



FACULTE DE MEDECINE TLEMCCEN
CHU TLEMCCEN
Service de chirurgie générale "A"

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention de diplôme de
DOCTORAT en MEDECINE

Cancer Thyroïdien

**Des patients opérés par thyroïdectomie totale avec un
curage ganglionnaire**

-Présenté par :

- CHIHA TAWFIQ
- LABLACK OTHMAN

- Encadré par :

- DR. BENAMARA FOUAD
Maitre assistant en chirurgie générale

Chef de service : Pr. Abiayad

Année universitaire : 2017-2018

Remerciements

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

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Dr Benamra Fouad, pour son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.

Nos vifs remerciements vont également au Pr Abiayad. T et toute l'équipe de la chirurgie A, ainsi que nos familles respectives pour le soutien durant notre cursus.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Plan

Introduction	1
I. Rappels.....	2
1. Rappel anatomique	2
2. Rappel physiologique	13
3. Physiopathologie.....	16
4. Anatomopathologie des tumeurs thyroïdiennes.....	17
5. Anatomopathologie pratique.....	23
II. Traitement chirurgical	24
▪ Étendue de la chirurgie carcinologique thyroïdienne.....	25
▪ Curage ganglionnaire	28
III. Complications de la chirurgie thyroïdienne carcinologique.....	30
IV. Surveillance du cancer thyroïdien différencié.....	32
V. Étude de notre série	56
Conclusion.....	67
Bibliographie.....	69

INTRDDUCTION :

Les cancers thyroïdiens sont rares et représentent 1 % des tumeurs malignes. Les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes (sex-ratio 3/1) et correspond dans 70% à 90 % des cas à un cancer papillaire, et dans 5 à 15 % à un cancer vésiculaire. Le cancer thyroïdien peut survenir à tout âge bien qu'il soit fréquent après 30 ans et significativement plus agressif chez les sujets âgés.

Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, qui reste difficile dans certains cas, après les éléments échographiques et de la cytopconction.

Les cancers thyroïdiens les plus fréquents (papillaire et vésiculaire) sont guéris dans 80 à 90 % des cas, si le traitement est approprié. Le cancer anaplasique est rare et de pronostic très défavorable.

Le traitement initial du cancer thyroïdien consiste en une thyroïdectomie totale ou quasi totale. Le curage ganglionnaire n'est passystématique. Le traitement par l'iode radioactif est conseillé chez les patients à haut risque et nécessite un taux élevé de thyroid stimulating hormone (TSH) pour être efficace. Par la suite, le patient doit être mis sous hormonothérapie thyroïdienne à vie.

Les facteurs pronostiques sont bien définis et le pronostic est favorable en cas de cancer thyroïdien différencié. Les métastases à distance sont observées dans 10 % des cas et les poumons et les os sont les localisations les plus fréquentes.

Les récives locorégionales surviennent dans environ 7 % des cas.

Une surveillance prolongée est conseillée. Elle est fondée sur l'examen clinique, le dosage de thyroglobuline plasmatique sous stimulation par la TSH (arrêt de la L-thyroxine ou utilisation de la TSH recombinante humaine), l'échographie cervicale et la scintigraphie corps entier sur dose thérapeutique d'iode 131. [1]

I. RAPPELS

1. Rappel anatomique :

La glande thyroïde est une glande endocrine située à la face antérieure de la base du cou, dans la région sous-hyoïdienne médiane, en avant de la trachée, au-dessus de l'orifice supérieur du thorax.

A- Morphologie

En forme de H majuscule ou de papillon, elle est formée de deux lobes latéraux verticaux, réunis par un isthme horizontal, surmonté inconstamment par un diverticule naissant de son bord supérieur : la pyramide de Lalouette ou lobe pyramidal.

La surface de la glande est lobulée, de couleur rose, entourée d'une capsule et de la gaine viscérale. Le volume glandulaire normal est compris entre 10 et 20 g chez l'adulte. [2]

B- Rapports de la thyroïde

1- Rapports superficiels

La peau de la face antérieure du cou est doublée d'un tissu cellulo-graisseux. De part et d'autre de la ligne médiane, jusqu'au contact de la saillie des muscles sternocléido-mastoïdiens, apparaissent les veines jugulaires antérieures qui sont comprises dans l'aponévrose cervicale superficielle. Leur section-ligature conduit à la face profonde de cette dernière et au plan de décollement utilisé pour découvrir la saillie volumineuse des muscles sternocléido-mastoïdiens, les muscles sternohyoïdiens unis sur la ligne médiane par la ligne blanche [4-7]. Celle-ci divisée, on découvre en arrière du sternohyoïdien le muscle sterno-thyroïdien.

2- Rapports profonds

Ils sont constitués essentiellement par :

2-1- Axe aéro-digestif

Le corps thyroïde se moule sur les faces antérieures et latérales de cet axe, constitué par le larynx et la trachée en avant et l'oesophage en arrière.

L'isthme est fixé au deuxième anneau trachéal par le ligament de Grüber médian.

La face profonde de la partie isthmique inférieure est séparée de la trachée par le plexus isthmique à l'origine des veines thyroïdiennes médianes [4-6].

Il faut retenir ici le danger veineux du décollement inférieur [3]. Les lobes latéraux entrent en rapport avec l'axe aéro-digestif par leur face postéro-interne et leur bord postérieur.

2-2- Axe vasculo-nerveux latéral du cou

Il entre en rapport avec la face postéro-externe des lobes latéraux et est formé au niveau du corps thyroïde par :

- l'artère carotide primitive en dedans.
- La veine jugulaire interne en dehors.
- La chaîne lymphatique jugulo-carotidienne située sur la face antéroexterne de la veine.
- le nerf pneumogastrique placé dans l'angle dièdre postérieur formé par la carotide et la jugulaire.
- L'anse du nerf grand hypoglosse [3-5].

2-3- Rapports importants sur le plan chirurgical:

a- Rapports du corps thyroïde et des nerfs laryngés

Ils sont utiles à connaître non seulement pour éviter leur blessure au cours

des exérèses thyroïdiennes, mais encore pour expliquer leur atteinte au cours des processus tumoraux [3-8,9].

Nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent:

C'est une branche du nerf vague. Le récurrent gauche naît dans le thorax sous la crosse de l'aorte, puis remonte verticalement dans l'angle trachéo-oesophagien, plaqué sur la face antérieure du bord gauche de l'oesophage. Il est accompagné par les ganglions de la chaîne récurrentielle [6-8]. Il passe en arrière et à distance de l'artère thyroïdienne inférieure et du lobe gauche de la thyroïde, pour remonter jusqu'au bord inférieur du muscle constricteur inférieur du pharynx, sous lequel il s'engage pour pénétrer dans le larynx.

A droite, il naît du nerf vague dans la région carotidienne et sous-clavière, remontant sous la sous-clavière et au contact du dôme pleural. Il se dirige en haut et en dedans, en passant en arrière de la carotide, puis se dirigeant obliquement vers le haut, pour rejoindre l'angle trachéo-oesophagien par un trajet un peu plus oblique qu'à gauche. Il remonte jusqu'au muscle constricteur du pharynx, sous lequel il se glisse pour pénétrer dans le larynx. Le récurrent innerve tous les muscles du larynx, sauf le crico-thyroïdien. Il est sensitif pour la muqueuse postérieure du larynx, et présente des anastomoses avec le rameau interne du nerf laryngé supérieur [3-8].

Les fibres du nerf récurrent sont fragiles, mais peuvent donner lors des traumatismes modérés une paralysie isolée du crico-aryténoïdien, avec dyspnée, et en cas de traumatisme plus sévère, une paralysie des muscles constricteurs, avec troubles phonatoires.

Nerf laryngé supérieur:

C'est un nerf mixte, lui aussi originaire du vague, dont il émerge au niveau du creux sous-parotidien postérieur [6-8]. Il descend obliquement en bas et en

avant, le long de la paroi pharyngée jusqu'à la grande corne de l'hyoïde, derrière laquelle il se divise en deux branches:

Nerf laryngé externe: descend le long de l'insertion du muscle constricteur inférieur du pharynx, va innover le crico-thyroïdien, puis perfore la membrane cricothyroïdienne, pour aller apporter la sensibilité de la muqueuse du ventricule, de la corde et de l'étage sous-glottique [3-6].

Rameau laryngé supérieur proprement dit ou rameau interne:

descend le long de l'artère laryngée supérieure et la suit à travers la membrane thyroïdienne.

Il donne la sensibilité de la muqueuse pharyngée, depuis la base de langue jusqu'au sinus piriforme, ainsi qu'à la muqueuse laryngée sus-glottique [3-5], [7,8].

b- Rapports avec les parathyroïdes

Les parathyroïdes, au nombre de 4; 2 supérieures et 2 inférieures, sont en rapport étroit avec la face postérieure des lobes latéraux. Camouflées par une enveloppe graisseuse, les parathyroïdes sont contenues dans l'épaisseur du fascia périthyroïdien [4-6]. Elles peuvent être accolées à la glande, intraglandulaire ou encore isolées.

La parathyroïde supérieure est à la moitié de la face postérieure au contact de l'anastomose artériel rétrolobaire, l'inférieure à la face postérieure du pôle inférieur du corps thyroïde, au voisinage de l'artère thyroïdienne inférieure et en dehors du nerf récurrent [3-7]. Mais le corps thyroïde peut entrer en rapport avec des parathyroïdes aberrantes: en variété intertrachéo-oesophagienne, sous-isthmique, ou juxtarécurrentielle [4].

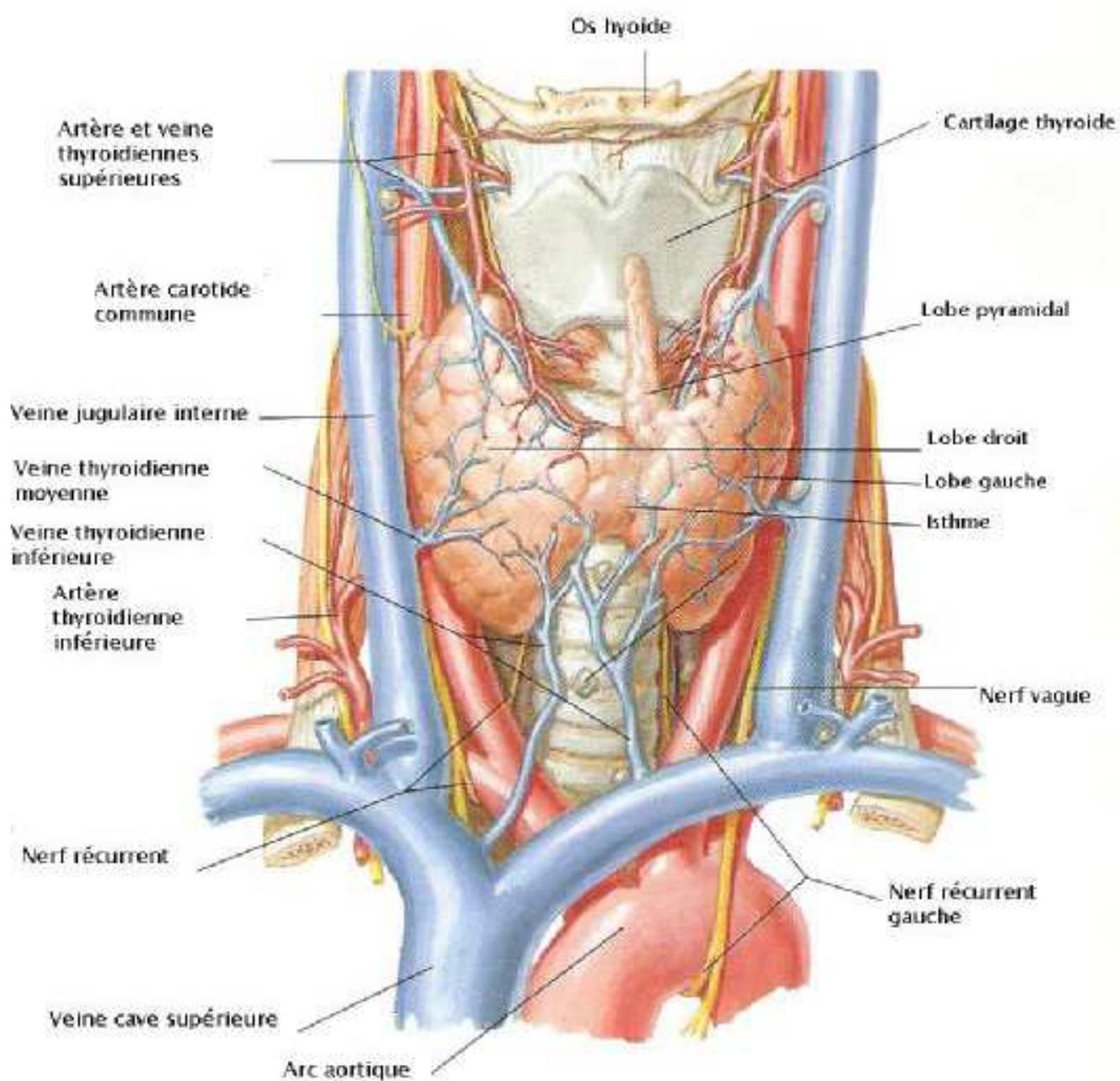


Figure 1: Rapports et vascularisation de la thyroïde [10]

C- Vascularisation de la glande thyroïde :

- Réseau artériel

Les artères thyroïdiennes se composent de deux pédicules pairs qui sont constants : supérieur et inférieur et d'une artère impaire et médiane, inconstante : l'artère thyroïdienne moyenne (de Neubauer).

Ces quatre (ou cinq) artères sont richement anastomosées entre elles (anastomoses homo- et hétérolatérales) :

- artère thyroïdienne inférieure : naissant du tronc thyrocervical, branche de la sous-clavière, son trajet horizontal la fait croiser par en arrière le paquet jugulocarotidien et, de façon variable, le nerf récurrent avant d'aborder la face dorsale du lobe thyroïdien au contact duquel elle se bifurque ou se trifurque ;

- artère thyroïdienne supérieure : première collatérale de la carotide externe, elle coiffe le pôle supérieur du lobe en se divisant aussi en deux ou trois branches ;

- artère thyroïdienne moyenne de Neubauer : inconstante (moins de 10 % des cas), elle naît directement de la crosse aortique ou du tronc rachiocéphalique et atteint l'anastomose sousisthmique dans la lame thyropéricardique.

- Réseau veineux

Les veines intraparenchymateuses se drainent dans des plexus superficiels sous-capsulaires qui se jettent dans trois groupes de veines : veines thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures.

- Réseau lymphatique

Les lymphatiques de la thyroïde font partie des lymphatiques cervicaux qui constituent le réseau le plus dense de l'organisme avec plus de 300 relais ganglionnaires.

De nombreuses descriptions de l'anatomie des ganglions cervicaux compliquaient leur compréhension et la communication entre médecins (radiologistes, cliniciens, chirurgiens, anatomopathologistes).

Robbins a élaboré une classification des ganglions cervicaux qui peut être utilisée par toutes les spécialités médicales impliquées dans cette pathologie afin d'uniformiser les pratiques[11]. Cette classification, maintenant reconnue aux États-Unis comme en Europe par tous les consensus publiés, a été adaptée à l'imagerie en coupe par Som [12]. Son application à l'échographie implique quelques adaptations .

Elle doit être maintenant utilisée par les imageurs comme par les chirurgiens afin d'éviter toute ambiguïté dans le repérage préopératoire.

La classification de Robbins fait appel à des repères chirurgicaux qui ont tous une correspondance échographique. [13,14] (Fig. 2).

Les ganglions cervicaux sont répartis en trois compartiments : un central et deux latéraux. Chaque compartiment est subdivisé en secteurs désignés par des chiffres romains.

Le compartiment central est limité en dehors par le bord externe des carotides et en bas par le tronc artériel, en haut par la mandibule.

Il comprend un secteur sus-isthmique (VI supérieur), limité en haut par l'os hyoïde, et un secteur sous-isthmique subdivisé en deux secteurs latéraux VI droit et VI gauche et un secteur médian au-dessus du tronc innominé : VI inférieur. Au-dessus de l'os hyoïde s'étend le secteur I, jusqu'à la mandibule.

Il est peu concerné par le drainage thyroïdien. En dessous du secteur VI inférieur se trouve le VII qui est intrathoracique. Les compartiments latéraux comprennent les ganglions jugulaires et les ganglions spinaux :

le groupe jugulaire est divisé en trois secteurs étagés de bas en haut :

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

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

- secteur II sus-hyoïdien,

· le groupe spinal est le secteur V situé en arrière du bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Il est donc anatomiquement situé dans la région de la nuque. Il est subdivisé en secteurs Va et Vb séparés par le muscle omohyoïdien.

Il faut donc noter que tous les ganglions pré- ou rétrocarotidiens appartiennent au groupe central (secteurs VI inférieur ou supérieur).

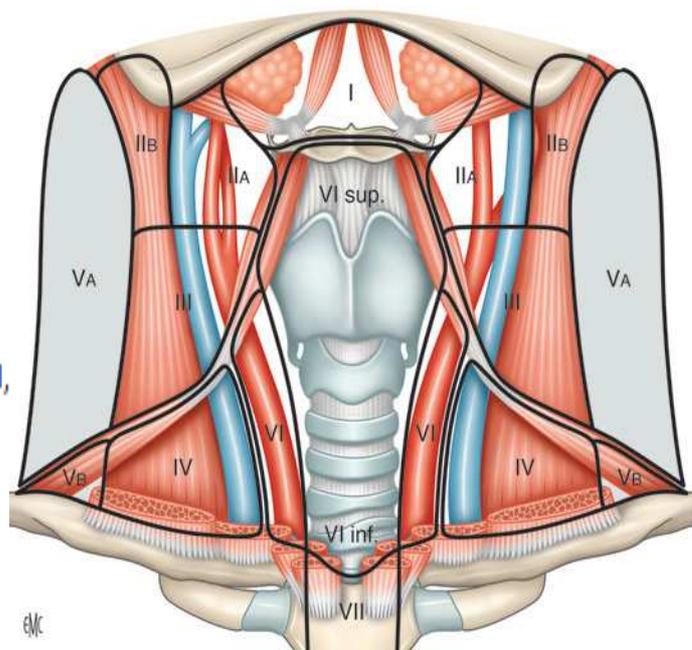


Figure 2. Schéma de repérage ganglionnaire proposé par

H. Monpeyssen pour le groupe de travail réuni à Paris en 2012 :

L. Leenhardt, P. Ménégaux, H. Monpeyssen, S. Poirée, A. Rouxel,

G. Russ, J. Tramalloni.

D- Modifications liées à la pathologie

La pathologie thyroïdienne entraîne souvent des modifications anatomiques, liées dans la plupart des cas à l'augmentation hétérogène du volume thyroïdien, mais aussi aux mécanismes physiopathologiques.

Sur le plan chirurgical, on retiendra que la profondeur du nerf récurrent varie avec la taille du corps thyroïde, surtout s'il est déformé par des nodules [3-5].

Ce nerf d'ailleurs classiquement exposé aux traumatismes lors du geste opératoire à cause des variations anatomiques et d'autant plus si réintervention [5-8]. Le nerf laryngé externe répond à la face interne du pôle supérieur dans les hypertrophies thyroïdiennes. Les veines thyroïdiennes moyennes prennent dans les hypertrophies une direction antéropostérieure après avoir cheminé plaquées contre la glande, cette disposition peut gêner l'hémostase [5]. En cas de pathologie thyroïdienne invasive la face profonde des muscles sous-hyoïdiens peut être adhérente aux lobes thyroïdiens. Dans ces cas précis, on ne dissèque pas les muscles sous-hyoïdiens de la glande thyroïde. Ils sont sectionnés au-dessus et en dessous des zones d'adhérence et sont réséqués en monobloc avec la glande thyroïde [4,15].

E- Anatomie radiologique

o Echoanatomie

L'échostructure thyroïdienne est homogène et hyperéchogène par rapport à la graisse et aux muscles adjacents [16,17]. Les lobes latéraux ont une forme pyramidale, leur taille normale étant comprise entre 4 et 6 cm pour la hauteur, 1 à 2 cm pour la largeur. L'épaisseur apparaît comme la mesure la plus significative, au-delà de 2,5 cm, l'hypertrophie thyroïdienne est certaine. Le recueil précis de ces données permet une estimation volumétrique fiable

du volume d'un lobe (entre 12 et 40 cm³ à l'état normal). Grâce à l'utilisation de sonde de haute fréquence il est possible de bien analyser le plan superficiel (peau, peaucier du cou, tissu sous cutané), l'aponévrose cervicale superficielle qui engaine les muscles sterno-cléidomastoïdiens puis l'aponévrose cervicale moyenne avec les muscles sterno-cléidohyoidiens [17,18]. En arrière de la thyroïde, on note la présence du larynx et de la trachée qui sont à l'origine d'un vide acoustique.

Le Doppler couleur améliore la détection des vaisseaux thyroïdiens extraglandulaires et autorise l'étude de la vascularisation parenchymateuse normale et pathologique [16-18]

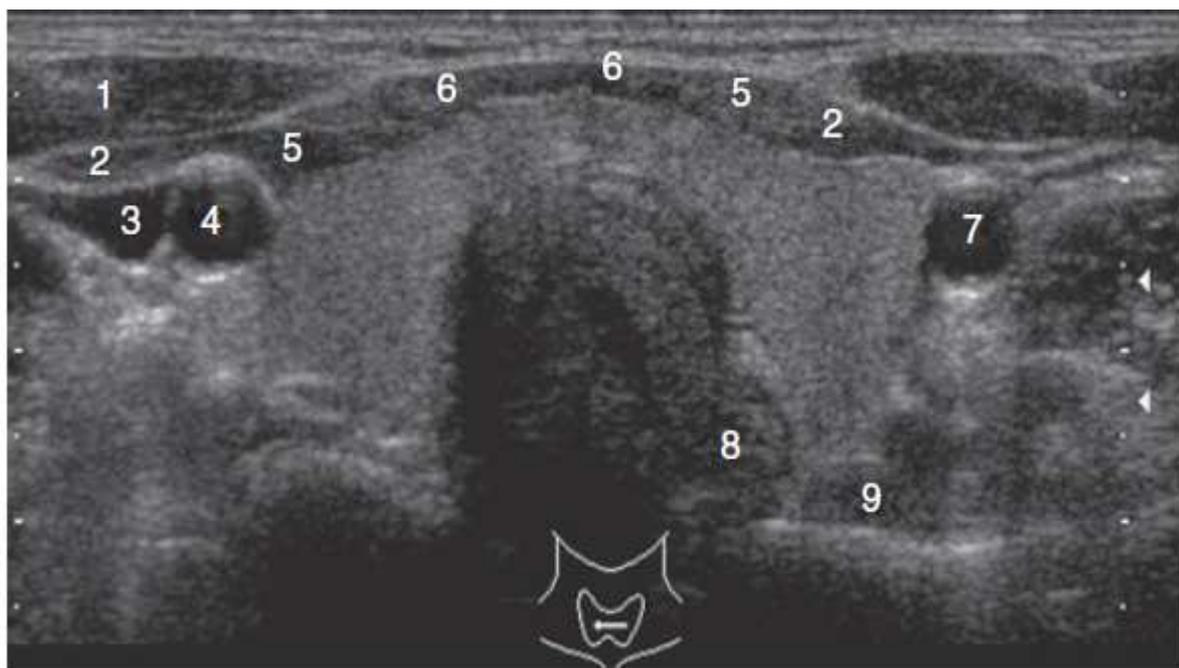


Figure 3. Coupe transversale du cou passant par C6. 1. Muscle sterno-cléido-mastoïdien; 2. muscle omohyoïdien; 3. veine jugulaire interne droite; 4. carotide primitive droite = carotide commune droite; 5. muscle sternothyroïdien; 6. muscle sterno-cléido-hyoïdien; 7. carotide primitive gauche = carotide commune gauche; 8. œsophage; 9. long du cou (longus colli).

○ Tomodensitométrie

Du fait de son contenu riche en iode, la densité de la thyroïde est spontanément élevée, de l'ordre de 70 UH et s'élève après injection à 100 UH au moins. La prise de contraste est homogène et persiste longtemps. Les lobes latéraux sont bien visibles, mais l'isthme ne l'est pas constamment [17,19]. Le plan musculaire pré-thyroïdien est souvent représenté par une masse unique. Les rapports postérieurs et avec le paquet vasculaire jugulo-carotidien sont bien analysés [19]. L'étude des cartilages laryngés et de l'axe aérien est optimale. Les nerfs récurrents et pneumogastriques ne sont pas repérables de même que les artères thyroïdiennes dans la plupart des cas.

○ IRM

On réalise habituellement des séquences T1 et T2 dans le plan axial parfois légèrement oblique ascendant. Le plan coronal est employé dans l'étude des goitres. Une antenne spécifique cervicale antérieure est utilisée. L'injection de gadolinium n'est pas habituellement requise [18,19].

La thyroïde normale présente un signal intermédiaire en T1 et un hypersignal en T2 qui augmente avec la puissance de l'aimant utilisé. L'analyse de l'environnement thyroïdien et notamment des plans musculaires pré-thyroïdiens est meilleure qu'en tomodensitométrie [18]. Les artefacts liés à la mobilité du patient notamment à la respiration et à la déglutition peuvent s'avérer très gênants.

○ Scintigraphie

On utilise habituellement 37 à 55 MBq de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ chez l'adulte en injection intraveineuse. L'incidence de face est réalisée 30 minutes après

l'injection, des incidences complémentaires (obliques antérieures, profil) étant parfois utiles.

L'image scintigraphique thyroïdienne normale montre deux lobes symétriques et homogènes, séparés par un isthme plus ou moins fixant.

La scintigraphie a une résolution spatiale nettement inférieure à celle de l'échographie [17,18].

2. Rappel physiologique :

L'unité fonctionnelle de la thyroïde est le follicule thyroïdien. Il est formé d'une couronne de cellules folliculaires (ou thyrocytes), dédiées à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (HT), et de cellules plus claires, les cellules C, dédiées à la biosynthèse de la thyrocalcitonine. La colloïde centrale, constitue le stock d'HT. Dans le thyrocyte, la biosynthèse des HT dépend du captage de l'ion iodure (I^-) à la membrane basolatérale. Ce captage est assuré par le symporteur du sodium et de l'iodure (NIS) grâce à un gradient de Na^+ entretenu par une adénosine triphosphatase (ATPase) membranaire. Au pôle apical, l'iodure est transporté vers la colloïde grâce à un ou des transporteurs spécifiques comme la pendrine. L'incorporation de l'iodure dans la thyroglobuline (Tg) (organification) se fait dans la colloïde grâce à une enzyme, la thyroperoxydase (TPO) en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). L' H_2O_2 est fourni par une enzyme (DUOX) qui est couplée à plusieurs partenaires comme la DUOXA et l'EFPI. Avant d'être libérée dans la colloïde, la Tg serait stockée dans des vésicules sous-membranaires qui contiendraient aussi les enzymes nécessaires à l'organification. Ces vésicules, appelées « thyroxisomes », s'ouvriraient dans

L'organification permet l'incorporation de l'iode dans les précurseurs des HT, la mono-iodo-tyrosine (MIT) et la di-iodo-tyrosine (DIT). La Tg est alors internalisée par pinocytose sous la forme de vésicules recouvertes de clathrine, probablement grâce à la reconnaissance par des récepteurs spécifiques (Rc). Après libération du manteau de clathrine, la gouttelette de colloïde est successivement fusionnée avec des organites intracytoplasmiques issus de l'appareil de Golgi, les endosomes précoces puis tardifs puis les lysosomes. Sous l'action des enzymes lysosomiales, les HT sont libérées et sécrétées tandis que la Tg est progressivement dégradée ou recyclée. Les MIT et DIT non sécrétées sous la forme d'HT sont également recyclées avec retrait des ions iodures grâce à une enzyme spécifique, la déhalogénase 1 (DEHAL1). Quelques gouttelettes de colloïde échappent à la fusion avec les lysosomes, traversent la cellule (transcytose) et sécrètent la Tg, plus ou moins fortement iodée, dans la circulation générale. (Figure 04)

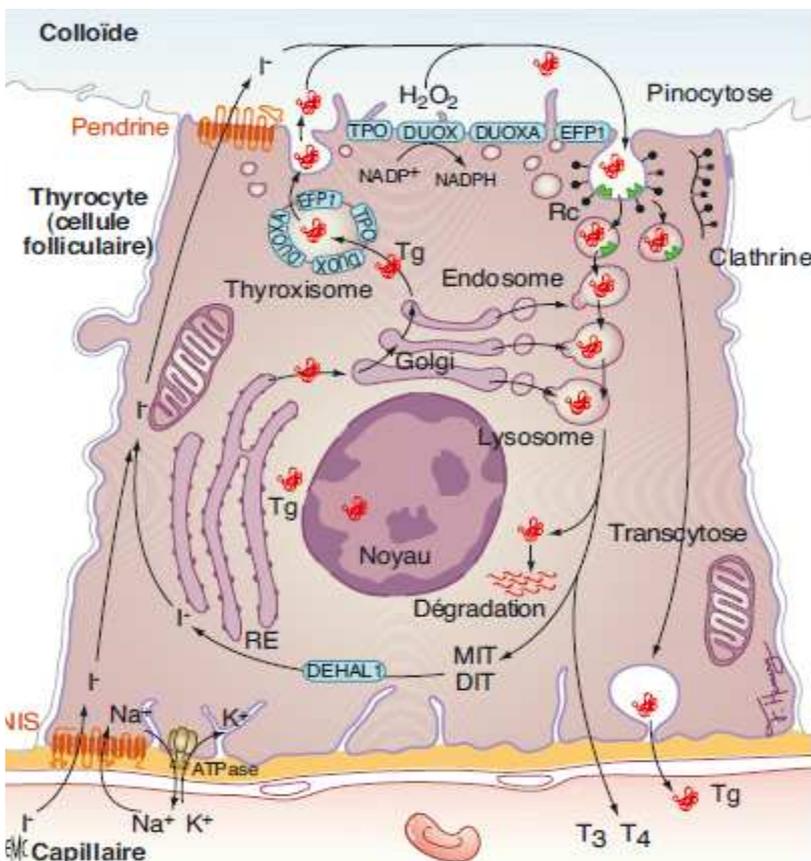


Figure 04 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

Les HT dérivent des résidus tyrosine contenus dans la thyroglobuline. Un ou deux atomes d'iode sont inclus dans ces résidus aboutissant à la formation des iodotyrosines. Par un mécanisme de condensation, les iodothyronines sont formées à partir de deux résidus di-iodo-tyrosine (T4 ou thyroxine ou tétra-iodo-thyronine) ou d'un résidu mono-iodo-tyrosine (MIT) et d'un résidu di-iodo-tyrosine (DIT) (T3 ou tri-iodo-thyronine). Dans les lysosomes, la thyroglobuline est clivée par plusieurs enzymes de façon à libérer les hormones thyroïdiennes. [20]

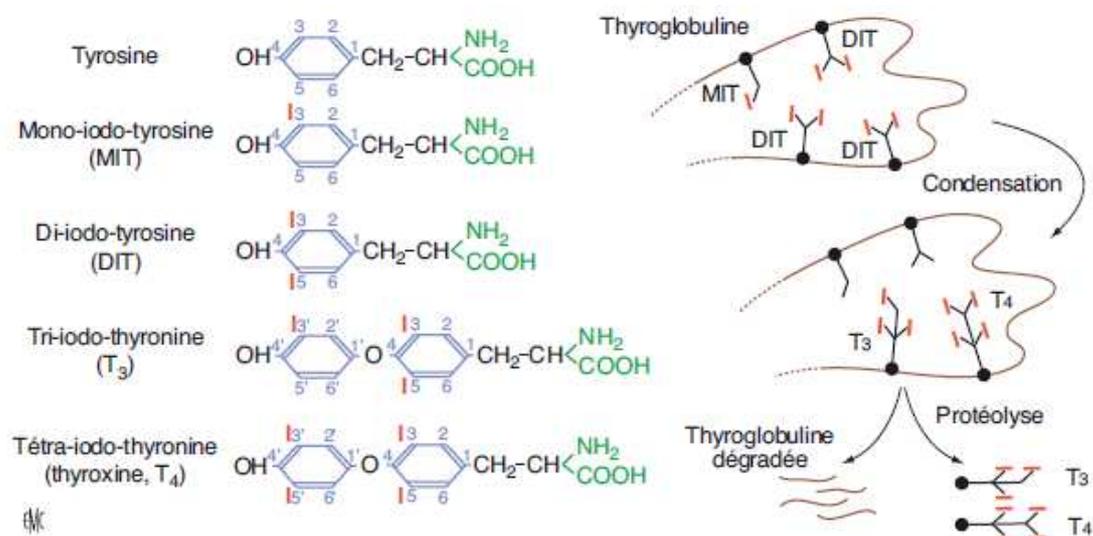


FIGURE 05: Hormones thyroïdiennes (HT) et leur libération à partir de la thyroglobuline.

Les hormones thyroïdiennes pénètrent dans le noyau des cellules cibles et se fixent sur une protéine nucléaire non histone. Les effets biologiques concernent les cellules et les viscères. La sécrétion de TRH, qui entraîne l'augmentation de la sécrétion de la TSH, est influencée par l'activité corticale, donc par les facteurs psychiques et de nombreux médiateurs. Un rétro contrôle négatif des hormones thyroïdiennes libres s'exerce sur l'hypothalamus. Le parenchyme thyroïdien, même s'il est composé très majoritairement de thyrocytes, Il s'agit d'un tissu hétérogène avec de nombreuses possibilités de régulation. L'hétérogénéité du tissu concerne aussi bien la prolifération, que la différenciation. Les nodules de la thyroïde

peuvent être considérés comme une majoration de l'hétérogénéité intrinsèque du tissu thyroïdien normal. [21-23]

3. Physiopathologie

Le mécanisme de base de la formation des tuméfactions glandulaires de la thyroïde résulte en fait d'une majoration de l'hétérogénéité cellulaire décrite plus haut sur le plan physiologique. Ainsi, un dérèglement minime du taux de TSH, par n'importe quel mécanisme, a des répercussions importantes quant à la multiplication et à la différenciation cellulaire. Les cellules les plus sensibles aux augmentations minimales de la TSH sont alors recrutées de façon chronique.

On sait qu'il existe des facteurs familiaux et donc génétiques majorant ces phénomènes de sensibilité: ainsi, on sait que les jumeaux développent à 70% des lésions semblables de la thyroïde, et qu'il existe des familles à nodules thyroïdien ou à goitre. Un autre facteur familial pouvant entrer en ligne de compte est l'apport iodé alimentaire quotidien. L'action de la TSH est alors diminuée, entraînant une hypersécrétion de TSH réactionnelle et donc une multiplication cellulaire supraphysiologique par endroits pouvant évoluer vers une pathologie nodulaire ou goitreuse. L'augmentation faible mais prolongée de la TSH a des effets délétères sur la multiplication et la différenciation cellulaire. On retrouve notamment cette corrélation chez la femme enceinte, avec mise en évidence d'un lien proportionnel entre le nombre de grossesses et donc la période totale où la TSH est augmentée, et le nombre de nodules constatés. L'augmentation des facteurs de croissance (acromégalie) entraîne également des augmentations significatives des pathologies thyroïdiennes retrouvées. In vitro, certains facteurs de croissance

sécrétés par les cancers vésiculaires ou papillaires ont des effets angiogéniques et mitogènes [21].

Les rayonnements ionisants sont depuis très longtemps connus pour avoir des conséquences à plus ou moins longs termes sur la pathologie thyroïdienne, en particulier les risques de développement de néoplasie. En général, ces conséquences mettent cinq ans à se développer, et sont constatées avec un maximum à dix ans de l'exposition [22].

Enfin, les récepteurs à facteurs de croissance ou les récepteurs à TSH peuvent subir des mutations, et ainsi entraîner, par l'intermédiaire de leur principale voie métabolique, une prolifération et une différenciation exagérées des thyrocytes .

Les recherches concernant l'oncogénèse thyroïdienne passent par des études chromosomiques et génétiques, qui constatent que les tumeurs thyroïdiennes expriment des gènes présentant des mutations, que l'on retrouve parfois dans certains nodules . Ces mutations peuvent concerner soit les protéines stimulant la multiplication des thyrocytes, qui acquièrent une activité excessive, soit des mutations de protéines transductrices, qui deviennent actives au lieu d'être activables, soit des mutations du récepteur aux facteurs de croissance, qui devient anormalement sensible, soit enfin une inactivation des mécanismes de contrôle de prolifération cellulaire par perte de caractères génétiques [21, 23].

4. Anatomopathologie des tumeurs thyroïdiennes

La classification anatomopathologique de l'OMS (World Health Organization [WHO]) des tumeurs endocrines date, dans sa dernière édition, de 2004 [4].

Certains concepts diagnostiques ont été précisés depuis, en particulier pour les carcinomes de souche vésiculaire peu différenciés.

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

❖ Carcinome papillaire

La définition de l'OMS précise que le carcinome papillaire est une tumeur épithéliale maligne de souche vésiculaire caractérisée par des aspects nucléaires distinctifs [24]

Macroscopiquement, les carcinomes papillaires sont d'aspects variés et ils mesurent de moins d'un millimètre à plusieurs centimètres ; ils sont uni- ou plurifocaux [25–28]. Ils sont fréquemment fermes, d'aspect granuleux, blanc grisâtre, ou chamois pour les formes oxyphiles (aussi appelées oncocytaires), mal limités [25,26,28]. Des remaniements kystiques, des calcifications et des secteurs d'ossification peuvent être observés [25,26,28].

La nécrose est rare et doit faire rechercher en particulier une composante peu différenciée ou indifférenciée [28].

Microscopiquement, comme le stipule la définition de l'OMS, les noyaux des cellules constituant les carcinomes papillaires ont des aspects caractéristiques (Fig. 6, 7). Ils ont des contours sinueux, apparaissent fendus en « grains de café » et s'empilent en « tuiles de toit » ; ils sont augmentés de volume, arrondis, ovalaires ou allongés. Souvent vitreux en leur centre, ils sont dits en « verre dépoli » (Fig. 07). Certains peuvent présenter une pseudo-inclusion ronde correspondant à une invagination cytoplasmique intranucléaire. La membrane nucléaire est irrégulièrement épaissie par

condensation chromatinienne et les nucléoles sont souvent plaqués contre celle-ci [25-27,29]. Les mitoses sont rares ou absentes [25, 28]. Le stroma fibreux est souvent abondant. La présence de petites calcifications feuilletées stromales (psammomes ou calcosphérites) est inconstante.

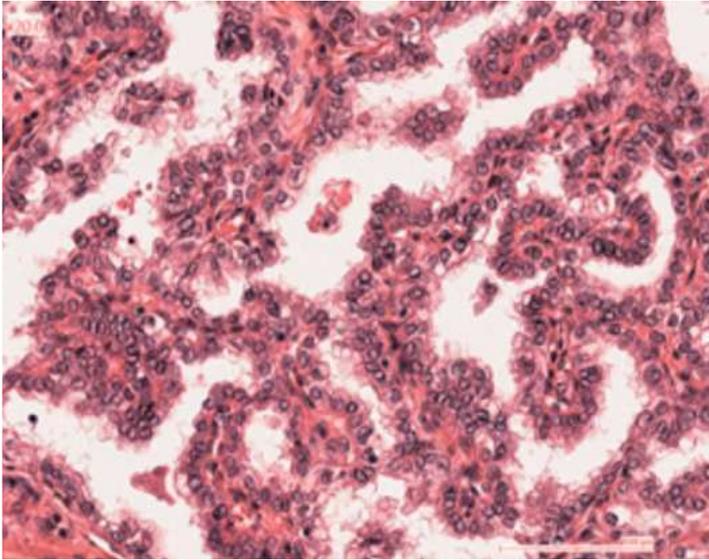


Figure 06 : Carcinome papillaire de forme classique.

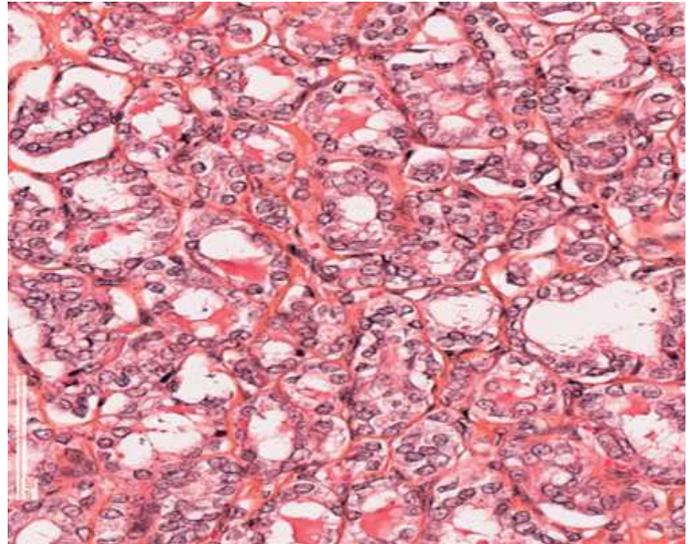


Figure 07 : Carcinome papillaire de forme vésiculaire

Différentes formes ou variants histologiques de carcinome papillaire sont décrites :

- Carcinome papillaire de forme classique.
- Carcinome papillaire de forme vésiculaire.
- Carcinome papillaire de forme oxyphile (ou de forme oncocytaire).
- Carcinome papillaire à cellules claires.
- Carcinome papillaire à cellules hautes.
- Carcinome papillaire à cellules cylindriques.
- Carcinome papillaire sclérosant diffus.
- Carcinome papillaire de forme solide.
- Carcinome papillaire cribriforme.
- Carcinome papillaire avec composante insulaire focale. [25-28].

❖ **Carcinome vésiculaire :**

La définition de l'OMS précise que le carcinome vésiculaire est une tumeur épithéliale maligne de souche vésiculaire dépourvue des aspects nucléaires du carcinome papillaire [26]. Il faut distinguer deux groupes de pronostic différent : les carcinomes vésiculaires dits à « invasion minime » et les carcinomes vésiculaires largement invasifs [26,28].

Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs généralement uniques, arrondies ou ovalaires, de plus d'un centimètre, gris-brun à marron à la coupe [26,28]. Il est cependant impossible de différencier à l'œil nu les carcinomes vésiculaires à invasion minime ou largement invasifs.

Histologiquement, l'architecture, densément cellulaire, est souvent polymorphe ; on observe des vésicules contenant de la colloïde jusqu'à des travées ou des plages solides [26, 28]. Les anomalies cytologiques sont variables, les noyaux sont augmentés de volume, les nucléoles bien visibles et les mitoses souvent présentes [28]. Il n'existe aucun critère cellulaire ou architectural qui, à lui seul, permette d'en affirmer la malignité. Seule la présence d'une infiltration capsulaire et/ou d'invasion vasculaire permet le diagnostic de malignité [26, 28]. Une pénétration complète de la tumeur à travers la capsule ou aspect « en bouton de chemise » caractérise l'infiltration capsulaire, qui ne doit pas être confondue avec les aspects observés au site d'une cytoponction et inversement [26, 28]. La présence dans un vaisseau de la capsule ou au-delà de cellules tumorales recouvertes par un endothélium ou formant un thrombus définit l'invasion vasculaire [26,28].

Le carcinome vésiculaire à invasion minime peut ressembler à un adénome vésiculaire. Il s'en distingue par la présence d'une invasion capsulaire et/ou

vasculaire manifeste mais limitée [26, 28]. Cette terminologie est appliquée par certains seulement aux carcinomes vésiculaires présentant une infiltration capsulaire minime ; la dénomination « carcinome vésiculaire macroscopiquement encapsulé angio-invasif » est alors proposée pour ceux montrant des emboles tumoraux [26]. La reproductibilité du diagnostic de carcinome vésiculaire à invasion minime est mauvaise [30]. Si l'affirmation ou l'infirmité d'une infiltration capsulaire est impossible, si les images d'invasion vasculaire sont douteuses, la lésion est classée en tumeur vésiculaire de potentiel de malignité incertain [29].

La malignité des carcinomes vésiculaires largement invasifs ne fait aucun doute [28]. La tumeur, parfois partiellement encapsulée, est en général très extensive dans le tissu thyroïdien adjacent ; les invasions vasculaires sont multiples [26, 28]. Les carcinomes vésiculaires présentant au moins quatre emboles tumoraux dans les vaisseaux de la capsule sont classés dans cette catégorie.

Il existe différents variants de carcinome vésiculaire :

- Carcinome vésiculaire à cellules oxyphiles :

Dans le cas du carcinome vésiculaire à cellules oxyphiles, on observe histologiquement des vésicules contenant de la colloïde jusqu'à des travées ou des plages solides [26], faites de cellules aux cytoplasmes fortement éosinophiles, finement granuleux. Les noyaux, souvent pléomorphes et hyperchromatiques, ont un nucléole bien visible. Le carcinome vésiculaire à cellules oxyphiles est constitué, dans sa quasi-totalité (plus de 75 % de la prolifération), de cellules oxyphiles (ou cellules oncocytaires, cellules éosinophiles, anciennement appelées, à tort, cellules de Hürthle) [26]. Des métastases ganglionnaires lymphatiques sont plus fréquemment

observées que dans la forme classique (environ 30 % des cas contre 5 % des cas) [26]. Seules les invasions capsulaires et/ou vasculaires objectivent la malignité. Il existe des formes à invasion minimale et des formes largement invasives [26].

❖ Carcinome peu différencié

La définition de l'OMS précise que les carcinomes peu différenciés sont des néoplasmes de souche vésiculaire qui présentent une différenciation vésiculaire limitée et qui occupent au plan morphologique et pronostique une place intermédiaire entre les carcinomes bien différenciés (carcinomes papillaires et carcinomes vésiculaires) et les carcinomes indifférenciés [26].

Pour porter un diagnostic de carcinome peu différencié, on s'appuie actuellement sur la proposition de Turin qui repose sur un algorithme diagnostique [32] ; celle-ci a été publiée en 2007 et par conséquent ne figure pas dans la classification OMS 2004 [26].

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

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

Macroscopiquement, le carcinome peu différencié est blanc grisâtre, charnu, ferme, comportant des remaniements nécrotiques.

Il existe souvent une extension tumorale au-delà de la condensation fibreuse périphérique du nodule voire une extension extrathyroïdienne [26, 28, 31].

Histologiquement, le carcinome peu différencié s'organise donc en plages solides, en travées ou en nids [26, 28] (Fig. 8). Les cellules sont de petite taille, monomorphes.

L'extension carcinomateuse extrathyroïdienne et les emboles tumorales sont fréquents [26, 28]. Certains carcinomes thyroïdiens bien différenciés comportent un contingent carcinomateux peu différencié minoritaire. Ceci doit être signalé en raison de sa valeur pronostique.

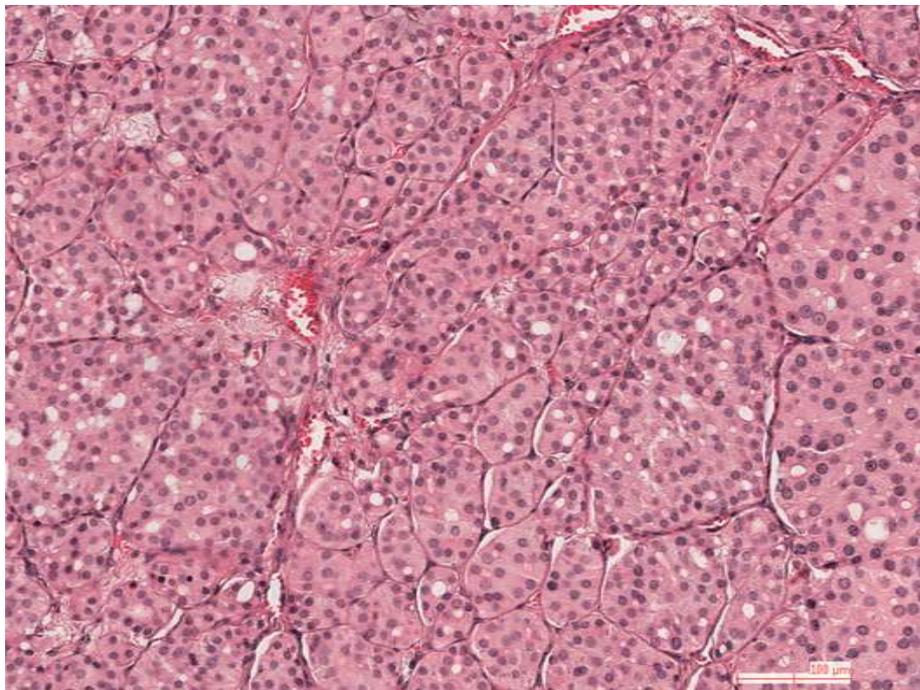


Figure 8. Carcinome de souche vésiculaire peu différencié.

5. Anatomopathologie pratique

Les progrès de la cytologie et son intérêt maintenant reconnu dans le diagnostic et la prise en charge des nodules thyroïdiens, conduiront assez largement ce chapitre, ainsi que celui de la biopsie extemporanée, puisqu'il y a actuellement concurrence entre ces deux approches techniques.

Enfin nous évaluerons l'apport des immunodétections.

1- Cytoponction

La cytoponction a un meilleur rendement diagnostique que l'échographie pour la distinction nodule bénin/cancer. C'est une méthode simple et dont les complications, qui sont limitées à l'inconfort local, sont rares [21]. Deux modes de prélèvement sont possibles : ponction thyroïdienne échoguidée ou technique à main levée.

La fiabilité de la cytoponction est fortement liée à l'entraînement du préleveur et à l'expérience du cytologiste.

Les quatre types de réponses classiques sont les suivants :

- Non contributive (5-7 %), doivent donc conduire à une nouvelle ponction.
- Maligne obtenue dans (1-10 %). Ces nodules sont pour 80-90 % des cas des cancers. Il s'agit essentiellement de cancers papillaires, les faux positifs sont inférieurs à 1%.
- Bénigne. C'est la réponse la plus fréquente (60-70 %) des cas. Il s'agit surtout d'adénomes colloïdes, et d'aspects de thyroïdite. Des faux négatifs sont possibles et sont estimés à 2-4 % des cas, ce qui justifie pour beaucoup la réalisation d'une cytoponction de confirmation à l'occasion d'une échographie de surveillance 1 an plus tard. [33- 37]

II. Traitement chirurgical

La chirurgie reste actuellement le seul traitement curatif du cancer différencié de la thyroïde. La qualité de la prise en charge chirurgicale initiale est donc fondamentale car elle va conditionner la stratégie thérapeutique, la surveillance, les risques de récurrence et la survie.

Afin d'obtenir un résultat chirurgical optimal avec une morbidité la plus faible possible, il est nécessaire d'être un chirurgien formé, expérimenté et

régulièrement tenu à jour sur les procédures techniques et leurs indications [38, 39].

L'information préopératoire des patients doit porter sur les risques les plus fréquemment associés à cette chirurgie, sur la nécessité d'un traitement hormonal substitutif à vie par L-thyroxine, sur la possibilité d'un traitement adjuvant par iode radioactif et sur la nécessité d'un suivi prolongé.

Les objectifs de la chirurgie à ne pas perdre de vue sont [40] :

- éradiquer tout tissu tumoral macroscopique, ce qui rendra plus efficace les traitements adjuvants et facilitera la surveillance ;
- permettre un staging du cancer qui conditionnera la suite de la prise en charge.
- diminuer le risque de récurrence et améliorer la survie ;
- une morbidité minimale.

▪ -Étendue de la chirurgie carcinologique Thyroïdienne

Dans la majorité des cas, le diagnostic de cancer est suspecté en préopératoire bien que la découverte fortuite de tumeur(s) sur une pièce de thyroïdectomie soit de plus en plus fréquente.

Ces découvertes se font essentiellement au profit des microcarcinomes, probablement en lien avec la réalisation plus fréquente de thyroïdectomies totales et l'amélioration des techniques diagnostiques anatomopathologiques [41].

L'étendue de la chirurgie portant sur la glande thyroïdienne et sur les aires ganglionnaires cervicales est conditionnée par le bilan préopératoire (examen clinique ; échographie cytoponction) et sur les constatations peropératoires (examen extemporané et ganglions macroscopiquement visibles).

Étendue de la chirurgie sur la glande thyroïde Lobo-isthmectomie.

Elle n'est envisageable que si le ou les nodules sont unilatéraux et si le lobe controlatéral est parfaitement sain sur une échographie de bonne qualité.

Parmi les catégories cytologiques de la classification de Bethesda,

Le « néoplasme folliculaire/néoplasme folliculaire à cellules oxyphiles » (risque de malignité évalué entre 15-30 %) peut faire l'objet d'une lobectomie seule dans l'attente du résultat histologique définitif.

Enfin, une lobo-isthmectomie pour un nodule douteux, quelle que soit la catégorie à risque de ce nodule, n'est justifiable que si l'on dispose d'un examen extemporané peropératoire. En effet, en cas de cancer objectivé lors de l'examen histopathologique extemporané, il est conseillé de totaliser la thyroïdectomie dans le même temps opératoire. Seuls les microcarcinomes uniques et infracentimétriques (pT1) peuvent bénéficier d'une lobectomie simple. Or, devant l'impossibilité de statuer sur le stade d'un nodule lors d'un examen extemporané positif (extension au tissu extrathyroïdien, taille exacte, multifocalité dans environ 20 % des cas), une thyroïdectomie totale est recommandée [40].

Thyroïdectomie totale. La thyroïdectomie totale (ou quasi totale) en un ou deux temps constitue le premier temps du traitement d'un cancer de la thyroïde, recommandé par tous les consensus [40, 42, 43].

Les bénéfices carcinologiques d'une thyroïdectomie totale sont très supérieurs aux risques de morbidité opératoire qui restent très faibles dans des mains expertes. Après une thyroïdectomie totale, la surveillance clinique, échographique et biologique (Tg) est beaucoup plus facile et fiable. De plus, le traitement par radio-iode, s'il est indiqué, est beaucoup plus efficace. Le risque de récurrence locale et de métastases ganglionnaires

au cours du suivi est réduit de façon très significative, y compris dans le sous-groupe des faibles risques. Une étude sur une large cohorte de plus de 50 000 patients a montré, pour les tumeurs supérieures à 10 mm, une nette réduction du taux de récurrence et de mortalité spécifique en faveur de la thyroïdectomie totale comparée à une lobectomie seule [44]. Cette différence n'était pas retrouvée pour les tumeurs inférieures à 10 mm.

La thyroïdectomie totale reste donc actuellement le geste de référence pour traiter de façon optimale l'immense majorité des cancers thyroïdiens.

Réintervention pour totalisation de thyroïdectomie. Ce cas de figure se rencontre lorsqu'un carcinome a été mis en évidence sur l'examen histologique définitif d'une pièce de lobectomie, pour laquelle l'examen extemporané n'était pas contributif ou non fait. Laisser en place un lobe peut compliquer la surveillance et empêcher un traitement isotopique complémentaire si nécessaire. Dans tous les cas, la décision d'une réintervention doit se discuter dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La décision tient compte non seulement des critères histologiques mais aussi des comorbidités et des séquelles éventuelles de la première chirurgie. Si l'on se réfère seulement aux critères pronostiques, seules les tumeurs infracentimétriques, uniques (pT1(s)) peuvent bénéficier d'une lobectomie puis d'une surveillance simple. Pour les sujets jeunes (< 45 ans), une lobectomie simple peut être considérée comme suffisante sous réserve d'une tumeur mesurée entre 10 et 20 mm, unique, sans extension au tissu extrathyroïdien (pT1(s)) associée à échographie de bonne qualité qui confirme que le lobe restant est parfaitement sain et sans suspicion d'atteinte ganglionnaire. Le patient devra de plus accepter une surveillance prolongée [40]. Pour les patients de plus de 45 ans, le consensus américain

recommande une thyroïdectomie totale même en cas de tumeur inférieure à 10-15 mm, en raison d'un risque de récurrence plus important dans ce sous-groupe de patients [42]. Les cas difficiles ou « limites » (caractéristiques cellulaires agressives c'est-à-dire variants sclérosants diffus ou à cellules hautes, paralysie récurrentielle postlobectomie, patients fragiles ou refus de réintervention) doivent être discutés au cas par cas en RCP.

▪ Curage ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire métastatique dans les cancers papillaires est très fréquente et varie selon les séries. Dans 20 à 90 % des opérés [42], elle est globalement supérieure à 50 % des cas [40]. L'atteinte ganglionnaire dans les carcinomes vésiculaires est moindre, environ 10 % des opérés, avec cependant une tendance beaucoup plus fréquente à développer des métastases viscérales à distance.

Les premiers relais ganglionnaires atteints sont ceux du secteur central VI, métastatiques dans 50 à 80 % des cas de cancers papillaires, quel que soit l'aspect des ganglions pré- (clinique ou échographique) ou peropératoires [45]. L'atteinte latérale (secteurs II, III, IV, V), bien que moins fréquente, peut être retrouvée jusqu'à 45 % des cancers papillaires, préférentiellement homolatérale à la tumeur [46].

Le curage ganglionnaire fait partie intégrante de la prise en charge des carcinomes thyroïdiens de souche vésiculaire. On distingue deux cas de figure : le curage ganglionnaire thérapeutique et prophylactique.

En situation thérapeutique, il s'agit de procéder à l'exérèse des ganglions suspects d'être métastatiques (cliniquement à la palpation ; à l'échographie

ou d'après leur aspect macroscopique peropératoire) ou de ganglions manifestement atteints (cytoponction et/ou examen extemporané).

L'ensemble des consensus les plus suivis s'accordent à reconnaître un intérêt au curage thérapeutique pour [40, 42, 43] :

- obtenir un staging tumoral qui permettra de classer les patients dans des catégories à risque et adapter ainsi la stratégie thérapeutique;
- réduire les risques de récurrences pour toutes les catégories de risque et de mortalité spécifique pour les hauts risques.

La controverse porte sur l'étendue du curage ganglionnaire à réaliser. Les consensus français et européen laissent une plus grande liberté de choix au chirurgien dans l'étendue du curage en préconisant au minimum un curage central (pour le consensus français) et, dans tous les cas, une exérèse ganglionnaire focalisée sur les secteurs atteints. Le consensus américain est plus « agressif » en recommandant dans tous les cas un curage central, étendu au compartiment latéral en cas d'atteinte ganglionnaire suspectée ou prouvée.

En situation prophylactique, le curage ganglionnaire est réalisé de façon systématique pour tout carcinome thyroïdien, en l'absence de suspicion ou de preuve d'atteinte métastatique. La réalisation de ce type de curage est controversée à la fois pour son utilité pronostique et plus encore sur son étendue. Les consensus français et européen ne le recommandent pas [40, 43], bien qu'ils lui reconnaissent l'intérêt de mieux classer les patients dans les différentes catégories à risque et ainsi d'adapter plus efficacement la stratégie thérapeutique [45]. Le consensus américain préconise un curage prophylactique central uni- ou bilatéral en cas de carcinome papillaire avancé stades T3 et T4. Seule une étude multicentrique randomisée portant sur de

très larges cohortes de patients suivis à très long terme pourrait conforter ou non l'intérêt pronostique du curage prophylactique, tous stades confondus. Munis des résultats anatomopathologiques définitifs, les patients pourront être stratifiés en trois catégories de risque de persistance, de métastases ou de récurrence de la maladie, lesquelles permettront d'adapter la stratégie thérapeutique postopératoire et la surveillance.

III. Complications de la chirurgie thyroïdienne carcinologique

On distingue les complications liées à la chirurgie thyroïdienne carcinologique (hypocalcémie postopératoire, lésions du nerf récurrent, lésions du nerf laryngé supérieur, hématome) de celles, supplémentaires, induites par les curages ganglionnaires [39].

IV. 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 ensuite enrichie d'outils comme le dosage de Tg plasmatique avec des techniques de dosage de première génération, en routine depuis 1980, et depuis quelques années de deuxième génération (ultrasensible) ainsi que 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, l'arrêt de la L-thyroxine pendant quatre semaines avait été remplacé par l'utilisation de la TSH humaine recombinante depuis une dizaine d'années. La commercialisation des kits de dosage ultrasensible de la Tg remet désormais en cause l'utilisation systématique des bilans sous TSH humaine recombinante, coûteux.

L'objectif du suivi est de dépister précocement les récurrences, majoritairement locorégionales et survenant le plus souvent cinq à sept ans après le diagnostic. Parallèlement, il faut éviter un suivi intensif non justifié pour les patients à faible risque évolutif, représentant 80 % des patients, d'autant qu'il engendre des coûts inutiles et est source d'angoisse pour les patients.

○ 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 [47] :

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

Les critères échographiques de malignité d'une adénopathie sont le 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 . L'échographie est particulièrement performante dans le dépistage des métastases ganglionnaires avec une sensibilité de l'ordre de 90 à 95 % et de 96 % lorsqu'elle est associée au dosage de la Tg sérique stimulée [47]. L'échographie a supplanté la scintigraphie diagnostique à l'iode 131 dont la sensibilité est inférieure dans la détection de tissu tumoral résiduel ou de métastases et qui garde une indication essentiellement dans le suivi des patients ayant des anticorps anti-Tg.

Cytoponction [47] :

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

complétée par un dosage de Tg dans le liquide de rinçage de l'aiguille (sauf en cas de masse située dans le lit thyroïdien) 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.

Dosage de la thyroglobuline :

Plusieurs techniques de dosage existent. Le dosage doit se faire par technique immunométrique calibrée sur le standard européen de référence (CRM 457, maintenant dénommé BCR®457 European Commission, Institute for Reference Materials and Method, qui a été adopté comme standard international pour tenter d'homogénéiser les résultats obtenus avec les différentes trouses commercialisées). Depuis quelques années sont apparues des techniques de dosage ultrasensible (Tgus) dont la sensibilité fonctionnelle est inférieure à 0,1 ng/ml. La sensibilité fonctionnelle est définie comme la concentration minimale pour laquelle le coefficient de variation intersérie pour le dosage d'un même sérum est inférieur ou égal à 20 %. Il est recommandé d'utiliser la même technique de dosage au cours du suivi, idéalement dans le même laboratoire. Le dosage doit s'accompagner d'une recherche systématique d'anticorps anti-Tg qui peuvent perturber le dosage de Tg. L'utilisation d'un dosage par technique immunométrique est recommandée [48]. Il est recommandé d'utiliser la même technique de dosage au cours du suivi [48]. Le test de surcharge, permettant aussi de mettre en évidence une interférence des auto-anticorps anti-Tg sur le dosage de la Tg, doit être abandonné car il est moins performant que la recherche des Ac anti-Tg [49].

Le dosage de Tg peut se faire sous traitement par L-thyroxine ou après stimulation par TSH recombinante exogène. La TSH est une glycoprotéine d'origine hypophysaire comprenant deux sousunités alpha (commune aux gonadotrophines) et bêta, spécifiques à la TSH. Le gène de la sous-unité bêta a été cloné, et la protéine peut être produite dans un système cellulaire par transfection avec les sous-unités alpha et bêta d'acide désoxyribonucléique (ADN) humain. D'importantes quantités de TSH recombinante purifiée ayant les mêmes propriétés que la TSH native sont produites. La commercialisation s'est effectuée sous le nom de Thyrogen®. Les effets secondaires sont minimes (asthénie, céphalées). Après injection de Thyrogen®, le pic de TSH est observé à j3 et le pic de Tg, s'il existe, à j5. Le protocole d'utilisation du Thyrogen® est donc le suivant :

- j1 : injection en intramusculaire (i.m.) de Thyrogen® 0,9 mg par une infirmière ;
- j2 : injection en i.m. de Thyrogen® 0,9 mg par une infirmière ;
- j5 : dosage TSH, Tg, Ac anti-Tg. Les dosages en sevrage de L-thyroxine ont été abandonnés en France pour le suivi des patients et remplacés par l'utilisation de TSH exogène recombinante, permettant d'éviter l'hypothyroïdie et d'améliorer la qualité de vie des patients. Les performances sont globalement comparables à celles après défreinage [50].

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. Il existe une corrélation linéaire entre la valeur basale de la Tg dosée avec les nouveaux kits de dosage ultrasensible et la valeur obtenue après rh-TSH recombinante exogène. Le dosage de Tg peut parfois être indétectable, y compris avec

les kits de dosage ultrasensible, alors qu'existent d'authentiques métastases ganglionnaires et/ou à distance. Une fréquence d'environ 5 % des patients avec métastases ganglionnaires isolées et 1 % des patients avec métastases à distance était décrite avec les kits de dosage non ultrasensible de la Tg [39]. Le dosage de Tg et surtout la pente ascendante de la Tg sont d'excellents indicateurs du risque de récurrence [51].

Scintigraphie corps entier à l'iode 131 :

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. Elle est essentiellement utilisée pour le suivi des patients ayant des Ac anti-Tg lors du bilan fait 6 à 12 mois après ablation isotopique en raison de l'absence de fiabilité du dosage de Tg dans ce contexte [48]. Elle doit se faire après stimulation par Thyrogen®, selon le protocole suivant :

- j1 : injection en i.m. de Thyrogen® 0,9 mg par une infirmière ;
- j2 : injection en i.m. de Thyrogen® 0,9 mg par une infirmière ;
- j3 : ingestion d'une gélule d'iode 131 (2-5 mCi) ;
- j4 : scintigraphie totocorporelle ;
- j5 : scintigraphie totocorporelle, dosage TSH, Tg, Ac anti-Tg.

La scintigraphie corps entier à l'iode 131 est obtenue 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 fait 6 à 12 mois après la totalisation isotopique. Un balayage corps entier, faces antérieure et postérieure, est pratiqué au collimateur parallèle : cou , thorax, abdomen, bassin, fémurs. Dans le cas de fixation cervicale, leur position exacte peut être précisée par une image

pratiquée avec un collimateur sténopéique. Les zones de fixation anormales peuvent être quantifiées par la méthode des RDI (collimateur parallèle). Des images complémentaires tomoscintigraphiques sont effectuées en cas de fixation anormale.

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

Scanner et imagerie par résonance magnétique :

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

Tomographie par émission de positons :

La TEP repose sur l'utilisation de radiopharmaceutiques émetteurs de positons dont le plus couramment utilisé est le fluor 18. Le positon émis lors de la désintégration va rapidement s'annihiler avec un électron du milieu (parcours moyen inférieur à un millimètre). Cette réaction dite «d'annihilation» conduit à l'émission en coïncidence (à 180°) de deux photons gamma de 511 keV. C'est cette émission en coïncidence, biphotonique qui confère à la TEP une résolution bien plus élevée que les classiques tomographies monophotoniques (TEMP). La TEP, utilisant un analogue du glucose, le déoxyglucose marqué au fluor 18 (18FDG-TEP), a depuis quelques années sa place dans le suivi et la prise en charge des cancers thyroïdiens. 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 de façon plus importante que les tissus sains avoisinants. L'arrêt de la L-thyroxine n'est pas nécessaire avant la réalisation de cet examen, et

la stimulation par la rh-TSH semble en augmenter un peu la sensibilité mais sans impact thérapeutique majeur [52]. La sensibilité de la 18FDG-TEP dans les carcinomes thyroïdiens différenciés est variable selon les études, estimée à 83 % dans une méta-analyse récente [53] pour une spécificité de 84 %, ce qui est plus faible que dans d'autres types de cancer, probablement en raison de leur relative indolence. La sensibilité est augmentée dans les sous-types histologiques agressifs : tumeur peu différenciée, carcinomes papillaires à cellules hautes ou cellules de Hürthle, taux de mitoses élevés.

Il est classiquement décrit une fixation en miroir du 18FDG et de l'iode 131 des cancers thyroïdiens, et notamment de leurs métastases, liée à la diminution de l'expression à la surface des cellules du symporteur de l'iodure (NIS) au profit du transporteur du glucose (GLUT) appelé « flip-flop phénomène ». D'un point de vue scintigraphique, on peut alors décrire trois types de métastases : des métastases fixant uniquement l'iode (FDG-/iode+), des métastases fixant uniquement le FDG (FDG+/iode-) et celles qui fixent les deux traceurs. Ces trois profils de fixation peuvent coexister chez un même patient. Quel que soit le niveau de fixation de l'iode 131 par la tumeur ou sa métastase, le seul fait qu'elle fixe le 18FDG est un facteur de mauvais pronostic, de résistance au traitement par le radio-iode, et signe son caractère « réfractaire » [54, 55]. Selon les recommandations récentes de l'ATA [42], les principales indications de 18FDG-TEP sont :

- le bilan d'extension initial des cancers thyroïdiens peu différenciés et localement agressifs ;
- le bilan d'extension et l'évaluation pronostique des patients métastatiques (M1) ;

· les patients avec un taux de Tg élevé alors même que la scintigraphie post-thérapeutique à l'iode 131 est négative.

○ **Modalités de suivi**

Cas des patients traités par thyroïdectomie totale et ablation isotopique

Bilan 6 à 12 mois après ablation isotopique Au-delà du premier contrôle de Tg fait sous traitement freinateur trois mois après ablation par le radio-iode, le premier bilan essentiel pour la prise en charge est fait à 6 à 12 mois [40, 42, 43]. Ce bilan comprenait jusqu'à présent de façon quasi systématique, un dosage de Tg sous rh-TSH (avec dosage des Ac anti-Tg) et une échographie cervicale. En effet, ce couple d'examen a démontré sa supériorité par rapport à chacun d'entre eux pris isolément [57].

Les seuils proposés pour considérer la valeur de rh-TSH Tg comme normale sont de 1 ng/ml ou 1,4 ng/ml ou 2 ng/ml [58], en raison de leurs excellentes valeurs prédictives négatives (93 à 99 %) de la récurrence, seuls ou en association à une échographie cervicale normale. L'apparition de technique de dosage de Tgus pourrait permettre de limiter la nécessité de stimulation par rh-TSH, lors du premier bilan après traitement initial, voire de se substituer à lui. En effet, la valeur basale de Tgus est corrélée à la réponse après rh-TSH contrairement aux dosages de première génération [56]. Lorsque la Tgus basale est inférieure à 0,1 ng/ml, seulement 0,3 % des patients avaient une Tg stimulée supérieure à 2 ng/ml (2 patients pour 655). Les seuils de Tgus basale, dosée lors du premier bilan après ablation isotopique, ont été proposés afin de prédire le risque de récurrence.

○ **Suivi ultérieur**

Les consensus européens [43] et américains [42] proposent un suivi pour les patients totalisés par iode 131, reposant au-delà du bilan réalisé à 6 à 12 mois sur :

- un examen clinique ;
- un dosage de Tg, idéalement par une technique de ultrasensible (et des Ac anti-Tg) sous traitement par lévothyroxine, tous les 6 à 12 mois ;
- une échographie cervicale systématique ou seulement en cas de suspicion.

Cas des patients traités par thyroïdectomie totale sans ablation isotopique

Le premier bilan est réalisé à 6 à 12 mois de la chirurgie sous L-thyroxine. Il comprend un dosage de Tg, idéalement par une technique ultrasensible (avec dosage d'Ac anti-Tg et de TSH) ainsi qu'une échographie cervicale. Le suivi ultérieur repose, tout comme pour les patients totalisés par radio-iode, sur un examen clinique et un dosage de Tg, idéalement par une technique de dosage ultrasensible (et des Ac anti-Tg) sous traitement par lévothyroxine, tous les 6 à 12 mois.

La problématique concernant l'échographie cervicale est la même que pour les patients totalisés par radio-iode.

Les seuils de Tg précédemment évoqués ont tous été déterminés pour des patients ayant eu une totalisation isotopique après chirurgie thyroïdienne. En son absence, une valeur détectable de Tg peut refléter une production par du tissu thyroïdien normal, ou par d'authentiques cellules métastatiques. Néanmoins, la population croissante de patients non totalisés par radio-iode et l'apparition des techniques ultrasensibles de dosage de la Tg ont conduit plusieurs auteurs à s'interroger sur l'utilité de ce dosage et les valeurs seuils

à retenir pour prédire la rémission. Les données préliminaires sont rassurantes : la valeur de Tgus décline spontanément avec le temps et devient même indétectable dans 80 % des cas à cinq ans [59] ; dans une autre série, la Tgus était d'emblée indétectable lors du premier dosage après chirurgie dans 62 % des cas et était détectable à des taux faibles dans les autres cas (≤ 1 ng/ml dans 91 % et ≤ 2 ng/ml dans 96 % des cas). Dans la pratique clinique, une valeur de Tg inférieure ou égale à 2 ng/ml peut être considérée comme normale. Dans le cas contraire, des explorations morphologiques doivent être envisagées (échographie cervicale en première intention).

Cas des patients traités par lobectomie

Il n'y a pas de consensus pour le suivi de ces patients.

Le suivi doit comporter un examen clinique. Une échographie cervicale est indiquée à un an de la chirurgie. Le rythme ultérieur des contrôles ne fait pas l'objet de recommandations publiées. Des groupes d'experts proposent un contrôle à trois et cinq ans en l'absence d'évolutivité [47, 48]. Le dosage de Tg (idéalement avec un kit de dosage ultrasensible, dans le même laboratoire, impérativement par la même technique) peut être fait en association aux Ac anti-Tg et à la TSH. Le taux de Tg est peu informatif. Il peut être détectable à un taux faible (pas de normes). Si ce dosage de Tg est effectué, il faut s'assurer que ce taux n'augmente pas avec le temps.

Cas des patients traités ayant des anticorps anti-Tg

Les Ac anti-Tg eux-mêmes peuvent être dosés sous L-thyroxine, à condition que le dosage soit fait par la même technique et idéalement dans le même laboratoire. En effet, la pente évolutive des Ac, qui a tendance à décroître lorsque le patient est en rémission, pourrait être un marqueur de suivi [48,

60]. À l'inverse, une augmentation significative (taux au moins multiplié par 2) entre deux dosages doit être interprétée comme suspect de récurrence [48]. En revanche, la valeur absolue d'Ac anti-Tg n'est pas un bon reflet de la masse tumorale.

L'échographie cervicale est l'examen d'imagerie de choix pour le suivi de ces patients. Pour les patients totalisés par radio-iodine, une scintigraphie corps entier sur dose diagnostique d'iode 131 après stimulation par rh-TSH peut être proposée lors du bilan réalisé 6 à 12 mois après ablation. Il n'est pas recommandé de la répéter si le taux d'Ac anti-Tg est stable ou diminué [48]. S'il augmente significativement entre plusieurs dosages et que cette scintigraphie est blanche, la réalisation d'autres examens d'imagerie comme le TEP-FDG, doit être considérée [48].

Cas des patients ayant une tumeur pT4

Pour les patients ayant une tumeur pT4 avec envahissement œsophagien et/ou trachéal et les R1, un bilan à trois mois est utile comprenant une échographie cervicale et un autre moyen d'imagerie (scanner cervicothoracique avec injection de produit de contraste, TEP-CT au FDG, imagerie par résonance magnétique [IRM]).

- Durée du suivi

Le dogme qui prévalait jusqu'à présent était celui d'un suivi au long cours. Cette recommandation était fondée sur des séries de la littérature ayant analysé l'évolution de cohortes anciennes de patients et montrant que le diagnostic de récurrences était possible jusqu'à 30 voire 40 ans après le diagnostic du cancer [61].

L'apparition de technique ultrasensible de la Tg et le développement d'échographes très sensibles remettent en cause cette attitude. Plusieurs

séries récentes de la littérature démontrent que les récurrences sont diagnostiquées dans les huit ans qui suivent le diagnostic du cancer, voire dans les cinq premières années dans la majorité des cas [62].

- **Complications évolutives**

- **Récurrences locorégionales**

On distingue les récurrences des persurances locorégionales. Les premières surviennent après une période de rémission (Tg et échographie cervicale normales) et sont rares (2-3 %), quel que soit le risque évolutif initial du cancer [63]. Les persurances correspondent à du tissu tumoral qui n'a pas été correctement traité, au départ, par la chirurgie et/ou l'ablation isotopique. Leur fréquence dépend du risque évolutif initial du cancer :

6 à 11 % pour les cancers à faible risque évolutif, 22 à 30 % pour les cancers à risque évolutif intermédiaire, et 33 à 67 % pour ceux à haut risque évolutif [61]. 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 et au niveau de la trachée ou des muscles environnants dans 5 % des cas. Ces rechutes sont diagnostiquées en moyenne dans les cinq à huit premières années du suivi [62]. 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 cause de mortalité.

- **Circonstances diagnostiques**

Les récurrences locorégionales sont généralement découvertes par une anomalie sur une échographie cervicale réalisée lors du suivi (adénopathie

globuleuse, vascularisée en périphérie, avec parfois des microcalcifications, dont l'échostructure rappelle celle de la thyroïde ou masse solide hypoéchogène dans la loge). Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'une cytoponction échoguidée avec dosage de Tg in situ, pour toute ponction de ganglion, par rinçage de l'aiguille ayant servi à faire la cytoponction. Une valeur de Tg supérieure à 10 ng/ml est évocatrice de métastase, alors qu'une valeur inférieure à 1 ng/ml est normale. Entre ces deux valeurs, les données de la cytologie, de l'échographie et de la Tg sérique doivent être prises en considération pour conclure. Le plus souvent la Tg sérique basale est également élevée, bien qu'elle puisse être indétectable dans un faible pourcentage de cas, y compris avec des kits de dosage ultrasensible.

Plus rarement, l'adénopathie peut être diagnostiquée par une fixation cervicale anormale de l'iode sur une scintigraphie faite après administration d'une dose thérapeutique d'iode 131 donnée en raison d'une élévation isolée de la Tg (échographie cervicale, scanner cervicothoracique normaux).

L'adénopathie peut être détectée par une fixation anormale du FDG sur un TEP-scan, ce qui laisse présager l'absence de « iodosensibilité ».

Enfin, elle peut être découverte tardivement à l'examen clinique (palpation cervicale, plus rarement signes de compression, dysphonie, dyspnée).

○ **Facteurs pronostiques de survenue d'une récurrence locorégionale**

Les facteurs pronostiques de survenue d'une récurrence ont été analysés dans de nombreuses séries [61, 65, 66]. 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. Dans la série de Leboulleux, une tumeur initiale de plus de 4 cm, la présence de plus de dix ganglions atteints dans le curage initial, leur localisation centrale, et la présence de plus de trois ganglions présentant une effraction capsulaire ganglionnaire sont des facteurs significativement associés à un risque de maladie persistante. S'ajoute la valeur du taux de Tg sous stimulation à 6 à 12 mois comme facteur significatif de récurrence [44]. Le risque de récurrence ganglionnaire est plus élevé pour les patients ayant un cancer papillaire thyroïdien avec des métastases ganglionnaires dans le secteur latéral (N1b) que central (N1a) [45]. Concernant le traitement initial, les rechutes sont plus fréquentes après lobectomie qu'après thyroïdectomie totale [61,65, 66]. La totalisation par l'iode radioactif diminue le risque de récurrence en détruisant les reliquats restants et en permettant, cinq 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 locorégionales**

Le traitement est avant tout chirurgical, comprenant un curage ganglionnaire en cas de récurrence ganglionnaire ou un abord de la loge avec excision de la masse si celle-ci est bien visualisée dans la loge. Un traitement par l'iode 131 est parfois administré après la chirurgie, après décision en RCP. Son efficacité sur la survie sans récurrence ou la baisse du taux de Tg n'est néanmoins pas documentée.

Ce traitement par l'iode 131 peut être préféré en première intention à la chirurgie quand la récurrence est de petite taille, alors qu'il existe à l'évidence

une fixation anormale cervicale à la scintigraphie à l'iode 131 et une sécrétion anormale de Tg.

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, 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.

Elle peut être utilisée après chirurgie d'une récurrence locale survenant volontiers chez le sujet âgé. Il s'agit souvent de tumeur peu différenciée, invasive et ne fixant pas l'iode. Dans ces cas, la radiothérapie contribue au contrôle local de la tumeur. La survie est médiocre, aggravée par la survenue de métastases à distance.

De nouveaux traitements locaux sont en cours de développement : ablation percutanée au laser, ultrasons focalisés de haute intensité. Leurs indications doivent être discutées au cas par cas en RCP.

- **Survie et facteurs pronostiques après récurrence**

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) [46]. La mortalité varie selon les séries de 15 à 38 % [46].

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-iodure [46]. Le risque relatif de décès est cinq fois plus élevé en cas de récurrence localisée dans la loge par rapport à une récurrence purement ganglionnaire : risque relatif (RR) 5,05 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 2,62-9,74 ; $p < 10^{-5}$) [46].

○ **Métastases à distance**

Elles surviennent chez moins de 10 % 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 après le diagnostic de la tumeur initiale, parfois plus de dix ans plus tard, justifiant un suivi prolongé de ces patients. Les facteurs pronostiques de survenue ont été bien étudiés, et les thérapeutiques sont plus efficaces en cas de détection précoce.

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 Tg.

La scintigraphie corps entier effectuée sur dose thérapeutique d'iode ¹³¹I 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 Tg 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.

Métastases pulmonaires

Elles représentent 40 à 80 % des localisations métastatiques du cancer papillaire et 30 % de celles du cancer folliculaire.

- Description

Elles surviennent plus fréquemment chez le sujet jeune et sont le site presque exclusif chez l'enfant. Elles sont rarement révélatrices du cancer thyroïdien. Elles sont diagnostiquées soit d'emblée sur la scintigraphie réalisée après l'administration de la dose ablative d'iode 131, soit au cours de l'évolution sur un scanner cervicothoracique, rarement sur une fixation pulmonaire sur une scintigraphie corps entier faite après administration d'une dose diagnostique d'iode 131.

La TDM thoracique en coupes fines spiralées précise le nombre, la localisation et la taille des lésions. Cet examen sert de référence pour apprécier l'évolution. Au moment du diagnostic, elles sont le plus souvent multiples, bilatérales, prédominant aux bases, macro- ou micronodulaires,

réalisant parfois un aspect de miliaire métastatique. Elles fixent le plus souvent l'iode. Au cours de l'évolution, elles deviennent parfois non ou peu fixantes. Elles peuvent s'associer tardivement à un épanchement pleural sérosanglant récidivant ou à une atteinte trachéobronchique.

- Traitement

Le traitement des métastases pulmonaires est fondé sur l'iode 131 lorsque les métastases fixent le radio-iode . 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. Le taux de guérison était de 43 % dans une série européenne de 295 patients (ayant inclus des patients avec métastases osseuses). Les chances de réponses à l'iode sont meilleures chez les sujets jeunes, avec une tumeur bien différenciée et un volume métastatique faible.

Des taux de guérison moins importants ont été rapportés par d'autres équipes, en particulier chez les sujets âgés et avec des tumeurs peu différenciées.

Les traitements alternatifs ou complémentaires à l'iode 131 qui peuvent être discutés au cas par cas en RCP sont :

- l'ablation par radiofréquence
- le recours à la chirurgie, en cas de métastase volumineuse ou ne fixant pas le radio-iode, si la ou les métastases sont complètement résécables.

Métastases osseuses

- Description

Elles représentent la deuxième localisation la plus fréquente, c'est-à-dire 2,5 à 12,5 % des métastases à distance des cancers thyroïdiens différenciés. Elles sont plus fréquentes chez le sujet âgé et en cas de cancer folliculaire. L'aspect radiologique des métastases osseuses est toujours ostéolytique. Elles sont fréquemment d'emblée multiples.

Les signes d'appel les plus fréquents, lorsqu'ils sont présents, sont : tuméfaction battante, douleurs, complications neurologiques (à type de compression médullaire dans le cas de métastases vertébrales) et complications orthopédiques (à type de fracture).

Les métastases osseuses peuvent aussi être découvertes fortuitement lors du bilan initial du cancer ou lors de l'évolution (respectivement 14 et 24 % des cas dans la série de la Pitié [29]) : soit par une fixation pathologique du squelette sur une scintigraphie à l'iode 131 et/ou par l'existence d'un taux de Tg très augmenté (le plus souvent $> 1000 \text{ } \mu\text{g/l}$). 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 fluorodéoxyglucose (18FDG-TEP) est utile. Les localisations préférentielles des métastases osseuses concernent le squelette axial et proximal. Dans la série de la Pitié [29], 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.

- 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;
- la cryoablation.

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 carcinologique 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 neuroleptanalgie, 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.

La radiothérapie externe a peu d'indications dans le traitement des métastases osseuses dans le cancer thyroïdien différencié, très adiorésistant.

Elle peut être proposée pour :

- le traitement de métastases osseuses inopérables, seule ou en complément du radio-iode ;
- le traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses (par microfractures).

▪ Prise en charge du cancer réfractaire de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde réfractaire à l'iode est rare avec une incidence estimée à quatre cas par million d'habitants. La définition est la suivante :

- présence au moins d'une lésion métastatique ne fixant pas l'iode 131 après administration d'une dose thérapeutique ;
- progression d'une lésion métastatique objectivée par un examen d'imagerie (TDM ou IRM) moins d'un an après un traitement par iode radioactif ;
- administration d'une dose cumulée d'iode 131 d'au moins 600 mCi.

Les cancers réfractaires sont plus fréquents chez les sujets âgés ayant de volumineuses métastases, notamment si celles-ci fixent le FDG sur un TEP-scan ou lorsqu'il existe une composante tumorale peu différenciée.

Les cancers réfractaires sont en général agressifs, avec des médianes de survie comprises entre trois et six ans . Néanmoins, les métastases de cancers thyroïdiens différenciés peuvent aussi rester stables et asymptomatiques pendant de nombreuses années.

Il convient en premier lieu d'évaluer la cinétique d'évolution ainsi que le nombre d'atteintes métastatiques afin de déterminer s'il y a une place pour un traitement local d'un ou plusieurs sites métastatiques (chirurgie, radiothérapie, radiologie interventionnelle).

Lorsque cette approche ne paraît pas pertinente, un traitement systémique doit être discuté.

La progression peut être appréciée par le temps de doublement de la Tg et doit toujours être confirmée par l'imagerie (TDM, IRM) avant d'envisager la prescription d'un traitement systémique.

L'efficacité de la chimiothérapie cytotoxique reste limitée dans ce contexte, les études historiques rapportant des taux de réponse inférieurs à 20 % sur des échantillons de taille limitée. L'émergence des thérapies moléculaires ciblées a permis récemment de reconsidérer la place des traitements systémiques. Le développement de ces nouveaux agents repose sur une meilleure connaissance des processus impliqués dans l'oncogénèse, permettant alors le développement d'inhibiteurs ciblant certaines voies clés de la progression tumorale. Les agents anti-angiogéniques ont pu montrer leur efficacité dans le traitement des cancers de la thyroïde (étude de phase III avec le sorafénib ou le lenvatinib versus placebo ayant mis en évidence un bénéfice significatif en survie sans progression, objectif principal de l'essai). D'autres agents sont également en cours d'évaluation dans ce contexte. L'inclusion des patients dans des protocoles visant à tester l'efficacité de

nouvelles thérapies ciblées, de type inhibiteurs de tyrosine kinase, doit être privilégiée. L'inclusion dans ces protocoles nécessite la présence d'une maladie métastatique progressive, mesurable par des examens d'imagerie objectifs, comme la TDM ou l'IRM, en utilisant les critères RECIST (response evaluation criteria in solid tumour).

Le développement de ces molécules conduit à l'émergence de nouvelles questions. Celle de la tolérance des traitements représente un enjeu de premier plan. La plupart des thérapies moléculaires ciblées actuellement évaluées dans le cancer de la thyroïde sont prescrites par voie orale en prises quotidiennes (ou pluriquotidiennes), et leur gestion nécessite une expertise oncologique en raison de toxicités chroniques tout à fait particulières (toxicités cardiovasculaire, dermatologique, néphrologique notamment). Se pose également la question de la mise en évidence de facteurs prédictifs de réponse pertinents permettant de déterminer quel agent sera le plus approprié en fonction du profil moléculaire tumoral. Enfin, il reste à déterminer si les thérapies moléculaires ciblées sont les seules options de traitement systémique envisageable ou s'il reste une place pour certaines chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles, que ce soit en traitements séquentiels ou en association. Des thérapies ciblées (le sélumétinib, un inhibiteur de MEK ou le vémurafénib, un inhibiteur de BRAFV600E) permettraient, dans certains cas, une « redifférenciation » du cancer papillaire thyroïdien avec obtention d'un captage de l'iode par des sites métastatiques qui ne le fixaient plus avant administration de la thérapie ciblée.

Ceci ouvre la voie à des traitements séquentiels par thérapie ciblée suivie de l'administration d'une dose thérapeutique d'iode 131.

V. ETUDE DE NOTRE SERIE

A.MATERIELS ET METHODES :

Notre travail consiste en une étude descriptive sur des patients atteints de cancer de la thyroïde pris en charge au sein du service de chirurgie "A" CHU Tlemcen.

1) Population concernée :

La sélection des patients s'est faite par une recherche des noms à partir des protocoles opératoires archivés au niveau du service de chirurgie "A"

2) Critères d'inclusion:

- Les patients hospitalisés et opérés au niveau du service de chirurgie "A" CHU Tlemcen.
- les patients atteints de cancer différencié de la thyroïde.
- les patients qui ont subi une thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire

3) Critères d'exclusion:

- les patients qui ont bénéficié d'un curage ganglionnaire soit d'emblée soit en second intention après un geste initial.
- les patients ne rentrant pas dans critères d'inclusion.

B. Caractéristiques de la population étudiée:

Répartition des cas selon le sexe:

Dans notre population on a 82 patients dont 64 sont des femmes et 18 sont des hommes donc on a une nette prédominance féminine

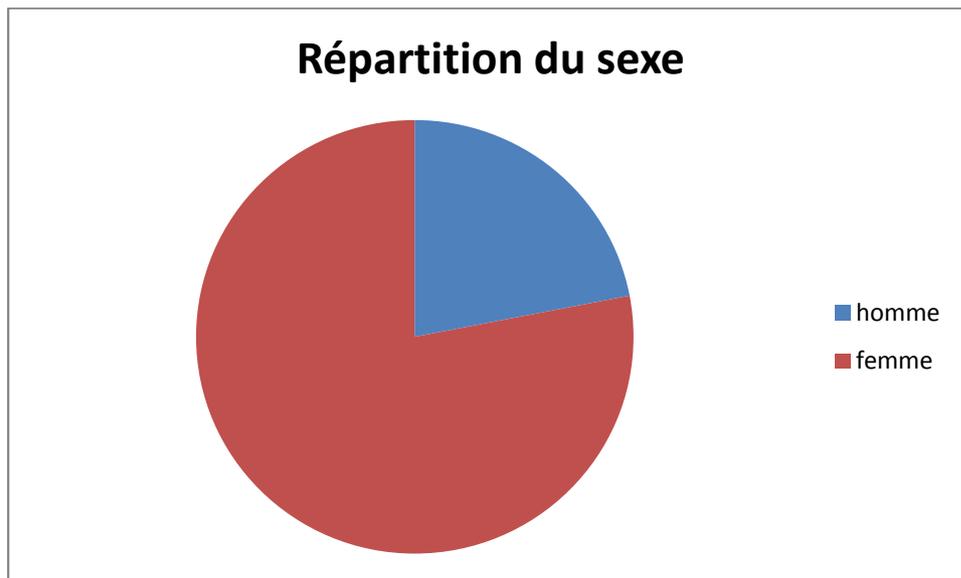


Figure 10 : répartition selon le sexe

Répartition des tranches d'âge :

L'âge moyen dans notre série est de 47 ans avec élévation d'effectif entre 45 et 65 ans

Âge	<18	18 - 45	45 - 65	>65
effectif	2	34	37	9

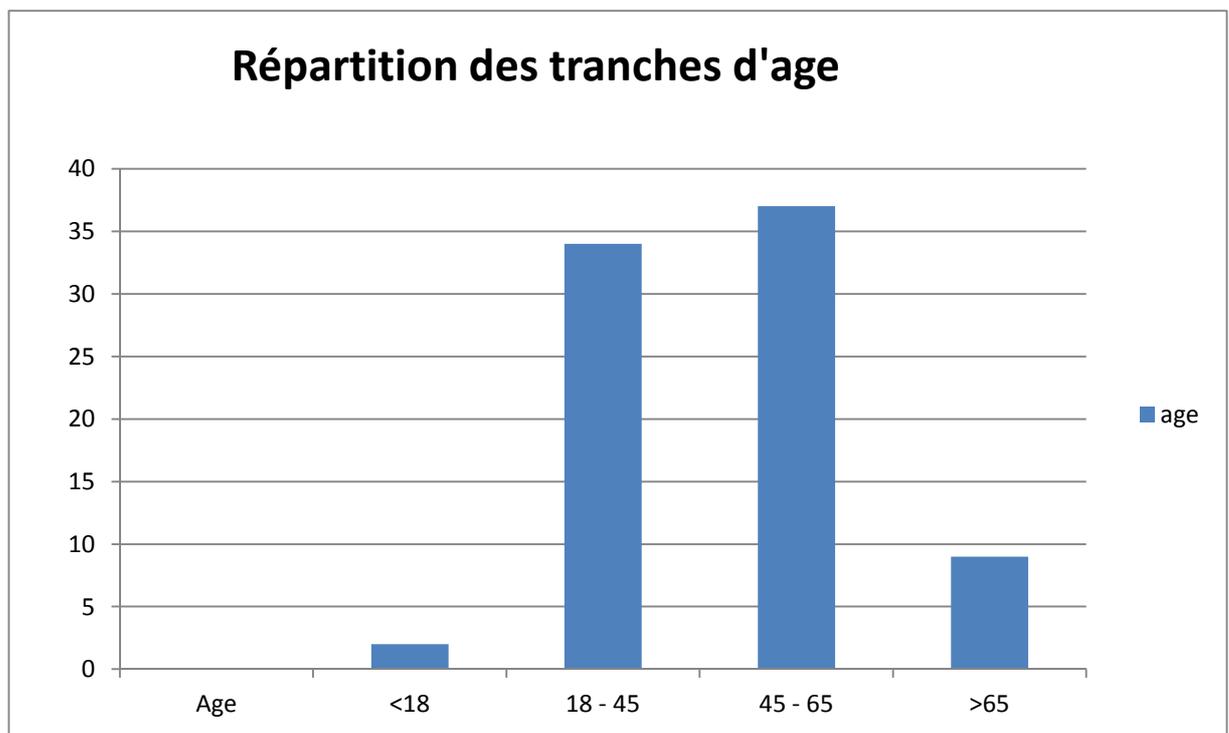


Figure 11: répartition selon les tranches d'âge

Répartition selon la région :

Nous avons 65 cas dans la wilaya de Tlemcen et 17 cas hors la wilaya (fig)

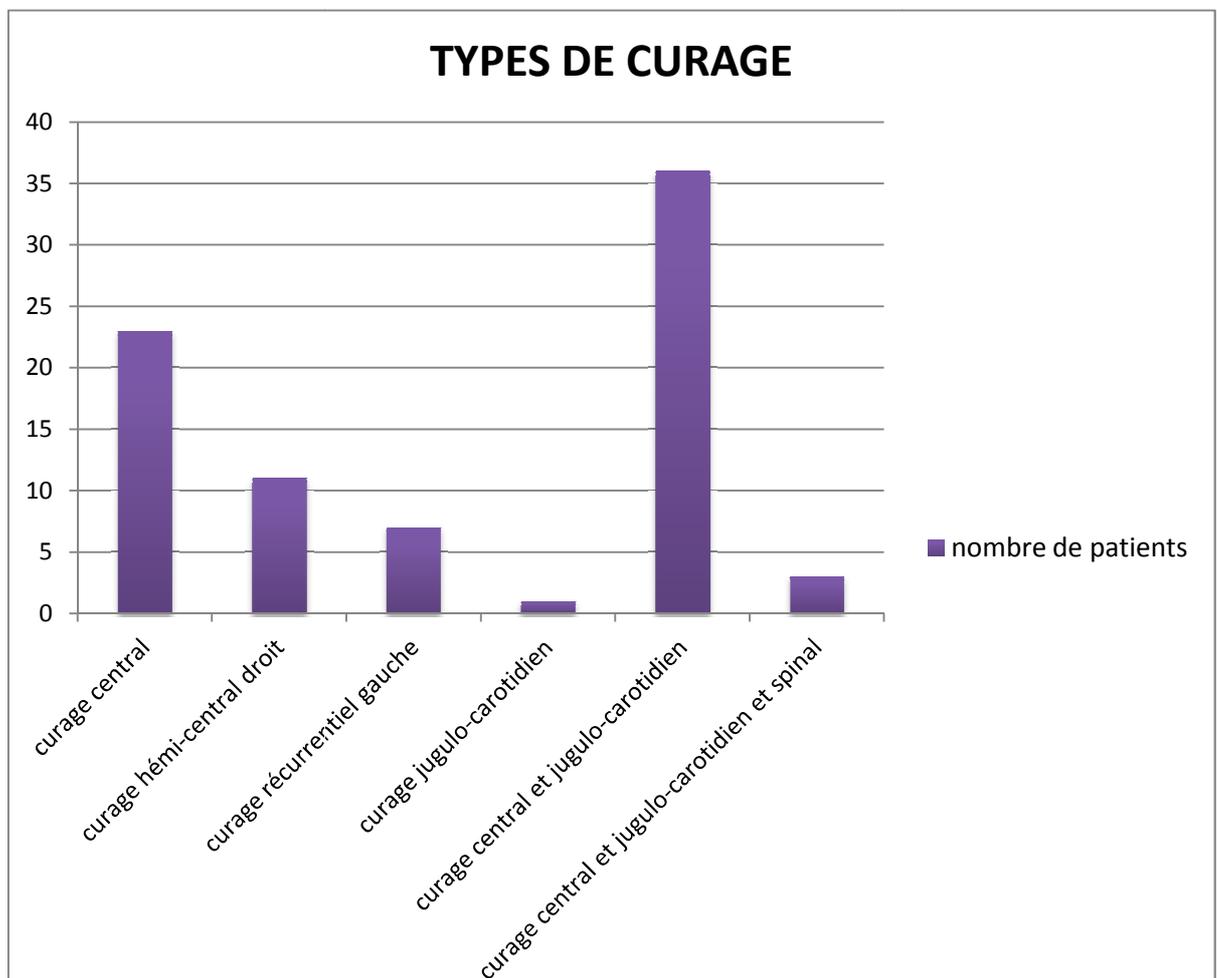
Wilaya	Tlemcen	Ain tmouchant	El- bayad	Belabass	Naama	Said a	Alger	Tieret	Tindouf	Bechar
Nombre	65	5	3	2	2	1	1	1	1	1

Figure 12: répartition selon la région d'habitat

Répartition selon le geste opératoire :

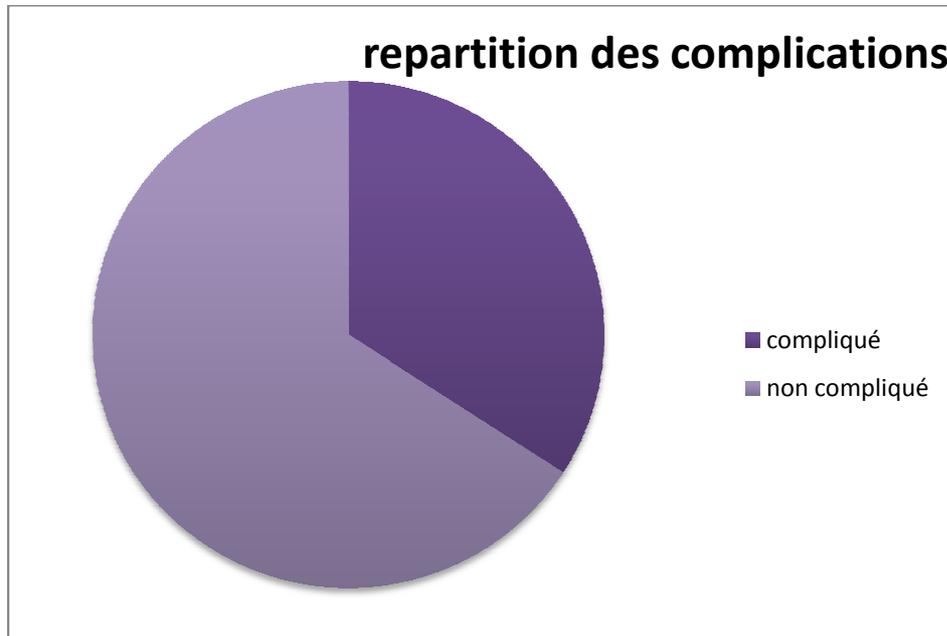
Tous les patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie avec un curage ganglionnaire ; le type de curage le plus utilisé est le curage central avec jugulo-carotidien par 36 cas

type de curage	nombre de patients
curage central	23
curage hémicentral droit	11
curage récurrentiel gauche	7
curage jugulocarotidien	1
curage central et jugulocarotidien	36
curage central et jugulocarotidien et spinal	3



Complications :

Dans les 82 cas 28 d'entre eux ont présenté des complications



Parmi ces patients, 14 ont présenté une hypocalcémie ; la plus fréquente ensuite vient l'atteinte récurrentielle avec dysphonie et on a quelques cas d'hématome et de lymphorrhée

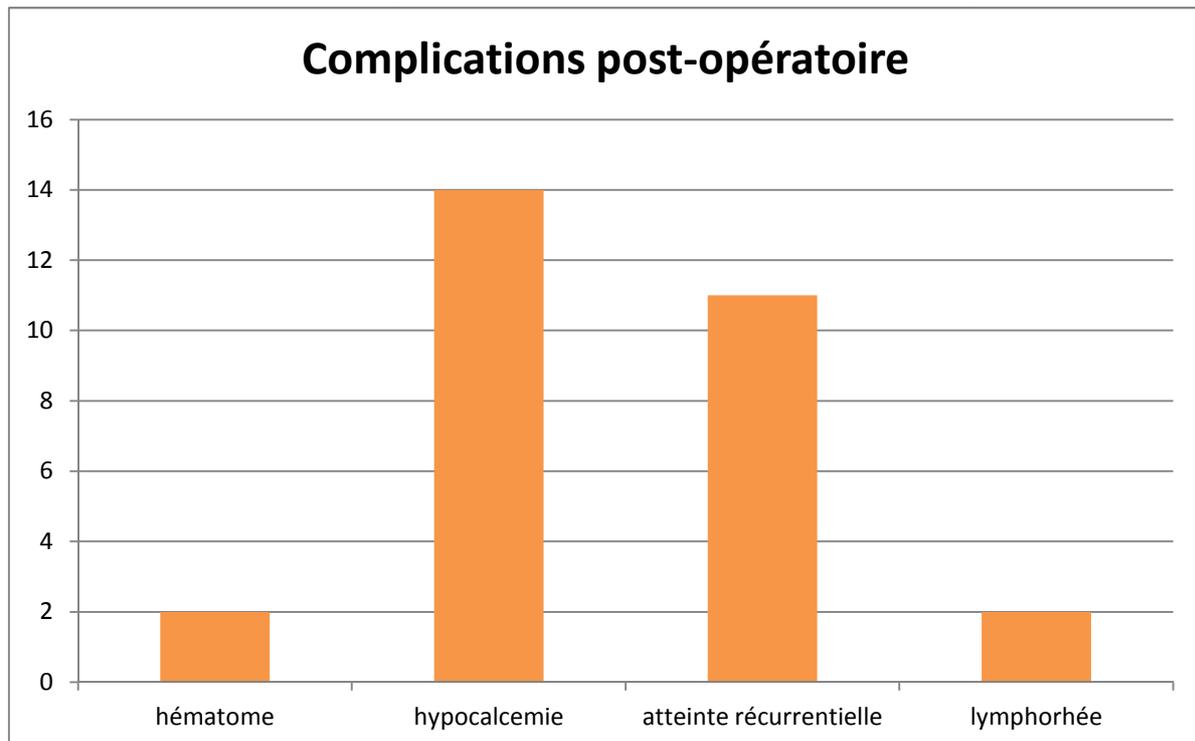


Figure 14 : la nature de la complication

Répartition selon le type histologique

On a 35 patients avec l'étude anapath dont 33 ont un cancer papillaire soit 94% et 02 patients où l'étude est revenue bénigne

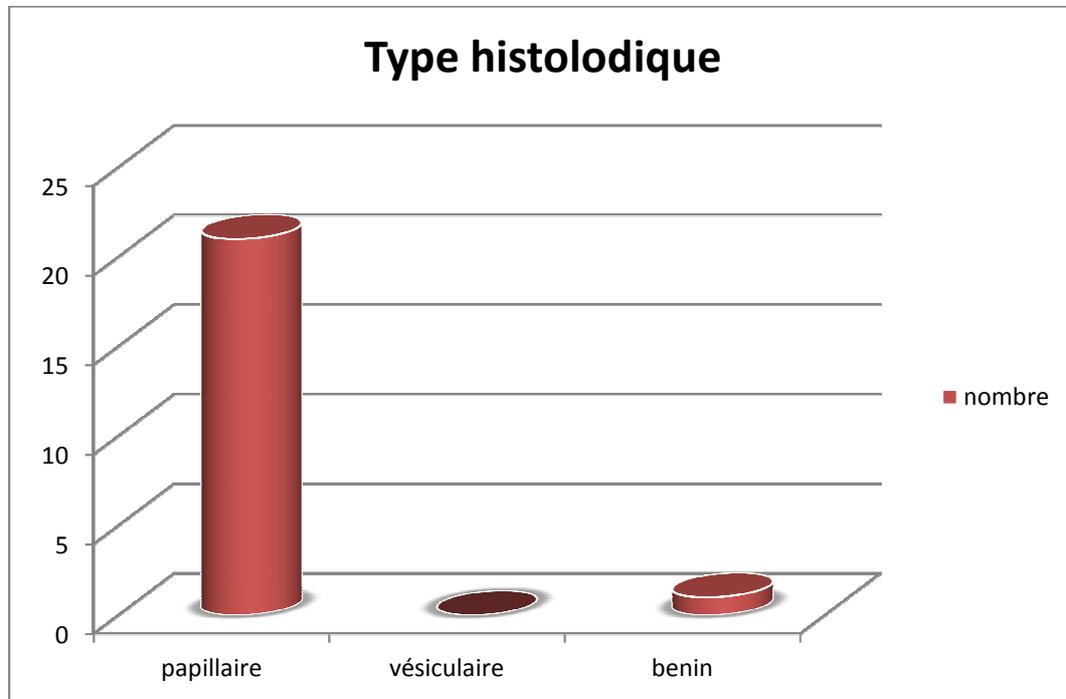


Figure 15: répartition selon le type histologique

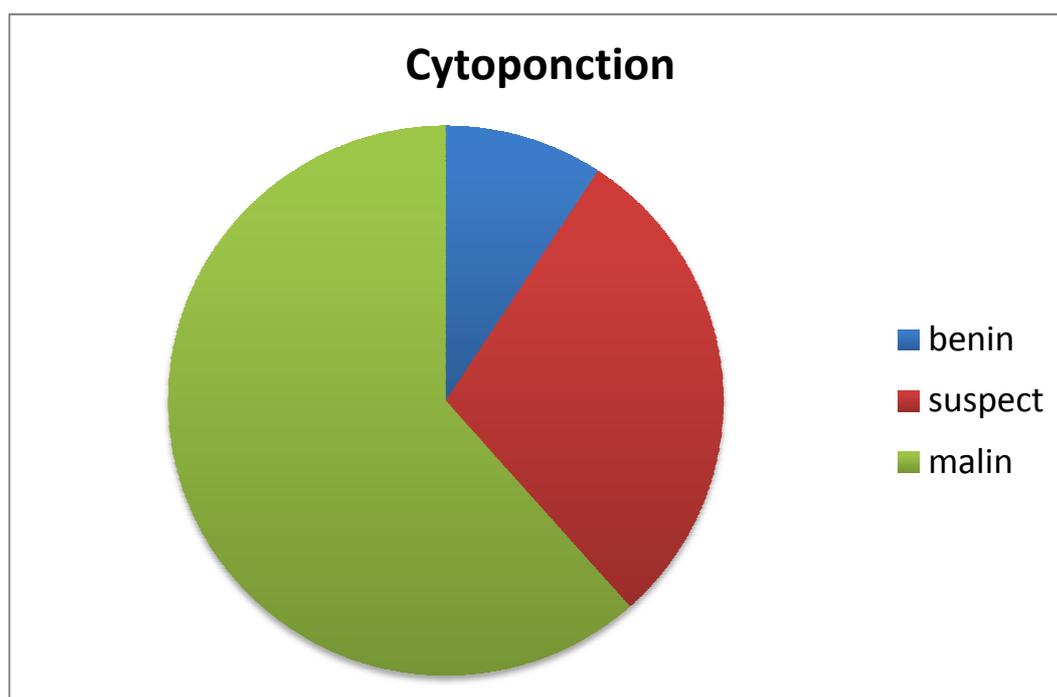
Différentes formes histologiques de carcinome papillaire :

variants histologiques de carcinome papillaire	nombre
Classique	10
Vésiculaire	8
Tall cells	1
Oxyphile	1
à cellules cylindriques	1
Bénin	1

Répartition selon l'étude cytologique :

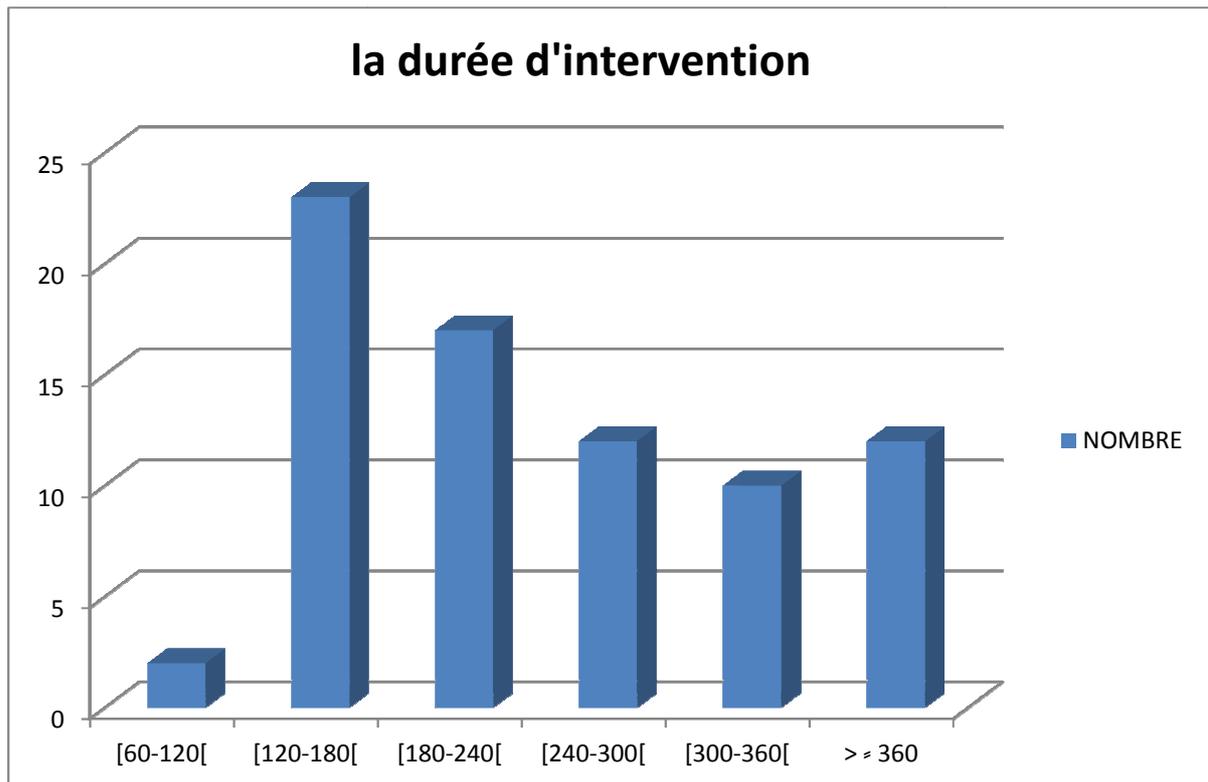
<i>Cytoponction</i>	<i>bénin</i>	<i>suspect</i>	<i>malin</i>
<i>Nombre</i>	6	19	40

La plus grande partie des cas sont malins à la cytoponction soit 62% avec 30% sont suspectes et quelques cas qui sont bénins



La durée d'intervention :

INTERVALLE	[60-120[[120-180[[180-240[[240-300[[300-360[> = 360
NOMBRE	2	23	17	12	10	8



La moyenne durée d'intervention est 195 min qui contient 17 cas parmi un total de 73 cas . mais le nombre le plus important des cas qui est 23 est compris entre [120-180[

La durée minimale d'intervention est de 90 min ou la thyroïdectomie totale été avec un curage central et jugulo carotidien homolatéral pour les deux patientes

La durée maximale est de 480 min soit 08 H ou l'intervention été une thyroïdectomie totale avec un curage central complet et jugulo-carotidien bilatéral pour les deux patients compris dans notre étude

C. Discussion

a) Épidémiologie :

- le sexe

Les cancers de la thyroïde sont trois fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme pareil pour notre série nous avons 78% de l'ensemble des cas qui sont des femmes pour 22% d'hommes à savoir 3 F /1 H ; sexe ratio =3,5

- l'âge

Nous avons une élévation de l'incidence du cancer thyroïdien entre 45 et 65 (45% de l'ensemble des cas) avec un âge moyen de 47 ans avec des limites allant de 15 ans à 85 ans donc la majorité ont un pronostic meilleur que les patients jeunes qui ont un pronostic mauvais et cela concorde avec les chiffres de la littérature pour la moyenne d'âge de 45 ans et pour le cancer thyroïdien qui a un bon pronostic et un taux de mortalité faible lorsqu'il est pris en charge

- La région d'origine des patients :

L'incidence des carcinomes thyroïdiens est en nette augmentation par tous dans le monde comme dans notre pays, dans notre série nous avons 65 cas d'origine de la wilaya de Tlemcen, mais il y a d'autres cas issus d'autres wilayas comme Aint-tmouchant (5 cas) ,Sidi-Belabass (2) ,Tieret (1) et d'autre du sud à savoir El-bayad (3 cas),Naama (2 cas), Bechar, Tindouf ,Saida et un cas d'Alger ;parce que le CHU Tlemcen est devenu une référence de la prise en charge des cancers thyroïdiens en Algérie par la présence d'un service de médecine nucléaire qui prend en charge les patients de tout l'Ouest et le sud du pays et aussi d'un service de chirurgie générale (A) qui a une capacité importante pour la prise en charge des cancers thyroïdiens Par ailleurs, il existe d'autres centres à savoir celui d'Alger qui reçoivent les patients du centre et de l'est du pays.

b) Traitement :

- Type de curage ganglionnaire

Le type de curage dépend du stade diagnostique des cancers thyroïdiens, ainsi, en absence d'envahissement ganglionnaire patent, un curage central est suffisant, alors qu'en cas de tumeur classée T4 ou en cas de ganglions suspects diagnostiqué en préopératoire, un curage extensif jugulocarotidien ou spinal est nécessaire

Ainsi dans notre série ; le type le plus fréquemment utilisé est le curage central associé au jugulo-carotidien par 36 cas (44 %), alors que le curage spinal n'été pratiquée que chez 03 patients en complément au curage central avec le jugulocarotidien

Le type d'incision diffère en fonction du type de curage ; dans le cas du curage central l'incision de cocher est suffisante par contre dans le curage jugulo-carotidien l'incision est plus grande en "U " ou en "L" est nécessaire pour réaliser ce type de curage

- La durée d'intervention

La durée est allongée en fonction du type de curage qu'il soit jugulocarotidien et spinal. Plus le curage est allongé plus la durée est plus longue

Dans notre série la durée moyenne du curage central bilatérale est de 182 minutes alors pour le curage central avec le jugulocarotidien et spinal elle est 310 minutes donc allongée de 128 min.

c) Complication

Les paralysies récurrentielles avec l'hypoparathyroïdie définitive, constituent la principale source de morbidité après thyroïdectomie dû à l'atteinte du nerf récurrent et des glandes parathyroïd, pendant la réalisation du curage, leur taux est évalué entre 0,5 et 5% des cas ,dont un quart restera définitif. Les risques sont maximaux en cas de chirurgie pour cancer d'où la nécessité d'une dissection minutieuse.

Alors que les lymphorrhé sont beaucoup plus l'apanage du curage latéral notamment à gauche à cause du canal thoracique.

Comme dans notre série nous avons les deux atteintes les plus fréquentes l'hypocalcémie (17%) et l'atteinte récurrentielle (13%) et les autres les moins fréquentes l'hématome (2%) et les lymphorrhées (2%).

Des précautions sont nécessaire devant ce genre de chirurgie à savoir la préservation du nerf récurrent et des parathyroïdes ainsi qu'une dissection qui met en évidence le canal lymphatique et parfois sa ligature pour prévenir les lymphorrhées

Par contre, ces complications rencontrées sont bénignes et qui sont rentré dans l'ordre au bout de quelques semaines. En revanche un suivie à distance est nécessaire pour l'hyperparathyroïdie et la paralysie récurrentielle définitive.

d) Le type histologique

Les cancers de la thyroïde développés à partir des cellules thyroïdiennes folliculaires représentent plus de 85 % des tumeurs. Ce groupe est essentiellement représenté par le cancer papillaire (70 %) et le cancer vésiculaire (15 %), tous deux d'évolution lente et de très bon pronostic. Toutefois, certaines variétés histologiques ont un comportement plus agressif. On décrit à l'extrême des formes dédifférenciées ou anaplasiques (2 %), d'évolution rapidement défavorable. Également sur les 22 anapth récupérées, ils sont tous en faveur d'un carcinome papillaire qui est lui-même divisé en plusieurs variant dont la forme classique est la plus fréquente par 10 cas (46 %) puis la forme vésiculaire 08 cas (36 %) et des cas isolés des autres variant à savoir ; Tall cells (1), oxyphile (1) et à cellules cylindriques (1).

Conclusion

Le cancer de la thyroïde se développe habituellement sous la forme d'un nodule thyroïdien. Seuls 5 % d'entre eux sont des cancers. Les formes différenciées (papillaire et folliculaire) représentent 90 % de tous les cancers. Les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes et plus fréquent après 30 ans.

La prise en charge thérapeutique doit être adaptée au risque évolutif. Elle repose principalement sur une thyroïdectomie totale, éventuellement complétée par une irathérapie chez les patients à haut risque évolutif. La survie à cinq ans tous stades et tous types histologiques confondus est excellente et s'élève à 94%

Nous avons réalisé une enquête descriptive des cancers de la thyroïde auprès des patients opérés au sein du service de chirurgie « A ». Cette étude a permis d'obtenir une population d'étude de 82 patients diagnostiqués avec un cancer de la thyroïde.

Notre travail a retrouvé une prédominance féminine qui est semblable aux résultats trouvés dans la littérature avec un âge moyen de 47 ans qui reste un âge assez jeune. Le traitement chirurgical était associé ou presque relativement à un curage ganglionnaire dont le territoire a été justifié en fonction des sites ganglionnaires atteints. Cependant les résultats cliniques ont retrouvé un taux de morbidité très acceptable par rapport à la littérature.

Les résultats anatomo-pathologiques retrouvent une nette prédominance du type papillaire et aussi du type vésiculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Leenhardt, F. Ménégau, B. Franc, C. Hoang, S. Salem, M.-O. Bernier, L. Dupasquier-Fédiaevsky, E. Le Marois, A. Rouxel, J.-P. Chigot, L. Chérié-Challine, A. Aurengo
Cancers de la thyroïde 10-008-A-50
- [2] Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997;136:180–7.
- [3] Tran Ba Huy P, Kania R Thyroïdectomie. *Encycl Med Chir Chir*,2004.1 .
- [4] - Chapuis Y Anatomie du corps thyroïde. *Encycl Med Chir Endoc*,1997.1:10-002-A-10.
- [5] - Ellis H Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg*,2007.25(11) .
- [6] - Wiseman S, Tomljanovich P Thyroid lobectomy: operative anatomy, technique, and morbidity, *Oper Tech Otolaryngol*,2004.15 .
- [7] - Shindo M, Wu J Recurrent laryngeal nerve anatomy during thyroidectomy revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2005.131
- [8] Baujat B, Delbove H Immobilité laryngée post-thyroïdectomie. *Ann chir*, 2001.126
- [9] - Palazzo F, Gosnell J et al Lymphadenectomy for papillary thyroid cancer: Changes in practice over four decades. *EJSO*, 2006. 32 .
- [10] Netter F, Machado C et al Atlas of human body. IISBN,2006. 0-7641-5884-8
- [11] Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751–8.
- [12] Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:388–96.
- [13] Tramalloni J, Monpeyssen H, Correas JM, Helenon O. Conduite à tenir devant un nodule thyroïdien. Échographie, cytoponction. *J Radiol* 2009;90(3Pt2):362–70.
- [14] Tramalloni J, Monpeyssen H, Correas JM, Hélénon O. Thyroid nodule management: ultrasonography, fine-needle cytology. *J Radiol* 2009;90(3Pt2):362–70.
- [15] Pereira J , Girvent M Prevalence of long-term upper aerodigestiven symptoms after uncomplicated bilateral thyroidectomy.
- [16] - Solbiati L, Rizatto G. Ultrasound of superficial structures. Churchill Livingstone, 1995.
New York.
- [17]- Trotoux J, Halimi P.L'imagerie moderne en ORL. Arnette,1994.Paris :p.19-23
- [18]- Leger A. Techniques et résultats des explorations isotopiques de la thyroïde. Editions techniques. *Encycl Med Chir Radio*, 1993. 4: 32-700-A10.
- [19]- Bourjat P, Kahn J, et al. Tomodensitométrie cervico-faciale. Masson, 1989.Paris.

- [20]- V. Vlaeminck-Guillem 2011 Elsevier Masson SAS. 10-002-B-10
- [21]- Sadoul L. Nodules du corps thyroïde J. Encycl Med Chir Endoc, 2005.2:10-009-A-10.
- [22]- Schlienger J, Goichot B Iode et fonction thyroïdienne Rev Med Int 1997. 18:p.709-716.
- [23]- Ingrand J Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique À propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne. Immun Ana Biol Spec, 2002. 17 :p.165-171.
- [24]- MD. Anderson studies drug for thyroid cancer testing [news]. Oncology 1996;10, 820, 829.
- [25] LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. Mod Pathol 2011;24(Suppl. 2):S1-9.
- [26] DeLellis RA, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics: tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press;2004.
- [27] Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. Head Neck Pathol 2011;5:51-6.
- [28] Rosai J, DeLellis RA. Atlas of tumor pathology. Tumors of the thyroid glands. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
- [29] Rosai J. Handling of thyroid follicular patterned lesions. Endocr Pathol 2005;16:279-83.
- [30] Franc B. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. Hum Pathol 2003;34:1092-100.
- [31] Tumeurs thyroïdiennes malignes. In: Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne. Montpellier: Sauramps Medical; 2010.
- [32] Volante M. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. Am J Surg Pathol 2007;31:1256-64.
- [33] - George H, George Perosa S Thyroid nodules: Does the suspicion for malignancy really justify the increased thyroidectomy rates? Surg Oncol, 2006. 15 :p. 43-55
- [34]- Causeret S, Lifante J Cancers différenciés de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent : stratégie thérapeutique adaptée à la présentation clinique. Ann chir, 2004.129:p. 359-364
- [35]- Mazeh H, Beglaibter N Cytohistologic correlation of thyroid nodules. Am J Surg, 2007. 194 :p. 161-163
- [36]- Moisson-Meerl A, Franc B, Dupreyl J Fiabilité de la cytoponction des nodules thyroïdiens solitaires en vue des indications opératoires . Rev Med Int, 1996.17:p.732-737.
- [37]- Sclabas G, Staerkel G Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. Am J Surg, 2003. 186 :p. 702-710.
- [38] Duclos A, Carty MJ, Peix JL, Colin C, Lipsitz SR, Kraimps JL, et al. Development of a charting method to monitor the individual performance of surgeons at the beginning of their career. PLoS One 2012;7:e41944.
- [39] Duclos A, Peix JL, Colin C, Kraimps JL, Menegaux F, Pattou F, et al. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study. Br Med J 2012;344, d8041.

- [40] Borson-Chazot F. Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin. *Ann Endocrinol* 2008;69:472–86.
- [41] Leenhardt L, Grosclaude P. Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. *Ann Endocrinol* 2011;72:136–48.
- [42] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214.
- [43] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.
- [44] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246:375–81 [discussion 381–4].
- [45] Shan CX. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2012;122:797–804.
- [46] Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003;237:399–407.
- [47] Leenhardt L, Borson-Chazot F, Calzada M, Carnaille B, Charrié A, Cochand-Priollet B, et al. Good practice guide for cervical ultrasound scan and echo-guided techniques in treating differentiated thyroid cancer of vesicular origin. *Ann Endocrinol* 2011;72:173–97.
- [48] Verburg FA. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid* 2013;23:1211–25.
- [49] Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods -Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:701–12.
- [50] Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma [see comments]. *N Engl J Med* 1997;337:888–96.
- [51] Baudin E. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1107–11.
- [52] Leboulleux S. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1310–6.
- [53] Dong MJ. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2009;30:639–50.
- [54] Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:498–505.

- [55] Robbins RJ, Larson SM. The value of positron emission tomography (PET) in the management of patients with thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1047–59.
- [56] Spencer C. Serum Basal thyroglobulin measured by a second generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:587–95.
- [57] Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2008;18:1049–53.
- [58] Robbins RJ. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3242–7.
- [59] Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2748–53.
- [60] Spencer CA. Clinical review: clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3615–27.
- [61] Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447–63.
- [62] Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:636–42.
- [63] Castagna MG. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165:441–6.
- [64] Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. 1985-1995 [see comments]. *Cancer* 1998;83:2638–48.
- [65] DeGroot LJ. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414–24.
- [66] Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714–20.
- [67] Buffet C, Tissier F, Ménégaux F, Tresallet C, Ghander C, Lepoutre C, et al. Cancers de la thyroïde. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2016;13(4):1-27 [Article 10-008-A-50].