

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique  
Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –  
Faculté de MEDECINE  
D R. B. B ENZERDJEB - TLEMCEN



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

**MEMOIRE DE FIN D' ETUDE POUR L'OBTENTION  
DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**THÈME**

**L'IRATHERAPIE DANS LES CARCINOMES  
PAPILLAIRES DE LA THYROIDE AVEC METASTASES  
PULMONAIRES**

**Réalisée par :** Bensaber Saliha  
Benbelaid Hidayat  
Berrabah Nesrine  
Bentoumi Wafa

**Sous la direction de :** Dr saber Zenagui Nawel

**Année universitaire 2021/2022**

## *Dédicaces 1*

*Je dédie ce modeste travail :*

- *A la mémoire de mon père disparu trop tôt qui m'a soutenu par ses douaa et son amour que son âme repose en paix.*
- *A ma chère mère pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices.*
- *A mes très chers frères et sœurs , mon beau-frère Redouane, ma belle-sœur Meriem et leurs enfants, qui m'ont supporté dans les moments les plus difficiles.*
- *A tous mes amis tout particulièrement Hidayat et Sarah en souvenir des moments merveilleux passés ensemble.*
- *A toutes les personnes qui me respectent et qui m'aiment.*

*Bensaber Saliha*

## ***Dédicace 2***

*Je dédie ce mémoire à l'humanité qu'elle puisse trouver entre ses lignes la démolition de toutes les barrières artificielles entre les peuples.*

*Je le dédie également à la science qui élimine la superstition et la naïveté.*

*Berrabah Nisrine*

*Partie théorique*

## **Plan**

- I. Introduction**
- II. Rappel anatomo physiologique de la glande thyroïde**
- III. Nodule thyroïdien**
- IV. Cancer thyroïdien**
  - 1) Epidémiologie
  - 2) Diagnostic
  - 3) Les différentes formes anapathologiques
  - 4) Formes cliniques
  - 5) pronostic (Facteurs pronostiques, TNM, scores)
  - 6) Traitement des cancers thyroïdiens différenciés
  - 7) Surveillance post thérapeutique
  - 8) Complications évolutives
- V. Métastases des carcinomes différenciés de la thyroïde**
- VI. Place de l'irathérapie dans le traitement du cancer thyroïdien différencié**

# **Introduction**

Les carcinomes thyroïdiens sont des tumeurs malignes assez rares, représentant 1% à 2% de tous les cancers solides, il touche près de 570000 personnes chaque année dans le monde selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), dont 75% sont des femmes. Au cours des trois dernières décennies l'incidence de carcinome thyroïdienne a augmenté dans le monde tandis que le taux de mortalité globale est resté presque inchangé. Cette augmentation semble secondaire à plusieurs facteurs comme l'exposition à des radiations ionisantes, les formes familiales ou héréditaires .

Dix à quinze pourcent des patients atteints de cancers thyroïdiens différenciés non médullaires développent des métastases pulmonaires micro ou macro nodulaires, la défaillance respiratoire est la plus importante cause de décès chez ces patients en l'absence de prise en charge précoce

L'irathérapie occupe une place importante dans le diagnostic et le traitement de ces métastases, de même les scintigraphies corps entier à l'iode 131 à doses diagnostiques (74–185 MBq) ou à doses thérapeutiques (3700 MBq) occupent une place importante dans la détection des métastases non révélées par les autres moyens d'imagerie



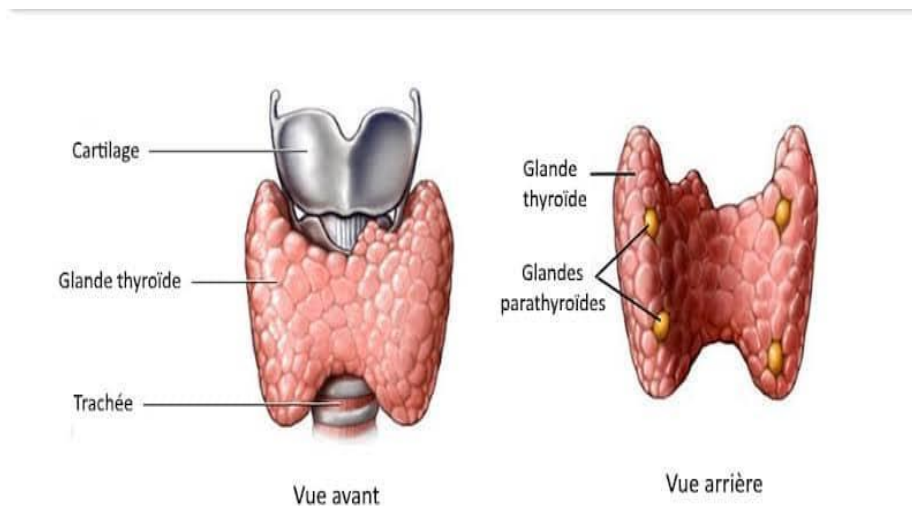
## **Rappel anatomo-physiologique**

## 1. Rappel anatomique :

la glande thyroïde du grec "thyreoeides", qui signifie "en forme de bouclier" est la plus volumineuse des glandes endocrines située en avant et sur les faces latérales du larynx et de la trachée, entre les deux régions carotidiennes, en arrière des plans musculo-aponévrotiques de la région sous hyoïdienne.

### 1.1.Morphologie et consistance :

La glande thyroïde est une glande impaire, a schématiquement une forme de papillon, avec un mince corps central : l'isthme thyroïdien, et deux ailes latérales et verticales appelées lobes. La glande thyroïde a une consistance molle, elle a un aspect brun rougeâtre. Elle est recouverte d'une capsule fibreuse.



**Figure 1 : Anatomie de la glande thyroïde**

#### 1.1.1. Volume et poids de la glande :

- Les dimensions de la glande sont plus importantes chez la femme que chez l'homme :
- La largeur à la partie moyenne des deux lobes est de 5 cm .
- La hauteur pour chaque lobe est de 5 cm .
- L'épaisseur est d'environ 1.5 cm .
- Le volume total est de 10 à 28 ml .
- Le Poids d'environ 30g .

### 1.1.2. Les rapports de la glandes :

#### ⇒ **Rapports superficiels :**

La paroi antérieure du corps thyroïde est recouverte par une série de plans cellulieux, musculaires et aponévrotiques illustrés . De la superficie à la profondeur on retrouve :

- La peau et le pannicule adipeux
- L'aponévrose cervicale superficielle qui engaine les muscles sterno-cléido- mastoïdiens latéralement et contient les veines jugulaires antérieures.
- L'aponévrose cervicale moyenne formée par deux feuillets qui engainent les muscles sous hyoïdiens et délimite le losange de trachéotomie.

#### ⇒ **Rapports profonds :**

##### **a. L'isthme thyroïdiens :**

Il recouvre les 2<sup>em</sup>, 3<sup>em</sup> et 4<sup>em</sup> anneaux trachéaux. Il est fixé à la trachée par le ligament médian de Gruber. Son bord supérieur donne naissance à la pyramide de Lalouette et il est longé par l'arcade vasculaire d'anastomose des branches thyroïdiennes supérieures. Le bord inférieur de l'isthme est distant de 2 cm de la fourchette sternale.

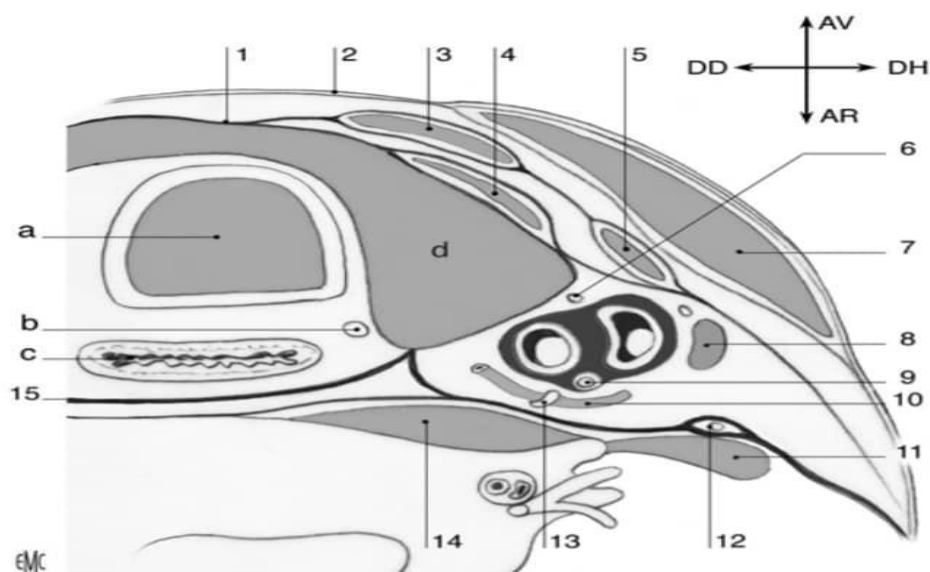
##### **b. Les lobes latéraux :**

- La face postéro externe répond au paquet vasculo nerveux du cou qui regroupe : l'artère carotide commune, la veine jugulaire interne , et le nerf vague .

La gaine vasculaire du cou adhère à ce niveau à la gaine viscérale, et on retrouve plus en dehors les ganglions de la chaîne jugulo carotidienne.

- Face interne des lobes latéraux : concave, elle réponds à la face latérale de la trachée, du cartilage cricoïde et celle du cartilage thyroïde. Plus en arrière, la face interne est en rapport avec l'œsophage cervical et la partie inférieure du pharynx.
- Le bord postéro interne : épais et vertical, il contracte les rapports les plus importants avec :
  - L'oesophage : dont il est plus proche du côté gauche que du côté droit.
  - Le nerf récurrent : rapport important qui peut être comprimé ou envahi par une tumeur thyroïdienne, ou lésée au cours d'une thyroïdectomie. Il monte à gauche dans l'angle trachéo-oesophagien, et à droite latéralement à la trachée.

- L'artère thyroïdienne inférieure : aborde le lobe thyroïdien à l'union 2/3 supérieur et 1/3 inférieur du bord postéro interne.
- Les glandes parathyroïdes : ce sont de chaque côté deux petites glandes endocrines situées dans la graisse de l'espace thyroïdien.
- Ainsi il existe au bord postéro interne de la glande thyroïde une zone dangereuse au cours de la chirurgie thyroïdienne représentée par le nerf récurrent et les glandes parathyroïdes. Le chirurgien, pratiquant une thyroïdectomie subtotale, abandonne à ce niveau le plan extracapsulaire pour le plan intracapsulaire, ménageant une lame postérieure.



**Figure 2 : schéma d'une coupe transversale de la loge thyroïdienne .**

- |                                       |                                    |                                     |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Aponévrose cervicale moyenne.      | 6. XII                             | 12. Phrénique                       |
| 2. Aponévrose cervicale superficielle | 7. m. sterno cléido-mastoïdien ;   | 13. sympathique long du cou         |
| 3. m. sterno cléido-hyoïdien          | 8. ganglion                        | 14. aponévrose cervicale profonde . |
| 4. m. sterno thyroïdien.              | 9. pneumogastrique                 |                                     |
| 5. m. omohyoïdien .                   | 10. artère thyroïdienne inférieure |                                     |
|                                       | 11. m. scalène antérieur           |                                     |

a. trachée ; b. récurrent ; c. oesophage ; d. thyroïde.

## 1.2. Vascularisation et innervation :

Le corps de la thyroïde est *richement vascularisé*.

### ○ Les artères thyroïdiennes :

La vascularisation artérielle du corps thyroïde est très riche et importante, trois fois celle du cerveau, six fois celle du rein.

Elle est assurée par **les deux artères thyroïdiennes supérieures** qui sont branches de l'artère carotide externe, **les deux artères thyroïdiennes inférieures** branche de l'artère sous Clavière et **une artère thyroïdienne moyenne** accessoire , grêle et inconstante.

Ces artères sont coudées, flexueuses, constituant ainsi une réserve d'allongement qu'impose la mobilité du corps thyroïde au cours des mouvements de déglutition et les déplacements de la tête et du cou. Cette disposition facilite l'extériorisation de la glande au cours des exérèses chirurgicales.

○ **Les veines thyroïdiennes** :Elles forment à la surface du corps thyroïde le plexus thyroïdien.Ce réseau se divise par :

- **La veine thyroïdienne supérieure**, parallèle et postérieure à l'artère. Elle se jette dans la veine jugulaire interne dans la face externe de la thyroïde. Cette branche veineuse peut être alors source inopinée d'hémorragie lors de la libération du pôle supérieur.
- **La veine thyroïdienne moyenne**, inconstante, se jette dans la veine jugulaire interne. Elle prend dans les hypertrophies une direction antéro postérieure : cette disposition peut gêner l'hémostase.
- **Les veines thyroïdiennes inférieures**, qui collectent la partie inférieure et interne des lobes inférieurs de l'isthme et se jettent dans le tronc veineux brachiocéphalique gauche.

### ○ Lymphatiques :

D'un réseau capillaire très fin, situé à la périphérie des vésicules thyroïdiennes, naît un réseau sous capsulaire d'où partent les troncs collecteurs, les uns médians, les autres latéraux.

Dans l'ensemble ces troncs collecteurs sont satellites des veines thyroïdiennes. Ils confinent à deux groupes ganglionnaires principaux :

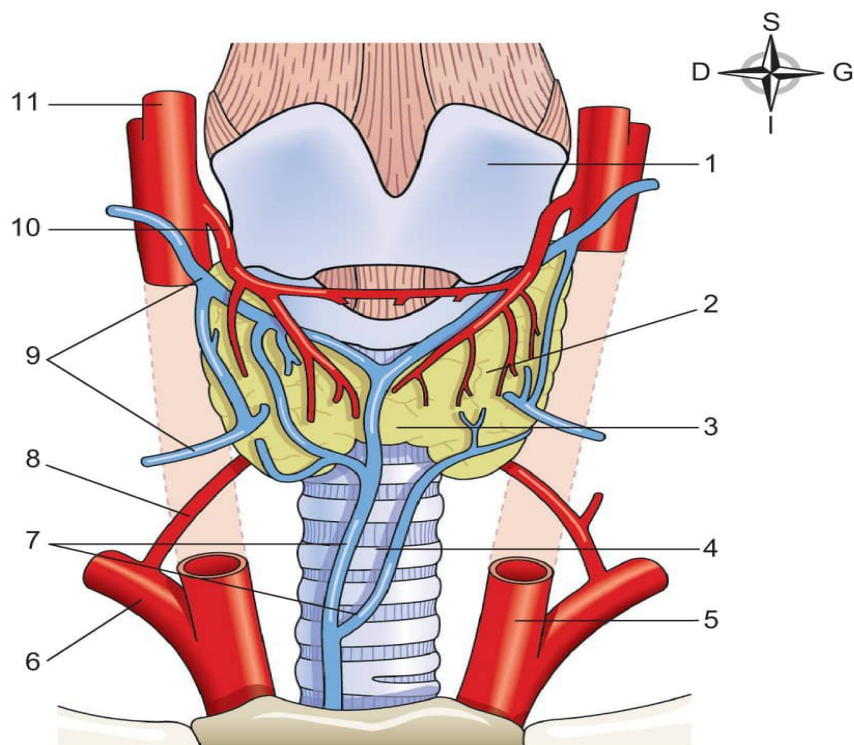
- **Les ganglions latéraux et antérieurs** de la chaîne jugulaire interne.

- **Les ganglions pré- trachéaux et récurrentiels droits et gauches.**

Le drainage lymphatique est caractérisé par son externe diffusion cervicale et médiastinale.

○ **Les nerfs :**

- **Une innervation sympathique** à partir des ganglions cervicaux supérieurs et moyens.
- **Une innervation parasympathique** par des filets des nerfs laryngés supérieurs et inférieurs.



**Figure 3 : la vascularisation de la glande thyroïde**

1. Cartilage thyroïde
2. Lobe gauche de la glande thyroïde
3. Isthme de la glande thyroïde
4. Trachée
5. Artère carotide commune gauche (coupée)

6. Artère subclavière droite
7. Veines thyroïdiennes inférieures
8. Artère thyroïdienne inférieure droite
9. Veines allant à la veine jugulaire interne droite
10. Artère thyroïdienne supérieure droite
11. Artère carotide externe droite

## **2. Rappel histologique**

Le parenchyme thyroïdien est formé de lobules résultant de la coalescence des follicules thyroïdiens. Les follicules thyroïdiens sont grossièrement sphériques, d'un diamètre d'environ 300 u. Une membrane basale tapisse l'extérieur des follicules. Chaque follicule est formé d'une couche de cellules limitant une cavité centrale. Au pôle apical, des microvillosités sont en contact avec la colloïde, qui remplit la cavité centrale. La colloïde est un gel semi-visqueux formé de thyroglobuline et d'autres protéines iodées. Les cellules thyroïdiennes comportent de nombreuses vésicules, vésicules d'endocytose (pinocytose), vésicules d'exocytose, lysosomes riches en hydrolases. Des complexes de jonction unissent les membranes cellulaires près du pôle apical, séparant la membrane apicale de la membrane basolatérale. Ces complexes assurent une certaine étanchéité de la lumière folliculaire en restreignant la diffusion des protéines. Des canaux constitués de connexine permettent des échanges rapides entre les cellules. La morphologie du follicule thyroïdien change selon son activité. Les cellules d'un follicule au repos sont aplaties avec une grande cavité centrale et un aspect globalement très colloïde. Au contraire, lorsque le follicule est stimulé, les cellules augmentent de hauteur et la taille des cavités colloïdes se réduit. Par ailleurs, il existe d'autres cellules, qui forment une catégorie distincte, dérivée de crête neurale. Ce sont les cellules C. Elles sont isolées ou en petits groupes dans le parenchyme thyroïdien, soit entre les vésicules, soit entre la membrane basale et les cellules vésiculaires. Elles sécrètent la thyrocalcitonine.

## HISTOLOGIE

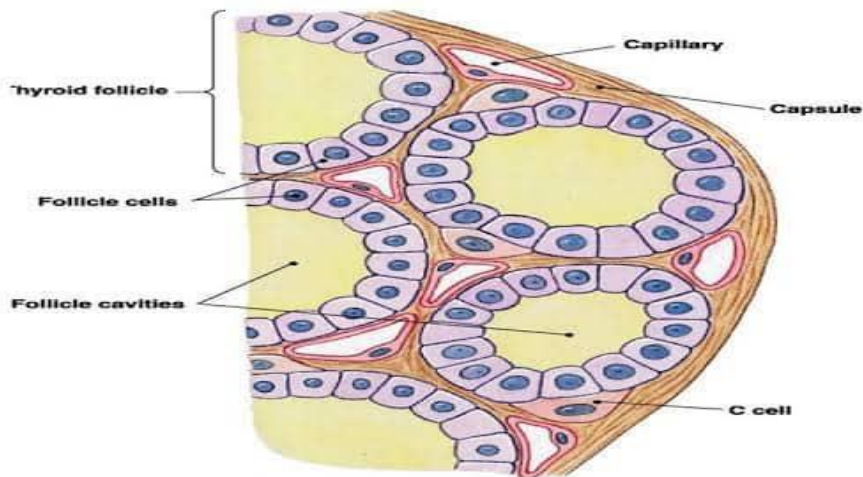


Figure 4 : schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde

### 3. Rappel physiologique :

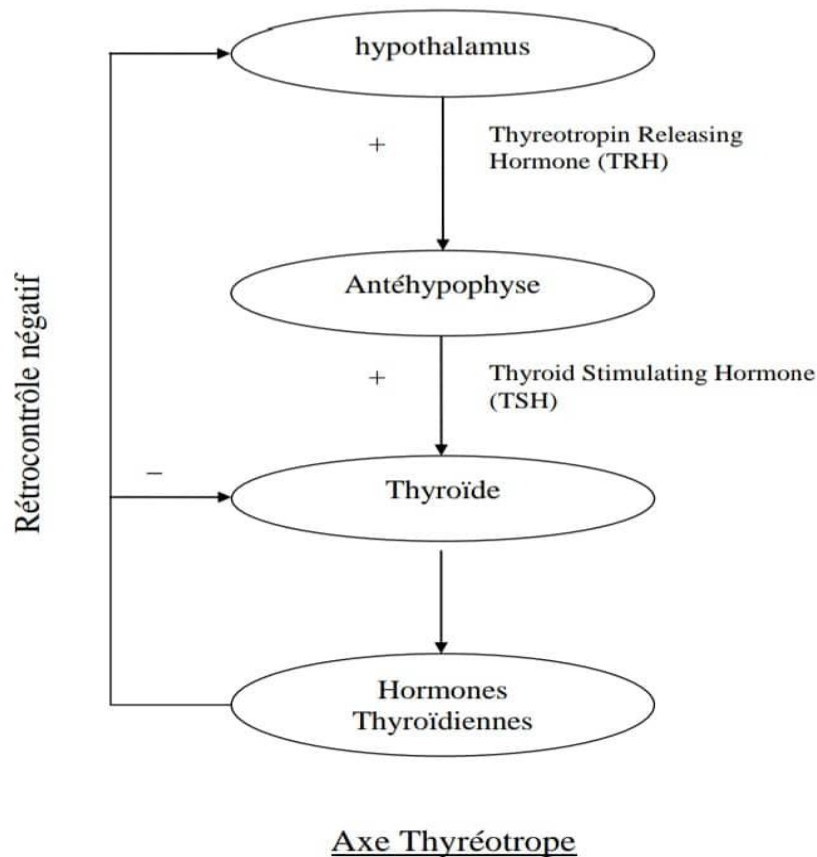
#### 3.1. La synthèse des hormones thyroïdiennes :

- La première étape dans la synthèse des hormones thyroïdiennes est la capture d'iodures circulant. L'organification de l'iode nécessite la présence d'une enzyme spécifique liée à la membrane, la thyroperoxydase (TPO), dont l'activité optimale requiert la présence d' $H_2O_2$ .
- L'iode ainsi oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (TG) donnant naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : mono-iodo-tyrosine (MIT) et des di-iodo-tyrosine (DIT). L'iodation des TG se fait au pôle apical dans la substance colloïde.
- La thyroperoxydase intervient également dans le couplage des précurseurs donnant la molécule de tri-iodo-thyronine (T3) par le couplage d'un mono-iodo-tyrosine à un résidu di-iodotyrosine et la formation de Tétraiodothyronine ou Thyroxine (T4) par le couplage de deux résidus di-iodotyrosine.

#### 3.2. Régulation de la fonction Thyroïdienne :

Le principal système de régulation est représenté par l'axe thyroïdien, il est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne :





L'autorégulation correspond à des mécanismes transitoires permettant :

- Un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode.
- Une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode.
- La captation d'iode est plus forte et plus prolongée lorsque la glande est pauvre en iode et inversement.

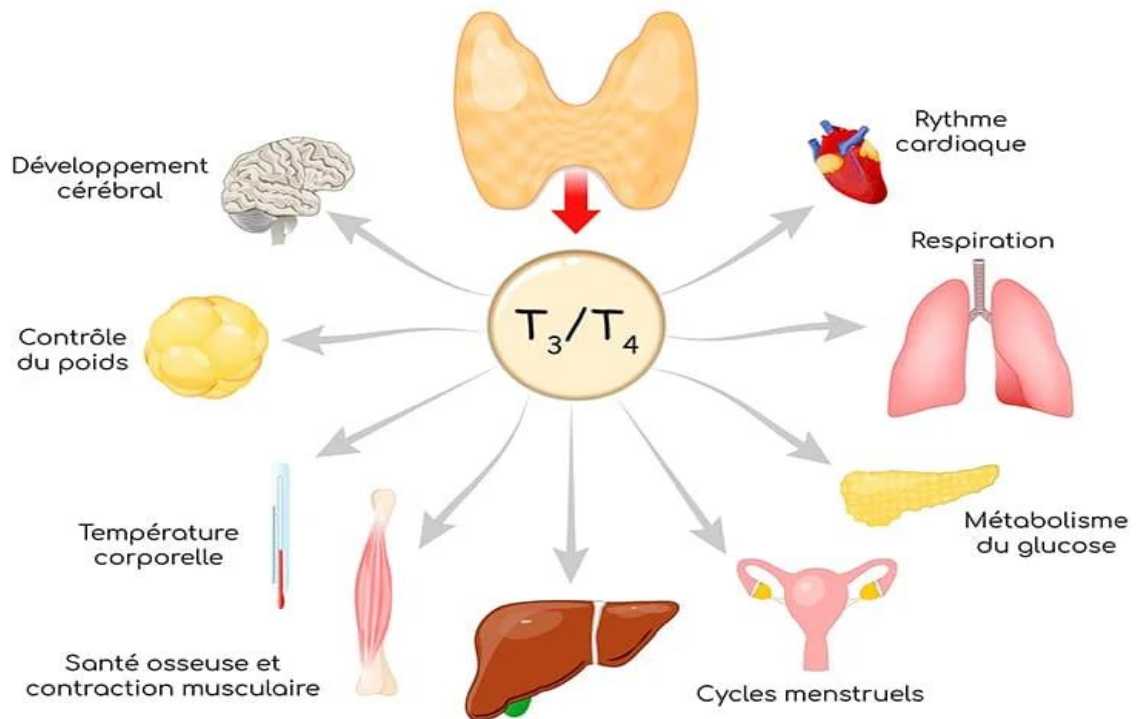
**a) Les effets des hormones thyroïdiennes :**

**○ Action sur le métabolisme :**

- Elle augmente l'énergie libérée par les cellules.
- Elle augmente l'utilisation des glucides, des lipides, des protéines par les cellules en cas de hyperfonctionnement thyroïdien et réduit cette utilisation en cas d'hypo fonctionnement de la glande.
- Élévation des échanges respiratoires, du débit sanguin circulant et du débit cardiaque.
- Régulation de la température centrale

## ○ Action sur la croissance :

L'insuffisance thyroïdienne entraîne un retard de croissance considérable avec absence de développement sexuel et intellectuel.



# **NODULE THYROIDIEN**

Un nodule thyroïdien correspond à une augmentation de volume localisée et anormale du volume thyroïdien. Il s'agit d'une affection fréquente: 4-7 % de la population est porteuse de nodules palpables (les nodules infra cliniques dépistés par échographie se retrouvent chez 30-50 % de la population).

La démarche diagnostique vise avant tout à repérer le maximum de cancers en faisant opérer le minimum de nodules bénins. Pour cela, plusieurs examens d'invasivité et de complexité croissante permettent une sélection, certes encore imparfaite, mais en constante progression.

## **1. EPIDEMIOLOGIE**

Les nodules thyroïdiens représentent un motif fréquent de consultation en endocrinologie: leur prévalence échographique varie entre 25 % à moins de 50 ans, jusqu'à 42 % à un âge supérieur, et plus de 50% dans les populations de femmes âgées vivant dans une zone de carence iodée. Cette prévalence est à peu près identique quel que soit le pays où se déroule l'étude et rejoint celle observée sur des études nécropsiques effectuées au milieu des années 50 aux Etats-Unis. Environ 10% de ces nodules sont cliniquement détectables, ce qui rend compte de leur prévalence clinique reconnue, qui est de l'ordre de 4 à 7 %.

La conduite à tenir devant un nodule thyroïdien reste dictée par la crainte du cancer, même si l'incidence annuelle du cancer thyroïdien estimée entre 0,9 à 5.2/100 000, est faible. La prévalence du cancer thyroïdien atteint cependant en moyenne 10 % en cas d'autopsie systématique, et même 30% et plus au Japon ou en Finlande. Il s'agit alors le plus souvent de micro cancers papillaires. Les risques de décès sont faibles en cas de cancer thyroïdien différencié. Tous cas confondus, sa mortalité ne dépasse pas 5% . Il apparait ainsi essentiel de sélectionner les malades présentant un nodule isolé relevant d'un geste chirurgicale.

Devant un nodule thyroïdien, la question principale est: faut-il traiter ou surveiller?

- Il existe 4 indications à traiter un nodule. La démarche vise à les dépister ou à les éliminer :
  - Syndrome compressif causé par le nodule
  - Taille supérieure à 3-4 cm
  - Adénome toxique
  - Suspicion de cancer
    - Afin d'aboutir à cette démarche, 4 étapes sont nécessaires, visant à chaque fois à affirmer ou infirmer une indication à traiter.

• **1 ère étape : SYSTEMATIQUE** qui doit recueillir 4 points :

- Interrogatoire et examen clinique (signes compressifs, signes de dysthyroïdie, arguments anamnestiques et cliniques constituant un contexte à risque de cancer)
- TSH
- Calcitonine
- Echographie thyroïdienne

• **2ème Étape:** faut-il ou non réaliser une scintigraphie thyroïdienne? C'est le dosage de TSH qui permet d'y répondre.

• **3ème Étape:** faut-il ou non réaliser une cytoponction écho-guidée ? Ce sont les arguments cliniques, scintigraphiques et échographiques qui permettent d'y répondre. On posera l'indication devant :

- Un nodule à risque de cancer
- Un contexte à risque de cancer
- En modulant l'indication selon la taille du nodule.

• **4eme Étape:** faut-il traiter ou non? Devant l'ensemble des éléments recueillis



## 2. OUTILS DU DIAGNOSTIC

### 2.1. INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE SYSTEMATIQUES RECHERCHENT :

- *Des arguments pouvant orienter d'emblée le diagnostic ou l'étiologie*
- Apparition brutale+ douleur : hématocèle (kyste rempli de sang)
- Fièvre+ douleur : thyroïdite subaiguë de Quervain
- Tabagisme: facteur de croissance du parenchyme thyroïdien mais n'est pas un FDR de cancer.
  - *Des signes de compression* (les 3D : dyspnée, dysphagie, dysphonie)
  - *Des signes de dysthyroïdie orientant vers un adénome toxique ou un GMHNT (OS Hyperthyroïdie)*
  - *Un contexte à risque* : éléments anamnestiques et cliniques qui augmentent la probabilité que le nodule soit cancéreux :
    - Age: <15 ans ou> 60 ans
    - Sexe masculin : un nodule est plus à risque d'être malin chez l'homme.
    - Antécédents personnels et familiaux .

Plusieurs examens sont à notre disposition pour tenter de déterminer la nature exacte d'un nodule thyroïdien. De leur interprétation découlera l'orientation thérapeutique. Les propositions récentes de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale démontrent bien que plusieurs attitudes diagnostiques restent possibles vis-à-vis d'un nodule thyroïdien. Celles-ci peuvent être conditionnées par la place reconnue jusqu'alors à la scintigraphie, face à d'autres investigations comme le dosage systématique de la calcitonine et 'examen cytologique, visant même objectif, à savoir la reconnaissance diagnostique précoce du cancer, mais avec plus d'acuité et de spécificité.

### 2.2. LES DOSAGES BIOLOGIQUES

Seuls deux sont indispensables, le dosage de la TSH et celui de la calcitonine :

- **la TSH** car elle conditionne la réalisation ou non d'une scintigraphie, c'est-à-dire confirmation ou non d'un nodule chaud ou toxique en cas, de TSH inférieure à la normale. Dans ce cas, la cytologie reste tout de même indispensable. Lorsque la TSH est élevée, il faut mesurer les anticorps antithyroïdiens afin de confirmer une éventuelle thyroïdite auto-

immune responsable de l'hypothyroïdie, étiologie qui peut être suspectée sur la structure hétérogène et hypoéchogène sur une échographie de bonne qualité. Le nodule correspond tantôt à une thyroïdite focale, rarement à un carcinome ou un lymphome associé, ou bien le plus souvent à un nodule << vicariant >> provenant de la portion du parenchyme thyroïdien sain préservée par le processus de thyroïdite atrophiante;

- **la calcitonine** : Il est susceptible de repérer un carcinome médullaire à un stade où l'on peut encore espérer une guérison réelle après un geste chirurgical complet effectué d'emblée que seul le diagnostic préopératoire permet le plus souvent de garantir .

#### **DOIT-ON REALISER UNE SCINTIGRAPHIE?**

##### ON REGARDE LA TSH :

- **Si la TSH est basse** : il s'agit d'une hyperthyroïdie et la 1ère hypothèse est celle d'un adénome toxique ou d'un GMHNT. La scintigraphie thyroïdienne est indiquée. C'est l'examen de référence pour le diagnostic des nodules autonomes même si l'échographie permet de visualiser ces nodules.
- **Si la TSH est élevée** : il s'agit d'une hypothyroïdie.
  - La scintigraphie n'est pas indiquée
  - Il faut effectuer la démarche diagnostique et thérapeutique habituelle devant une hypothyroïdie et poursuivre l'exploration du nodule en passant à l'étape suivante.
- **Si la TSH est normale** (cas le plus fréquent) : la scintigraphie n'est pas indiquée. Il faut poursuivre l'exploration du nodule en passant à l'étape suivante.

#### **SCINTIGRAPHIE**

La scintigraphie thyroïdienne fait habituellement appel aux radiotraceurs conventionnels, iode 123 ou 131 et technétium. Des raisons économiques et de radioprotection font le plus souvent préférer le technétium. La scintigraphie permet de classer les nodules thyroïdiens en fonction de la captation du radiotraceur en nodules hypo ou isofixants (nodules froids) plus suspects, ou en nodules hyperfixants (nodules chauds et extinctifs) à faible risque de malignité. Compte tenu de la discordance parfois observée entre les images obtenues après injection de Tc et d'iode 123 ou 131, tout nodule apparaissant hyperfixant lors d'une scintigraphie au Tc devrait être ré-exploré par la scintigraphie à l'iode.

Selon les séries, 80 à 90% des nodules sont froids ; parmi eux on dénombre de 5 à 10% de cancers, ce qui réduit considérablement la spécificité et donc l'intérêt de cette méthode dans l'évaluation du risque de cancer.

A côté des radiotraceurs conventionnels, il existe des isotopes qui possèdent un tropisme particulier pour les cellules cancéreuses notamment le thallium 201 qui possède une excellente valeur prédictive négative, supérieure à 95%, une sensibilité supérieure à 80 % et une spécificité oscillant de 60 à 80% selon les études. La scintigraphie au thallium est toujours précédée d'une scintigraphie au Tc: le nodule qui apparaît froid au Tc est analysé par thallium et, dans cette situation, une hyperfixation nodulaire du thallium, surtout tardive, évoque la nature maligne du nodule, même si une lésion vésiculaire bénigne ou un foyer de thyroïdite ne peuvent être exclus. Seul le coût de cette technique semble en limiter l'utilisation. Les performances de la scintigraphie au thallium semblent cependant désormais dépassées par celles du PET scan (tomographie à émission de positrons) au FDG (18 radio-deoxyglucose) qui, bien qu'en cours d'évaluation, paraît très prometteur pour différencier les lésions malignes des lésions bénignes avec cependant des faux positifs possibles pour les lésions de thyroïdite chronique.

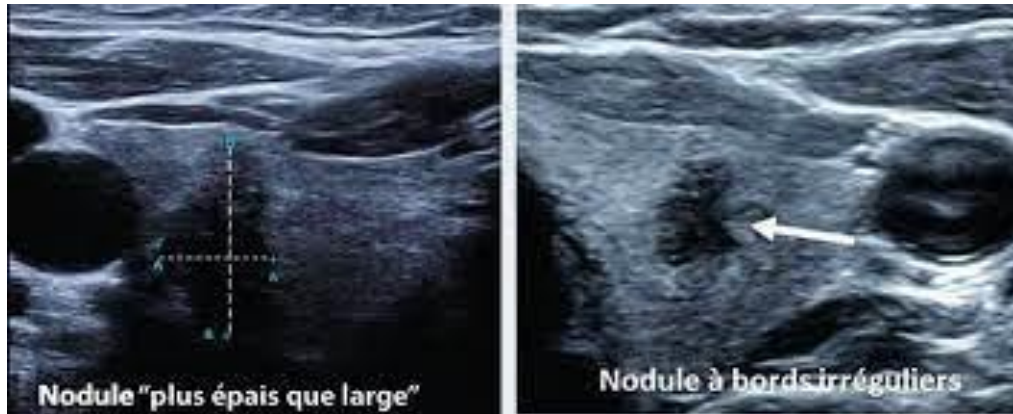
La place des nouveaux radiotraceurs, tels que le méthoxyisobutyl isonitrile (MIBI) ou la téthrofosmine, marqués au <sup>99</sup>Tc, reste à définir même si certaines études préliminaires semblent intéressantes ; l'absence de fixation écartant pratiquement la possibilité de cancer alors qu'une fixation intense au MIBI est suspecte mais sans être pathognomonique du cancer.

### ○ L'échographie thyroïdienne: examen-clé

- Confirme le diagnostic de nodule
  - Etudie le(s) nodule(s) : localisation, taille, nature (tissulaire ou liquidienne), échogénicité, forme, vascularisation, présence de micro-calcifications, contours, dureté .
  - Etudie les structures adjacentes à la recherche d'un syndrome compressif (œsophage, trachée) et les aires ganglionnaires.
  - Recherche les signes de malignité: **classification EU-TI RADS**
- **Contenu:** solide, hypoéchogénicité marquée ou modérée, microcalcifications
  - **Forme:** non ovale (diamètre antéro-postérieur > diamètre transversal)
  - **Contours :** irréguliers, anguleux, lobulés ou spiculés
  - **Doppler :** vascularisation intra-nodulaire prédominante
  - **Topographie:** union 1/3 supérieur - 1/3 moyen
  - **Adénopathies cervicales caractéristiques**



- ✚ Sert d'examen de référence et permet de guider la cytoponction du nodule et des adénopathies.
- ✚ La taille n'est plus considérée comme un argument de malignité mais comme une indication de cytoponction (tout nodule > 2 cm pour ne pas manquer un cancer T2) et une indication thérapeutique (tout nodule > 3-4 cm du fait de son potentiel de croissance).



### 3. ECHOGRAPHIE

Elle doit être réalisée avec des sondes de haute fréquence: 7 à 10 MHz. Elle permet de préciser les dimensions, les limites du nodule (entouré ou non d'un halo clair continu) sa situation, sa structure (solide, kystique ou mixte) et d'autres caractéristiques : échogénicité, calcifications, présence d'adénopathies non palpables. Enfin, elle révèle fréquemment la présence de micronodules (<1 cm) (dans 20 à 60% des cas selon l'âge du patient) ou plus rarement de nodules de plus de 1 cm mais postérieurs.

Aucun signe échographique ne permet d'affirmer la malignité d'un nodule, même si certaines caractéristiques sont plus souvent retrouvées dans les nodules malins: hypoéchogénicité, ponctuation de microcalcifications, limites imprécises.

Il a été rapporté qu'un nodule kystique est moins souvent malin (7% de malignité) qu'un nodule solide (20%). En fait, si le nodule totalement kystique est bénin, il n'en est pas totalement de même pour le nodule « kystisé » avec une partie solide, quelles que soient les dimensions de cette dernière (jusqu'à 25% de cancers pour de tels nodules de plus de 3 cm de diamètre). Le caractère partiellement liquidien, c'est-à-dire nécrotique, n'est donc en aucun cas un critère rassurant.

Le doppler couleur ne permet pas, étant donné les techniques actuelles, de différencier lésion bénigne ou maligne. Le caractère vasculaire du nodule n'accroît le risque de malignité

qu'associé aux signes ci-dessus, L'apparition de nouveaux agents de contraste utilisables lors d'examens ultrasonographiques améliorera peut-être la détection d'une néo vascularisation dans les nodales malins.

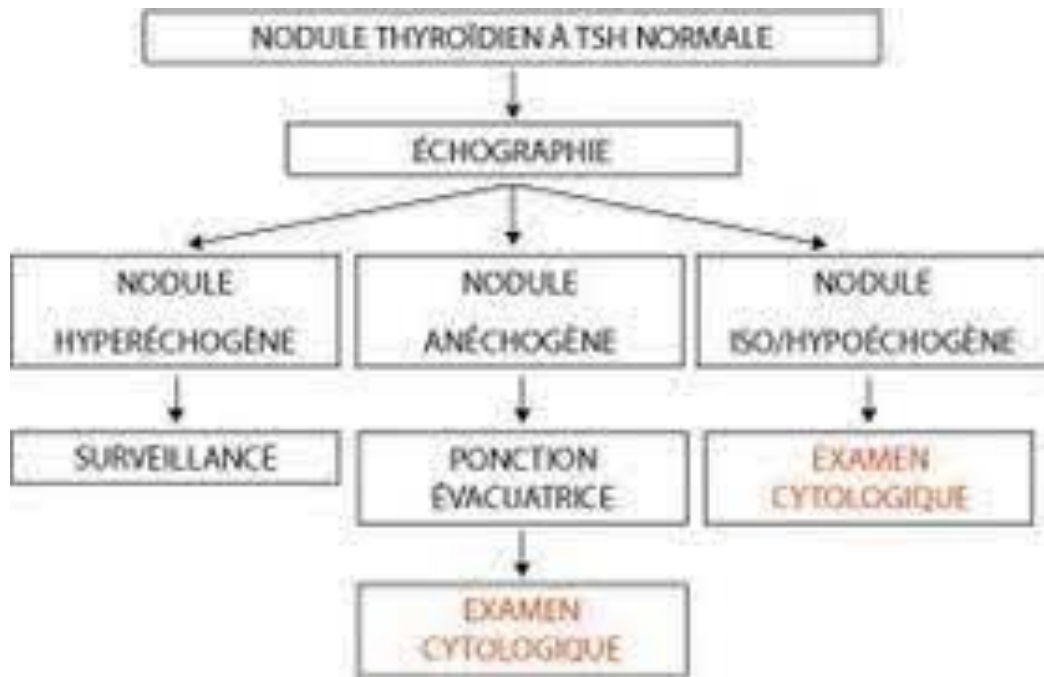
L'échographie, enfin, est un outil utile pour s'assurer de la rigueur de la ponction dans certains cas difficiles : nodule non palpable d'un centimètre ou plus, solide et hypoéchogène découvert lors d'une échographie cervicale effectuée du fait d'une pathologie intercurrente.

La classification EU-TIRADS (publiée en septembre 2017) est désormais la référence échographique permettant de déterminer les indications de la cytoponction.

- Il s'agit d'une classification utilisée pour stratifier la probabilité échographique que le nodule soit bénin ou malin.
- Elle classe les nodules en 5 catégories qui correspondent à des probabilités données de cancer et, donc, à une attitude adaptée.
- Principe majeur: le signe le plus péjoratif l'emporte toujours.
- **Etape 1** : on recherche les 4 signes cardinaux fortement suspects de malignité

#### **LES 4 SIGNES CARDINAUX DU EU-TIRADS**

- **CONTOURS: IRREGULIERS, ANGULEUX, LOBULES OU SPICULES**
- **FORME NON OVALE {PLUS EPAIS QUE LARGE : GRAND AXE PERPENDICULAIRE)**
- **HYPOECHOGENICITE MARQUEE {PLUS SOMBRE QUE LES MUSCLES DU COU)**
- **MICROCALCIFICATIONS**
- **Etape 2** : on classe en utilisant l'échogénicité et les aspects spécifiques
- . 4 SIGNES CARDINAUX =EU-TIRADS 5 (risque élevé)
- . 0 SIGNE CARDINAL HYPOECHOGENE = EU-TIRADS 4 (risque intermédiaire)
- . 0 SIGNE CARDINAL ISO/HYPERECHOGENE = EU-TIRADS 3 (risque faible)
- . SPECIFIQUE (kyste, spongiforme) = EU-TIRADS 2 (bénin)
- **Etape 3** : on en déduit l'attitude en intégrant le score dans le raisonnement diagnostique.



## ✚ LA CYTOLOGIE

La ponction cytotologique du nodule thyroïdien est actuellement la clef de voûte du diagnostic étiologique mais aussi de l'attitude thérapeutique. Elle permet de sélectionner les malades qui devront être opérés. Si une scintigraphie thyroïdienne à l'iode a été préalablement effectuée et si elle a révélé le caractère hyperfixant du nodule, l'intérêt de l'examen cytotologique est discuté. Néanmoins, on peut observer jusqu'à 5 % de cancers dans une telle situation. Les étalements des produits de ponction sur lames doivent comporter au moins six amas de 10 à 15 cellules.

Les résultats sont répartis en quatre groupes :

- **ininterprétable** : le matériel est insuffisant ou essentiellement sanglant ou liquidien (environ 15 à 20 % des ponctions). Dans ce groupe, on peut rencontrer jusqu'à 13% de cancers. La ponction doit donc être refaite :
- **bénin**: 60 à 70 % des cytologies rencontrées, avec des faux négatifs seulement dans 1% des cas dans les équipes entraînées:
- **malin**: 4 à 5 % des ponctions. Dans 70 à 80 % des cas, il s'agit de cancer papillaire de diagnostic aisé ;
- **douteux ou suspect** : 15 % des résultats cytologiques. Certaines images cellulaires ne permettent pas de distinguer lésion bénigne ou maligne sur la seule cytologie: la cytologie dite douteuse est représentée principalement soit par un aspect microvésiculaire (tumeurs

vésiculaires), soit par une grande richesse cellulaire, ou des atypies nucléaires ou bien encore une richesse en cellules oncocytaires. Dans ce groupe, on trouve jusqu'à 20% de cancers.

En définitive, la ponction cytologique est une méthode sensible (65 à 98 %), spécifique (90 %) et précise (95 % des cas), avec moins de 5 % de faux négatifs.

L'objectif est désormais d'augmenter la capacité de cet examen à distinguer tumeurs bénignes et malignes particulièrement lorsqu'il s'agit de lésions vésiculaires. Diverses méthodes diagnostiques ont été proposées, essentiellement par immunocytochimie, mais aucune ne permet d'assurer le diagnostic de malignité à 100 % :

- réduction du marquage cellulaire par les anti-thyroperoxydase (TPO) dans les tumeurs malignes
- augmentation de l'expression de l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire (proliferating cell nuclear antigen [PCNA])
- augmentation de l'expression de la galectine-3.

On ponctionne donc un contexte à risque et/ou un nodule à risque et on module l'indication en fonction de la taille

- **0 - 7 mm** : pas de ponction car échecs fréquents et faible morbi-mortalité des cancers
- **7 mm - 10 mm** : indications rares
- Recherche d'un primitif dans le cadre du bilan d'adénopathies suspectes et/ou de métastases
  - **10-15 mm**: EU-TIRADS 5 ou contexte à risque/nodule à risque
  - **15-20 mm**: EU TI RADS 4 et 5 ou contexte à risque/nodule à risque
  - **> 20 mm** : EU-TIRADS 3, 4, 5 afin de ne pas méconnaître un cancer pT2 dont le pronostic est nettement moins bon passé 2 cm.

**La cytoponction échoguidée** réalisée par un praticien entraîné et lue par un cytologiste entraîné peut montrer 6 types de résultats

<b>BETHESDA</b>	<b>SIGNIFICATION ( % indicatifs)</b>	<b>ATTITUDE RECOMMANDEE</b>
<b>1</b>	NON SIGNIFICATIVE (5-10 % de cancers)	Option 1 : Répéter la cytoponction Option 2: Microbiopsie Option 3: scintigraphie Reste B1 et froid : lobectomie diagnostique
<b>2</b>	BENIN (0,3 % de cancers)	Surveillance annuelle
<b>3</b>	LESION FOLLICULAIRE DE PRONOSTIC INDETERMINE (5-10 % de cancers)	Option 1 : Répéter la cytoponction Option 2: Microbiopsie Option 3: scintigraphie Reste B3 et froid: lobectomie diagnostique
<b>4</b>	NEOPLASME VESICULAIRE (15-30 % de cancers)	Option 1 : Microbiopsie Option 2: Scintigraphie Reste B4 et froid : lobectomie diagnostique
<b>5</b>	SUSPECT DE MALIGNITE (50-70 % de cancers)	Staging préopératoire Thyroïdectomie totale
<b>6</b>	MALIN (100 % de cancers)	Staging préopératoire Thyroïdectomie totale

# **Cancers thyroïdiens**



## 1. Epidémiologie :

Alors que les nodules thyroïdiens sont fréquents, les cancers différenciés de la thyroïde sont relativement rares, mais leurs incidences augmentent régulièrement depuis une trentaine d'années. L'incidence annuelle varie selon les pays entre 0.5 à 10 cas pour 100 000 habitants. En France, 3500 nouveaux cancers de la thyroïde sont découverts chaque année et sont responsables d'environ 300 décès, et environ 80 000 personnes sont surveillées pour ce cancer.

Plus de 80 % des cancers de la thyroïde dérivent des cellules folliculaires, dont 80 % environ sont d'histologie papillaire. Ils sont rares chez l'enfant et l'adolescent, et l'âge médian au diagnostic est de 45 à 50 ans. Ils sont 3 fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes.

Les microcancers de la thyroïde, d'un diamètre inférieur ou égal à 1 cm, sont mis en évidence chez 5 à 36 % des adultes à l'autopsie, mais sont rares chez l'enfant. L'augmentation apparente de leur incidence est attribuée à l'amélioration des techniques diagnostiques.

La seule cause connue est l'exposition aux radiations pendant l'enfance, qu'il s'agisse d'une irradiation externe ou d'une contamination interne. Parmi les tumeurs apparues chez les sujets irradiés, deux tiers sont des adénomes et un tiers des cancers, le plus souvent papillaires. L'incidence augmente à partir d'une dizaine d'années après l'exposition, avec un maximum vers 20 ans après celle-ci. Le risque est significatif à partir de 100 mSv, augmente avec la dose jusqu'à une dizaine de sieverts, puis diminue, ce est attribué à des phénomènes de mort cellulaire, Pour une dose donnée, le risque est maximal lorsque l'exposition a eu lieu pendant les premières années de vie, puis diminue avec l'âge lors de l'exposition et n'est plus significatif lorsque l'exposition est survenue au-delà de 15 à 20 ans.

L'apport alimentaire en iode ne modifie pas le risque global de cancer de la thyroïde, mais les cancers folliculaires sont plus fréquents en cas de carence en iode.

L'incidence du cancer papillaire est élevée en cas de polypose colique familiale et de maladie de Cowden. Environ 5 % des sujets atteints de cancer papillaire ont un apparenté atteint d'un cancer papillaire, ce qui suggère l'existence d'une prédisposition génétique chez certains patients.



## 2. Diagnostic :

### 2.1. Forme typique : le nodule thyroïdien

#### a. Circonstances de découverte et signes fonctionnels

Dans sa forme typique, il s'agit d'une tuméfaction cervicale antérieure, d'apparition récente répondant au nodule thyroïdien. Le diagnostic est souvent fortuit lors d'un palper cervical ou lors de la réalisation d'une échographie cervicale.

L'interrogatoire recherche les facteurs de risques de cancer de la thyroïde, l'âge du patient, l'existence de signes de compressions (œsophagienne, trachéale, récurrentielle, veineuse), le mode d'apparition et l'évolution du volume du nodule.

#### b. Examen clinique

L'examen clinique débute par l'inspection puis la palpation du cou en se plaçant derrière le patient, tête en extension.

Il faut apprécier le nombre, la taille et la consistance des nodules. On recherche la présence d'adénopathies jugulo-carotidiennes. Les arguments cliniques en faveur de l'origine cancéreuse du nodule sont présentés dans le tableau ci-dessous. Toutefois, aucun de ces éléments n'est spécifique.

L'examen général recherche des signes d'hyper- ou d'hypothyroïdie et d'éventuelles contre-indications à la chirurgie.

<b>Arguments en faveur de l'origine maligne d'un nodule</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Antécédents</b><ul style="list-style-type: none"><li>– Irradiation cervicale dans l'enfance</li><li>– Antécédents familiaux de cancer médullaire ou papillaire</li><li>– Âge &lt; 20 ou &gt; 60 ans</li><li>– Sexe masculin</li><li>– Taille du nodule &gt; 3 cm</li><li>– Polypose colique</li></ul></li><li>• <b>Caractéristiques du nodule</b><ul style="list-style-type: none"><li>– Augmentation de taille, notamment sous traitement</li></ul></li></ul>

freinateur de la TSH

- Consistance ferme ou dure, irrégulière
- Fixation aux tissus avoisinants
- Sensibilité

• **Autres**

- Adénopathies cervicales
- Dysphagie, voix rauque
- Diarrhée, flush

### c. Examens complémentaires

Les nodules thyroïdiens sont très fréquents ; seuls 5 à 10 % d'entre eux sont cancéreux. La difficulté va donc résider dans la sélection des patients à opérer. Aucun examen ne va apporter une certitude diagnostique mais parmi eux, la cytoponction apporte actuellement le plus d'informations.

Seul l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire permet un diagnostic de certitude.

• *Examen cytologique du produit de ponction à l'aiguille fine :*

La cytoponction, effectuée avec une aiguille fine, avec ou sans aspiration à la seringue, à raison de 3 ponctions par nodule, réalisée par un médecin expérimenté, interprétée par un cytologiste entraîné, est l'examen le plus fiable, avec une sensibilité et une spécificité proche de 95 %. Les prélèvements sont classés soit bénin, soit malin ou douteux.

Les facteurs limitants sont un pourcentage incompressible de prélèvements non contributifs (10 à 15 %) et la grande difficulté à poser le diagnostic de malignité pour les tumeurs vésiculaires différenciées. La ponction peut être guidée sous échographie.

• *Échographie thyroïdienne :*

Cet examen permet de déterminer avec précision la position du nodule au sein du corps thyroïde et ses dimensions. La nature liquidienne, solide ou mixte du nodule sera précisée de même que son iso-, hypo ou hyperéchogénicité par rapport au reste du parenchyme.

Les limites, nettes (halo clair) ou non du nodule doivent être évaluées. Enfin il est indispensable que les aires ganglionnaires soient explorées, permettant parfois la mise en évidence d'adénopathies non palpables. Cette exploration n'apporte cependant pas d'élément de certitude en faveur de la malignité. Toutefois les formations kystiques parfaitement délimitées par une capsule et totalement anéchogènes peuvent être considérées comme bénignes. Le nodule plein est plus suspect s'il est hypoéchogène et de contours irréguliers.

La présence d'adénomégalies de plus de 1 cm de diamètre est un élément qui doit inciter à faire pratiquer l'exérèse. Les microcalcifications ont été rapportées comme l'expression échographique des calcosphérites des cancers papillaires, mais cela n'a aucune valeur de certitude. L'écho-doppler permet d'individualiser les nodules peu vascularisés avec encorbellement vasculaire périphérique (apparemment bénin) des nodules richement vascularisés en leur sein considérés comme suspect.

L'échographie a une grande sensibilité pour détecter des nodules non palpables à côté de la formation tumorale cliniquement individualisée. Leur découverte a un intérêt pour la stratégie chirurgicale et la conduite thérapeutique s'il s'agit de lésions bénignes, appelant la mise en route d'un traitement freinateur.

#### • *La scintigraphie :*

Réalisée avec l'iode ou le Tc-99m, différencie les nodules froids ne fixant pas le traceur des nodules chauds. Pour tout nodule à TSH normale, la scintigraphie avec ce type de traceur ne présente plus grand intérêt. Sa spécificité est effectivement trop basse. Les nodules froids sont cancéreux dans 10 % des cas. Le caractère chaud ne permet pas d'exclure ce diagnostic (1 à 4 % de ces nodules seraient cancéreux).

D'autres traceurs sont en cours d'évaluation comme le thallium dont la spécificité pour la détection des nodules cancéreux serait proche de celle de la cytoponction. Cependant le coût élevé de ce marqueur radioactif ne permet pas son utilisation de première intention pour explorer un nodule thyroïdien.

#### • *La résonance magnétique nucléaire :*

A fait l'objet de travaux confirmant son intérêt pour l'analyse du tissu thyroïdien.

Cependant sa spécificité qui n'est pas absolue et son coût ne permettent pas de proposer systématiquement la réalisation de cet examen devant tout nodule thyroïdien.

Lorsque la suspicion de malignité est forte cet examen permet l'analyse des rapports de la tumeur avec les organes de voisinage sans nécessiter une injection iodée ce qui est le cas pour le scanner.

- **Biologiquement :**

L'augmentation de *la thyrocalcitonine* et de *l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)* est évocatrice de cancer médullaire.

Le dosage préopératoire de *la thyroglobuline* n'apporte aucun élément diagnostique.

Le dosage de la *TSH* renseigne uniquement sur le caractère fonctionnel de la thyroïde.

- **L'examen extemporané**

Constitue un temps essentiel de la démarche diagnostique en orientant le geste chirurgical vers une attitude conservatrice ou radicale (thyroïdectomie totale) en cas de cancer confirmé. Il doit être toujours pratiqué même si la cytoponction affirme le caractère malin.

## **2.2. Formes cliniques**

- **Cancer révélé par une adénopathie cervicale isolée**

Les principales voies de drainage sont les chaînes pré- et latéro-trachéales, la partie basse de la chaîne jugulo-carotidienne, la chaîne cervico-transverse superficielle, au niveau sus-claviculaire ainsi qu'au niveau sous-digastrique pour la partie haute du lobe. La palpation thyroïdienne peut être normale, la ponction de l'adénopathie permet souvent le diagnostic. Il s'agit très fréquemment de cancers papillaires.

- **Cancer sur goitre multinodulaire**

La présence de multiples nodules accroît le risque de cancer. Tout nodule dont le volume augmente doit être considéré comme suspect. La cytoponction risque de méconnaître le nodule cancéreux car il paraît impossible de tous les atteindre.

- **Formes révélées par une métastase**

Toute tumeur, apparemment secondaire peut révéler un cancer de la thyroïde. Cependant, les sites métastatiques révélateurs les plus souvent rencontrés sont par ordre de fréquence, le poumon, l'os, le cerveau et très rarement le foie pour les tumeurs épithéliales différenciées. La palpation cervicale associée à une échographie doit faire partie du bilan demandé pour rechercher la tumeur primitive. Si un accès biopsique ou chirurgical est

possible, l'examen anatomo-pathologique et l'immunohistochimie à l'aide d'anticorps anti-thyroglobuline ou anti-calcitonine assureront le diagnostic.

- **Formes évoluées**

Il s'agit de formes histologiquement non différenciées, qui peuvent se présenter sous la forme d'une tuméfaction cervicale mal limitée, fixée aux structures de voisinage, déformant le cou. Révélées par des signes de compressions, la radiographie cervicale recherche une déviation trachéale, l'ingestion de baryte permet de mettre en évidence une compression oesophagienne extrinsèque. Les métastases osseuses et pulmonaires sont souvent présentes d'emblée.

- **Cancer de l'enfant**

Exceptionnel, il s'agit d'un cancer papillaire après irradiation (Tchernobyl) ou de cancer médullaire de la thyroïde dans le cadre des tumeurs endocrines multiples de type 2 (NEM2).

- **Cancer du sujet âgé**

L'âge au diagnostic est un facteur pronostique essentiel de la survie avec une diminution de la survie lorsque le diagnostic de cancer thyroïdien est porté après 45 ans. Les études retrouvent, de manière significative chez les sujets âgés (plus de 60 ans), un stade plus avancé au moment du diagnostic, une augmentation du pourcentage de CP peu différenciés, une augmentation du nombre des hommes atteints, une atteinte métastatique plus fréquente, fixant moins le radio-iodé, une augmentation de la fréquence des récurrences et une survie diminuée.

- **Forme histologique**

⇒ ***Le cancer médullaire de la thyroïde***

Cancer sporadique et cas index familial, est révélé par un nodule thyroïdien avec fréquemment des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic. Les métastases à distance sont présentes dans 25 % des cas. On suspecte un cancer médullaire de la thyroïde devant la localisation du nodule au niveau de la jonction tiers supérieur/tiers moyen du lobe thyroïdien, son caractère sensible ou douloureux à la palpation douce, sur l'existence d'une diarrhée motrice ou de flush, sur des antécédents familiaux de tumeurs thyroïdiennes, de phéochromocytome. Le diagnostic est confirmé par le dosage de la thyrocalcitonine.

⇒ ***Les tumeurs endocrines multiples de type 2 (NEM2)***

Correspondent à une maladie génétique à transmission autosomique dominante, caractérisée en fonction du sous-type clinique pour un cancer médullaire de la thyroïde souvent révélateur, un phéochromocytome et (ou) une hyperparathyroïdie.

L'anomalie génétique responsable des formes familiales est connue : il existe une mutation somatique du gène RET .Plusieurs types de mutations sont décrites permettant de réaliser un dépistage génétique lorsque le cas index est porteur d'une mutation. En l'absence de mutation, le dépistage repose sur la réalisation d'un test à la pentagastrine (0,5 mg/kg de poids corporel).

Ce test, parfois responsable de manifestations générales désagréables, est contre-indiqué chez la femme enceinte, l'asthmatique, le coronarien, l'hypertendu sévère. La réponse normale est un pic inférieur à 30 pg/mL. Une réponse supérieure à 100 pg/mL est très suspecte. Une réponse intermédiaire nécessite une surveillance régulière.

#### 2.4. Diagnostic différentiel

C'est celui d'un nodule thyroïdien.

- **Kyste thyroïdien**

Anéchogène en échographie, la ponction ramène un liquide citrin et affaisse complètement le nodule.

- **Adénome colloïde**

C'est la cause la plus fréquente de nodules. Il peut poser des problèmes de diagnostic différentiel difficile avec un cancer vésiculaire différencié.

- **Nodules des thyroïdites auto-immunes**

Le contexte clinique et biologique (positivité des anticorps antipéroxydase) est évocateur, toutefois certains de ces nodules peuvent être cancéreux.

## 1. Classification anatomopathologique des cancers thyroïdiens

Le Tableau ci-dessous résume la classification générale des tumeurs malignes de la thyroïde.

On distingue :

### Classification générale des tumeurs malignes de la thyroïde.

#### Tumeurs malignes primitives épithéliales

##### – *Carcinome papillaire*

- variantes : vésiculaire, macrovésiculaire, cellules hautes, oncocytaire, à cellules claires, pseudowarthin, sclérosant diffus, à cellules cylindriques, forme solide, forme cribriforme

- autres variantes : à contingent insulaire, à composante épidermoïde et mucoépidermoïde, à cellules géantes et fusiformes, associé à un carcinome médullaire

##### – *Carcinome vésiculaire*

- à invasion minimale, invasif, à cellules oxyphiles, à cellules claires

##### – *Carcinome peu différencié*

- variantes : de novo, avec carcinome papillaire, avec carcinome vésiculaire

##### – *Carcinome indifférencié*

##### – *Carcinome médullaire (à cellules C)*

#### Tumeurs malignes primitives non épithéliales

##### – *Lymphomes malins*

– *Tumeurs diverses* : carcinome mucoépidermoïde, mucineux, mucoépidermoïde sclérosant, avec éosinophilie, tumeurs thymiques ou des dérivés des poches branchiales, tumeur de Settle, Castle, tératomes primitifs thyroïdiens, angiosarcome, tumeurs des nerfs périphériques, histiocytose X, maladie de Dorfman-Rosai, tumeurs fibreuses solitaires

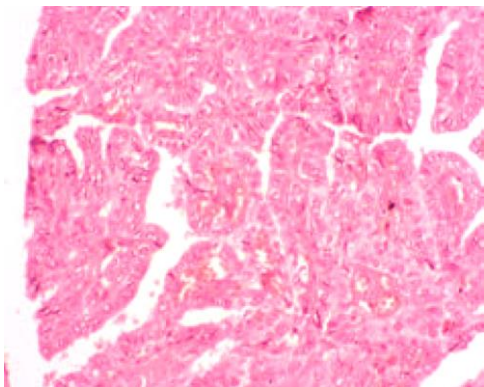
##### – *Métastases*

### 3.1. Tumeurs malignes épithéliales

#### 3.1.1. *Carcinome papillaire*

Le CP est une tumeur maligne épithéliale, manifestement de souche vésiculaire, typiquement constituée de formations papillaires et vésiculaires et comportant des modifications nucléaires caractéristiques : les noyaux sont caractéristiques quelle que soit l'architecture de la tumeur. Ils ont des contours sinueux, un aspect irrégulier, des bords qui ne sont pas ronds.

Ces noyaux apparaissent fendus en « grains de café », et s'empilent en « tuiles de toit ». Souvent vitreux en leur centre, ils sont dits en « verre dépoli » (Fig. 1). Certains, moins caractéristiques, peuvent présenter une inclusion ronde correspondant à une invagination cytoplasmique intranucléaire. Il existe de nombreuses variantes de ces noyaux et cela pose des difficultés diagnostiques quand ces modifications nucléaires sont rencontrées dans des lésions d'architecture purement vésiculaires de « tumeur différenciée de potentiel de malignité incertain (noyau en verre dépoli) ». Il est habituellement invasif, sans encapsulation circonférentielle, comportant un stroma fibreux souvent abondant. La présence de petites calcifications feuilletées stromales (psammomes ou calcosphérites) est inconstante.



**Figure 1.** *Carcinome papillaire : aspect des formes usuelles d'architecture papillaire. L'architecture est papillaire. La papille est centrée par un axe conjonctivovasculaire tapissé d'une bordure épithéliale qui apparaît claire. Les cellules possèdent des noyaux souvent fendus, en « grains de café », chevauchés, de forme allongée, avec un aspect vitreux.*

La tumeur possède un fort tropisme pour les lymphatiques.

Les invasions vasculaires sanguines sont très inconstantes.

Une série de variantes sont individualisées. Elles sont répertoriées dans le Tableau 1. Nous insisterons sur certaines d'entre elles :

- **Carcinome papillaire à forme macrovésiculaire**

Cette variante de la forme vésiculaire du CP est de diagnostic difficile dans sa forme encapsulée puisqu'elle ressemble à un adénome colloïde qui aurait des noyaux particuliers.

- **Carcinome papillaire à cellules hautes**



Caractérisés par des cellules deux fois plus hautes que larges, ces cancers représenteraient près de 10 % des CP et sont de pronostic moins favorable. Le cytoplasme cellulaire est rose pâle un peu dépoli et contient, en microscopie électronique, des nombreuses mitochondries.

- **Carcinome papillaire sclérosant diffus (sans rapport avec le papillaire sclérosant occulte)**

L'extension du carcinome papillaire sclérosant diffus (CPSD) s'étend à tout un lobe thyroïdien ou plus, avec des métastases ganglionnaires fréquentes d'emblée ainsi que des anticorps antithyroïdiens circulants qui le font prendre, à tort, pour une thyroïdite de type Hashimoto. Les métastases pulmonaires d'emblée ne sont pas rares. La présence d'une réaction fibreuse et lymphocytaire le long de la tumeur est caractéristique de même que les foyers de métaplasie malpighienne et l'existence de nombreux psammomes. Survenant fréquemment chez les sujets jeunes, le CPSD représenterait environ 9 % des CP de l'enfant toutes formes confondues.

- **Carcinome papillaire à forme purement vésiculaire**

La tumeur n'est composée que de vésicules. Elle peut être très adénomorphe, surtout si elle est encapsulée, mais les noyaux sont ceux des CP. Son comportement est celui d'un CP. Dans les formes encapsulées, le diagnostic peut être difficile avec certains cancers vésiculaires ou certains adénomes vésiculaires.

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

Les CP de l'enfant décrits chez de jeunes enfants, peuvent se présenter comme des tumeurs solides disposées en îlots pleins ou cribriformes. Ils sont pris parfois, à tort, pour des carcinomes peu différenciés.

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

Le carcinome insulaire est rarement pur et est de pronostic défavorable. Il est souvent associé à des foyers de CP dans 25 à 60 % des cas ou des foyers de CV dans 25 à 68 % des cas.

Les aspects insulaires ne sont dominants que dans 40 à 81 % des cas publiés.

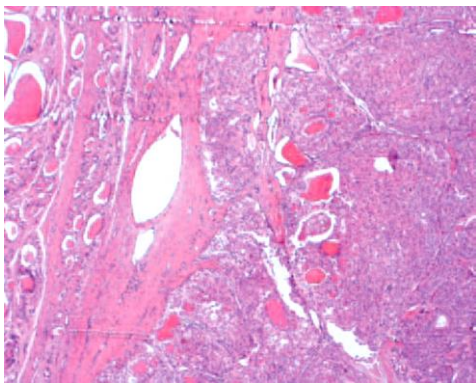
- **Carcinomes papillaires à cellules oxyphiles**

Il s'agit d'une entité rare devant faire éliminer un adénome à cellules oxyphiles présentant des macropapilles et de fausses calcosphérites par condensation de la colloïde. Le diagnostic peut être difficile avec certains carcinomes papillaires à cellules hautes.

### 1.1.2. Carcinome vésiculaire

Défini comme une « tumeur maligne épithéliale, à l'évidence de souche vésiculaire ne possédant pas les caractéristiques diagnostiques des CP », ce cancer peut ressembler à de la thyroïde normale. Les architectures sont souvent polymorphes, les anomalies cytologiques variables, les mitoses présentes ou absentes. Il n'existe aucun critère cellulaire ou architectural qui, à lui seul, permette d'en affirmer la malignité. Seule la présence d'une invasion capsulaire et/ou vasculaire est synonyme de malignité.

Il faut distinguer deux groupes de pronostic différent : les CV dits à « invasion minime » (encapsulés), les CV manifestement invasifs (Fig. 2) :



**Figure 2.** Carcinome vésiculaire invasif. Ce carcinome particulièrement adénomorphe est constitué d'une série de nodules jointifs qui envahissent le tissu thyroïdien.

**\*\* le CV à invasion minime (encapsulé)** peut ressembler à un adénome vésiculaire. Il s'en distingue par la présence d'invasion capsulaire et/ou vasculaire manifestes. La reproductibilité du diagnostic de CV est mauvaise. Si les images d'invasions sont douteuses, la lésion est classée en adénome atypique surtout si elle mesure moins de 3,5 cm. À l'heure actuelle, il est conseillé d'identifier ces lésions comme des tumeurs vésiculaires de potentiel de malignité indéterminé ;

**\*\* le CV manifestement invasif** : la malignité ne fait aucun doute. La tumeur parfois partiellement encapsulée est en général très extensive dans le tissu thyroïdien adjacent. Les invasions vasculaires sont multiples.

Il existe différentes variantes de cancer vésiculaire :

- **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).

Seules les invasions capsulaires et/ou vasculaires objectivent la malignité. Il existe des formes à invasion minime et des formes invasives.

- **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.

### *1.1.3. Cancers peu différenciés*

Ce groupe tumoral rare représenterait 1,2 % des CP et 4,4 % des CV. La difficulté du diagnostic de carcinome thyroïdien peu différencié réside dans *le polymorphisme de ses formes* et dans *son association fréquente à un contingent plus différencié de type CV ou CP*. Le groupe des carcinomes peu différenciés est un large spectre lésionnel qui regroupe aussi bien des carcinomes papillaires à cellules hautes ou cylindriques que des carcinomes papillaires à forme trabéculaire ou massive et, sur le versant des carcinomes vésiculaires, les carcinomes insulaires et certaines formes solides de carcinomes vésiculaires.

*Le carcinome insulaire* est caractérisé par une architecture en « ilots » faits de rosettes, voire de petites vésicules avec ou sans colloïde. Les cellules qui le constituent sont plus petites et monotones que celles des autres carcinomes peu différenciés ou différenciés.

### *1.1.4. Cancer anaplasique*

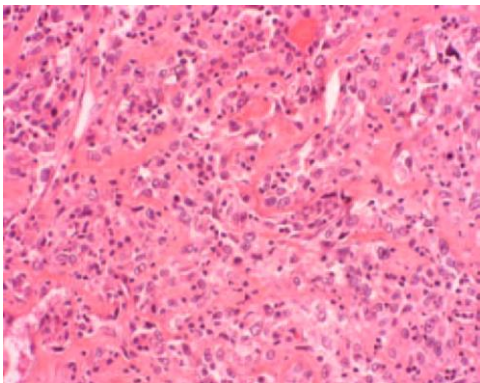
Le cancer anaplasique est un cancer extrêmement agressif. Il peut être partiellement ou totalement indifférencié, mais il doit comporter une différenciation épithéliale qui parfois n'est mise en évidence que par les techniques immunohistochimiques ou ultrastructurales. Il a été également appelé carcinome pléiomorphe, carcinome sarcomatoïde, carcinome métaplasique et carcinosarcome.

Ces tumeurs sont, habituellement, 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. Leur consistance est variable selon l'importance des foyers de nécrose et d'hémorragie et de la présence éventuelle de foyers de métaplasie osseuse ou cartilagineuse. Typiquement, la tumeur est constituée en proportion variée de

cellules fusiformes, de cellules polygonales et de cellules géantes (Fig. 3). Ces trois aspects comportent une activité mitotique élevée, des foyers de nécrose étendue et sont massivement invasifs, s'étendant dans le tissu adipeux et le tissu musculaire squelettique avec parfois atteinte du revêtement cutané. Les atypies cytologiques sont marquées. La tumeur est généralement richement vascularisée.

Le stroma peut être inflammatoire ou myxoïde. Les emboles carcinomateux sont habituels. Il peut s'y associer des secteurs à inflexion épidermoïde, des cellules géantes d'allure ostéoclastique dans environ 10 % des cas ou des foyers d'aspect sarcomateux tels que fibrosarcome, histiocytofibrosarcome, ostéosarcome, chondrosarcome, dans moins de 5 % des cas pour ces deux derniers (Rosai), léiomyosarcome, rhabdomyosarcome, hémangiopéricytome malin et hémangioendothéliome malin. Si les fragments tumoraux confiés au pathologiste sont suffisants, il pourra être observé la coexistence de secteurs totalement indifférenciés avec des secteurs différenciés de type papillaire et/ou vésiculaire.

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



**Figure 3.** Carcinome anaplasique. La prolifération tumorale a perdu toute architecture pour être remplacée par des cellules non cohésives très monstrueuses. Le stroma est riche en polynucléaires, ce qui est habituel dans ce type de cancer.

#### **1.1.5. Carcinome médullaire (à cellules C)**

Il se développe à partir des **cellules C** parafolliculaires et représente 5 à 8 % des cancers de la thyroïde. On décrit la forme sporadique survenant à tout âge et la forme familiale qui représente 20 à 30 % des cancers médullaires de la thyroïde.

**Macroscopiquement** il se présente comme une tumeur de taille variable, souvent localisée à la jonction des tiers supérieur et moyen des lobes thyroïdiens. Bien limitée, elle peut parfois présenter un aspect infiltrant et envahir les tissus adjacents.

**Microscopiquement** la forme typique représente 80 % des lésions. Les cellules sont rondes ou polyédriques. Les mitoses sont rares. Certains noyaux présentent une inclusion cytoplasmique intranucléaire. Les granules neurosécrétoires sont mis en évidence en microscopie optique ou par l'existence d'un immunomarquage positif pour la chromogranine. Le stroma tumoral, parfois émaillé de calcosphérites est fait d'un mélange de substance hyaline et amyloïde. Il existe une immunoréactivité pour la calcitonine.

Il existe des variantes intéressantes soit l'aspect des cellules qui peuvent être oxyphiles ou géantes, soit le matériel sécrétoire qui peut être du mucus ou de la mélanine. Dans les formes très indifférenciées, c'est la positivité de l'immunomarquage pour la calcitonine ou l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) qui permet le diagnostic.

## **1.2. Tumeurs malignes non épithéliales**

### **3.2.1. Lymphome**

Il convient de distinguer les lymphomes primitifs thyroïdiens des infiltrations lymphomateuses ou leucémiques qui s'intègrent dans le cadre d'une maladie générale. Le lymphome primitif de la thyroïde est une tumeur maligne constituée de cellules lymphoïdes envahissant la thyroïde lorsque ce siège est prédominant ou exclusif. Les lymphomes représentent environ 1 à 8 % de toutes les tumeurs malignes thyroïdiennes et 2,5 à 7 % des lymphomes extraganglionnaires. Le diagnostic et le traitement sont traités en fin d'article

### **1.2.2. Métastases intrathyroïdiennes**

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. La ponction cytologique peut permettre le diagnostic.

Cependant, la chirurgie est souvent effectuée. Le diagnostic peut être difficile. L'examen immunohistochimique aide au diagnostic : négativité du marquage avec les anticorps

antithyroglobuline et anticalcitonine. La survenue d'une métastase intrathyroïdienne est de pronostic défavorable.

### *3.2.3. Tumeurs rares*

Les fibrosarcomes primitifs de la thyroïde, les angiosarcomes et tératomes de la thyroïde sont très rares.

## **2. Traitement des cancers thyroïdiens différenciés**

### **5.1. Traitement chirurgical**

Effectuée par un chirurgien expérimenté afin d'en limiter les risques, la chirurgie thyroïdienne comprend un acte sur la thyroïde généralement associé à un acte sur les aires ganglionnaires.

L'étendue de la chirurgie varie selon les données des examens préopératoires (adénopathies à l'échographie, nodules bilatéraux), les résultats de l'examen extemporané et les constatations peropératoires macroscopiques (extension locorégionale).

La thyroïdectomie totale ou quasi totale est un facteur de pronostic favorable.

L'énucléation et la lobectomie partielle sont abandonnées (risque de récurrence locale et diminution significative de la survie).

#### ■ *Lobo-isthmectomie*

La lobectomie ou lobo-isthmectomie avec examen extemporané constitue la prise en charge chirurgicale minimale initiale quand il n'existe pas d'atteinte nodulaire controlatérale.

La voie d'abord est une cervicotomie basse horizontale, légèrement arciforme. La loge thyroïdienne est abordée par la ligne médiane.

La lobectomie thyroïdienne comprend une ligature du pédicule supérieur au ras de la thyroïde, préservant la branche externe du nerf laryngé supérieur et la parathyroïde supérieure et sa vascularisation. On se porte ensuite à la face externe du lobe et à son pôle inférieur où est repéré le nerf récurrent qui a un trajet constant à gauche, dans l'angle trachéo-oesophagien ; à droite, son trajet est plus externe et, dans 1 % des cas environ, il a un trajet non récurrent, venant directement du nerf vague, sans faire sa boucle sous les vaisseaux sous-claviers. Le nerf récurrent doit être impérativement reconnu et suivi sur tout son trajet cervical. Sa manipulation doit être douce et doit éviter tout risque de dévascularisation. Il ne doit être

sectionné que dans un seul cas, lorsqu'il est envahi par le cancer lui-même avec dysphonie et paralysie de la corde vocale homolatérale en préopératoire.

### ■ *Geste sur le lobe thyroïdien controlatéral*

Si l'examen extemporané conclut à la malignité, la plupart des auteurs proposent une totalisation de la thyroïdectomie dans tous les cas emportant tout le tissu thyroïdien macroscopiquement visible (thyroïdectomie totale) ou ne laissant persister qu'un très petit moignon parenchymateux postérieur, de 2 à 3 g, au contact du nerf récurrent et des parathyroïdes (thyroïdectomie quasi totale).

D'autres n'élargissent l'exérèse à l'autre lobe que chez les sujets à haut risque (< 16 ou > 40 ans) ou dans les tumeurs plus volumineuses (> 1,5 cm).

### ■ *Thyroïdectomie totale ou quasi totale d'emblée*

***La thyroïdectomie totale ou quasi totale d'emblée est effectuée dans trois situations :***

- ⇒ lorsque l'examen extemporané est en faveur de la malignité, le geste chirurgical est donc complété dans le même temps opératoire ;
- ⇒ lorsque le patient est opéré pour un goitre multinodulaire dont la bilatéralité des nodules impose d'emblée ce geste ;
- ⇒ lorsqu'il s'agit d'un cancer médullaire (thyrocalcitonine plasmatique élevée).

Quand la cytoponction du nodule en préopératoire est en faveur de la malignité, il est encore de règle de ne pas réaliser d'emblée une thyroïdectomie totale et de se fier au résultat de l'examen extemporané pour totaliser chirurgicalement dans le même temps opératoire. Cependant, les performances de l'examen extemporané sont médiocres dans les lésions folliculaires douteuses et seul l'examen histologique après inclusion tranche, obligeant à une réintervention.

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

- ✓ une faible morbidité dans des mains expertes ;
- ✓ un plus faible taux de récurrences locales ;
- ✓ une meilleure survie démontrée pour les cancers de taille supérieure à 1,5 cm ; une fréquence de la multifocalité des cancers (20 à 80 %), ces foyers souvent microscopiques

sont ainsi éradiqués par ce geste, la thyroïdectomie totale diminuant alors le risque de récurrence d'un facteur 4 par rapport à une lobectomie ;

- ✓ la totalisation par le radio-iode possible et facilement obtenue permettant une scintigraphie sur dose thérapeutique ;
- ✓ un suivi fiable grâce au dosage de la thyroglobuline plus sensible quand la thyroïdectomie a été totale, facilitant le diagnostic de récurrence ou de métastase au cours du suivi.

En résumé, la lobectomie simple peut être tolérée chez des patients à faible risque (cancer < 1 cm unifocal, bien limité sans métastase ganglionnaire) et pouvant bénéficier d'une surveillance échographique rigoureuse. La thyroïdectomie totale ou quasi totale est recommandée pour les cancers supérieurs ou égaux à 1 cm ou les microcancers avec multifocalité et/ou métastases ganglionnaires et/ou atteinte extracapsulaire thyroïdienne.

### ■ *Chirurgie ganglionnaire*

L'indication de l'exérèse ganglionnaire et son étendue sont sujettes à polémiques. Lorsqu'un curage jugulocarotidien est réalisé, il doit être conservateur, c'est-à-dire respecter la veine jugulaire interne, le nerf pneumogastrique, le nerf spinal et le muscle sterno-cléido-mastoïdien. Dans la majorité des cas, il peut se faire par la cervicotomie horizontale pratiquée pour réséquer la thyroïde. Il est exceptionnel d'être obligé d'étendre l'incision vers le haut en direction de la mastoïde. Cela ne doit être fait que lorsqu'il existe des adénopathies manifestement tumorales en sous-angulomaxillaire.

Certains proposent un curage central systématique en partant du principe que les ganglions récurrentiels et prétrachéaux sont les premiers envahis. Ils y associent un curage homolatéral des ganglions sus-claviculaires et de la partie basse de la chaîne jugulocarotidienne.

#### ***Les arguments de ces équipes sont :***

- la fréquence de l'envahissement ganglionnaire (35 à 65 % des cancers papillaires) ;
- la difficulté de détecter des métastases ganglionnaires dans le compartiment central ;
- la difficulté à réopérer ce compartiment si cela s'avère nécessaire.

Cependant, plusieurs éléments militent en faveur d'un curage moins systématique et surtout moins étendu. Le premier est que les premiers ganglions envahis sont plus probablement les ganglions prétrachéaux et ceux de la chaîne jugulocarotidienne.



Il n'est donc peut-être pas utile d'effectuer un curage systématique des ganglions latérotrachéaux qui augmente la morbidité par atteinte récurrentielle et parathyroïdienne. On peut se contenter, à ce niveau, de l'ablation des ganglions macroscopiquement métastatiques en s'aidant éventuellement d'un examen extemporané qui n'est réalisable que si le ganglion mesure au moins 1 cm. Par ailleurs, une étude japonaise a montré que les ganglions étaient macroscopiquement ou microscopiquement envahis en nombre égal dans les cancers papillaires. Il paraît donc probable que de nombreux ganglions microenvahis sont laissés en place sans que l'on puisse en démontrer la signification pronostique, et qu'un curage extensif sur des ganglions macroscopiquement sains n'est pas utile en termes de pronostic. Il semble essentiel, en revanche, de pratiquer un pick-up ganglionnaire jugulocarotidien lorsque ces ganglions ne sont pas manifestement métastatiques afin de préciser l'extension du cancer.

### ■ *Réinterventions*

Dans le cas où une thyroïdectomie partielle aurait été pratiquée avec découverte à l'examen histologique définitif d'un CP ou vésiculaire, il faut discuter une éventuelle réintervention pour totaliser chirurgicalement cette thyroïdectomie au mieux dans la semaine qui suit la première chirurgie car, au-delà, la fibrose postopératoire est responsable d'adhérences dont la dissection difficile risque d'augmenter la morbidité. Si le résultat histologique n'est pas obtenu dans ces délais, mieux vaut attendre 2 à 3 mois pour réintervenir car il n'y a pas d'urgence.

Il est des cas où cette réintervention pour totalisation ne se discute pas. Il s'agit des patients ayant eu une simple isthmectomie ou une lobo-isthmectomie au sein de laquelle a été mis en évidence un cancer différencié de plus de 1,5 cm de diamètre, au moins bifocal, avec des signes histologiques de pronostic défavorable (cancers folliculaires peu différenciés, à cellules de Hürthle ou insulaires, cancers papillaires dans leur variété sclérosante diffuse, à cellules hautes ou cylindriques), ou encore si des métastases ganglionnaires périumorales ont été retrouvées sur la pièce opératoire.

Très fréquemment, dans les cas de thyroïdectomies subtotaales pour goitres bénins, euthyroïdiens ou non, lorsque la taille du moignon parenchymateux laissé en place est suffisamment petite pour autoriser une totalisation isotopique si celle-ci a été indiquée (la taille du moignon ne doit pas excéder 5 g), il ne faut pas proposer de totalisation chirurgicale.

Reste le problème des isthmectomies et des lobo-isthmectomies au sein desquelles a été mis en évidence un microcarcinome. Les microcancers de type papillaire, sans sous-type histologique péjoratif, où la tumeur est unique, bien encapsulée, sans invasion vasculaire ni effraction capsulaire, ne doivent pas être réopérés. Les autres devraient bénéficier d'une totalisation chirurgicale de la thyroïdectomie car le risque de récurrence locorégionale est accru. Il faut y associer un pick-up ganglionnaire prétrachéal et, à la partie basse, des chaînes jugulocarotidiennes, ou un curage centré sur les adénopathies manifestement métastatiques, d'autant plus que la fréquence des métastases ganglionnaires dans les microcarcinomes papillaires est élevée, de 32 à 43 %. La morbidité d'une telle réintervention est négligeable, elle va par ailleurs permettre un éventuel complément par le radio-iodé si celui-ci est justifié et va simplifier la surveillance.

### ■ *Complications de la chirurgie*

En peropératoire, les accidents sont exceptionnels et habituellement facilement reconnus (plaies de la trachée ou de l'oesophage). En postopératoire immédiat peut survenir un hématome cervical compressif imposant une évacuation de l'hématome sous anesthésie générale. La surveillance d'un opéré doit être rigoureuse dans les premières 24 heures.

***Deux complications dominent les suites opératoires des thyroïdectomies pour cancer :*** les paralysies récurrentielles et les hypoparathyroïdies compliquant environ 3 à 5 % des thyroïdectomies totales pour cancer.

La survenue de ces complications est directement corrélée à l'étendue de la thyroïdectomie et du curage ganglionnaire et à l'expérience du chirurgien.

#### **a) Paralysies récurrentielles**

Si l'on supprime les paralysies secondaires au sacrifice d'un récurrent envahi par la tumeur, les paralysies récurrentielles surviennent dans moins de 3 % des cas, seules la moitié d'entre elles étant définitives.

Une atteinte du nerf récurrent ou nerf laryngé inférieur est responsable d'une dysphonie d'intensité variable, avec typiquement une voix bitonale, une dyspnée laryngée à l'effort et parfois des fausses routes à l'ingestion des aliments, en particulier liquides. Elle peut être plus rarement totalement asymptomatique, justifiant la réalisation systématique d'un examen des cordes vocales avant toute réintervention en chirurgie thyroïdienne que ce soit pour une totalisation chirurgicale de la thyroïdectomie ou pour l'exérèse d'une récurrence locale surtout

lorsqu'elle est située dans le compartiment central, c'est-à-dire en prétrachéal et latérotrachéal. En cas de survenue d'une paralysie d'une corde vocale alors que préexistait une paralysie récurrentielle controlatérale asymptomatique et non diagnostiquée, on aboutit à une paralysie des deux cordes vocales de pronostic fonctionnel défavorable et pouvant nécessiter en urgence une cordotomie postérieure, voire une trachéotomie pour insuffisance respiratoire aiguë.

Enfin, toute parathyroïde réséquée en même temps que la thyroïde ou dévascularisée au cours de la dissection doit être fragmentée et réimplantée dans le muscle sternocléido- mastoïdien.

### **b) Hypoparathyroïdies**

Les hypoparathyroïdies ne peuvent survenir que si l'exérèse thyroïdienne a été bilatérale. Si les hypocalcémies (définies par une calcémie inférieure à 2 mmol l<sup>-1</sup> symptomatique) sont relativement fréquentes, leur caractère définitif, qui se juge 3 mois après l'intervention par la nécessité de prendre plus de 1 g j<sup>-1</sup> de calcium per os et/ou des dérivés hydroxylés de la vitamine D (comme l'alfacalcidol), est beaucoup plus rare, de l'ordre de 3 à 7 %. Ce risque a pu justifier, chez certains, une restriction importante des indications de thyroïdectomies totales ou quasi totales.

## **5.2. Traitement hormonal**

Les objectifs du traitement frénateur hormonal thyroïdien sont :

- ✓ d'assurer la substitution hormonale après thyroïdectomie ;
- ✓ de supprimer toute stimulation éventuelle de cellules tumorales résiduelles en abaissant le taux de TSH.

Il repose sur la prise de **L-thyroxine (LT4)** : environ 150 µm par jour. Le traitement frénateur est débuté dès le lendemain de la chirurgie.

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

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

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

### **5.3. Traitement par l'iode radioactif**

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

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

*Ce traitement a trois intérêts majeurs :*

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

## **6. Facteurs pronostiques et survie**

Malgré un pronostic globalement excellent, certains patients vont présenter une évolution défavorable et décéderont de leur cancer thyroïdien. De nombreuses études comportant une analyse multivariée ont défini des facteurs pronostiques de récurrence ou de survie à partir de l'analyse de cohortes de patients, permettant de classer un patient donné dans un sous-groupe à haut ou à bas risque d'évolution défavorable. On distingue :

- ⇒ les facteurs pronostiques liés aux caractéristiques des patients comme le sexe ou l'âge ;
- ⇒ ceux liés à la tumeur initiale comme la taille et le type histologique ;
- ⇒ ceux liés au traitement initial.

### **a. Caractéristiques du patient**

#### **○ Âge au diagnostic**

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

#### **○ Sex-ratio**

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

#### **○ Antécédent familial de cancer thyroïdien**

#### **○ Taille de la tumeur**

L'augmentation de la taille de la tumeur est associée à une augmentation des récurrences et à une diminution de la survie. Les microcancers ont une survie excellente.

#### **○ Type histologique**

Globalement, les CP ont un pronostic plus favorable que les CV. Certaines variantes sont de pronostic péjoratif (formes à cellules hautes, cylindriques ou sclérosantes diffuses des CP, CV invasif, insulaire). Un âge avancé et une taille importante de tumeur, ainsi qu'un caractère peu différencié sont de pronostic défavorable.

#### **○ Multifocalité**

Elle est fréquente pour les CP, souvent bilatérale, plus rare dans le cas du CV. Elle apparaît dans certaines études comme un facteur pronostique de récurrence locale et ou ganglionnaire, de métastase à distance et de mortalité mais pas dans d'autres.

### ○ **Invasion vasculaire**

Une diminution significative de la survie a été mise en évidence dans le cadre du CV en cas d'invasion vasculaire massive comparée à une invasion vasculaire minime.

### ○ **Envahissement extrathyroïdien**

Il est observé dans 8 à 32 % des CP et dans 3 à 5 % des CV (CV invasifs et/ou peu différenciés). Il est associé à une augmentation significative du taux de récurrence, de métastase à distance et de mortalité. La nouvelle classification TNM distingue trois degrés d'extension extrathyroïdienne qui ont différents impacts pronostiques (Tableau 2).

### ○ **Métastases ganglionnaires**

La présence de métastases ganglionnaires cervicales (35 à 65 % des CP et 15 à 20 % des CV) est significativement associée à une augmentation des récurrences locales. En revanche, l'impact de la présence de ces métastases ganglionnaires sur la survie n'est pas clairement démontré sauf dans certaines études dans lesquelles les adénopathies sont volumineuses ou médiastinales ou bien chez le sujet âgé. [Cependant quand la récurrence est présente, la survie après récurrence est nettement moins bonne.

### ○ **Métastases à distance**

Leur présence au moment du diagnostic initial est un facteur de pronostic défavorable quel que soit le type histologique. Elles sont présentes initialement dans 1 à 3 % des cancers papillaires et dans 7 à 15 % des cancers vésiculaires. Elles sont significativement associées à une diminution de la survie. Certaines études montrent que le pronostic des métastases osseuses est moins favorable que celui des métastases pulmonaires mais d'autres montrent que lorsque la taille des métastases est prise en compte, la différence de survie entre les deux n'est plus significative.

Après le diagnostic de métastases, les facteurs de pronostic favorable, obtenus par analyse multivariée dans différentes études, sont résumés dans le Tableau 3.

**Tableau 2 :** Nouvelle classification TNM.

Tumeur primitive		
	1992	2002
T0	Pas de tumeur primitive	Pas de tumeur primitive
T1	Tumeur ≤ 1 cm limitée à la thyroïde	≤ 2cm limitée à la thyroïde
T2	Tumeur > 1 ≤ 4 cm limitée à la thyroïde	Tumeur > 2 ≤ 4 cm limitée à la thyroïde
T3	Tumeur > 4 cm limitée à la thyroïde	Tumeur > 4 cm limitée à la thyroïde ou extension à la capsule thyroïdienne et/ou microscopique au tissu cellulaire
T4	Toute tumeur dépassant la capsule	T4a tumeur dépassant la capsule vers le tissu mou sous-cutané, le larynx, la trachée, l'œsophage ou le nerf récurrent T4b tumeur dépassant la capsule et atteignant l'aponévrose prévertébrale ou encapsulant l'artère carotide ou les vaisseaux du médiastin supérieur
Statut ganglionnaire : dans la classification 2002, il faut au moins six ganglions à examiner pour pouvoir classer en N0 si les ganglions sont bénins. Sinon, la tumeur est classée Nx concernant le statut ganglionnaire.		
Statut ganglionnaire	1992	2002
N0	Pas d'adénopathie	Pas d'adénopathie
N1	Adénopathie métastatique	
N1a		Adénopathies métastatiques, régionales, cervicales homolatérales
N1b		Adénopathies métastatiques cervicales bilatérales, médianes, ou controlatérales ou métastases ganglionnaires médiastinales
<i>Métastases à distance</i>		
M0	Pas de métastase	Pas de métastase
M1	Métastase à distance	Métastase à distance
Stade		
	1992	2002
Âge < 45 ans		
Stade I	Tout T, tout N, M0	Tout T, tout N, M0
Stade II	Tout T, tout N, M1	Tout T, tout N, M1
Âge ≥ 45 ans		
Stade I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
Stade II	T2-T3, N0, M0	T2, N0, M0
Stade III	T4, N0, M0 ou tout T, N1, M0	T3, N0, M0 ou tout T1-3, N1a, M0
Stade IV	Tout T, tout N, M1	IVa :T1-3, N1b, M0 ou T4a, tout N, M0 IVb :T4b, tout N, M0 IVc : tout T, tout N, M1

**Tableau 2 :** Étude de la survie après le diagnostic de métastases osseuses, associées ou non à d'autres métastases.

Études	Facteurs de pronostic favorable
Bernier <sup>[1]</sup> France, 2001	Métastases osseuses révélatrices du cancer, absence d'autres localisations métastatiques au cours du suivi, traitement par <sup>131</sup> I, exérèse complète des métastases chez les sujets jeunes.
Petrich <sup>[1]</sup> Allemagne, 2000	Âge < 45 ans, fixation de <sup>131</sup> I par les métastases.
Pittas <sup>[1]</sup> États-Unis, 2000	Fixation de <sup>131</sup> I par les métastases, absence de métastases autres qu'osseuses, histologie (cellule de Hürthle).
Fanchiang <sup>[1]</sup> Taiwan, 2000	Pas de facteurs significatifs.
Schlumberger <sup>[2]</sup> France, 1996	Jeune âge, histologie bien différenciée, fixation de l' <sup>131</sup> I par les métastases, petit volume des métastases, année de découverte des métastases (1976/ avant 1960).
Dineen <sup>[2]</sup> États-Unis, 1995	Jeune âge, métastase pulmonaire, absence d'invasion extrathyroïdienne.
Casara <sup>[2]</sup> Italie, 1991	Jeune âge, fixation de l' <sup>131</sup> I par les métastases, site des métastases autres qu'osseuses.
Ruegamer <sup>[2]</sup> États-Unis, 1988	Jeune âge, absence d'atteinte de plusieurs organes.

## b. Scores

Plusieurs scores ont été proposés pour essayer de définir des groupes à haut ou bas risque de récurrence ou de décès dans le dessein de proposer une thérapeutique agressive pour les patients du premier groupe et une thérapeutique moins agressive pour les patients du second groupe

dont le pronostic est excellent. La plupart de ces scores ont été obtenus à partir d'analyses multivariées de cohortes de patients permettant de définir des facteurs pronostiques. Issus de l'analyse d'une population donnée, ils sont parfois difficiles à appliquer à une autre population.

Parmi ces scores, le score TNM est le plus utilisé dans le cadre de toutes les pathologies tumorales. La classification a été révisée en 2002 (Tableau 2).

Plusieurs autres scores ont été proposés : le score EORTC par Byar le score AMES par Cady le score AGES par Hay le score MACIS qui est un score dérivé de AGES, le score SAG proposé par Akslen et le score NTCTCS par Sherman.

Ces différents scores sont utilisés dans les études épidémiologiques pour étudier des sous-groupes de patients, mais restent difficilement applicables pour un patient donné pour déterminer son traitement.

## **7. Surveillance du cancer thyroïdien différencié**

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

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



***Les objectifs du suivi sont :***

- de maintenir un traitement frénateur adapté par L-thyroxine ;
- de détecter du tissu tumoral résiduel, une récurrence locale dans le lit thyroïdien ou les aires ganglionnaires ainsi que d'éventuelles métastases à distance.

**1) Outils de surveillance**

❖ **Examen clinique**

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

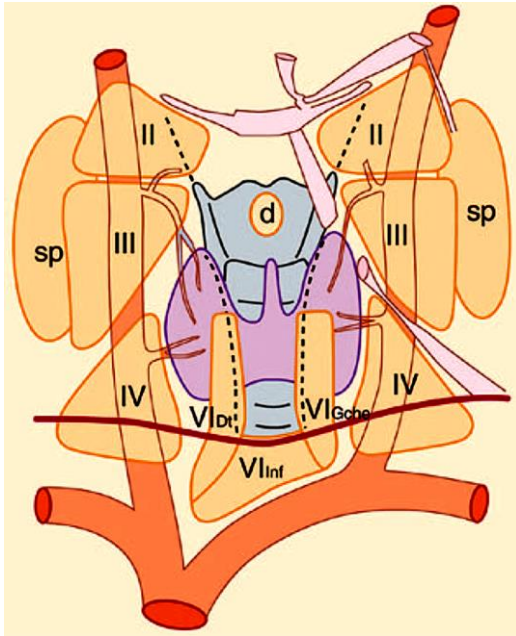
❖ **Échographie cervicale**

L'échographie cervicale est devenue l'examen clé de la surveillance des cancers thyroïdiens. Effectué avec une sonde linéaire de haute fréquence ( $\geq 7,5$  MHz) par un échographiste spécialisé, cet examen a pour objectif de rechercher du tissu dans les loges thyroïdiennes (reliquat ou récurrence tumorale) et des métastases ganglionnaires. Un schéma doit être dressé au terme de l'examen, il est indispensable pour le chirurgien en cas de curage (Fig. 3). Les critères échographiques de malignité d'une adénopathie sont son caractère hypoéchogène globuleux (rapport axe court sur axe long  $\geq 0,5$ ), la perte du hile, la présence de microcalcifications, le caractère kystisé de l'adénopathie, sa vascularisation mixte anarchique pénétrante. Dans les séries récentes de Pacini et Torlontano, la sensibilité de l'échographie dans la détection de tissu tumoral au cours du suivi est de 70 %, sa spécificité de 97,5 %, sa valeur prédictive positive de 77,7 % et négative de 92,4 %. Les performances diagnostiques de l'échographie s'améliorent encore quand cet examen est couplé à un dosage de thyroglobuline sous TSH recombinante. Cet examen tend à supplanter la scintigraphie diagnostique à l'iode 131 dont la sensibilité est inférieure dans la détection de tissu tumoral résiduel ou de métastases.

❖ **Cytoponction**

Devant une suspicion échographique de récurrence tumorale dans le lit thyroïdien ou d'adénopathies métastatiques, la cytoponction directe ou effectuée sous repérage échographique de la lésion est un examen très utile pour confirmer le diagnostic de malignité. Utilisant des aiguilles fines ( $\geq 25$  G), un étalement sur lame, une coloration de May-Grünwald-Giemsa, la cytoponction peut être complétée d'un dosage de thyroglobuline dans

le liquide de rinçage de l'aiguille après l'étalement sur lame de la sérosité obtenue, ce qui améliore la sensibilité diagnostique de la cytologie. La sensibilité de la cytoponction en faveur de la malignité varie de 76 à 89 % et la spécificité de 98 à 100 % selon les séries.



**Figure 3.** Schéma des aires ganglionnaires cervicales. VI inf : chaîne cervicale transverse ; chaînes jugulocarotidiennes droite et gauche : II : compartiment supérieur ; III : compartiment moyen ; IV : compartiment inférieur ; sp : chaînes spinales droite et gauche ; chaînes récurrentielles du compartiment central : VI Dt : droite ; VI gche : gauche ; d ; chaîne sus-thyroïdienne.

### ❖ Radiographies

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

### ❖ Dosage de la thyroglobuline (Tg)

Plusieurs techniques de dosage existent. Les techniques immunoradiométriques (IRMA) sont conseillées. Un taux supérieur à 2 µg l<sup>-1</sup> signe la présence de tissu thyroïdien, normal ou pathologique. Le dosage doit s'accompagner d'une recherche systématique d'éventuelles interférences dans le dosage de la thyroglobuline (anticorps anti-Tg par exemple, mais il

existe d'autres types d'interférence et le test de surcharge donne une meilleure sécurité que la seule détermination des anticorps anti-Tg).

L'interprétation du dosage de Tg doit toujours se faire en connaissance du taux de TSH effectué simultanément. Le taux de Tg peut en effet être multiplié par 5 ou 10 après stimulation par la TSH. Cependant, ce taux peut être indétectable, alors qu'existent d'authentiques métastases ganglionnaires et/ou à distance (environ 5 % des patients avec métastases ganglionnaires isolées et 1 % des patients avec métastases à distance). Le dosage de Tg reste cependant un excellent indicateur du risque de récurrence.

#### ❖ **Scintigraphie corps entier à l'iode 131**

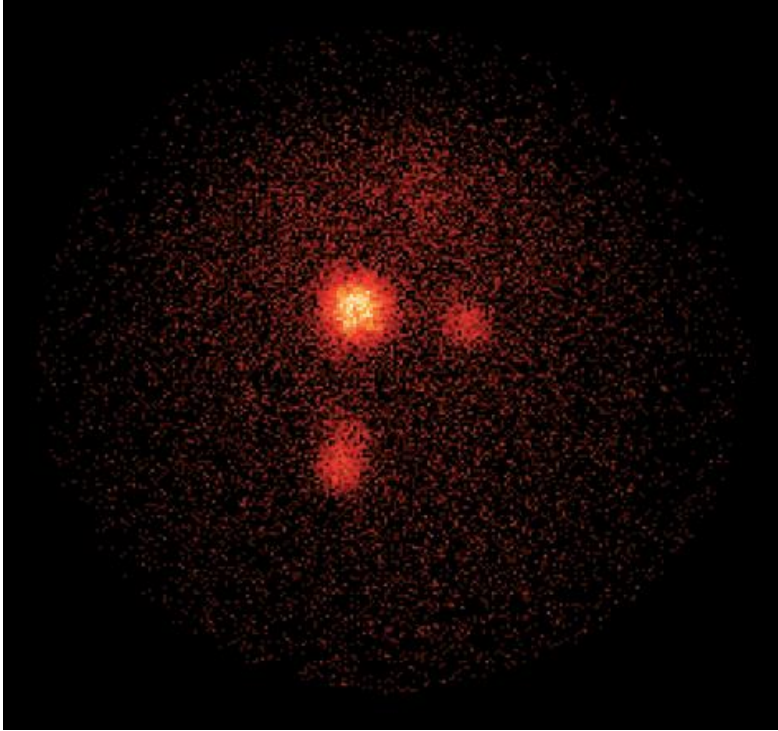
La scintigraphie corps entier à l'iode 131 est obtenue 5 jours après totalisation par 3,7 GBq d'iode 131 (ou 24 heures et 48 heures après administration d'une dose traceuse de 74 à 185 MBq (2 à 5 mCi) d'iode 131 lors du bilan 6 mois après la totalisation isotopique). Un balayage corps entier, faces antérieure et postérieure, est pratiqué au collimateur parallèle : cou (Fig. 4), thorax, abdomen, bassin, fémurs. Dans le cas de reliquats ou récurrences cervicales, leur position exacte peut être précisée par une image pratiquée avec un collimateur sténopéique.

La fixation au niveau des zones de fixation anormales est quantifiée par la méthode des RDI (collimateur parallèle). Des images complémentaires sont effectuées si besoin (profils, précision de la position de l'oesophage, de l'estomac (pertechnétate) ou du foie (sulfure de technétium), tomoscintigraphies).

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

Certains auteurs la jugent encore utile dans le suivi des patients à haut risque.

Pour interpréter de façon fiable le résultat d'une scintigraphie, il faut que le taux de TSH soit au moins supérieur ou égal à 30 mU l<sup>-1</sup>, et qu'il n'y ait pas de surcharge iodée (iodurie/ 24 heures ou sur échantillon). La scintigraphie est contreindiquée en cas de grossesse ou d'allaitement.



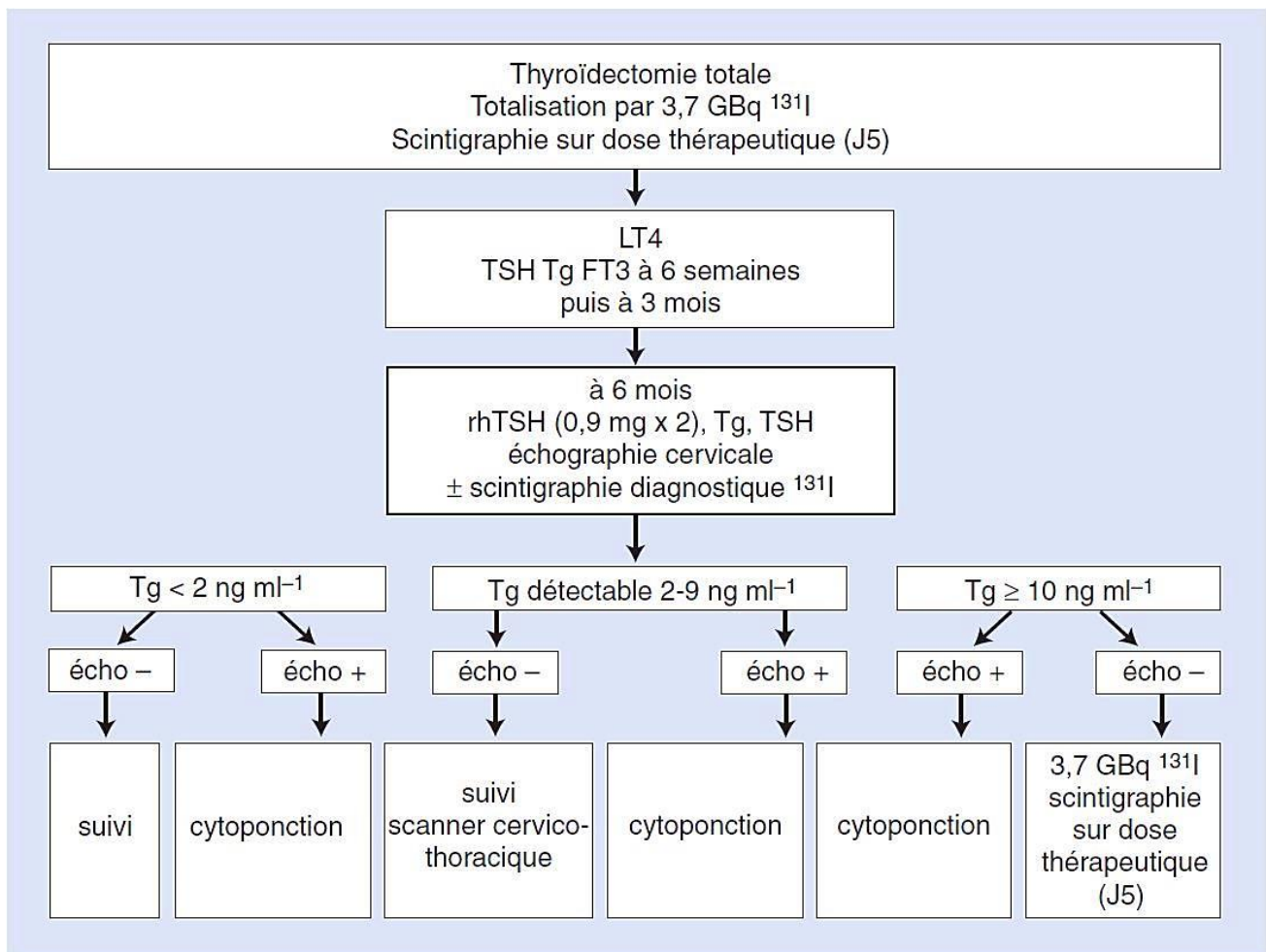
*Figure 4. Acquisition sur dose thérapeutique d'iode 131. Visualisation des reliquats cervicaux.*

❖ **Scanner et imagerie par résonance magnétique**

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

❖ **Scintigraphie au fluoro-désoxy-glucose (TEP TDM)**

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



## 8. Complications évolutives

### A. Métastases à distance

Elles surviennent chez 10 à 15 % des patients porteurs d'un cancer thyroïdien différencié. Elles résultent de la dissémination par voie sanguine et/ou lymphatique de cellules cancéreuses.

Leur survenue aggrave considérablement le pronostic car ces métastases constituent la principale cause de décès. Elles peuvent être inaugurales, révélatrices du cancer dans la moitié des cas des cancers vésiculaires du sujet âgé ou survenir plus de 10 ans après la tumeur initiale, justifiant un suivi très prolongé de ces patients. Les facteurs pronostiques de survenue ont été bien étudiés et les thérapeutiques sont plus efficaces en cas de détection précoce.

- **Circonstances diagnostiques**

Les métastases à distance peuvent être révélées par des douleurs, des signes neurologiques ou devant une anomalie radiologique. Le principal point d'appel est une élévation du taux sérique de thyroglobuline. La scintigraphie corps entier effectuée sur dose thérapeutique

d'iode 131 permet de localiser la métastase à condition que celle-ci fixe l'iode (deux tiers des cas). Les traitements itératifs par l'iode diminuent la fixation. La disparition de la fixation associée à une régression du volume tumoral sur les examens morphologiques et du taux de thyroglobuline est un critère d'efficacité du traitement. En revanche, la disparition de la fixation, associée à une progression tumorale, témoigne de la dédifférenciation tumorale et est un critère de gravité.

- **Localisation des métastases**

Elles sont souvent multiples et siègent essentiellement au niveau des poumons et du squelette. L'atteinte osseuse concerne, par ordre de fréquence décroissante, le rachis, le bassin, la ceinture scapulaire, le crâne, le sternum. D'autres localisations métastatiques sont possibles : hépatiques, cutanées, cérébrales. Les métastases pulmonaires sont plus fréquentes en cas de cancer papillaire, alors que les métastases osseuses sont plus fréquentes dans les cas de cancer vésiculaire du sujet âgé.

## **B. Récidives locorégionales**

Les récurrences locorégionales surviennent chez 5 à 27 % des patients porteurs d'un cancer thyroïdien différencié. Ces récurrences sont localisées le plus souvent dans les ganglions cervicaux (chaînes récurrentielles et/ou jugulocarotidiennes) (60-75 % des cas), dans le lit thyroïdien dans 20 % des cas (Fig. 8) et au niveau de la trachée ou des muscles environnants dans 5 % des cas. Ces rechutes surviennent en moyenne dans les 5 à 10 premières années du suivi. Il faut distinguer les récurrences ganglionnaires du sujet jeune, de survenue précoce qui sont généralement de pronostic favorable, et les récurrences situées dans les loges thyroïdiennes, survenant chez le sujet de plus de 45 ans. Ces dernières sont de pronostic défavorable et sont causes de mortalité.



**Figure 8.** Récidive cervicale clinique chez un patient de 78 ans diagnostiqué 3 ans après le traitement initial (thyroïdectomie et totalisation par l'iode radioactif) d'un cancer thyroïdien vésiculaire.

- **Circonstances diagnostiques**

Les récurrences locorégionales sont généralement découvertes par l'examen clinique (palpation cervicale, plus rarement signes de compression, dysphonie, dyspnée) ou bien par une anomalie des examens réalisés au cours du suivi : fixation cervicale anormale de l'iode sur une scintigraphie diagnostique ou thérapeutique à l'iode 131, élévation de la thyroglobuline, images échographiques suspectes au niveau des aires ganglionnaires ou du lit thyroïdien (adénopathie globuleuse, dont la texture échographique rappelle celle de la thyroïde, masse solide hypoéchogène dans la loge) pouvant faire l'objet d'une cytoponction éventuellement échoguidée. Une fixation anormale cervicale lors d'une scintigraphie au FDG permet de suspecter une récurrence, en particulier celles ne fixant pas le radio-iode.

- **Facteurs pronostiques de la survenue d'une récurrence**

Les facteurs pronostiques de survenue d'une récurrence ont été analysés dans de nombreuses séries. Les rechutes sont plus fréquentes en cas d'âge supérieur à 45 ans lors du traitement initial, d'histologie peu différenciée, de tumeur thyroïdienne volumineuse, d'effraction de la capsule et d'envahissement des tissus périthyroïdiens, de métastases ganglionnaires multiples bilatérales avec effraction capsulaire.

Concernant le traitement initial, les rechutes sont plus fréquentes après lobectomie qu'après thyroïdectomie totale. La totalisation par l'iode radioactif diminue le risque de récurrence en détruisant les reliquats restants et en permettant, 5 jours après le traitement, de vérifier l'importance des reliquats cervicaux qui vont être détruits et l'absence de fixation anormale à distance ou cervicale latéralisée en faveur de métastases ganglionnaires résiduelles.

- **Traitement des récidives**

Le traitement est avant tout chirurgical, comprenant un curage ganglionnaire en cas de récurrence ganglionnaire ou un abord de la loge avec exérèse de la masse si celle-ci est bien

visualisée dans la loge. Un traitement par l'iode 131 est généralement administré après la chirurgie. Parfois, ce traitement peut être préféré en première intention à la chirurgie quand la récurrence est de petite taille, difficile à mesurer à l'échographie alors qu'il existe à l'évidence une fixation anormale cervicale à la scintigraphie à l'iode 131 et une sécrétion anormale de thyroglobuline. Chirurgie et traitement par le radio-iode peuvent aussi être combinés avec en premier administration du traitement radioactif, visualisation des foyers à opérer par scintigraphie puis chirurgie cervicale en s'aidant pour la localisation de la récurrence d'une sonde de détection peropératoire à l'iode 131. En postopératoire, la scintigraphie est reconstruite pour vérifier la disparition des foyers cervicaux.

La morbidité liée à la réintervention est plus élevée que lors de la chirurgie initiale. Il s'agit de risque d'hypoparathyroïdie, diminué par l'autotransplantation des parathyroïdes, et la paralysie récurrentielle.

En cas d'envahissement de l'axe aérodigestif, le bilan préopératoire précise l'extension des lésions (scanner, imagerie par résonance magnétique [IRM], fibroscopie digestive et/ou bronchique).

La chirurgie peut consister en la résection d'un anneau trachéal ou d'une pastille oesophagienne. L'indication d'une radiothérapie externe est discutée au cas par cas.

- **Survie et facteurs pronostiques après récurrence**

La survie après récurrence est de 70, 50 et 34 % à 5, 10 et 20 ans avec une médiane de survie d'environ 10 ans. La survie est similaire chez les hommes et les femmes, mais bien meilleure pour les patients de moins de 45 ans au moment de la récurrence (à 5, 10 et 20 ans, la survie est de 93, 89 et 77 % chez les patients de moins de 45 ans contre 58, 33 et 18 % pour ceux de plus de 45 ans. La mortalité varie selon les séries de 15 à 38 %. Les facteurs pronostiques de mortalité après récurrences sont un âge supérieur ou égal à 45 ans, un type histologique vésiculaire, une effraction capsulaire concernant le cancer primitif, la présence de métastases à distance avant le diagnostic de récurrence, l'absence de totalisation initiale par le radio-iode. La surveillance est fondée sur l'échographie cervicale, la thyroglobuline, et la scintigraphie corps entier à l'iode 131 ou au FDG.



## **9. Traitement du cancer médullaire de la thyroïde :**

Avant d'entreprendre le traitement du CMT, il est nécessaire d'éliminer la possibilité d'un phéochromocytome associé dans le cadre d'une NEM-2

Le traitement du CMT est essentiellement chirurgical et associé à la thyroïdectomie totale un curage ganglionnaire dont les modalités peuvent varier en fonction, des équipes, mais dont le principe est admis, compte tenu de la lymphophilie particulière du CMT. Ni l'âge, ni le sexe, ni la valeur de la CT basale, ni la taille du CMT n'apparaissent prédictifs d'un envahissement ganglionnaire pour certains, tandis que pour d'autres, une valeur élevée de CT préopératoire (notamment pour des valeurs supérieures à 500 pg/ml) est prédictive d'un envahissement ganglionnaire et de micrométastases à distance occultes, L'invasion tumorale et la présence d'embolies vasculaires apparaissent significativement associées à un envahissement ganglionnaire.

## **10. Traitement du cancer anaplasique**

La survie n'est pas modifiée par la chirurgie, la radiothérapie ni la chimiothérapie lorsque ces traitements sont utilisés isolément. La survie médiane n'est alors que de 2 à 6 mois. La réduction chirurgicale doit être effectuée chaque fois qu'elle est possible mais ne doit pas retarder le début du protocole de radiochimiothérapie car ce dernier n'a pas d'impact sur les métastases à distance. Seuls des protocoles combinant plusieurs modalités thérapeutiques peuvent améliorer le contrôle local et permettre des survies supérieures à 12 mois.

## **11. Traitement du lymphome**

Les lymphomes primitifs de la thyroïde ont une évolution longtemps locorégionale. Le traitement dépend du stade de la maladie et du type histologique. Les lymphomes de la zone marginale ont un pronostic très favorable tandis que les lymphomes à grandes cellules sont potentiellement plus péjoratifs. Les petites tumeurs sont souvent traitées par chirurgie mais les excrèses larges sont inutiles. Si la tumeur est localisée à la thyroïde et aux ganglions locorégionaux, la radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie adjuvante, est le traitement de choix. Si l'atteinte est diffuse, la chimiothérapie est indiquée. Le pronostic d'une forme localisée est excellent avec une survie de 10 ans de plus de 50 à 80 %.

## **Métastases du carcinome différencié de la thyroïde**

## ***1. Métastases à distance***

10 à 15 % des patients porteurs d'un cancer thyroïdien différencié présente des métastases a distance avec désamination par vois sanguin et ou lymphatique de la cellule cancéreuse leurs survenue aggrave de façon important le pronostic car ces métastases constituent le premier cause de décès .ne moins les métastases a distance peuvent être révélatrices dans la moitié des cas des cancers vésiculaires du sujet âgé ou survenir plus de 10 ans après la tumeur initiale, nécessitant un suivi très prolongé de ces patients. et une thérapeutique plus efficaces en cas de détection précoce

### **❖ Circonstance de découvert**

les métastases a distance peuvent être révèle par des signes cliniques( douleur signe neurologique)ou des anomalies radiologiques mais le principal point d'appel reste biologique par l'augmentation de taux sérique du thyroglobuline .la scintigraphie corps entier a l'iode 131 constitue un outils souvent utile et précieuse pour localise et de suivre la métastase à condition que celle-ci fixe l'iode (deux tiers des cas).donc une disparition du fixation ; une diminution de volume tumorale et du taux thyroglobuline est un critère d'efficacité du traitement par contre la disparition du fixation associe une progression tumorale témoigne de la dédifférenciation tumorale est un critère de gravite

### **❖ Localisation des métastases**

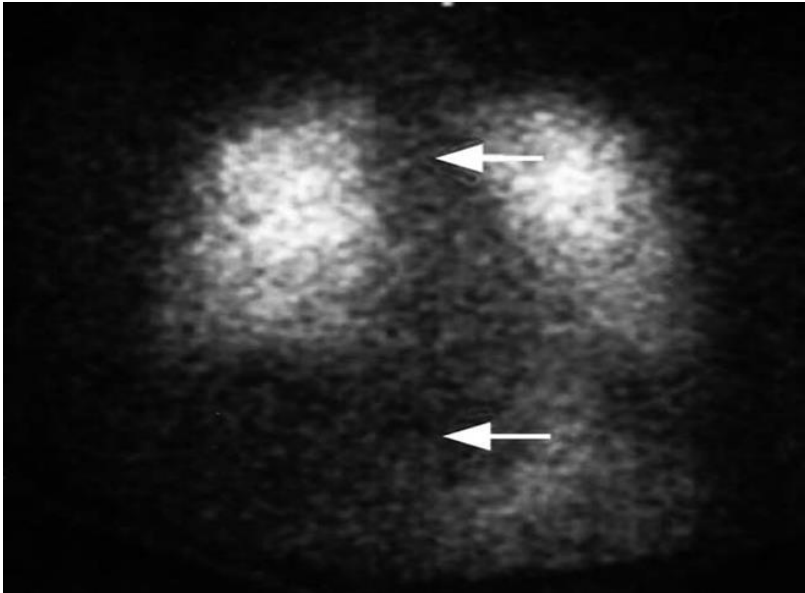
elle est souvent multiples les localisations électives de ces métastases sont : poumon ; os (de localisation par ordre décroissant de fréquence : le rachis, l bassin, la ceinture scapulaire, le crane, le sternum) ganglions mediastinaux ; rein ; cerveau et les glandes surrénales. Les métastases au niveau des tissus mous sont extrêmement rares et exceptionnellement révélatrice du néoplasie

#### **• Les métastases pulmonaires**

Sont plus fréquent dans les cancers papillaires chez les sujets âgés.

Les métastases pulmonaires représentent 40 à 80 % du règlement métastatique du papillocarcinome et 30 % de celles trouvées dans le cancer folliculaire. La description se produit plus fréquemment dans les sujets jeunes et un emplacement presque exclusif chez l'enfant.

C'est rarement un indicateur de cancer de la thyroïde. Ils sont diagnostiqués sur des radiographies pulmonaires ou en particulier sur scintigraphie effectuée après l'administration de la dose ablative d'iode-131 ou pendant leurs évolutions.



*Figure 01 : métastase de pulmonaire fixation bilatérale et intense de l'iode 131 au niveau de champs pulmonaire*

Dans ce cas, une augmentation du niveau d'hormone thyroïdienne (thyroglobuline) est souvent observée, avec ou sans fixation dans la région thoracique lors d'un examen diagnostique ou thérapeutique à l'iode 131. Les scintigraphies thoraciques doivent être effectuées en coupes fines spiralées précises pour déterminer le nombre, l'emplacement et la taille des lésions. Cet examen sert de référence pour évaluer le développement sous traitement. Au moment du diagnostic, ils sont souvent multiples, bilatérales, prévalent dans les bases, macro ou micronodulaires, et vérifient parfois un aspect du miliaires métastatique. Ils fixent souvent l'iode.

Dans le contexte de l'évolution, ils deviennent parfois fixantes ou très fixantes. Elle peut être associée tardivement à un épanchement pleural sérosanglant récidivant fréquent ou à une atteinte tracheobronchique.

#### ⇒ Traitement

Le traitement des métastases pulmonaires est fondé sur l'iode 131 lorsque les métastases fixent le radio-iode. Le taux de guérison varie de 96 % pour les patients de moins de 40 ans qui présentaient une radiographie standard normale mais une fixation pulmonaire sur la

scintigraphie, à 7 % chez les patients de plus de 40 ans qui présentaient une atteinte macronodulaire sur la radiographie standard. Le traitement consiste à administrer 100 à 200 mCi d'iode 131 en chambre protégée à un patient en défreinage. Ce traitement peut être répété à plusieurs reprises avec un intervalle libre de 6 à 12 mois. La dose maximale cumulée doit tenir compte des risques de fibrose pulmonaire (chez l'enfant) et des risques hématologiques constatés pour des doses de plus de 600 mCi.

En cas de métastase volumineuse ou ne fixant pas le radioiode, le recours à la chirurgie peut être envisagé au cas par cas si la ou les métastases sont complètement réséquables.

- **Métastases osseuses**

Les métastases osseuses sont plus fréquentes dans les cas de cancer vésiculaires du sujet âgé.

Elles représentent la deuxième localisation la plus courante, c'est-à-dire que 2,5 à 12,5% des métastases à distance de cancers de la thyroïde différenciée. Les métastases osseuses sont plus fréquentes chez les personnes âgées et dans le cas du cancer folliculaire. Leur aspect radiologique est toujours l'ostéolytique. Elles sont souvent multiples dès le début. Les métastases peuvent être révélatrices d'un cancer de la thyroïde dans 50 à 74% des cas selon les séries. Cette variation de point de vue dépend en grande partie de la façon dont les services sont utilisés. Les signes d'appel les plus courants sont tuméfaction battante douleur, complications neurologiques (avec compression médullaire dans le cas de métastases vertébrales) et complications osseuses (avec un certain type de fracture).

Ils peuvent également être détectés lors de l'évaluation initiale du cancer ou au cours de l'évolution (respectivement 14 et 24% des cas de la série de Pitié détectés par fixation pathologique squelettique sur une scintigraphie à l'iode-131 et / ou par une augmentation très significative du taux d'hormones thyroïdiennes (le plus souvent > 1000 microgrammes par litre -1). La fixation du radio-iode par les métastases est le plus souvent observée. En cas de non-fixation par l'iode de la métastase, la tomographie à émission de positons au fluoro-désoxy-glucose (18FDG TEP) est utile

Les localisations préférentielles des métastases osseuses concernent le squelette axial et proximal. Dans la série de la Pitié, [43] on retrouvait, par ordre de fréquence (plusieurs sites pouvant être atteints simultanément) : le rachis (68 %), le bassin (57 %), les côtes et les omoplates (36 %), le fémur (19 %), l'humérus (16 %) et le crâne (17 %). Une localisation

distale de métastase osseuse doit remettre en cause le diagnostic de métastase d'origine thyroïdienne.

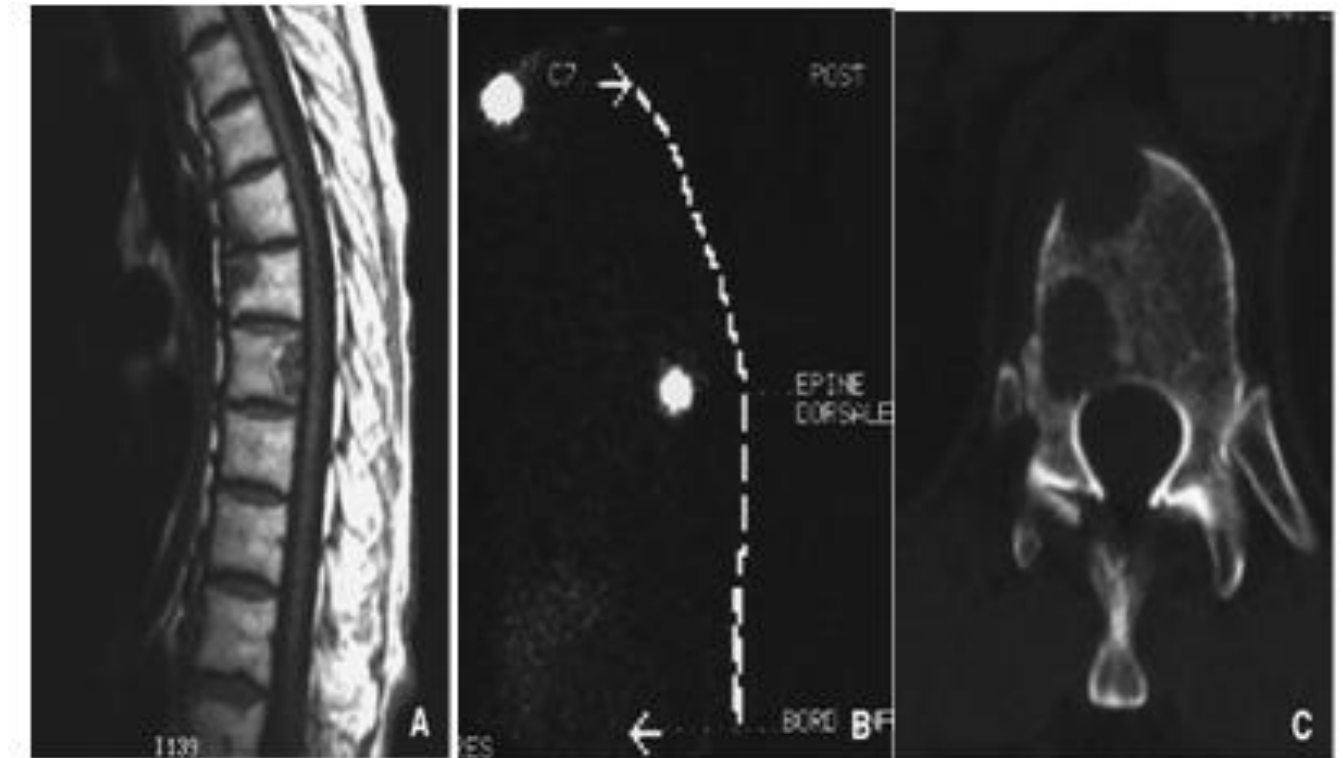


Figure 02 : Métastases osseuses rachidiennes d'un cancer thyroïdien, visualisées à l'imagerie par résonance magnétique et à la scintigraphie sur dose thérapeutique d'iode 131.

⇒ **Traitement :**

✚ Les outils disponibles sont :

- le traitement chirurgical palliatif le plus souvent ou curatif si possible ;
- l'embolisation des métastases soit en préopératoire pour diminuer la vascularisation de la tumeur et faciliter le geste chirurgical, soit isolément en traitement palliatif de la douleur ;
- la cimentoplastie qui consiste à injecter du ciment dans la métastase pour la consolider et éviter une fracture secondaire
- l'iode radioactif administré à la dose de 100 à 200 mCi en doses espacées de 6 à 12 mois tant que les métastases fixent l'iode selon les mêmes modalités et limites que pour les métastases pulmonaires.
- la radiothérapie externe à visée palliative dans un but antalgique.

### Le traitement des métastases osseuses repose sur trois règles :

- traiter les complications neurologiques en urgence ;
- prendre en charge les douleurs ;
- assurer la stabilité des lésions pour éviter une complication orthopédique ou neurologique secondaire.

Quand l'exérèse carcinologiquement complète est possible, le traitement chirurgical doit être tenté. Cependant, l'atteinte métastatique est le plus souvent multiple, laissant une place le plus souvent palliative à la chirurgie.

En cas de compression médullaire, une laminectomie à visée décompressive peut être réalisée.

L'indication chirurgicale dépend aussi largement de l'état général du patient et du pronostic vital. En cas de pronostic vital médiocre et de mauvais état général, on préfère utiliser des méthodes thérapeutiques moins lourdes, réalisables sous neuroleptanalgesie comme la cimentoplastie pour consolider une lésion sur zone portante ou l'embolisation sur une lésion située sur une zone non portante. L'effet antalgique est immédiat par diminution de la masse tumorale pour l'embolisation ou par stabilisation des lésions pour la cimentoplastie.

Des scores pronostiques tel le score de Tokuhashi prenant en compte l'atteinte métastatique, le cancer primitif initial et l'état général du patient ont été validés par des chirurgiens permettant ainsi de définir l'importance du geste chirurgical en fonction du pronostic global et du risque de complication.

Les chimiothérapies classiques sont de faible efficacité avec une toxicité supérieure au bénéfice attendu. Elles ne doivent être envisagées que lorsque les autres possibilités thérapeutiques sont dépassées et en prenant en compte la possibilité d'une survie prolongée en l'absence de traitement.

#### • **Métastases ganglionnaires**

Les métastases ganglionnaires des cancers différenciés de la thyroïde sont cervicales et médiastinales. Ils sont principalement observés dans les cancers papillaires. Ils sont peu nombreux ou insensibles à l'iode radioactif. Elles peuvent être synchrones, contemporaines de la tumeur thyroïdienne, ou métachrones, apparaissant à distance du traitement de la tumeur thyroïdienne

- **Les métastases de tissu mou**

Elles surviennent habituellement tard dans l'évolution d'un cancer différencié de la thyroïde, notamment après l'éradication du cancer primitif. Elles sont exceptionnellement révélatrices du cancer primitif de la thyroïde. Cliniquement, métastases des tissus mous Conduit souvent à un gonflement dur et fixe, parfois avec Signes de compression nerveuse ou vasculaire. La douleur est un élément important dans le diagnostic, il permet de Diagnostic différentiel entre métastases tissulaires mou qui est généralement douloureux et des tumeurs Sarcome des tissus mous qui est souvent indolore



*Figure04 : Masse tumorale au niveau de l'extrémité inférieure du bras droit.*

Leurs origine peut être liée à la thyroïde grâce à examen histologique qui montre une prolifération tumorale maligne agencée de tubes glandulaires bien différenciés avec un stroma richement vascularisé d'allure endocrinoïde. Les cellules tumorales sont souvent claires avec des noyaux peu atypique .parfois en mitose .cependant l'examen histologique initial peut s'avérer non concluant, et il est intéressant dans ce cas d'effectuer une étude immunohistochimique pour confirme la nature thyroïdienne de la métastase.



## 2. Récidives locorégionales

Les récurrences locorégionales se produisent chez 5 à 27% des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde. Ces récurrences sont souvent localisées dans les ganglions lymphatiques cervicaux (chaînes récurrentielles et/ou jugulocarotidienne) (60-75% des cas), dans le lit thyroïdien dans 20% des cas et dans la trachée ou les muscles environnants dans 5% des cas.



*Figure 03. Récidive cervicale clinique chez un patient de 78 ans diagnostiqué 3 ans après le traitement initial (thyroïdectomie et totalisation par l'iode radioactif) d'un cancer thyroïdien vésiculaire*

Ces rechutes se produisent en moyenne au cours des 5 à 10 premières années du suivi. Il est nécessaire de distinguer entre la récurrence du ganglion lymphatique du jeune sujet, dès le début, qui est généralement de bon pronostic

- **Circonstance diagnostique**

ils sont généralement détectés par un examen clinique ( palpation cervical, rarement des signes de compression, dysphonie, dyspnée ) ou par des anomalies des tests effectués lors du suivi: fixation cervicale anormale de l'iode à l'examen diagnostique ou thérapeutique de l'iode -131, thyroglobuline élevée, images échographiques suspectes dans les zones du ganglion lymphatique ou du plancher thyroïdien (adénopathie globuleuse, Qui est rappelé sa

texture échographique par le tissu thyroïdien, la masse solide hypoéchogène dans la loge) qui peut faire l'objet d'une anomalie pendant la scintigraphie au FDG indique une récurrence, en particulier celles qui ne se lient pas à l'iode radioactif.

- **Facteurs de pronostiques de la survenue d'une récurrence**

Les rechutes sont plus fréquentes en cas d'âge supérieur à 45 ans lors du traitement initial, d'histologie peu différenciée, de tumeur thyroïdienne volumineuse, d'effraction de la capsule et d'envahissement des tissus péri thyroïdiens, de métastases ganglionnaires multiples bilatérales avec effraction capsulaire. Concernant le traitement initial, les rechutes sont plus fréquentes après lobectomie qu'après thyroïdectomie totale. La totalisation par l'iode radioactif diminue le risque de récurrence en détruisant les reliquats restants et en permettant, 5 jours après le traitement, de vérifier l'importance des reliquats cervicaux qui vont être détruits et l'absence de fixation anormale à distance ou cervicale latéralisée en faveur de métastases ganglionnaires résiduelles

⇒ **Traitement des récurrences**

Le traitement est avant tout chirurgical, comprenant un curage ganglionnaire en cas de récurrence ganglionnaire ou un abord de la loge avec exérèse de la masse si celle-ci est bien visualisée dans la loge.

Un traitement par l'iode 131 est généralement administré après la chirurgie. Parfois, ce traitement peut être préféré en première intention à la chirurgie quand la récurrence est de petite taille, difficile à mesurer à l'échographie alors qu'il existe à l'évidence une fixation anormale cervicale à la scintigraphie à l'iode 131 et une sécrétion anormale de thyroglobuline. Chirurgie et traitement par le radio-iode peuvent aussi être combinés avec en premier administration du traitement radioactif, visualisation des foyers à opérer par scintigraphie puis chirurgie cervicale en s'aidant pour la localisation de la récurrence d'une sonde de détection peropératoire à l'iode 131. En postopératoire, la scintigraphie est reconstrôlée pour vérifier la disparition des foyers cervicaux.

La morbidité liée à la réintervention est plus élevée que lors de la chirurgie initiale. Il s'agit de risque d'hypoparathyroïdie, diminué par l'autotransplantation des parathyroïdes, et la paralysie récurrentielle.

En cas d'envahissement de l'axe aérodigestif, le bilan préopératoire précise l'extension des lésions (scanner, imagerie par résonance magnétique [IRM], fibroscopie digestive et/ou

bronchique). La chirurgie peut consister en la résection d'un anneau trachéal ou d'une pastille œsophagienne. L'indication d'une radiothérapie externe est discutée au cas par cas.

## **Place de l'irathérapie dans le traitement du cancer thyroïdien différencié**

## A. Principe

### 1. Physique :

L'iode 131 est un isotope de l'iode ; c'est émetteur de rayons gamma et beta ; qui a une demi de vie 8.03 jours .

C'est différents rayonnements émis interagissent avec la matière de plusieurs façons. En créant des ionisation et des excitations des atomes avec lesquels ils interagissent.

Ces interaction sont proportionnelles a l'énergie portée par chaque rayonnement ; par l'activité du radioélément et par sa demi de vie .

Le rayonnement gamma de l'iode 131 ; est très énergétique ; équivalent a 364 kilo-électronvolts .

le rayonnement beta de l'iode 131 est un rayonnement corpusculaire ; il s'agit de l'émission d'électrons négatifs sur une gamma d'énergie étendus . c'est ce type de rayonnement qui est efficace dans le traitement

en effet le parcours des rayonnements beta est de l'ordre du micron donc le temps de séjour au niveau cellulaire va permettre d'irradier et d'interagir avec les éléments constitutifs de la cellule thyroïdienne jusqu'à entrainer sa mort .

### 2. Physiologique

L'iode 131 va suivre le cycle physiologique dans le corps humain. absorbe sous forme d'iodure au niveau intestinal ; il est transporté par le sang vers les cellules thyroïdiennes. Sous l'action de la TSH hypophysaire ; ce élément est introduit de façon active dans le thyrocyte après organification .

L'iode est inclus dans le process de synthèse des hormones thyroïdiennes grâce a la thyroglobuline ; puis libéré dans le plasma sanguin sous forme de T3 et T4 liées ou libre.

L'iode 131 administré est absorbe puis transporte jusqu'au tissu thyroïdien, puis admis dans la cellule thyroïdienne cancéreuse grâce a la TSH ; et va donc séjourner dans la cellule .

## B. Les indications

Le traitement du cancer différencié repose sur l'association *chirurgie spécialisée, radiothérapie interne* par l'iode 131 *et traitement hormonal* supprimeur par la thyroxine.

On distingue deux indications de l'Iode 131 : ***L'administration à visée « ablativité » et le traitement du cancer proprement dit.***

Le traitement par I 131 ne se conçoit qu'après thyroïdectomie au moins subtotale.

- Le traitement postopératoire ou « ablation » est d'une grande simplicité et présente de nombreux avantages. Il permet :

1) de détruire les reliquats normaux, murs postérieurs de la lobectomie et accessoirement tissu thyroïdienne, ce qui autorise une surveillance biologique simple et fiable le par dosage de la thyroglobuline, dont la valeur « normale » doit alors tendre vers le seuil de détection fonctionnelle du dosage.

2) de détruire une éventuelle maladie micrométastatique, notamment en cas de lésion mal limitée, d'embolies vasculaires, d'adénopathies positives et ainsi de réduire la fréquence des rechutes voire d'améliorer la survie.

3) de fournir un inventaire exhaustif, indépendant de l'opérateur et de haute sensibilité des sites fixants I 131 par la scintigraphie corps entier, réalisée de j4 à j8 après le traitement radioactif.

- Les indications non controversées concernent les tumeurs atteignant 15 mm, présentant un caractère multifocal (supérieur à trois sites), une extension extrathyroïdienne, une chirurgie incomplète, l'existence d'adénopathies positives, d'embolies vasculaires et de métastases.
- Sous 10 mm et en l'absence de facteurs de risques, le bénéfice de l'I131 n'est pas démontré en termes de récurrences ou de surmortalité spécifique.
- Sous 5 mm, un consensus existe pour ne pas traiter.
- Dans la zone 5-15 mm, la situation reste controversée, notamment en cas de ganglions positifs ou de chirurgie incomplète.

En effet, l'amélioration continue de la sensibilité des techniques mises en œuvre pour le dépistage des rechutes (thyroglobuline et échographie-Doppler) montre que beaucoup de patients gardent en fait une maladie résiduelle souvent peu évolutive qui nécessitera néanmoins une surveillance plus lourde qu'en cas de bilan initial totalement négatif.

Une fois les reliquats détruits, l'ira-thérapie réduit la mortalité et la fréquence des récives, notamment dans les stades (pTNM) III et IV.

La découverte éventuelle de métastases sur la scintigraphie de la dose ablative concerne environ 15 % des patients. Le traitement est alors une séquence chirurgie, puis ira-thérapie, notamment en cas de métastases osseuses ou de métastases pulmonaires macronodulaires en nombre réduit, de métastases ganglionnaires supracentimétriques.

En effet, dans les grosses lésions, la distribution spatiale de dose et la fixation d'I131 sont souvent insuffisantes pour garantir la guérison. Lorsque les métastases sont petites ou multiples et fixantes, le recours à des traitements itératifs par l'ira-thérapie est en revanche recommandé.

Lors de la surveillance, l'élévation franche ou progressive de la thyroglobuline conduit à l'administration d'une nouvelle dose d'I131 avec scintigraphie corps entier. Certains préconisent alors l'administration préopératoire de l'activité, notamment en cas de métastase ganglionnaire, afin d'améliorer la qualité de l'exérèse qui sera guidée par une sonde de détection peropératoire. Une imagerie de contrôle de l'exérèse est alors obtenue 48 heures après la chirurgie.

Lorsque la maladie devient non ou peu fixante, le recours à d'autres traceurs, comme le  $^{99}\text{Tc}$ -MIBI, le  $^{201}\text{Tl}$  thallium et le  $^{18}\text{F}$ FDG peut montrer des sites carcinomateux. Une solution chirurgicale parfois complétée d'une radiothérapie externe est alors envisageable.

Des tentatives de réinduction du transporteur de l'iodure (NIS) par l'acide rétinoïque (0,5 à 1,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) ont également été proposées.

### C. Préparation

Prenant en compte la propriété fondamentale de la cellule cancéreuse différenciée, qui est que sa physiologie est identique à la cellule normale. Il est absolument nécessaire que le taux de TSH soit suffisant pour permettre une avidité importante de cette cellule à l'iode 131 dans ce cas.

Il est donc nécessaire d'augmenter le taux de TSH circulante du patient à traiter, deux techniques sont à disposition :

- Le sevrage en hormones thyroïdiennes de substitution post thyroïdectomie. Le délai pouvant varier de deux semaines à un mois et demi, fonction de plusieurs critères (taille du reliquat, présence ou non de métastases évidentes)
- L'administration parentérale de TSH, recombinante, sous forme de deux injections sur deux jours.

Ces deux techniques vont donc : Pour la première, sevrage, entraîner une hypothyroïdie clinique et biologique, qu'il faudra surveiller, certains patients étant plus susceptibles que d'autres dans l'exacerbation des signes d'hypothyroïdie clinique.

Pour la deuxième, TSHr, entraîner une hypothyroïdie biologique, avec quelques effets secondaires mineurs assez fréquents.



## **D. Administration**

L'iode 131 est administré sous forme de gélule d'iodure de sodium lyophilisé . L'ingestion per os se fait chez un patient qui n'est pas à jeun .

L'activité préconisée est généralement de 3.7 GBq (Giga Becquerels) correspondant à 100 mCi (millicuries) sans la majorité des cas.

L'iode131 s'administre en chambre protégée dès lors que l'activité choisie dépasse le seuil maximal ambulatoire autorisé (740 MBq en France, 1 110 MBq aux États-Unis).

La plupart des services utilisent une activité ablative empirique de 3,7 GBq (Giga Becquerels) correspondant à 100 mCi (millicuries). Ce niveau d'activité conduit à environ 90 % de succès (fixation cervicale résiduelle à 48 h <5).

La dose absorbée est proportionnelle à la concentration fixée au cours du temps. Le captage de l'iode est corrélé à la valeur du taux plasmatique de la TSH, et une valeur supérieure à 30 mU/L semble recommandable.

Cette valeur est atteinte en trois à quatre semaines après la chirurgie. Lorsque le patient est sous thyroxine, un sevrage maximal de quatre semaines est souhaitable; certains préconisent de faire un relais par la triiodothyronine (Levothyrox 25 à 50 µg/j) durant les 15 premiers jours du sevrage en thyroxine, pour minimiser la durée clinique de l'hypothyroïdie.

De même, la fixation est très dépendante du statut iodé du patient, de sorte que des conseils diététiques et alimentaires doivent être prodigués. On évitera toute administration iatrogène de médicaments iodés (produits de contraste, amiodarone, antiseptiques iodés) et on déconseillera les aliments d'origine marine, le sel iodé, les aliments industriels contenant des alginates (E401 à 405) ou des carraghénanes (E407). Certains exigent qu'un dosage d'iodurie des 24 heures (ou sur échantillon, rapportée à la créatinurie), soit réalisé systématiquement.

### ***1. Mesures de radioprotection***

***Les mesures de radioprotection ont trois objectifs :***

① protéger le personnel des services spécialisés où sont hospitalisés les patients pour administrer ces traitements (chambres isolées, parois recouvertes de feuille de plomb, portes protégées, administration du radio-iode dans des conteneurs plombés, repérage des zones contaminées avant le ménage dans les chambres)

② protéger les proches du patient (visites interdites, éviter pendant 8 jours le contact des enfants et des femmes enceintes, dormir à distance du conjoint) ; ces précautions sont détaillées sur un document remis aux patients ;

③ éviter la contamination de l'environnement (les urines dans lesquelles s'élimine la plus grande partie de la radioactivité administrée sont recueillies pendant l'hospitalisation et stockées jusqu'à ce que leur activité soit négligeable).

## **2. Effets secondaires**

L'ira-thérapie est remarquablement tolérée et la plupart des signes rapportés par les patients sont en fait liés à l'hypothyroïdie.

- On notera néanmoins de façon inconstante des céphalées, des douleurs ou des gonflements salivaires (à prévenir par des boissons citronnées) notamment en cas de reliquats fixants supérieurs à 3% (à traiter alors par 0,5 mg kg<sup>-1</sup>.j de prednisone),
- Des nausées voire des vomissements susceptibles de limiter l'activité ingérée s'ils surviennent dans les deux heures, une dysgueusie transitoire.
- aggravation d'une maladie ulcéreuse ou d'une gastrite (qui peut constituer une contre-indication) ;
- irradiation du tube digestif en cas de diverticule oesophagien ;
- sécheresse durable de la bouche secondaire à l'irradiation des glandes salivaires ;
- diminution de la sécrétion des larmes secondaire à l'irradiation des glandes lacrymales ou, au contraire, en cas de traitements à très fortes activités, larmoiement persistant par sténose radio-induite du canal lacrymal ;
- Une thrombopénie, une granulopénie modérées et transitoires surviennent entre dix et 20 jours car la moelle reçoit 0,5 Gy/4 GBq d'<sup>131</sup>I.
- aménorrhée transitoire avec élévation transitoire de follicle stimulating hormone (FSH) et luteinizing hormone (LH) ;
- En cas de métastases pulmonaires diffuses, une fibrose tardive peut survenir.
- risque exceptionnel de cancers et de leucémie radio-induite. Ce faible risque s'élève chez les patients ayant reçu de multiples traitements par l'iode radioactif.

## **E. Contrôle**

Un balayage totocorporel est effectué à la gamma - camera, entre le 3ème et le 8ème jour post - thérapeutique, qui permettra :

- De confirmer la fixation du reliquat, s'il existe, et donc de l'accumulation de la radioactivité curative
- De détecter d'éventuels foyers extra - thyroïdie , corres pondants à des métastases fixantes
- orientant ainsi la conduite à tenir du médecin traitant.

## **Partie pratique**

## **1\ Objectifs**

Le cancer de la thyroïde est un cancer radio sensible, l'administration d'une dose thérapeutique d'iode 131 est le traitement complémentaire du cancer différencié de la thyroïde après Traitement chirurgical. Le CDT peut se compliquer de métastases pulmonaires et l'iode 131 reste la meilleure alternance thérapeutique voir très souvent l'unique.

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité de ce traitement sur de telles métastases.

## **2/ Matériel et méthodes :**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur 12 patients atteints de carcinome thyroïdien avec métastases pulmonaires.

La stratégie thérapeutique consiste à une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire et une hormonothérapie à dose suppressive, suivie d'irathérapie à dose itérative.

La réponse au traitement a été évaluée par le résultat des balayages corps entier et par le taux de la thyroglobuline sérique.

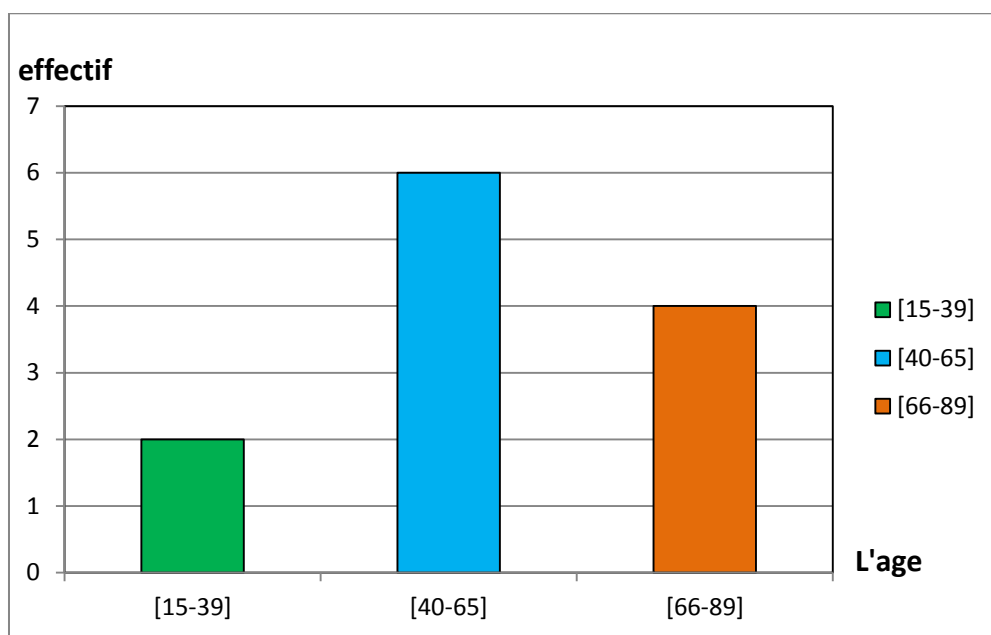
Les variables étudiées sont l'âge, le sexe, la classification anatomo-pathologique, l'activité cumulée et la réponse biologique et morphologique.

## **3/ RESULTAT :**

### **a)-Répartition des patients selon les tranches d'âges**

Nous avons collecté 12 dossiers de patients ayant un cancer thyroïdien avec métastases pulmonaires. L'âge moyen des patients était de 57.66 ans avec des extrêmes allant de 15 ans à 84ans. L'âge médian était de 52 ans. La tranche d'âge la plus touché était celle de 40-65 qui concernait 06 patients.

<i>Age</i>	<i>pourcentage</i>	<i>effectif</i>
<b>15-39</b>	16.66%	02
<b>40-64</b>	50%	06
<b>65-89</b>	33.33%	04
<b>Le total</b>	100%	12



#### **b) Sexe ratio :**

Le sexe ratio =3 ; à savoir trois femmes pour un homme.

#### **c) Classification anatomopathologique :**

Tous les patients présentaient un carcinome papillaire de la thyroïde, mais l'atteinte ganglionnaire ne concernée que 41.66.

#### **d) L'activité cumulée:**

L'activité cumulée est entre 100 mCi et 822 mCi avec une moyenne de 456 . 318 mCi

#### **e)- réponses thérapeutique à l'iode 131 :**

<b>Réponse complète</b>	<b>Réponse incomplète</b>	<b>Pas de réponse</b>
<b>16.66%</b>	<b>75%</b>	<b>8.33%</b>

Parmi les 12 patients, une réponse complète a été observée chez deux patients (cartographie blanche au balayage post-thérapeutique et effondrement de taux de Tg), une réponse partielle chez neuf patients et pas de réponse chez un seul patient (persistance de la fixation pulmonaire avec un taux de la thyroglobuline en ascension).

Lors du suivi, aucun patient n'a présenté de récurrence, tous les patients étaient asymptomatiques et en bon état général.

#### **4) Discussion et Conclusion :**

La radiothérapie métabolique interne vectorisée à l'iode 131 reste une excellente arme thérapeutique dans le traitement des métastases pulmonaires du cancer différencié de la thyroïde

Cette étude a permis d'affirmer que même en absence de réponse complète, la réponse partielle avec réduction de la maladie métastatique peut être suffisante pour garantir une bonne qualité de vie et diminuer le risque de récurrence.

## **Conclusion**



Le cancer de la thyroïde est une pathologie relativement rare 1 % de tous les cancers, Les métastases pulmonaires sont les métastases à distance les plus fréquentes chez les patients atteints de cancer de la thyroïde (10–15 % des patients développent des métastases pulmonaires micro ou macronodulaires).

L'iode 131 occupe une place importante dans le diagnostic et le traitement de ces métastases, la guérison par l'iode 131 des métastases pulmonaires peut être complète après une ou plusieurs cures, il est donc recommandé de les administrer.

Et notre étude a démontré cette efficacité avec une réponse complète chez 16.66 % des patients , ainsi qu'une stabilité de la maladie chez 75% des patients.