou folliculaires
	Carcinomes papillaires
	Carcinomes médullaires
Carcinomes indifférenciés	Carcinomes anaplasiques

### 2.3.1.1.1 Carcinomes différenciés :

On entend par cancers thyroïdiens différenciés, les tumeurs nées de la cellule vésiculaire (folliculaire), en excluant les tumeurs provenant de la cellule C qui donnent naissance au seul carcinome médullaire de la thyroïde [32].

On distingue 2 principales formes : le cancer papillaire et le cancer folliculaire.

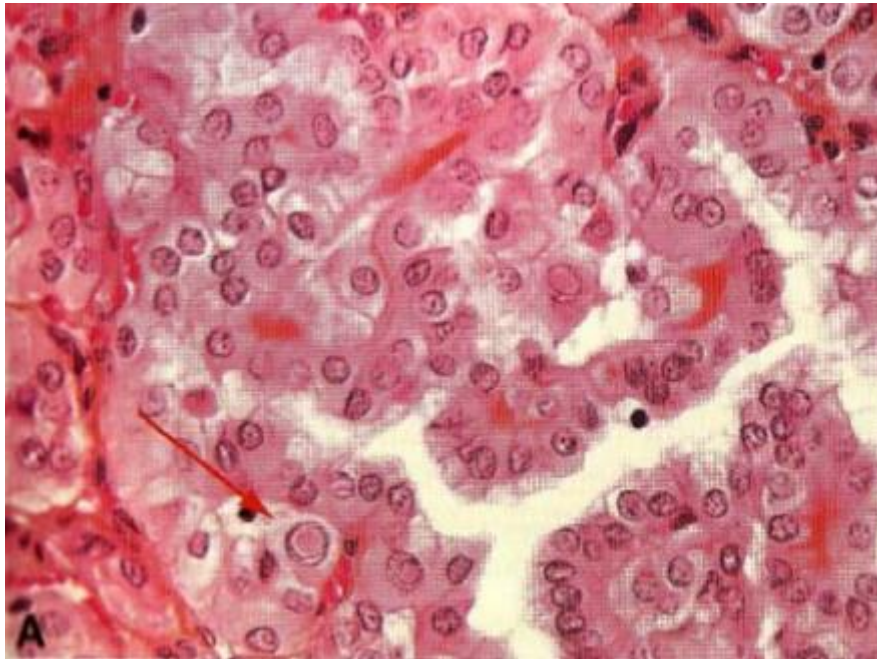
#### a) Carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) :

C'est le plus fréquent, il représente plus de 80% des cancers thyroïdiens, d'évolution lente, et très souvent découverts à un stade précoce, de très bon pronostic [31]. Il touche habituellement les enfants et les jeunes femmes [33], l'âge moyen de survenue de ce type de cancer est de 45 ans. Ce type est dit différencié car les cellules conservent leur structure glandulaire d'origine et continuent de fixer l'iode. Ces tumeurs se présentent comme des nodules blanchâtres infiltrant ou encapsulés [31].

#### La forme histologique habituelle :

La forme classique est la plus fréquente, elle est bilatérale dans 20 à 80 % des cas [2] :

- **Macroscopiquement** : ce cancer se présente comme une tumeur ferme ou dure, avec une surface granulaire de couleur blanchâtre à la coupe et le plus souvent non encapsulée donc invasive [23].
- **Microscopiquement** : on observe des papilles et des vésicules. Chaque papille est formée par un axe conjonctivo-vasculaire bordé de cellules épithéliales et de follicules dont les noyaux apparaissent chevauchants, fissurés en "grains de café", clairs au centre, dits en "verre dépoli" [23]. Le stroma est souvent très abondant avec présence inconstante de calcosphérites [32].



**Figure 14:**Aspect microscopique du cancer thyroïdien papillaire [31].

### Formes histologiques variantes :

Les variants représentent environ 20% des cancers papillaires, ils gardent toujours leurs caractéristiques nucléaires à profil papillaire mais avec des caractéristiques histologiques moins typiques [23].

- **Le cancer papillaire sclérosant diffus** : rare, observé préférentiellement chez le sujet jeune. Six critères histologiques définissent cette variante de carcinome papillaire : atteinte diffuse d'un ou de deux lobes de la thyroïde, fibrose importante, hyperplasie nodulaire lymphoïde, multiples calcosphérîtes, métaplasie malpighienne, nombreux embols tumoraux lymphatiques [34].

- **Le carcinome papillaire de forme vésiculaire** : on décrit deux sous-types, la forme macro vésiculaire encapsulée, faite d'un mélange de grandes vésicules d'allure normale et de petites vésicules d'allure tumorale, de bon pronostic ; et la forme folliculaire diffuse atteignant toute la thyroïde et s'accompagnant d'un taux élevé de métastases viscérales [23].

- **Le carcinome papillaire à cellules hautes** : observé surtout chez le sujet âgé, les cellules sont deux fois plus hautes que larges, le cytoplasme est granuleux, éosinophile, abondant, le pronostic serait péjoratif [23].



- **Le carcinome à cellules oncocytaires** : il représente 3 % des carcinomes thyroïdiens. Les noyaux sont sombres, nucléolés, irréguliers, les facteurs pronostiques sont identiques à ceux des cancers papillaires courants. Il survient à un âge plus avancé [23].
- **Les microcarcinomes papillaires** : tumeurs de moins de 1 cm, soit symptomatiques découverts lors de l'exploration d'un nodule, soit occultes de découverte fortuite (autopsie). Plusieurs sous-types sont définis en fonction du mode d'encapsulation et de croissance [35].
- **Le carcinome à cellules cylindriques** : exceptionnel et de pronostic sombre [23].

### **b) Les carcinomes vésiculaires ou folliculaires de la thyroïde (CFT) :**

Dans 10 à 25% des cas, on a affaire à un cancer de type vésiculaire ou folliculaire, ils se rencontrent à un âge plus avancé (50-60 ans) que les CPT, avec une prévalence deux fois plus élevée dans les régions carencées en iode et où le goitre est endémique [23,31].

Ce sont des tumeurs épithéliales malignes de la thyroïde ayant une architecture et une différenciation folliculaire (de souche vésiculaire) d'évolution lente et un pronostic un peu moins bon que pour les cancers papillaires [23,31].

Ces tumeurs sont encapsulées, elles donnent peu de métastases ganglionnaires locales mais diffusent par voie sanguine ce qui engendre, contrairement aux CPT, des métastases à distance dans les poumons et les os. Il peut être difficile même à l'examen au microscope de les différencier des adénomes folliculaires [2].

#### **La forme histologique habituelle :**

- **Macroscopiquement** : il s'agit d'une tumeur solitaire, charnue, à capsule épaisse, simulant un adénome à ses débuts puis progressant de façon centrifuge, par rupture d'abord limitée puis extensive de sa capsule [32].

- **Microscopiquement** : du fait d'un important degré de ressemblance avec la thyroïde normale, le diagnostic anatomopathologique est difficile. Il n'existe en effet aucun critère cellulaire formel permettant d'affirmer la malignité [23].

Deux formes anatomiques sont fondamentales à distinguer :

- **Le carcinome vésiculaire encapsulé à invasion minime** : il représente plus de 50 % des cancers folliculaires. Il s'agit d'un nodule hypercellulaire, trabéculaire ou microvésiculaire caractérisé par une infiltration capsulaire seule sans invasion vasculaire [23,32].

- **Le carcinome vésiculaire franchement invasif** : avec franchissement total de la capsule tumorale et surtout présence d'embolies veineux (quel que soit le nombre) au sein des vaisseaux de la capsule. L'infiltration dans le tissu thyroïdien sain est plus ou moins importante mais l'extension extra thyroïdienne est rare, même pour des tumeurs volumineuses et évoluées. C'est dans ce groupe que l'on retrouve la majorité des formes métastatiques et létales [32].

### **Formes histologiques variantes :**

•**Carcinome vésiculaire à cellules oxyphiles** : Il est constitué, dans sa quasi-totalité (plus de 75 %), de cellules oxyphiles (synonymes : cellules oncocytaires, cellules éosinophiles, anciennement appelées, à tort, cellules de Hürtle) qui sont de grandes cellules polyédriques à cytoplasme abondant très riche en mitochondries, éosinophile et granuleux, les noyaux sont atypiques. Ils ont un pronostic plus péjoratif que celui du carcinome folliculaire classique [23,35].

•**Carcinome vésiculaire à cellules claires** : Il s'agit d'une entité rare. Il faut éliminer un adénome parathyroïdien, l'extension exceptionnelle d'un cancer de la parathyroïde, ou plus fréquemment de la métastase d'un cancer du rein. Un immunomarquage positif à la thyroglobuline valide le diagnostic de tumeur primitive thyroïdienne [35].

### **c) Le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) :**

Le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine. Il représente 5 à 10% des cancers de la thyroïde [36]. Ces cancers ne fixent pas l'iode. Ils peuvent être sporadiques si aucune mutation génétique n'est retrouvée, ou familiaux avec une transmission autosomique dominante [31].

-**La forme sporadique** dans la majorité des cas, survenant à tout âge, habituellement unilatérale, cette forme se présente comme un nodule thyroïdien dur, accompagné très

## ***Cancer de la thyroïde***

---

souvent d'adénopathies cervicales. A la scintigraphie, le nodule est froid, c'est-à-dire qu'il ne fixe pas ou faiblement l'iode [23,31].

- **La forme familiale** représente 20 à 30 % des cancers médullaires de la thyroïde, fréquemment bilatérale [23] ; il donne lieu à trois syndromes différents :

- Le cancer médullaire thyroïdien isolé, apparaissant souvent à l'âge adulte [31] ;

- Un cancer médullaire associé à un phéochromocytome (tumeur de la médullosurrénale) , qui commence généralement à l'adolescence [31] ;

- Un cancer médullaire avec neuromatose cutanéomuqueuse (névromes multiples) qui apparaît dans la petite enfance [31].

### **La forme histologique :**

• **Macroscopiquement** souvent localisée à l'union des tiers supérieur et moyen. Il s'agit d'une tumeur de taille variable, de consistance variant du mou au ferme, de couleur blanche. Normalement bien limitée, elle peut aussi présenter un aspect infiltrant et envahir les tissus adjacents [23].

• **Microscopiquement** la forme typique représente 80 % des lésions. Les cellules sont rondes ou polyédriques au cytoplasme finement granuleux. Les mitoses sont rares. Certains noyaux présentent une inclusion cytoplasmique intranucléaire [23].

Il existe des variantes soit par l'aspect des cellules qui peuvent être oxyphiles ou géantes, soit par le matériel sécrétoire qui peut être du mucus ou de la mélanine [23].

### **2.3.1.1.2 Les carcinomes anaplasiques de la thyroïde :**

Le cancer anaplasique de la thyroïde, également dénommé carcinome indifférencié, carcinome pléiomorphe, carcinome sarcomatoïde, carcinome métaplasique et carcinosarcome [35], est une variété rare du carcinome thyroïdien qui ne représente que 5 à 15% des cancers de la thyroïde. Il est observé généralement chez des sujets de plus de 50 ans, de sexe féminin [23]. Il s'agit de l'un des cancers humains les plus agressifs avec 40% de mortalité [2].

Ce type de cancer peut être partiellement ou totalement indifférencié, mais il doit comporter une différenciation épithéliale qui parfois n'est mise en évidence que par les techniques immunohistochimiques ou ultrastructurales [35].

Le carcinome anaplasique peut survenir d'emblée ou apparaître sur une lésion thyroïdienne préexistante, en particulier un carcinome bien différencié papillaire ou au stade terminal de la différenciation d'une tumeur vésiculaire. Leur évolution est très rapide avec des métastases dans le foie, les os et le cerveau. Les tumeurs différenciées qui comportent de petits foyers anaplasiques sont considérées comme un cancer anaplasique puisque leur évolution est identique [2,23].

Ces tumeurs sont, habituellement volumineuses, massivement invasives, mesurant plus de 5 cm de grand axe, remplaçant en grande partie le tissu thyroïdien, avec rupture de la capsule thyroïdienne et extension dans les tissus périthyroïdiens ; de consistance variable selon l'importance des foyers de nécrose et d'hémorragie. Typiquement, la tumeur est constituée en proportion variée de cellules fusiformes, de cellules polygonales et de cellules géantes ainsi que des cellules kératinisées, ostéoclastiques ou sarcomateuses. Une activité mitotique élevée est marquée avec une riche vascularisation. Le stroma peut être inflammatoire ou myxoïde [35].

### **2.3.1.1.3 Les autres tumeurs rares :**

- **Carcinome épidermoïde :** Excessivement rare, cette forme semble confirmer la possibilité de métaplasie épidermoïde maligne des carcinomes différenciés thyroïdiens [23].

### **2.3.1.2 Tumeurs malignes rares non épithéliales :**

#### **2.3.1.2.1 Lymphomes de la thyroïde :**

Les lymphomes surviennent dans plus de 80% des cas chez un sujet déjà atteint d'une pathologie thyroïdienne auto-immune de plus de 60 ans. Il se présente comme un nodule froid isolé, avec un volume augmentant rapidement. Histologiquement, il s'agit de grandes cellules, de type B et d'origine Centro-folliculaire [23,31].

### **2.3.1.2.2 Fibrosarcome primitif de la thyroïde :**

Extrêmement rare. Il représente moins de 0,5 % des tumeurs malignes de la thyroïde et dont les caractéristiques cliniques et histopathologiques, et surtout évolutives, sont comparables à celles du cancer anaplasique de la thyroïde [37].

### **2.3.1.2.3 Tératomes :**

Ce sont des tumeurs qui se développent aux dépens des cellules embryonnaires restées présentes dans l'organisme, et capables de donner naissance à différents types de tissus, à l'exemple du goitre ovarien [23].

### **2.3.1.3 Les métastases thyroïdiennes :**

Les cancers du sein, du rein, du poumon, du côlon et les mélanomes peuvent donner des métastases intrathyroïdiennes. Elles se révèlent le plus souvent par un nodule thyroïdien et peuvent poser un problème diagnostique quand le primitif n'est pas connu [35].

### **2.3.2 Classification TNM :**

Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes. Elle tient compte de l'extension locale de la tumeur (T=tumor), l'appréciation des ganglions régionaux (N= node) et de la présence de métastases à distance (M) [31].

#### **T- Tumeur primitive :**

**T1a** :  $T \leq 1$  cm avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne.

**T1b** :  $T > 1$  cm et  $\leq 2$  cm avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne.

**T2** :  $T > 2$  cm et  $\leq 4$  cm avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne.

**T3a** :  $T > 4$  cm avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne.

**T3b** :  $T > 4$  cm avec extension macroscopique aux muscles péri-thyroïdiens. (Muscles sternohyoïdien, sternothyroïdien, thyrohyoïdien ou omohyoïdien).

**T4a** : Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra thyroïdienne et invasion des tissus sous cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'œsophage ou du nerf récurrent.

**T4b** : Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra thyroïdienne et invasion du fascia pré-vertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux.

### **N- Adénopathies régionales :**

**N0** : Pas d'envahissement ganglionnaire.

**Nx** : Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage).

**N1a** : Envahissement ganglionnaire du secteur VI (secteurs prétrachéal ou recurrentiels) ou VII (médiastinal supérieur).

**N1b** : Envahissement ganglionnaire latéro-cervical (I, II, III, IV ou V) ou retropharyngé.

### **M- Métastases à distance :**

**M0** : Pas de métastase à distance.

**M1** : Métastase à distance.

## **2.4 Les facteurs de risques :**

La cause exacte du cancer de la glande thyroïde n'est pas connue. Par contre, il existe certains facteurs de risque. Le cancer de la thyroïde peut apparaître spontanément ; mais pourrait aussi être la conséquence d'une irradiation. Très rarement, sont dus à une prédisposition génétique et nécessitent une prise en charge particulière [63].

### **2.4.1 Les radiations ionisantes :**

Seules les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance à forte dose et à débit de dose élevé ont une responsabilité clairement établie dans la survenue. Ce risque n'est pas démontré pour des doses d'irradiations inférieures à 100mGy, ce qui correspond à une irradiation de la thyroïde bien supérieure à celle provoquée par des examens radiologiques ou scintigraphiques [27,63].

### **2.4.2 Accident de Tchernobyl :**

Le 24 avril 1986, l'explosion et l'incendie de la quatrième tranche de la centrale de Tchernobyl a libéré dans l'atmosphère environ 100 millions de Curie (MCi) de gaz rares, 2MCi de césium 137 et 50 MCi d'isotopes radioactifs de l'iode [27].

### **2.4.3 Goitre endémique :**

Des études de types cas-témoins ont montré que le risque de cancer de la thyroïde augmente avec la durée de résidence en zone d'endémie goitreuse [27].

### **2.4.4 L'apport iodé :**

La carence en iode pourrait entraîner un risque accru de cancer vésiculaire (folliculaire), alors que le risque de cancer papillaire pourrait être augmenté dans les zones riches en iode [27].

### **2.4.5 Les antécédents familiaux :**

La survenue d'un cancer de la thyroïde dans la famille peut être liée à des facteurs génétiques prédisposant. Entre 3% à 5% des patients atteints de cancer de la thyroïde ont un apparenté atteint lui-même d'un cancer de la thyroïde [63].

### **2.4.6 Antécédents de pathologie thyroïdienne bénigne :**

La présence d'un goitre ou de nodules thyroïdiens est très fortement associée au risque de cancer thyroïdien, avec des risques relatifs souvent 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 [63].

### **2.4.7 Facteurs hormonaux et reproduction :**

Les facteurs hormonaux chez la femme sont suspectés depuis longtemps de jouer un rôle dans la survenue du cancer de la thyroïde [27].

### **2.4.8 Polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne :**

Comme les pesticides, les organochlorés mais il n'existe aucune preuve formelle [27].

### **2.5 Diagnostic :**

#### **2.5.1 Diagnostic clinique :**

##### **2.5.1.1 Circonstances de découverte :**

###### **2.5.1.1.1 Nodule :**

Le nodule de la thyroïde est le mode de révélation le plus courant du cancer de la thyroïde. Les nodules thyroïdiens sont très fréquents. Ils sont cliniquement détectables chez 4 à 7% de la population générale. Ils sont encore plus fréquents à l'échographie. Ces nodules sont rarement cancéreux. En fait, 5 à 10% des nodules sont des cancers. Ils sont rarement isolés et s'intègrent le plus souvent dans un goitre multinodulaire [35].

###### **2.5.1.1.2 Adénopathie cervicale :**

L'adénopathie cervicale est volontiers un mode de découverte du cancer de la thyroïde. Il s'agit souvent dans ce cas de cancer papillaire du sujet jeune avec métastases ganglionnaires généralement jugulocarotidiennes facilement palpées et bien analysées en échographie [35].

###### **2.5.1.1.3 Métastases à distance :**

Les métastases à distance peuvent être révélatrices du cancer de la thyroïde. Ce sont généralement des métastases osseuses ou 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 antithyroglobuline permet de certifier le cancer thyroïdien primitif et d'envisager une thyroïdectomie d'emblée [35].

###### **2.5.1.1.4 Découverte fortuite sur une pièce de thyroïdectomie :**

Cette situation diagnostique est de plus en plus fréquente. Le patient est opéré, par exemple, pour un nodule prédominant volumineux éventuellement suspect en cytologie qui se révèle finalement bénin et le cancer est découvert fortuitement à côté ou dans l'autre lobe, grâce à l'examen histologique systématique de l'ensemble de la pièce opératoire [35].

#### **2.5.1.2 L'interrogatoire :**

Quelques données peuvent être utiles à préciser comme :

- Les caractéristiques sociodémographiques du patient ;
- Les modifications de volume ;



- La date et les circonstances d'apparition du nodule ;
- La prise éventuelle de médicaments modifiant la fonction thyroïdienne (iode...) ;
- Les signes de paralysie récurrentielle ou de compression tels qu'une dysphonie, une dysphagie ou une dyspnée ;
- L'existence de signes de dysthyroïdie (hyper- ou hypothyroïdie);
- La symptomatologie associée (flush, diarrhée motrice, hypertension instable...) [23].

### **2.5.1.3 L'examen clinique :**

L'examen clinique est le premier examen réalisé dans le cadre du diagnostic du cancer de la thyroïde, il débute par l'inspection qui permet d'apprécier : l'aspect de la peau en regard, les caractères de la tuméfaction est ce qu'elle est saillante ou non, mobile ou fixe, et l'existence d'une circulation veineuse collatérale traduisant un syndrome compressif sévère [23].

La palpation de la région thyroïdienne est le temps clé de cet examen. Elle permet de : caractériser la tumeur par la localisation du nodule, sa taille, sa consistance, son caractère indolore ou non, sa mobilité lors de la déglutition affirmant sa nature thyroïdienne, son adhérence aux structures de voisinage. Un examen ORL sera effectué à la recherche d'une paralysie récurrentielle devant une dysphonie et en préopératoire [23].

Il faut prendre avec prudence les nodules survenant dans le sexe masculin car un nodule thyroïdien chez l'homme est plus souvent malin que chez la femme, le jeune âge et surtout après irradiation cervicale ou chez le sujet âgé. Il faut prendre en considération les antécédents familiaux du cancer médullaire ou papillaire. L'évolutivité et la taille ne constituent pas isolément des arguments en faveur de la malignité. Cependant, il est prudent de se méfier particulièrement des nodules de plus de 3 ou 4 cm de diamètre [23,40].

Le nodule a la particularité d'augmenter de taille notamment sous traitement freinateur de la TSH ; il a le caractère ferme ou dure, irrégulier et il se fixe aux tissus avoisinants. On a d'autres signes associés tel que les adénopathies cervicales, dysphagie, dysphonie, diarrhée, flush (bouffée vasomotrice cervico-faciale) [23].

### **2.5.1.4 Les examens complémentaires :**

Plusieurs examens sont utilisés pour explorer la pathologie cancéreuse thyroïdienne. Il n'existe pas de consensus actuellement sur le meilleur examen à réaliser en première intention, mais seul l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire permet le diagnostic de certitude de cancer [23].

#### **2.5.1.4.1 Echographie thyroïdienne :**

L'échographie apporte des informations très précieuses, son intérêt majeur réside dans sa grande sensibilité pour détecter les nodules infracliniques non palpables.

Elle est nécessaire pour guider la cytoponction afin d'obtenir une preuve histologique ou cytologique de malignité. L'examen peut détecter d'éventuelles adénopathies. Elle permet de déterminer avec précision : la topographie, la taille, le nombre ainsi que la nature liquidienne solide ou mixte des nodules ; leur échogénéité par rapport au reste du parenchyme, de même que leurs limites nettes (halo clair) ou non. Aucun critère échographique n'est suffisamment fiable pour permettre un diagnostic de malignité chez un individu donné. Toutefois, les nodules s'ils sont isolés, hypoéchogènes, hyper vasculaires, sans halo complet, en périphérie sont particulièrement suspects [23,40].

#### **2.5.1.4.2 Scintigraphie thyroïdienne :**

Elle est indiquée devant la découverte d'un nodule isolé. Les carcinomes thyroïdiens sont capables de capter de l'iode radioactif (Iode 123) raison pour laquelle il est considéré comme le traceur physiologique de référence, cependant ses problèmes de radioprotection et son coût font qu'on lui préfère généralement le technétium 99 (Tc-99), qui permet une bonne exploration du caractère fixant ou non d'un nodule. Les nodules froids ou ce qu'on appelle les nodules hypofixants sont cancéreux dans 10 % des cas, or il est faux de considérer qu'un nodule froid a un risque élevé d'être un cancer car le caractère « froid » en scintigraphie a une bonne sensibilité, mais une très faible spécificité pour le diagnostic de cancer thyroïdien. Les nodules chauds (iso ou hyperfixants) ont un risque très faible d'être un cancer mais ça ne permet pas d'exclure le diagnostic (1 à 4% de ces nodules seraient cancéreux) [23,40].

La scintigraphie joue un grand rôle dans la surveillance et le traitement des cancers thyroïdiens opérés. En effet elle permet la détection de métastases ganglionnaires ou à distance fixant l'isotope [23,40].

### **2.5.1.4.3 Cytoponction :**

C'est une technique rapide, simple, relativement indolore, peu coûteuse, et aisément réalisable sur tout nodule palpable. Si le nodule est difficile à palper la ponction doit être guidée par échographie [23,40].

L'examen se fait par ponction du nodule (sans anesthésie) avec une aiguille très fine qui va permettre de prélever un échantillon de cellules par aspiration au niveau du nodule. Les cellules prélevées vont être étalées sur lame puis analysées au microscope.

La cytoponction est le meilleur examen pour distinguer un cancer d'un nodule bénin, elle a une sensibilité et une spécificité proche de 95 % pour le diagnostic de cancer de la thyroïde, ses résultats rivalisent avec ceux obtenus à partir de la biopsie chirurgicale traditionnelle [23,40].

Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'un foyer carcinomateux débutant ; inversement, la présence de cellules atypiques doit conduire à une vérification histologique.

La cytoponction thyroïdienne donnera 4 types de résultats [23,40] :

**-Cytologie bénigne probable :** c'est le diagnostic le plus fréquent et très fiable.

**-Cytologie intermédiaire ou douteuse :** Elle représente 5 à 10% des diagnostics. Elle peut correspondre à des CFT dont la confirmation du diagnostic nécessite la vérification histologique.

**-Cytologie maligne :** dans 95 à 100% des cas correspond à des cancers. Elle représente 5 à 10% des ponctions.

**-Cytologie ininterprétable :** nécessitant une nouvelle ponction, elle représente 10 à 15 % des ponctions.

### **2.5.1.4.4 La biopsie exérèse et l'examen anatomopathologique :**

L'examen anatomopathologique est le seul moyen d'obtenir la certitude diagnostic de cancer de la thyroïde. On l'effectuera soit au cours d'un examen extemporané soit en post opératoire [23].

### **2.5.1.4.5 La biologie :**

Les simples dosages de la TSH ultrasensible et de la fraction libre de T4 (FT4) suffisent à déterminer l'état biologique de la glande. Les taux sont généralement normaux car les cancers thyroïdiens synthétisent peu ou pas d'hormones thyroïdiennes. Cependant il peut

arriver qu'un patient soit porteur à la fois d'un cancer thyroïdien et d'une dysthyroïdie [23,40].

Les dosages de la calcitoninémie et de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) sont également d'une assez bonne spécificité pour le cancer médullaire. Il est parfois nécessaire de procéder à un test à la pentagastrine où la norme est un pic inférieur à 30pg/ml, mais un taux de calcitonine basale dans le sérum supérieur à 30 pg/ml et/ou après stimulation par la pentagastrine supérieur à 200 pg/ml est hautement prédictif de CMT [23,40].

Le dosage de la thyroglobuline (Tg) n'a donc aucun intérêt pour le diagnostic de malignité d'un nodule avant thyroïdectomie, par contre il permet une excellente surveillance des cancers thyroïdiens traités. En effet, après destruction totale de la thyroïde, le taux de Tg doit être nul. La persistance de Tg dans le sang traduit une récurrence ou la présence de métastases.

Le dosage d'Anticorps anti thyroglobuline doit être demandé systématiquement en même temps que le dosage de la Tg afin d'éviter toute interférence qui peuvent être à l'origine de faux négatifs [23,40].

### **2.5.2 Diagnostic différentiel :**

#### **2.5.2.1 Kyste thyroïdien :**

Le kyste thyroïdien est d'apparition brutale et douloureuse. Il est anéchogène à l'échographie, la ponction ici ramène un liquide citrin et affaisse complètement le nodule. C'est rarement qu'on trouve une association entre une tumeur maligne de la thyroïde et un kyste du tractus thyroïdien [23].

#### **2.5.2.2 Adénome :**

C'est la cause la plus fréquente de nodules :

- **Adénome non sécrétant :**

Les nuances cliniques sont insuffisantes au diagnostic ce qui le rend difficile. Si le nodule est hyperfixant (chaud), il est bénin. S'il est hypofixant (froid), il est suspect. En l'absence de signes cliniques inquiétant, un nodule froid de petite taille (< 3cm), bénin à la cytoponction peut être simplement surveillé par échographie [40].

- **Adénome toxique :**

Le diagnostic est facile, il est fait par l'examen clinique (signes de thyrotoxicose), la biologie (diminution de la TSH), la scintigraphie (fixation exclusive de l'isotope au niveau du nodule) [40].

### **2.5.2.3 Nodules des thyroïdites :**

- **La thyroïdite d'Hashimoto :**

Présence d'un syndrome inflammatoire biologique modéré associé à une hypothyroïdie. Le diagnostic est confirmé par les taux élevés des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) et anti-thyroglobuline (TG) [23].

- **Thyroïdite de De Quervain :**

Dans le cadre d'une hyper ou d'euthyroïdie, l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique important avec fièvre et asthénie, associés à des douleurs cervicales antérieures est évocatrice [23].

### **2.5.2.4 Tuberculose thyroïdienne :**

Elle pose souvent un problème de diagnostic avec le cancer du fait de l'association d'un nodule froid, adhérent, compressif et/ou accompagné d'adénopathies cervicales. La confirmation de la nature tuberculeuse de l'atteinte thyroïdienne se fait seulement par l'examen histologique. Le traitement est médical [23].

## **2.6 Traitement :**

Les traitements consistent en des opérations chirurgicales et en des traitements médicamenteux, notamment à base d'iode 131 (radioactif), de chimiothérapie et de radiothérapie.

### **2.6.1 La chirurgie :**

La prise en charge chirurgicale permet d'enlever la tumeur et d'explorer les ganglions environnants, mais aussi de connaître le stade pronostic auquel le patient appartient.

Pour un cancer suspecté avant l'intervention ou en per-opératoire, la thyroïdectomie totale est recommandée, associée si possible à un curage ganglionnaire. C'est la méthode la plus efficace pour éviter l'extension du cancer, car même dans les cancers papillaires de bon pronostic, ce geste donne un taux de récurrence loco régionale plus faible qu'un geste unilatéral

(le cancer papillaire est souvent multifocal). On peut discuter un geste limité à une Lobectomie unilatérale uniquement dans les formes d'excellent pronostic (âge < 45 ans, cancer papillaire < 1,5 cm uni focal et intra lobaire, et dans les micro carcinomes). Une hormonothérapie substitutive doit être mise en place tout de suite après l'opération. La thyroïdectomie totale est suivie, dans de nombreux cas, par l'administration d'iode 131 [2, 23,31].

Les complications de cette chirurgie sont peu fréquentes (entre 1 et 3%) :

- Paralysie pharyngée permanente ;
- Atteinte des nerfs récurrents donc perte de la voix ;
- Changement transitoire de la voix ;
- Dyspnée ;
- Hypocalcémie due à l'ablation des parathyroïdes [2, 23,31].

### **2.6.2 La totalisation isotopique à l'Iode 131 :**

L'utilisation de la radiothérapie dans le traitement du cancer de la thyroïde vise à tirer profit de la radiosensibilité des cellules tumorales. Cette irradiation se fait généralement un mois après la chirurgie, sans avoir donné de traitement substitutif [2, 23,31].

L'administration de ce traitement se fait en une fois, par l'ingestion d'une gélule d'Iode 131 (la dose est en général 100 mCi) chez un patient en hypothyroïdie (clinique ou provoquée par l'injection de TSH), pour augmenter la captation de l'iode par les cellules thyroïdiennes. L'iode 131 est aussi utilisé pour traiter des métastases régionales ou à distance. Ces tumeurs secondaires fixent moins l'iode que les reliquats de parenchyme thyroïdien normal, et ne sont donc pas détruites par les premières doses. Cela nécessite d'autres doses, trois à douze mois plus tard [2, 23,31].

Les paramètres de la radiothérapie à savoir le champ d'irradiation, la dose totale et le fractionnement tiennent compte aussi bien de la taille, de la radiosensibilité, du grade, du stade et de la localisation tumorale, que de la présence de tissus sains à risque à proximité des tissus malins. La mise en place d'un protocole de radiothérapie est un compromis entre les bénéfices liés au traitement de la tumeur et les risques associés à l'irradiation des tissus sains [2,23,31].

# **CHAPITRE 2 : Iode et IRAthérapie**

### **1 La dosimétrie dans le domaine de la médecine nucléaire :**

#### **1.1 La thérapie en médecine nucléaire :**

Depuis l'antiquité, la discipline de la physique est omniprésente dans la pratique médicale, c'est ce qu'on appelle : la physique médicale [2].

La physique médicale est une branche de la physique qui regroupe les applications de la physique en médecine. Le terme de « physique médicale » fut utilisé pour la première fois en 1779 dans les publications de la société royale de médecine par le secrétaire général permanent de la société [2].

Entre 1779 et 1798, une institution, composée à la fois de médecins et de scientifiques non médecins, avait fait paraître une revue intitulée « les mémoires de médecine et de physique médicale », cependant ce n'est qu'après la découverte des rayons X en 1895, de la radioactivité en 1896 et du développement extrêmement rapide de leurs applications en médecine, que cette terminologie s'est progressivement imposée. En 1920, apparition des premiers physiciens spécialisés dans les applications médicales des rayonnements ionisants [2].

Entre 1990 à 2010 une nouvelle ère s'est décrétée : celle des innovations technologiques et de la précision dans la réalisation des traitements en radiothérapie [2].

#### **1.1.1 La médecine nucléaire :**

##### **1.1.1.1 Définition :**

La médecine nucléaire est une spécialité médicale qui permet le diagnostic, le pronostic, le suivi thérapeutique et également le traitement de nombreuses pathologies, et qui couvre de nombreuses disciplines telles que l'oncologie, la neurologie, la cardiologie et la pneumologie [38]. Elle repose sur l'administration d'un radionucléide dans le corps d'un patient [39]. Elle se distingue en deux applications principales : la médecine nucléaire à visée diagnostique et celle à visée thérapeutique [38].

##### **1.1.1.2 Contexte de la médecine nucléaire :**

La radioactivité artificielle était découverte en 1934 par Irène et Frédéric Joliot-Curie. Cette découverte a été à l'origine d'une discipline médicale nouvelle, la médecine nucléaire [39]



La médecine nucléaire regroupe toutes les utilisations de radionucléides sous forme de sources non scellées. Les produits administrés sont appelés radiopharmaceutiques qui sont considérés comme médicament depuis 1992. À ce titre, ils sont soumis au même cadre réglementaire pour leur préparation et leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Il s'agit d'un médicament radioactif dont la qualité est contrôlée par un radiopharmacien [39].

Le radiopharmaceutique peut être :

- Un isotope radioactif de l'élément étudié comme l'iode 131 en pathologie thyroïdienne [39] ;
- Une molécule dont la forme physique a été modifiée pour devenir un colloïde, un ensemble de micro ou macro agrégats ou un gaz (étude ganglionnaire, scintigraphies pulmonaires) [39].

### **1.1.1.2.1 Aspect diagnostic :**

La médecine nucléaire à visée diagnostique est une discipline d'imagerie médicale apportant une information fonctionnelle qui vient compléter l'information anatomique procurée par des examens de type radiologique ou IRM [38].

Les premières applications ont été réalisées dans les années 1930 pour le diagnostic des pathologies thyroïdiennes avec de l'iode-131. L'imagerie est réalisée par détection externe de la radioactivité à l'aide d'une caméra sensible aux photons émis lors de la désintégration de l'isotope radioactif. La scintigraphie est la technique permettant d'obtenir des images à plat [38].

### **1.1.1.2.2 Aspect thérapeutique :**

La radiothérapie interne ou métabolique, domaine de la médecine nucléaire thérapeutique, consiste à administrer un radiopharmaceutique dont les rayonnements ionisants délivrent une dose importante à un organe cible dans un but curatif ou palliatif. Les rayonnements bêta moins et alpha induisent une destruction cellulaire qui peut être mise à profit pour éliminer les cellules malignes [38].

Un exemple historique et toujours très actuel de cette radiothérapie métabolique est l'utilisation de l'iode dans le traitement des affections thyroïdiennes [38].

### **1.1.2 Principe de la radiothérapie interne vectorisée :**

Elle utilise une source de rayonnements non-scellée injectée à l'intérieur du patient par voie intraveineuse ou intra péritonéale. La RIV est parfois nommée « radiothérapie moléculaire ». Elle présente l'avantage de la sélectivité de la cible tumorale. Son avantage majeur par rapport à la chimiothérapie est le peu d'effets secondaires observés, sa toxicité concerne majoritairement la moelle osseuse [38].

Le radiopharmaceutique injecté au patient se fixe préférentiellement sur la cible tumorale, et les particules issues de la désintégration de l'isotope radioactif utilisé irradient cette cible. Afin d'éviter l'irradiation des tissus sains, les isotopes radioactifs sélectionnés pour la RIV sont émetteurs de particules de faible parcours dans la matière, de type  $\alpha$ ,  $\beta$ , ou électrons [38].

Le radiopharmaceutique possède deux propriétés :

- **Les propriétés physiques :** la période radioactive de l'isotope ainsi que l'énergie des particules émises par désintégration [38] ;
- **Les propriétés biologiques :** se rapportent notamment à la fixation de la molécule et à sa rétention dans les différentes régions sources (régions fixant le radiopharmaceutique) [38].

Plusieurs paramètres cinétiques sont définis pour caractériser le radiopharmaceutique :

- **La période physique :** représente la décroissance naturelle du radionucléide, c'est le temps nécessaire à la disparition de la moitié des atomes radioactifs [38] ;
- **La période biologique :** caractérise la cinétique d'élimination du Radiopharmaceutique [38] ;
- **La période efficace :** combinaison des deux périodes précitées, c'est le temps d'élimination de la moitié de la quantité de radiopharmaceutique injectée [38].

Le choix du radiopharmaceutique lors d'un traitement de RIV est dicté par différents critères :

-La fixation de l'agent radiopharmaceutique doit être élevée dans les tumeurs et faible dans les tissus sains :

- Sa distribution au sein de la tumeur doit être la plus homogène possible afin d'irradier l'ensemble de la tumeur ;
- La période efficace doit être longue dans les tumeurs et courte dans les tissus sains ;
- Le choix du radionucléide dépend également de sa disponibilité, de son coût et de sa facilité de marquage [38].

### **1.2 La dosimétrie en médecine nucléaire :**

Dans le domaine de la médecine nucléaire à visée thérapeutique, il est nécessaire de déterminer la quantité de radiations reçues par les tissus lors d'un traitement [38].

#### **1.2.1 Formalisme de la dosimétrie interne :**

En dosimétrie, il convient tout d'abord d'identifier les organes d'où proviennent les rayonnements, c'est ce qu'on appelle les organes sources. Celles qui sont susceptibles d'être les plus exposés ou les plus sensibles aux effets des rayonnements sont appelées régions ou organes cibles [39].

Dans l'objectif de normaliser les pratiques et quantifier l'énergie reçue par les tissus selon un même formalisme, différents comités ont défini des méthodes permettant le calcul de la dose interne. En effet, l'une des approches les plus communes et les plus utilisées pour le calcul des doses internes en médecine nucléaire a été développée par le comité du Medical Internal Radiation Dose (MIRD) et le comité de la société de médecine nucléaire SNM (Society of Nuclear Medicine) [38,39].

#### **1.2.2 Grandeurs dosimétriques en radioprotection :**

##### **1.2.2.1 Dose absorbée à l'organe :**

C'est la grandeur physique de base en dosimétrie interne ; La dose absorbée moyenne  $D(rT,TD)$  à un organe cible  $rT$  sur une période d'intégration  $TD$  après administration de l'élément radioactif, est définie par le rapport entre l'énergie moyenne  $d\bar{E}$  cédée par le rayonnement ionisant à la matière, dans un élément de masse  $dm$ , tel que :

$$D (rT, TD) = \frac{d\bar{E}}{dm}$$

Où TD est généralement comme infini, les radionucléides généralement utilisés en médecine nucléaire ayant une demi-vie relativement courte. L'unité internationale de dose absorbée est le Gray ou Gy ; soit  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$  [39].

### **1.2.2.2 Dose équivalente :**

L'égalité des doses des différents types de rayonnement ne produisent pas forcément les mêmes effets biologiques. Pour une dose absorbée donnée, les particules alpha produisent plus de dommage que les particules bêta, les rayons gamma et les rayons X. Dans le but de tenir compte des différences d'efficacité biologique relative à chaque type de rayonnement, la dose absorbée est multipliée par un facteur de qualité dénommé facteur de pondération des rayonnements ( $w_R$ ) par la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique) en 1990 dépend du type et de la quantité de rayonnement en jeu. La dose ainsi pondérée s'appelle la dose équivalente  $H(rT, TD)$  [39].

Ce facteur de pondération radiatif  $w_R$  introduit la notion d'efficacité biologique relative (EBR) qui permet de distinguer l'effet biologique induit par un rayonnement ionisant donné comparé à un autre pour une même quantité d'énergie absorbée. Les risques stochastiques liés au type de rayonnement sont de ce fait estimés et pris en compte dans le calcul dosimétrique. La valeur de  $w_R$  varie de 1 pour les photons et électrons à 20 pour les rayonnements [38].

Un second facteur de pondération dit tissulaire  $w_T$  permet de prendre également en compte les risques stochastiques liés à la radiosensibilité de certains organes ou tissus cibles. Il représente la contribution d'un tissu pris individuellement au détriment global associé aux effets stochastiques radio-induits. La somme totale des facteurs de pondération tissulaires est par conséquent égale à 1 [38].

## **2 L'iode**

### **2.1 Définition :**

L'iode doit son nom au terme grec « iodes », qui signifie violet et rappelle la couleur des vapeurs de ce corps. Le nom fut proposé en 1813 par Gay-Lussac [41].

C'est un élément non métallique de la famille des halogènes, de masse atomique 126,9044 et de numéro atomique 53. Il appartient au 17<sup>ème</sup> groupe du tableau périodique entre le brome et l'astate. On le trouve essentiellement sous forme diatomique I<sub>2</sub> [41].

Il existe 22 isotopes artificiels, les plus importants sont le I131, qui a une demi-vie de 8 jours, et le I125, qui a une demi-vie de 60 [41].

### **2.2 Historique :**

L'iode a été découvert pour la première fois par COURTOIS en 1811. En nettoyant les bacs à varech avec de l'acide sulfurique chaud, il remarque l'évolution d'une vapeur violette qui se condense sous forme de cristaux sur les parties les plus froides du récipient. COURTOIS a fourni des échantillons de ce matériel inconnu à d'autres scientifiques et, en 1813, DAVY et GAY-LUSSAC l'ont identifié comme un nouvel élément. GAY-LUSSAC a nommé la substance « iode » d'après le mot grec « violet ». En 1814, GAY-LUSSAC publie les résultats de ses enquêtes dans mémoire sur l'iode [41].

En 1934, Enrico Fermi a produit l'Iodine 128 ; ce dernier a incité des expériences supplémentaires en France et aux Etats-Unis. Karl Compton et le groupe thyroïde de Massachusetts Institute of Technology et Massachusetts General Hospital, respectivement, étaient responsable des efforts de recherches qui ont éventuellement mené à la production Iodine-128 de courte durée dans les petites quantités [2].

Depuis 1941, Iodine-130 et Iodine-131 étaient les premiers isotopes de radio-iode utilisés pour le traitement de la thyrotoxicose. La mise en évidence de concentrations significatives d'iode radioactif dans les métastases thyroïdiennes en 1942, a ouvert le champ à l'imagerie diagnostique et à la radiothérapie interne. Deux ans plus tard l'usage d'iode radioactif a été étendu au cancer thyroïdien différencié [2].

En 1946 et à la suite du projet de Manhattan dans une ville nommée Oak Ridge, le radio-iode fission-dérivé est devenu librement disponible, et des centaines de patients ont suivi la demande de règlement dans quelques années [2].

### **2.3 Origines :**

#### **2.3.1 Naturelle**

Comme tout radionucléide de la fission nucléaire, l'iode 131 est produit naturellement lors des quelques fissions spontanées qui se produisent dans l'uranium naturel, mais disparaît rapidement compte tenu de sa période [42].

#### **2.3.2 Artificielle :**

##### **2.3.2.1 Explosions nucléaires atmosphériques :**

Lors de la période 1945-1962, les essais nucléaires atmosphériques ont libéré dans l'environnement une quantité d'iode 131 estimée à  $6.10^{20}$  Bq. En raison de sa décroissance rapide, la quantité déposée sur le sol de l'ensemble de la planète, a actuellement disparu [42].

##### **2.3.2.2 Production au sein des réacteurs nucléaires :**

Au sein d'un réacteur en fonctionnement on trouve une très grande quantité d'iode 131. Pour un réacteur à eau sous pression (REP) de 1 300 MWe, l'activité en  $I^{131}$  présente en fin de cycle (environ 40 mois) est de l'ordre de  $4.10^{18}$  Bq. Lors du retraitement des combustibles irradiés, l'ensemble des produits de fission est extrait. Compte tenu du temps passé entre le déchargement du combustible et son retraitement (plusieurs années), l' $I^{131}$  est totalement éliminé par décroissance radioactive [42].

##### **2.3.2.3 Rejets des installations nucléaires :**

Une très faible fraction des éléments radioactifs présents se trouve dans les effluents rejetés de façon contrôlée dans l'environnement suite au fonctionnement normal d'un réacteur et au cours des opérations de retraitement du combustible [42].

### **2.4 Caractéristique de l'iode :**

**Tableau 3:**Généralité sur l'iode [40].

<b>Nom, Symbole, Numéro</b>	<b>Iode, I, 53</b>
<b>Neutrons</b>	78
<b>Protons</b>	53
<b>Série Chimique</b>	Halogènes
<b>Groupe, Période, Bloc</b>	17 (VII), 5, p
<b>Masse volumique</b>	11,27 g.l <sup>-1</sup> (gaz) 4,93 g.cm <sup>-3</sup> (solide, 20°C)
<b>Couleur</b>	Gris foncé violacé

#### **2.4.1 Caractéristiques chimiques :**

L'iode proprement dit est un élément qui appartient à la famille des halogènes, il est caractérisé par un numéro atomique 53 et se situe dans le groupe 17 et la période 5 au niveau de bloc P de tableau périodique [2]. Il se présente sous forme d'une molécule diatomique de formule I<sub>2</sub>, il se vaporise à une température légèrement supérieure à 100°C. Très mobile dans l'environnement, il est présent à peu près partout mais de façon hétérogène [42].

Les formes physico-chimiques de l'iode sont dissociées en trois grandes classes :

- Les iodes inorganiques (I<sub>2</sub>, HIO<sub>3</sub>, HOI) ;
- Les iodes organiques (CH<sub>3</sub>I, les autres alkyls : éthyl, propyl ou liés à des composés plus complexes comme des allènes) ;
- Les aérosols [2].

Il est très soluble dans les solutions aqueuses à Ph basique mais peu soluble dans l'eau, il se dissout facilement dans les alcools, le chloroforme et les solvants organiques, il se sublime rapidement à température ambiante dont les vapeurs émises sont toxiques et très irritantes pour les yeux et les muqueuses, ainsi qu'il se combine directement à un grand nombre de métalloïdes et de métaux [2].

L'iode adopte une grande variété d'états d'oxydation : -1, +1, +3, +5 et +7 essentiellement. En pratique, c'est l'état d'oxydation -1 qui est le plus significatif : c'est celui de l'ion iodure I<sup>-</sup>, présent dans les sels d'iode et dans les composés organo-iodés [2].

Les marquages sont possibles que pour les degrés d'oxydation (0 et +1), c'est-à-dire l'iode élémentaire I<sup>0</sup> et I<sup>+</sup>. L'iodure I<sup>-</sup> doit être oxydé en iode actif [2].

L'ion iodure sous forme commerciale (INa) a un degré d'oxydation de (-1) ne permet pas les marquages [2].

### **2.4.1.1 Procédés de marquage à l'iode :**

La réaction de marquage est réalisée par différentes méthodes qui sont choisies en fonction de la nature des substrats et des solvants. On distingue :

- Voie « directe », où l'iode radioactif est fixé directement sur la molécule biologiquement active par liaison covalente ;
- La méthode dite « indirecte », le radiomarquage est réalisé par l'intermédiaire d'un groupement prosthétique [2].

Les deux principaux procédés de marquage utilisés avec l'iode sont : l'échange isotopique et la substitution électrophile [2].

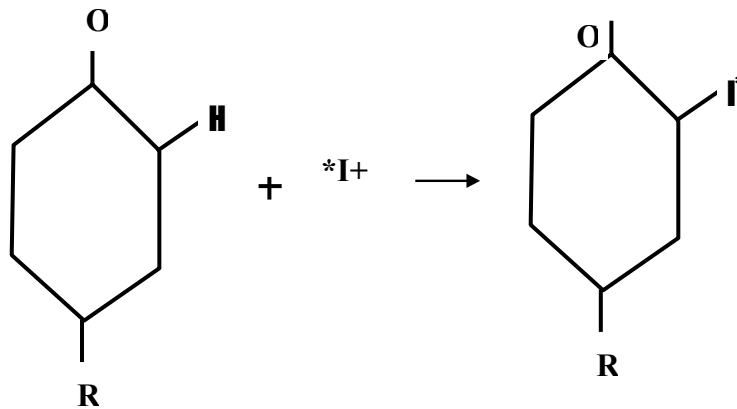
#### **2.4.1.1.1 Échange isotopique :**

L'échange isotopique est une substitution nucléophile, c'est-à-dire que l'iode n'a pas besoin d'être oxydé. Il s'applique aux hormones thyroïdiennes, aux Ag, à la mIBG (La méta-IodoBenzylGuanidine) et autres. Le rendement de l'échange est influencé par les impuretés présentes dans la solution d'iode radioactif [2].

#### **2.4.1.1.2 Substitution électrophile :**

Elle correspond à l'attaque d'un atome d'iode sous forme I<sup>+</sup> sur un groupement donneur d'électrons. L'iode se substitue à l'hydrogène et le marquage se fait au niveau du noyau tyrosyle dans la protéine. La tyrosine est un acide aminé qui possède un groupe aromatique substitué par un groupe hydroxyle donneur. Elle est par conséquent très réactive vis-à-vis des halogénures [2].





**Figure 15:** Substitution électrophile en position « Ortho » [1].

### 2.4.2 Caractéristiques radiophysiques :

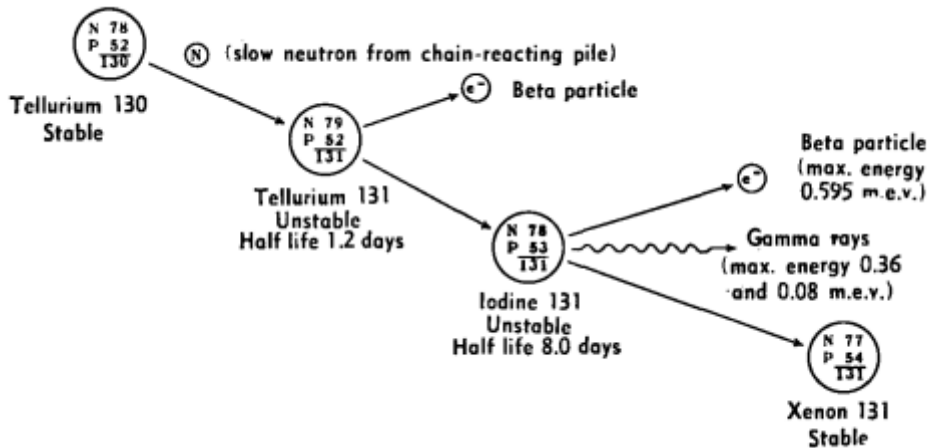
L'iode à l'état solide est d'un gris noir, il se présente souvent en paillettes semblables à celles du fer micacé quelquefois en lames rhomboïdales très larges et très brillantes. Sa cassure quand il est en masse est lamelleuse et a un aspect gras, il est très tendre et friable et on peut le porphyriser. Sa saveur est très âcre [43].



**Figure 16:** Diode solide [2].

Sa densité à 17° est égale à 4.948, il se fond à 107° et se volatilise sous la pression de 76 centimètres de mercure à 175 ou 180 degrés [43].

L'I<sup>131</sup> est un isotope radioactif créé lors des réactions de fission (cassure des noyaux d'uranium ou de plutonium) dans un réacteur nucléaire ou lors de l'explosion d'une arme nucléaire [42] :

$$^{235}_{92}\text{U} + ^1_0\text{n} \rightarrow ^{131}_{53}\text{I} + ^{102}_{39}\text{Y} + 3^1_0\text{n}$$


**Figure 17:** Schéma montrant la chaîne radioactive dont I131 fait partie [44].

**Tableau 4:** Caractéristiques radiophysiques de I131 [42].

Période radioactive	8,04 jours
Activité massique	$4,59 \cdot 10^{15} \text{ Bq} \cdot \text{g}^{-1}$
Emission(s) principale(s) (Rendement d'émission pour 100 désintégrations)	Désintégration $\beta^-$ $E_{\text{max}} = 606 \text{ keV (89 \%)}$ $E_{\text{max}} = 333 \text{ keV (7 \%)}$ Emission $\gamma$ $E = 364 \text{ keV (81 \%)}$ $E = 637 \text{ keV (7 \%)}$ $E = 284 \text{ keV (6 \%)}$

Tableau 5: Principales Emissions de l'Iode-131 [42].

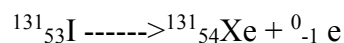
Principales émissions	Energie (Kev)	Pourcentage d'émission%
Electron	45,6	3,5
	329,9	1,5
Bêta (E max)	247,9	2,1
	333,8	7,2
	606,3	89,9
X	29,4	1,5
	29,7	2,8
Gamma	80,18	2,6
	284,30	6,2
	364,48	81,6
	636,97	7,1
	722,89	1,8

### 2.4.2.1 Les différents types d'émission :

#### Emissions $\beta^-$ et $\gamma$ :

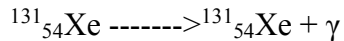
L'iode 131 émet deux types de rayonnements :

- $\beta^-$  : l'émission  $\beta^-$  qui est une émission d'électron est absorbée sur place :



Les particules  $\beta^-$  ont une forte action biologique sur les tissus et sont utilisées en radiothérapie métabolique, afin de détruire les cellules avec une particule  $\beta$  d'énergie maximale de 0,61 MeV et un parcours moyen dans le tissu de 0,5 mm. Le rayonnement  $\beta^-$  traverse le papier et n'est arrêté que par une plaque d'aluminium ou de la tôle [2].

- $\gamma$  : l'émission  $\gamma$  qui est une émission de photons, a un parcours de quelques mètres, et peut être détectée à distance.



Les particules  $\gamma$  servent de traceurs, visualisés par divers types de caméras, pour générer des images utiles au diagnostic des lésions de la thyroïde (scintigraphie). L'émission  $\gamma$  pose aussi un problème de radioprotection concernant l'exposition de l'entourage proche du malade à cause de son rayon pénétrant [2].

Un problème de radioprotection devant l'émission  $\gamma$  concernant l'exposition de l'entourage proche du malade à cause des rayons très énergétiques pénétrants. Il ne peut être atténué que par un blindage en plomb ou par des murs épais en béton [2].

### **2.4.3 Caractéristiques pharmaceutiques :**

#### **2.4.3.1 Composition :**

**Principes actifs :** Iode [45] ;

**Excipients à effets notoires :** Saccharose, Présence de : Sodium [45] ;

**Autres excipients :** Sodium thiosulfate, Phosphate disodique dihydraté, Sodium hydroxyde, Sodium chlorure, Sodium bicarbonate, Eau pour préparations injectables, Coiffe de la gélule : Gélatine [45].

#### **2.4.3.2 Forme pharmaceutique et présentation :**

Gélule avec une enveloppe de gélatine transparente contenant une poudre de couleur blanche à brun clair (peut être présenté sous forme d'une solution buvable ou injectable), contenue dans un flacon en polyéthylène avec fermeture à vis [45].

#### **2.4.3.3 Classe pharmaco-thérapeutique :**

Produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique ou diagnostique contenant de l'iode-131 [45].

#### **2.4.3.4 Indication :**

##### **2.4.3.4.1 Traitement des maladies non malignes de la thyroïde :**

-Hyperthyroïdie : maladie de Basedow, goitre multinodulaire toxique ou nodules autonomes [45].

### **2.4.3.4.2 Traitement des maladies malignes de la thyroïde :**

-Carcinome thyroïdien vésiculaire et/ou papillaire, y compris en cas de métastases et de tissus thyroïdiens résiduels [45].

### **2.4.3.5 Précautions d'emploi :**

Les précautions à prendre en considération lors de l'utilisation de l'iode radioactif sont :

-L'âge (enfant de moins de 18 ans), difficulté mictionnelle, troubles digestifs et vomissement [45].

- **Insuffisance rénale :** la néphropathie aux produits de contraste iodés (PCI) est une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë liée à des modifications hémodynamiques intrarénales et à une toxicité tubulaire directe de l'iode sur le rein. Elle est secondaire à une insuffisance rénale préexistante [52].

-**Hyponatrémie :** des manifestations graves d'hyponatrémie ont été rapportées après un traitement par l'iodure ( $^{131}\text{I}$ ) de sodium chez des patients âgés ayant subi une thyroïdectomie totale. Les facteurs de risque comprennent l'âge avancé, le sexe féminin, l'utilisation de diurétiques thiazidiques et une hyponatrémie au début du traitement par l'iodure ( $^{131}\text{I}$ ) de sodium. Des dosages réguliers des électrolytes sériques doivent être envisagés chez ces patients. Un examen attentif du rapport bénéfice-risque chez ces patients est nécessaire, car une exposition accrue aux radiations est possible [52].

### **-Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques :**

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation [51].

### **-Contraception chez l'homme et la femme :**

Il doit être recommandé aux femmes traitées par l'iodure ( $^{131}\text{I}$ ) de sodium d'éviter d'être enceinte pendant les 4 mois suivant le traitement [45].

### 2.4.3.6 Interactions :

De nombreuses substances pharmacologiquement actives sont connues pour présenter des interactions avec l'iode radioactif. Les mécanismes de ces interactions sont variés et peuvent reposer sur une modification de la liaison aux protéines, la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de l'iode radioactif marqué. Par conséquent, il faut tenir compte du fait que l'absorption au niveau de la thyroïde peut être diminuée [45].

Le tableau ci-dessous présente des exemples de substances qui doivent être arrêtées, comme indiqué, avant le traitement par iode radioactif.

Les délais mentionnés correspondent aux valeurs indicatives conformément aux recommandations pratiques et ne se basent pas sur des études.

**Tableau 6:** Médicaments présentant une interaction et délai d'interférence avant le traitement par l'iode radioactif [45].

<b>Principes actifs</b>	<b>Période de sevrage avant administration d'iode-131</b>
Antithyroïdiens (carbimazole ou autres dérivés imidazolés tels que propylthiouracil), et perchlorate	2 jours à 1 semaine avant le traitement jusqu'à plusieurs jours après
Salicylés, corticoïdes, nitroprussiate de sodium, bromosulfophthaléine sodique, anticoagulants, antihistaminiques, antiparasitaires, pénicillines, sulfamides, tolbutamide, thiopentane	1 semaine
Phénylbutazone	1 à 2 semaines
Préparations vitaminées et fluidifiants bronchiques contenant de l'iode	Environ 2 semaines
Produits de substitution hormonale de	Triiodothyronine : 7 à 14 jours
Synthèse ou naturels à visée thyroïdienne	Thyroxine : 4 à 6 semaines

<b>Principes actifs</b>	<b>Période de sevrage avant administration d'iode-131</b>
Benzodiazépines et lithium	Environ 4 semaines
Amiodarone	3-6 mois
Produits iodés pour application locale	1 à 9 mois
Produits de contraste iodés hydrosolubles	6 à 8 semaines
Produits de contraste iodés liposolubles	Jusqu'à 6 mois

### **2.4.3.7 Grossesse, allaitement et fertilité :**

#### **2.4.3.7.1 Femmes en âge de procréer :**

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un médicament radioactif à une femme en âge de procréer, une grossesse doit être exclue avec certitude avant d'instaurer le traitement. Toute femme n'ayant pas eu ses menstruations doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Des méthodes de traitement alternatives ne comprenant pas l'utilisation de rayons ionisants doivent être envisagées, en tenant compte des risques potentiels pour l'enfant. Il convient de conseiller aux femmes traitées par iodure de sodium I-131 de ne pas débiter une grossesse dans les 6 à 12 mois suivant l'administration [45].

#### **2.4.3.7.2 Contraception masculine et féminine :**

Après traitement thérapeutique à l'iode-131, une contraception efficace sera mise en place et maintenue chez l'homme et la femme jusqu'à 6 mois après traitement d'une affection bénigne et jusqu'à 12 mois après traitement d'un cancer thyroïdien [45].

#### **2.4.3.7.3 Grossesse :**

L'iodure de sodium (I-131) est contre-indiqué en cas de grossesse existante, supposée ou non exclue, en raison de son passage transplacentaire qui peut provoquer une hypothyroïdisme grave et parfois irréversible chez le nouveau-né (l'utilisation de ce médicament résulte en une dose absorbée par l'utérus de 11 à 511 mGy, et la thyroïde du fœtus s'enrichit fortement en iode au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse) [45].

Si le diagnostic du cancer différencié de la thyroïde est établi au cours de la grossesse, le traitement par iode radioactif doit être reporté après la fin de la grossesse [45].

#### **2.4.3.7.4 Allaitement :**

L'iodure de sodium ( $I-131$ ) passe dans le lait maternel, par conséquent, l'allaitement sera arrêté définitivement après son administration. Pour des raisons de radioprotection, il convient d'éviter les contacts rapprochés entre mère et enfant pendant au moins 1 semaine [45].

#### **2.4.3.7.5 Fertilité :**

Une cryoconservation du sperme devra être envisagée chez les jeunes adultes présentant une maladie disséminée nécessitant l'administration d'activités thérapeutiques élevées d'iode ( $^{131}I$ ) [45].

#### **2.4.3.8 Posologie :**

L'activité à administrer dépend de l'évaluation clinique. L'efficacité intégrale du traitement n'est atteinte qu'après plusieurs mois [45].

##### **2.4.3.8.1 Traitement de l'hyperthyroïdie :**

L'activité administrée se situe généralement entre 200 et 800 MBq (5 à 22 mCi), mais il peut être nécessaire de répéter le traitement jusqu'à une activité cumulée maximale de 5 000 MBq (135 mCi) [45].

L'activité nécessaire dépend de la cause de l'hyperthyroïdie, de la taille de la thyroïde, de la fixation thyroïdienne et de la clairance de l'iode [45].

Dans la maladie de Basedow, les nodules multiples ou disséminés, les doses aux organes cibles sont liées à la masse de la glande thyroïde ; cependant en cas de nodule unique, la dose à l'organe cible n'est liée qu'à la masse de l'adénome [45].

L'activité à administrer peut être calculée avec la formule suivante (Formule de Marinelli) [45] :

$$A(\text{MegaBequerel}) = \frac{\text{Dosederayonnement}(\text{Gy}) \times \text{Volumederayonnement}(\text{ml})}{\text{AbsorptionmaxdeIode131}(\text{ )} \times \text{HWZeff}(\text{jours})} \times K$$



### **2.4.3.8.2 Thyroïdectomie et traitement des métastases :**

Après une thyroïdectomie totale ou partielle, l'activité administrée en vue d'éliminer le reliquat de tissu thyroïdien est comprise entre 50 mCi et 100 mCi. Cette activité est en fonction de l'importance du reliquat et de la fixation de l'iode-131. Pour le traitement ultérieur des métastases, l'activité administrée varie entre 100 et 300 mCi [45].

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, une justification de l'activité administrée est particulièrement requise, car une exposition accrue aux radiations est possible [45].

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être soigneusement évaluée, en fonction du besoin clinique et justifiée par le bénéfice attendu comparé au risque dans cette population de patients [45].

### **2.4.3.9 Effets indésirables :**

#### **2.4.3.9.1 Effets indésirables consécutifs au traitement d'une maladie bénigne :**

**Tableau 7:** Les effets indésirables consécutifs au traitement d'une maladie bénigne [46].

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réactions anaphylactiques	Inconnu
<b>Affections endocriniennes</b>	Hypothyroïdie persistante, hypothyroïdie	Très fréquent
	Hyperthyroïdie transitoire	Fréquent
	Crise thyrotoxique, thyroïdite, hypoparathyroïdie (hypocalcémie, tétanie)	Inconnu
<b>Affections oculaires</b>	Orbitopathie endocrine (maladie de Basedow)	Fréquent
	Syndrome de sécheresse oculaire	Inconnu
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Paralysie des cordes vocales	Très rare
<b>Affections du tractus gastro-intestinal</b>	Sialadénite	Fréquent
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Acné iodique	Inconnu
<b>Affections générales et anomalies au point d'administration</b>	Gonflements localisés	Inconnu

### 2.4.3.9.2 Effets indésirables consécutifs au traitement d'une maladie maligne :

**Tableau 8:** Les effets indésirables consécutifs au traitement d'une maladie maligne [46].

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>	Leucémie	<b>Fréquent</b>
	Tumeurs solides	<b>Inconnu</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Anémie aplasique, érythropénie, dépression de la moelle osseuse	<b>Très fréquent</b>
	Leucopénie, thrombopénie	<b>Fréquent</b>
	Dépression grave ou irrépressible de la moelle osseuse	<b>Inconnu</b>
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réactions anaphylactiques	<b>Inconnu</b>
<b>Affections endocriniennes</b>	Crise thyrotoxisque, hyperthyroïdie transitoire	<b>Rare</b>
	Thyroïdite (leucocytose transitoire), hypoparathyroïdie (hypocalcémie, tétanie) hypothyroïdie	<b>Inconnu</b>
<b>Affections du système nerveux</b>	Parosmie	<b>Très fréquent</b>
	Œdème cérébral	<b>Inconnu</b>
<b>Affections oculaires</b>	Syndrome de sécheresse oculaire (conjonctivite, sécheresse oculaire et nasale)	<b>Très fréquent</b>
	Rétrécissement du canal lacrymal (augmentation de la sécrétion lacrymale)	<b>Fréquent</b>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Dyspnée	<b>Fréquent</b>
	Sensation de constriction de la gorge, fibrose pulmonaire, détresse respiratoire, maladie pulmonaire obstructive, pneumonie, trachéite, troubles fonctionnels des cordes vocales (paralysie des cordes vocales, dysphonie, enrouement), douleurs oropharyngées, stridor	<b>Inconnu</b>
<b>Affections du tractus gastro-intestinal</b>	Sialadénite (sécheresse buccale, glandes salivaires douloureuses, augmentation de volume des glandes salivaires, caries, perte de dents), syndrome d'irradiation aiguë, nausées, agueusie, anosmie, dysgueusie, perte d'appétit	<b>Très fréquent</b>
	Vomissements	<b>Fréquent</b>
	Gastrite, dysphagie	<b>Inconnu</b>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Cystite radique	<b>Inconnu</b>

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Insuffisance ovarienne	<b>Très fréquent</b>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Azoospermie, oligospermie, diminution de la fertilité masculine, troubles de la menstruation	<b>Inconnu</b>
<b>Affections congénitales, familiales et génétiques</b>	Hyperthyroïdie congénitale	<b>Inconnu</b>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Troubles pseudo-grippaux, maux de tête, fatigue, maux de gorge	<b>Très fréquent</b>
	Gonflements localisés	<b>Fréquent</b>

### **2.4.3.10 Surdosage :**

Un surdosage dans le sens pharmacologique de l'iode 131 est pratiquement exclu en raison des doses faibles utilisées aux fins thérapeutiques. En cas de surdosage, le risque réside dans l'exposition à une irradiation élevée et indésirable. Étant donné que le médicament est éliminé par les reins, une exposition trop élevée aux rayonnements peut être réduite par une diurèse forcée et une vidange fréquente de la vessie [45].

La dose délivrée au patient peut être diminuée en administrant un inhibiteur de la fixation thyroïdienne, tel que le perchlorate de potassium. Un émétique peut être administré pour réduire l'absorption de l'I-131[45].

### **2.4.3.11 Conservation :**

L'Iode 131 est considéré comme un produit dangereux dont les conditions de stockage et la date limite d'utilisation figurent sur le conditionnement extérieur du produit dont elle est environ 21 jours en comptant aussi de la date de fabrication [45].

Il est conservé à température ambiante (15 à 25 °C) soit dans son conteneur en plomb original, soit dans un conteneur blindé d'épaisseur adéquate [45].

### **2.4.3.12 Pharmacocinétique :**

#### **2.4.3.12.1 Absorption :**

##### **Absorption digestive :**

Après administration orale, il n'y a pas de différence significative dans la cinétique d'incorporation de l'iodure ou de l'iodate chez l'homme. La réduction de ce dernier est quasi immédiate. L'absorption intestinale débute dès que l'iode arrive dans l'estomac. Il est rapidement (90% en 60 minutes) résorbé dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Sa radioactivité se répartit de manière uniforme à la surface de la muqueuse gastrique. En effet, l'apparition du traceur radioactif a été observée en regard du cou dans un délai de 3 minutes environ, chez un sujet à jeun. La CIPR (la Commission internationale de protection radiologique) recommande ainsi une valeur de 1 pour la fraction absorbée [46,47].

La résorption est influencée par la vidange gastrique, d'ailleurs la présence d'aliments dans l'estomac retarde l'absorption d'environ 10-15 minutes. Celle-ci est augmentée en cas d'hyperthyroïdie et diminuée en cas d'hypothyroïdie [46,47]

Chez la femme enceinte, l'iode est également transféré au fœtus où il s'accumule dans la glande thyroïde [47] ;

Chez la femme allaitante, il s'accumule dans le lait majoritairement sous forme d'iodure via la glande mammaire [47].

#### **2.4.3.12.2 Distribution :**

Sa distribution est comparable à celle de l'iode stable. Une fois dans la circulation sanguine, il se répartit dans le compartiment extra-thyroïdien. Il quitte ce compartiment extra-thyroïdien par accumulation dans la thyroïde, qui laisse entrer environ 20% de l'iode par flux entrant dans la thyroïde [46,47].

Le captage thyroïdien est d'abord rapide puis atteint un plateau. Chez les sujets ayant une fonction thyroïdienne normale, ce plateau est atteint en 24 à 48 heures environ ; 50% de la valeur maximale étant atteinte après 5 heures. Les variations interindividuelles sont importantes : âge du patient, volume et état fonctionnel de la thyroïde, clairance rénale, taux d'iode circulant et administration simultanée d'autres agents pharmacologiques (Interactions) [46,47].

Le captage dépend de la clairance thyroïdienne et de la concentration plasmatique d'iode selon la formule suivante :

$$\text{Captage thyroïdien } (\mu\text{g}/\text{min}) = \text{Clairance thyroïdienne } (\text{ml}/\text{min}) \times \text{Concentration plasmatique } (\mu\text{g}/\text{ml})$$

La clairance thyroïdienne est la quantité de plasma épurée de l'iodure par la thyroïde par unité de temps. Elle est normalement de 5 à 50 ml/min, mais elle augmente cependant jusqu'à 100 ml/min lors de déficit en iode et jusqu'à 1000 ml/min en cas d'hyperthyroïdie et tombe à 2 à 5 ml/min en cas de surcharge (excès d'iode) [46,47].

L'iode s'accumule également dans les reins ; de faibles quantités s'observent également dans les glandes salivaires, la muqueuse gastrique, le placenta et le plexus choroïde ; on en trouve également des quantités significatives dans le lait maternel [46,47].

### **2.4.3.12.3 Métabolisme :**

L'iodure absorbé par la thyroïde a le même métabolisme que les hormones thyroïdiennes : il est incorporé à des composés organiques, à partir desquels les hormones thyroïdiennes sont synthétisées [47].

### **2.4.3.12.4 Elimination :**

L'iode est principalement éliminé par les reins sous forme d'iodure. L'apparition de radioactivité dans les urines est quasi immédiate après ingestion d'un traceur. L'excrétion rénale de l'iode est rapide dans les premières heures et atteint un plateau au bout de 24 à 48 heures. À l'état normal, l'iode présent dans les urines des 24 heures est un excellent reflet des apports totaux quotidiens en iode alimentaire. L'iode qui n'est pas capté par la thyroïde est retrouvé en intégralité dans les urines des 24 à 48 heures suivant l'incorporation, soit environ la moitié à deux tiers environ de l'iode ingéré. La clairance rénale est la quantité de plasma épurée de l'iodure par le rein par unité de temps, est non adaptative et non saturable car elle n'est pas ou très peu influencée par les apports en iode. Elle varie entre 30 et 50 ml de plasma par minute [47].

### **D'autres voies d'élimination :**

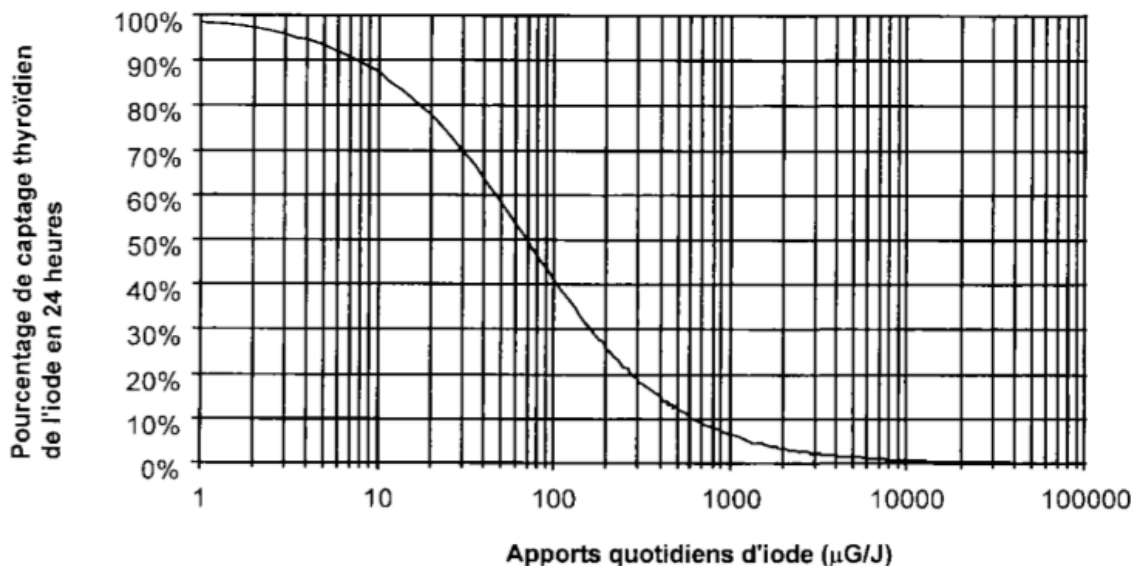
Une faible partie de l'iode organique est éliminée dans les fèces sous forme de thyroxine conjuguée dans le foie et sécrétée dans la bile. Il est excrété aussi par la salive, la sueur et l'air exhalé (moins de 0,1% de l'activité incorporée).

Il est également concentré dans le lait maternel sous forme inorganique dans les 48 heures suivant l'ingestion. Cette voie est majeure Lorsque la production de lait par la mère est importante [47].

### 2.4.3.12.5 Facteurs de variation du captage thyroïdien :

#### ➤ Apports alimentaires d'iode :

Les apports alimentaires en iode ont une influence directe sur le captage thyroïdien de l'iode. En effet, celui-ci augmente lorsque les apports d'iode sont plus faibles pour maintenir le captage d'une quantité totale d'iode suffisante pour assurer la fonction thyroïdienne [47].



**Figure 18:** Taux de captage de l'iodure plasmatique par la thyroïde en fonction des apports quotidiens d'iode (pg) [47].

#### ➤ Âge :

L'exposition maternelle à l'iode radioactif entraîne donc une exposition du fœtus durant la grossesse [47].

Le captage d'iode par la thyroïde fœtale commence vers 10-12 semaines et reste faible jusqu'à 22 semaines. Une augmentation rapide est observée après 22 semaines. Lors d'une exposition maternelle à l'iode radioactif durant cette période, sa concentration dans la

thyroïde fœtale sera plus élevée que dans la thyroïde maternelle car le pool d'iode fœtal est beaucoup plus faible que celui de la mère [47].

A propos des enfants, la différence de captage par rapport aux adultes n'est pas significative. Chez l'adolescent il y a une accélération remarquable des échanges d'iode : la clairance et le captage thyroïdiens ainsi que la clairance rénale sont augmentés et la demi-vie de l'iode au sein de la thyroïde est plus courte que pour l'adulte [47].

Chez l'adulte, le captage thyroïdien diminue progressivement avec l'âge, indépendamment du sexe qui correspond à une altération progressive des structures fonctionnelles de la glande. De même, la clairance rénale de l'iode diminue régulièrement avec l'âge [47].

### ➤ **Sexe :**

Chez l'adulte euthyroïdien, une étude montre une légère différence, statistiquement significative, de captage thyroïdien d'iode 131 entre les deux sexes (23,5% pour homme et 25,8% pour femme à 24 heures). Cependant, ce résultat n'est pas constamment retrouvé. Une étude réalisée chez des sujets âgés de 2 mois à 18 ans ne montre pas de différence en fonction du sexe [47].

### ➤ **Femme enceinte :**

Sous l'effet des œstrogènes chez la femme enceinte, la filtration glomérulaire augmente et la réabsorption tubulaire des iodures diminue. Par conséquent, il y aura une fuite d'iode par les urines ce qui entraîne une baisse du pool iodé avec une carence relative en iode si les apports ne sont pas augmentés. Plus les apports initiaux en iode alimentaire sont faibles plus la clairance thyroïdienne augmente par mécanisme de compensation. La réduction de la quantité d'iode disponible pour la mère s'aggrave au cours de la seconde moitié de la grossesse car une fraction de l'iode ingéré est captée par l'unité foeto-placentaire [47].

### **3 IRA-thérapie**

#### **3.1 Définition :**

La radiothérapie interne vectorisée par l'iode 131 dénommée aussi IRA thérapie de totalisation ou totalisation isotopique ; elle été introduite dans les années 50 pour le traitement des cancers thyroïdiens différenciés après thyroïdectomie. C'est une thérapie anticancéreuse qui est basée sur l'administration de I-131 radioactif dans la glande thyroïde utilisant l'affinité naturelle de la thyroïde pour l'iode qu'elle capte préférentiellement. Cette substance radioactive réagira dans la glande thyroïde de la même façon que l'iode commun afin qu'elle puisse être utilisée pour endommager les cellules malignes [38,53].

#### **3.2 Objectif et but de l'administration d'iode radioactif :**

Trois situations doivent être distinguées en ce qui concerne l'administration d'iode 131 :

- Ablation des restes afin d'éliminer les résidus thyroïdiens normaux postopératoires pour atteindre un niveau indétectable de thyroglobuline sérique. L'ablation des restes facilite le suivi et l'identification de la récurrence par le dosage de la thyroglobuline. Un examen RAI systématique du corps entier, habituellement effectué 3 à 5 jours après l'administration de l'iode radioactif, permet de terminer la stadification initiale. De faibles doses de l'iode radioactif suffisent pour l'ablation des restes (30-50 mCi) [54] ;

- Traitement adjuvant, pour détruire la tumeur résiduelle néoplasique soupçonnée afin d'améliorer la survie globale, spécifique et sans maladie [54] ;

- Traitement visant à détruire les emplacements métastatiques connus au moment du diagnostic ou pendant le suivi [54].

Le but de cette totalisation isotopique est d'améliorer la survie globale, spécifique et sans maladie [54].

#### **3.3 Fondement physique et biologique de l'irathérapie :**

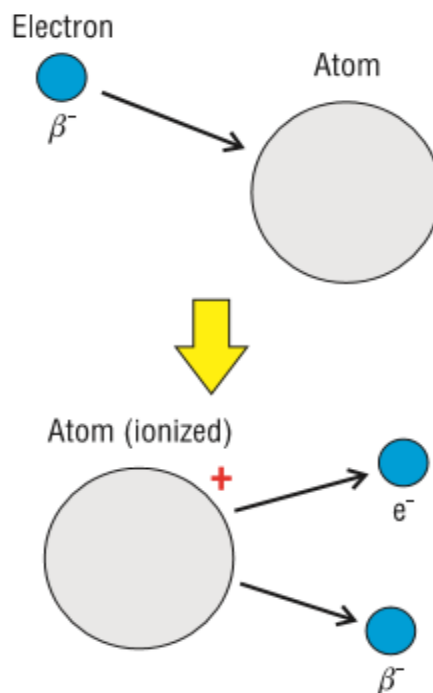
L'iode 131 est utilisé avec succès dans le traitement de l'hyperthyroïdie et du cancer de la thyroïde grâce à ses avantages, citons une bonne tolérance, une facilité d'application, l'innocuité et l'efficacité du traitement. Il est absorbé par les cellules folliculaires thyroïdiennes. La rétention de l'iode dans les cellules dépend de l'activité métabolique des



cellules. On suppose que 30 % de l'iode est piégé par la thyroïde et que 70 % sont directement excrétés dans l'urine [55].

Les électrons sont porteurs du rayonnement  $\beta^-$ , ils stockent leur énergie sous forme d'énergie cinétique qui détermine leur vitesse. En traversant la matière, les électrons  $\beta^-$  interagissent avec les électrons et les noyaux atomiques de cette matière. L'interaction du rayonnement  $\beta^-$  avec les noyaux de la matière conduit à la conversion de l'énergie des électrons en énergie des rayons X, car toute charge dont la vitesse varie, en valeur absolue ou en direction, rayonne comme le décrivent les équations de Maxwell. Ce phénomène est appelé décélération des électrons (bremsstrahlung) [55].

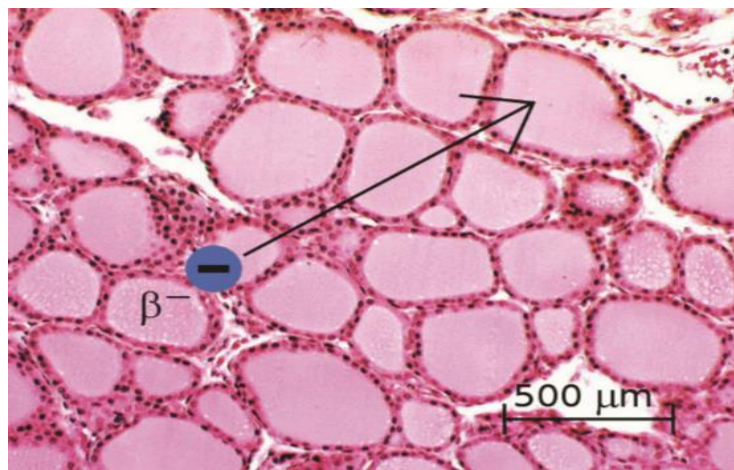
Le rayonnement de décélération significatif est caractéristique de la matière de grand nombre atomique ( $Z$ ). Or, l'interaction du rayonnement  $\beta^-$  avec la matière de faible nombre atomique (tissu humain) est essentielle pour le traitement par les radionucléides. Dans ce cas, le plus important est l'interaction entre les électrons  $\beta^-$  et les électrons atomiques de la matière ; une fois ils se rapprochent, il y aura une répulsion. Cette dernière est importante pour chasser l'électron hors de sa coquille dans l'atome, et ainsi ioniser l'atome [55].



**Figure 19:** Ionisation atomique par l'électron  $\beta^-$  [55].

Pour provoquer une seule ionisation dans les matériaux de faible nombre atomique, les électrons de rayonnement  $\beta^-$  perdent environ 33 keV de leur énergie. Par conséquent, un électron  $\beta^-$  typique avec une énergie de plusieurs centaines de keV peut provoquer de multiples ionisations avant de perdre toute son énergie. L'énergie des électrons  $\beta^-$  est transférée à l'ionisation ainsi qu'à l'excitation des atomes de la matière [55].

La pénétration des électrons dans un tissu dépend de l'énergie des électrons et de la densité du tissu. Pour I-131, la pénétration des électrons dans les tissus mous est d'environ 1 mm [55].



**Figure 20:** Pénétration de l'électron  $\beta^-$  dans la thyroïde [55].

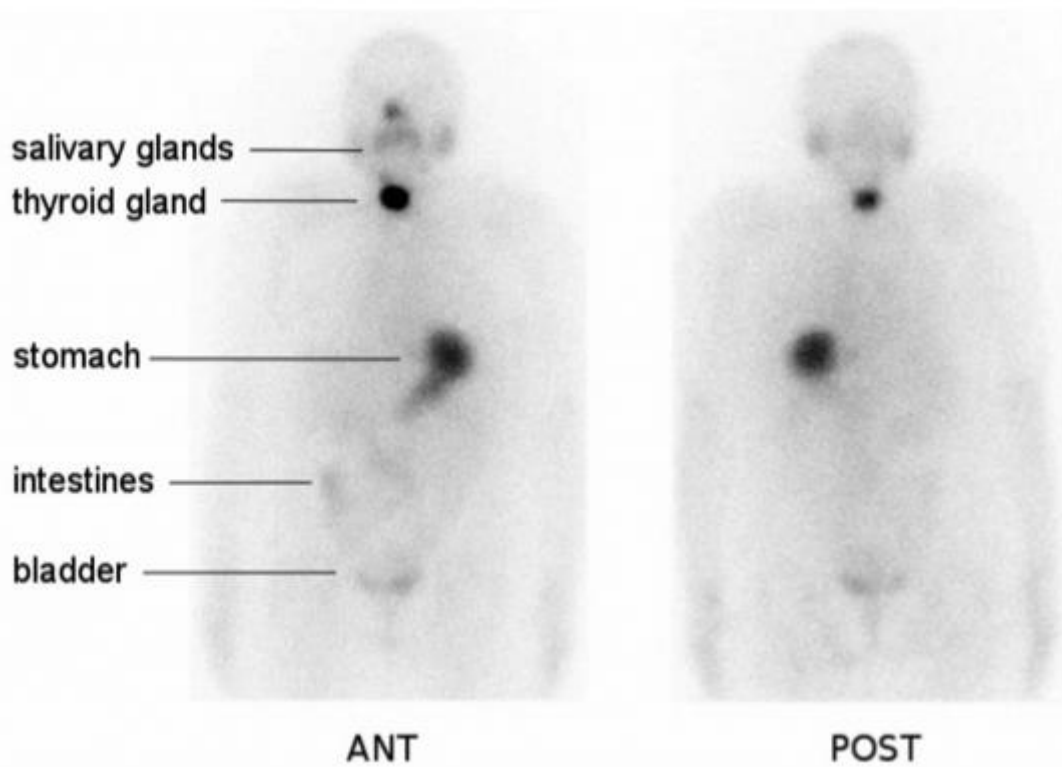
Cela signifie que l'énergie du rayonnement électronique est absorbée très près de la source de rayonnement [55].

Pour quantifier l'effet du rayonnement ionisant sur le tissu, on utilise la mesure LET (Le transfert d'énergie linéique), c'est une quantité qui décrit l'énergie transférée à la matière lorsqu'une particule ionisante la traverse. Pour les électrons émis par I-131, le LET est d'environ 0,25 keV/ $\mu\text{m}$  [55].

Les dommages biologiques causés par le rayonnement corpusculaire dépendent de la valeur du LET. Le rayonnement à LET élevé dépose plus d'énergie dans les tissus qu'il n'en faut pour induire des effets biologiques [55].

L'effet dommageable du rayonnement  $\beta^-$  est limité aux cellules thyroïdiennes en raison de la pénétration de particules bêta dans les tissus. Par conséquent, les cellules adjacentes ne

sont pas exposées à des rayonnements importants. La biodistribution normale de l'iode comprend les glandes salivaires, l'estomac, les intestins, les voies urinaires, y compris la vessie [55].



**Figure 21:** Absorption physiologique du I-131 [55].

L'interaction du rayonnement ionisant avec la matière vivante se déroule en trois phases successives :

### **3.3.1 Phase physique :**

Le rayonnement provoque l'ionisation ou l'excitation des cellules, ce qui à son tour conduit à la rupture des liaisons chimiques. Par conséquent, il y aura formation des radicaux libres qui ionisent davantage la cellule, ou causent un dommage direct aux protéines, à l'ADN et d'autres composants de la cellule [55].

### **3.3.2 Phase chimique :**

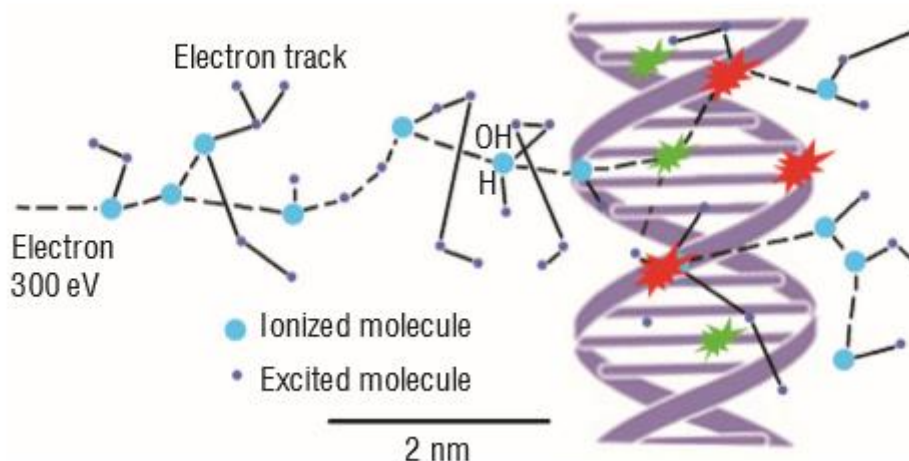
Les radicaux libres et d'autres produits du rayonnement réagissent avec les composants cellulaires [55].

### 3.3.3 Phase biologique :

Les cellules ont leurs propres mécanismes pour contrôler et réparer l'ADN. La phase biologique commence par les réactions enzymatiques, qui visent à réparer les dommages chimiques [55].

Ces réactions peuvent durer des secondes, des jours ou des semaines. Cependant, les dommages qui sont impossible à réparer ou sont mal réparés provoquent la mort de la cellule [55].

L'ionisation et l'excitation des cellules sous l'influence du rayonnement conduit aux effets létaux ou non létaux. De nombreuses cellules saines et malignes subissent une apoptose induite par le rayonnement, causé par le fait qu'un double brin d'ADN endommagé est réparé incorrectement ou n'est pas réparé du tout [55].



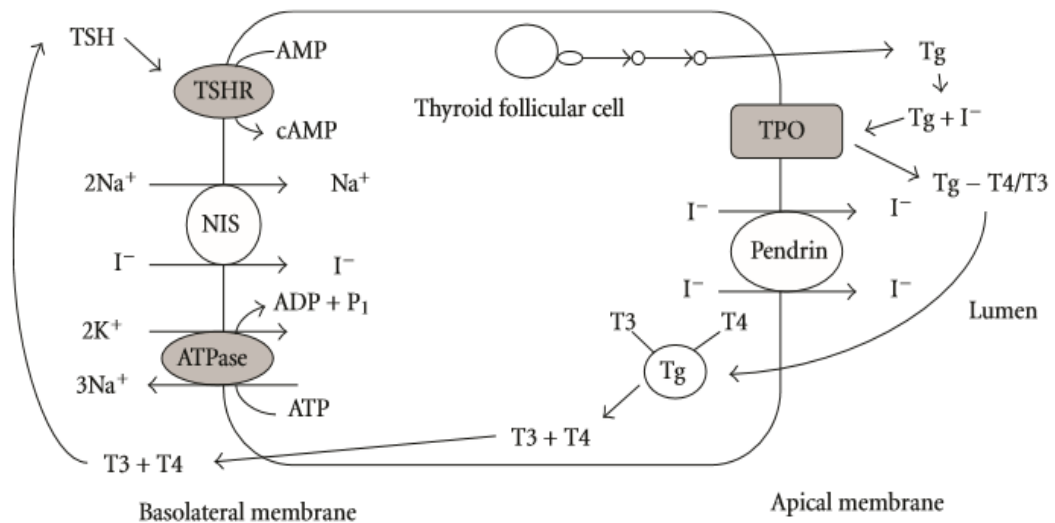
**Figure 22:** Les dommages induits à l'ADN par les électrons [55].

### 3.4 Mécanisme de l'iode radioactif :

L'iode radioactif est absorbé et concentré dans les cellules folliculaires thyroïdiennes via un transporteur membranaire d'iodure de sodium. Bien que le symporteur d'iodure de sodium (NIS) se trouve dans le tissu thyroïdien, il se trouve également dans plusieurs autres tissus qui captent l'iode comme l'estomac, les glandes salivaires, les seins, le thymus, la muqueuse nasale, les glandes lacrymales et le placenta. Les carcinomes thyroïdiens différenciés peuvent concentrer l'iode, exprimer le récepteur de l'hormone thyroïdienne stimulante (TSH) et produire de la thyroglobuline (Tg), alors que les carcinomes mal

différenciés ou non différenciés ne le font généralement pas. Les patients atteints d'un cancer médullaire, d'un lymphome et d'un cancer anaplasique ne sont pas candidats à l'irathérapie parce que ces cancers ne concentrent pas l'iode [61].

L'iode-131 doit être absorbé par le tissu thyroïdien pour être efficace. La thyrotropine (TRH) est nécessaire pour stimuler l'absorption de radio-iode. L'absorption de radio-iode dépend d'une stimulation adéquate par la TSH et est supprimée par l'augmentation des réserves d'iodure endogène ou exogène. Par exemple, l'utilisation de contraste intraveineux dans les tomodensitogrammes contient une importante charge d'iode qui peut interférer avec le balayage RAI et le traitement pendant plusieurs mois. Bien qu'il existe plusieurs isotopes d'iode, la forme la plus efficace utilisée dans le traitement adjuvant du cancer papillaire de la thyroïde est le I-131. L'efficacité de l'I-131 dépend également de la quantité de tissu thyroïdien laissée derrière lors de la chirurgie [61].



**Figure 23:** Schéma représentant le mécanisme de l'iode au sein de la cellule folliculaire de la thyroïde [61].

### 3.5 Indications :

#### 3.5.1 Lignes directrices et recommandations internationale :

Depuis 2005, plusieurs organisations internationales et nationales ont publié des lignes directrices ou des rapports de consensus nouveaux ou mis à jour sur le diagnostic et le traitement des cancers différenciés de la thyroïde (DTC). Ces publications comportent diverses approches et types de groupes de travail, recherches documentaires, processus

d'examen et autres méthodes. À l'exception des recommandations de l'American Association of Clinical Endocrinologists/Associazione for Medici Endocrinologi (AAACE/AME), toutes les publications traitent largement du traitement du DTC et de la radiothérapie. D'un point de vue pratique, le consensus européen de 2006 est particulièrement utile pour le praticien, depuis la classification des risques et la description des procédures sont importantes sur le plan clinique. La classification du risque des patients atteints de CTD selon les indicateurs pronostiques est de grande pertinence clinique dans le choix des stratégies de traitement pour une personne donnée. Ici encore la classification de l'Association Européenne de la Thyroïde (ETA) semble être plus utile, puisque le nombre de groupes de risque dans la classification ETA est plus faible et plus près du cours clinique du CTD que la classification recommandée par l'ATA [56].

**Tableau 9:** Lignes directrices internationales sur le diagnostic et le traitement du cancer de la thyroïde [56].

<b>ATA (American Thyroid Association) 2006 :</b>	Lignes directrices pour la prise en charge des patients atteints de nodules thyroïdiens et de cancer différencié de la thyroïde
<b>AAACE/AME (American Association of Clinical Endocrinologists and Italian Associazione for Medici Endocrinologi) 2006:</b>	Lignes directrices médicales pour la pratique clinique pour le diagnostic et la prise en charge des nodules thyroïdiens Groupe de travail AAACE/AME sur les nodules thyroïdiens.
<b>ETA (European Thyroid Association) 2005 :</b>	Utilisation post-opératoire de l'iode radioactif (I-131) chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde papillaire et folliculaire et la question de l'ablation résiduelle : un rapport consensuel
<b>ETA (European Thyroid Association) 2006 :</b>	Consensus européen pour la prise en charge des patients atteints d'un carcinome thyroïdien différencié de l'épithélium folliculaire
<b>EANM (European Association of Nuclear Medicine) 2008:</b>	Lignes directrices pour la thérapie par radio-iode du cancer de la thyroïde différencié

### **3.5.1.1 Données générales :**

La radiothérapie à l'iode est une option importante dans le traitement de l'hyperthyroïdie associée aux maladies graves, à l'adénome thyroïdien toxique et au goitre

multinodulaire toxique ou à la maladie du plummer. Les options de traitement de l'hyperthyroïdie comprennent les médicaments antithyroïdiens, la chirurgie et l'ablation à l'iode <sup>131</sup>. Avant l'administration d'un traitement à l'iode radioactif, il est important de confirmer que le patient présente une hyperthyroïdie clinique et biochimique. La nature de l'hyperthyroïdie doit également être déterminée. Des considérations spéciales doivent être prises en compte si la patiente est enceinte ou présente un risque élevé de tempête thyroïdienne [57].

La thérapie à l'iode radioactif est également une option dans le goitre multinodulaire non toxique ou euthyroïdien chez un patient souffrant de dysphagie qui n'est pas un bon candidat chirurgical. L'irathérapie est également utilisée comme traitement adjuvant après une intervention chirurgicale pour le cancer de la thyroïde de type papillaire ou folliculaire [57].

**Tableau 10:** Classification des cancers de la thyroïde selon le TNM UICC/AJCC 2010 (7e édition) et 2017 (8e édition) [58].

pTNM 7e édition (2010)	pTNM 8e édition (2017)
<b>T1a</b> : T ≤ 1 cm	T ≤ 1 cm (ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne)
<b>T1b</b> : T > 1 cm et ≤ 2 cm	T > 1 cm et 2 cm (avec ou sans extension microscopique extrathyroïdienne)
<b>T2</b> : T > 2 cm et ≤ 4 cm	T > 2 cm et 4 cm (avec ou sans extension microscopique extrathyroïdienne)
<b>T3</b> : T > 4 cm et/ou extension extra-thyroïdienne minime (quelle que soit la taille tumorale)	T > 4 cm (T3a avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne) ou (T3b) avec extension macroscopique aux muscles péri-thyroïdiens (muscles sternohyoïdien, sternothyroïdien, thyrohoïdien ou omohyoïdien)
<b>T4a</b> : Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extrathyroïdienne et invasion des tissus sous-cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'œsophage ou du nerf récurrent	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion des tissus sous-cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'œsophage ou du nerf récurrent
<b>T4b</b> : Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extrathyroïdienne et invasion du fascia prévertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion du fascia prévertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux
<b>N0</b> : Pas d'envahissement ganglionnaire	Pas d'envahissement ganglionnaire

<b>Nx</b> : Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage)	Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage)
<b>N1a</b> : Envahissement ganglionnaire secteur VI (central)	Envahissement ganglionnaire du secteur VI (secteurs prétrachéal ou recurrentiels) ou VII (médiastinal supérieur)
<b>N1b</b> : Envahissement ganglionnaire secteur latéral ou médiastinal	Envahissement ganglionnaire latérocervical (I, II, III, IV ou V) ou retropharyngé
<b>M0</b> : Pas de métastase à distance	Pas de métastase à distance
<b>M1</b> : Métastase à distance	Métastase à distance

**Tableau 11:** Classification des cancers de la thyroïde selon le TNM UICC/AJCC 2010 (7e édition) et 2017 (8e édition) selon l'âge [58].

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

### 3.5.2 Les indications du traitement par iode 131 au décours de la chirurgie initiale :

On distingue les patients à faible risque (FR), à risque intermédiaire (RI) et à risque élevé (RE) de rechute ou de maladie persistante [58].

#### 3.5.2.1 Patients à faible risque [FR] de rechute :

- Résection complète ;
- Et pas d'histologie péjorative ;



- Et pas d'invasion vasculaire ;
- pT1a unifocal :pas de traitement par Iode 131;
- pT1a multifocal (somme des lésions 1 cm), N0/NX, sans extension extra-thyroïdienne;
- NIFTP 4 cm : traitement par Iode 131 optionnel ;
- pT1a N0/Nx (somme des lésions > 1 cm) multifocal ;
- pT1aN0/Nx avec extension extra thyroïdienne minime;
- pT1bN0/Nxunifocal, sans extension extra-thyroïdienne;
- Carcinome vésiculaire pT2/pT3a, N0/Nx, sans embole, sans extension extra-thyroïdienne ;
- NIFTP > 4 cm ou doute sur la qualité de l'exhaustivité de l'analyse de la capsule du nodule ;
- Carcinome papillaire pT2 N0/Nx sans extension extra-thyroïdienne ;
- Carcinome vésiculaire pT2/pT3a N0/Nx avec invasion vasculaire minime (< 4 emboles), sans extension extra-thyroïdienne ;
- pT1a/pT1b, N0/Nx/N1 (atteinte ganglionnaire centrale minime) et/ou extension extra-thyroïdienne minime (microscopique)[58].

### **3.5.2.2 Patients à risque intermédiaire [RI] de rechute (patients M0) :**

- pT2, N0/Nx avec extension extra-thyroïdienne minime ;
- pT3a (diamètre > 4 cm), N0/Nx, avec ou sans extension extra-thyroïdienne minime ;
- pT2/pT3aN1 avec atteinte ganglionnaire centrale minime ( ≤5 ganglions et taille < 2 mm) ;
- pT1a/pT1b/pT2/pT3a, N1 (N1a or N1b) avec atteinte ganglionnaire intermédiaire à importante (et ganglion < 3 cm) ;
- Atteinte ganglionnaire clinique (cN1) ;
- Histologie péjorative (cellules hautes, cellules en clous de tapissier, cellules cylindriques, oxyphiles pour les cancers vésiculaires) ;
- Carcinome papillaire avec invasion vasculaire minime (< 4 emboles) ;
- Atteinte ganglionnaire limitée ( ≤5 N1 de taille < 2 mm) ou pT3N0/Nx ;

- En présence d'un critère de RI ;
- En présence de plusieurs critères RI ;
- Atteinte ganglionnaire intermédiaire ( $\leq 5$  N1 de taille : 2 à 10 mm) ;
- Tout patient de RI ;
- Atteinte ganglionnaire importante : cN1et/ou ganglions  $\geq 10$  mm et  $\leq 30$  mm et/ou rupture capsulaire et/ou plus de 5 ganglions [58].

### **3.5.2.3 Patients à risque élevé de rechute (RE) :**

- Résection incomplète ;
- pT3b (extension musculaire macroscopique), tous N ;
- pT4, tous N ;
- N1 avec atteinte ganglionnaire sévère (au moins une métastase  $> 30$  mm) ;
- Carcinome papillaire ou vésiculaire avec invasion vasculaire  $> 4$  embolies ;
- M1 ;
- Contingent histologique peu différencié ;
- Taux très élevé de Tg en postopératoire, suggérant la présence de métastases à distance [58].

### **3.5.3 Traitement par iode 131 de la maladie persistance ou récidivante :**

#### **3.5.3.1 Définitions :**

La récurrence tumorale se définit par la présence d'une maladie survenant chez un patient classé en rémission complète. À l'inverse, la persistance, plus fréquente, survient chez un patient n'ayant jamais été classé en rémission complète depuis sa prise en charge initiale [58].

En cas de maladie locorégionale persistante ou récidivante, les indications de l'iode 131 varient selon les situations cliniques :

**-En cas de maladie biologique isolée :** Ce statut correspond soit :

- A l'apparition d'Ac anti-Tg ou à l'augmentation du titre des Ac anti-Tg (> 50 %) sur 2 examens successifs ;
- A un taux de Tg anormalement élevé sans anomalie sur l'imagerie morphologique et/ou fonctionnelle ;
- A une augmentation progressive avec le temps des valeurs de Tg sous hormonothérapie (> 50 %) et ou valeur > 0,2 ng/mL sous hormonothérapie et > 1 ng/mL après stimulation [58].

-En cas de maladie biologique associée à des anomalies en imagerie morphologique et/ou fonctionnelle [58].

-Après un traitement chirurgical et/ou radiothérapie externe de métastases ganglionnaires ou de maladie de la loge thyroïdienne, d'une maladie persistante ou récidivante : l'administration thérapeutique d'iode 131 sera discutée en « adjuvant » au traitement local au cas par cas [58].

**-En cas de maladie locorégionale non résecable :** à visée de destruction ou de réduction tumorale [58].

### **3.5.4 Traitement par iode 131 de la maladie métastatique à distance :**

Après thyroïdectomie totale, tout patient avec cancer thyroïdien différencié et métastases à distance connues (M1) doit avoir au moins un traitement par iode 131 [58].

- Métastases pulmonaires : La décision d'un traitement par l'iode 131 doit prendre en compte la taille des lésions, leur capacité à fixer l'iode 131, leur réponse éventuelle à un traitement préalable et l'évolutivité ;
- Métastases osseuses ;
- Métastases cérébrales : Les métastases cérébrales peuvent être isolées ou associées à d'autres sites métastatiques. L'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie externe sont à discuter en priorité [58].

### **3.6 Activités et administration de l'iode radioactif :**

En termes de terminologie, la quantité d'iode radioactif donnée dans une procédure diagnostique ou thérapeutique, exprimée en becquerels (Bq) ou en curies (Ci), devrait être

appelée « activité ». Le terme « dose absorbée » ou « dose » devrait être réservé pour décrire le rayonnement absorbé par un organe, un tissu ou un compartiment corporel, exprimé en Gray (Gy) [59].

Les activités de l'irathérapie sont généralement déterminées et fixées de façon empirique par un établissement donné en fonction des caractéristiques de la maladie et de l'âge du patient. L'activité « optimale » pour l'ablation à l'iode radioactif des résidus macroscopiques de la thyroïde après une intervention chirurgicale est généralement une administration unique de 30 à 100 mCi. S'il existe une forte suspicion de tumeur résiduelle, l'activité administrée sera de préférence 100 mCi pour un adulte, si le pronostic est bon, avec un très faible risque de maladie résiduelle, l'activité peut-être 30 mCi. L'activité administrée peut être réduite à 30 mCi ou 50 mCi en cas de reliquat important, non résecable chirurgicalement, ou d'insuffisance rénale, afin de diminuer le risque d'une surexposition du patient [60].

Pour l'ablation à l'iode radioactif chez les enfants, l'activité est ajustée en fonction du poids corporel ou de la superficie ou de l'âge. Une autre approche, recommandée dans les directives de procédure allemandes pour la thérapie à l'iode radioactif chez les patients CTD pédiatriques, est d'ajuster l'activité d'ablation en fonction de l'absorption d'iode radioactif dans un lit thyroïdien de 24 heures et en fonction du poids corporel : <5 % d'absorption justifierait une activité de 1.35 mCi/kg, une absorption de 5 à 10 % justifierait une activité de 0.68mCi/kg et une absorption de 10 à 20 % justifierait une activité de 0.4mCi/kg. Parce qu'elle maximise le degré d'individualisation, la posologie d'ablation flexible selon une ou plusieurs caractéristiques corporelles individuelles du patient, c.-à-d. le poids, la surface, la fixation de l'iode radioactif dans le lit thyroïdien semble être une stratégie préférable à un dosage fixe ou flexible en fonction de l'âge [59].

En général, les raisons qui justifient l'individualisation des activités d'iode radioactif à un niveau inférieur à celui de l'adulte chez les patients pédiatriques sont l'espérance de vie plus longue des enfants et, par conséquent, la vulnérabilité aux effets indésirables du traitement, et la plus grande dose absorbée par la moelle osseuse et les tissus extra-thyroïdiens chez les enfants, compte tenu de la petite taille de leur corps et de l'augmentation du rayonnement croisé en raison des distances plus courtes entre les organes [59].

Dans les cas où les critères de réussite de l'ablation ne sont pas respectés, une ou plusieurs autres activités d'ablation peuvent être envisagées. L'attente vigilante est une autre solution, surtout chez les patients qui ont de petits résidus persistants, qui ne semblent avoir aucune incidence sur les résultats cliniques. Chez les patients ayant des restes persistants importants, la réopération peut être une option [59].

Chez les adolescents tardifs et les adultes, les métastases distantes inopérables et avides d'iode sont généralement traitées par administration multiple, chacune de 100 à 200 mCi ou plus, administrée tous les 4 à 8 mois au cours des deux premières années suivant le diagnostic de la maladie métastatique et à intervalles plus longs par la suite. Chez les enfants, certains cliniciens utilisent des activités fixes de 30 à 300 mCi, tandis que d'autres utilisent des activités empiriques variables allant de 1 à 2.5 mCi/kg de poids corporel. Dans le cadre du traitement à l'iode radioactif chez les enfants, il semble préférable de fixer un schéma posologique d'activités similaires à celles utilisées chez les patients adultes. Une telle stratégie a l'avantage de la simplicité et peut maximiser les chances d'une réponse complète dans une population dans laquelle les cellules tumorales persistantes auraient un temps particulièrement long pour progresser vers une récurrence clinique ou pour se démarquer. Toutefois, en utilisant des activités fixes standard dans ce contexte, il faut faire preuve de prudence afin d'éviter les doses excessivement élevées absorbées par le parenchyme pulmonaire [59].

Comme alternative à l'administration d'activités d'iode <sup>131</sup>I fixes chez des patients adultes ou pédiatriques, la dosimétrie préthérapeutique peut être utilisée pour calculer une activité individualisée qui devrait produire la quantité désirée de radioactivité pour la tumeur ou l'extra-tumeur compartiments thyroïdiens, ou les deux. Les seuils de dose absorbée généralement acceptés pour une efficacité élevée sont de 300 Gy pour les résidus ou de 80 Gy pour les dépôts de tumeurs. Le seuil de dose de substitution généralement accepté pour éviter une myélotoxicité grave est une dose de 2 Gy absorbée par le sang. Certains centres combinent les approches dosimétriques basées sur les lésions et le sang ; toutefois, des séries de patients plus importantes sont justifiées pour appuyer davantage cette stratégie. Le Comité de dosimétrie EANM a récemment publié une ligne directrice normalisée sur les procédures d'exploitation sur la façon d'adapter l'activité à administrer pour le traitement systémique du CTD afin que la dose absorbée dans le sang ne dépasse pas 2 Gy [59].

Qu'il s'agisse d'une ablation ou d'un traitement à l'iode radioactif, le clinicien doit garder à l'esprit que l'insuffisance rénale grave annule l'élimination de l'iode radioactif dans l'ensemble du corps. En l'absence de dialyse rénale, la quasi-totalité de l'activité administrée demeurera chez le patient pendant une période prolongée ; par conséquent, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la dialyse devrait être effectuée dans les 24 heures suivant l'administration d'iode radioactif [59].

La totalisation isotopique doit se poursuivre jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucune preuve de maladie avide d'iode, jusqu'à ce que la toxicité soit intolérable ou jusqu'à ce que le patient refuse cette modalité de traitement. Il n'y a pas de limite maximale pour l'activité d'iode <sup>131</sup>I cumulative qui peut être administrée aux patients atteints d'une maladie persistante avide d'iode. Toutefois, la plupart des remises sont obtenues avec des activités cumulatives  $\leq 600$  mCi; au-delà de ce seuil, le traitement prolongé par l'iode radioactif devrait être considéré sur une base individuelle. La transplantation post-irathérapie de cellules souches obtenues par autologue avant le traitement semble être un outil prometteur pour permettre la poursuite du traitement, ce qui entraîne des activités cumulatives élevées, lorsque cette radiothérapie est la seule option de traitement. Les résultats de cette stratégie méritent d'être approfondis. Chez certains patients atteints d'une tumeur avide d'iode qui n'ont pas obtenu une réponse complète à plusieurs ira, mais qui ont une maladie clairement stable (par exemple aucun signe clinique de progression ou une augmentation des niveaux de Tg), les intervalles entre les séances du traitement par l'iode radioactif peuvent être augmentés, ou le traitement peut être interrompu en faveur de « l'attente vigilante ». En raison de la plus grande facilité pour le patient et de la radioprotection supérieure pour les soignants, l'iode <sup>131</sup>I généralement devrait être administré par voie orale comme une capsule. Avant l'administration, l'activité thérapeutique réelle doit être mesurée à l'aide d'un activimètre pour confirmer qu'elle correspond à l'activité prévue [59].

### **3.7 Réalisation du traitement :**

#### **3.7.1 Informations indispensables pour le choix de la stratégie thérapeutique :**

- Le médecin nucléaire doit avoir accès au dossier médical complet du patient à traiter.
- Il doit avoir les comptes rendus opératoire et anatomo-pathologique qui précisent les caractéristiques du cancer, les métastases éventuelles et le type de chirurgie effectuée. Une estimation du pronostic (âge, type cellulaire, pTNM, qualité de l'exérèse) est établie. La

décision de traiter aura été proposée lors d'une réunion de décision organisée de façon pluridisciplinaire (Staff, RCPO [Réunion de concertation pluridisciplinaire en Oncologie]) et en accord avec les référentiels [59,60].

- Les points suivants seront particulièrement détaillés :
  - a) Antécédents menstruels, état de grossesse et d'allaitement chez les femmes post-pubertaires et état de planification familiale chez toutes les patientes ;
  - b) Tous les éléments constituant le dossier médical du patient ;
  - c) Le but du traitement, ses modalités, les complications et effets secondaires possibles, le résultat attendu ;
  - d) En cas de suspicion d'allergie aux produits iodés, à la gélatine enrobant la gélule, une prémédication efficace est instituée ;
  - e) Tout trouble de la déglutition sera identifié [59,60].
    - Historique incluant :
      - Exposition à des rayonnements à des fins médicales et autres ;
      - Antécédent familiaux du cancer de la thyroïde ;
      - Préalable <sup>131</sup>I et d'autre radiopharmaceutiques, en incluant des administrations diagnostiques et des thérapies : le nombre, les activités, les dates ;
      - Tolérance à l'hormonothérapie thyroïdienne ;
      - Comorbidité importante [59,60].

### **3.7.2 Préparation du patient :**

Interruption contrôlée de la prise de médicaments, et autres substances contenant de l'iode pendant une période adaptée. Si une surcharge iodée iatrogène est suspectée, une mesure de l'iodurie des 24 heures sera effectuée. En cas de résultat anormal, on va reporter le traitement jusqu'à élimination de l'anomalie.

Le tableau suivant présente les principales sources d'iode et la durée d'interruption recommandée :

**Tableau 12:** Les principales sources d'iode et la durée d'interruption recommandée [60].

<b>TYPE DE MEDICAMENTS</b>	<b>DELAI DE SEVRAGE RECOMMANDE</b>
Hormones thyroïdiennes	2 semaines pour L-T3 (tri-iodothyronine) 4 semaines pour L-T4 (tétra-iodo-thyronine)
Sirop, vitamines, préparations nutritives contenant de l'iodure de sodium, fruits de mer	1 à 2 semaines selon l'abondance en iode.
Médicaments contenant de l'iode (amiodarone)	Plusieurs mois voire quelques années
Topiques iodés (bétadine, collyres...)	1 à 2 semaines
<b>PRODUITS DE CONTRASTE RADIOLOGIQUES</b>	
Hydrosolubles	3-4 semaines
Liposolubles per os (cholécystographie)	3 mois
Produits huileux (ex. bronchographie)	6 –12 mois
Myélographie	2 – 10 ans.

Le médecin nucléaire a expliqué préalablement le déroulement du traitement, les complications et effets secondaires possibles. Le médecin doit remettre au patient ou à son représentant légal, avant la réalisation du traitement, les informations utiles afin de limiter l'exposition des personnes qui seront en contact avec lui lorsqu'il aura quitté l'unité de médecine nucléaire.

Une stimulation endogène efficace de la TSH peut être obtenue par deux méthodes de préparation :

- Sevrage de l'hormone thyroïdienne pendant 4 semaines avec remplacement possible de T3 arrêté 2 semaines avant l'administration de l'irathérapie. Cette méthode est responsable des symptômes d'hypothyroïdie et de la détérioration de la qualité de vie [54].
- Administration de rhTSH avec le patient continuant la L-thyroxine (LT4), avec l'avantage d'éviter les symptômes liés à l'hypothyroïdie et de maintenir la qualité de vie [54].

Les deux méthodes de préparation permettent d'obtenir une stimulation adéquate : TSH >30 mUI/L, ce qui est nécessaire pour l'efficacité du traitement qui dépend du niveau de TSH sérique du patient suffisamment élevé. Ce niveau est considéré comme augmentant l'expression des NIS et donc optimisant l'absorption d'iode radioactif [59].

Pour les femmes susceptibles de procréer et en l'absence d'une contraception efficace, un test de grossesse (dosage des  $\beta$ -HCG) est effectué avant l'administration de l'iode.



## *Iode et IRAthérapie*

---

Les examens suivants doivent être effectués :

- ✓ Examen physique ;
- ✓ Tests de laboratoire :
  - TSH (s'il n'y a pas d'augmentation adéquate après le test THW) ;
  - Tg y compris test de récupération, quantification des anticorps anti-Tg ou les deux ;
  - Excrétion d'iode stable dans l'urine en cas de suspicion d'excès d'iode ;
  - Créatinine ;
  - Calcium ;
  - Calcitonine (après l'intervention, si le cancer médullaire de la thyroïde n'a pas été exclu) ;
  - Hormone parathyroïdienne (post-chirurgie, en particulier dans les cas de faible taux de calcium sérique) ;
  - Numération de la formule sanguine complète avec différentiel ;
- ✓ Historique de dxWBS : radio-isotope, activité, date, résultats ;
- ✓ Résultats des rxWBS antérieurs ;
- ✓ Résultats des tests de fonction pulmonaire, si nécessaire ;
- ✓ Résultats des tests de fonction du nerf laryngé (postchirurgie) ;
- ✓ En cas de premier traitement de reliquats thyroïdiens, d'autres examens peuvent être utiles pour compléter le dossier médical du patient, à réaliser selon le cas et les habitudes du service soit 24h avant le traitement soit le jour même du traitement :
  - Une scintigraphie localisée au niveau du cou, effectuée à l'aide de traceurs tels que  $^{123}\text{I}$   $^{131}\text{I}$  ou  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  pour vérifier la qualité de la fixation de l'iode, l'importance des reliquats et prévoir une éventuelle réaction inflammatoire post-radique.
  - Une échographie cervicale pour vérifier la taille des reliquats, et détecter précocement d'éventuelles adénopathies métastatiques [54, 59,60].

### **3.7.3 Le jour du traitement :**

Les patients doivent jeûner ou au moins s'abstenir de prendre de gros repas 4 h avant et 1 h après l'administration d'iode radioactif pour optimiser la biodisponibilité de l'iode 131.

Lors du traitement de reliquats thyroïdiens volumineux ou de métastases osseuses douloureuses, la mise en œuvre d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou par corticoïdes est nécessaire.

En cas d'incontinence ou de perte d'autonomie, les conditions de la radioprotection des personnels soignants seront particulièrement prises en compte ainsi que la gestion des déchets radioactifs [60].

### **3.7.4 Précautions :**

Le traitement par l'iode-131 est jugé sécuritaire, mais il faut prendre des précautions pendant et après le traitement :

C'est à l'hôpital que l'iode-131 est administré sous forme de solution ou de capsule. Une thérapie à dose élevée ( $> 30$  mCi), bénéfique pour le patient, peut être nocive pour le personnel médical, le public et les membres de la famille en contact direct avec lui. Généralement, il est hospitalisé et en isolation dans une chambre blindée, avec des règles strictes à suivre. Certaines de ces règles sont aussi applicables au patient qui reçoit une thérapie en consultation externe utilisant des doses inférieures à 30 mCi. La période effective de l'iode 131 chez les patients préparés par sevrage en hormones thyroïdiennes est supérieure à celle chez les patients ayant reçu de la TSHrh. Cette augmentation est liée à la diminution de la filtration glomérulaire consécutive à l'hypothyroïdie. En conséquence, la durée minimale d'hospitalisation recommandée peut être réduite chez les patients préparés par TSHrh [58]. En fait, il n'y a pas de limite réglementaire concernant la durée d'hospitalisation en fonction de la dose émise par le patient. Or, elle est principalement dépendante de l'activité administrée, du mode de préparation au traitement par iode 131 et de la fixation de l'iode par le patient [58]. En appliquant ce traitement on peut avoir une compression du cou qui peut être prise en charge par l'application des compresses de glace ainsi des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens devraient être administrés si une réaction inflammatoire se produit dans le bas du cou. Dans les cas d'ablation à l'iode radioactif de restes thyroïdiens plus grands, les

glucocorticoïdes peuvent être donnés en option pendant quelques jours comme prophylaxie [59].

Les personnes dialysées sont souvent traitées avec des activités plus faibles d'iode 131 mais justifient d'une hospitalisation de 48 h en chambre protégée. On préconise une dialyse (selon le mode habituel) juste avant la prise d'iode et 48 h après. Les intervenants directs auprès du patient doivent au préalable recevoir une information spécifique et porter un dosimètre opérationnel. Les dialysats de la première dialyse post traitement par iode 131 devraient être récupérés pour être entreposés en décroissance, bien que ceci représente une source de contamination et d'exposition potentielles lors des manipulations [58].

### **3.8 Complications du traitement par iode 131 :**

On distingue les effets indésirables précoces et tardifs dont leur incidence est liée à l'activité administrée, de sorte qu'avec les traitements à faible activité ceux-ci sont rares ou quasi inexistantes. Tout d'abord les effets secondaires, observés à haute activité, se déclinent en effets à survenue précoce et effets à survenue tardive.

#### **3.8.1 Les effets précoces :**

Ils surviennent généralement dans les 7 jours suivant le traitement par l'iode radioactif.

##### **3.8.1.1 Sialadénite aiguë :**

La fréquence des complications salivaires varie de 6,7 à 33 % après administration d'activité supérieure ou égale à 100 mCi d'iode 131 mais elle est plus rare pour des activités de l'ordre de 30 mCi. On donne comme mesure de prévention des anti-inflammatoires par voie orale (AINS ou corticoïdes) et des antalgiques sur plusieurs jours mais elle peut entraîner des complications chroniques. L'utilisation de jus de citron ou des bonbons acidulés ont été recommandés pour augmenter la salivation et le Wash-out de l'iode 131. Il semble en revanche que l'administration tardive (24 heures après l'administration de l'iode 131) ait un effet protecteur.

##### **3.8.1.2 Les nausées :**

Un effet qui dure environ 2 à 7 jours, il est peu fréquent et soulagé par des antiémétiques simples mais nécessite parfois d'autres plus puissants. Les vomissements sont très rares.

### **3.8.1.3 Gastrite :**

Elle est fréquente, soulagée par les inhibiteurs de la pompe à proton.

### **3.8.1.4 La thyroïdite radique :**

Elle survient dans de rares cas mais elle est trop sévère. Elle ne devrait pas s'observer en cas de thyroïdectomie totale. Elle répond bien aux corticoïdes pris par voie orale (1 mg/kg pendant 2 à 3 jours).

### **3.8.1.5 Douleurs osseuses :**

Pour les formes métastatiques le plus souvent, donc il peut être nécessaire d'encadrer le traitement par iode 131 d'une corticothérapie.

### **3.8.1.6 Gonflement des restes thyroïdiens :**

Soulagé à l'aide des antiphlogistiques.

### **3.8.1.7 Thrombopénie, leucopénie :**

Il faut garder un intervalle de 6 mois au minimum entre les thérapies à l'iode radioactif et surveiller la numération des cellules sanguines.

## **3.8.2 Les effets tardifs :**

### **3.8.2.1 Sialadénite chronique :**

Elle est liée à l'atteinte des glandes salivaires, sa fréquence dépend de l'activité administrée (élevée), du sexe (féminin), de l'âge (avancé) et des antécédents de sialadénite notamment l'atteinte salivaire auto-immune préexistante. Lors de l'utilisation de fortes activités d'iode 131 la fréquence de survenue est estimée entre 10 et 20 %. Elle a un impact péjoratif sur la qualité de vie des patients qui se présente par : hypoguesie, xérostomie, gingivites, lithiase salivaire et caries dentaires .Les troubles du goût peuvent durer quelques jours ou semaines et sont possibles au décours du premier traitement[58].La Sialadénite est généralement résolutive, soit spontanément, soit après traitement anti-inflammatoire, mais dans certain cas l'agueusie et la sécheresse de la bouche sont persistantes et dose dépendantes, suivies par la perte des dents [2].

### **3.8.2.2 Xérophtalmie :**

Elle est secondaire à l'atteinte des glandes et des canaux lacrymaux. Plus souvent, il s'agit d'un larmoiement chronique suit à une sténose du canal lacrymal. C'est une complication très rare.

### **3.8.2.3 Les effets sur la fertilité Chez l'homme :**

- Chez l'homme :

Ces anomalies sont le plus souvent transitoires et rares pour des activités < 400 mCi, ils se manifestent par une hypo et azoospermie. On recommande une cryopréservation de sperme.

- Chez la femme :

Ils sont modestes et discutés ; l'âge de la ménopause pourrait être discrètement avancé. En fait, l'augmentation du risque de fausse couche est controversée. Cependant ; il n'a pas été montré d'augmentation significative des accouchements prématurés ou des malformations chez les jeunes femmes traitées par l'iode 131. Afin d'éviter tout risque, il est recommandé d'espacer le délai entre le traitement et la grossesse de plus de 6 mois et une fois l'équilibre hormonal obtenu [2, 56, 58].

### **3.8.3 Risques de second cancer**

Les patients atteints de cancer de la thyroïde ont un risque accru de second cancer, notamment le cancer du sein. L'impact potentiel du traitement par iode 131 était validé par plusieurs études. D'ailleurs, elles ont montré un sur-risque modéré de second cancer chez les patients traités de façon répétée par iode radioactif, surtout chez les adolescents et jeunes adultes traités pour maladie métastatique. Chez ces sujets, le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Le risque de second cancer solide est plus discuté alors que la nature de ces cancers varie selon les études impliquant probablement d'autres facteurs [2, 56, 58].

### **3.8.4 Toxicités hématologiques :**

- Leucémie : La leucémie myéloïde aiguë (LMA), la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) ont été associées à une exposition antérieure au rayonnement.

- Le syndrome myélodysplasique (SMD), un trouble de la moelle osseuse qui peut se transformer en leucémie aiguë, a également été associé à une exposition antérieure au rayonnement.

- Le risque de ces maladies après radiothérapie dépend d'un certain nombre de facteurs tels que :

- La quantité de moelle osseuse qui a été exposée au rayonnement ;
- La quantité de rayonnement qui a atteint la moelle osseuse active ;
- Le débit de dose de rayonnement (la quantité administrée à chaque dose, le temps qu'il a fallu pour administrer la dose et la fréquence à laquelle elle a été administrée) [2, 56,58].

### **3.8.5 Fibrose pulmonaire radique :**

Il s'agit d'une complication rapportée dans la littérature sous forme de cas exceptionnelle pour les patients traités de multiples fois pour métastases pulmonaires diffuses.

Enfin, les sujets traités par des activités cumulées élevées (supérieur à 550 mCi) doivent être suivis au long cours sur le plan clinique et hématologique [2 ,56,58].

## **3.9 Contre-indications du traitement par l'iode radioactif :**

### **3.9.1 Les contre-indications absolues :**

- **Grossesse :**

La recherche de grossesse doit être systématique à toutes les étapes qui conduisent à l'examen, depuis le cabinet du médecin demandeur jusqu'à l'injection du radiopharmaceutique. Le plus souvent, si la grossesse est à un stade précoce, avant la différenciation thyroïdienne, la dose globale reçue par l'enfant sera faible, de l'ordre de 3 mGy [48].

La glande thyroïde est fonctionnelle après la 8<sup>ème</sup> semaine suivant la conception. Si la grossesse avait plus de 8 semaines au moment de l'administration d'iode 131 à dose thérapeutique, tout doit être fait pour limiter la dose reçue par la thyroïde fœtale. L'administration d'iode stable sous forme d'iodure de potassium permet de bloquer partiellement la thyroïde fœtale, mais seulement dans un délai très court, inférieur à 12 heures.

En revanche, toute irradiation du pelvis fait courir un risque vital à l'enfant. Lorsque l'utérus est en bordure de champ, le niveau de dose peut atteindre le seuil des effets sur le système nerveux central (0,5 Gy) et augmenter significativement le risque de cancer radio-induit. Les protocoles de traitement devront être adaptés à la grossesse selon les règles prônées par les associations de médecins médicaux [48].

Le report du traitement par l'iode radioactif en cas de grossesse reste le meilleur choix. Cependant ; le traitement chirurgical peut éventuellement être réalisé, de préférence au cours du deuxième trimestre de la grossesse [56,60].

- **L'allaitement :**

Les isotopes iodés sont absolument contre-indiqués pendant l'allaitement maternel. Les fortes quantités d'isotope iodé passant dans le lait exposent l'enfant allaité à une hypothyroïdie sévère. La durée d'élimination des isotopes iodés dans le lait peut durer jusqu'à 14 jours. L'arrêt de l'allaitement doit être respecté pendant cette durée avec vérification de l'absence d'isotope avant la reprise de celui-ci [49].

### **3.9.2 Les contre-indications relatives :**

Une dysphagie, une sténose œsophagienne, une gastrite évolutive, des lésions gastriques érosives ou un ulcère gastroduodéal [45].

Une suspicion de ralentissement de la motricité gastro-intestinale [45].

**Hypersensibilité à l'iode :** Les réactions aux PCI ont été décrites dès leurs premières utilisations. Les réactions sont classées en réaction immédiate survenant dans un délai de moins d'une heure après l'administration du PCI et réactions retardées débutant plus d'une heure après l'administration [50].

Les réactions décrites pouvant soit être caractéristiques d'une réaction anaphylactoïde ou inclure diverses manifestations non allergiques comme des céphalées [50].

- **Les réactions anaphylactoïdes :** elles se manifestent par

- Des éruptions érythémateuses (rash) ;

- Une urticaire associée ou non à un angioœdème ;
- Un bronchospasme ;
- Ou au maximum un collapsus [50].

Elles sont à distinguer des fréquents effets secondaires à type de flush, de sensation de chaleur, de nausées et vomissements [50].

- **Réactions immédiates aux PCI** : Des mécanismes non immunitaires étaient classiquement invoqués :

- Activation du complément du fait de l'osmolalité élevée du produit ;
- Libération d'histamine des basophiles et mastocytes due à l'hyperosmolalité et la toxicité directe des molécules ;
- Activation du complément par des anaphylatoxines ;
- Rôle du facteur XII et du système kallikréine-kinine [50].

Plus récemment des IgE spécifiques des PCI ont été mises en évidence, par tests cutanés à lecture immédiate et études sérologiques [50].

- **Les réactions retardées** :

L'aspect clinique est celui d'exanthème maculo-papuleux, d'eczéma ou d'urticaire, plus rarement d'érythème polymorphe, de syndrome de Lyell, d'érythème pigmenté fixe, de vasculite. D'autres manifestations non dermatologiques ont été également décrites : nausées et vomissements, gêne respiratoire, bronchospasme, œdème laryngé, hypotension, malaise, fièvre, arrêt cardiaque... Elles débutent dans un délai d'une heure à plusieurs jours après l'administration du PCI. Elles sont de description plus récente [50].



**Tableau 13:** Approches pharmacologiques pour la ré-induction de protéines de transport spécifiques de la thyroïde [56].

<b>Classe des substances</b>	<b>Médicament(s)</b>	<b>Données publiées/présentées disponibles</b>
Rétinoïdes-	Acide rétinoïque	Études de phase I/II et nombreuses études d'observation
Rétinoïde-récepteur-X-ligand	Bexarotène (300 mg)	Étude de phase I/II (8 patients)
Agonistes des récepteurs gamma activés par la prolifération des peroxyosomes (PPAR-g)	Rosiglitazone	Étude de phase I/II (10 patients)
Inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC)	Acide valproïque, Trichostatine A, Depsipeptides	Données in vitro
Inhibiteurs de l'ADN méthylase	5-Azacytidine	Données in vitro

### **3.10 La surveillance :**

Plusieurs éléments justifient l'inclusion des patients dans une stratégie de surveillance rigoureuse et obligatoire :

- Le risque non négligeable de mortalité ;
- Le risque de rechute locorégionale dans 5 à 10% des cas ;
- L'apparition de métastases à distance plusieurs années après le diagnostic et le traitement initial [53].

### **3.10.1 Surveillance clinique :**

Elle comporte une palpation attentive du cou pour dépister une récurrence ou la présence d'adénopathies cervicales. L'évaluation de la tolérance du traitement hormonal freinateur, surtout au plan cardiaque. Un traitement b-bloqueur peut s'avérer utile [53].

### **3.10.2 Surveillance biologique :**

Elle est basée sur la mesure de la TSH et la Tg (qui est validée par la recherche des anticorps antithyroglobuline) tous les 6 à 12 mois.

#### **- La thyroglobuline (Tg) :**

La concentration de Tg reflète le volume de tissu thyroïdien résiduel et la différenciation de ce tissu. Son taux doit être indétectable après thyroïdectomie totale et radioablation à l'iode 131.

Le seuil de positivité de la Tg au-delà duquel une maladie résiduelle doit être suspectée est ordinairement de l'ordre de 1 ng/mL. Une élévation de plus de 5 ng/mL de son taux dans le sang peut signifier une récurrence [53].

#### **- La TSHus :**

Un taux élevé de TSH ultrasensible ( $> 50\mu\text{UI/ml}$ ) stimulera le tissu thyroïdien et provoquera une augmentation des taux de Tg.

Elle permet également de vérifier l'efficacité du traitement freinateur ( $< 0.01 \mu\text{UI/ml}$ ), la LT4 étant à la limite supérieure [53].

### **3.10.3 Échographie cervicale :**

C'est un examen essentiel dans la surveillance des cancers thyroïdiens opérés. Il permet de repérer les ganglions pathologiques et les rechutes locales dans le lit de thyroïdectomie. Une cytoponction échoguidée capable d'apporter la preuve d'une maladie persistante par l'examen cytologique des étalements cellulaires et le dosage de Tg dans le liquide de rinçage de l'aiguille de ponction [62].

On réalise la première échographie dans les 6 à 12 mois qui suivent la chirurgie thyroïdienne. Si la Tg est normale, l'échographie peut être ou non renouvelée selon les risques individuels de rechute. Sinon, elle est indispensable en cas d'élévation [62].

### **3.10.4 Scintigraphie à l'iode 131 :**

L'examen consiste en un balayage corps entier ; il est réalisé de 3 à 7 jours après le traitement par l'iode 131. Une image trop tardive risque de faire disparaître certains foyers métastatiques fixant de petite taille, or un délai trop réduit risque d'entraîner un phénomène de saturation du détecteur en raison de la haute activité présente dans le reliquat [62].

Il nécessite une défreination de 4 à 5 semaines afin d'obtenir un taux de TSHus > 50µUI/ml. La Dose administrée varie entre 1 à 5 mCi (37 à 185 MBq) [62].

Il existe différents types de balayage :

- Balayage diagnostique, réalisé 4 à 5 semaines après l'acte chirurgical.
- Balayage post irathérapie : 5 à 8 jours après la dose thérapeutique.
- Balayage d'efficacité : à 6 mois de la cure d'irathérapie.

Cet examen renseigne sur les reliquats thyroïdiens laissés en place lors de la thyroïdectomie chirurgicale et aussi sur la présence éventuelle de métastases fixant l'iode au niveau des ganglions régionaux ou bien de sites à distance. Lors du traitement de métastases connues, la scintigraphie permet d'évaluer ou de détecter tous les foyers métastatiques fixant l'iode [62].

### **3.10.5 Autres examens :**

Certaines localisations métastatiques ne sont pas fonctionnelles, elles sont révélées uniquement par un taux de Tg élevé avec une carte blanche isotopique (CBI) d'où l'intérêt de faire les examens complémentaires suivants :

- Echographie cervicale « sonde haute fréquence » ;
- Radiographie pulmonaire ;
- TDM cervico-thoracique ;
- Scintigraphie osseuse ;
- Scintigraphie au MIBI ;
- TDM cérébrale ;
- IRM (cérébrale, rachidienne..) ;
- Tomographie par émission de positrons (TEP) [62]

### **4 Radioprotection :**

#### **4.1 Historique :**

La radioprotection a été fondée en 1904 par le chercheur Bécquère suite à la découverte des effets néfastes provoqués par les rayonnements ionisants. En 1920, Sievert a proposé une technique de contrôle des expositions aux rayonnements mettant le premier pas dans le fondement de la radioprotection. En 1928, l'utilisation pour la première fois du compteur Geiger-Muller pour mesurer le taux de la radioactivité [2]. La commission internationale de protection et de limites d'expositions a été fondée en 1928 et grâce à de nombreuses études cette commission a lancé une catégorisation, selon le risque de recevoir d'une dose efficace (catégorie A et catégorie B) en 1990 [64].

#### **4.2 Définition :**

La radioprotection est l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention dans le but d'empêcher ou de réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants directement ou indirectement produits sur les personnes y compris les atteintes portées à l'environnement [65].

#### **4.3 Fondement de la radioprotection :**

##### **4.3.1 Principes fondamentaux de la radioprotection :**

En pratique, la radioprotection s'appuie sur trois principes :

- **Limitation :** les doses reçues par les travailleurs ou le public, sont limitées par voie réglementaire. En outre, les substances radioactives doivent être utilisées de manière à produire le moins de déchets possibles [66].
- **Justification :** les bénéfices individuels ou collectifs des rayonnements ionisants doivent être supérieurs aux risques provoqués par leurs utilisations [66].
- **Optimisation :** les expositions doivent être réduites au niveau le plus bas possible, prend en compte des facteurs économiques et sociaux. Ce principe est également connu sous l'acronyme ALARA (As Low As Reasonably Achievable) [66].

Ces 3 principes, découlent de concepts développés au niveau international.

### **4.3.2 Dispositions réglementaires de la radioprotection en médecine nucléaire :**

La radioprotection fait partie intégrante de la politique d'amélioration de la sécurité, alors que cette démarche de progrès s'appuie notamment sur :

- La responsabilisation des acteurs ;
- La prise en compte du risque radiologique dès la conception, durant l'exploitation et pendant la déconstruction des installations ;
- La surveillance en continu des installations, des salariés et de l'environnement ;
- Le professionnalisme et la compétence de l'ensemble des acteurs [67].

### **4.3.3 Facteurs de protection :**

Trois facteurs sont recommandés pour limiter la dose reçue :

- Temps : limiter le temps d'exposition au rayonnement ionisant, la dose reçue est directement proportionnelle à la durée d'exposition.
- Distance : se placer à une distance maximale donc l'exposition diminue proportionnellement au carré de la distance avec la source du rayonnement.
- Écran : utiliser des écrans de protection de forme et d'épaisseur adaptées à l'énergie du rayonnement [68].

## **4.4 Application de la radioprotection :**

Les mesures d'applications sont différentes, selon les catégories d'exposition (exposition de population, professionnelle ou médicale) [65] :

### **4.4.1 Radioprotection professionnelle :**

Dans les lieux de manipulation où la personne compétente en radioprotection doit informer le personnel sur les moyens de protection contre l'exposition et les stratégies de la maîtrise des risques [69].

#### **4.4.1.1 Risques d'exposition :**

##### **4.4.1.1.1 Vis-à-vis de l'exposition externe :**

Le problème de l'exposition externe, doit être considéré d'un double point de vue : le premier est celui de l'exposition des extrémités lors de la manipulation des sources et lors de l'injection du produit radioactif au patient, l'exposition la plus importante a lieu pendant la

phase de préparation et d'injection de la molécule marquée, c'est l'une des circonstances où les limites de dose réglementaire peuvent être atteinte, non pas la limite « corps entier » mais la limite « peau et extrémités ». Le second point de vue est celui de l'exposition du corps du manipulateur par le patient lui-même. Cette exposition survient de façon significative en cas de proximité étroite avec le patient [70].

### **4.4.1.1.2 Vis-à-vis de l'exposition interne :**

Le personnel peut être contaminé par inhalation ou par blessure lors des phases de préparation et d'administration du médicament au patient ou exceptionnellement par ingestion. Ces circonstances de contamination sont à l'origine des règles d'hygiène et de comportement strict dans les zones à risque élevé : interdiction de s'alimenter, de fumer... [69].

#### **\*Contamination par inhalation**

Si un flacon d'iode se brise par exemple, le liquide contamine la surface du travail et le produit se disperse dans l'atmosphère, car il est très volatil, il contamine les occupants du local et le personnel peut être contaminé par la voie respiratoire [70].

#### **\*Contamination par blessure :**

Lors de chaque manipulation, le personnel est susceptible de se blesser accidentellement. L'utilisation des radionucléides génère des déchets contaminés et la gestion de ces déchets doit être rigoureuse [70].

### **4.4.1.2 Classifier les travailleurs et les zones de travail :**

#### **4.4.1.2.1 Classification des travailleurs :**

Dans le service de médecine nucléaire, il existe deux catégories de travailleurs :

##### **•Travailleurs catégorie A :**

Dans les conditions normales de travail, les techniciens et les manipulateurs qui préparent et injectent les molécules marquées sont susceptibles de dépasser trois dixièmes de la limite annuelle « peau » et « extrémités » [70], avec un risque de recevoir une dose efficace (E) annuelle  $> 6$  mSv (mais toujours inférieure à 20 mSv) Ils relèvent donc de la catégorie A. Les femmes enceintes et les apprentis  $< 18$ ans sont exclus de cette catégorie [71].

##### **•Travailleurs catégorie B :**

Cette catégorie regroupe le personnel non technicien susceptible d'approcher aux patients injectés, il ne risque pas de dépasser une dose efficace de 6 mSv/an ou 3/10 d'une autre limite fixée pour la catégorie A, mais il risque de dépasser la limite fixée pour le public. Les personnes <18 ans et la femme enceinte sont classés comme travailleurs de catégorie B [71]. Le reste du personnel (secrétaires, entretien) est traité comme le public[70].

La justification de cette catégorisation est importante, car elle conditionne le rythme de la surveillance dosimétrique [70].

### **4.4.1.2.2 Zone de travail :**

Dans le service de médecine nucléaire, les espaces de travail sont classés en fonction des risques et des doses susceptibles d'être reçues par le personnel. Le service est séparé géographiquement en trois zones distinctes [70] :

- Une zone publique : destinée à l'accueil des patients avant la réalisation des examens : secrétariat, bureaux des médecins, vestiaires froids du personnel, sanitaires froids et salle d'attente [70].
- Une zone contrôlée : représente les locaux directement concernés par l'injection et la manipulation des radionucléides : zones de réception des produits radioactifs, le laboratoire chaud (radio-pharmacie), salle d'administration, chambres d'hospitalisation et les zones d'entreposage des déchets radioactifs solide et liquide [69].
- Une zone surveillée : vestiaires chauds du personnel, salles d'examens et d'imagerie (hors TEP), salle d'attente, sanitaires chauds et les zones dans lesquelles pénètrent le personnel et les patients [70].

Une délimitation continue, visible et permanente entre les différentes zones et un zonage spécifique peut être limité à un espace de travail défini (par exemple l'intérieur de la hotte de préparation des injections).

Les zones présentant un risque de contamination (salle de préparation des injections, local de stockage des déchets) sont équipées par des contaminamètres pour le contrôle radiologique du personnel et des surfaces de travail. Les sondes doivent être adaptées aux caractéristiques des radionucléides utilisés. Pour éviter la contamination par ingestion ou par inhalation, il est interdit de manger, boire ou de fumer dans telles zones [70]. Les vestiaires affectés au personnel comportent deux aires distinctes : l'une dite chaude, concerne les vêtements de travail et l'autre dite froide, réservée aux vêtements de ville. Ces vestiaires

comportent des douches et des lavabos [70]. La ventilation et l'évacuation des effluents doivent être adaptées, l'idéal est d'avoir une ventilation en dépression dans les locaux à risque de dispersion accidentelle des radionucléides. Un dispositif particulier d'aspiration doit être installé pour récupérer les gaz radioactifs exhalés par le patient [70].

Les chambres de l'hospitalisation sont individuelles avec sanitaires intégrés, murs à paroi renforcées pratiquement calculées Sur la base d'une source d'iode 131 de 5550 MBq placée au centre du lit [69].

### **4.4.1.3 Gestion de déchets radioactifs :**

La loi de juin 2006 relative à la gestion durable des matières et déchets radioactifs définit :

-Les déchets radioactifs comme des substances radioactives pour lesquelles aucune utilisation ultérieure n'est pas prévue ou envisagée [72].

-La matière radioactive comme une substance radioactive pour laquelle une utilisation ultérieure est prévue ou envisagée, le cas échéant après traitement et recyclage [71].

La gestion des déchets radioactifs produits par des diverses activités nucléaires est devenue un acte très important dans le service de médecine nucléaires. Une bonne gestion des déchets radioactifs ne suffit pas pour minimiser tous les risques de radioactivité. Cet acte doit répondre aux principes majeurs de gestion des déchets radioactifs posés par IAEA [72].

### **4.4.1.4 Stratégie de maitrise de risque :**

#### **4.4.1.4.1 Dans le laboratoire chaud (ou radio-pharmacie) :**

- Limiter le temps de manipulation des sources et travailler en évitant les contaminations de la surface.
- Confiner les sources et utiliser des activités strictement nécessaires.
- Il est nécessaire de s'assurer que le laboratoire contient une enceinte blindée adaptée au stockage et à la manipulation des sources radioactives à forte activité.
- Utiliser des gants à usage unique pendant toutes manipulations de sources radioactives.
- Porter des vêtements et des chaussures réservés uniquement à l'unité de médecine nucléaire.
- Utiliser des écrans de protection : protège-seringues, conteneurs de protection et écrans de protection mobile. Pour les émetteurs bêta fortement énergétiques (de l'ordre de 2 Mev et



plus) les protège-seringues en tungstène peuvent s'avérer plus efficaces que les protège-seringues en PMMA ((Poly-méthyl-métacrylate) communément appelé Plexiglas TM, car ces derniers ne sont pas adaptés à l'énergie des émetteurs bêta. Les masques de protection respiratoire FFP utilisés contre les maladies infectieuses transmissibles par voie aérienne sont inefficaces vis-à-vis des émanations d'iode radioactif atmosphériques. Le tablier de protection radiologique n'a pas d'intérêt contre les rayonnements provoqués par l'iode 131 (atténuation quasi nulle < 10 %) mais ce tablier est très efficace contre les émetteurs bêta pur (atténuation  $\pm$  98 % soit un facteur > 60), ce n'est pas le cas de l'iode radioactif [69].

#### **4.4.1.4.2 Dans la chambre de l'hospitalisation :**

- Limiter le temps de présence pré au patient, on prend en compte les contaminations provenant de transpiration, d'urine, de salive et de sang du patient [69], ce dernier ne doit pas recevoir de visite de ses proches [66].
- Contrôler le niveau de contamination de la chambre à la sortie du patient avec une attention particulière aux toilettes et aux couloirs [69].
- Le système de ventilation doit être indépendant au système de ventilation du bâtiment dont le recyclage de l'air est interdit. [70]
- Les effluents provenant des sanitaires des chambres RIV sont dirigés vers des cuves de décroissance réservées à cet usage [70].
- L'utilisation de matériel à usage unique est fortement recommandée pour le patient. Ce matériel est traité par la suite comme déchet radioactif dans des emballages adaptés [69].
- Les équipements de protection individuelle du personnel sont obligatoires et à usage unique.
- A la sortie de la chambre, le lavage de la main est obligatoire [70].
- L'écran de protection mobile plombé est fortement recommandée en cas d'iode 131 avec l'utilisation d'un matériel d'entretien à usage unique à la chambre [70].

### **4.4.1.4.3 Incident et accident :**

Des protocoles à respecter en cas de contamination des locaux et des matériels et en cas de contamination des personnes [70]. Dans des situations particulières, si une intervention chirurgicale d'urgence doit être pratiquée sur un patient auquel on a administré de l'iode 131 ou si un patient ainsi traité a été victime d'une crise cardiaque par exemple, il doit être soigné de la même manière que tout autre patient même si l'activité résiduelle excède le niveau admissible pour la sortie de l'hôpital. Il conviendrait de solliciter l'avis autorisé d'un expert en physique médicale [73].

En cas du décès du patient peu après l'administration d'iode radioactif. Il convient de contacter un spécialiste qualifié en radioprotection de façon à maintenir la dose délivrée au niveau le plus faible raisonnablement possible pour protéger famille, les amis et les tiers lors de la toilette du défunt et lors de la veillée auprès du cercueil [73].

### **4.4.1.5 Surveillance du personnel :**

En médecine nucléaire, des mesures directes ou indirectes montrent le niveau de contamination interne et externe, réalisées ponctuellement sur le personnel dans le respect des pratiques habituelles du service [70].

#### **4.4.1.5.1 Surveillance de l'exposition interne :**

La surveillance de l'exposition interne doit être impérativement réalisée en urgence lors d'une exposition accidentelle. Elle dépend des périodes physiques et biologiques des composés radioactifs, permettant la détection de radionucléide à l'intérieur de l'organisme par des différentes méthodes d'analyses [69].

Pour l'émetteur bêta, la détection se fait de façon indirecte par analyse radiotoxicologique d'échantillons biologiques (air expiré, selles ou urine) [70].

Pour l'émetteur gamma, la surveillance peut se faire directement par comptage externe ou anthroporadiamétrie [70].

Le dépistage de la contamination interne du personnel est difficile à réaliser à cause de périodes courtes des radionucléides utilisés, de variabilité des examens réalisés et des conditions de prélèvement [70].

### **4.4.1.5.2 Surveillance de l'exposition externe :**

#### **➤ Surveillance de l'exposition externe collective :**

Elle est réalisée chaque mois par des personnes compétentes en radioprotection afin de détecter toute détérioration du matériel. Cette surveillance est appliquée à l'aide des :

- Frottis périodiques sur les plans de travail.
- Détecteurs actifs ou passifs pour la surveillance des salles à risque d'exposition externe, tel que le local de stockage des déchets et les salles d'examens.
- Balises d'alerte dans les salles de manipulation des sources non scellées (salle de préparation des injections) et dans les locaux à risque de contamination atmosphérique (détecteurs bêta-gamma)[70].

#### **➤ Surveillance de l'exposition externe individuelle :**

La dosimétrie externe est l'outil de la surveillance des risques d'exposition externe [70].

Elle peut être passive, c'est-à-dire à lecture différée après une période de port dont la durée est directement conditionnée par la catégorisation du personnel. Le dosimètre individuel se porte au thorax, il peut être associé par un dosimètre de poignet et un dosimètre digital. Chez le personnel manipulant et injectant les radionucléides. L'analyse du dosimètre thoracique fournit la dose efficace reçue par l'organisme entier pendant la période de port du dosimètre alors que le dosimètre bague ou le dosimètre de poignet apprécie la dose équivalente reçue localement [69].

Elle peut être opérationnelle, c'est-à-dire à lecture directe sur un dosimètre électronique. Le débit de dose est immédiatement disponible, des niveaux d'alarme permettent d'optimiser le temps de travail. La surveillance dosimétrique du personnel est la responsabilité du chef d'organisme. Les modalités de son organisation sont décrites dans l'arrêté du 30 décembre 2004 relatif à la carte individuelle de suivi médical et aux informations individuelles de dosimétrie des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants [69].

La dosimétrie opérationnelle et la dosimétrie passive sont organisées localement par la PCR. Les résultats sont transmis au médecin de prévention ainsi qu'à l'IRSN [70].

Le personnel de la catégorie A est surveillé mensuellement, alors pour le personnel de la catégorie B est contrôlé tous les trois mois environ dont les limites de détection des dosimètres utilisés entre 0,1 mSV et 0,3 mSV [69].

La surveillance dosimétrique est conditionnée directement par le zonage radiologique.

- En zone surveillée seule la dosimétrie passive est obligatoire.

- En zone contrôlée, la dosimétrie passive est associée par la dosimétrie opérationnelle.

Les résultats de la surveillance dosimétrique du personnel de médecine nucléaire (dosimètres passifs de poitrine) montrent que les doses efficaces annuelles reçues par l'organisme entier sont en moyenne de l'ordre de 4 à 8 mSv, très inférieures à la dose maximale admissible). En médecine nucléaire, la dose d'extrémité est nettement sous-estimée par le dosimètre de poitrine, l'exposition de la main est difficilement évitable lors des phases de préparation et d'injection des molécules marquées par les radionucléides. Dans certaines circonstances, les doigts peuvent cumuler une dose annuelle importante, au-delà des 3/10 de la limite « extrémités ». La surveillance de l'exposition des extrémités de manipulateur avec un dosimètre bague est obligatoire [69].

### **4.4.1.5.3 Surveillance médicale :**

L'arrêté du 28 août 1991 approuve les termes de recommandations faites aux médecins du travail assurant la surveillance médicale des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants [70].

Tout travailleur classé en catégorie A ou B nécessite d'une surveillance médicale renforcée [69], en réalisant les examens suivants :

- Un examen hématologique et biologique : dans le but de révéler des hémopathies suspectes (en réalisant une numération de formule sanguine FNS) et de rechercher tout dysfonctionnement hépatique ou rénal [70].
- Un examen clinique : à la recherche des maladies favorisant la pénétration des radionucléides en cas d'exposition accidentelle : tympan perforé, colopathie irritative et les lésions cutanéomuqueuses [69].
- Un examen ophtalmologique : à la recherche d'opacités cristalliniennes, uniquement pour le personnel à un risque d'exposition externe chronique [70].

Une carte individuelle de suivi médical remise par le médecin du travail à tout travailleur dont suivi de l'état de santé est au moins une fois par an pour les travailleurs de catégorie A et tous les deux ans pour les travailleurs de catégorie B [69].

Une surveillance thyroïdienne est exigée par la Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN), et toute personne utilise plus de 5 MBq d'iode 125 ou d'iode 131 à un moment donné doit participer au programme de dépistage thyroïdien [74].

Une grossesse doit impérativement être déclarée, l'exposition à l'embryon doit être limitée à 1 mSv jusqu'à l'accouchement dont la période la plus radiosensible est la phase d'embryogenèse entre le dixième jour et la dixième semaine. Cette dose correspond à la limite maximale d'exposition du public alors qu'aucune femme enceinte ne peut être affectée à un poste de catégorie A [69].

Le poste de travail doit être aménagé dans le but de limiter au maximum les risques. Il faut être particulièrement attentif à empêcher toute contamination interne, cela est également pendant la période d'allaitement. L'accès aux salles de préparation ou d'injection des radionucléides, comme au local de stockage des déchets doit être évité [70].

### **4.4.2 Radioprotection du patient :**

Pour des raisons de radioprotection, le traitement par l'iode 131 nécessite une hospitalisation de quelques jours dans une chambre blindée avec des canalisations dédiées pour le recueil des effluents [68].

Les rayonnements ionisants peuvent induire deux catégories d'effets biologiques :  
-Les effets déterministes sont les effets qui provoquent la mort de la cellule comme la nécrose cutanée, sont dues à des fortes doses d'irradiation (exprimées en Gy) reçues en un temps bref. Il existe une dose seuil pratique au-delà de laquelle l'effet n'est pas évident et sa gravité augmente avec la dose du rayonnement. La dose seuil dépend de l'individu et de l'organe affecté. Par exemple, le seuil d'apparition de l'hypoplasie médullaire (moelle osseuse) est de l'ordre de 0,15 Gy [75].

-Les effets stochastiques sont dus aux mutations qui peuvent entraîner des cancers et des effets héréditaires. Ils représentent les conséquences probabilistes à long terme chez l'individu ou chez sa descendance. L'apparition de ces effets, tel que le cancer augmente avec la dose et la gravité est indépendante de la dose. Un cancer provoqué par une petite quantité de rayonnement peut être aussi grave qu'un cancer provoqué par une dose élevée [75].  
La radioprotection du patient oublie aux trois principes importants : limitation de dose, justification et optimisation [66].

### **4.4.2.1 Le principe de la limitation de dose :**

Les contraintes de radioprotection sont très importantes dans le cadre traitement de cancer thyroïdien par iode 131 où les activités administrées sont plus élevées comparant aux hyperthyroïdies. Ces mesures doivent tenir compte les émissions  $\beta$ , mais surtout les rayonnements  $\gamma$  qui sont très énergétiques et pénétrants ( $E_{\text{moy}} = 364 \text{ keV}$ ), elles concernent surtout le patient mais aussi le personnel (préparation, administration, suivi du patient). Dans le cas du traitement de cancer, le patient doit être hospitalisé dans des chambres plombées pendant trois à cinq jours, durant ces jours qui suivent l'administration de l'iode 131 une grande partie de produits étant éliminée dans les urines. Lorsque l'activité administrée est inférieure à 740 MBq l'hospitalisation n'est pas obligatoire, ce qui est le cas dans les traitements d'hyperthyroïdie [74].

L'intérêt de la TSH-rh par rapport au sevrage en hormones thyroïdiens se résume en :

- Une meilleure qualité de vie sans symptôme d'hypothyroïdie.
- La diminution de la demi-vie de l'iode radioactif via la clairance rénale permettant la diminution de la dose délivrée au sang et la diminution des durées et donc des coûts d'hospitalisation.

Lorsque la diminution de la demi-vie d'iode radioactif est importante (de l'ordre de 50 %) on aura une réduction de la dose d'irradiation délivrée au sang et aux tissus sains ainsi que la diminution des modifications observées sur les paramètres de l'exposition des gonades (hormones hypophysaires), les enzymes des glandes salivaires ou la « numération formule sanguine plaquettes » après cette irradiation [76].

### **4.4.2.2 La justification :**

En médecine nucléaire, le médecin indique sur un compte-rendu toutes les informations au vu desquelles il estime l'acte justifié, les procédures et les opérations réalisées ainsi que toute information utile au choix de la dose reçue par le patient (article R.1333-66 du code de la santé publique).

Toute exposition du patient dans un but thérapeutique ou diagnostique, doit faire l'objet d'une analyse préalable pour s'assurer que cette exposition présente un avantage médical

direct et suffisant au regard du risque qu'elle peut provoquer et qu'aucune autre technique comparable présentant un risque moindre d'exposition ou ne comportant pas de risque d'exposition n'est pas disponible (article R.1333-56 du code de la santé publique) [73].

Il existe trois niveaux d'analyse :

- Justification primaire : l'utilisation des rayonnements en médecine à but thérapeutique et diagnostic est alors acceptée par la société ;
- Justification générique : l'utilisation d'une procédure spécifique fait l'objet de recommandations de la part des organismes professionnels avec un objectif bien précis ;
- Justification individuelle : l'évaluation du risque/bénéfice particulier sera décidée par le prescripteur et l'imageur après l'application de la procédure générique à un patient donné [77].

### **4.4.2.3 L'optimisation :**

Il s'agit de réduire et maintenir l'exposition au rayonnement au niveau le plus bas possible, pour les activités satisfaisantes au principe de justification, compte tenu des facteurs économiques et sociaux, L'optimisation repose sur le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable), ce principe est appliqué lors du choix des équipements (activimètre, caméras à scintillation...), des radioéléments, des activités administrées et lors de la réalisation de l'acte (article R.1333-59 et R.1333-64 du code de la santé publique).

Dans le cas d'un acte thérapeutique, les expositions des tissus et des organes cibles, doivent être spécifiquement déterminés pour chaque patient, alors que les doses reçues par les autres tissus ou organes doivent être obligatoirement maintenues au niveau le plus faible possible. Le médecin réalisant doit mettre en œuvre les moyens nécessaires permettant de limiter les activités administrées au niveau le plus compatible possible avec l'obtention d'une information de qualité [73].

#### **•Protection des organes :**

L'approche thérapeutique consiste alors à administrer des agents « décorporants » qui vont accélérer l'excrétion des agents radioactifs ayant pénétré dans le corps soit par captation et complexation des radionucléides pour être éliminé rapidement par voie urinaire [65], soit par épuration non spécifique, tel que les laxatifs et les purgatifs, en facilitant l'évacuation des selles. Le but de traitement est d'augmenter l'élimination des radionucléides [78].

Il existe d'autres mécanismes peuvent entrer en jeu dans la protection des cellules alors que plusieurs mécanismes sont envisageables pour un composé donné [2].

« Un radio-protecteur donné peut agir sur des systèmes différents par des mécanismes variés ; (...) ; chaque système doit être étudié pour lui-même (...) il semble que les divers tissus et cellules d'un même animal puissent être protégés par la même substance avec des mécanismes différents. » Selon Bacq Z.M[79].

### **4.4.3 Radioprotection de population :**

Les patients traités avec les radionucléides représentent des sources potentielles de contamination et d'exposition pour l'entourage, il est important de suivre quelques précautions pour limiter l'exposition de leur famille. Les plafonds de doses utilisés dans ce cas sont appelés contraintes de dose [80].

Deux catégories de personnes sont alors susceptibles d'être irradiées :

- La famille et les proches : représentent les personnes visées à l'article 6 de la Directive Européenne sur les normes de base « Personnes qui en connaissance de cause et de leur plein gré (en dehors de leur profession) participent au réconfort et au soutien du patient » [80].

En général, le patient doit rester aussi loin que possible de toute personne au domicile, à plus d'un mètre en toute occasion et à plus de deux mètres pour des périodes prolongées [73].

- Les autres personnes :

Si les proches ne souhaitent pas participer au soutien du patient, ils doivent être considérés comme faisant partie du public, la famille et les proches sont informés des mesures de précaution à prendre [80]. Les visites sont interdites pendant la période d'hospitalisation [66].

Au cours de la période de restrictions, si le patient doit être hospitalisé inopinément, il faut avertir immédiatement l'équipe médicale [73].

#### **4.4.3.1 Simulation de dose reçue par le public :**

Les simulations de la dose reçue par le public et les proches au contact d'un patient ayant été traité par une radiothérapie métabolique ont été réalisées à l'aide de 4 paramètres :

- **Limites de dose :**

Les limites de dose correspondent à des contraintes de dose, au sens de la CIPR (1), et de la Directive Européenne 96/29 (2). En l'absence de valeur de contraintes de dose fixée par les



autorités françaises, les simulations ont porté sur celles proposées par la Commission Européenne (3) et par le British Institute of Radiology (BIR) (4)[80].

**Tableau 14:** Valeurs de contrainte de dose pour les proches et le public [80].

Groupe de personnes constituant les proches [65]	Valeurs de contrainte de dose d'après la Commission Européenne [80]	Valeurs de contrainte de dose d.après le BIR [77]
Enfant jusqu'à 10 ans (enfant à naître compris)	1 mSv	1 mSv
Enfant à partir de 10 ans et adulte jusqu'à environ 60 ans	3 mSv**	5 mSv
Adulte de plus de 60 ans	15 mSv	5 mSv
Le public	0,3 mSv	1 mSv

- **Débit de dose :**

Pour le débit de dose de l'iode 131 à 1 m, la valeur choisie est 0,05  $\mu$ Sv par heure et par MBq d'activité résiduelle. Cette valeur a permis de calculer les débits de dose à 2 m, 0,5 m et 0,3 m par la relation de l'inverse carré de la distance [80].

- **Données pharmacocinétiques :**

Cette modélisation présente une première composante extra thyroïdienne et une deuxième composante qui correspond au tissu thyroïdien (thyroïde, reliquats chirurgicaux et/ ou métastases). Elle est représentée par des valeurs moyennes publiées dans la littérature. Pour le traitement du cancer thyroïdien, 5 pourcentages de fixation ont été choisis, avec respectivement pour la composante thyroïdienne et extra-thyroïdienne, les couples de valeurs suivants : (2 % - 98 %), (5 % - 95 %), (11 % - 89 %), (17 % - 83 %), (23 % - 77 %) [80].

- **Modèle d'exposition :**

La durée d'hospitalisation est fixée à 2 jours généralement pour le traitement du cancer thyroïdien par l'iode radioactif dont l'activité administrée est de 4000 MBq. Après la sortie, la distance entre le patient et la population a été choisie de 1 m pour tout en respectant le nombre d'heures de visite journalière autorisée sans dépassement de contrainte

de dose. Les simulations ont cherché à déterminer le nombre de nuits séparées permettant de ne pas dépasser les valeurs de contraintes de dose de 1, 3 et 5 mSv. En l'absence de lits séparés, les simulations entre partenaires ont porté sur une modélisation du contact de 3 h à 1 m le jour et de 8 h à 0,5 m la nuit.

Tout d'abord, pour la fréquentation des lieux publics ou l'utilisation d'un transport public, il faut garder une distance de sécurité de 0,5 à 1 m, et dans le cadre du travail la durée maximale avec les collègues est 7 h/j à 2 m ou 1 m. Pour l'exposition des enfants, les simulations ont fondé sur une contrainte de dose de 1 mSv [80].

### **4.4.3.2 Patient irradié et entourage :**

L'exposition au rayonnement externe directe provenant du patient et de l'expiration d'iode 131 doit être empêchée ou réduite au niveau le plus faible raisonnablement possible. Aux fins du présent document, les personnes susceptibles d'entrer en contact avec un patient traité répartissent en deux groupes : la famille et les amis proches, d'une part et les tiers, d'autre part. Le premier groupe comprend les visiteurs, peut encore être divisé en six catégories : les femmes enceintes, les enfants de 0 à 2 ans, les enfants de 3 à 10 ans, les partenaires, les partenaires de plus de 60 ans et les autres personnes [73].

**Tableau 15:**Description des situations pratiques et limites de doses associées [81].

<b>Description de la situation</b>	<b>Temps de modélisation (par jour)</b>	<b>D max (mSv)</b>
Contact avec le (la) conjoint(e)	8 h à 0,3 m + 6 h à 1m	3 (si âge < 60 ans) 15 (si âge > 60 ans)
Transport en commun	30 min à 0,1 m	0,3
Contact avec un enfant (< 2 ans) au retour à la maison	9 h à 0,1 m	1
Contact avec un enfant ( $\geq$ 2 ans et < 5 ans) au retour à la maison	4 h à 0,1 m + 8 h à 1 m	1
Contact avec un enfant ( $\geq$ 5 ans et < 11 ans) au retour à la maison	2 h à 0,1 m + 4 h à 1m	1
Contact avec une femme enceinte	6h à 1m	1

### **- Partenaires et autres personnes présentes au domicile :**

Le contact physique direct n'est pas contre-indiqué, mais il devrait être limité à environ une demi-heure par jour. Il est conseillé que le patient dorme seul. Deux lits voisins doivent être distants de 2 mètres au moins. Le mur n'assure pas une protection efficace contre le type de rayonnements gamma, donc il faut veiller à ce que le lit du patient dans une pièce ne soit pas installé contre le même mur qu'un lit dans une pièce adjacente, la distance entre les lits sera également la plus grande possible [73]. La recommandation de dormir dans des lits séparés est bien plus efficace que la recommandation de limiter les contacts de jour, car la contribution nocturne représente 85 % de l'exposition totale du conjoint. L'exposition totale peut atteindre 14 mSv dans le cas du traitement du cancer thyroïdien (800 MBq d'activité résiduelle) et une durée de recommandation de 27 jours pour se limiter à une contrainte de dose de 1 mSv[80]. La salive et les sécrétions naturelles des patients étant assez fortement contaminés par l'iode radioactif, les couverts, la vaisselle, les serviettes, les draps employés par le patient ne devraient pas être utilisés par d'autres personnes. Une fois lavés, ils sont à nouveau sans danger. Il est nécessaire de les laver séparément [73].

### **- Personnes âgées :**

Pour les personnes de 60 ans et plus, le risque aux rayonnements est réduit. Donc, il y a lieu d'appliquer que les mesures faciles à adopter [73].

### **- Femmes enceintes :**

Lorsque la partenaire du patient est enceinte, les contacts physiques étroits sont réduits au minimum pendant la journée pour maintenir la dose au fœtus au niveau le plus faible possible, il convient aussi de donner les mêmes instructions pour le coucher qu'aux partenaires et autres personnes présentes à la maison [73].

### **- Allaitement :**

Lorsqu'une femme qui allaite doit être soignée à l'iode 131, l'allaitement doit toujours être stoppé avant le début du traitement et ne doit pas être repris après le retour à domicile [73].

### **- Contraception et grossesse :**

La contraception dans les quatre mois qui suivent le traitement par l'iode radioactif peut être préjudiciable pour l'enfant à naître. Il est donc conseillé d'éviter une grossesse pendant ces quatre mois. Les spermatozoïdes pouvant également être atteints, il convient de recommander aux patients masculins de ne pas concevoir d'enfant pendant les quatre mois consécutifs à l'administration d'iode 131 [73].

### **- Enfants :**

Les très jeunes enfants ont souvent un contact physique direct et étroit avec leurs parents pendant une grande partie de la journée, ce contact devrait être évité dont il faut maintenir une plus grande distance possible entre patient et enfant [73].

Le nombre de jours de restriction de contact entre le patient et ses enfants dans le cadre d'un traitement de cancer thyroïdien par l'iode 131 avec une contrainte de dose de 1 mSv est bien définie, les recommandations sont très contraignantes chez les enfants en bas âge (surtout entre 0 et 3 ans). Bien qu'au-dessus de 6 ans, la durée de contact entre le patient et l'enfant doit être courte [73].

Tout d'abord, l'exposition totale peut atteindre 11 mSv dans le cas du traitement du cancer thyroïdien (800 MBq d'activité résiduelle) avec une durée de recommandations de 25 jours pour une contrainte de dose de 1 mSv chez l'enfant en bas âge (entre 0 et 3 ans). Une durée de recommandations de 16 jours pour le traitement de l'hyperthyroïdie par iode radioactif [80]. Après la période de restriction recommandée, il est conseillé d'éviter tout contact physique inutile entre le patient et l'enfant pendant une semaine supplémentaire [73].

### **- Visite d'un proche :**

Après la durée d'hospitalisation, les visites journalières peuvent durer 3 heures par jour sans dépasser la valeur contrainte de dose de 1 mSv, avec une distance de sécurité supérieure ou égale à 1 m entre le patient et le visiteur [82]. Les visites de jeunes enfants et des femmes enceintes doivent être déconseillées. [73]

### **- Utilisation des transports en commun et fréquentation des lieux publics :**

Il n'existe pas de recommandation particulière par rapport à la fréquentation du lieu public [80]. Les déplacements dans les transports publics ne dépassent pas les deux heures, alors si le patient prend un taxi par exemple, il devrait s'asseoir aussi loin que possible du chauffeur. Un déplacement avec le même chauffeur de taxi devrait être limité à environ deux heures au total. Lorsque les déplacements plus longs dans les transports publics sont inévitables, il conviendrait de donner des recommandations particulières concernant la réduction de la dose reçue par les autres usagers. Il est par exemple possible de conseiller le patient à changer le siège pour éviter d'être assis à côté de la même personne pendant une période prolongée [73], autres réglementations sont à donner lors de contacts prolongés en fonction du débit de dose ou de l'activité résiduelle pour une durée supérieure à deux heures [80].

### **- Durées d'arrêt de travail :**

Afin de limiter l'exposition de population et de diminuer le risque de contamination radiologique.

1. Le patient doit s'absenter du travail, sans exception si l'emploi exige des contacts rapprochés avec les collègues, les clients ou si le milieu du travail du patient est une école par exemple et tout autre lieu où se trouvent des enfants de moins de 10 ans. Dans d'autres cas, une distance minimale de 2 mètres devrait être respectée. Si cela s'avère impossible, le patient doit s'absenter [73].

2. Le travail du patient peut être affecté par les rayonnements ionisants (développement de plaques photographiques, dosage radio-immunologique, etc.). Dans ce cas l'avis d'un spécialiste de la radioprotection devrait être demandé et l'absence au travail ne concerne pas la limitation de l'exposition de tiers. En cas de doute le praticien responsable doit prendre l'avis d'un spécialiste en physique [73].

3. Le patient peut travailler (en limitant au maximum les contacts étroits) si l'emploi du patient ne nécessite pas de contacts rapprochés. Ce n'est pas le cas de patients externes au cours de la phase d'excrétion rapide (les deux premiers jours consécutifs à l'administration) [73].

# **CHAPITRE 3 : Etude expérimentale**

- **Problématique :**

Actuellement, le cancer thyroïdien devient le plus fréquent des cancers des glandes endocrines, les chiffres augmentent de plus en plus chaque année dans tous les pays du monde y compris en Algérie, cette situation critique nécessite l'application d'un protocole thérapeutique rigoureux. En médecine nucléaire, l'IRA-thérapie est le traitement complémentaire classique du cancer de la thyroïde, assurant une éradication totale des cellules cancéreuses et évitant tout risque de récives.

Comme tout produit radioactif, L'iode 131 à dose élevée provoque des complications sévères non seulement sur le patient mais aussi sur son entourage, ce qui implique le respect des règles de la radioprotection. L'iode 131 est administré à différentes doses, tout dépend de la classification pTNM de cancer et du risque de rechute. De nombreux effets indésirables peuvent survenir après l'administration d'iode, sont précoces ou tardifs et d'intensité variable touchant différents organes et mécanismes physiologiques. Différents courants de recherche en radiobiologie ont convergé ces dernières années pour élucider les mécanismes de la dégénérescence cellulaire exercée par l'iode 131 sur la moelle osseuse, cette destruction provoque plusieurs pathologies hématologiques allant d'une simple anémie à des complications plus dangereuses notamment l'aplasie médullaire.

Dans cette perspective nous nous sommes proposés de réaliser cette étude dont les objectifs sont détaillés ci-dessous.

- **Objectifs de l'étude :**

1- Objectifs principaux :

- Décrire les éventuels effets secondaires du traitement de cancer thyroïdien par l'iode 131 sur les paramètres hématologiques.
- Comparer les taux de chaque lignée sanguine avant et après le traitement par l'iode 131.

2-Objectifs secondaires :

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients inclus dans l'étude.
- Décrire les aspects cliniques du cancer thyroïdien.



### **1 Matériel et méthode :**

#### **1.1 Type, lieu et période de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui s'est déroulée dans le service de médecine nucléaire CHU-Tlemcen, sur une période de 20 mois allant d'Avril 2018 à Novembre 2019.

#### **1.2 Population d'étude :**

Cette étude a été effectuée sur une population de 702 patients atteints du cancer de la thyroïde pour analyser quelques paramètres épidémiologiques (sexe et âge) et thérapeutiques chez chaque patient qui a reçu une irathérapie.

Parmi eux, 45 patients ont été analysés afin de déterminer une éventuelle perturbation du FNS en post-thérapie par l'iode radioactif.

#### **1.3 Critères d'inclusion :**

A été inclus dans notre étude : Les patients ayant bénéficié d'une IRAthérapie pour cancer de thyroïde quel que soit l'âge, le sexe et le type histologique de la tumeur durant la période de l'étude.

#### **1.4 Critères de non inclusion :**

-Les patients traités en dehors de notre période d'étude ou dont les dossiers étaient inexploitable.

-Absence d'information complémentaire sur le dossier.

#### **1.5 Considérations éthiques :**

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

#### **1.6 Recueil des données et déroulement de l'étude :**

Nous nous sommes intéressés à l'étude des cas ayant bénéficié d'une IRAthérapie pour cancer de thyroïde dans le service de médecine nucléaire CHU-Tlemcen.

L'ensemble des informations ayant fait l'objet de notre analyse ont été collectées à partir des données disponibles dans le registre du service de médecine nucléaire, du logiciel NUCLEUS et des dossiers médicaux des patients le jour de consultation en présence du médecin traitant.

L'étude a été réalisée comme suit : Pour chaque sujet, nous avons relevé

### **Les données sociodémographiques :**

- Âge.
- Sexe.

### **Les données cliniques :**

- Type histologique de cancer thyroïdien.
- La dose prescrite.
- Préparation du patient.
- FNS pré et post IRA.
- Diagnostic clinique (nodules, adénopathies et métastases).

### **1.7 Saisie et Analyse statistique des données :**

Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS (statistical package for social sciences) version 21.

Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne  $\pm$  l'écart type pour les variables quantitatives.

Les comparaisons de 2 moyennes sur séries appariées ont été effectuées au moyen du test-t de Student pour séries appariées.

Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Les corrélations ont été effectuées par test de Khi 2.

Les tableaux et graphiques ont été conçus sur les logiciels Microsoft WORD 2010.

### **1.8 Critères de jugement :**

Ce sont les normes des taux sanguins des différentes lignées sanguines (GB, GR, Plaquettes et HB).

**Tableau 16:** Valeurs normales des paramètres hématologiques.

	<b>Normes</b>	<b>Unités</b>
Globules blancs.	4-10	$10^3/\text{mm}^3$
Globules rouges.	4-5	$\text{M}/\text{mm}^3$
Hémoglobine.	12-16	g/dl
Plaquettes.	150-400	$10^3/\text{mm}^3$

# Résultats

## 2 Résultats :

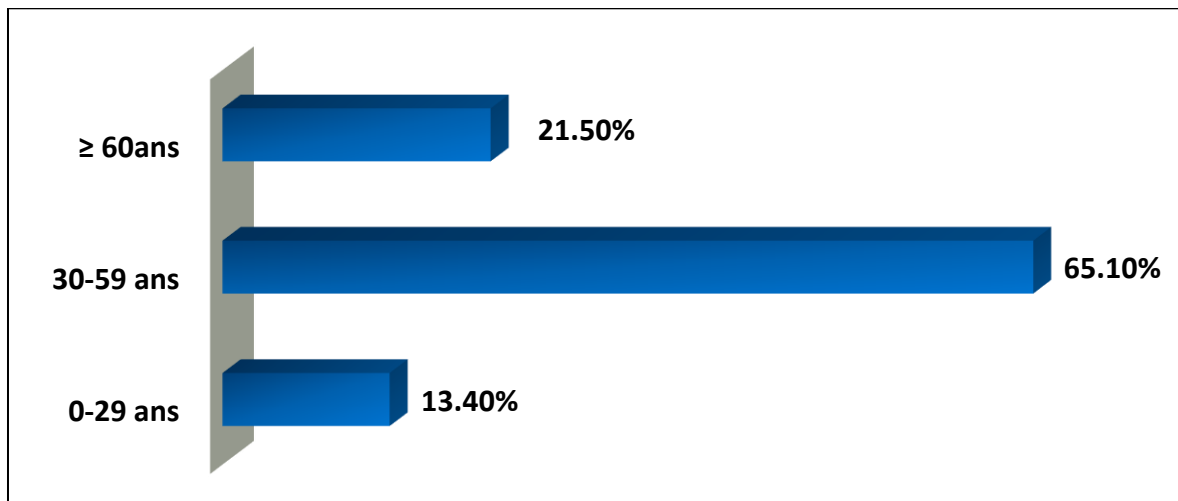
### 2.1 Exploitation des données de la grande population :

#### 2.1.1 Données épidémiologiques :

##### 2.1.1.1 Répartition en fonction de l'âge :

L'âge était saisi sans délimitation de bornes permettant de grouper, de rapprocher certains patients. Il a fallu définir des fourchettes d'âges pour pouvoir exploiter ce critère (les mêmes que celles de la petite population).

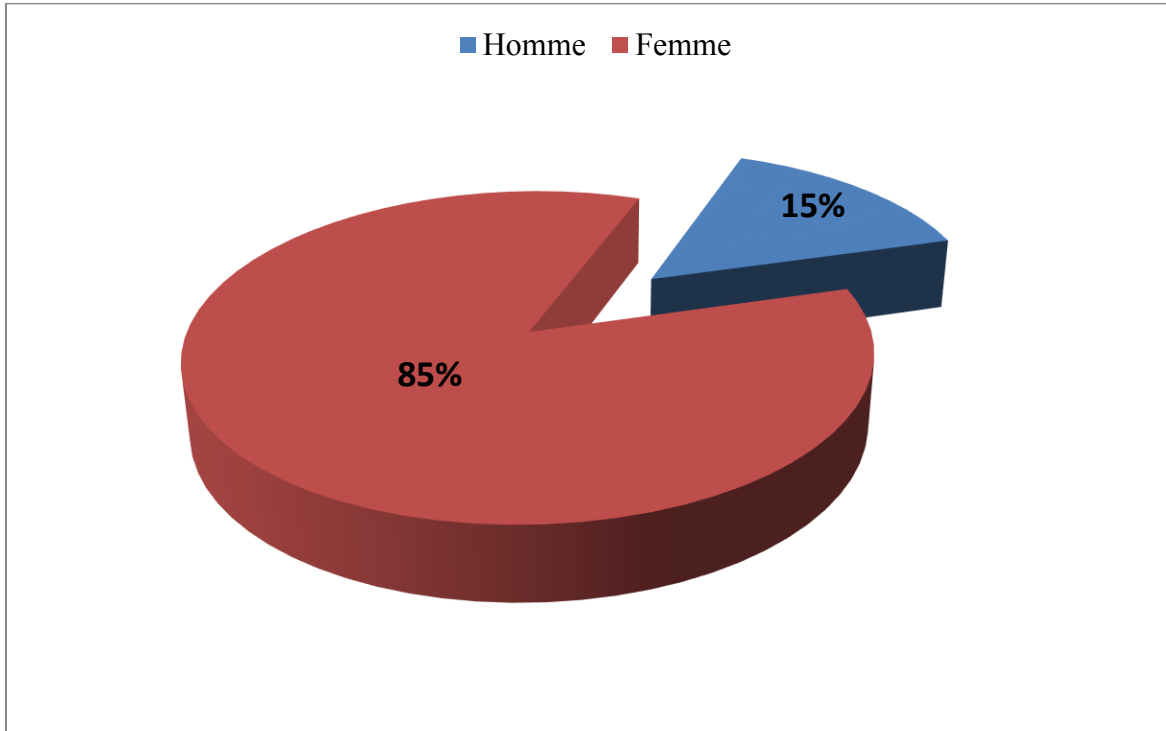
Trois intervalles d'âges étaient proposés, de 0 à 60 ans et plus.



**Figure 24:** Répartition des patients de la grande population par tranche d'âge.

La moyenne d'âge des patients était de  $46,06 \pm 14,808$  ans avec des extrêmes allant de 11 à 88 ans. La classe d'âge la plus représentée était celle de 30 à 59 ans avec un pourcentage de 65,10 %.

### 2.1.1.2 Répartition en fonction du sexe :



**Figure 25:**Répartition des patients de la grande population selon le sexe.

Le sexe féminin prédomine par apport au sexe masculin avec un pourcentage de 85% pour les femmes et de 15 % pour les hommes ; avec un sex-ratio de 5,66 en faveur des femmes.

### **2.1.1.3 Répartition de sexe selon les tranches d'âge :**

**Tableau 17:**Répartition du sexe selon les tranches d'âge.

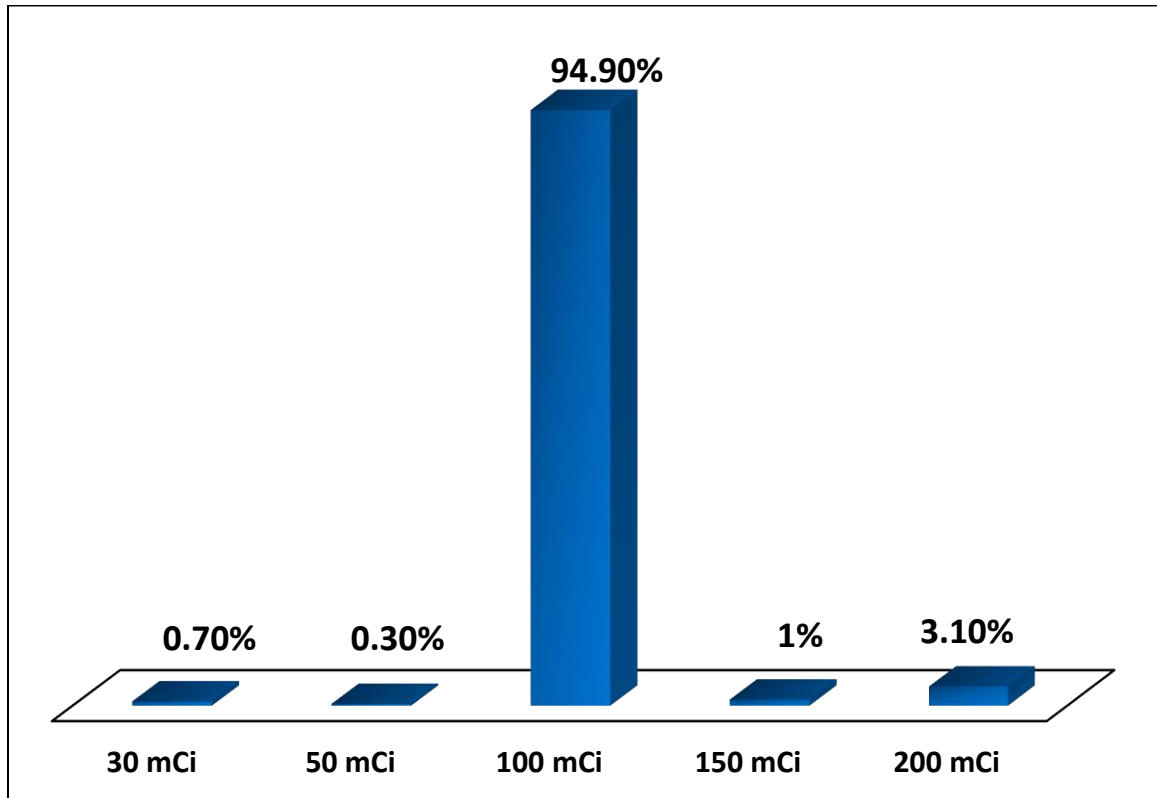
	<b>0-29 ans</b>	<b>30-59 ans</b>	<b>≥ 60 ans</b>
<b>Femmes</b>	14,3%	65,9%	19,8%
<b>Hommes</b>	8,5%	59,4%	32,1%

L'analyse de corrélation a montré qu'il existe une moyenne corrélation significative entre le sexe et l'âge de patient ( $P=0,011$ ).

Pour le sexe féminin, la moyenne d'âge était 45,38 ans avec un pic de fréquence dans la tranche d'âge [30-59] ans soit 65,9% des femmes. L'âge minimal était de 14 ans et le maximal 84 ans. Pour le sexe masculin, la moyenne d'âge était 49,89ans avec une classe modale dans la tranche d'âge [30-59] ans. L'âge minimal était de 13 ans et le maximal 86ans.

### 2.1.2 Données thérapeutiques :

#### 2.1.2.1 Dose prescrite :



**Figure 26:**Répartition des patients de la grande population selon la dose prescrite.

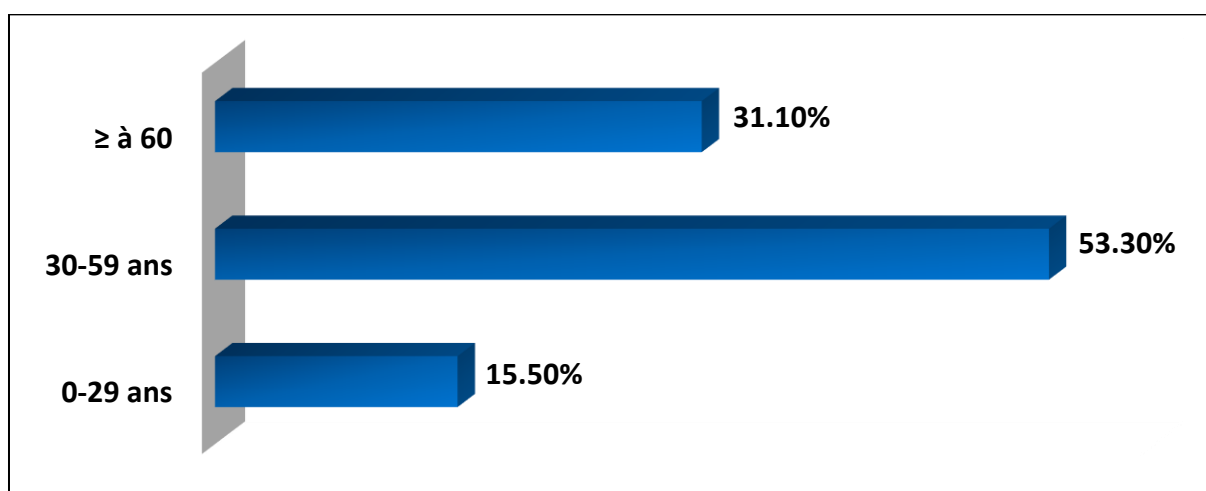
D'après les résultats obtenus, la quasi-totalité des patients (94,90%) avait reçu une dose de 100 mCi.



### 2.2 Exploitation des données de la petite population :

#### 2.2.1 Données épidémiologiques :

##### 2.2.1.1 Répartition en fonction de l'âge :



**Figure 27:** Répartition des patients de la petite population par tranche d'âge.

La moyenne d'âge des patients était de  $47 \pm 14,681$  ans avec des extrêmes allant de 19 à 71 ans. La classe d'âge la plus représentée était celle de [30-59ans] avec un pourcentage de 53,30%.

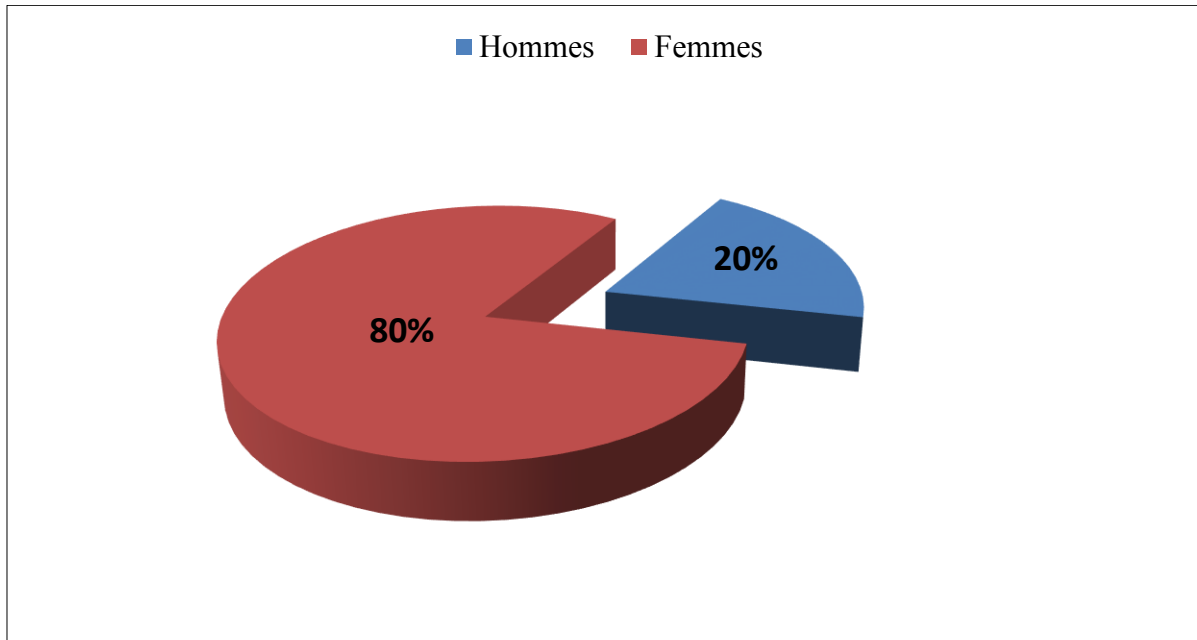
Pour bien exploiter le critère d'âge, nous regroupons les fourchettes d'âge de la même manière que pour la grande population.

**Tableau 18:** Comparaison des deux populations selon les tranches d'âge.

Classe d'âge	Pourcentage de la grande population	Pourcentage de la petite population
0-29	13,40%	15,50%
30-59	65,10%	53,30%
≥ à 60 ans	21,50%	31,10%

Dans les deux populations, la classe des jeunes patients, de moins de 30 ans reste minoritaire.

### 2.2.1.2 Répartition en fonction du sexe :



**Figure 28 :** Répartition des patients de la petite population selon le sexe.

Le sexe féminin prédomine par rapport au sexe masculin avec un pourcentage de 80% pour les femmes et de 20% pour les hommes.

**Tableau 19:** Comparaison du pourcentage de survenue du cancer thyroïdien chez les deux sexes dans les deux populations.

Sexe	La grande population	La petite population
Femmes	85 %	80 %
Hommes	15%	20 %

La comparaison du sexe entre la grande et la petite population confirme que le cancer thyroïdien survenait surtout chez les femmes par rapport aux hommes.

### 2.2.2 Données cliniques :

#### 2.2.2.1 Le motif d'admission :

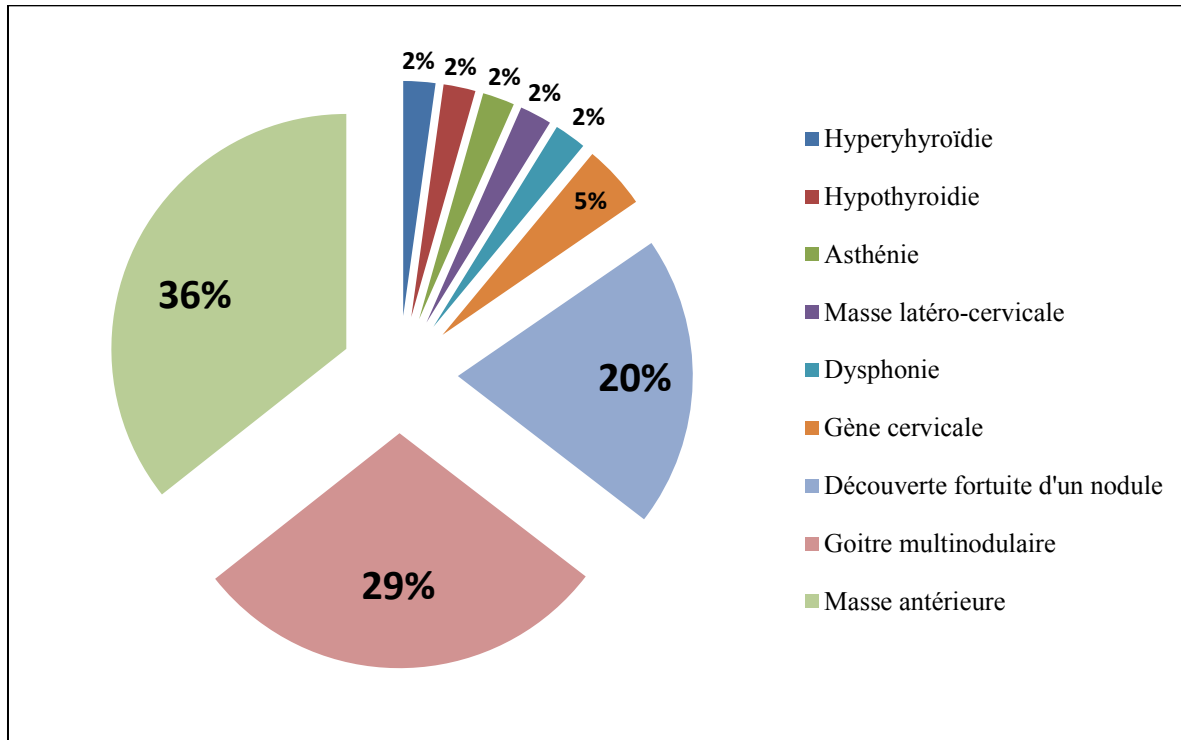
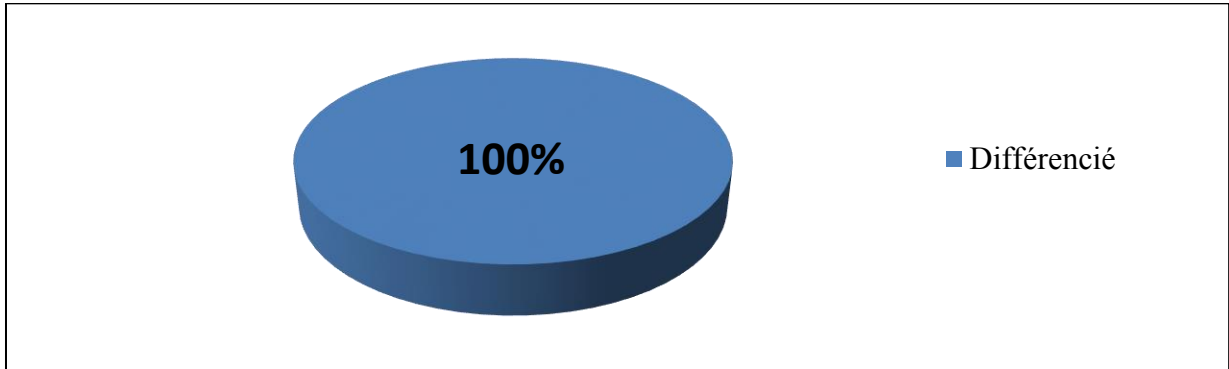


Figure 29:Le motif de consultation.

D'après les résultats obtenus, la détection d'une masse cervicale antérieure était le principal motif d'admission des patients (36%) ; les autres motifs de consultation ont été répartis comme suit :

- 29% ont consulté pour un goitre multinodulaire.
- 20% ont été diagnostiqués à la suite d'une découverte fortuite d'un nodule.
- Une minorité a été diagnostiquée pour une dysthyroïdie (hyper ou hypo), asthénie, une masse latéro-cervicale, une gêne cervicale ou une dysphonie.

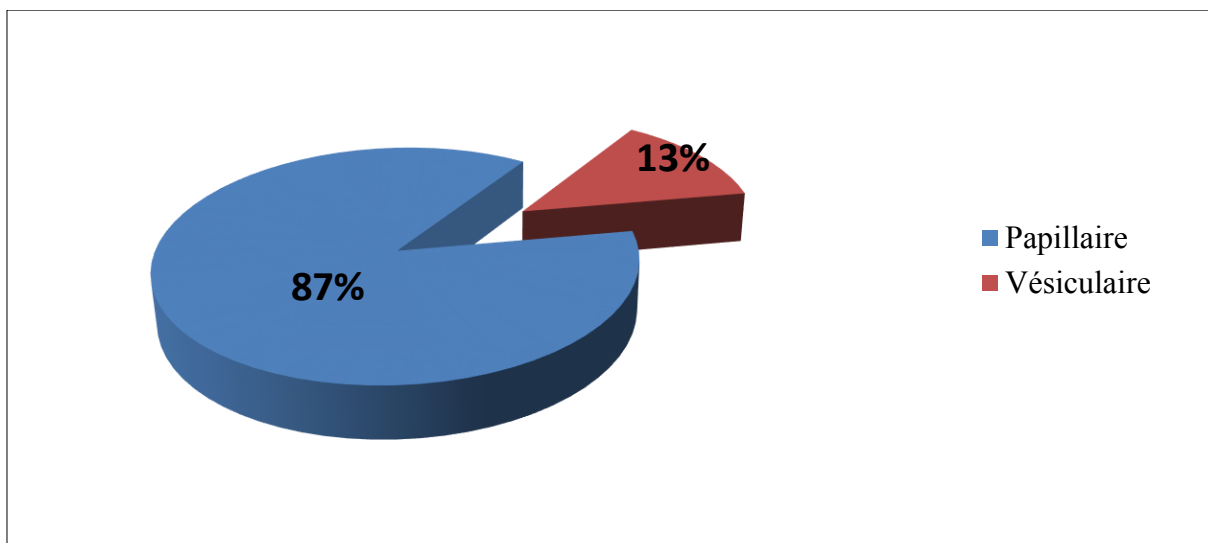
### 2.2.2.2 Répartition selon la classification histologique du cancer :



**Figure 30:**Classification du cancer.

Notre analyse révèle que la totalité des cas étudiés souffrait de cancer thyroïdien différencié.

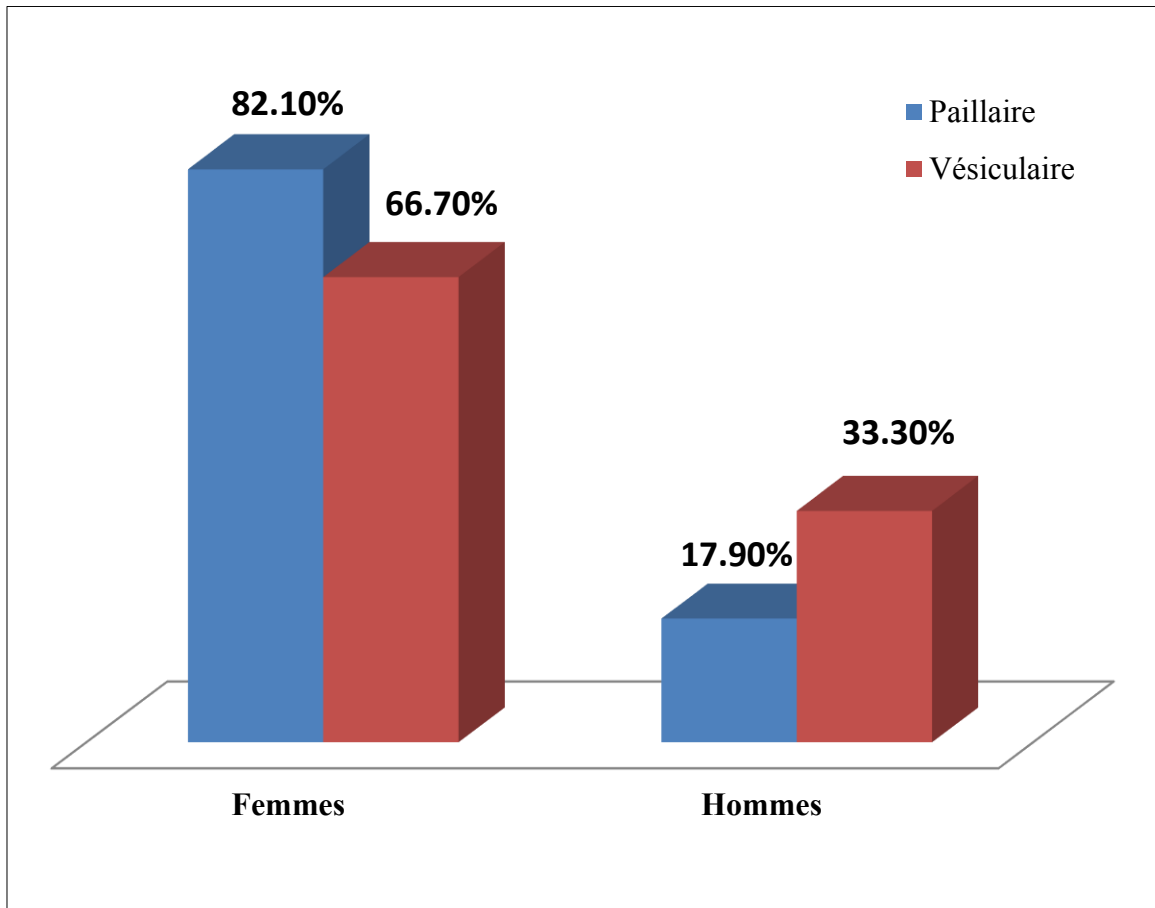
### 2.2.2.3 Répartition selon le type histologique du cancer :



**Figure 31:**Répartition des patients selon le type histologique du cancer thyroïdien.

D'après les résultats obtenus, nous remarquons que 87%des patients traités par l'iode 131 souffraient de carcinome papillaire et 13% souffraient de carcinome vésiculaire.

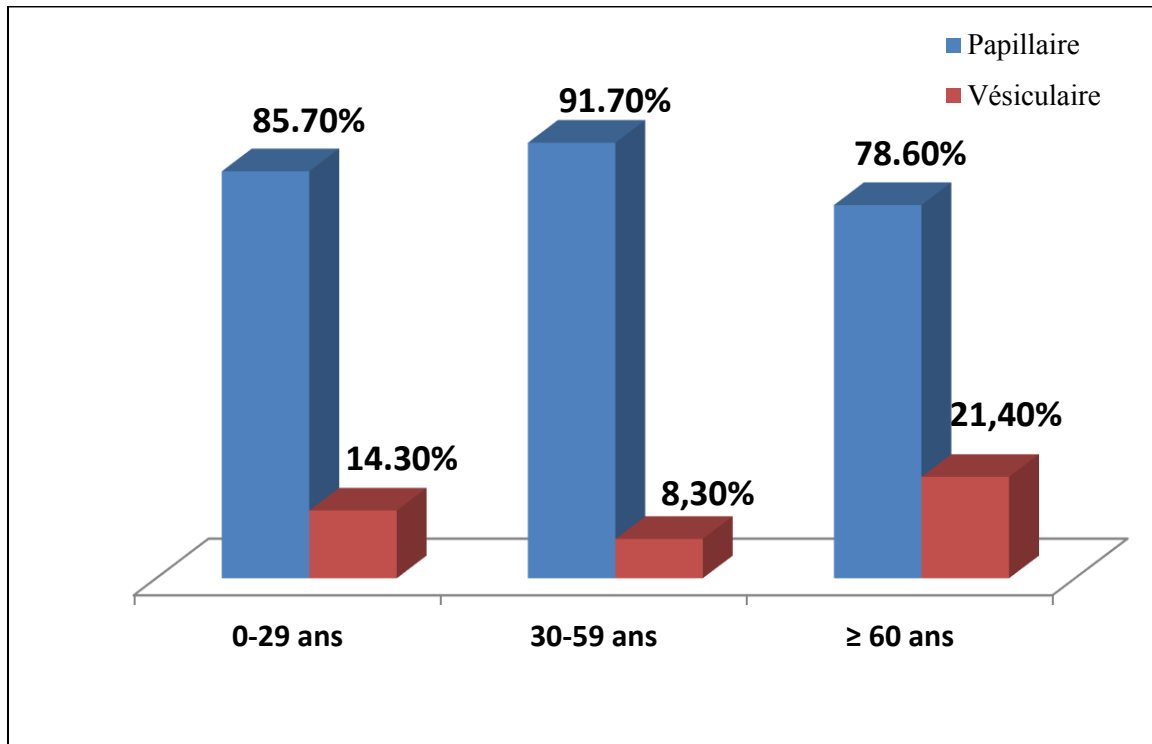
2.2.2.3.1 Comparaison du type histologique selon le sexe :



**Figure 32:** Comparaison des types histologiques selon les deux sexes.

Nous n'avons pas noté une différence significative entre les deux sexes concernant le type histologique du cancer. Alors, il n'existe pas de corrélation significative entre les deux paramètres ( $p=0.380$ ).

### 2.2.2.3.2 Comparaison du type histologique selon l'âge :



**Figure 33:**Type histologique du cancer selon les tranches d'âge.

On a noté que le cancer papillaire est majoritaire dans les différentes tranches d'âge avec un pic de 91,70% dans la tranche [30-59]. Le cancer vésiculaire est minoritaire dans les 3 groupes.

Il n'existe pas de corrélation significative entre le type histologique du cancer et l'âge ( $p=0,517$ ).

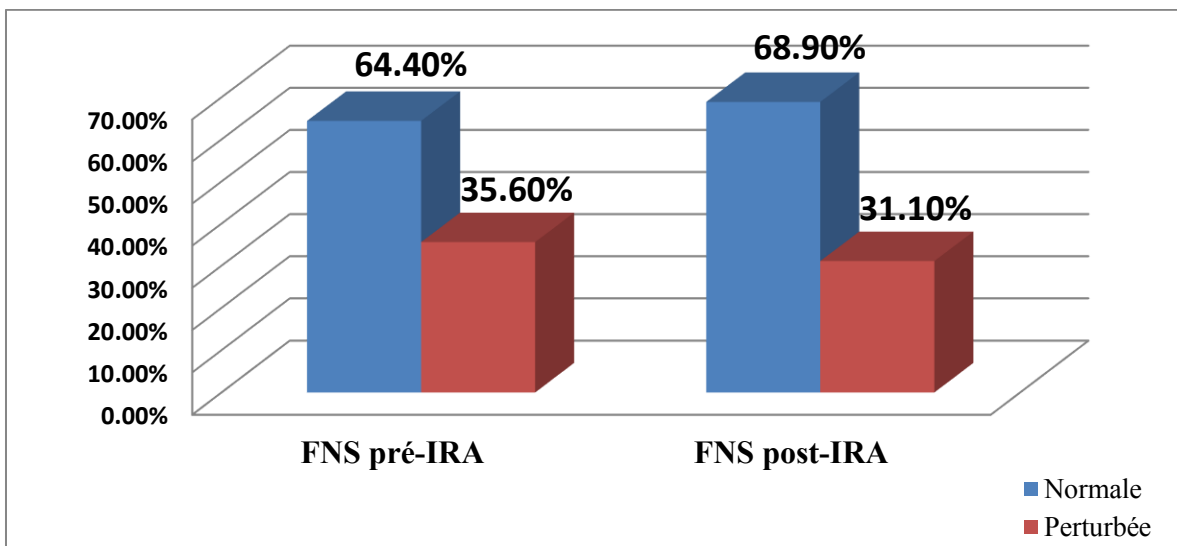
### 2.2.2.4 Nombre de cure d'iode 131 :



**Figure 34:** Nombre de cure d'iode 131 reçu par chaque patient de la population étudiée.

Dans notre étude nous constatons que 82,22 % des patients ont reçu une seule cure d'iode-131, 8,89 % ont reçu deux cures, 4,44% ont reçu trois cures et le reste ont reçu quatre cures d'iode 131.

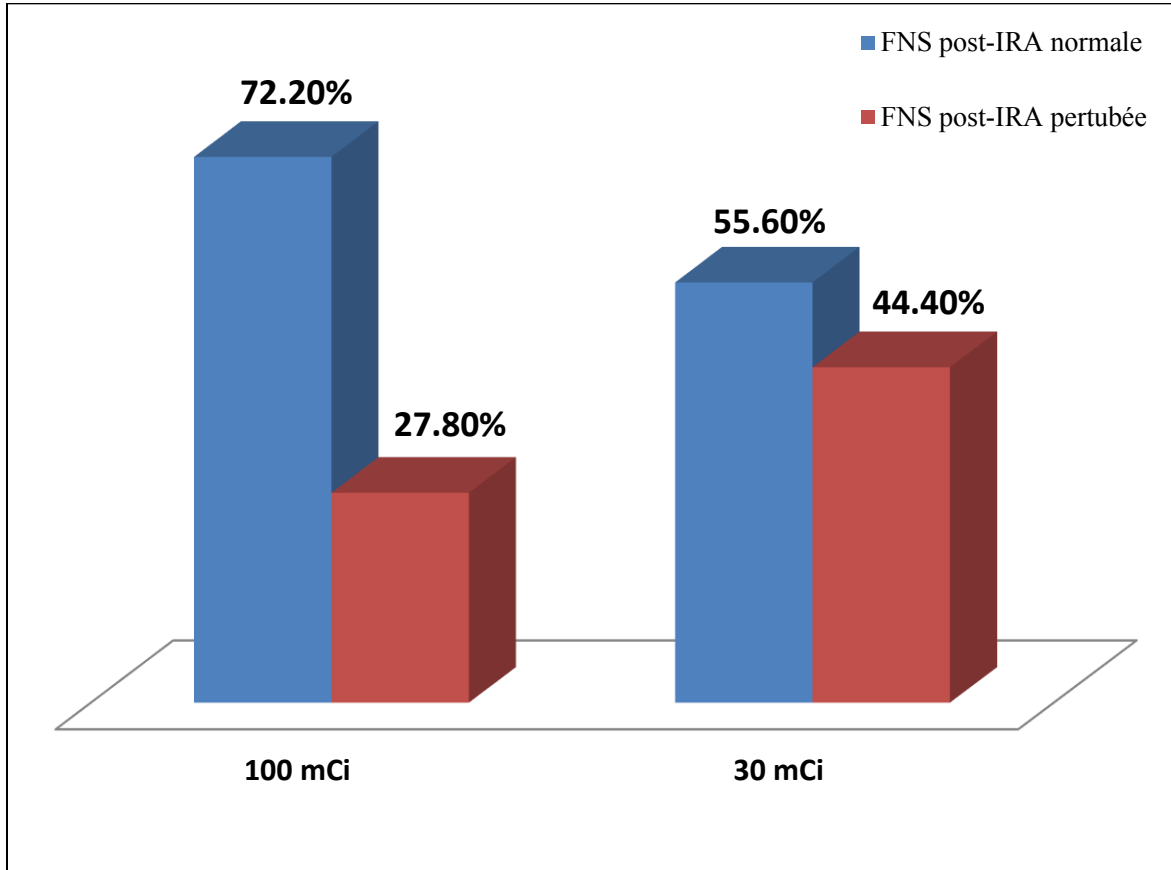
### 2.2.2.5 Répartition des patients selon le résultat de l'hémogramme :



**Figure 35:** Numération de la formule sanguine avant et après le traitement par l'iode radioactif.

La majorité des patients présentaient un hémogramme normal avant et après le traitement par l'iode 131.

### 2.2.2.5.1 Résultat de l'hémogramme selon la dose administrée :



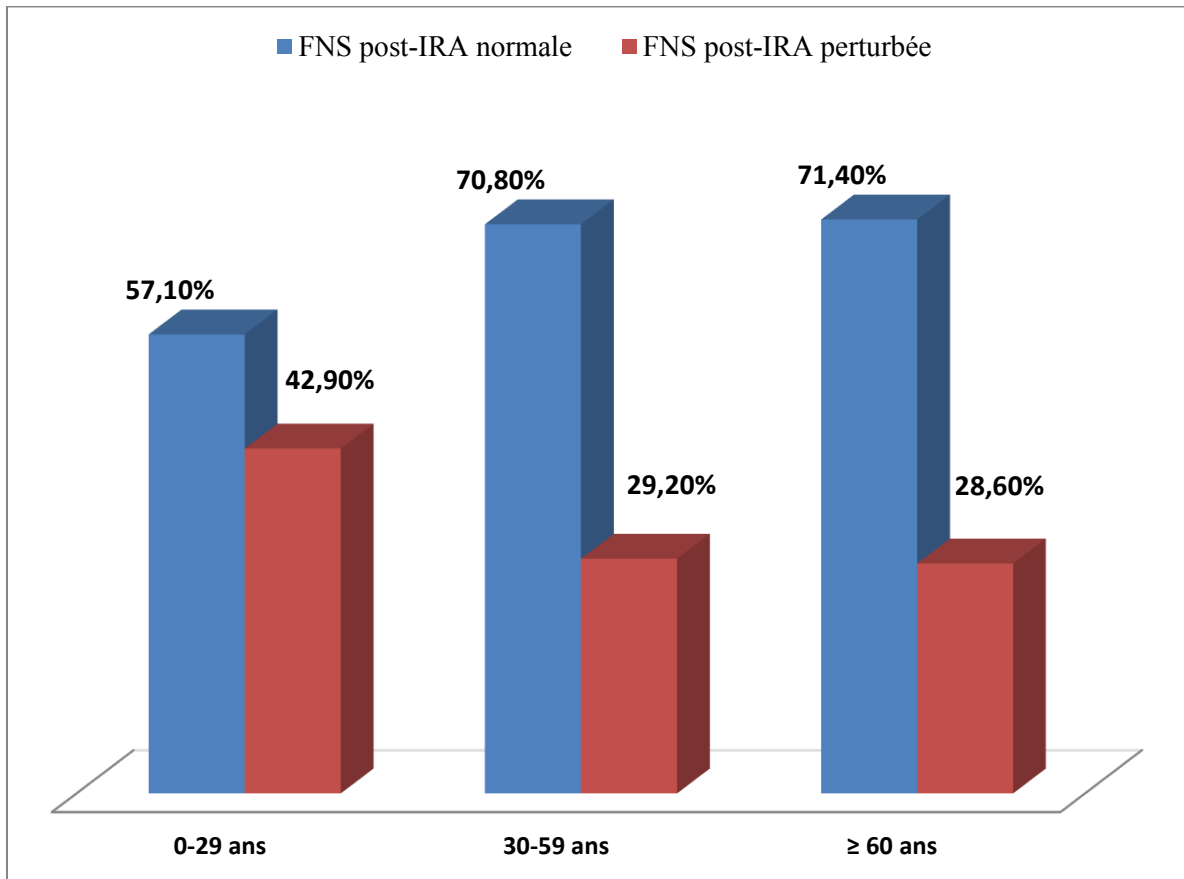
**Figure 36:** Résultat de l'hémogramme selon la dose administrée.

La majorité des patients qui ont reçu une dose de 100 mCi présentaient un hémogramme normal après le traitement. La même chose pour les patients qui ont reçu une dose de 30 mCi.

Il n'existe pas de corrélation significative entre la dose administrée et le résultat de l'hémogramme en post-traitement ( $P=0,334$ ).



### 2.2.2.5.2 Résultat de l'hémogramme selon les tranches d'âge :

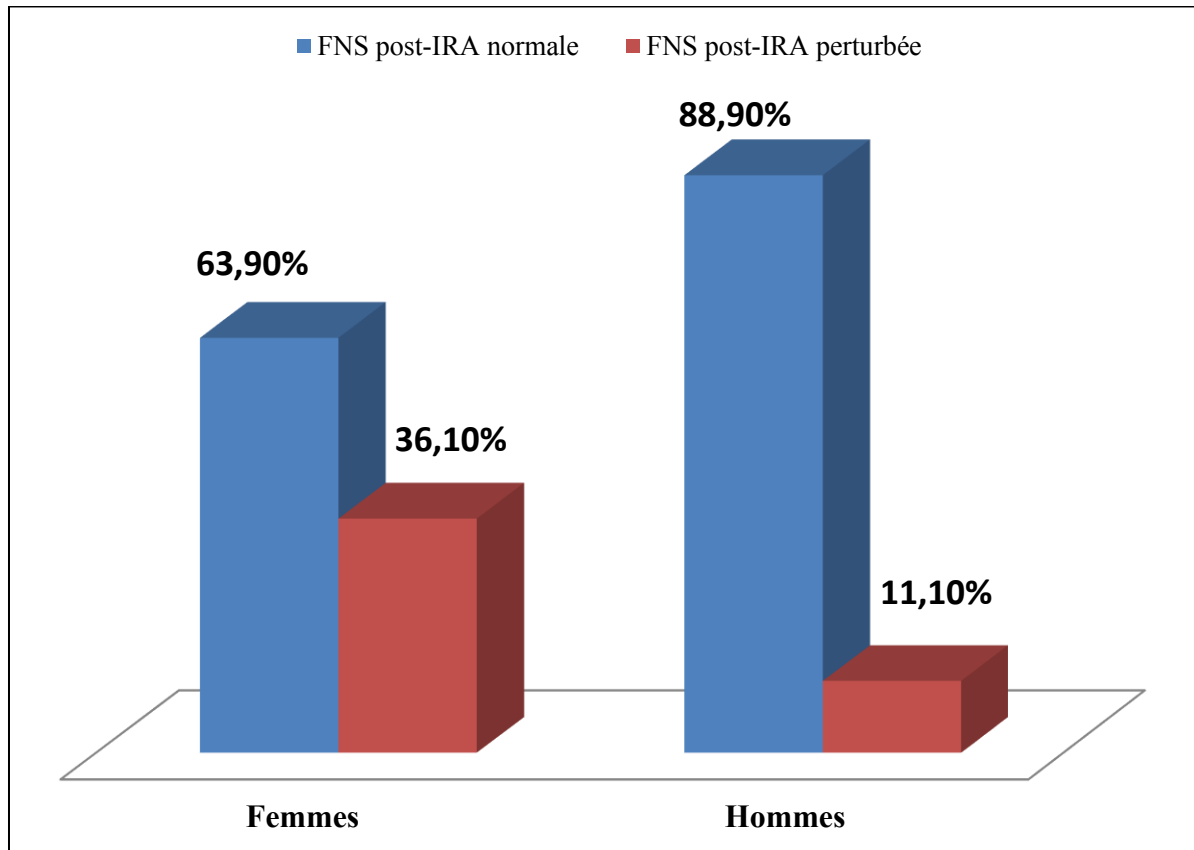


**Figure 37:** Résultat de l'hémogramme selon les tranches d'âge.

Notre analyse révèle que 42,9% des patients qui font partie de la tranche [0-29] ans présentaient un hémogramme perturbé en post-traitement.

Il n'existe pas une corrélation significative entre l'âge et le résultat de l'hémogramme en post-traitement ( $P=0,765$ ).

**2.2.2.5.3 Résultat de l'hémogramme en post-traitement selon le sexe :**

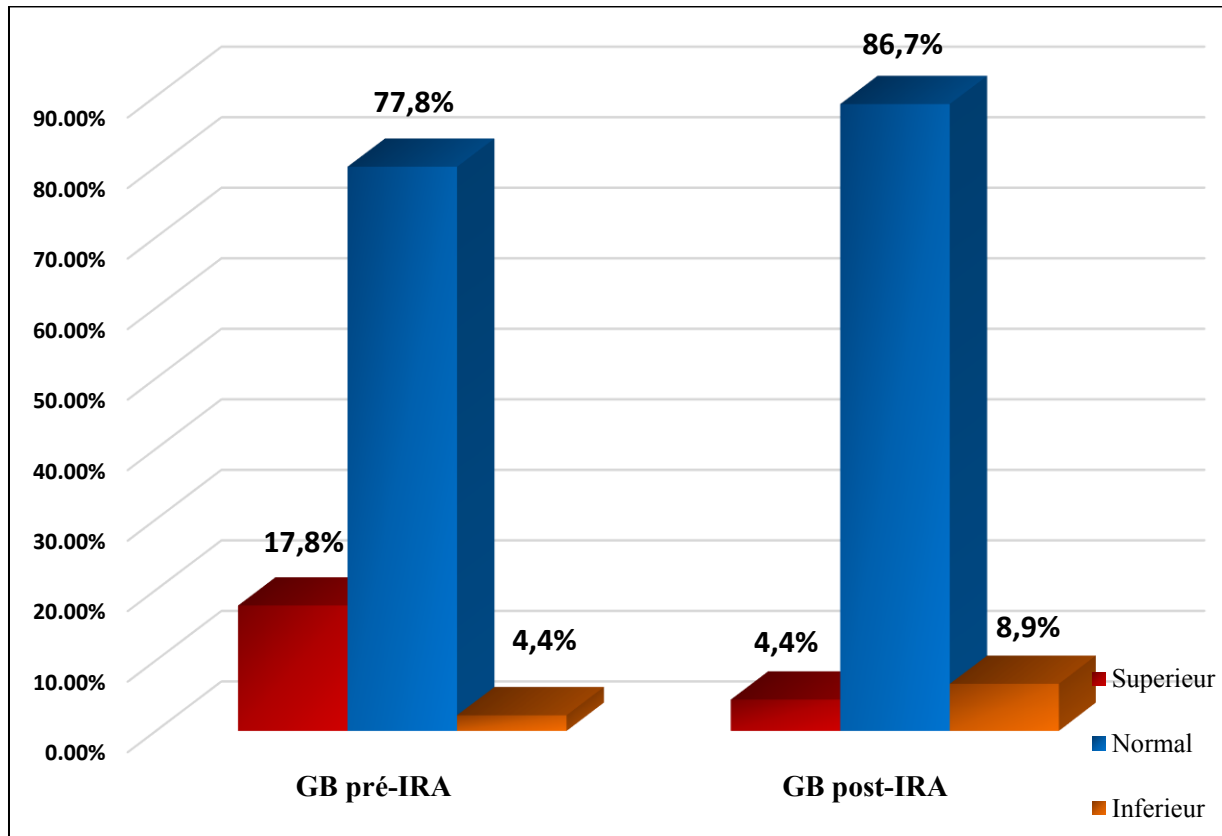


**Figure 38:** Résultat de l'hémogramme en post-traitement selon le sexe.

L'analyse a montré que la majorité des patients des deux sexes ont présenté un hémogramme normal en post-traitement.

Il n'existe pas de corrélation significative entre le sexe et le résultat de l'hémogramme en post-traitement ( $P=0,147$ ).

### 2.2.2.5.4 Répartition selon le taux des globules blancs :



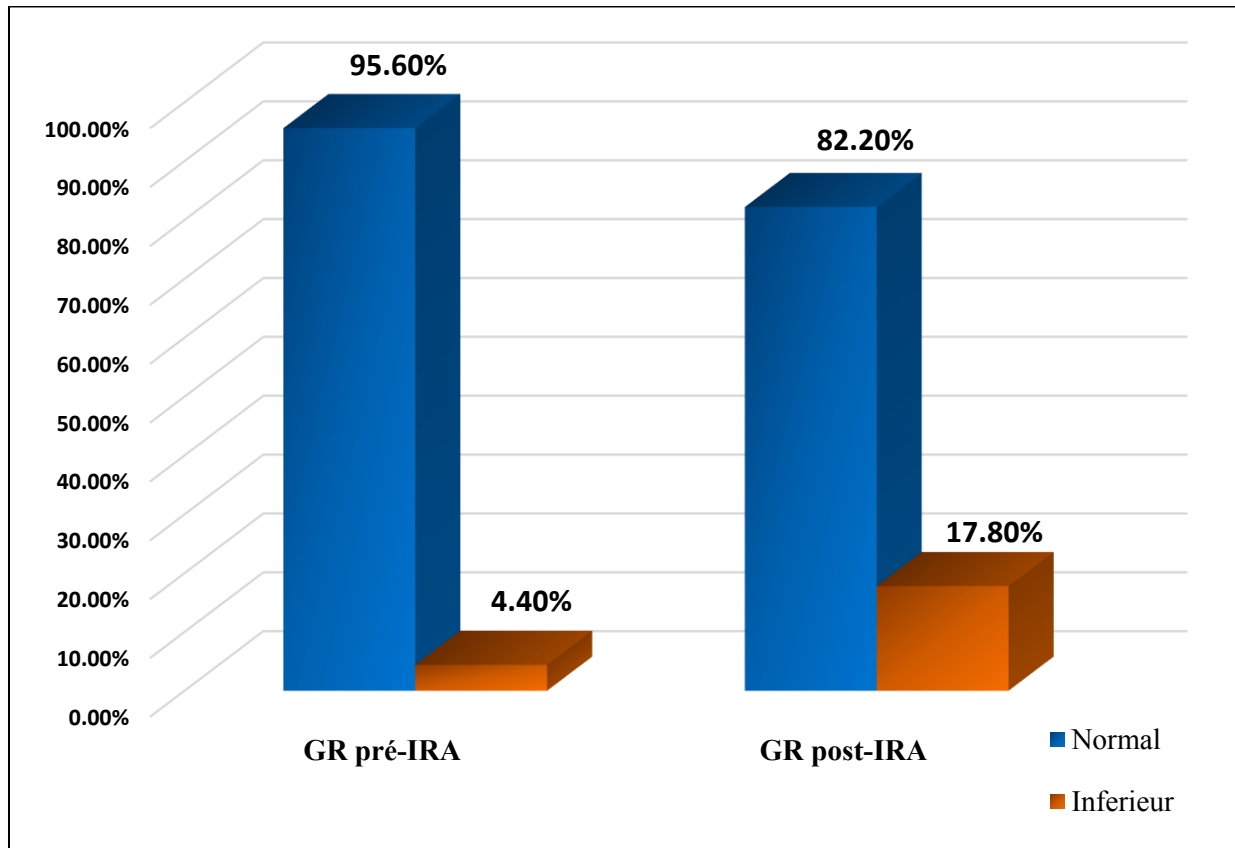
**Figure 39:** Taux des globules blancs avant et après le traitement par l'iode radioactif.

Une minorité des patients ont présenté une diminution du nombre de globules blancs après le traitement par l'iode<sup>131</sup>.

La moyenne des globules blancs en pré-irathérapie était de  $7,4600 \pm 2,16142 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  alors qu'elle était de  $6,5513 \pm 2,37483 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  en post-irathérapie.

Statistiquement, la différence entre les taux de globules blancs avant et après le traitement par l'iode 131 est significative ( $P= 0,000$ ).

### 2.2.2.5.5 Répartition selon le taux des globules rouges :



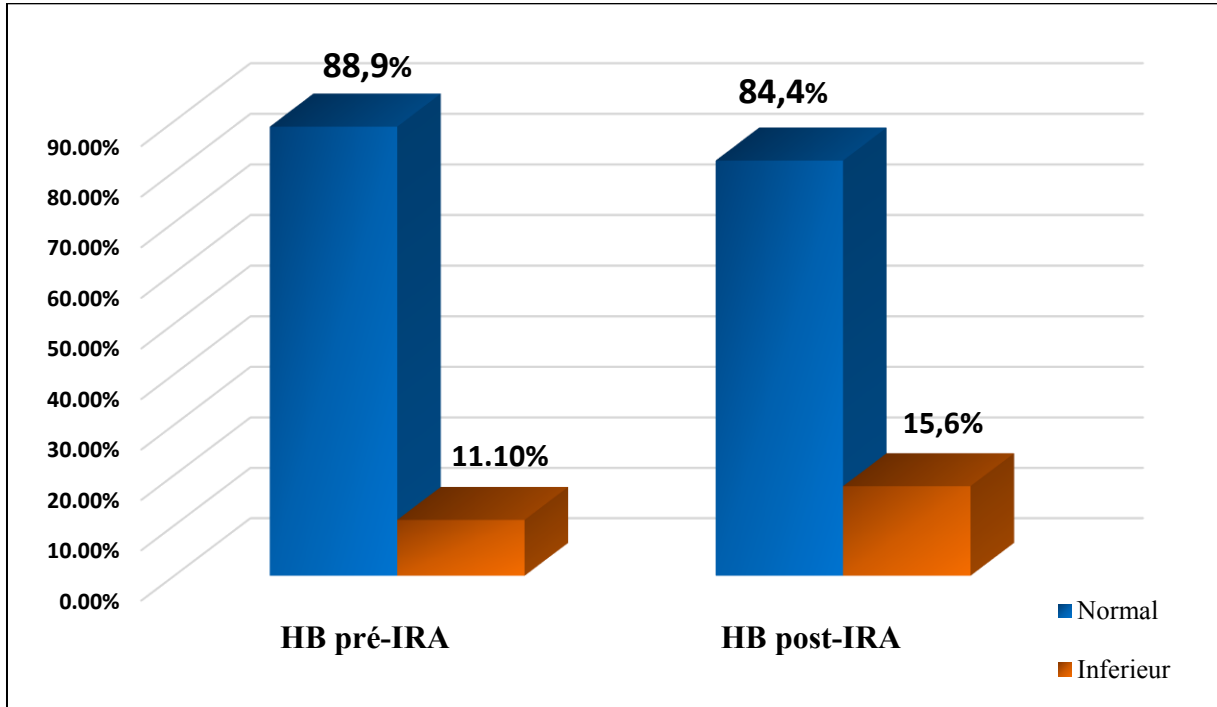
**Figure 40:** Taux des globules rouges avant et après le traitement par l'iode radioactif.

Une minorité des patients ont présenté une diminution des globules rouges en post-traitement.

La moyenne des taux de globules rouges était de  $4,6669 \pm 0,42881$  M/mm<sup>3</sup> avant le traitement par l'iode 131 et de  $4,3931 \pm 0,47173$  M/mm<sup>3</sup> après le traitement.

Au risque P (5%), la différence entre les taux de globules rouges avant et après le traitement est significative (P=0,000).

### 2.2.2.5.6 Répartition selon le taux de l'hémoglobine :



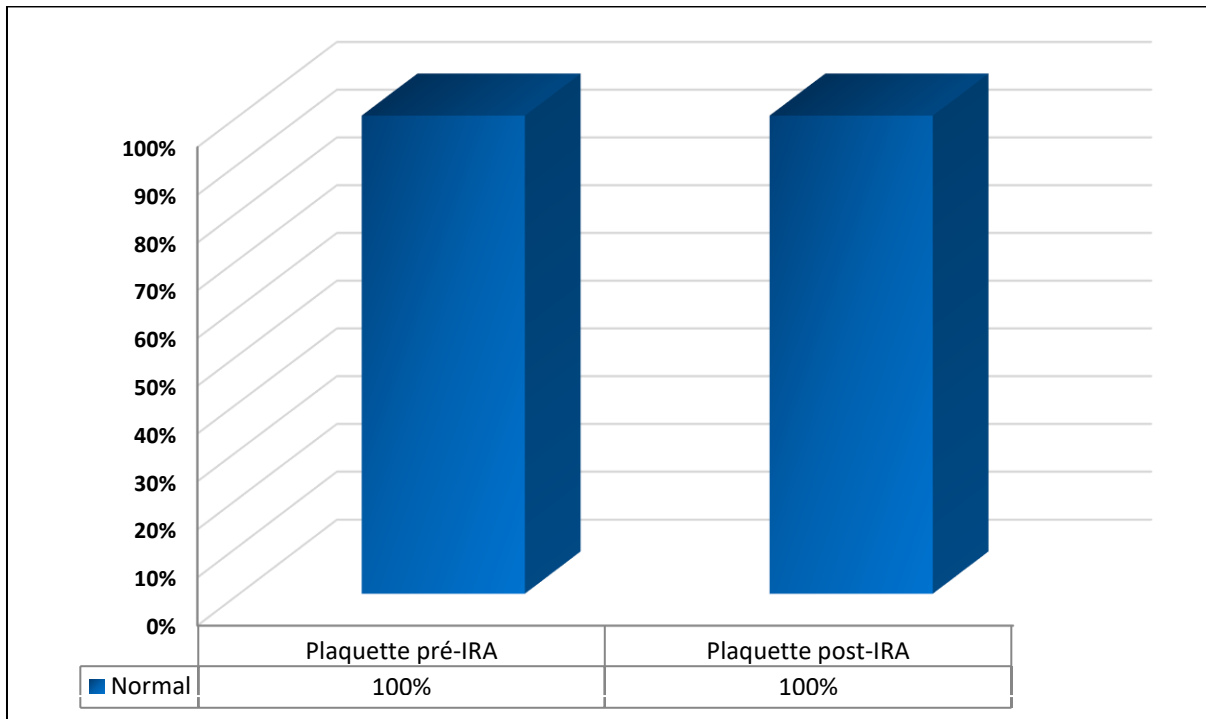
**Figure 41:** Taux de l'hémoglobine avant et après le traitement par l'iode 131.

Notre analyse révèle que la majorité des patients présentent un taux normal d'hémoglobine avant le traitement, tandis qu'une minorité présente un taux inférieur à la normale en post-thérapie.

On a trouvé que la moyenne de l'hémoglobine était de  $13,4229 \pm 1,82072$  g/dl avant le traitement par l'iode 131 et de  $12,7067 \pm 1,68123$  g/dl après le traitement.

Sur le plan statistique, la différence entre le taux d'hémoglobine avant et après le traitement est significative ( $P=0,000$ ).

### 2.2.2.5.7 Répartition selon le nombre de plaquettes :



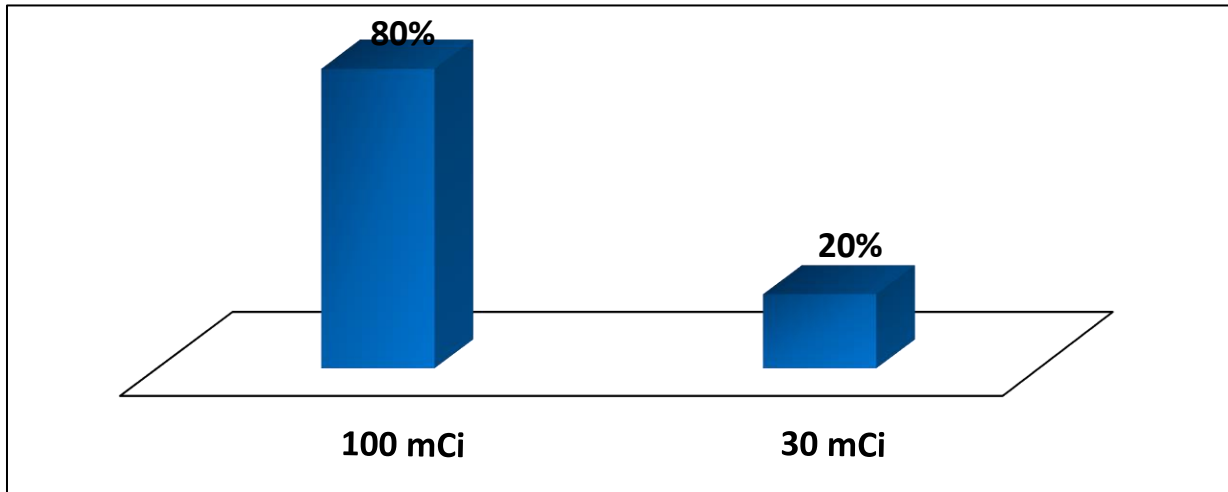
**Figure 42:** Nombre de plaquettes avant et après le traitement par l'iode radioactif.

Nous constatons que la totalité des patients ne présentent aucune perturbation du nombre de plaquette que ce soit avant ou après le traitement.

Les résultats d'analyse statistique montrent que la moyenne de taux des plaquettes était de  $298,8000 \pm 68,32496 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$  avant l'irathérapie et de  $271,3778 \pm 59,50412 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$  après le traitement.

Au risque  $P < 5\%$ , la différence entre le taux de plaquettes en pré et en post-traitement est significative ( $P = 0,004$ ).

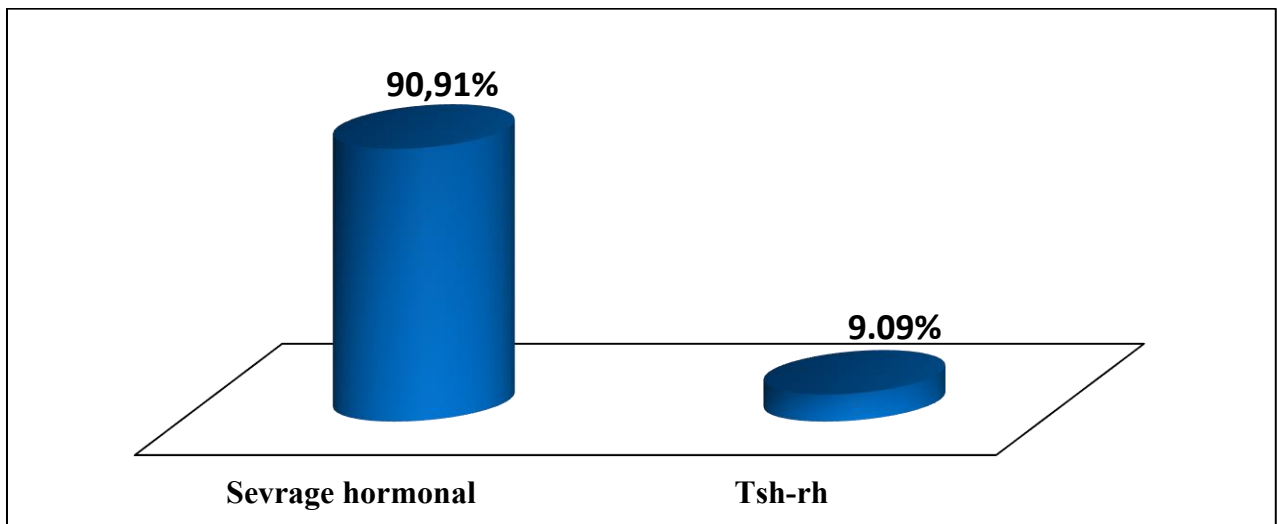
### 2.2.2.6 Répartition selon la dose reçue :



**Figure 43:** La dose d'iode 131 reçue par les patients lors du traitement.

D'après les résultats obtenus, 80% de la population étudiée avaient reçu une dose de 100 mCi et 20% avaient reçu une dose de 30 mCi.

### 2.2.2.7 Répartition selon le mode de préparation du patient :



**Figure 44:** Mode de préparation du patient avant l'IRA-thérapie.

La majorité des cas étudiés (90,91%) faisaient un sevrage hormonal pendant plus que quatre semaines et seulement 9,09 % ont été préparés par la TSH-rh.

### 2.2.2.8 Répartition selon la durée d'hospitalisation :

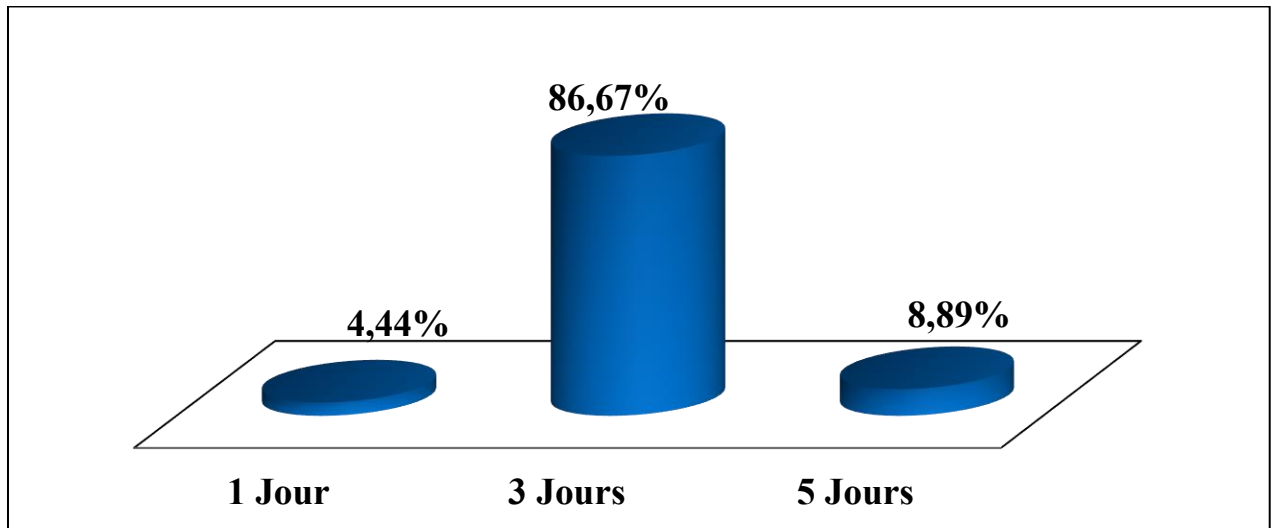


Figure 45: La durée d'hospitalisation.

Nous avons remarqué que 86,67% étaient hospitalisés pendant trois jours, 8,89% étaient hospitalisés pendant cinq jours et 4,44% étaient hospitalisés pendant un seul jour.

### 2.2.2.9 Répartition selon l'acte chirurgicale :

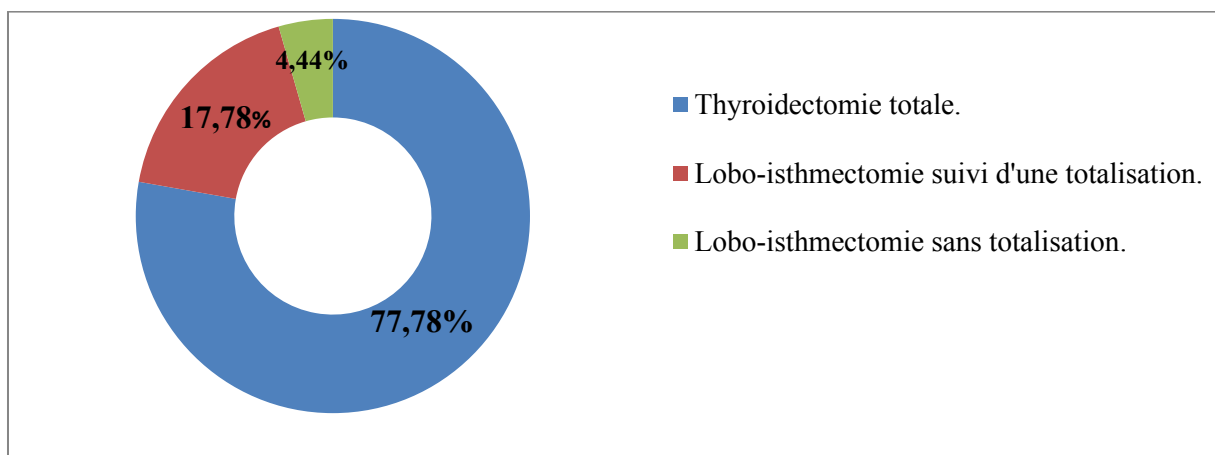
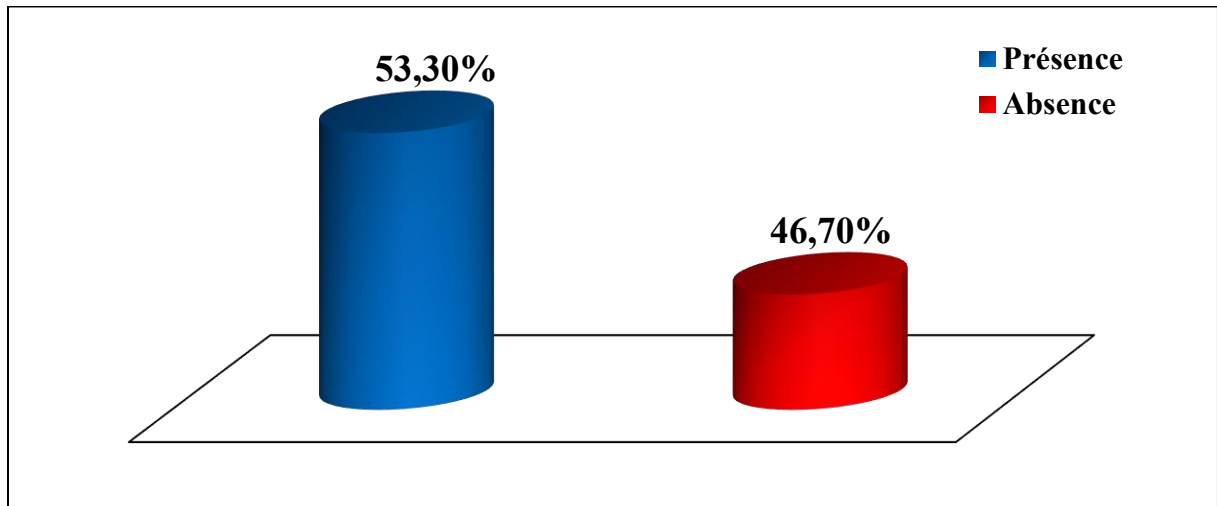


Figure 46: Répartition selon l'acte chirurgicale.

Les résultats de l'analyse montrent que 77,78% des patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale. Tandis que 17,78% des patients subissaient une lobo-isthmectomie suivie d'une totalisation isotopique à l'iode 131.Or, 4,44% subissaient une lobo-isthmectomie sans totalisation.



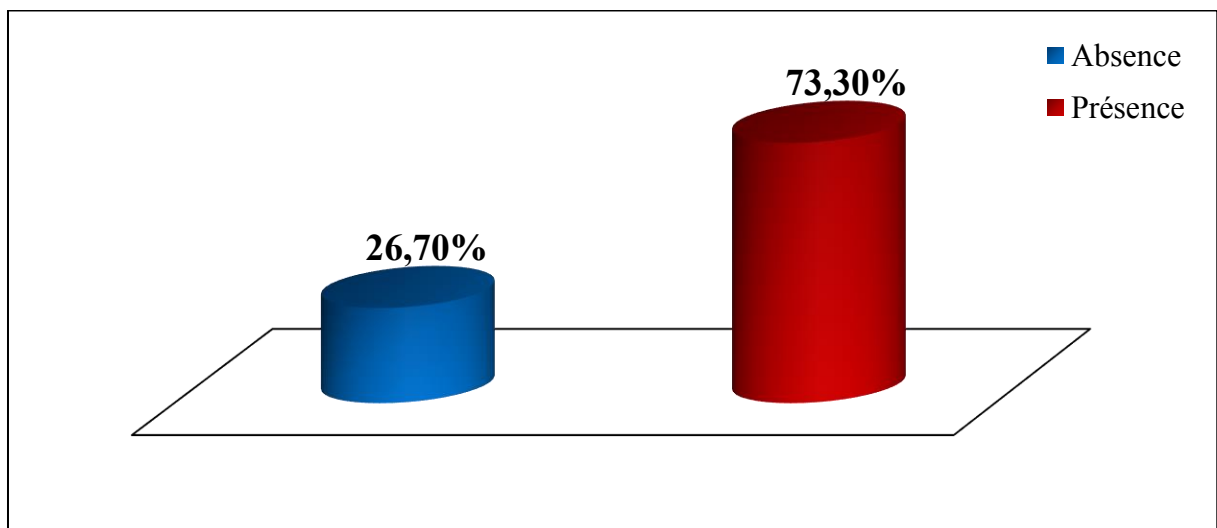
### 2.2.2.10 Répartition selon l'existence d'adénopathie :



**Figure 47:** Répartition des patients selon l'existence d'adénopathies.

Des adénopathies sont détectées dans 53,30% des cas, or ils sont absents dans 46,70% des cas.

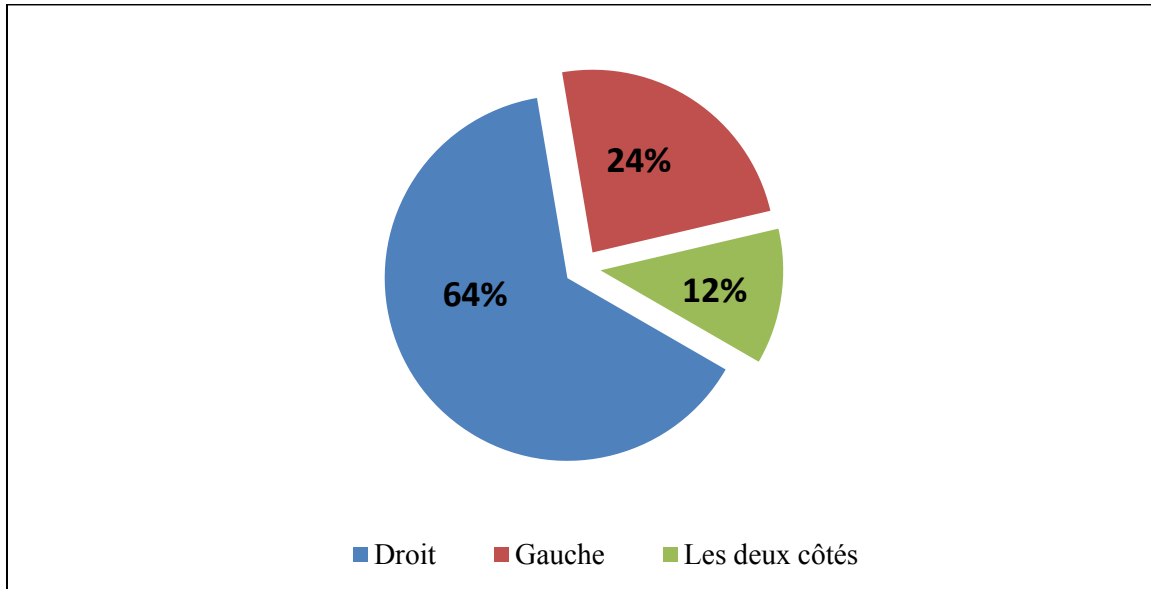
### 2.2.2.11 Répartition selon l'existence de nodules :



**Figure 48:** Répartition des patients selon l'existence de nodules.

Dans notre étude, nous avons recensé le plus souvent la présence des nodules lors du diagnostic avec un taux de 73,30%.

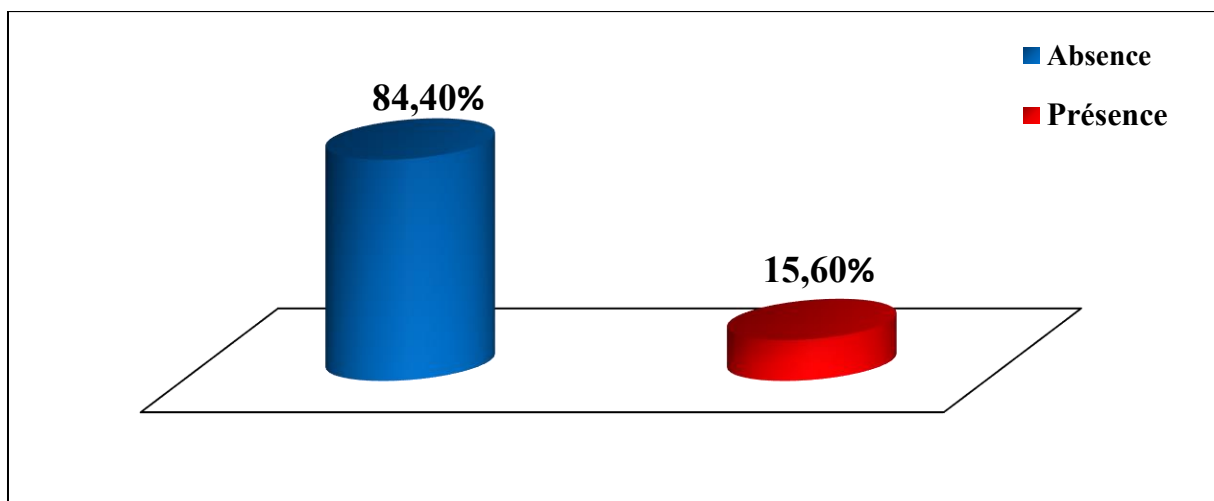
### 2.2.2.11.1 Répartition selon le siège de nodule :



**Figure 49:** Siège du nodule.

L'analyse a montré que chez la majorité (64%) des patients de la population étudiée, les nodules siégeaient à droite.

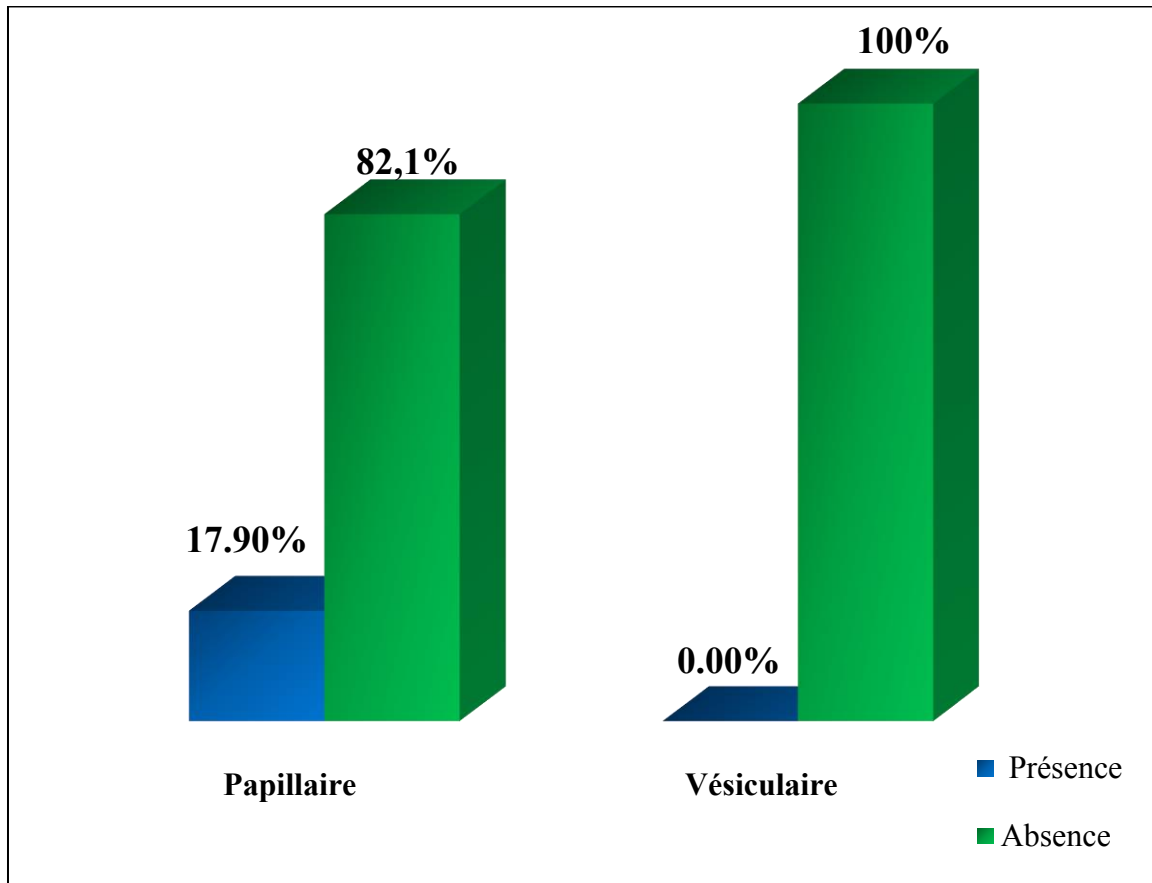
### 2.2.2.12 Répartition des patients selon la présence des métastases :



**Figure 50:** Répartition des patients selon la présence des métastases.

Les résultats ont montré que la plupart des patients de la population étudiée (84,40 %) ne présentaient pas de métastases.

2.2.2.12.1 Existence des métastases selon le type histologique du cancer :



**Figure 51:** Présence des métastases selon le type histologique du cancer.

En ce qui concerne le cancer papillaire, des métastases ganglionnaires ont été diagnostiquées chez une minorité de cas (17,9%), contrairement aux patients diagnostiqués d'un cancer vésiculaire qui n'ont présenté aucune métastase.

Aucune corrélation significative entre le type de cancer et l'existence de métastase ( $P=0,259$ ).

### **3 Discussion**

Les deux populations de notre étude étaient comparables selon l'âge. La moyenne d'âge de la grande population était de  $46,06 \pm 14,808$  ans et celle de la petite population était de  $47 \pm 14,681$  ans. Les deux partagent un pic de fréquence entre 30 et 59 ans.

Cette répartition est comparable à celle de NTYONGA [82], au Gabon qui a trouvé un âge moyen de 46 ans ; à celle de KEITA au Mali [23], qui a enregistré 24,1% entre 40-49 ans, 20,7% entre 50-59 ans avec une moyenne d'âge de 44,5 ans et des extrêmes d'âge allant de 13 à 75 ans et à celle de BOUKLIKHA et DJAMEL au C.H.U de Tlemcen [83], où le taux le plus élevé a été enregistré dans l'intervalle 30 à 60 ans. A noter qu'une étude française a prouvé que le cancer thyroïdien est exceptionnel avant l'âge de 5 ans et que sa fréquence augmente fortement avec l'âge [35].

Notre analyse de cancer thyroïdien selon le sexe montre une prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 5,66 pour la grande population et de 4 pour la petite population. Cette prédominance féminine est une constante épidémiologique retrouvée dans la plus part des études réalisées à savoir : L'étude marocaine de BENRAIS et al., [84] où le sexe ratio était de 3,5 femmes pour un homme, l'étude de CANNONI qui a trouvé un sexe ratio de 3,8 en faveur des femmes [85], l'étude de NTYONGA au Gabon qui a noté une prédominance du sexe féminin avec un sexe ratio de 7 [82], et l'étude faite au CHU de Tlemcen par BOUKLIKHA et DJAMEL qui ont enregistré 88% de cas de cancer chez les femmes [83].

La différence entre les sexes dans le développement du cancer de la thyroïde a été largement observée, ce qui suggère que la croissance et la progression des tumeurs thyroïdiennes peuvent être influencées par les hormones sexuelles, en particulier les œstrogènes [86].

Il est prouvé que l'oestradiol-17 $\beta$  (E2) stimule la croissance des cellules thyroïdiennes avec des ER fonctionnelles.

Des études ont montré que l'E2 favorise la prolifération et la survie des cellules grâce à une voie de signalisation rapide non génomique. D'autres études ont indiqué que ER $\alpha$  est le principal médiateur endogène responsable de l'action rapide d'E2, et s'engage à prolifération cellulaire et croissance démographique. En revanche, ER $\beta$  favorise la mort

cellulaire par une voie ER $\beta$ -non génomique et peut donc avoir une fonction suppressive de tumeur [86].

Quand l'expression du récepteur ER $\beta$  est diminuée ou absente et/ou une hyper-expression du récepteur ER $\alpha$  est due à cause d'une modification quantitative ou qualitative au niveau des régions régulatrices de gènes de ces derniers. Ceci contribue à une augmentation de la prolifération des cellules thyroïdiennes qui engendre la formation de néoplasies thyroïdiennes malignes ou bien augmente l'agressivité du cancer de la thyroïde [86].

Le motif d'admission le plus fréquent était la tuméfaction cervicale antérieure dans 36% des cas. Ce résultat est concordant avec les résultats de l'étude du professeur Sellem et al., en Tunisie [87], et RACHID et al., au Maroc [88].

Dans notre échantillon, la totalité des cas étudiés souffrait de cancer thyroïdien différencié, on n'a pas détecté un cancer anaplasique ce qui est comparable à l'étude de BOUBLAT et MEHANI, où ils ont détecté seulement 1% de carcinome anaplasique [89].

Concernant le type histologique de cancer, une prédominance de cancer papillaire a été constaté dans notre population échantillonnée (87%), ce qui est comparable avec les résultats de l'étude de :Leenhardt et Grosclaude qui ont prouvé que les cancers papillaires sont les plus fréquents (70%) par rapports aux cancers vésiculaires (environ 10 à 15 %) [90], aux résultats de CANNONI, qui a trouvé 72,94% de CPT et aux résultats de l'étude de BENRAIS qui a enregistré 66% de carcinome papillaire [84,85]. A noter qu'une étude Algérienne a constaté une prédominance du cancer papillaire (66%) [89].

Cela peut être expliqué par deux points :

- La prédominance du sexe féminin et la fréquence élevée des patients qui font partie de la tranche d'âge [30-59] dans notre population, vu que ces deux paramètres font partie des facteurs de risque du cancer papillaire [91].
- Les patients atteints d'un cancer médullaire et d'un cancer anaplasique ne sont pas candidats à l'irathérapie parce que ces cancers ne concentrent pas l'iode [61].

Notre analyse révèle aussi qu'il n'y a pas de corrélation entre le type histologique de cancer et le sexe de patient. Nos résultats rejoignent les données de la littérature qui prouve

que l'incidence du cancer de la thyroïde de type papillaire a été multipliée par 5,2 pour les hommes et 5,7 pour les femmes, selon l'étude de Leenhardt et Grosclaude [90].

Un nodule thyroïdien isolé peut être le premier signe révélateur, ce qui est le cas dans notre étude où on a noté une prédominance de nodule unique (73,30%) avec une localisation droite majoritaire :

- Lobaire droit : 64%
- Lobaire gauche : 24%
- Bilobaire : 12%

Ces résultats sont conformes aux résultats de l'étude de : Schlumberger sur 72 patients où 93% se présentaient au diagnostic avec un nodule [92], à ceux de CANNONI qui a trouvé une majorité de nodules uniques (69,23%) et aux résultats de Abdelillah (2011), au Maroc, qui a noté une localisation droite dans 51% des cas, gauche dans 23% des cas et bilatérale dans 25% des cas [85,93].

Les résultats d'échographie cervicale montrent que 53,30% des patients ont présenté des adénopathies cervicales, ce qui est comparable aux résultats de l'étude de YENA et CANNONI qui ont trouvé respectivement 57,14% et 36,84% d'adénopathies suspectes [85,94].

Dans notre étude, des métastases ont été diagnostiquées dans 15,60% des cas. Ce résultat est en majorité conforme à l'étude KEITA qui a enregistré 8,3% de métastase ganglionnaire et l'étude de FAUCONNIER qui a montré que sur 155 cas étudiés, 25% des cas ont une métastase ganglionnaire, ce qui approuve l'évolution lente de ce cancer [23,95].

En ce qui concerne le cancer papillaire, les métastases ganglionnaires ont été diagnostiquées chez une minorité de cas, contrairement aux patients diagnostiqués d'un cancer vésiculaire qui n'ont présenté aucune métastase. Il n'existe pas de corrélation significative entre le type histologique de cancer et l'existence de métastase. La littérature n'est pas catégorique sur ce point, selon L. Brunaud, les métastases ganglionnaires cervicales des carcinomes papillaires sont fréquentes et retrouvées chez 20 à 60 %, alors que, les cancers vésiculaires sont moins fréquemment associés à une atteinte ganglionnaire cervicale [96].

La quasi-totalité des résections chirurgicales sont des thyroïdectomies totales (77,78% des cas), ce résultat est comparable avec l'étude de BOUBLAT et MEHANI et à celui de TOUATI qui ont noté une thyroïdectomie totale dans 59% et 99% respectivement [89,97].

Les recommandations de « l'American Thyroid Association » (ATA) sont en faveur de cette pratique chirurgicale, non pas seulement pour les tumeurs supérieures à 1 cm, mais aussi pour celles inférieures à 1 cm également, compte-tenu de la présence de certains facteurs associés, pouvant favoriser leurs récurrences ; parmi eux : l'âge > 45 ans (pic de fréquence dans notre série dans la tranche 30-59 ans) [97].

Parlant de la dose administrée d'iode 131, 80% des patients ont reçu une dose de 100 mCi et 20% ont reçu une dose de 30 mCi. Ces patients ont été préparés dans 90,91% par sevrage hormonal et dans 9,09% par rh-TSH.

L'ATA recommande :

- Pour les patients à faible risque, si un traitement ablatif est décidé, l'activité recommandée est de 30 mCi après stimulation par rh-TSH, y compris pour les patients N1 de faible risque.
- Pour les patients à risque intermédiaire, il faut envisager une activité de 30 à 150 mCi, et la préparation peut être faite par rh-TSH.
- Enfin chez les patients à haut risque, la stimulation doit toujours être faite. par sevrage en hormones thyroïdiennes et l'activité recommandée est entre 100 et 200 mCi [98].

Dans l'étude de MELKI, la totalisation isotopique a été obtenue en moyenne après 3,2 cures (avec des extrêmes allant d'une cure unique à 7 cures). Une seule cure d'iode 131 était suffisante pour l'ablation du reliquat dans 20 % des cas. Dans 26,6 % des cas, deux cures ont été nécessaires. Les 53,4 % des cas restants ont nécessité trois cures et plus [99].

Dans notre série ;82,22 % des patients ont reçu une seule cure d'iode131.Nos résultats sont discordants avec cette étude.

L'augmentation de nombre de cure est liée à présence de métastases ce qui peut expliquer nos résultats [100].

## *Etude expérimentale*

---

Les rayonnements émettent par l'iode 131 ont un effet très agressif sur les cellules hématopoïétiques qui se traduit nettement sur l'hémogramme. Pour tester cette hypothèse on a exploité les résultats d'hémogramme de 45 patients ayant traités par l'iode 131.

L'analyse des paramètres hématologiques avant et après le traitement par l'iode 131, confirme que :

-Avant le traitement, 64,40 % des patients présentaient une FNS normale et 35,60 % présentaient une FNS perturbée,

-Après le traitement ; 68,90 % des patients présentaient une FNS normale et 31,10 % présentaient une FNS perturbée.

Pour mieux exploiter nos résultats, on a analysé chaque lignée séparément :

Concernant les globules blancs, avant le traitement nous avons remarqué que 4,4% de la population étudiée avaient un taux bas, 17,8% présentaient un taux élevé et 77,8% avaient un taux dans les normes. Après le traitement l'analyse révèle que 8,9% avaient un taux inférieur aux normes, 4,4% de la population présentaient un taux élevé et 86,7% présentaient des valeurs dans les normes.

L'analyse des résultats obtenus a donné une valeur moyenne de globules blancs pré-IRAthérapie de  $7,4600 \pm 2,16142 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  et une valeur de  $6,5513 \pm 2,37483 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ . Les moyennes sont significativement différentes. Cela prouve que les globules blancs étaient influencés par l'effet destructif de l'iode 131 sur la moelle osseuse.

En ce qui concerne les globules rouges, nous avons constaté que :

Avant le traitement :

- La majorité des patients présente un taux normal des globules rouges avec 95,60%. Cependant ; une diminution du nombre est observée chez 4,40%.

Après le traitement :

- Un taux normal est observé chez la majorité des patients avec 82,20%. Cependant ; 17,80% des patients présentent une baisse du nombre de globules rouges.



## *Etude expérimentale*

---

La moyenne de taux de globules rouges était de  $4,6669 \pm 0,42881$  M/mm<sup>3</sup> avant le traitement par l'iode 131 et de  $4,3931 \pm 0,47173$  M/mm<sup>3</sup> après le traitement. On constate qu'elles sont significativement différentes, cela confirme que les globules rouges étaient influencés par l'iode 131.

A propos de l'hémoglobine, notre analyse révèle que la majorité des patients présentent un taux normal avant le traitement, tandis qu'une minorité présente un taux inférieur à la normale en post-thérapie.

Nos résultats révèlent que la moyenne de l'hémoglobine était de  $13,4229 \pm 1,82072$  g/dl avant le traitement par l'iode 131 et de  $12,7067 \pm 1,68123$  g/dl après le traitement. La comparaison de ces dernières confirme qu'il existe une différence significative, donc l'hémoglobine est aussi affectée par l'iode 131.

Notre analyse révèle un taux de plaquettes normal avant et après le traitement. Cependant, l'analyse statistique montre que la moyenne de taux des plaquettes était de  $298,8000 \pm 68,32496$  10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> avant le traitement par l'iode 131 et de  $271,3778 \pm 59,50412$  10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> après son administration. La comparaison des moyennes présente une différence significative, cela prouve que l'iode 131 influence également cette lignée.

Les plaquettes représentent le paramètre le plus fiable contrairement aux globules blancs, aux globules rouges et à l'hémoglobine (peuvent être influencés par d'autres facteurs : cycle menstruel, maladie hémolytique, infections, inflammations .....).

La littérature est catégorique par rapport à nos résultats, une étude comparative faite à Washington montre que tous les paramètres ont diminué suite à l'administration d'iode 131. Les globules blancs et les plaquettes étaient les plus importantes cellules touchées. A 1 mois, la diminution était de 29,6 % pour les globules blancs et de 25 % pour les plaquettes, alors qu'à 12 mois, la diminution était de 15,5 % et de 13 % respectivement. Les diminutions étaient faibles en nombre absolu pour les globules rouges et l'hémoglobine ne dépassant pas 10 % [101].

L'analyse des résultats obtenus a montré que le pourcentage des patients à hémogramme post-IRA normale traités par une dose de 100 mCi (72,20 %) est nettement élevé par rapport au pourcentage des patients à hémogramme perturbé, le même cas pour la dose 30mCi, ces résultats confirment qu'il n'y a pas de lien de causalité entre la dose administrée et la perturbation de l'hémogramme. Ce dernier point n'est pas concordant avec la littérature dont l'analyse multivariée a démontré que l'augmentation d'activité prescrite administrée est associée aux diminutions des globules blancs et des globules rouges [101].

## ***Etude expérimentale***

---

En ce qui concerne l'influence de l'âge sur les paramètres hématologiques, la majorité des patients présentaient un hémogramme normal après le traitement, dans les différentes tranches d'âge. On remarque aussi qu'un pourcentage plus ou moins élevé (42,9%) des patients qui font partie de la première tranche d'âge [0-29] présentaient une FNS perturbée, le deuxième [30-59] et le troisième groupe [ $\geq 60$  ans] ont présenté respectivement 29,2 % et 28,6 % des patients ayant une FNS perturbée. Par conséquent, il n'existe aucune corrélation entre l'âge et le résultat de l'hémogramme après le traitement par l'iode 131.

Nos résultats sont discordants avec ceux de nombreuses études de la littérature, qui trouvent qu'il existe une corrélation entre l'âge lors du traitement par l'iode 131 et la diminution au fil du temps de l'hémoglobine et des globules rouges, mais pas pour les globules blancs et les plaquettes [101].

Pour des raisons de radioprotection ; les patients étaient hospitalisés après la prise de l'iode 131. On a noté que 86,67% étaient hospitalisés pendant 3 jours. La durée d'hospitalisation était prolongée jusqu'à 5 jours pour 8,89% des patients.

Une durée d'hospitalisation de 3 jours est recommandée pour des doses élevées ( $\geq 100$  mCi) [102], ce qui explique nos résultats.

### **Limite de l'étude :**

Parmi les contraintes les plus limitatives rencontrées dans cette étude :

- Le manque de certaines données de l'interrogatoire et de l'examen clinique sur les dossiers des malades.
- Le manque des FNS dans la plupart des dossiers puisque la majorité des patients le font dans des laboratoires privés et le garde après la consultation en post-traitement.
- Présence de données non rapportés pour tous les patients.
- La courte durée de l'étude puisque les effets du traitement peuvent apparaître à long terme.
- La probabilité que la perturbation d'hémogramme post-IRA est liée à d'autres facteurs (cycle menstruel, infections, maladie hématologique.....).
- En plus du nombre limité de patients qu'on a pu inclure dans l'étude.

Néanmoins, la rigueur méthodologique a permis dans ce travail d'apprécier les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la population étudiée ; tout en précisant l'influence du traitement sur les paramètres hématologiques et en

## *Etude expérimentale*

---

mettant en évidence le respect des recommandations internationales des mesures de radioprotection.

### **Conclusion :**

Le cancer thyroïdien a pris des proportions épidémiques à l'échelle mondiale, et l'Algérie n'échappe pas à cette tendance. L'IRA-thérapie est le traitement complémentaire classique du cancer différencié de la thyroïde après thyroïdectomie totale ou quasi-totale. Cette thérapie nécessite une préparation préalable, des précautions rigoureuses lors du traitement et un suivi après l'hospitalisation. Le respect des règles de radioprotection diminue largement les effets secondaires de ce traitement à la fois sur le patient et pour le public notamment son entourage. Vu les effets indésirables multiples de cette stratégie thérapeutique, l'utilisation de l'iode 131 représente un véritable tremplin aux pathologies hématologiques, dont les formes les plus graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

La présente étude constitue, à notre connaissance, la première étude au niveau du service de médecine nucléaire de CHU Tlemcen qui s'est intéressée à l'exploitation d'effet destructif de l'iode 131 sur les cellules hématopoïétiques. Ainsi, nous avons exploré en parallèle le profil épidémiologique et clinique des patients souffrant du cancer de la thyroïde ayant traités par l'iode radioactif.

Les concentrations circulantes plasmatiques de globules blancs, de globules rouges, d'hémoglobine et de plaquettes sont significativement différentes avant et après le traitement par l'iode radioactif. Ces résultats confortent l'hypothèse que l'iode radioactif exerce un effet destructif sur la moelle osseuse et s'accordent en gros avec les données de la littérature. Heureusement que ce risque n'est pas fatal dans la majorité des cas dont on n'a pas noté des pathologies hématologiques grave. Nous espérons par ce modeste travail avec ses parties théorique et expérimentale avoir attiré l'attention sur l'importance de suivi attentif des lignées hématologiques après le traitement par l'iode 131, et de ne pas prendre le profil hématologique perturbé en amont du traitement radioactif à la légère.

Nous souhaitons que notre étude soit poursuivie et complétée par d'autres recherches, à plus grande échelle, pour affiner les résultats trouvés. Nous proposons ainsi la réalisation d'études analytiques de type Exposé/Non exposé transversales pour pouvoir analyser les liens de causalité entre le traitement par l'iode 131 et les variations des paramètres hématologiques

## ***Conclusion***

---

sur un échantillon plus important et une durée plus longue. Ce type d'étude, très difficile à réaliser, apportera des résultats plus sûrs et plus pertinents.

Enfin, par cette étude, aussi modeste soit-elle, nous espérons avoir ajouté, une petite pierre au grand édifice de la recherche universitaire algérienne.

### **Références bibliographiques :**

1. Wémeau, J.-L., Schlienger, J.-L., & Vialettes, B. (2014). Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien: Elsevier Masson.
2. CHIBANE, I. Radioprotection en Radiothérapie sMétabolique Unité d'«IRA thérapie» Patients & Public. 03/01/2017.
3. Moumen, M., Touhami, M., Elaqui, M., & El Fares, F. (1992). Les Micro-Carcinomes Thyroïdiens. REVUE DE MEDECINE DE TOURS, 26, 330-330.
4. Tramalloni, J., & Monpeyssen, H. (2013). Thyroïde normale et variantes. 1-26. doi:10.1016/b978-2-294-71128-2.00001-1
5. LECLERE J. & col (2001): LA THYROÏDE des concepts à la pratique Clinique, 2ème ED ELSEVIER, Pages : 628, P : 335, 337
6. DELIGNE Jean- Michel & col (2009) : Radioprotection Radionucléide l'Iode 131, 3éd IRSN, ED 4300, Pages : 12, P : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
7. Bliss, R. D., Gauger, P. G., & Delbridge, L. W. (2000). Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World J Surg, 24(8), 891-897. doi:10.1007/s002680010173
8. **Biersack, H. J., & Freeman, L. M. (2008). Clinical Nuclear Medicine:** Springer Berlin Heidelberg.
9. Waugh, A., Grant, A., & Cosserat, J. (2015). Ross Et Wilson: Anatomie Et Physiologie Normales Et Pathologiques: Educa Books.
10. **Normand Blanchard H.,** Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2009.
11. **Martini et al., 2009; Marieb, 2006**
12. Beuve et al., 2001
13. **criqui ,2006**
14. **Marie Caroline HUSSON & col (2005) :** Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique, 2ème éd Dossier du CNHIM 2005 Tome XXVI, n° 4-5, Pages : 241, P : 88,89,

15. **Duron F., et al., 2017.** Effet de levothyrox sur l'hypothyroïdie chez des sujets adultes dans la région de BLIDA. Mémoire de Master : Génie biologique. Université de Saad DAHLAB 5p.
16. Pérez-Martin, A. (2007). Physiologie de la glande thyroïde. Régulation hormonale et chronobiologie.
17. **Leclère J.** et al, La thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2ème édition, Editions Elsevier (2001), 617 pages, passim.
18. **Gallois M.**, L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ?, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2008
19. **International commission on radiological protection (ICRP).** Limits for intakes of radionuclides by workers. ICRP Publication 30. Oxford : Pergamonpress, 1979 ;
20. **ZORKANI Youssef** (2010) : La radioprotection lors de l'irathérapie forte dose cas du cancer différencié de la thyroïde ; THESE N°: 245, UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT ;
21. Ingrand, J. (2002). À propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 17(3), 165-171.
22. Hazard J., Perlemuter L., *Endocrinologie*, 4ème édition, Editions Masson (2000), 484 pages, p.125 à 222
23. KEITA, M. A. (2007). Le cancer de la thyroïde au mali: aspects épidémiologiques et anatomo-cliniques. Thèse Doctorat Médecine, Bamako.
24. **Wainsten, J.-P. (2017).** **Le Larousse médical:** Larousse.
25. Wémeau JL., *Les maladies de la thyroïde*, Elsevier Masson Paris (2010), 186 pages, passim
26. **GIRARD JJ, PRUNIER C, BAULIEU JL.** *Epidémiologie du cancer de la thyroïde*
27. Leenhardt, L., & Grosclaude, P. (2011). [Epidemiology of thyroid carcinoma over the world]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 72(2), 136-148. doi:10.1016/j.ando.2011.03.025
28. *Epidémiologie du cancer de la thyroïde* coordination scientifique Agnès Rogel, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France
29. The epidemiology of thyroid disease Article in *British Medical Bulletin* · September 2011. **Mark P. J. Vanderpump**

30. M, H. C., E, B., S, B., A, M., Z, Z., H, B., . . . D, S. (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *Journal of Cancer Research&Therapy*, 3(9), 100-104. doi:10.14312/2052-4994.2015-14
31. Brouet, C. (2011). *Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des patients*. UHP-Université Henri Poincaré.
32. Berger, N., Borda, A., Decaussin-Petrucci, M., & Bénite, P. (2003). Cancers thyroïdiens différenciés: données actuelles en anatomie pathologique. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 27(3).
33. Rita k., 2013. Iode 131 et la thérapie des troubles thyroïdiens .Les pages bleues, p18
34. Sagan, C., Fiche, M., Cuilliere, P., Leborgne, J., CHARBONNEL, B., & LE BODIC, M. (1993). Carcinome papillaire sclérosant diffus de la thyroïde. Présentation d'un cas. Paper presented at the *Annales de pathologie*.
35. Leenhardt, L., Ménégau, F., Franc, B., Hoang, C., Salem, S., Bernier, M. O., . . . Aurengo, A. (2005). Cancers de la thyroïde. *EMC - Endocrinologie*, 2(1), 1-38. doi:10.1016/j.emcend.2004.10.003
36. Niccoli-Sire, P., & Conte-Devolx, B. (2007). [Medullarythyroidcarcinoma]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 68(5), 325-331. doi:10.1016/j.ando.2007.04.003
37. Kzadri, M., & Kettani, F. Le fibrosarcome primitif de la thyroïde.
38. Villoing, D. (2015). *Apport du code Monte-Carlo GATE pour la dosimétrie en radiothérapie interne vectorisée: imagerie et calculs dosimétriques*. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
39. Hadid, L. (2011). *Optimisation de la radioprotection en médecine nucléaire: de la dosimétrie de référence à la dosimétrie personnalisée*. Paris 7.
40. J.-M. Courty et E. Kierlik, *La physique surprise*, Belin, 2006
41. Lyday, P. A., & Kaiho, T. (2000). Iodine and iodine compounds. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 1-13.
42. Perrin M.L., Thomassin A., Gaillard-Lecanu E., Chambrette V., Brenot J : Iode 131. [PDF](01/08/2001), disponible sur : <https://www.irsn.fr/FR/Pages/Home.aspx> , page consultée le 26/02/2020.
43. Gay-Lussac, J. L. (1815). *Mémoire sur l'iode*.



44. F. Raymond Keating Jr. (1948) Radioactive Iodine in the Study and Treatment of Thyroid Diseases, *Postgraduate Medicine*, 3:6, 410-422, DOI: 10.1080/00325481.1948.11693012
45. <https://www.doctissimo.fr/medicament-CAPSION.htm>
46. <https://compendium.ch/fr/product/1027621-sodium-iodide-i-131-mallinckrodt-t-caps>
47. Geoffroy, B., Verger, P., & Le Guen, B. (2000). Pharmacocinétique de l'iode: revue des connaissances utiles en radioprotection accidentelle. *Radioprotection*, 35(2), 151-174.
48. Cordoliani, Y.-S., Foehrenbach, H., Dion, A.-M., & Lahutte, M. (2005). Risques liés à l'exposition d'une grossesse aux rayonnements ionisants. *Journal de radiologie*, 86(5), 601-606.
49. Damase-Michel, C., Rolland, M., Assouline, C., Tricoire, J., & Lacroix, I. (2004). Médicaments et allaitement maternel. *EMC-Médecine*, 1(5), 417-432.
50. Pecquet, C. (2003). «Allergie» à l'iode. *Ann Dermatol Venereol*, 130, 795-798.
51. <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE341817&leafletType=rcp>
52. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/nephropathie-aux-produits-de-contraste-iodes>
53. Oktajianto, H., & Setiawati, E. (2016). Monte Carlo simulation in internal radiotherapy of thyroid cancer. *Int J Eng Technol Manage Res*, 3(9), 16-24.
54. Buffet, C., Ghander, C., le Marois, E., & Leenhardt, L. (2015). Indications for radioiodine administration in follicular-derived thyroid cancer. *Annales d'Endocrinologie*, 76(1), 1S2-1S7.
55. Wyszomirska, A. (2012). Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nuclear Medicine Review*, 15(2), 120-123.
56. Reiners, C., Dietlein, M., & Luster, M. (2008). Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22(6), 989-1007.
57. Richard J. Kowalski., Steven W. Falen., 2011. Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine. 3<sup>ème</sup> édition, American Pharmacists Association, Washington, D.C, USA, 695p.

58. Zerdoud, S., Leboulleux, S., Clerc, J., Leenhardt, L., Bournaud, C., Al Ghuzlan, A., . . . Groussin, L. (2017). Traitement par iode 131 des cancers thyroïdiens différenciés: recommandations 2017 des sociétés françaises SFMN/SFE/SFP/SFBC/AFCE/SFORL. *Médecine Nucléaire*, 1(41), S1-S22
59. Luster, M., Clarke, S., Dietlein, M., Lassmann, M., Lind, P., Oyen, W., . . . Bombardieri, E. (2008). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 35(10), 1941.
60. Aurengo, A., Bardet, S., Baulieu, J., Bussiere, F., Corone, C., Gardin, I., . . . Schlumberger, M. (2006). Guide for the redaction of protocol of treatment by iodine 131 and follow up of papillary and follicle thyroid cancers; Guide pour la redaction de protocoles de traitement par iode 131 et de suivi des cancers thyroïdiens papillaires et vésiculaires.
61. Carballo, M., & Quiros, R. M. (2012). To treat or not to treat: the role of adjuvant radioiodine therapy in thyroid cancer patients. *Journal of oncology*, 2012.
62. Do Cao, C., & Wémeau, J.-L. (2009). Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens. *La Presse Médicale*, 38(2), 210-219.
63. Benouis A., 2018. Cancer de la thyroïde : Aspect familial et mutation du proto-oncogène RET. Biologie Moléculaire et Oncogénèse. ORAN 1 AHMED BEN BELLA.
64. BONARDEL, G (2018). " RADIOPROTECTION EN MEDECINE NUCLEAIRE: Pourquoi et comment faire mieux? ". Services de médecine nucléaire Centre Cardiologique du Nord Hôpital Delafontaine Saint-Deni.
65. Briand, S. (2008). "Fabrication of sterile experimental radiopharmaceuticals: technical and regulatory requirements."
66. NIKIEMA, Z., et al. (2018). "Évaluation des connaissances des praticiens sur la radioprotection des patients au Burkina Faso." *Journal Africain d'Imagerie Médicale* 9(3).
67. Electricite, d. F. E. "Nuclear facilities of EdF's operational hot base of Tricastin. 2009 annual report."
68. Bessières I, et al. Radioprotection de l'entourage des patients traités à l'iode 131 pour des cancers différenciés de la thyroïde : comparaison de deux méthodes d'estimation des temps de restriction de contact. *Médecine Nucléaire* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2017.03.007>

69. <https://www.irsn.fr>

IRSN, ISRN, ASN, DGT (2012). Radioprotection secteur médicale. Références en santé N131.

70. Castagnet, X., et al. (2007). "Radioprotection du personnel dans un service de médecine nucléaire." Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement68(5): 555-565.

71. [www.unamur.be](http://www.unamur.be)

72. Faiz, Z., et al. (2012). "Radioactive waste management: optimization of the mechanical property of cemented Ion Exchange Resin." J Mater Environ Sci3: 1129-1136.

73. FRIGREN S. Radioprotection à la suite d'une thérapie à l'iode 131 (l'exposition due aux patients externes ou aux patients hospitalisés sortants). Commission Européenne, direction générale d'environnement médecine nucléaire et protection civile.

74. Carpenet, H., et al. (2009). "Diagnostic et thérapie des pathologies thyroïdiennes en médecine nucléaire." Actualités Pharmaceutiques Hospitalières 5(19): 30-36.

75. Smeesters, P. and L. Van Bladel (2011). "Accidents nucléaires et protection de la thyroïde par l'iode stable." Agence fédérale de Contrôle nucléaire, Bruxelles

76. Leboulleux, S., et al. (2014). "Cancers de la thyroïde et traitement par iode 131." Médecine Nucléaire 38(3): 172-178.

77. Kiffel, T. (2015). "La radioprotection des patients, évolutions réglementaires après la publication de la directive 2013-59Euratom." Médecine Nucléaire 39(3): 297-299.

78. Varga, L., et al. (1994). Method for decorporating radioactive isotope from living organism, Google Patents

79. [dspace.univ-tlemcen.dz](http://dspace.univ-tlemcen.dz)

80. GARDIN, Isabelle. Recommandations en radiothérapie métabolique vis-à-vis de la radioprotection des populations. *Med Nucl-Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, 2002, vol. 26, no 5, p. 249-256.

81. Carlier, T., et al. (2004). "Recommandations pratiques concernant la sortie des patients après traitement du cancer différencié de la thyroïde à l'<sup>131</sup>I." Radioprotection39(4): 481-492.

82. NTYONGA-PONO MP, NGUIZI-OGOULA S, MABIKA-MABIKA B, ADEGNKA-AYOLA A, MOUGOUGOU A, MINKO- ETOUA D. Les tumeurs

- thyroïdiennes opérées au Gabon. Données anatomopathologiques et épidémiologiques à propos de 131 cas *Médecine d'Afrique Noire* : 1998, 45 (6)
83. BOUKLIKHA, C., & SEFIANE, D. (2014). *Cancer de la thyroïde*.
84. N. BEN RAÏS AOUAD, I. GHFIR, F.MISSOUM. Aspects épidémiologiques du cancer différencié de la thyroïde (médullaire exclu) au Maroc; *Médecine nucléaire* 2008 ; 32 ; 580-584
85. CANNONI M, DEMARD F et Al. Les nodules thyroïdiens : du diagnostic à la chirurgie. Société française d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris, 1995 : 302 p.
86. Zeng, Q., Chen, G., Vlantis, A., & Van Hasselt, C. (2007). Oestrogenmediates the growth of humanthyroidcarcinomacells via an oestrogenreceptor–ERK pathway. *CellProliferation*, 40(6), 921-935.
87. Sellem, D. B., Zaabar, L., &Letaief, B. (2018). *Profil épidémiologique des cancers différenciés de la thyroïde en Tunisie*. Paper presented at the Annales d'Endocrinologie.
88. RACHID, O., & AMMAR, H. Les carcinomes de la thyroïde: à propos de 50 cas avec revue de la littérature.
89. Boublat I., Mehani K., 2016.Cancer de la thyroïde.Mémoire de master : Génétique moléculaire.Université des Frères Mentouri Constantine, 87p.
90. LEENHARDT, L. Conduite à tenir devant un nodule thyroïdien. *Journal de radiologie*, 2009, vol. 90, no 3, p. 354-358.
91. <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-342/Cancers-differencies-de-la-thyroïde-prise-en-charge-et-place-des-nouvelles-therapies-cibles>
92. Schlumberger, M., De Vathaire, F., Travagli, J., Vassal, G., Lemerle, J., Parmentier, C., & Tubiana, M. (1987). Differentiatedthyroidcarcinoma in childhood: long termfollow-up of 72 patients. *The Journal of ClinicalEndocrinology&Metabolism*, 65(6), 1088-1094.
93. RACHID M.A., 2011. Carcinome papillaire de la thyroïde. Mémoire de doctorat : Médecine. Université SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FES, 131p.

94. YENA S. Evaluation de 10 ans de chirurgie thyroïdienne, dans le service de chirurgie B de l'hôpital national du point G. Th : Med, Bamako, Faculté de médecine pharmacie et odontostomatologie, ANNEE 1989 N°5.
95. Fauconnier, S. (2006). Etude de 201 cas de cancers de la thyroïde en Corse entre 1985 et 2006 Thèse pour le doctorat en médecine, Faculté de Médecine René Descartes PARIS 5. *Etude de, 201.*
96. BRUNAUD, L. Cancer papillaire de la thyroïde: vers un curage central systématique?. *Journal de Chirurgie*, 2008, vol. 145, no 6, p. 12S13-12S16.
97. Touati, M. M., Aljalil, A., Darouassi, Y., Chihani, M., Lahkim, M., Fihri, J. A. F., . . . Ammar, H. (2015). Les carcinomes de la thyroïde: profils épidémiologique, clinique et thérapeutique, à propos de 102 cas. *Pan African Medical Journal*, 21(1).
98. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID*. 2016-26(1).
99. MELKI, S., SAKRI, H., NOUIRA, M., *et al.* Facteurs influençant les activités ablatives d'iode 131 chez les enfants et les adolescents suivis pour un carcinome différencié de la thyroïde. *Médecine Nucléaire*, 2016, vol. 40, no 3, p. 209-210.
100. ENNIBI, G. et RAIS, N. Ben. Les métastases pulmonaires micronodulaires de type miliaire dans le cancer thyroïdien bien différencié (médullaires exclus) à propos de dix cas. *Médecine nucléaire*, 2007, vol. 31, no 3, p. 85-92.
101. Bikas, A., Schneider, M., Desale, S., Atkins, F., Mete, M., Burman, K. D., . . . Van Nostrand, D. (2016). Effects of dosimetrically guided I-131 therapy on hematopoiesis in patients with differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(4), 1762-1769.
102. Cheng W, Ma C, Fu H, et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1353-60.

# **Annexes**



**Fiche d'enquête pour projet de fin d'étude**

Traitement du cancer thyroïdien par iode  $^{131}\text{I}$

**1) Renseignements sociodémographiques :**

- 1-Nom:.....
- 2-Prénom :.....
- 3-Age :.....
- 4-Numéro du dossier : .....
- 5-Numéro du téléphone :.....

**2) Renseignements médicales :**

- 1-Type histologique du cancer :.....
- 2- Nodules :.....
- 3-Siège des nodules :.....
- 4- Adénopathies cervicales :.....
- 5-Métastases :.....
- 6-Thyroïdectomie:.....
- 7-La date de l'entrée :.....
- 8-La dose administrée : .....
- 9-La date de la sortie :.....
- 10- Préparation du patient par : 1-Sevrage hormonal
- 2- TSH-rh
- 11-Bilan hématologique (FNS) :

	Avant l'IRA-thérapie.	Après l'IRA-thérapie	Observation
Globules blancs			
Globules rouges			
Hémoglobine			
plaquettes			

## Résumé

Dans un premier temps, ce travail de thèse a pour but de décrire les effets secondaires de traitement par l'iode 131 sur les paramètres hématologiques des patients ayant un cancer de la thyroïde, cela après avoir identifié leurs profils épidémiologiques, clinique et thérapeutique. Dans un second temps, chaque paramètre est analysé séparément dans le but de savoir si la différence détectée en post-traitement est significative ou non.

Cette étude rétrospective a été réalisée au niveau du service de médecine nucléaire CHU-Tlemcen, sur une période de 20 mois allant d'Avril 2018 à Novembre 2019. Une population de 702 patients atteints du cancer de la thyroïde était analysée dans le but d'identifier quelques paramètres épidémiologiques (sexe et âge) et thérapeutiques chez chaque patient qui a reçu une IRA-thérapie. Afin d'explorer l'évolution des paramètres hématologiques suite à l'administration d'iode 131, 45 patients (09 hommes et 36 femmes), âgés de 21 à 71 ans ont été analysés afin de déterminer une éventuelle perturbation du FNS en post-thérapie par l'iode radioactif.

La comparaison des moyennes de paramètres dosés fait ressortir que : les taux plasmatiques moyens de GB, GR, HB et PLQ en pré et post traitement radioactif sont significativement différents ( $P < 0,05$ ).

Au vu des résultats obtenus, le traitement par l'iode 131 génère une perturbation de l'hémogramme traduisant le risque destructif de l'iode 131 sur la moelle osseuse.

**Mots clés :** iode131, cancer de la thyroïde, paramètres hématologiques, CHU Tlemcen

## Abstract

Initially, this thesis work aims to describe the side effects of treatment with iodine-131 on hematologic parameters of patients with thyroid cancer, after identifying their epidemiological, clinical and therapeutic profile. In a second step, each parameter is analysed separately in order to determine whether the difference detected in post-treatment is significant or not.

This retrospective study was carried out at the level of the nuclear medicine department CHU-Tlemcen, over a period of 20 months ranging from April 2018 to November 2019. A population of 702 patients with thyroid cancer was analyzed to identify some epidemiological parameters (sex and age) and therapeutics for each patient who received IRA-therapy. In order to explore the evolution of hematologic parameters following the administration of iodine 131, 45 patients (09 men and 36 women), aged 21 to 71 years were analyzed to determine a possible disruption of NSF in post-therapy with radioactive iodine.

The comparison of the averages of the measured parameters shows that: the mean plasma levels of GB, GR, HB and PLQ in pre and post-radioactive treatment are significantly different ( $P < 0.05$ ).

Based on the results obtained, the treatment with iodine-131 generates a disturbance of the blood count reflecting the destructive risk of iodine-131 on the bone marrow.

**Keywords:** iode131, thyroid cancer, haematological parameters, Tlemcen University Hospital.