

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université ABOU BEKR BELKAID-Tlemcen

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de
l'Univers**
Département de Biologie



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie
Option « Biologie Moléculaire et Cellulaire »

Intitulé

« Epidémiologie descriptive et moléculaire du cancer de la thyroïde a Tlemcen.»

Présenté par

ABED Zakaria

Soutenu le : 19- 06-2019

Devant le jury suivant :

Président	Mr HAREK Yahia	Professeur, Université de Tlemcen
Examinatrice	Mme DENNOUNI-MEDJATI N	Maître de conférences, Université de Tlemcen
Promoteur	Mme Dali Youcef M	Maître de conférences, Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2018- 2019

REMERCIEMENTS

Au nom d'ALLAH, le plus grand merci lui revient de m'avoir guidé vers le droit chemin, de m'avoir aidé tout au long de mes années d'études. Merci de m'avoir octroyé une si bonne sagesse, une volonté titanesque, et qui m'a aidé dans un parcours acharné envers le savoir scientifique.

Merci ALLAH de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et de m'avoir donné la foi qui m'a permis d'en arriver là.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce aux aides de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance et ma gratitude les plus sincères.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude à la directrice de ce mémoire, madame Dali Youcef-Sahy M, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, sa générosité scientifique et compréhension qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie à Mr HAREK Yahia maître de conférences à l'Université de Tlemcen, pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail en acceptant de le juger, et m'honorer de sa présidence du jury. Soit assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Je remercie Mme Madjiti N maître de conférences à l'Université de Tlemcen, pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et de m'avoir fait l'honneur de l'examiner, pour cela je la remercie chaleureusement. Recevez mon profond respect et ma profonde considération.



Je tiens bien sûr à remercier le Dr Mjahdi , chef de service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen et son équipe surtout à Nihad et Wafaa, et aux infirmières de m'avoir aider.

À tous mes professeurs qui ont contribué à ma formation tout au long de mon cursus et qui ont bien voulu par leur grande générosité partager leur savoir avec leurs étudiants.

Pour finir je tiens à remercier tous mes amis (es) de ma promotion « Biologie moléculaire et cellulaire » pour cette aventure de deux ans qu'on a vécue ensemble, et pour tous les bons moments qu'on a passés.



DÉDICACES

Je dédie ce mémoire

A ma très chère mère, affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. En l'hommage de son grand sacrifice pour mon bonheur, qu'il voit ce travail un humble gage en toute ma reconnaissance.

A mes frères en reconnaissance de leur aide pour la réalisation de travail. En guise de remerciement pour les conseils et les encouragements que vous m'avez prodigués que votre gentillesse et votre affection trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A tous les membres de ma famille qui ont toujours cru en moi et qui m'ont toujours soutenu dans les moments difficiles.

A mes chères amies, qu'ils trouvent ici le témoignage de mon profond amour et amitié.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique.....	3
1. Les facteurs de risque du cancer de la thyroïde	3
1.1 L'irradiation.....	3
1.2 La carence en iode.....	3
1.3 La prédisposition génétique	3
1.4 Autres facteurs de risque.....	4
2. La classification anatomopathologique des cancers de la thyroïde	5
2.1 Les carcinomes papillaires thyroïdiens	5
2.2 Les carcinomes folliculaires thyroïdien	5
2.3 Les carcinomes médullaires	5
2.4 Carcinomes indifférenciés ou anaplasiques	6
3. Les types de cellules de la thyroïde	6
3.1 Les thyrocytes	6
3.2 Les cellules C.....	6
4. Les différentes altérations génétiques et moléculaires.....	7
4.1 Mutations et activation du gène BRAF.....	7
4.2 Le réarrangement de RET/PTC.....	8
4.3 Les mutations de RAS	9
4.4 Le réarrangement PAX8/PPAR γ	10
4.5 Les mutations de RET et les carcinomes médullaires de la thyroïde.....	10
4.6 Les microARN.....	12
5 Diagnostic Moléculaire	13
6 Dosages d'anticorps antithyroïdiens	15
6.1 Anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO).....	15
6.2 Anticorps anti thyroglobuline (anti-Tg).....	15
Chapitre II : Population et méthodes.....	17

1. Population étudiée.....	18
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	18
2.1 Critères d'inclusion.....	18
Critères d'exclusion	18
3 Sources des données.....	18
4. Paramètres étudiés	18
5. L'analyse statistique.....	19
Chapitre III: Résultats	21
1 Paramètres Anthropométries.....	22
1.1 Age et sexe.....	22
1.2 IMC.....	22
1.3. Age de diagnostic.....	22
1.4 Les antécédents Familiaux	23
1.5 Consanguinité	23
2 Paramètres Socioéconomiques.....	23
2.1 Niveau d'instruction	23
2.2 Activité Professionnelle	24
2.3 Type d'habitat.....	24
2.4 Situation Familiale	25
2.5 Nombre D'enfants	25
2.6 Exposition au rayonnement.....	26
3 Paramètres additives	26
3.1 Tabac.....	26
3.2 Alcool.....	26
4 Paramètres Hormonaux.....	26
5 Paramètres génétiques.....	27
5.1 Rhesus	27
5.2 Groupe sanguin	27
6 Les pathologiques associés	28
6.1 Diabète	28

6.2 HTA	28
7. Analyses des Composants Principales (ACP).....	29
Chapitre IV: Discussion	30
Conclusion	34
Références	36
Annexes	44

LISTE DES TABLEAUX

Table 1 Paramètres Anthropométries.....	22
Table 2. Age de diagnostic.....	22
Table 3.Les antécédents Familiaux.....	23
Table 4.Consanguinité	23
Table 5.Niveau d'instruction	24
Table 6.Activité professionnelle	24
Table 7.Type d'habitat.....	24
Table 8.Situation familiale	25
Table 9.Nombre d'enfants	25
Table 10.Exposition au rayonnement	26
Table. 11 Paramètres hormonaux	27
Table 12 Rhésus	27
Table. 13 Groupe sanguin	28
Table 14 Les pathologiques associés	28

Liste des abréviations

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

BRAF : Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma B1

CFT : cancers folliculaires thyroïdien

CMT : carcinome médullaire thyroïdien

CPT ; cancers papillaire thyroïdien

CVT: cancers vésiculaires thyroïdien

FISH : fluorescence in situ hybridation

Gy : Gray unité de dose absorbée

IRMA : techniques immunoradiométriques

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogene

MAP kinase : Mitogen-activated protein kinases

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

OMS : Organisation mondiale de la santé PAX8 :

PAX8 : Paired Box 8

PPAR γ ; peroxisome proliferator activated receptor gamma 1

PTC: Papillary Thyroid Carcinoma

PTC : Papilla

RAF: Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma

RAS : Rat Sarcoma

RET : Rearrangement during Transfection

GeneMEK : Mitogen ERK Kinase

RET Proto-oncogène RET

rhTSH : TSH recombinante

ROS radicaux libres oxygénés

RT-PCR : retro- Polymerase Chain Reaction

T3 : Triiodothyronine

T4 : Tétraiodothyronin

Tg : Thyroglobuline TPO

H₂O₂: Eau Oxygénée

TRK : Tyrosine Kinase Receptor

TSH : Thyroid Stimulating Hormon

Introduction

L'incidence des cancers de la thyroïde est caractérisée par de fortes variations ethniques et dépend d'un gradient géographique.

Les cancers de la thyroïde appartiennent à un processus prolifératif malin qui se développe à partir des nombreuses cellules différenciées de la glande thyroïdienne.

Dans la majorité des cas il s'agit d'un carcinome (Berges *et al.*, 2010).

Les cancers thyroïdiens sont rares et représentent 1 % des tumeurs malignes. Les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes (sex-ratio 3/1). Le cancer thyroïdien peut survenir à tout âge bien qu'il soit fréquent après 30 ans et significativement plus agressif chez les sujets âgés. La majorité des patients présente un nodule thyroïdien. Les nodules thyroïdiens sont fréquents, mais seulement 5 % d'entre eux sont malins (Leenhardt *et al.*, 2005).

On parle de nodule lorsque la taille excède 10 mm. Dans la population adulte, on retrouve une prévalence d'environ 4-7 % de nodules thyroïdiens palpables. Le nodule thyroïdien est une pathologie fréquente et majoritairement bénigne (Engl, 2004).

Dans les tissus de la thyroïde, des cellules se mettent à proliférer de façon anarchique, formant des cancers pouvant être de trois sortes :

- folliculaires (85 % des cas) s'ils touchent les thyrocytes, cellules de la thyroïde qui sécrètent les hormones thyroïdiennes T3 T4.
- médullaires s'ils touchent les cellules C, cellules qui, dans la thyroïde, sécrètent la calcitonine (hormone qui régule le métabolisme du phosphore et du calcium).
- anaplasiques s'ils touchent indifféremment toutes les cellules.

Au cours de ces dernières années, nous assistons à une augmentation globale de l'incidence dans notre région d'étude (Ben *et al.*, 2008 ; Brouet, C. (2011).

On ne connaît pas encore le ou les facteurs de risque bien établi.

Les études épidémiologiques proposent de nombreux facteurs à savoir le surpoids, le rôle de facteurs hormonaux et reproductifs chez la femme. L'addiction (la consommation de tabac, d'alcool), l'apport alimentaire ainsi que les facteurs de prédisposition génétique, et la composante héréditaire.

L'objectif de cette thèse est de mieux caractériser les facteurs de risque associés au cancer de la thyroïde chez des patients de la région de Tlemcen.

1-Décrire les aspects sociodémographiques des patients présentant le cancer de la thyroïde.

2-d'étudier le rôle des antécédents familiaux de pathologie de la thyroïde.

3-des caractéristiques de la vie hormonale et reproductive de la femme en particulier

4-des caractéristiques anthropométriques et des expositions environnementales et professionnelles.

5- description des aspects anatomo-cliniques

Synthèse bibliographique

1. Les facteurs de risque du cancer de la thyroïde

Les facteurs de risques des cancers de la thyroïde ne sont pas encore tous élucidés. Des facteurs de risque sont cependant établis comme l'exposition aux rayonnements ionisants dans l'enfance, la carence en iode et les facteurs génétiques (ROGEL, 2010).

1.1 L'irradiation

L'irradiation de la thyroïde pendant l'enfance que ce soit lors d'une irradiation externe effectuée pour traiter une autre maladie, ou soit lors d'une contamination par l'iode radioactif constituent des facteurs de risque (SCHLUMBERGER, 2006).

Les études effectuées ont montré que seuls les enfants de moins de 15 ans sont sensibles à l'action cancérogène des radiations sur la thyroïde et chez ces enfants le risque est d'autant plus grand que la dose d'irradiation a été plus forte. Ce risque n'est pas démontré pour des doses d'irradiation inférieures à 100mGy (Gy : Gray : unité de dose absorbée), ce qui correspond à une irradiation de la thyroïde bien supérieure à celle provoquée par des examens radiologiques ou scintigraphies (SCHLUMBERGER, 2006).

L'exposition aux radiations, irradiation cervicale externe (> 100mGy) durant l'enfance, ou irradiation liée à une contamination interne par les iodes radioactifs et donc secondaire à un accident nucléaire comme l'accident de Tchernobyl, constitue un facteur de risque sciemment démontré (Ron *et al.*, 1995).

1.2 La carence en iode

La carence en iode est un facteur de risque de cancer de la thyroïde, il semble avoir également un effet modificateur en aggravant l'effet de l'exposition interne aux rayonnements (ROGEL, 2010).

1.3 La prédisposition génétique

La survenue familiale d'un cancer de la thyroïde peut être liée à des facteurs génétiques prédisposant ou à des facteurs d'environnement. Entre 3 % et 5 % des patients atteints de cancer de la thyroïde ont un apparenté atteint lui-même d'un cancer de la thyroïde (SCHLUMBERGER, 2010)

Les facteurs de risque ne sont pas les mêmes suivant le type histologique par exemple, l'apport alimentaire en iode ne modifie pas le risque global de cancer de la thyroïde, mais les cancers folliculaires sont plus fréquents dans les régions de carence d'iodée (Schlumberger, 2007).

Certaines pathologies héréditaires comme le syndrome de Gardner ou la maladie de Cowden, polypose colique familiale, sont associées à un risque élevé de survenue d'un cancer de la thyroïde (Laurence, 2014).

D'autres facteurs de risque de cancer de la thyroïde sont considérés comme des polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne comme les pesticides, les organochlorés, tout comme de nombreux polluants présents dans l'environnement et qui jouent un rôle essentiel dans l'apparition de tumeurs thyroïdiennes (Laanhardt, 2011).

Les altérations génétiques et les différentes mutations observées en pathologie thyroïdienne sont nombreuses, variant selon le sous-type histologique. Les mécanismes de tumorigenèse peuvent être associés à des changements qualitatifs (présence de mutation) ou quantitatifs (niveau d'expression des gènes) (Nizzar, 2015).

Les cancers médullaires (6 % des cas environ) sont proportionnellement plus fréquents chez les jeunes. Ils ne surviennent pas après une exposition aux rayonnements ionisants et 25 % des cas sont des formes familiales en rapport avec des mutations constitutionnelles d'un gène dénommé RET (Leenhardt et Grosclaude, 2011).

1.4 Autres facteurs de risque

L'âge est considéré comme un facteur de risque indépendant (Furio, 2006) Le cancer anaplasiques survient surtout chez la personne âgée. Il se traduit par une augmentation rapide et douloureuse de la thyroïde (HLUMBERGER, 2006).

Des nodules non tumoraux peuvent être chez les patients atteints d'hyperplasie thyroïdienne et de maladies inflammatoires ou auto-immunes de la thyroïde (Furio, 2006).

L'étude a montré que, chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto, un traitement au sélénium d'une durée de 6 mois entraînait une baisse significative du taux sérique d'antihyperthyroïde-peroxydase (TPO), laquelle était plus prononcée au deuxième trimestre.

L'extension de la supplémentation en Se pendant 6 mois supplémentaires a entraîné une diminution supplémentaire de 8%, tandis que l'arrêt a entraîné une augmentation de 4,8% des concentrations en anti-TPO (Elias *et al.*, 2007).

L'H₂O₂ est capable de provoquer un réarrangement RET / PTC1 dans les cellules thyroïdiennes et souligne par conséquent que le stress oxydatif pourrait être responsable de la survenue d'un réarrangement RET / PTC1 dans les lésions thyroïdiennes, même en absence

d'exposition aux rayonnements (Rabii *et al.*, 2010 ; Marques *et al.*, 2002).

2. La classification anatomopathologique des cancers de la thyroïde :

Les cancers thyroïdiens sont classés selon l'OMS selon les différents types histologiques en : le cancer folliculaire différencié se développe à partir des thyrocytes (cellules thyroïdiennes folliculaires), et qui possèdent les caractéristiques suivantes : captation de l'iode, sensibilité à l'hormone TSH, sécrétion de thyroglobuline (OLIVIER, 2003).

2.1 Les carcinomes papillaires thyroïdiens :

Le cancer papillaire thyroïdien (CPT), c'est le plus fréquent des carcinomes thyroïdiens puisqu'il représente 65 à 80 % des cancers de la thyroïde, il atteint le plus souvent la femme adulte et jeune, est constitué majoritairement de papilles, la structure des cellules tumorales est cubiques ou cylindriques basses à cytoplasme faiblement éosinophile. Sur le plan cytologique les cellules sont plus au moins géantes, et les noyaux sont plus volumineux et fripés que ceux des cellules normales avec une chromatine condensée le long de la membrane nucléaire qui semble épaissie (Cochant-*et al.*, 2004).

2.2 Les carcinomes folliculaires thyroïdien :

Les cancers folliculaires thyroïdien (CFT) (ou vésiculaires) (CVT), par ordre de fréquence, le deuxième cancer de la thyroïde après le carcinome papillaire, représentent 20 % des cancers thyroïdiens, prédomine également chez la femme (SCHLUMBERGER, 2007).

Ces carcinomes sont souvent très cellulaires, d'architecture vésiculaire ou plus compacte. Les noyaux sont plus grands que dans les adénomes avec un nucléole plus souvent visible.

Les noyaux étant globalement un peu plus volumineux, plus chromatiques avec des contours irréguliers, la malignité est affirmée par le caractère invasif vis-à-vis de la capsule ou des vaisseaux thyroïdiens, ou par la présence de métastases, les métastases ganglionnaires sont peu fréquentes, et les métastases à distance se propagent généralement vers les poumons et les os (OLIVIER, 2003).

2.3 Les carcinomes médullaires

Le carcinome médullaire (CMT) est bien individualisé et séparé des cancers anaplasiques de la thyroïde (HARDI et GHAFI, 2000). Il se développe à partir des cellules C thyroïdiennes responsables de la synthèse de la thyrocalcitonine, représente 5 à 10 % des carcinomes thyroïdiens avec une prédominance féminine discrète (Cochand *et al.*, 2004).

2.4 Carcinomes indifférenciés ou anaplasiques

C'est les tumeurs les plus fréquentes des sujets âgés de plus de 50 ans et représentent 5 à 10 % des tumeurs malignes thyroïdiennes.

Les cellules sont de grande taille avec des noyaux très volumineux, irréguliers, voire monstrueux. Il peut s'y associer quelques phénomènes de nécrose. D'un point de vue architectural (Cochand *et al.*, 2004).

Cette Glande est une glande endocrine située dans la région sous hyoïdienne médiane, en avant de la trachée, entre le bord inférieur du cartilage thyroïde et le troisième ou le quatrième anneau trachéal (Lippincott *et al.*, 1991).

La thyroïde est une glande de petite taille en forme de "H" ou de papillon, située dans la partie antéro-inférieure du cou. (Berthélémy *et al.*, 2016).

Elle est constituée de deux lobes latéraux réunis par une partie centrale «l'isthme». Cette dernière est la plus volumineuse des glandes endocrines, mesurant environ 5 cm de hauteur et quatre de largeur, pouvant peser jusqu'à 30 g chez l'adulte. Elle est de consistance ferme, faite de lobules inclus dans une capsule qui définit la loge thyroïdienne (Berges *et al.*, 2010 ; REJEB *et al.*, 2011)

3. Les types de cellules de la thyroïde

La glande thyroïde est faite de lobules, inclus dans une capsule qui définit la loge thyroïdienne. Les lobules sont constitués de follicules qui renferment deux types cellulaires :

3.1. Les thyrocytes ; ou cellules folliculaires, qui constituent le parenchyme thyroïdien, et qui produisent à partir de la thyroglobuline (Tg) des hormones thyroïdiennes qui sont ; la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4).

3.2. Les cellules C (cellules à calcitonine) : ont une topographie interstitielle, sécrètent de la thyrocalcitonine (Berges *et al.*, 2010).

4. Les différentes altérations génétiques et moléculaires :

Les deux principales techniques pour rechercher une mutation en pathologie thyroïdienne sont actuellement le séquençage direct et le Pyrosequencing.

4.1 Mutations et activation du gène BRAF :

Ce sont les altérations génétiques les plus communes des carcinomes papillaires de la thyroïde (CPT), trouvées dans environ 45 % de ces tumeurs. Une grande majorité de ces mutations surviennent sur le nucléotide 1799 et résultent de la substitution d'une valine sur une glutamine sur le résidu 600 (V600E). Cette mutation ponctuelle entraîne une activation constitutive de la kinase BRAF, une stimulation chronique de la voie MAP kinase, et apparaît tumorigénique pour les cellules thyroïdiennes (Fukushima *et al.*, 2003).

La détection de la mutation BRAFV600E par Pyrosequencing est plus sensible, plus rapide et moins coûteux que le séquençage d'ADN direct et est proposé comme outil de diagnostic complémentaire dans l'évaluation des nodules thyroïdiens de cytologie indéterminée. (Kimet *et al.*, 2008).

La mutation T1799A entraîne une substitution d'acide aminé V600E dans la protéine produite, et l'activation constitutive ultérieure de la kinase BRAF peut jouer un rôle fondamental dans l'initiation de la tumorigénèse et donner un CPT. (Kim *et al.*, 2008).

Des études moléculaires ont montré que la mutation BRAF V600E retrouvée principalement dans les carcinomes papillaires et anaplasiques de la thyroïde. (Ricardo *et al.*, 2011)

Le séquençage direct est la méthode « gold standard ». Cette méthode est en particulier largement utilisée pour la détection des mutations de BRAF, de RAS, et de RET. Le pyroséquencing est une méthode plus récente qui peut être utilisée également pour la recherche des différentes mutations citées ci-dessus (Hoffman, 2011).

Les mutations du gène BRAF sont plus souvent présentes dans les cancers papillaires de l'adulte, en particulier dans les formes étendues et à cellules hautes ; elles sont rares dans les cancers de l'enfant et dans les cancers radio-induits (Schlumberger, 2007).

Les mutations ponctuelles de BRAF sont peu fréquentes dans les cancers papillaires apparus après exposition aux rayonnements ionisants. (Schlumberger *et al.*, 2011)

Dans 69% des cas portant des cancers papillaires de la thyroïde examinés, ils ont trouvé une thymine faux-sens (T) → adénine (A) transversion au nucléotide 1796 dans le gène BRAF (T1796A) (Yoshihito *et al.*, 2003)

La haute fréquence des mutations BRAF dans le cancer papillaire de la thyroïde suggère que l'inhibition de l'activité de BRAF par de nouveaux inhibiteurs de la RAF kinase peut offrir une nouvelle stratégie dans le traitement de ces tumeurs (Toshihiko *et al.*, 2003).

Les résultats ont identifié que la mutation BRAF T1796A est responsable de l'activation des voies de signalisation RAF / MEK / MAPK comme un mécanisme majeur dans le développement du cancer papillaire primaire de la thyroïde (Toshihiko *et al.*, 2003).

4.2 Le réarrangement de RET/PTC :

Des mutations oncogénique de RAS et des réarrangements de RET/PTC ont été observées dans les carcinomes folliculaires et papillaires de la thyroïde (Toshihiko *et al.*, 2003)

Le réarrangement de RET/PTC est une autre altération génétique également trouvée dans les CPT. Ce réarrangement est formé par la fusion entre la portion 3' du récepteur tyrosine kinase RET et la portion 5' de plusieurs autres gènes. Les deux réarrangements les plus communs, RET/PTC1 et RET/PTC3 sont des inversions paracentriques qui résident sur le bras long du chromosome 10.

RET/PTC2 et neuf autres types identifiés de RET/PTC sont tous des translocations inter-chromosomiques.

Toutes les fusions contiennent le domaine tyrosine kinase intact de RET et permettent à la protéine chimérique RET/PTC d'activer la cascade RAS-RAF-MAPK, initiant ainsi la tumorigenèse. Le réarrangement de RET/PTC est détecté dans environ 20 % des cas du CPT de l'adulte (Grootet *et al.*, 2006).

4.3 Les mutations de RAS :

L'activation des mutations ponctuelles du proto-oncogène RAS se produisent dans un petit pourcentage de CPT. Le codon N-RAS est le plus commun. Les mutations RAS sont également présentes dans les carcinomes folliculaires et les adénomes (Ricardo *et al.*, 2011)

Les anomalies génétiques somatiques mises en évidence dans les cancers papillaires siègent au niveau de la voie des MAP kinases dont ils provoquent une activation permanente : réarrangements RET-PTC, mutations ponctuelles des gènes RAS et BRAF (Schlumberger, 2007).

Les anomalies génétiques mises en évidence dans les cancers folliculaires sont les réarrangements PPAR γ -PAX8 et des mutations activatrices ponctuelles des gènes RAS. (Schlumberger, 2007).

Les mutations ponctuelles du gène RAS ne sont pas spécifiques d'un type particulier de tumeur de la thyroïde et sont ainsi observées dans les CPT, les carcinomes et les adénomes folliculaires. Les mutations surviennent sur HRAS, KRAS et NRAS.

Les mutations RAS sont plus fréquentes dans les formes folliculaires (Schlumberger, 2007).

Grace à l'optimisation des méthodes de séquençage, il a été montré que les mutations des gènes RET et RAS interviennent dans plus de 96% des cas et que ces évènements sont mutuellement exclusifs.

Les réarrangements chromosomiques des deux protooncogenes RET TRK, qui codent pour le récepteur tyrosine kinases ont été associées à une transformation précoce dans les carcinomes papillaires, alors que les mutations du protooncogène RAS semblent être impliquées dans la progression des carcinomes folliculaires (Lemoine *et al.*, 1988).

Les anomalies génétiques somatiques mise en évidence dans les cancers papillaires siègent au niveau de la voie des MAP kinases dont ils provoquent une activation permanente : réarrangements RET-PTC, mutations ponctuelles des gènes RAS et BRAF. Les anomalies génétiques mises en évidence dans les cancers folliculaires sont les réarrangements PPAR γ -PAX8 et des mutations activatrices ponctuelles des gènes RAS (Cochand-Priollet *et al.*, 2004).

4.4 Le réarrangement PAX8/PPAR γ :

Le réarrangement de PAX8/PPAR γ résulte d'une translocation t (2 ; 3) (q13 ; p25) entraînant la formation d'une protéine issue de la fusion entre le gène PAX8 qui est un gène de transcription des cellules thyroïdiennes avec le gène du récepteur PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor) (Markuset *et al.*, 2011).

PAX8-PPAR gamma 1 est une protéine issue de la fusion génomique de PAX 8, gène de transcription des cellules thyroïdiennes, et de PPAR γ . L'hyperexpression de PAX 8-PPAR gamma 1 semble assez constante dans les adénocarcinomes vésiculaires et ne serait pas retrouvée ni dans les adénomes, ni dans les carcinomes papillaires (Cochand-Priollet *et al.*, 2004).

En cas de cancers vésiculaires, l'activation constitutive de la voie des PI3K, en rapport le plus souvent avec des mutations ponctuelles de RAS et des réarrangements PAX8/PPAR γ . Elle est à l'origine d'une dérégulation de la migration et de l'apoptose cellulaire (Hsiao et Nikiforov, 2014).

Les mutations ponctuelles de BRAFV600E, RAS et les réarrangements chromosomiques RET/ PTC et PAX8/PPAR γ représentent près de 70 % des anomalies connues (Lalmia *et al.*, 2015)

Les anomalies génétiques mises en évidence dans les cancers folliculaires sont les réarrangements PPAR γ -PAX8 et les mutations activatrices ponctuelles des gènes RAS (Schlumberger, 2007).

4.5 Les mutations de RET et les carcinomes médullaires de la thyroïde :

Les carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT) sont des tumeurs rares. Ils sont plus agressifs que les carcinomes bien différenciés d'origine folliculaire, avec un taux de survie moyen de 50 % à 10 ans, responsables d'environ 13 % des décès liés aux carcinomes thyroïdiens (Kebebew et Clark, 2000).

Les réarrangements intra chromosomiques RET/PTC sont plus fréquents dans les cancers papillaires survenus après irradiation que dans les cancers papillaires spontanés, dont la majorité surviennent chez l'adulte (Schlumberger *et al.*, 2011)

Ces cancers doivent donc être traités puis surveillés avec beaucoup de rigueur. De plus, le réarrangement RET/PTC3 est plus fréquent dans les formes solides qui sont agressives et qui sont apparues chez des sujets jeunes rapidement après la catastrophe de Tchernobyl, alors que le réarrangement RET/PTC1 est plus fréquent dans les formes classiques de cancer papillaire apparues plus tardivement après l'accident (Schlumberger *et al.*, 2011)

De nombreux réarrangements RET/PTC qui diffèrent soit par le gène partenaire soit par le point de cassure ont été décrits dans les cancers survenus après l'accident de Tchernobyl, de même que des réarrangements impliquant le gène BRAF (Williams, 2009)

Le réarrangement chromosomique RET / PTC a été détecté dans les cellules HTori-3.1 après exposition des cellules au H₂O₂ à une dose qui n'affecte pas la viabilité cellulaire (25 µmol / L). Cette étude montre pour la première fois que le H₂O₂ est capable de causer un réarrangement RET / PTC1 dans les cellules thyroïdiennes et souligne par conséquent que le stress oxydatif pourrait être responsable de l'apparition du réarrangement RET / PTC1 dans les lésions de la thyroïde, même en absence d'exposition aux radiations. (Rabii *et al.*, 2010)

- Il faut noter que certains gènes partenaires de RET pourraient par eux-mêmes intervenir également dans la cancérogenèse thyroïdienne. Les radiations ionisantes engendrent la formation de radicaux libres oxygénés (ROS) résultant pour une grande part de la radiolyse de l'eau. Ces radicaux libres ont une durée de vie extrêmement courte ce qui limite leur diffusion, mais néanmoins ils provoquent des modifications au niveau cellulaire qui participent aux effets collatéraux de l'irradiation. Notamment, ils peuvent induire des cassures double-brin de l'ADN et participent ainsi à la formation des réarrangements chromosomiques RET/PTC

- l'H₂O₂ est capable de provoquer un réarrangement RET / PTC1 dans les cellules thyroïdiennes et souligne par conséquent que le stress oxydatif pourrait être responsable de la survenue d'un réarrangement RET / PTC1 dans les lésions thyroïdiennes, même en l'absence d'exposition aux rayonnements (Rabii *et al* 2010 ; Marques *et al* 2002)

4.6 Les microARN

Les microARN sont des petits ARN non codants endogènes d'une vingtaine de nucléotides, capables d'inhiber - par appariement complet ou partiel - un ARNm après sa transcription. Ces petits acides nucléiques semblent jouer un rôle physiologique majeur, d'une part puisqu'ils seraient impliqués dans quasiment tous les processus cellulaires, et d'autre part puisqu'ils semblent très bien conservés entre espèces (Janga et Vallabhaneni, 2011 ; Landgraf *et al.*, 2007).

Les microARN constituent probablement des biomarqueurs très prometteurs en pathologie thyroïdienne, ayant ou pouvant avoir un intérêt diagnostique et/ou pronostic en oncologie thyroïdienne.

Les microARN viennent en effet modifier totalement une conception d'un des dogmes fondamentaux de la biologie qui veut que les gènes soient exprimés par la voie ADN-ARN-protéines.

Ces microARN permettent en effet de bloquer l'expression des ARN messagers et ainsi la synthèse protéique.

Expérimentalement, une diminution d'expression d'un microARN, let-7, peut induire la prolifération cellulaire de lignées de CPT. Plusieurs microARN sont également surexprimés dans les carcinomes folliculaires de la thyroïde (Weber *et al.*, 2006)

Les mécanismes impliquant les microARN représentent certainement l'une des voies majeures dans le système de régulation des gènes, puisqu'il est estimé qu'ils réguleraient environ un tiers des gènes codant pour des protéines.

Plusieurs microARN, incluant mir-146b, mir-221, mir-222, mir-181b, mir-155 et mir-224, sont surexprimés de façon très significative dans les CPT (Nikiforova *et al.*, 2008 ; Nikiforova *et al.*, 2009)

De façon intéressante les niveaux de surexpression de certains de ces microARN peuvent être corrélés avec le profil mutationnel de certains CPT. Par exemple, mir-187 est exprimé à un plus fort niveau dans les tumeurs possédant un réarrangement de RET/PTC, et les niveaux de mir-221 et de mir-222 sont d'autant plus élevés que les CPT sont mutés pour BRAF et RAS. (Nikiforova *et al.*, 2008)

Il a été déterminé - par approche de type biopuce - des profils d'expression de microARN dans les CMT. Certains de ces régulateurs post-transcriptionnels majeurs semblent liés au caractère invasif de la tumeur, et notamment les miR-21, miR-199 et miR-129. Également le potentiel d'utilisation des microARN miR-21 et miR-199 en tant que biomarqueurs circulants du CMT. L'impact fonctionnel des formes précurseurs mir-21 et mir-129 a ensuite été évalué par transfection dans les modèles cellulaires

Les ARN interagissant avec les protéines piwi (ARNpi) bloquant l'activité des transposons et des rétroéléments endogènes (Girard *et al.*, 2006)

5. Diagnostic Moléculaire :

Les études moléculaires en pathologie thyroïdienne font l'objet de très nombreuses recherches, ayant pour but de déterminer de nouveaux biomarqueurs diagnostiques ou pronostiques.

Ces études portent sur l'analyse de mutations ponctuelles, de réarrangements, et depuis peu, sur l'expression des microARN. Les résultats obtenus dépendent largement du conditionnement pré-analytique des échantillons (fixation ou congélation) et de leur nature (matériel cytologique ou histologique).

Ainsi, les techniques de PCR pour la détection des réarrangements de RET/PTC et PAX8/PPAR γ ne sont pas indiquées pour les échantillons fixés, compte tenu de la dégradation fréquente de l'ARN en cas de fixation.

Dans ce cas, les techniques de FISH (fluorescence in situ hybridation) semblent bien plus performantes pour la recherche des microARN. À l'inverse, la recherche des mutations ponctuelles de BRAF ou de RAS est possible par la plupart des techniques (séquençage direct, pyroséquençage, RT-PCR) que le tissu soit congelé ou bien fixé.

Il est encore actuellement difficile de proposer un arbre décisionnel et stratégique particulier pour les indications des examens de biologie moléculaire en pathologie thyroïdienne.

Aucun test n'a de valeur pronostique évident lorsqu'il est considéré individuellement, car certaines mutations ou réarrangements (RAS, PAX8/PPAR γ) peuvent se voir à la fois dans des pathologies malignes et bénignes.

Il semble toutefois intéressant de rechercher la mutation de BRAF dans les produits de cytoponction dont le diagnostic morphologique a conduit à un résultat de cytologie « indéterminée ».

Toutefois, seule une positivité de la mutation de BRAF permettra alors le diagnostic de CPT, un résultat négatif n'excluant pas ce diagnostic.

La recherche des mutations germinales de RET conduit en effet à distinguer les formes familiales des formes sporadiques de CMT. Il convient idéalement de rechercher ces mutations à partir de prélèvements sanguins. Ces mutations observées peuvent parfaitement être recherchées à partir de tissus fixés et après PCR (Hofman, 2011).

Les examens de biologie moléculaire permettront dans le futur d'améliorer le diagnostic des lésions thyroïdiennes, en particulier celui porté à partir des produits de cytoponctions et de certaines lésions folliculaires bien différenciées. Ainsi d'optimiser l'évaluation du pronostic des tumeurs thyroïdiennes, notamment de certains micro carcinomes papillaires à potentiel agressif. Enfin ces examens vont certainement servir dans un proche avenir à une prise en charge thérapeutique personnalisée des tumeurs thyroïdiennes (Hofman, 2011).

6. Dosages d'anticorps antithyroïdiens

6.1 Anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO)

A noter que les anticorps anti-thyroperoxydase sont absents chez les patients présentant un nodule thyroïdien bénins, et présents chez 22 % des patients présentant un goitre euthyroïdien et chez 12 % des sujets témoins, et diminuent au cours du traitement substitutif des hypothyroïdies. Ainsi le dosage radio-immunologique des anticorps anti-thyroperoxydase doit permettre de remplacer la recherche des anticorps anti-microsomes et anti-thyroglobuline dans le bilan thyroïdien. (Babin *et al.*, 1991).

Les femmes enceintes euthyroïdiennes qui sont positives pour TPO développe une fonction thyroïdienne altérée, qui est associée à un risque accru de fausse couche et d'accouchements prématurés. Le traitement par LT4 peut réduire le risque de fausse couche et livraison prématurée. (Clin-Endocrinol. 2006)

6.2 Anticorps anti thyroglobuline (anti-Tg)

En cas de doute sur la nature d'une adénopathie, la ponction éventuellement échoguidée, pour cytologie et dosage de la Tg dans le produit de ponction est l'examen le plus performant. La Tg n'étant produite que par les cellules thyroïdiennes d'origine folliculaire, son taux sérique est indétectable après l'ablation totale de la thyroïde. Des interférences dans le dosage sont recherchées par le dosage des d'anticorps anti-Tg ou par l'étude du recouvrement (qui consiste à ajouter au sérum une quantité connue de Tg puis à doser la Tg dans le sérum), car elles risquent de provoquer des faux-négatifs. Pendant le traitement par la LT4, le taux de Tg est élevé chez la plupart des patients en rechute (Cooper *et al.*, 2006 ; Pacini *et al.*, 2006).

Il est indétectable chez plus de 20 % des patients ayant des métastases ganglionnaires isolées et chez 5 % des patients ayant des métastases pulmonaires infraradiologiques.

Après sevrage en hormones thyroïdiennes ou stimulation par la rhTSH, le taux de Tg est détectable chez la majorité des patients en rechute. Les faux-négatifs sont en rapport avec des

métastases ganglionnaires de petites dimensions mises en évidence par l'échographie cervicale (Cooper *et al.*, 2006 ; Pacini *et al.*, 2006).

Lorsque l'examen scintigraphique pratiqué dans les jours qui suivent l'administration postopératoire d'iode 131 est informatif et n'a pas montré de foyers de fixation en dehors de l'aire thyroïdienne, l'examen scintigraphique du corps entier pratiqué avec une activité diagnostique pendant l'année suivante confirme l'ablation mais ne détecte qu'exceptionnellement des foyers de fixation en dehors de l'aire thyroïdienne ; son intérêt est alors limité et il n'est plus pratiqué en routine. Le protocole actuel de surveillance comprend, trois mois après le début du traitement par la thyroxine, la détermination du taux de TSH pour contrôler l'équilibre hormonal (Cooper *et al.*, 2006 ; Pacini *et al.*, 2006).

Un contrôle de guérison est effectué 9 à 12 mois après le traitement initial et comprend une échographie cervicale et la stimulation par la rhTSH (injection de 0,9 mg, deux jours de suite) avec la mesure de la Tg trois jours après la deuxième injection. Chez plus de 80 % des patients, ces deux examens sont normaux et ces patients sont considérés guéris, même s'ils étaient considérés initialement à risque élevé, et le risque de rechute à dix ans est de 0,5 %.

La dose de thyroxine est diminuée pour obtenir un taux de TSH dans la zone de la normalité. La surveillance ultérieure est annuelle, avec dosage de la TSH et de la Tg pendant le traitement par L-thyroxine (Leenhardt *et al.*, 2005)..

Plusieurs techniques de dosage existent. Les techniques immunoradiométriques (IRMA) sont conseillées.

Le dosage doit s'accompagner d'une recherche systématique d'éventuelles interférences dans le dosage de la thyroglobuline (anticorps anti-Tg par exemple, mais il existe d'autres types d'interférence et le test de surcharge donne une meilleure sécurité que la seule détermination des anticorps anti-Tg). (Leenhardt *et al.*, 2005)

Population et méthodes

1. Population étudiée

Nous avons mené une étude descriptive analytique sur une population de 110 sujets dont 98 sont atteints d'un carcinome papillaire thyroïdien et 12 sont atteints de carcinome vésiculaire thyroïdien.

L'enquête a été réalisée au niveau du service de médecine nucléaire de l'hôpital universitaire de Tlemcen durant une période allant du 15 Janvier au 12 Avril 2019.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

2.1. Critères d'inclusion

- Tout patient atteint de cancer de la thyroïde et ayant subi une ablation totale de la glande thyroïdienne, chaque participant avait consentis a la participation de l'étude.

2.2. Critères d'exclusion

- Les patients non consentant.

3. Sources des données

Deux procédés de collecte des données ont été utiles pour constituer notre population d'étude :

- Un questionnaire a été établi pour chaque patient de manière à faciliter l'exploitation de différents item (Annexe).On a recueillie leurs données anthropométriques : sexe, âge, taille, tour de taille, tour de hanche et IMC, ainsi que leur donnée socio- économiques telles que le niveau d'instruction, la situation socioprofessionnelle, le type d'habitat et la situation familiale de chaque individu.
- Le dossier médical a servi comme support à toutes les informations complémentaires concernant l'histoire de la maladie, les circonstances de diagnostic, les paramètres biologique et clinique, les antécédents personnels et familiaux et la notion d'hérédité familiale.

4. Paramètres étudiés

Les paramètres recueillis se subdivisent en six catégories : les paramètres anthropométriques propres à la description de l'échantillon, les paramètres socioéconomiques, Les

paramètres addictifs, les paramètres génétiques, les paramètres du bilan hormonal et les pathologiques associés.

Les paramètres anthropométriques des patients sont :

- Age et sexe.
- Age de découverte
- Le niveau intellectuel.
- Les antécédents familiaux de carcinome
- Consanguinité
- Type habitat
- Exposition au rayonnement

Les paramètres socioéconomiques sont :

- Niveau d'instruction
- Activité professionnelle
- Le taux de la glycémie.
- Situation familiale
- Le nombre d'enfants

Les paramètres addictifs sont

- Tabac
- Alcool

Les paramètres génétiques sont

- Rhésus
- Groupe sanguine

Les paramètres du bilan hormonale

- Tg
- ACT
- TSH

Les pathologiques associés

- Diabète
- HTA

5. L'analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel excel/2013 et MINITAB/version 16, ainsi que pour l'analyse d'ACP afin de définir la corrélation entre les différents facteurs de risque et le carcinome thyroïdien et ainsi que ceux qui sont liées au sous type histologique de carcinome thyroïdien.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type et les variables qualitatives par le nombre d'observation ainsi que le pourcentage.

Les comparaisons entre les variables quantitative ont été effectuées à l'aide du teste t a deux échantillons, pour chaque test le seuil de significativité étant fixé à $p=0,05$.

Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été effectuées à l'aide du chi-deux, pour chaque test le seuil de significativité étant fixé à $p=0,00$.

Résultats

Les variables propres à la description de l'échantillon

1. Paramètres anthropométriques

1.1. Age et sexe

Dans notre étude, l'âge moyen des patients est de 44.8 ± 15.33 ans. Nous avons trouvé que la moyenne d'âge des patients présentant un CPT est de 44.3 ± 15.4 ans, et celle des patients présentant un CVT est de 49.0 ± 14.9 ans (Tableau 1).

Dans notre population la différence de sexe entre les patients présentant un carcinome papillaire et ceux présentant un carcinome vésiculaire n'est statistiquement pas significative (Tableau 1).

1.2. IMC

La moyenne de l'IMC des sujets étudiés est de $28,03 \text{ Kg/m}^2 \pm 4.85 \text{ Kg/m}^2$, les niveaux d'IMC des patients présentant un CPT est de 28.08 ± 4.95 ans, et celui des patients présentant un CVT est de 27.72 ± 4.12 ans avec un p-value non significatif (Tableau 1).

Tableau 1: Paramètres anthropométriques

Variables descriptives		Carcinome Papillaire	Carcinome vésiculaire	total	P-value
Age		N= 44.3 ± 15.4	N= 49.0 ± 14.9	44.8 ± 15.33	p = 0.318
IMC Kg/m ²		N= 28.08 ± 4.95	N= 27.72 ± 4.12	28.03 ± 4.85	p = 0.808
Sexe	Femmes	86	10	87%	p = 0.664
	Hommes	12	2	13%	

1.3 Age de diagnostic

Dans notre population d'étude, l'âge moyen de découverte est de 41.3 ± 14.7 ans avec des extrêmes de 14 à 79 ans. Nous n'avons pas trouvé de différence significative (Tableau 2).

Tableau 2 : Age de diagnostic

Variables descriptives	Carcinome Papillaire	Carcinome vésiculaire	total	p-value
Age de diagnostic	N= 41.3 ± 14.7	N= 46.1 ± 15.6	41.78 ± 0.33	p = 0.290

1.4 Les antécédents familiaux de carcinome

Plus de la moitié des sujets étudiées (59%) ne présentent pas d'antécédents familiaux de pathologies thyroïdiennes (Tableau 3).

Table 3 : Les antécédents familiaux de carcinome

Variables descriptives		Carcinome Papillaire	Carcinome vésiculaire	total	P-value
Antecedants familiaux de carcinoma	Non	N=57 (58 %)	N=8 (66%)	65 (59%)	p = 0.572
	Oui	N=41 (42%)	N=4 (34 %)	(45 41%)	

1.5 Consanguinité

Il ressort de cette étude que la fréquence des mariages consanguins est de 37%, Cependant on ne note aucune différence statistiquement significative concernant ce paramètre entre les deux sous groupes étudiés (Tableau 4).

Tableau 4 : Consanguinité

Variables descriptives		Carcinome Papillaire	Carcinome vésiculaire	total	P-value
Consanguinité	absence	N=61 (62%)	N=9 (75%)	70 (63%)	p = 0.343
	presence	N=37 (38%)	N= 3(25%)	40 (37%)	

2. Paramètres socioéconomiques

2.1 Niveau d'instruction

La plupart des participants ont un niveau d'instruction moyen (63%).Cependant on note qu'aucune différence significative concernant le niveau d'instruction n'est établi chez les deux groupes étudiant (Carcinome papillaire et vésiculaire) (Tableau 5).

Tableau 5 : Niveau d'instruction

Variables descriptives		Carcinome Papillaire	Carcinome vesiculaire	total	P- value
Niveau d'instruction	Analphabète	N=22 (21%)	N=2 (16)	24 (21%)	p = 0.665
	Moyen	N=63 (64%)	N=8 (68%)	71 (64%)	
	Universitaire	N=13 (14%)	N=2 (16%)	15 (15%)	

2.2 Activité professionnelle

La plupart de nos patients sont sans activité professionnelle (76%), et aucune différence statistiquement significative n'est enregistrée entre les deux sous-groupes (Tableau 6).

Tableau 6 : Activité professionnelle

Variables descriptive		Carcinome	Carcinome	Total	P- value
		Papillaire	vesiculaire		
Activité professionnelle					p = 0.665
	Sans	N=74 (75%)	N=9 (75%)	83 (76%)	
	Avec	N=24 (25%)	N=3 (25%)	27 (24%)	

2.3 Type d'habitat

Dans notre population d'étude, la plus part occupent une habitation individuelle. Aucune différence significative n'est retenue entre les deux sous-groupes de carcinome papillaire et vésiculaire (Tableau 7).

Tableau 7 : Type d'habitat

Variables descriptives		Carcinome	Carcinome	total	P- value
		Papillaire	vesiculaire		
Type d'habitat					p = 0.665
	individual	N=80 (81%)	N=9 (75%)	89 (80%)	
	Collective	N=18 (19%)	N=3 (25%)	21 (20%)	

2.4 Situation familiale

Concernant la situation familiale la plupart des individus enquêtés vivent en couple (71%). une P-value = 0.037 non significatif a été retrouvé entre les deux sous-groupes de carcinomes papillaire et vésiculaire (Tableau 8).

Tableau 8 : Situation Familiale

Variables descriptive		Carcinome Papillaire	Carcinome vésiculaire	Total	P-value
Situation Familiale	Marié	N=69 (70%)	N=8 (66%)	77 (71%)	p = 0.037
	Non- marié	N=16 (17%)	N=1 (08%)	17 (15%)	
	AUTRES	N=13 (13%)	N=3 (26%)	16 (14%)	

2.5 Nombre d'enfants

D'après le tableau 9 on remarque que le nombre d'enfants chez la population globale est de 3 enfants avec un écart type ± 2 . Cependant il existe une différence significative entre les deux sous-groupes de carcinome Papillaire et vésiculaire (Tableau 9).

Tableau 9 : Nombre d'enfants

Variables descriptives	Carcinome Papillaire	Carcinome vésiculaire	total	P-value
Nombre d'enfants	N= 3 \pm 2	N= 5 \pm 3	3 \pm 2	p =0.033

2.6 Exposition au rayonnement

Dans notre population d'étude la plupart des patients n'ont pas été exposé au rayonnement, il n'existe aucune différence significative (Tableau 10)

Tableau 10 : Exposition au rayonnement

Variables descriptives		Carcinome Papillaire	Carcinome vesiculaire	Total	P- value
EXPOSITION Rx					p = 0.562
	0 Non	N=73 (74%)	N=8 (66%)	81 (73%)	
	1 Oui	N=25 (26%)	N=4 (34%)	29 (27%)	

3. Paramètres addictives

Enquêter par les paramètres addictifs tabac et alcool l'ensemble des individus sont non alcoolique et non tabagique, on ne note aucune différence significative (Tableau 11).

4. Paramètres hormonaux

Le niveau du Tg dans notre population est de 80.97 ± 2.29 ng/ml (Table 12). Cependant Le teste student montre qu'il n'existe aucune différence significatif entre les patients qui présentent un CPT et ceux qui présente un CVT (Tableau 12).

Le niveau d'ACT dans notre population est de $2.6.35 \pm 5.43$ ng/ml (Table 12). Le teste student montre qu'il n'existe aucune différence significatif entre les patients qui présentent un CPT et ceux qui présentent un CVT (Tableau 12).

Le niveau de TSH dans notre population est de 7.93 ± 2.37 ng/ml (Table 12). Le teste student montre qu'il n'existe aucune différence significatif entre les patients qui présentent un CPT et ceux qui présente un CVT (Tableau 12).

Tableau 11: Paramètres hormonaux

Variabes descriptives	Carcinome Papillaire	Carcinome vesiculaire	total	P- value
TG (ng/ml)	9.0±2.45	8.06±9.80	8,09±2.29	p =0.250
ACT (ng/ml)	2.72±6.38	2.34±5.21	2.63±5.54	p =0.763
TSH (mUI/l)	7.88±2.25	7.69±2.79	7.93±2.37	p =0.786

5. Paramètres génétiques

5.1 Rhésus

Dans notre étude 80% des patients montrent un Rh positive., Cependant il existe une différence significative pour les deux sous-groupes étudié (Tableau 12).

Tableau 12 : Rhesus

Variabes descriptives		Carcinome Papillaire	Carcinome vesiculaire	total	P-value
Rhésus	Négatif	N=11 (12%)	N=11	22 (20%)	p = 0.000
	Positive	N=87 (88%)	N=1 (09%)	89 (80%)	

5.2 Groupe sanguin

La plupart des patients sont de groupe O (52%), il n'existe pas de différence significative quant à la distribution des groupes sanguins dans les deux sous-groupes étudié, le tableau montre que le type histologique n'est pas liée au groupage (Tableau 13).

Table 13 : Groupe sanguin

Grp sanguin		Carcinome value Papillaire	Carcinome vesiculaire	Total	P- value
Groupe sanguin	A	N=24	N=2	26 (23%)	p = 0.277
	B	N=11	N=4	15 (13%)	
	O	N=53 (54%)	N=5 (42%)	58 (52%)	
	AB	N=10 (10%)	N=1 (08%)	11 12%)	

6. Les pathologiques associées

6.1 Le Diabète

Dans notre population 87% des patient sont diabétiques, cependant il n'existe pas de différence statistique entre les deux sous-groupes de types histologiques (Tableau 14).

6.2 L'HTA

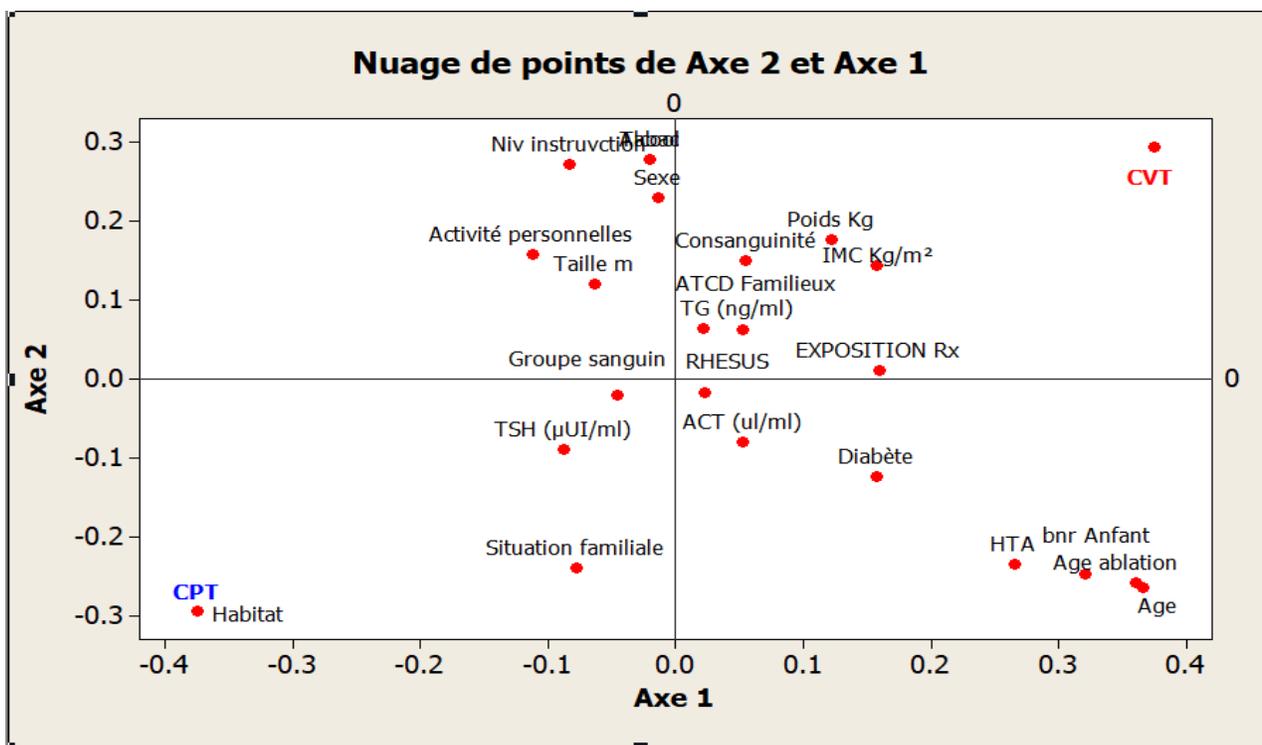
Dans notre population 78% des patients sont hypertendus, Le teste statistique est en faveur d'une significativité entre le type histologique et la présence de l'HTA (Tableau 14).

Tableau 14 : Les pathologies associées

Variables descriptives		Carcinome Papillaire	Carcinome vesiculaire	Total	P- value
HTA	Oui	N=79 (80%)	N=7 (58%)	86 (78%)	p = 0.078
	Non	N=19 (20%)	N=5 (42%)	24 (22%)	
Diabète	Oui	N=86 (87%)	N=10 (83 %)	96 (87%)	p = 0.664
	Non	N=12 (13%)	N=2 (17%)	14 (13%)	

7. Analyses des Composants Principales (ACP) :

Le cancer de la thyroïde est l'une des maladies multifactorielles les plus compliquées, une gamme des facteurs de risque de survenu est en cause. Pour cela, et à cause des conditions de recueil de notre base de donnée (trop de données manquantes, pas de témoins), qui limitent notre choix des tests statistiques utilisés pour arriver à trouver les facteurs de risque les plus pertinents quant à la survenue de la maladie. On a effectué des ACP pour arriver à comprendre les structures sous-jacentes de nos données et de déterminer des groupes réduits de facteurs corrélés.



Commentaire

Le plan ACP 1-2 avec une inertie de 27%, montre une forte corrélation entre le carcinome Vésiculaire (CVT), et le type d'habitat, et une légère corrélation avec le facteur TSH, Situation familiale.

Ce plan nous montre aussi une opposition du carcinome vésiculaire et les facteurs du groupe sanguin, activité professionnelle, Sexe, Niveau d'instruction.

Le plan ACP 1-2 avec une inertie de 27%, montre une légère liaison entre le carcinome papillaire (CPT), et les facteurs de poids, consanguinité, l'exposition en rayonnement, ainsi qu'avec le taux de Tg,

Le plan ACP 1-2 nous montre aussi une opposition du carcinome papillaire avec les facteurs du groupe sanguin, activité professionnelle, sexe, niveau d'instruction .

Discussion

L'âge moyen du diagnostic du cancer de la thyroïde dans notre population générale est de 41.78 ± 0.33 ans. Concernant le cancer papillaire l'âge moyen est de 41.3 ± 14.7 ans et pour le cancer vésiculaire il est de 46.1 ± 15.6 an. Ces résultats sont similaires à ceux d'une étude faite au Maroc par Ben Raïs Aouad et al ou l'âge de diagnostic était entre 42,5 ans pour le cancer papillaire et de 48 ans dans le cancer vésiculaire.

Quant à l'impact de surpoids et de l'obésité, très peu d'études ce sont intéressées à retrouver un lien éventuel. Néanmoins nous avons trouvé que la moyenne de l'IMC de nos patients (28.03 ± 4.85 Kg/m²) est sensiblement égale à des résultats obtenus dans une étude similaire dans l'algérois (Meziani-Bettayeb et Semrouni, 2014).

Le sexe ration rapporte une prédominance féminine dans notre population d'étude , ceci rejoint les études menées par Leenhardt et al et Ben et al qui affirment que les femmes sont fréquemment atteintes que les hommes (Leenhardt et al., 2005 ; Ben et al., 2008).

Quant aux antécédents familiaux, 59% de nos patients ne possèdent pas d'antécédents familiaux de pathologies thyroïdiennes, ce qui concorde avec les résultats obtenus par (Ménégaux, Chigot 2001) et qui affirme qu'aucun des patients n'avait de pathologie thyroïdienne noté dans ses antécédents.

Le niveau de consanguinité chez les patients atteints de carcinome thyroïdien est de 37% avec une différence non significative. Selon Kallel et al et Ainahi1 al il n'existe pas de notion de consanguinité parentale chez les patients atteint de carcinome thyroïdien ce qui concorde avec notre étude (Kallel et al 2009 ; Ainahi1 al 2010).

La plupart des patients enquêtés sont de niveau d'instruction moyen (63%).Cependant on ne note aucune différence significative entre les deux types de carcinomes. Ce résultat s'oppose à celui retrouvé lors d'une étude menée en Italie et en Chine (LAANHARDT et al., 2011)

La plupart de nos patients sont sans activité professionnelle (76%), et aucune différence significative n'est enregistrée entre les deux sous-groupes de carcinome. Ces résultats s'opposent aux résultats de la littérature Leenhardt et al et Berthélémy et al qui stipulent que ce facteur a un effet dans les carcinomes thyroïdiens. (Leenhardt et al., 2005) (Berthélémy, 2016)

La plus part des patients occupent une habitation individuelle, aucune différence significative n'est retenue entre les deux sous-groupes de carcinome papillaire et vésiculaire, contrairement aux résultats de Willem et al., (Willem et al., 2010)

Concernant le nombre d'enfants moyen il est de 3 ± 2 , avec une différence significative entre les deux sous-groupes de carcinome papillaire et vésiculaire, ces résultats s'opposent avec ceux retrouvés par d'autres chercheurs (Brindel et al. 2008) (LAANHARDT et al., 2011)

La plupart de nos patients n'ont pas été exposés au rayonnement. Cependant on ne note aucune différence significatif consternant les individus exposé et non exposé. Ces résultats s'opposent avec ceux retrouvé par Cardis et all que l'exposition aux radiations ionisantes à l'enfance a une responsabilité clairement établie dans le risque de survenue d'un cancer de la thyroïde(Cardis et all 2005)

Pour ce qui est des paramètres addictives (Tabac et Alcool) l'ensemble des individus sont non alcooliques et non tabagiques, ce qui s'oppose avec la littérature et qui confirment avoir trouvé un lien avec ces facteurs addictives et les différents carcinomes (Sancho, 2000 ; Herboomez, 2009 ; Lawrence et al., 2013)

Quant aux niveaux de Tg, TSH et d'ACT, notre étude ne montre aucune significativité statistique entre ces paramètres hormonaux et le risque de survenu de carcinome thyroïdien. Ce qui s'oppose avec les résultats obtenus par Brindel et al., qui ont évalué l'existence d'un lien entre l'incidence élevée des carcinomes thyroïdiens et les facteurs hormonaux (Brindel et al., 2008).

Quatre-vingt pour cent des patients présente un Rh positive, Le teste khi deux montre que le Rh est fortement lié aux types histologies, cependant il existe une différence significative pour les deux sous-groupes de carcinome étudié. Ces résultats concordent avec ceux de

(SCHLUMBERGER, 2010) qui rapporte que le cancer de la thyroïde peut être lié à des facteurs génétiques prédisposant.

Dans notre population 87% des patients sont diabétiques, Cependant il n'existe pas de différence statistique entre les deux sous-groupes de types histologiques. Ce résultat s'oppose à celui retrouvé lors d'une étude menée par (Vialettes et *al.*, 2003; Vaidya et *al.*, 2002) qui stipulent que les atteintes de la thyroïde sont fréquentes chez les diabétiques.

Dans notre population 78% des patients sont hypertendus, le test chi deux montre une significativité entre le type histologique et l'HTA. Nos résultats corroborent avec ceux de l'étude menée par Ducarme et *al.*, qui montre l'association avec l'HTA et les carcinomes thyroïdiens (CP, CV) (Ducarme et *al.*, 2007).

Dans notre étude l'ACP montre une forte liaison entre le carcinome vésiculaire et le type d'habitat, avec une légère liaison avec le facteur TSH et la situation familiale. Quant au carcinome papillaire on note une légère liaison avec les facteurs de poids, la consanguinité, et l'exposition aux rayonnements. Cependant le manque de données ne nous a pas permis d'apprécier les résultats obtenus.

Conclusion

Ce travail a pour but de décrire la population de patients atteints de cancer de lathyroïde ainsi que les facteurs de risque associés.

La plupart des patients diagnostiqués (90%) présentent un carcinome papillaire, les facteurs retenus sont la consanguinité, les antécédents familiaux pour les pathologies thyroïdiennes, le bien être sociale, le Rhésus ainsi que la présence de l'hypertension artérielle.

Par contre, le Groupe sanguin, le type d'habitat, l'activité professionnelle, le niveau d'instruction, le diabète, le tabac, l'exposition au rayonnement, les niveaux de concentrations des bilans hormonaux, les antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne ne constituent pas des facteurs de risque pour le cancer de la thyroïde, avec une différence non significative constatée entre les deux types de carcinome thyroïdien.

Cependant nous souhaitons poursuivre ce travail pour cela il est nécessaire de standardiser le dossier pour servi de support à toutes les informations concernant l'histoire de la maladie, les circonstances de diagnostic, l'état biologique et clinique. Ainsi que les paramètres anthropométriques, d'autres renseignements sur les antécédents personnels et familiaux. Les liens de parenté des parents, et la notion d'héréditéfamiliale.

Les renseignements doivent être consignés de telle manière à rendre leur utilisation possible par l'outil informatique. Les caractéristiques essentielles de la population cancéreuse seront présentées.

Le souci de standardisation des questions et réponses doit être pris en considération de manière à pouvoir rendre les données comparables dans les différentes populations étudiées pour des études futures.

Il est difficile de dégager une relation claire entre les facteurs de risque étudiés et le type decancer thyroïdien associé du fait de la non disponibilité de données actuelles convaincantes concernant l'affectation de ces facteurs sur ce type de cancer.

Compte tenu de nos résultats cette étude peut contribuer à l'élaboration d'une base de données épidémiologique sur une population atteinte du cancer de la thyroïde dans la région de Tlemcen.

Cette étude peut constituer un prologue pour d'autre travaux d'investigation qui pourraient apporter un éclaircissement sur l'influence des facteurs étudiés sur le cancer thyroïdie.

Références

References

1. Ameziane-El-Hassani, R., Boufraquech, M., Lagente-Chevallier, O., Weyemi, U., Talbot, M., Métivier, D., ... & Dupuy, C. (2010). Role of H₂O₂ in RET/PTC1 chromosomal rearrangement produced by ionizing radiation in human thyroid cells. *Cancer research*, 70(10),4123-4132.
2. Beckett, G. J. (2005). ARTHUR JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol*, 184(3),455-465.
3. Bejarano, P. A., Nikiforov, Y. E., Swenson, E. S., & Biddinger, P. W. (2000). Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 8(3), 189-194.
4. BEN, R. A. N., Ghfir, I., Missoum, F., Rahali, J., GUERROUJ, H., KSYAR, R., ... & ECH-CHERRAQ, I. (2008). Epidemiological aspects of differentiated thyroid carcinoma (excluding medullary) in Morocco. *MEDECINE NUCLEAIRE*, 32(11), 580-584.
5. Berges, O., Belkacemi, Y., & Giraud, P. (2010). Dose de tolérance des tissus sains: la thyroïde. *Cancer/Radiothérapie*, 14(4-5), 307-311.
6. Berthélémy, S. (2016). Enjeux du traitement de l'hyperthyroïdie. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(555), 36-39.
7. Brindel P, Doyon F, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2008;167:219–29.
8. Brindel P, Doyon F, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;20:581–90
9. Brindel P, Doyon F, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2008;167:219–29.
10. Brouet, C. (2011). *Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des patients* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
11. Capen, C. C. (1991). Anatomy, comparative anatomy, and histology of the thyroid. *The Thyroid*, 22-40.
12. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:724–32.
13. Caron, P., Babin, T., Oksman, F., & Hoff, M. (1991). Les anticorps anti-thyroperoxydase en pathologie thyroïdienne non néoplasique. *La Revue de médecine interne*, 12(5),335-338.

References

14. CHLUMBERGER M., février 2006. Service de médecine nucléaire et de Cancérologie endocrinienne, Institut Gustave Roussy, Villejuif. 22p
15. Cochand-Priollet, B., Wassef, M., Dahan, H., Polivka, M., & Guillausseau, P. J. (2004). Tumeurs de la thyroïde: corrélations cytologiques et histologiques; apport des nouvelles technologies. *EMC-Oto-rhinolaryngologie*, 1(2), 113-125.
16. Cochand-Priollet, B., Wassef, M., Dahan, H., Polivka, M., & Guillausseau, P. J. (2004). Tumeurs de la thyroïde: corrélations cytologiques et histologiques; apport des nouvelles technologies. *EMC-Oto-rhinolaryngologie*, 1(2), 113-125.
17. Cochand-Priollet, B., Wassef, M., Dahan, H., Polivka, M., & Guillausseau, P. J. (2004). Tumeurs de la thyroïde: corrélations cytologiques et histologiques; apport des nouvelles technologies. *EMC-Oto-rhinolaryngologie*, 1(2), 113-125.
18. Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., ... & Tuttle, R. M. (2006). Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid*, 16(2), 109-142.
19. DE GROOT, Jan Willem B., LINKS, Thera P., PLUKKER, John TM, *et al.* RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocrine reviews*, 2006, vol. 27, no 5, p. 535-560
20. de Vathaire, F., Hardiman, C., Shamsaldin, A., Campbell, S., Grimaud, E., Hawkins, M., ... & Panis, X. (1999). Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Archives of internal medicine*, 159(22), 2713-2719.
21. Doyen, J., Giraud, P., & Belkacemi, Y. (2010). Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: cardiac structures. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 14(4-5), 319-326.
22. Duntas, L. H. (2006). The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid*, 16(5), 455-460. Sun, Q. A., Wu, Y., Zappacosta, F., Jeang, K. T., Lee, B. J., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (1999). Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *Journal of Biological Chemistry*, 274(35), 24522-24530.
23. Duron, F., Dubosclard, E., Ballot, E., & Johanet, C. (2004). Thyroïdites. *EMC-Endocrinologie*, 1(1), 3-18.

References

24. Fatourech, V. (2000). Demystifying autoimmune thyroid disease: Which disorders require treatment?. *Postgraduate medicine*, 107(1), 127-134.
25. Franceschi S, Fassina A, Talamini R, Mazzolini A, Vianello S, Bidoli E, et al. The influence of reproductive and hormonal factors on thyroid cancer in women. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990;38:27–34.
26. Fukushima, T., Suzuki, S., Mashiko, M., Ohtake, T., Endo, Y., Takebayashi, Y., ... & Takenoshita, S. (2003). BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene*, 22(41), 6455.
27. Fukushima, T., Suzuki, S., Mashiko, M., Ohtake, T., Endo, Y., Takebayashi, Y., ... & Takenoshita, S. (2003). BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene*, 22(41), 6455.
28. G. Ducarme, J. Bertheratb, E. Vuillardc, M. Polakd, J. Guibourdenchec, D. Lutona,* 2007 Pathologies thyroïdiennes et grossesse Pregnancy and thyroid disorders
29. GAUTHIER D., 2007. Cancer différencié de la Thyroïde classification actuelle et principes thérapeutiques, Eurotext, 42p.
30. HARDI L., GHAFI D., 2000. Syndrome de siple ou néoplasie, ENDOCRINIENNE MULTIPLE (N.E.M) DE TYPE II
31. Hofman, P. (2011). Apport de la biologie moléculaire en pathologie thyroïdienne. *Revue francophone des laboratoires*, 2011(428), 49-56
32. Hofman, P. (2011). Apport de la biologie moléculaire en pathologie thyroïdienne. *Revue francophone des laboratoires*, 2011(428), 49-56.
33. Hsiao, S. J., & Nikiforov, Y. E. (2014). Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocrine-related cancer*, 21(5), T301-T313
34. IGNJATOVIC M, CUK V, OZEGOVIC A, CEROVIC S, KOSTIC Z, ROMIC P. Early complications in surgical treatment of thyroid diseases : analysis of 2100 patients. *Acta Chir Iugosl.* 2003; 50 : 155-75
35. Kallel, R., Mnif Hachicha, L., Mnif, M., Hammami, B., Ayadi, L., Bahri, I., ... Boudawara, T. (2009). *Cancer papillaire sur goitre dyshormonogénétique. Annales d'Endocrinologie*, 70(6), 485–488. doi:10.1016/j.ando.2009.08.001
36. Kebebew, E., & Clark, O. H. (2000). Medullary thyroid cancer. *Current treatment options in oncology*, 1(4), 359-367.

References

37. Kilfoy, B. A., Zheng, T., Holford, T. R., Han, X., Ward, M. H., Sjodin, A., ... & Rothman, N. (2009). International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes & Control*, 20(5), 525-531.
38. Kim, S. K., Kim, D. L., Han, H. S., Kim, W. S., Kim, S. J., Moon, W. J., ... & Hwang, T. S. (2008). Pyrosequencing analysis for detection of a BRAFV600E mutation in an FNAB specimen of thyroid nodules. *Diagnostic Molecular Pathology*, 17(2), 118-125.
39. Klemke, M., Drieschner, N., Laabs, A., Rippe, V., Belge, G., Bullerdiek, J., & Sendt, W. (2011). On the prevalence of the PAX8-PPARG fusion resulting from the chromosomal translocation t (2; 3)(q13; p25) in adenomas of the thyroid. *Cancer genetics*, 204(6), 334-339.
40. Lalmi, F., Sadoul, J. L., & Rohmer, V. (2015, October). Thyroid cancers: from epidemiology to molecular biology. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 76, No. 6 Suppl 1, pp. S19-28).
41. Lawrence, M.S., Stojanov, P., Polak, P., Kryukov, G.V., Cibulskis, K., et al 2013. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 499, 214– 218. doi:10.1038/nature12213
42. Leenhardt, L., & Grosclaude, P. (2011, April). Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. In *Annales d'endocrinologie*(Vol. 72, No. 2, pp. 136-148)
43. Leenhardt, L., Ménégau, F., Franc, B., Hoang, C., Salem, S., Bernier, M. O., ... & Chérié-Challine, L. (2005). Cancers de la thyroïde. *EMC-Endocrinologie*, 2(1), 1-38.
44. Lemoine, N. R., Mayall, E. S., Wyllie, F. S., Farr, C. J., Hughes, D., Padua, R. A., ... & Wynford-Thomas, D. (1988). Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer research*, 48(16), 4459-4463.
45. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Gulie C, Duruz G, et al. Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. *Eur J Cancer* 1991;27:85–8
46. Lloyd, R. V., Buehler, D., & Khanafshar, E. (2011). Papillary thyroid carcinoma variants. *Head and neck pathology*, 5(1), 51-56
47. Marques, A. R., Espadinha, C., Catarino, A. L., Moniz, S., Pereira, T., Sobrinho, L. G., & Leite, V. (2002). Expression of PAX8-PPAR γ 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(8),3947-3952
48. Mazokopakis, E. E., Papadakis, J. A., Papadomanolaki, M. G., Batistakis, A. G., Giannakopoulos, T. G., Protopapadakis, E. E., & Ganotakis, E. S. (2007). Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 17(7),609-612.

References

49. MERTELSMANN R., ENGEL H.M., BERGER D.P., 2011. Précis d'hématologie et d'oncologie, chap08 : tumeurs Solides, presses de la SEPEC, 1022p.
50. Negro, R., Formoso, G., Mangieri, T., Pezzarossa, A., Dazzi, D., & Hassan, H. (2006). Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(7), 2587-2591.
51. Nikiforova, M. N., Chiosea, S. I., & Nikiforov, Y. E. (2009). MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. *Endocrine pathology*, 20(2), 85-91.
52. Nikiforova, M. N., Tseng, G. C., Steward, D., Diorio, D., & Nikiforov, Y. E. (2008). MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1600-1608.
53. Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J. W., & Wiersinga, W. (2006). European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of endocrinology*, 154(6), 787-803.
54. Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J. W., & Wiersinga, W. (2006). European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of endocrinology*, 154(6), 787-803.
55. Rejeb, A., Amara, A., Matoussi, A., Rezeigui, H., & Sautet, J. (2011). Particularités anatomiques de la glande thyroïde du dromadaire (*Camelus dromedarius*). *Revue de Medecine Veterinaire*, 162(4), 177.
56. Romaldini, J. H., Biancalana, M. M., Figueiredo, D. I., Farah, C. S., & Mathias, P. C. (1996). Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 6(3), 183-188.
57. Ron, E., Lubin, J. H., Shore, R. E., Mabuchi, K., Modan, B., Pottern, L. M., ... & Boice Jr, J. D. (1995). Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation research*, 141(3), 259-277.
58. Sancho-Garnier, H. (2000). *Part des comportements humains, et de l'environnement dans la prévention des cancers. Comptes Rendus de l'Académie Des Sciences - Series III - Sciences de La Vie*, 323(7), 597-601. doi:10.1016/s0764-4469(00)00163-3
59. SCHLUMBERGER M., 2010. Cancer de la thyroïde, chef du service de Médecine Nucléaire à l'institut Gustave Roussy (IGR), à Villejuif(94).32p.
60. SCHLUMBERGER M., 2010. Cancer de la thyroïde, chef du service de Médecine Nucléaire à l'institut Gustave Roussy (IGR), à Villejuif(94).32p.

61. SCHLUMBERGER M., juin 2007. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde, servise-Médecine-Nucléaire, Institut. Gustave-Roussy,ruecamilleDesmoulins.94805Villejuif cedex, France, 36p.
62. Schlumberger, M. (2007, June). Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 2-3, pp. 120-128). Elsevier Masson.
63. Schlumberger, M. (2007, June). Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 2-3, pp. 120-128). Elsevier Masson.
64. Schlumberger, M., Chevillard, S., Ory, K., Dupuy, C., Le Guen, B., & Vathaire, F. (2011). Cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants. *Cancer/Radiothérapie*, 15(5), 394-399.
65. Sun, Q. A., Wu, Y., Zappacosta, F., Jeang, K. T., Lee, B. J., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (1999). Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *Journal of Biological Chemistry*, 274(35), 24522-24530.
66. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I 2006 Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month followup with variable doses. *J Endocrinol* 190:151–156.
67. Vialettes B, Valéro R, Mattei C, Nervi S (2002-2003) Prévention du diabète de type 1. Où en sommes- nous? Que dire et proposer aux familles?. *Diabetes Metab* 29:650-654.
68. Vriens MR, Suh I, Moses W, Kebebew E. Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1343–9.
69. Weber, F., Teresi, R. E., Broelsch, C. E., Frilling, A., & Eng, C. (2006). A limited set of human MicroRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(9), 3584-3591.
70. Weetman, A. P., & McGregor, A. M. (1994). Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocrine reviews*, 15(6), 788-830.
71. Willem J.P, Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du Dauphin (2010), 172 pages.

Annexes

QUESTIONNAIRE

▪ Paramètres anthropométriques sociodémographique

N :

Nom et prénom :

Age de découverte:

Adresse, ville :

Sexe: Masculin Féminin

Poids :Kg Taille:m IMC:Kg/m²

Niveau d'instruction :

Analphabète Primaire Moyenne Secondaire Universitaire

Activité professionnelle: Sans profession Avec profession retraité

Type d'Habitat : Individuel Collectif

Situation familiale : Marié (e) Célibataire Autre

Nombre d'enfants :

▪ ATCD personnel

HTA: Oui Non

Diabète: Oui Non

Exposition Rayonnement X : Oui Non Consanguinité

: Oui Non

▪ ATCD Familiaux: Oui Non

▪ Types Histologiques :

• Carcinome papillaire :

• Carcinome vésiculaire :

▪ Paramètres biologiques :

Groupe sanguin:

TG :

TSH :

ACT :

Résumé

Il s'agit d'une étude descriptive analytique dans une population l'extrême ouest Algérien. Réalisée sur un nombre de 110 patients atteints du cancer de la thyroïde. Les facteurs de risques significativement liés au cancer de la thyroïde sont testés à partir des ACP, de khi deux et des tests t a deux échantillons.

Les résultats relatifs montrent qu'il existe une liaison entre le carcinome vésiculaire et le type d'habitat, la consanguinité ainsi avec une légère liaison avec le facteur TSH et la situation familiale. Quant au carcinome papillaire on note une légère liaison avec les facteurs de poids, la consanguinité, et l'exposition aux rayonnements.

Les mots clés : cancer de la thyroïde. Les facteurs de risque- carcinome papillaire, Carcinome vésiculaire, Population extrême ouest,

It is an analytical descriptive study in a population in the west of Algeria. Performed on a number of 110 patients with thyroid cancer. Risk factors significantly related to thyroid cancer are tested from PCA, chi-square and two-sample t-tests.

The relative results show that there is a link between vesicular carcinoma and habitat type, consanguinity and a slight association with TSH factor and family situation. Papillary carcinoma has a slight association with weight factors, consanguinity, and radiation exposure.

Key words : thyroid cancer. Risk factors - papillary carcinoma, vesicular carcinoma, extreme western population,

إنه دراسة وصنفة تطلبة في مجمع في أقصى غرب الجزائر. أجريت على عدد من 110 مريضاً بسرطان الغدة الدرقية. يتم اختبار عوامل الخطر المرتبطة بشكل كبير بسرطان الغدة الدرقية من اختبارات PCA و chi-square و t عينتين. أظهرت النتائج الرئيسية أن هناك صلة بين سرطان الحوصلة ونوع الموائل، الأروية وارتباط طفيف بعامل TSH والوضع العائلي. يحتوي سرطان الورم الحليمي على علاقة طينية بعوامل الوزن، والتشابك، والتعرض للإشعاع.

الكلمات الرئيسية: سرطان الغدة الدرقية. عوامل الخطر - سرطان حليمي، وسرطان حوصلي، والسكان الغربيين المتطرفين،