

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

People's Democratic Republic of Algeria

The Minister of Higher Education and Scientific Research

ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵖⵔⴰⵎⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY TLEMCEM
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

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

THÈME :

**La thérapie ciblée du carcinome thyroïdien réfractaire au
sein du service du médecine nucléaire CLCC Tlemcen en
2017**

Présenté par :

SALAH Ilhem

FIDJEL Amaria

Soutenu le : **14 Juillet 2025**

Jury

Président :

Pr. Derbali Rgagba

Maître de conférences classe A en Epidémiologie

Membres :

Dr. GUENDOOUZ Abdou

Maitre assistant en pharmacologie clinique

Dr. SAIDIAlaadine

MaitreAssistant en oncologie

Encadrant :

Dr. MEDJAHDI Abdelkader

MaitreAssistant en médecine nucléaire

Co-encadrante :

Dr. SABER ZENAGUI Nawel

Maitre Assistante en médecine nucléaire

Année universitaire : 2024-2025

وَكَانَ فَضْلُ اللَّهِ عَلَيْكَ عَظِيمًا

Remerciements

Il est difficile de trouver les mots justes pour exprimer toute la gratitude que nous ressentons aujourd'hui ;

Avant tout développement sur cette expérience , il apparaît opportun de commencer ce travail par des remerciements .

Nous remercions Allah le tout puissant et le bienveillant , de nous avoir accordés le succès , les bénédictions , la santé et surtout le courage d'accomplir ce travail et que sans lui nous ne serions pas là !

A nos parents, merci pour votre amour inconditionnel, vos encouragements et vos sacrifices ; votre présence nos plus grande force.

A **DR MEDJAHEDI**, je tiens à exprimer ma reconnaissance pour votre patience, votre écoute et vos conseils.

Nos vifs remerciements sont principalement destinés à nos familles et nos proches pour leurs mots rassurants, leurs gestes réconfortants et leur indéfectible soutien dans les moments de doute.

Aux membres de jury, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire, merci pour le temps précieux que vous avez consacré à la lecture et à l'évaluation de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profondes gratitude à l'ensemble des enseignants du département de pharmacie « faculté de médecine Tlemcen » pour la qualité de leur enseignement, leur disponibilité et leur passion.

Ce mémoire n'est pas seulement le fruit d'un travail personnel ; mais aussi le reflet de tout l'amour, la confiance et l'accompagnement que nous avons reçus.

Merci du fond du cœur

Dédicaces

Louange à Dieu tout-puissant, qui nous a permis de voir ce jour tant attendu.

Avec l'expression de notre reconnaissance, nous dédions ce modeste travail à :

Mes chers parents, à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect.

*À mon très cher père **FIDJEL ABDELGHANI**, qui m'a appris le sens du travail et de la responsabilité, aucun mot ne saurait exprimer l'amour et la gratitude que j'ai pour toi.*

J'espère que tu es fier de moi, comme j'ai toujours été fière d'être ta fille.

*À ma très chère mère **CHAIB DALILA**, mon exemple de tendresse et de bonté, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur depuis ma naissance et qui a fait de moi la personne que je suis. Tu es ma source d'énergie qui m'a toujours poussée vers le haut pour atteindre mes objectifs et m'a toujours encouragée à persévérer dans mes études.*

*À nos familles, sœurs **FATIMA ET DJANNA** et mon frère **NADIR MOHAMMED**, merci de nous avoir soutenus durant toutes ces années.*

*À mes tantes **MALIKA, ZAHIRA**, que Dieu les protège.*

À mes cousines (Ferial, Assile, Lamia, Nadjat, Amal, Hafida, Wafae, Chahra, Amira ...) et collègues, qui nous ont accordé leur soutien moral et intellectuel durant toutes ces années.

*A ma confidente, mon amie précieuse **SALAH ILHAM** ma binôme exceptionnelle ; merci pour ta présence constante, ton soutien et ton amitié sincère.*

Ton écoute et ta générosité, ton sens du partage ont profondément marqué ce parcours ; chaque étape de ce travail a été enrichie par persévérance, ton humeur et ton cœur immense.

Je suis fière d'avoir partagé ce travail avec toi .

À toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à notre formation.

À tous ceux que nous aimons.

Maria

A mes chères parents : Mon père SALAH Bouhadjar et Ma mère TAAMOURT Nacéra

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime et le dévouement que j'ai toujours eus pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts que vous avez fournis, jour et nuit, pour mon éducation et mon bien-être.

Vous étiez mon refuge dans les moments de doute, et c'est grâce à vous que je suis arrivée jusqu'ici.

A ma chère sœur : Hadjria

Mon épaule solide, Merci pour ton amour inconditionnel et ton soutien constant. Tu as toujours cru en moi, même dans les moments de doute. Ta présence dans mon cœur est un trésor précieux. Merci d'être ma force discrète et mon repère fidèle.

Sans oublier ***Rahaf*** et ***Wassim***, mes chers neveux.

A ma famille : Abdelkader et Kheira , Mourad et Houaria , Beloufa , kader et Houaria,
Merci pour vos encouragements constants, votre soutien indéfectible, que dieu vous protège.

A mes chers témoins des étapes de ma vie, dans mes succès, mes joies comme dans mes tristesses, ***mes chères âmes cousines Fatiha et Nassima***, je n'oublierai jamais vos encouragements permanents et soutien moral ... je vous aime.

A ma binôme Maria, ma plus belle rencontre, merci d'être la meilleure version de toi-même .Ta contribution a été essentielle à cette réussite.

Merci pour ton amour, ton énergie, et ta fidélité ; je suis tellement chanceuse de t'avoir dans ma vie.

A mes chères amis Dani et Hayet avec qui j'ai partagé une partie de mon parcours, et avec qui j'ai vécu des moments inoubliables de joie et de folie, votre complicité et votre amabilité ont été précieuses ... merci du fond du cœur.

A mon groupe préféré de travail Karim et Sara, merci pour l'énergie positive que vous apportez dans ma vie, merci pour vos encouragements et votre présence surtout durant cette dernière période que j'ai traversée.

Enfin je dédie ce travail à moi-même, c'est le temps d'y être.

SALAH ilhem

Table des matières

Remerciements	I
Dédicaces	II
Table des matières	IV
Liste des abréviations.....	VI
Liste des figures	VIII
Liste des tableaux	X
Partie Théorique.....	1
Introduction	2
Chapitre I : Rappel	4
I.1 Rappel anatomique :	5
I.2 Rappel histologique :	6
Chapitre II : Cancer thyroïdien différencié.....	9
II.1 Classification histologique :	10
II.2 Etiologie des cancers différenciés de la thyroïde :	14
II.2.1 Les antécédents d’irradiation cervicale durant l’enfance :	14
II.2.2 Les antécédents familiaux :	15
II.2.3 Antécédents de la pathologie thyroïdienne bénigne :	16
II.2.4 Facteurs hormonaux et reproduction :	16
II.3 Classification des cancers différenciés (TNM) et évaluation initiale de risques :16	
II.3.1 La classification TNM : “8 ^{ème} édition 2017 “	16
II.3.2 Evaluation initiative du risque :	18
Chapitre III : Traitement des cancers différenciés de la thyroïde	20
III.1 Traitement chirurgical :	21
III.2 IRA thérapie :	22
III.2.1 Hormonothérapie :	22
Chapitre IV : Carcinome thyroïdien métastatique.....	24
IV.1 Traitement du carcinome thyroïdien métastatique :	30
IV.2 La thérapie ciblée du carcinome thyroïdien :	31
IV.2.1 Mécanismes d’action des thérapies ciblées :	32
IV.2.2 Les types de thérapies ciblées :	32
IV.2.2.1 Les anticorps monoclonaux ("-mab") : cibles extracellulaires	33

IV.2.2.2 Les petites molécules ("-nib") : cibles intracellulaires	33
IV.2.2.3 Classification des thérapies ciblées selon leur mode d'action(75)	33
Partie Pratique.....	47
Chapitre I : Matériel et méthodes.....	48
I.1 Objectif d'étude :	49
I.2 Type et période d'étude :.....	49
I.3 Population étudiée :	49
I.3.1 Critères d'inclusion :	49
I.3.2 Critères d'exclusion :	49
Chapitre II : Résultats	50
II.1 Répartition des patients atteints de CDT selon l'âge de diagnostic :.....	51
II.2 Répartition des patients atteints de CDT selon le sexe :.....	52
II.3 Répartition des patients atteints de CDT selon le lieu de résidence :	52
II.4 Répartition des patients atteints de CDT selon le type de la chirurgie :	53
II.5 Répartition selon curage ganglionnaire :.....	53
II.6 Répartition des patients atteints de CDT selon la taille de tumeur :	54
II.7 Répartition selon le type histologique de CDT :	54
II.8 Répartition des patients atteints de CDT selon la classe T :.....	55
II.9 Répartition des patients atteints de CDT selon la classe N :.....	56
II.10 Répartition des patients atteints de CDT selon la classe M :.....	56
II.11 Répartition selon la TG :.....	57
II.12 Répartition des patients atteints de CDT selon l'activité d'irathérapie :.....	58
II.13 Répartition des patients atteints de CDT selon le nombre d'IRA-thérapie :... 	59
II.14 Répartition des patients atteints de CDT selon le balayage corps entier WBS : 60	60
II.15 Répartition des patients atteints de CDT selon la réponse après traitement par l'iode 131 :.....	61
II.16 Analyse de la réfractarité à l'iode radioactif chez un patient atteint de carcinome différencié de la thyroïde : à propos d'un cas clinique suivi sur huit ans : 	62
II.17 Introduction de la thérapie ciblée : cas du patient traité par sorafénib	64
Chapitre III : Discussion	69
Conclusion.....	75
Bibliographie.....	78

Liste des abréviations

18-FDG :18-Fluoro-désoxy-glucose

ADP : Adénopathie

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATA : American Thyroid association

ATG : Anticorps anti-thyroglobuline

CDT : Cancer différencié de la thyroïde

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CPMC :Centre Pierre Marie Curie

CPT :Carcinome papillaire de la thyroïde

CTRI : cancer thyroïdien réfractaire à l'iode radioactif

CVT :Carcinome vésiculaire de la thyroïde

EET : Extension extra-thyroïdienne

HTA :Hypertension artérielle

I-131 : Iode radioactif 131

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LT4 :Lévothyroxine

MAPK : Mitogen activated protein kinases

mCi :Milli-curie

NIFTP : Néoplasme folliculaire non invasif thyroïdien avec noyaux de type

OMS : Organisation mondiale de santé

PT : Parathyroïde

IRA : La **thérapie à l'iode radioactif**

IRA-R CDT : carcinome thyroïdien différencié réfractaire à l'iode radioactif

rhTSH : Hormone thyroïdienne humaine recombinante

Liste des abréviations

T3 : Triiodothyronine

T4 : Tétraiodothyronine

TDM : Tomodensitométrie

TEP-scan : Positron emission tomography scan

Tg : Thyroglobuline

TgAb : Anticorps anti-thyroglobuline

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

Tm : Tumeur

TNM : Tumor nodes metastasis

TP53 : Tumor protein p53

TPO : Thyroperoxydase

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TSH : Thyroid Stimulating hormone

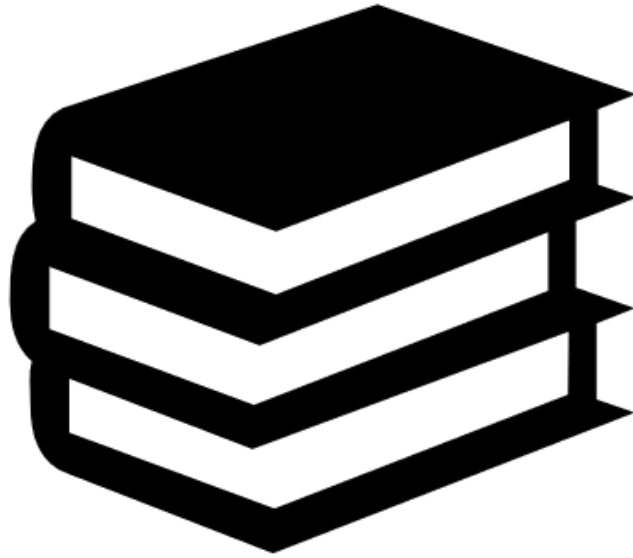
Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de la glande thyroïdienne	5
Figure 2 : Vascularisation artérielle de la thyroïde vue antérieure	6
Figure 3 : Histologie de la glande thyroïdienne	8
Figure 4 : L'aspect des thyrocytes selon l'état d'activité	8
Figure 5 : Histologie de carcinome papillaire	11
Figure 6 : Effraction capsulaire dans un carcinome vésiculaire (HE x40)(6,19).....	13
Figure 7 : Envahissement vasculaire dans un carcinome vésiculaire (HE x40) (19).....	14
Figure 8 : Embole vasculaire dans la capsule d'un carcinome papillaire folliculaire encapsulé invasif de la thyroïde	27
Figure 9 : métastase ganglionnaire.....	27
Figure 10 : Critères de réfractarité à l'iode radioactif selon l'ATA 2015(31).....	29
Figure 11 : Les voies de signalisation ciblées par le sorafénib par les cellules cancéreuses ...	36
Figure 12 : Tomodensitométrie avant et après traitement par sorafinib(78).....	37
Figure 13 : Les voies de signalisation ciblées par lenvatinib.....	38
Figure 14 : Tomodensitométrie avant et après traitement par lenvatinib(81).....	39
Figure 15 : Voies de signalisation et tumorigénèse thyroïdienne(92).....	44
Figure 16: La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon l'âge de diagnostic.....	51
Figure 17 : Répartition selon le sexe chez les patients atteints de CDT en 2017.....	52
Figure 18 : La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire de CLCC Tlemcen, selon le lieu de résidence.	52
Figure 19 : Le type de chirurgie chez les patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen	53
Figure 20 : La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon le curage ganglionnaire	53
Figure 21 : La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la taille de tumeur.	54
Figure 22 : La répartition de type histologique chez les patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire de CLCC Tlemcen.	54
Figure 23 : La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la classe T	55

Figure 24 : La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la classe N.....	56
Figure 25 : La répartition des patients atteints d'un carcinome thyroïdien en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la classe M	56
Figure 26 : La répartition des patients atteints d'un CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la TG.....	57
Figure 27 : La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon l'activité d'irathérapie	58
Figure 28 : La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon le nombre d'ira-thérapie	59
Figure 29 : La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon le WBS	60
Figure 30 : La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la réponse après traitement par ira-thérapie.....	61
Figure 31 : Balayage de corps entiers post IRA-thérapie.....	64
Figure 32 : TEP FDG de patient R.L	65
Figure 33 : Balayage de corps entier du patient R.L.....	66

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs de risque familiaux de cancer de la thyroïde d'après SCHLUMBERGER(20).....	15
Tableau 2 : Classification TNM 8ème Edition 2017(30).....	17
Tableau 3 : Groupement pronostique AJCC pour le cancer de la thyroïde TNM UICC/AJCC 7e (2010) vs 8e édition (2017) (30).....	18
Tableau 4 : Classification ATA(31).....	19
Tableau 5 : Etudes recensées sur le inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI).....	35
Tableau 6 : cas cliniques	62
Tableau 7 : critères de réfractarité selon l'ATA	63



Partie Théorique

Introduction

Le carcinome thyroïdien différencié (CTD) constitue la forme prédominante des cancers de la thyroïde, bien qu'il ne représente qu'environ 1 % de l'ensemble des tumeurs malignes. Ce type de cancer touche majoritairement les femmes et tend à être diagnostiqué après l'âge de 30 ans. Toutefois, il peut apparaître à tout âge, avec une tendance à se manifester de manière plus agressive chez les sujets âgés(1).

Le traitement initial du CTD implique généralement une chirurgie, souvent suivie d'une thérapie à l'iode radioactif (IRA) pour éliminer les cellules thyroïdiennes résiduelles et traiter les métastases potentielles. Cette approche est très efficace pour la majorité des patients(1).

Cependant, une proportion de CTD peut évoluer vers une forme métastatique, caractérisée par la dissémination des cellules cancéreuses vers d'autres régions de l'organisme. Ces formes avancées peuvent devenir particulièrement complexes à gérer lorsque les cellules tumorales perdent leur capacité à capter l'iode, rendant l'IRA inefficace. C'est ce qu'on appelle le carcinome thyroïdien réfractaire à l'iode (CTRI)(2).

Le CTRI représente un défi thérapeutique majeur, car les traitements conventionnels ne sont plus efficaces(2).

Face au CTRI, les thérapies ciblées sont devenues une alternative prometteuse. Ces traitements révolutionnaires agissent en ciblant spécifiquement des molécules clés impliquées dans la croissance, la prolifération et la survie des cellules cancéreuses. Grâce aux avancées en biologie moléculaire, nous pouvons désormais caractériser les profils mutationnels des tumeurs thyroïdiennes, permettant ainsi une prise en charge personnalisée basée sur les anomalies génétiques identifiées dans chaque tumeur. Bien que coûteuses, ces analyses sont devenues indispensables pour guider les décisions thérapeutiques, surtout dans les formes avancées résistantes. Ces médicaments ciblés, notamment les agents anti-angiogéniques, ont démontré leur efficacité à travers diverses études cliniques. Elles contribuent à améliorer la qualité de vie des patients, malgré la présence d'effets secondaires, ce qui rend nécessaire un suivi rigoureux de l'évolution tumorale afin d'optimiser le moment de l'instauration du traitement (3).

Dans le cadre de notre travail, nous nous proposons d'examiner les caractéristiques cliniques et paracliniques du carcinome thyroïdien réfractaire au sein de notre population .

Chapitre I : Rappel

I.1 Rappel anatomique :

La thyroïde est une glande endocrine symétrique, médiane et impaire, localisée dans la partie antéro-latérale du cou, entre les zones carotidiennes, et positionnée devant la trachée et le larynx. Cette anatomie particulière la rend facilement palpable et visible en cas d'hypertrophie(4).

Elle est située près des nerfs récurrents, aussi nommés nerfs laryngés inférieurs, responsables de la motricité des cordes vocales et du larynx. Elle se compose de deux lobes, droit et gauche, reliés au centre par un isthme, et est fréquemment représentée sous une forme rappelant un papillon(5) .

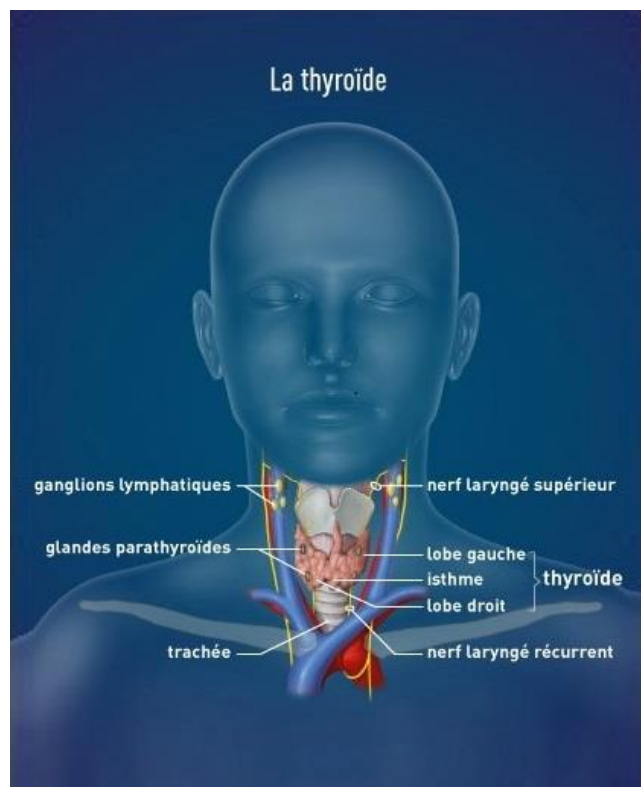


Figure 1 : Anatomie de la glande thyroïdienne

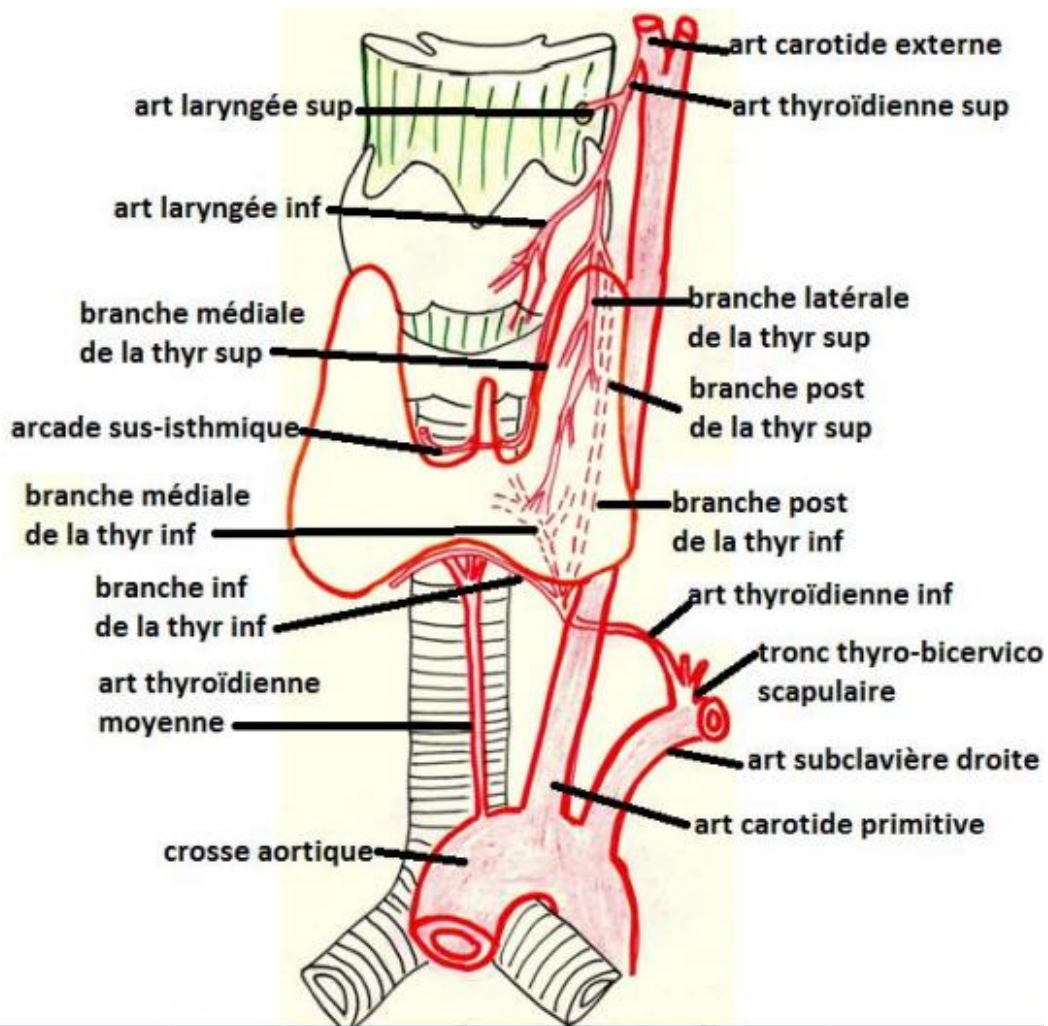


Figure 2 : Vascularisation artérielle de la thyroïde vue antérieure

La vascularisation de la glande thyroïde provient principalement de l'artère thyroïdienne supérieure (dans 65 % des cas, issue de l'artère carotide externe) ainsi que de l'artère thyroïdienne inférieure, dérivée de l'artère sous-clavière via le tronc thyro-cervical. Ces vaisseaux jouent un rôle essentiel dans l'irrigation sanguine de la glande(6).

I.2 Rappel histologique :

Sur le plan histologique, la glande thyroïde est entourée d'une capsule conjonctive composée de fibres de collagène. Cette enveloppe pénètre également dans le parenchyme en formant des cloisons incomplètes qui divisent la glande en lobules. Ces cloisons accompagnent les vaisseaux sanguins, lymphatiques ainsi que les fibres nerveuses afférentes et efférentes. Le parenchyme glandulaire est constitué de nombreuses vésicules sphériques, appelées follicules thyroïdiens (FT), qui représentent l'unité morpho-fonctionnelle de la glande(7).

Le follicule thyroïdien (FT), constitue l'unité fonctionnelle de la thyroïde. C'est une structure sphérique de taille variable, composée d'une paroi vésiculaire entourant une cavité centrale.

L'épithélium folliculaire est constitué de deux types cellulaires(8):

- Les cellules folliculaires : également appelées thyrocytes, sont des cellules polarisées reposant sur une membrane basale. Elles constituent environ 99 % des cellules de la thyroïde et sont responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes (HT) ainsi que de la thyroglobuline. le pôle apical des thyrocytes projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient la colloïde, lieu de synthèse et de stockage des HT. Celles-ci peuvent ensuite être libérées dans la circulation sanguine par le pôle basolatéral des cellules, en contact direct avec les capillaires. Les faces latérales des cellules folliculaires adjacentes sont reliées entre elles par des complexes de jonction.

L'apparence des thyrocytes varie selon leur niveau d'activité : lors d'une hyperactivité, elles adoptent une forme cylindrique, avec une augmentation du nombre d'organites impliqués dans la synthèse protéique, tandis que la substance colloïde diminue en quantité et en coloration. À l'inverse, en phase de repos, les cellules sont aplaties et la colloïde est abondante et fortement acidophile.

- Les cellules parafolliculaires : ou cellules C, assurent la synthèse et la sécrétion de la calcitonine et représentent moins de 1 % du parenchyme thyroïdien. Elles sont en contact avec la lame basale des follicules et peuvent être mises en évidence par la coloration de Grimelius. En immunocytochimie, elles sont identifiables à l'aide d'anticorps dirigés contre la calcitonine. En microscopie électronique, elles se distinguent par la présence de grains de sécrétion, libérant leur contenu hormonal par exocytose.

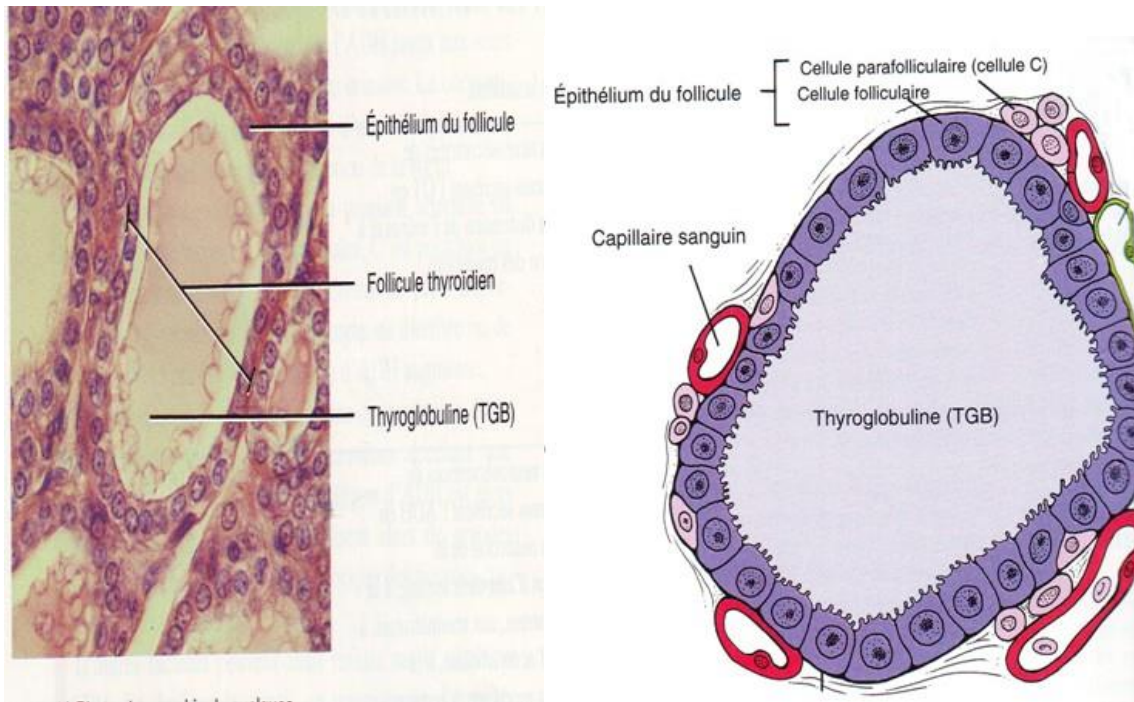
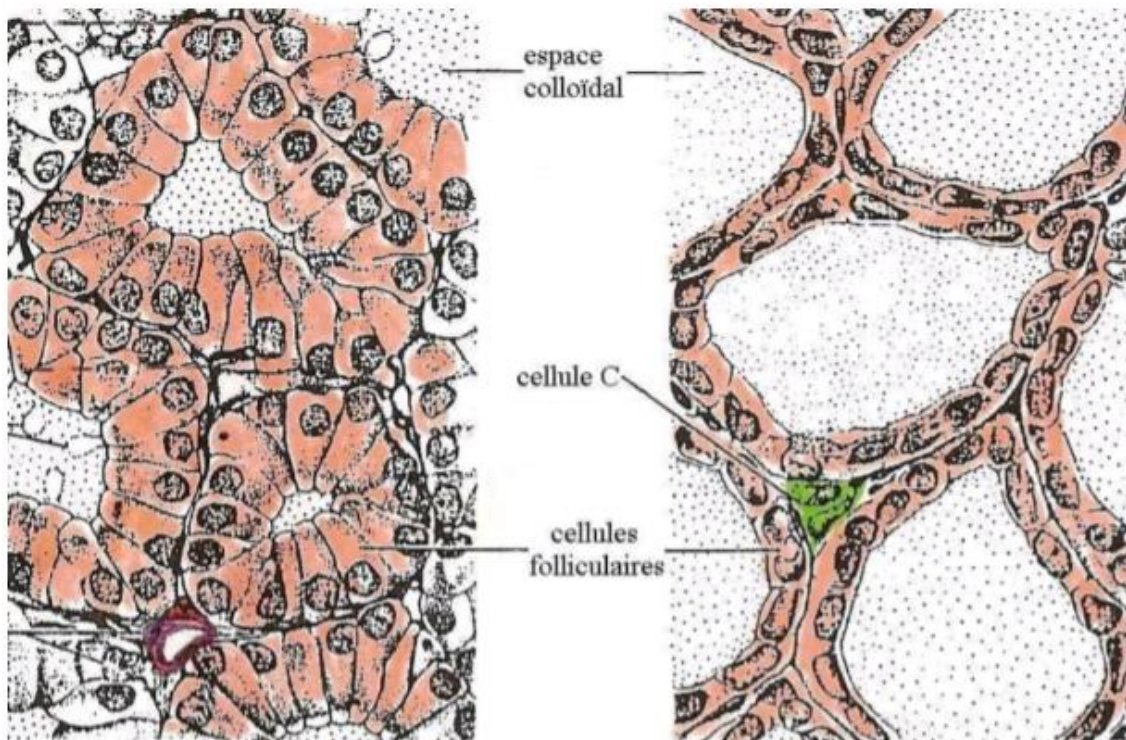


Figure 3 : Histologie de la glande thyroïdienne



Follicule en activité

Follicule en repos

Figure 4: L'aspect des thyrocytes selon l'état d'activité

Chapitre II: Cancer thyroïdien différencié

Le cancer thyroïdien différencié est l'un des cancers à bon pronostic. Il prend naissance à partir des cellules folliculaires et est qualifié de « différencié » car il conserve les propriétés morphologiques et fonctionnelles des cellules thyroïdiennes normales.(9)

II.1 Classification histologique :

Suivant le plan histologique , il y a deux types de la classification histologique de carcinome thyroïdien différencié selon l'organisation mondiale de la santé (OMS)[world Heath organisation (who)] (10):

- *Carcinome papillaire*
- *Carcinome vésiculaire (folliculaire, terme Anglo-Saxon)*
- ✓ **Carcinome papillaire : (CPT)**
 - Le carcinome papillaire de la thyroïde se distingue généralement par la présence de structures papillaires ou par une infiltration capsulaire. Ces structures sont formées d'un axe conjonctivo-vasculaire entouré de cellules épithéliales et de follicules. Les cellules épithéliales se reconnaissent à leurs caractéristiques nucléaires particulières, notamment un aspect en verre dépoli(11).
 - Il s'agit d'une tumeur généralement non encapsulée, souvent bilatérale et multifocale. Elle se caractérise par des contours irréguliers, des invaginations du parenchyme, ainsi que par de nombreuses anomalies nucléaires : augmentation de la taille des noyaux, forme allongée, chevauchement nucléaire, rainures nucléaires, pseudo-inclusions intranucléaires, clarification (aspect en verre dépoli), chromatine marginale, et présence fréquente de microcalcifications.(11).

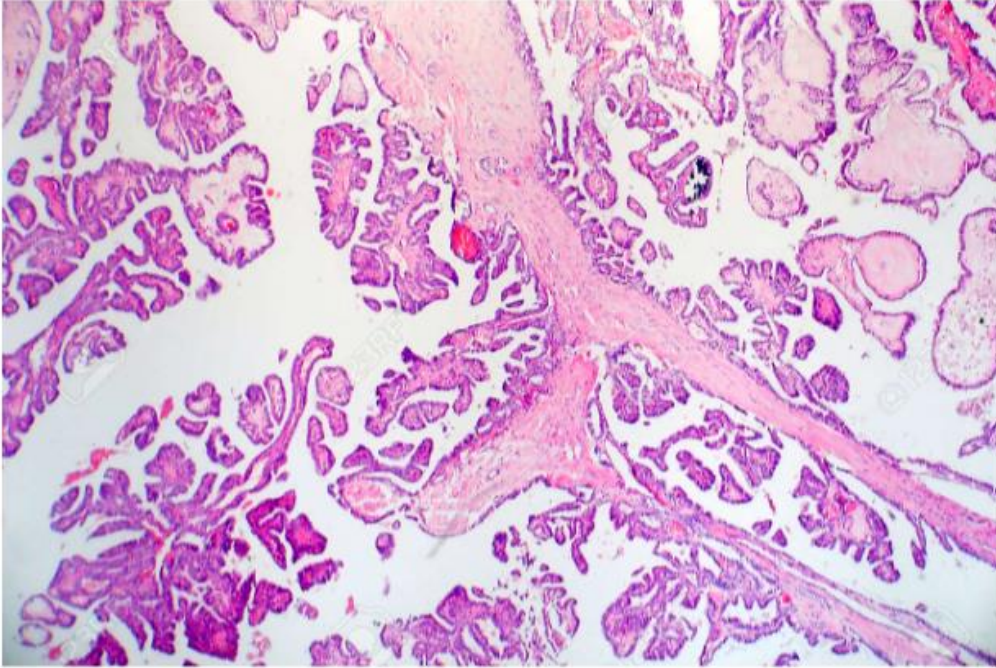


Figure 5 : Histologie de carcinome papillaire

Il est caractérisé par divers sous-types histologiques, notamment(12) :

- Carcinome papillaire classique
- Variante à cellules hautes
- Micro-carcinome
- Variante folliculaire
- Variante oxyphile
- Variante sclérosante diffuse
- Variante modulaire cribriforme
- Variante solide ou insulaire

Cette diversité de sous-types indique que la CPT peut se présenter sous différentes formes, chacune présentant des caractéristiques histologiques uniques

La **variante folliculaire** représente la variante la plus courante du carcinome papillaire de la thyroïde. Elle se manifeste le plus souvent sous la forme d'une tumeur encapsulée, bien que des formes infiltrantes, partiellement ou non encapsulées, puissent également être observées. La forme encapsulée présente un **faible potentiel métastatique** au niveau des ganglions lymphatiques, tandis que la variante infiltrante est **plus fréquemment associée à des métastases ganglionnaires**.(13).

Le carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) peut survenir à tout âge, bien qu'il soit rarement diagnostiqué comme une tumeur congénitale. Ce type de cancer thyroïdien est le

plus fréquent, représentant environ 75 % des cas. Son développement est influencé par une combinaison de facteurs, incluant des éléments environnementaux, génétiques, hormonaux (le sexe), ainsi que l'âge.(14)

L'incidence du carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) a fortement augmenté ces dernières années, principalement en raison de la découverte fortuite de petites tumeurs lors d'exams d'imagerie effectués pour des motifs non liés à la thyroïde. En effet, des cancers papillaires peuvent être découverts accidentellement lors d'échographies cervicales, d'IRM, de tomodensitométries (TDM) ou de tomographies par émission de positons (PET scan) incluant le cou dans leur champ d'exploration(15).

✓ **Carcinome vésiculaire : folliculaire (CVT) :**

Le carcinome vésiculaire de la thyroïde (CVT) est une tumeur à différenciation folliculaire qui ne présente pas les caractéristiques nucléaires typiques du carcinome papillaire. Il se manifeste sous deux formes principales (16,17):

- Une forme encapsulée : avec invasion capsulaire et/ou vasculaire .;
- Une forme non encapsulée, caractérisée par une infiltration directe du parenchyme thyroïdien.

Il constitue le deuxième type de cancer thyroïdien le plus fréquent, représentant environ 15 % des cas. Son comportement est généralement plus agressif que celui du carcinome papillaire, avec un pronostic souvent moins favorable. L'activité mitotique peut être un indicateur pronostique, mais n'est pas en elle-même un critère de malignité. Le diagnostic repose avant tout sur la mise en évidence d'une invasion capsulaire et/ou vasculaire(18).

- Selon l'étendue de cette invasion, on distingue deux formes cliniques (19):
 - Le carcinome à invasion minime ;
 - Le carcinome à invasion étendue, souvent associé à une évolution plus sévère.

Le CVT est le plus souvent unifocal. Les métastases ganglionnaires sont peu fréquentes, mais des localisations secondaires à distance peuvent apparaître, en particulier au niveau des os et des poumons, par le biais d'une dissémination hématogène ;il présente une architecture souvent polymorphe et se développe à partir de cellules épithéliales ne présentant pas de caractéristiques cellulaires ou structurelles spécifiques, ce qui rend son identification plus complexe.

Le CVT représente environ 4 % de l'ensemble des cancers thyroïdiens , il touche plus fréquemment les personnes âgées et sa prévalence est plus élevée dans les régions où l'iode est déficient(20)

- Selon la classification la plus récente de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2023, en continuité avec celle de 2017, le carcinome vésiculaire de la thyroïde est subdivisé en trois groupes distincts (20) :
 - La première forme est celle du **carcinome encapsulé à invasion minime**, caractérisée par une infiltration capsulaire isolée, sans angio-invasion. Cette forme présente un excellent pronostic, quel que soit le volume tumoral.

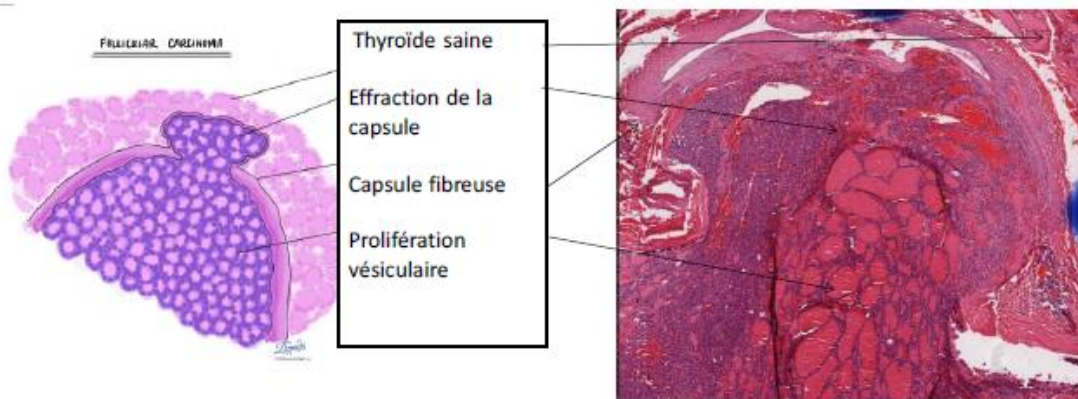


Figure 6 : Effraction capsulaire dans un carcinome vésiculaire (HE x40)(6,19).

- **La forme encapsulée avec angio-invasion** se caractérise par une infiltration vasculaire, dont l'importance constitue un facteur pronostique majeur. Plus l'angio-invasion est étendue, plus le risque de récurrence ou de métastases à distance augmente, ce qui entraîne un pronostic plus défavorable. On parle d'angio-invasion limitée lorsqu'elle touche moins de quatre sites, et d'angio-invasion étendue dès lors que quatre foyers ou plus sont concernés, même dans les tumeurs de petite taille.

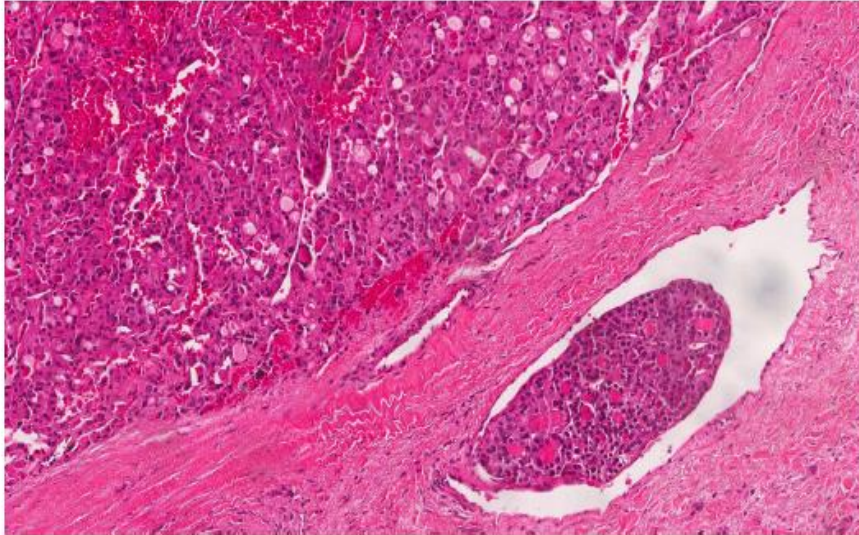


Figure 7 : Envahissement vasculaire dans un carcinome vésiculaire (HE x40) (19)

- **Formes massivement invasives (non encapsulées) :** sont plus rares avec un pronostic péjoratif.

II.2 Etiologies des cancers différenciés de lathyroïde :

II.2.1 Les antécédents d'irradiation cervicale durantl'enfance :

L'exposition aux radiations constitue le principal facteur de risque lié à une augmentation du risque de cancer thyroïdien. Ces cancers, dits radio-induits, sont dans environ 90 % des cas de type papillaire(21).

La thyroïde est un organe radiosensible au niveauoncologique, au même titre que le sein et la moelle osseuse ; Après l'accident nucléaire de Tchernobyl en Ukraine, Biélorussie on a constaté une augmentation marquée de l'incidence du carcinome thyroïdien chez les enfants et les adolescents. L'importance du rôle des radiations dans la pathogénèse de ces tumeurs est étayée par l'observation que 64 % de tous les cas de tumeurs thyroïdiennes diagnostiqués chez les enfants de 15 ans ou moins ont été identifiés dans les zones les plus contaminées d'Ukraine et de Biélorussie. (22).

La survenue d'un CT est la cause d'une forte dose et un débitélevé des radiationsionisantes reçues pendant l'enfance .l'incidence augmente après undélai de 5 à 10 ans et elle est maximale après 15 à 19 ans aprèsl'irradiation(23).

Cependant le risque de cancer radio induit peut diminuefortement avec l'Age après l'usage de la radiothérapie. Les effets simultanés des radiations, qu'elles soientaccidentelles

ou thérapeutiques, sont certains. Il provoque des dommages irréversibles aux cellules thyroïdiennes par dégradation de la TSH(24) .

II.2.2 Les antécédents familiaux :

Les formes familiales se définissent par la survenue d'un CDT chez au moins deux membres de la famille au premier degré, sans implication d'autres facteurs héréditaires ou environnementaux (25). Ces cas familiaux ne représentent que 3 à 9 % de tous les cas de CT. Par conséquent, la majorité des diagnostics de CT sont classés comme « sporadiques »(26).

Les formes familiales de CDT se répartissent en deux catégories : syndromiques et non syndromiques. Les formes syndromiques comprennent notamment le syndrome de Cowden, la polypose adénomateuse familiale (FAP), le syndrome de Gardner ainsi que le complexe de Carney . Les études menées sur les familles atteintes de formes non syndromiques ont permis d'identifier à ce jour 18 gènes de prédisposition présentant une pénétration variable(20) .

Autres maladies prédisposantes :

Syndrome Familial	manifestations	Tumeur thyroïdienne	Gène / localisation chromosomique
Polypose colique Familial	Polypes du colon	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21
Syndrome de Gardner	Polypes, Ostéomes, fibromes, lipomes	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21
Maladie de Cowden	Hamartomes , cancer du sein	Adénome, cancer folliculaire , goitre	PTEN/10q22-23
Complexe de CARNEY	Taches cutanées, myxomes, schwannomes , hypercorticismes	Adénome , cancer folliculaire	2p16, 17q23
Cancer thyroïdien Familial non médullaire	Cancer thyroïdien papillaire, tumeurs oxyphiles	Cancer thyroïdien papillaire	2q21 , 19p13

Tableau 1 : Facteurs de risque familiaux de cancer de la thyroïde d'après SCHLUMBERGER(20)

II.2.3 Antécédents de la pathologie thyroïdienne bénigne :

Bien qu'il existe une corrélation notable, la relation entre des nodules thyroïdiens ou de goitre et le cancer de la thyroïde reste ambiguë. En réalité, les nodules thyroïdiens ou les goitres peuvent Plutôt que d'être un facteur de risque de cancer de la thyroïde, cela représente une condition précancéreuse. De plus, il est essentiel de prendre en compte les lésions cancéreuses focales qui peuvent exister au sein de tumeurs par ailleurs bénignes. À l'heure actuelle, la transformation maligne d'une tumeur bénigne est considérée comme impossible ou extrêmement rare.(27)

II.2.4 Facteurs hormonaux et reproduction :

Depuis longtemps, divers facteurs hormonaux sont suspectés de contribuer au développement du cancer thyroïdien. Cette influence pourrait expliquer pourquoi l'incidence de ce cancer est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Certaines études suggèrent un lien entre les hormones sexuelles (œstrogène et progestérone) et le développement de CT. Chez la femme, les œstrogènes pourraient influencer la croissance tumorale en interagissant avec certains récepteurs hormonaux présents dans les cellules thyroïdiennes (28).

La grossesse est associée à une augmentation des taux d'hormones sexuelles, ce qui pourrait théoriquement favoriser la croissance tumorale. Cependant, certaines études suggèrent également que l'allaitement pourrait avoir un effet sur ce risque. De plus, un âge tardif aux premières règles qu'une ménopause précoce pourraient être associés à une élévation du risque de développer un cancer thyroïdien(29).

II.3 Classification des cancers différenciés (TNM) et évaluation initiale de risques :

II.3.1 La classification TNM : "8^{ème} édition 2017 "

Est un système standardisé utilisé pour stratifier les cancers. Elle permet d'évaluer :

- ❖ La taille de la tumeur (T) ,
- ❖ Le degré de l'invasion ganglionnaire régionale (N) : elle évalue l'étendue de l'invasion des ganglions lymphatiques régionaux.
- ❖ Métastase à distance (M) : elle évalue la présence ou l'absence des métastases dans les organes ou tissus distants de la tumeur primaire.

Tumeur T	Ganglion N	Métastase M
<p>Tx non évaluée</p> <p>T1 ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1a : <1 cm - T1b : 1 à 2 cm - T1m : tumeur multifocale <p>T2 : 2 à 4 cm</p> <p>T3 : > 4 cm</p> <ul style="list-style-type: none"> - T3a : > 4 cm : dans sa plus grande dimension mais limitée à la thyroïde - T3b : toute taille avec extension extra-thyroïdienne touchant seulement les muscles avoisinant la thyroïde <p>T4 : dépassant largement la capsule thyroïdienne</p> <ul style="list-style-type: none"> - T4a : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent - T4b : vers aponévrose prévertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide 	<p>NX : non évalué</p> <p>N0 : absence de métastase dans les ganglions voisins</p> <p>N1a : Adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou</p> <p>N1b : Adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni-, bi- ou contrôlatérales ou médiastinales supérieures</p>	<p>MX : La présence ou l'absence de métastases à distance ne peut pas être établie</p> <p>M0 : Pas de métastases</p> <p>M1 : Métastases</p>

Tableau 2: Classification TNM 8ème Edition 2017(30)

	Age < 45 ans	Age > 45 ans	Age < 55 ans	Age ≥ 55 ans
Stade I	N'importe quel T, n'importe quel N, M0	T1, N0, M0	N'importe quel T, n'importe quel N, M0	T1/T2, N0, M0
Stade II	N'importe quel T, n'importe quel N, M1	T2, N0, M0	N'importe quel T, n'importe quel N, M1	N0, M0 T3a/T3b, N1, Mo
Stade III	----	T3, N0, M0	----	T4a, tout N, M0
Stade IVA	----	T1/T2/T3, N1a, M0 T4a, N1b, M0	----	T4b, tout N, M0
Stade IVB	----	T4b, tout N, M0	-----	N'importe quel T, n'importe quel N, M1
Stade IVC	-----	N'importe quel T, n'importe quel N, M1	-----	-----

AJCC 7e édition (2010)AJCC 8e édition (2017)

**Tableau 3 : Groupement pronostique AJCC pour le cancer de la thyroïde TNM
UICC/AJCC 7e (2010) vs 8e édition (2017) (30)**

II.3.2 Evaluation initiative du risque :

Après le bilan initial, on peut distinguer quatre catégories de cancer selon le risque de récurrence. Cette classification, établie par l'Association américaine de la thyroïde (ATA), permet d'orienter le choix de la stratégie chirurgicale ainsi que du traitement adjuvant à l'iode radioactif de manière optimale ; certains critères tumoraux peuvent être évalués en per-opératoire (comme la taille tumorale, taille des adénopathies), alors que d'autres critères ne sont fournis que par l'examen anatomo-pathologique définitif (extension extra-thyroïdienne minime, embolies vasculaires), les 4 catégories sont :

<u>Groupe de risque</u>	<u>Caractéristiques du tumeur</u>
<i>Haut risque</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Métastases ganglionnaire connues >3cm(cN1) • Extension extra-thyroïdienne Clinique oùmacroscopique (T3-T4) • Résection chirurgicale incomplète • Cancer folliculaire avec >4 embolesvasculaire • Métastaseà distance connues (M1)
<i>Risque intermédiaire</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Histologie agressive(celluleshautes,cellules cylindriques, sclérosant diffuse,) • Cancer papillaire avec emboles vasculaires • Envahissement microscopique dans lestissus mous péri thyroïdiens • Micro carcinome papillaire multifocal avecextension extra thyroïdienne. • Adénopathies (cN1) palpables, ou >à 5adénopathies réséquées toutes <3cm dediamètre
<i>Risque faible</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome papillaire avec toutes lescritères suivantes ; <ul style="list-style-type: none"> ○ Résection macroscopiquementcomplète ○ Absence d’histologie agressive ○ Aucun envahissements des tissusextra-thyroïdiens ou embolesvasculaire ○ (Cn0) ou <à 5 micro métastasesganglionnaires ○ Absence de métastaseà distance ○ Variante folliculaire du carcinomepapillaire encapsulé etintra thyroïdien • Carcinome folliculaire bien différencieavec <4 emboles vasculaires
<i>Risque très faible</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Micro carcinome papillaire • (10mm ou moins)uni focal • Sans suspicion d’extension • Extra-thyroïdienne sans embole • Vasculaire sans adénopathies • Visible en échographie

Tableau 4 : Classification ATA(31)

Chapitre III : Traitement des cancers différenciés de la thyroïde

Le traitement des cancers différenciés comprend différentes méthodes visant à contrôler et à éliminer les cellules cancéreuses. Parmi les approches les plus fréquemment utilisées figurent la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'immunothérapie, ainsi que des techniques innovantes comme la thérapie génique et les thérapies ciblées.

Chaque option présente des indications spécifiques, des bénéfices et des limites, permettant d'adapter le traitement en fonction des caractéristiques de la maladie et des besoins de chaque patient. (32).

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend des caractéristiques dont le patient est atteint :

- Le résultat de l'analyse anatomopathologique des tissus tumoraux.
- La présence éventuelle de métastases à distance, dans d'autres organes
- L'extension de la tumeur au-delà des limites de la thyroïde.
- L'atteinte ganglionnaire, c'est-à-dire la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques.
- Le nombre de foyers tumoraux identifiés au sein de la glande thyroïde.
- La taille et les caractéristiques morphologiques de la ou des lésions tumorales(33).

III.1 Traitement chirurgical :

La chirurgie constitue le traitement de référence des cancers thyroïdiens, avec pour objectif l'exérèse complète de la tumeur.

L'intervention chirurgicale peut consister soit en une lobo-isthmectomie, c'est-à-dire l'ablation d'un seul lobe de la thyroïde, généralement indiquée pour les tumeurs de moins de 1 cm ou limitées à un seul lobe, soit en une thyroïdectomie totale, qui implique l'ablation complète de la glande. Cette chirurgie est généralement associée à un curage ganglionnaire.

La chirurgie partielle présente un risque moindre de complications ; cependant, Ce type d'intervention ne peut être suivi d'une IRA-thérapie. Elle nécessite une surveillance clinique et échographique du lobe thyroïdien restant.

Les formes localement avancées ou métastatiques sont traitées par une thyroïdectomie totale (TT) complémentée d'un curage ganglionnaire et suivie d'une ira-thérapie.

Selon les cas, les métastases à distance peuvent être traitées par radiologie interventionnelle ou chirurgie, et exceptionnellement par radiothérapie externe ou par thérapies ciblées.

Après une TT, une baisse du fonctionnement des glandes parathyroïdes est possible. Ce dysfonctionnement peut être transitoire ou durable, et nécessite alors la prise de vitamine D et de calcium, avec une durée et des doses adaptées en fonction du bilan calcique régulier.(34).

III.2 IRA thérapie :

Ce traitement, appelé radiothérapie interne à l'iode radioactif, est principalement utilisé pour prendre en charge certains types de cancers thyroïdiens, ainsi que pour éliminer les reliquats de tissu thyroïdien normal après la chirurgie. Cela permet d'améliorer le suivi post-opératoire et de réduire le risque de récurrence. Le principe repose sur l'administration d'iode radioactif, par voie orale ou intraveineuse. L'iode est spécifiquement capté par les cellules thyroïdiennes, qu'elles soient saines ou cancéreuses, et les rayonnements qu'il émet provoquent leur destruction progressive sur une période de plusieurs semaines à plusieurs mois(35).

Le traitement se fait généralement à l'hôpital, dans une chambre protégée contre les radiations. Au bout de cinq jours, la radioactivité diminue et le patient peut sortir. Après une IRA-thérapie, une scintigraphie est réalisée afin d'observer les zones où l'iode radioactif s'est fixé. Cela permet de détecter une éventuelle propagation du cancer et d'ajuster le traitement si nécessaire.(36).

III.2.1 Hormonothérapie :

Le traitement hormonal est généralement mis en place après une chirurgie thyroïdienne ou une IRA-thérapie. Il repose sur l'administration quotidienne, par voie orale, d'hormones thyroïdiennes de synthèse, destinées à compenser l'absence de production hormonale naturelle après l'ablation de la glande.

Ce traitement agit de deux manières, selon le taux de TSH ciblé. Le niveau de TSH à atteindre est défini en fonction de l'extension de la maladie et du risque de récurrence. La posologie des hormones de synthèse est ensuite ajustée en fonction de ce taux ainsi que de la tolérance du patient.

- **À dose normale**, il remplace simplement l'action de la thyroïde : on parle alors d'hormonothérapie substitutive.

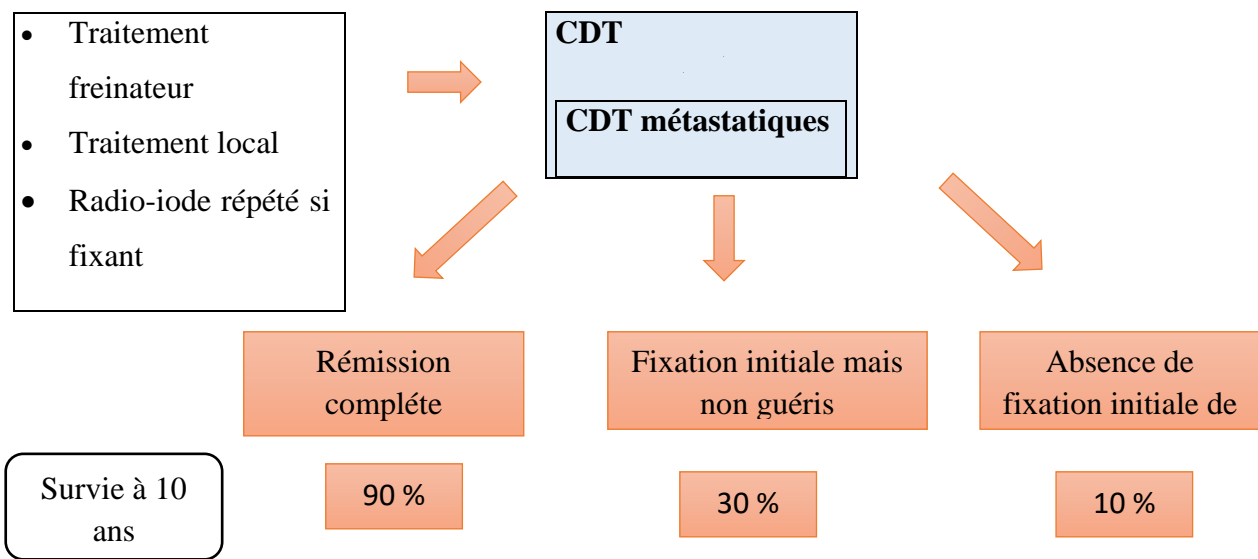
- À dose élevée, il remplace l'action de la thyroïde et bloque la production de TSH, ce qui réduit le risque de récurrence en limitant le développement des cellules cancéreuses résiduelles : on parle alors d'hormonothérapie frénatrice.

Chez les patients ayant subi une intervention pour un cancer thyroïdien, la dose recommandée de lévothyroxine est de 2 à 2,5 µg/kg/j en traitement frénateur, et de 1,6 à 2 µg/kg/j lorsqu'il s'agit d'un traitement substitutif.

L'objectif est de prévenir les signes cliniques d'hypothyroïdie tels que la fatigue, la prise de poids, la constipation ou la bradycardie.

Ailleurs une substitution adéquate permet de préserver les fonctions cardiovasculaires, métaboliques et cognitives [\(37\)](#)

Chapitre IV : Carcinome thyroïdien métastatique



- Le cancer différencié de la thyroïde (CDT) est l'un des cancers humains ayant la plus faible mortalité et représente 0,3% de tous les décès par cancer, cependant, environ 10% des carcinomes thyroïdiens présentent un pronostic défavorable, avec des formes métastatiques localement avancées ou disséminées, pouvant altérer considérablement la qualité de vie des patients et conduire au décès(38).
 - La morbi-mortalité associée à la maladie métastatique dépend du type histologique initial, de la masse tumorale, de la localisation des métastases, de l'âge du patient, ainsi que de la perte éventuelle de fixation de l'iode et de la captation du 18F-FDG(39).
 - CDT métastatique se caractérise souvent par une extension loco-régionale (graisse péri-viscérale, muscle, ganglion); mais aussi à distance, principalement au niveau pulmonaire, osseux. (40)
- **Les métastases locales :**
- Les rechutes cervicales sont les plus courantes et sont souvent détectées par palpation ou échographie. Elles peuvent résulter d'un traitement initial incomplet, comme une récurrence dans un reliquat thyroïdien après une thyroïdectomie partielle, ou une récurrence ganglionnaire dans une région ganglionnaire non traitée. Plus rarement, ces rechutes reflètent une maladie agressive, se manifestant par une récurrence dans la loge thyroïdienne après une thyroïdectomie totale, ou au niveau des tissus mous.(41).
 - Les métastases ganglionnaires sont un facteur de mauvais pronostic pour prédire les métastases à distance.(42).

- Les rechutes ganglionnaires sont souvent révélées par une augmentation de la thyroglobuline (Tg). Elles sont généralement d'évolution plus lente et peuvent être surveillées si elles sont de petite taille et stables, ou bien traitées chirurgicalement.
- La mutation BRAF (BRAF V600E sur l'exon 15) serait un facteur de risque de métastases ganglionnaires ou de récurrence, mais elle est souvent associée à une extension extrathyroïdienne et ne peut être considérée, à l'heure actuelle, comme un facteur de risque indépendant(43).
- La récurrence ganglionnaire du compartiment latéral était plus fréquente (84 %), tandis que la récurrence ganglionnaire isolée du compartiment central n'est survenue que dans 16 % des cas.(44).

Les facteurs de risque significatifs de récurrence ganglionnaire sont(45) :

- ✓ **L'extension extrathyroïdienne** : correspond à la propagation de la tumeur primaire au-delà de la capsule de la thyroïde, avec invasion des structures environnantes (par exemple : les muscles de la sangle, la trachée, le larynx, les vaisseaux sanguins, l'œsophage ou le nerf laryngé récurrent).(46).
- ✓ **La multifocalité** : est un facteur d'agressivité, définie par la présence de foyers tumoraux malins issus des cellules folliculaires, localisés en plusieurs endroits au sein de la thyroïde.(47).
- ✓ **Le stade des variantes à hautes risque** .
- ✓ **L'âge < 45 ans** l'incidence de la malignité de la thyroïde augmente avec l'Age rare chez l'enfant moins de 15 ans et **le sexe masculin**.
- ✓ **La bilatéralité de la lésion** : Selon certaines études, la tumeur bilatérale n'est pas plus agressive que la tumeur unilatérale sur le plan histopathologique ; cependant, une analyse a montré que les malades atteints de tumeurs bilatérales présentaient une incidence significativement plus élevée de métastase ganglionnaire centrale.
- ✓ **L'Invasion capsulaire et l' invasion vasculaire** : Ce sont des éléments clés de la malignité et des facteurs importants dans la classification, la stratification des risques et la stadification des cancers de la thyroïde.(48).
- Les patients pTN0 et pTN1a présentant moins de 5 ganglions métastatiques et une taille inférieure à 2 mm pour la plus grande métastase ganglionnaire sont considérés comme à faible risque.

- Un nombre supérieur à cinq ganglions métastatiques ainsi qu'une taille dépassant 3 cm sont considérés comme des facteurs de haut risque.

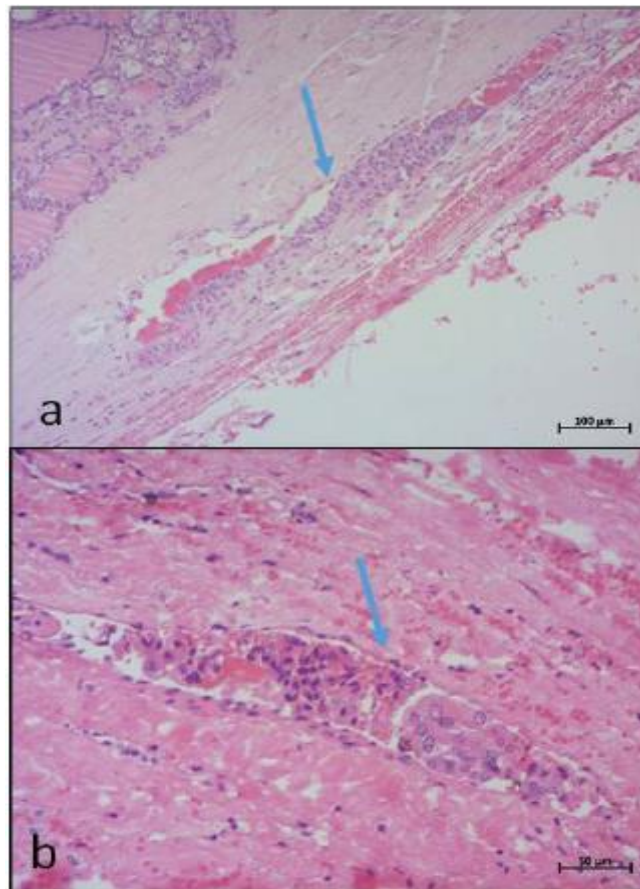


Figure 8 : Embole vasculaire dans la capsule d'un carcinome papillaire folliculaire encapsulé invasif de la thyroïde

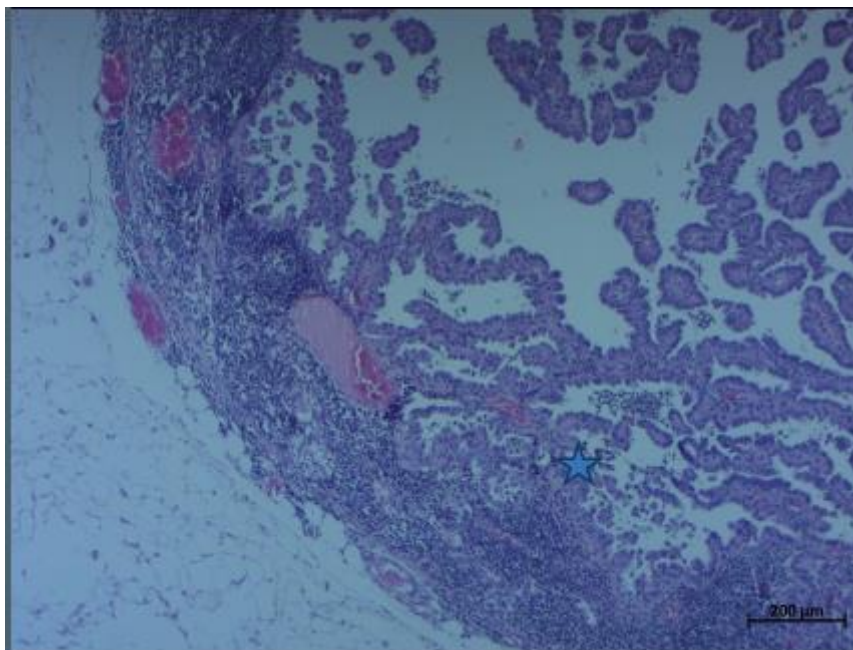


Figure 9 : métastase ganglionnaire

➤ **Les métastases à distance :**

- Les métastases à distance du carcinome papillaire de la thyroïde (PTC), constituent un facteur essentiel influençant le pronostic des patients et les résultats du traitement.
- Bien que rares, elles ont un impact significatif sur les taux de survie et la qualité de vie.
- Les recherches indiquent que les sites les plus courants de métastases à distance sont les poumons et les os, avec des fréquences variables selon le sous-type de carcinome.(49);(50)
- Les facteurs pronostiques des métastases à distance dans les carcinomes thyroïdiens différenciés comprennent(51) :
 - **L'âge ≥ 55 ans**: constitue un facteur prédictif important de la survie
 - **Une taille tumorale supérieure à 30 mm**, associée à un risque accru de métastases à distance.
 - **L'extension extrathyroïdienne (ETE), le stade AJCC et le type histologique.**
 - **L'atteinte des ganglions lymphatiques (LNI) et la présence de la mutation BRAF V600E** dans le carcinome papillaire de la thyroïde (PTC), également considérées comme des facteurs pronostiques importants pour le développement d'une métastase à distance dans le cancer différencié de la thyroïde (DTC)(52).
 - Les métastases à distance peuvent se révéler par des douleurs, des symptômes neurologiques, ou être découvertes de manière fortuite lors d'examens d'imagerie. Cependant, une élévation du taux sérique de thyroglobuline demeure souvent le principal indicateur d'alerte.
 - Les métastases pulmonaires sont plus courantes dans les cancers papillaires, alors que les métastases osseuses prédominent chez les patients âgés atteints de carcinome vésiculaire.

➤ **Le carcinome thyroïdien réfractaire :**

- Le (IRA-RTC) représente un défi majeur dans la prise en charge des (CDT). Cette situation survient lorsque les CDT perdent leur capacité à fixer l'iode radioactif (RAI), entraînant ainsi un pronostic défavorable et des options thérapeutiques limitées(53).
- Les facteurs prédictifs de la réfractarité au traitement par iode radioactif chez les patients atteints d'un CDT métastatiques sont : l'âge au moment du diagnostic ≥ 40

ans(38), la grande taille de lésions, les métastases ganglionnaires et/ou à distance, le sous-type histologique oncocytaire du carcinome (54), taux de dédoublement de la Tg < 1 an (avec ou sans traitement frénateur)(55) et la présence de lésions fixantes au TEP-FDG

Selon l'ATA 2015, un patient est considéré comme réfractaire à l'iode 131 s'il présente un des caractéristiques suivantes :

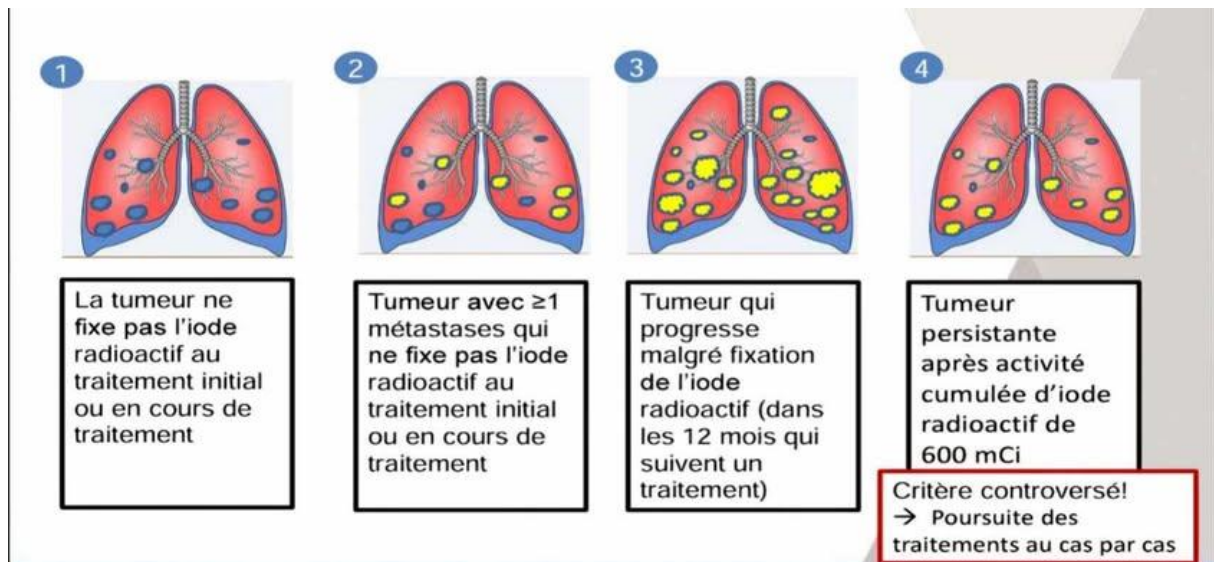


Figure 10 : Critères de réfractarité à l'iode radioactif selon l'ATA 2015(31)

❖ L'ATA identifie quatre catégories de patients au sein de cette entité(20):

- **La première catégorie** le tissu tumoral ou métastatique ne parvient pas à fixer l'iode 131 en dehors du lit thyroïdien lors du premier balayage corporel thérapeutique.
- **La deuxième catégorie** : la tumeur perd sa capacité à capter l'iode 131.

Cet événement, faisant suite à des indications antérieures d'absorption, implique l'absence de contamination par l'iode.

Cette pathologie, fréquemment observée chez les patients présentant des métastases étendues et multiples, résulte de la destruction des cellules différenciées capables d'absorber l'iode par l'I-131, tandis que les cellules peu différenciées, qui n'absorbent pas l'I-131, continuent généralement à progresser.

- **La troisième catégorie** : La captation de l'iode est hétérogène, certaines lésions l'absorbant tandis que d'autres ne le font pas. Ce schéma est fréquemment observé chez les patients présentant plusieurs métastases volumineuses.
- **La quatrième catégorie** : la tumeur progresse malgré une absorption significative d'iode.

La définition de chacune de ces situations repose sur les modalités d'imagerie utilisées, notamment le balayage corps entier post-thérapeutique, associé à d'autres techniques comme la tomodensitométrie (TDM), l'IRM ou la TEP/CT au 18F-FDG. Les critères définissant une maladie réfractaire à l'iode radioactif (IRA) restent encore sujets à discussion.

IV.1 Traitement du carcinome thyroïdien métastatique :

- Le traitement du carcinome thyroïdien métastatique repose sur une approche globale, mettant l'accent sur les interventions chirurgicales, la radiothérapie à l'iode radioactif...

À mesure que la maladie évolue, notamment en cas de réfractarité à l'iode radioactif, l'instauration de thérapies systémiques devient essentielle.(56).

- **La chirurgie** constitue la meilleure approche thérapeutique pour les lésions métastatiques lorsqu'elle est réalisable (57). Suivie de la thérapie à l'iode radioactif.
- Bien que **I-131** soit efficace contre les ganglions lymphatiques et certaines métastases à distance, son efficacité peut varier en fonction des caractéristiques de la tumeur et de facteurs propres au patient. (58)
- **L'ablation thermique** est devenue une technique prometteuse dans la prise en charge du cancer thyroïdien métastatique, notamment pour le traitement des métastases ganglionnaires cervicales liées au carcinome papillaire de la thyroïde (PTC). Peu invasive, elle a démontré une efficacité et une sécurité notables, représentant ainsi une alternative intéressante pour les patients inéligibles à la chirurgie.(59).

❖ Efficacité de l'ablation thermique

- Réduction du volume : des études rapportent une diminution significative de la taille des ganglions lymphatiques après ablation, avec une réduction du diamètre moyen passant de 11,6 mm à 5,0 mm ($p < 0,001$). (60)
- Taux de disparition complète : Le taux de disparition complète des ganglions lymphatiques ayant subi une ablation est rapporté entre 46,8 % et 82 % selon diverses études.(61)
- Taux sériques de thyroglobuline : Des diminutions significatives des taux sériques de thyroglobuline (s-Tg) ont été observées, indiquant une réponse thérapeutique efficace.

Cette méthode thérapeutique est sécurisée avec un taux global de complications restant faible (62).

- **L'ablation à l'éthanol (EA)** Il s'agit d'une procédure peu invasive permettant de traiter les métastases cervicales dues à un carcinome thyroïdien différencié, en particulier chez les patients ayant une mauvaise indication chirurgicale. Elle réduit efficacement le volume tumoral ainsi que les taux sériques de thyroglobuline (Tg), avec un profil de sécurité favorable comparé à la chirurgie.(63).
- **La radiothérapie externe (EBRT)** :est souvent utilisé pour le contrôle locorégional, en particulier dans les cas de DTC à haut risque, réduisant ainsi le risque de récurrence. **L'EBRT** est efficace pour le soulagement des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie chez les patients atteints de maladie métastatique, en particulier en cas de métastases osseuses ou cérébrales (64) ;(65).
- **La chimio-embolisation transartérielle (TACE)** est devenue un traitement prometteur du cancer thyroïdien métastatique, en particulier dans les cas des métastases hépatiques. Les chances de succès sont plus élevées lorsque la charge métastatique hépatique est limitée(66) ; (67).

IV.2 La thérapie ciblée du carcinome thyroïdien :

- Les thérapies ciblées contre le CT suscitent un intérêt croissant, nourrissant l'espoir qu'elles puissent, à terme, se substituer à la chimiothérapie systémique et l'ira thérapie. Conçues pour être à la fois plus efficaces et mieux tolérées, elles reposent sur l'inhibition sélective de voies moléculaires impliquées dans la carcinogenèse et la progression tumorale. Leur mécanisme d'action inclut l'induction de l'apoptose des cellules malignes, ainsi que le blocage d'enzymes spécifiques et de récepteurs de facteurs de croissance essentiels à la prolifération cellulaire(68).
- Les thérapies ciblées se répartissent en deux principales catégories : les petites molécules et les anticorps monoclonaux.
- Les petites molécules sont des composés organiques de faible masse moléculaire (inférieure à 800 Da), capables de traverser la membrane cellulaire. Leur mécanisme d'action repose sur l'interférence avec les voies de signalisation intracellulaires, afin de moduler des cibles spécifiques.
- En revanche, la majorité des anticorps monoclonaux ne franchissent pas la membrane plasmique et sont conçus pour cibler des structures externes ou des récepteurs situés à la surface des cellules.(69).

Les thérapies ciblées constituent une avancée majeure, agissant sur des cibles spécifiques afin d'inhiber la croissance tumorale, la progression et les métastases du cancer. De nombreuses thérapies ciblées, approuvées par la Food and Drug Administration (FDA), ont démontré un succès clinique notable dans le traitement de plusieurs types des cancers, notamment le cancer de la thyroïde.(70).

Les thérapies ciblées se distinguent par leur spécificité accrue, car elles sont conçues pour viser des mutations ou altérations moléculaires spécifiques présentes uniquement dans les cellules cancéreuses, ce qui permet de préserver les cellules saines. Grâce à cette action sélective, elles entraînent généralement moins d'effets secondaires que les traitements conventionnels(chimiothérapie), offrant ainsi une meilleure tolérance pour les patients(71).

IV.2.1 Mécanismes d'action des thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées peuvent agir à différents niveaux des voies de signalisation cellulaire(72):

- **Blocage de la signalisation extracellulaire** : en inhibant les récepteurs présents à la surface des cellules.
- **Interruption de la signalisation intracellulaire** : soit directement au niveau du récepteur, soit via des protéines intermédiaires impliquées dans les cascades de signalisation.

Ces thérapies reposent principalement sur deux types de molécules(73) :

- **Les anticorps monoclonaux** (suffixe en *-mab*) : agissent en général à la surface des cellules, ciblant les récepteurs membranaires.
- **Les petites molécules** (suffixe en *-nib*) : pénètrent à l'intérieur des cellules et interfèrent avec les voies de signalisation intracellulaires.

Les cibles thérapeutiques peuvent inclure :

- **Les régulateurs du cycle cellulaire** tels que CDK4/6 et les cyclines, sont ciblés afin de freiner la prolifération tumorale(74).
- **Les facteurs de l'angiogenèse** et de la **néo-angiogenèse**, afin d'empêcher l'irrigation sanguine de la tumeur.
- **Les voies de l'apoptose**, sont ciblées afin de réactiver le processus de mort cellulaire programmée (apoptose) au sein des cellules cancéreuses.

IV.2.2 Les types de thérapies ciblées :

IV.2.2.1 Les anticorps monoclonaux ("-mab") : cibles extracellulaires

Les anticorps monoclonaux sont de grandes molécules, dont le mécanisme d'action reproduit celui des anticorps naturels du système immunitaire. Ils se lient de manière spécifique à certaines protéines présentes à la surface des cellules cancéreuses, le plus souvent des récepteurs, impliquées dans la prolifération incontrôlée ou la survie de ces cellules.

➤ **Leurs effets :**

- Neutralisation des protéines ciblées, stoppant ainsi la prolifération tumorale.
- Possibilité d'agir comme vecteurs thérapeutiques, en transportant des agents chimiothérapeutiques, des toxines ou des substances radioactives directement vers les cellules cancéreuses.
- Administration exclusivement par voie intraveineuse.

IV.2.2.2 Les petites molécules ("-nib") : cibles intracellulaires

Les petites molécules thérapeutiques ont la capacité de pénétrer à l'intérieur des cellules afin de cibler directement des protéines impliquées dans la prolifération tumorale.

➤ **Leurs caractéristiques :**

- Inhibition de cibles intracellulaires essentielles à la survie ou à la prolifération des cellules cancéreuses.
- Administration orale, ce qui facilite leur usage au quotidien.

IV.2.2.3 Classification des thérapies ciblées selon leur mode d'action(75)

Les médicaments de thérapie ciblée peuvent également être classés en fonction de leur mécanisme d'action ou de la nature de leur cible cellulaire :

a. Inhibiteurs d'enzymes :

Ces médicaments bloquent des enzymes spécifiques – des protéines qui accélèrent certaines réactions biologiques – impliquées dans la prolifération tumorale.

- **Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) :** ils bloquent des enzymes (tyrosines kinases) qui transmettent des signaux de croissance et de division aux cellules cancéreuses.

b. Selon la cible intracellulaire :

- **Inhibiteurs de la transduction du signal** : empêchent le transfert des signaux depuis les récepteurs membranaires vers le noyau cellulaire.
- **Anti-angiogéniques** : bloquent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à l'alimentation des tumeurs.
- **Modulateurs du cycle cellulaire** : agissent sur les protéines qui contrôlent la division cellulaire (ex. CDK, Kinase dépendante de cyclines).
- **Inducteurs d'apoptose** : réactivent les mécanismes de mort cellulaire programmée.
- **Molécules ciblant la dégradation des protéines** : favorisent l'élimination de protéines essentielles à la survie des cellules cancéreuses.

➤ **Principe de la nomenclature**

Nom = préfixe + sous-racine + racine

- tin : inhibiteur de tyrosine kinase
- zom : inhibiteur du protéasome (bortezomib, Velcade)
- cicl : inhibiteur des kinases dépendants des cyclines
- par : inhibiteur de PARP (olaparib)
- li0mus : activités dans les voies de signalisation m-Tor
- Trois inhibiteurs de tyrosine kinase — le sorafénib, le lenvatinib et le cabozantinib — ont démontré leur efficacité dans des essais cliniques de phase III, randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo.

TKI	Modes d'action	Etudes phase II premier auteur	Patients	Réponse partielle (%)	*Maladie stable (%)
Motesanib	VEGFR 1,2,3	Sherman	93 CTD	14	35
		Schlumberger	91 CTM	2	48
		Rosen	71 CTD + CTM	7	49
Axitinib	VEGFR 1,2,3	Cohen	45 CTD	31	42
		Cohen	11 CTM	18	27
Pazopanib	PDGFR VEGFR 1,2,3	Bible	37 CTD	32	65
Sorafénib	VEGFR 2,3 RET B-RAF	Gupta-Abramson	30 CTD	23	34
		Kloos	41 CTD	6	23
		Hoftijzer	31 CTD	25	
		Lam	41 CTD	15	56
			+ 16 CTM	6,3	87
Kober	5 CTM	40	53		
Sunitinib	VEGFR 1,2,3 RET RET/PTC	Cohen	31 CTD	13	68
			+7 CTM	43	83
		Busaidy	16 CTM	6	62
		Ravaud	8 CTM	87	
+ 12 CTD	8				
Vandetanib	VEGFR 2,3 RET EGFR	Wells	30 CTM	20	53
		Robinson	19 CTM	16	
		Wells (phase III)	231 CTM	45	53
XL 184	VEGFR 1,2, C-MET, RET, C-KIT, FLT3, Tie-2	Ph.I Kurzrock	22 CTM	29	
Géfitinib	EGFR	Pennell	18 CTD + 4 CTM	0	24
Imatinib	BCR-ABL c-KIT	Frank-Raue	9 CTM	0	56
		De Groot	15 CTM	0	27
AZD6244	MEK 1+2	Lucas	39 CTD	3	66
		Banerji	2 CTM		100
PLX4032	BRAF	Flaherty	3 CTD	33	66

Tableau 5 : Etudes recensées sur le inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI)

❖ **Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) multicibles :**

Les molécules utilisés dans la thérapie ciblés sont :

➤ **Sorafénib (Nexavar™)(76)**

Le sorafénib est une petite molécule, classée comme inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) multicible par voie orale. Il inhibe les récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR), le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

(VEGFR), la tyrosine kinase KIT, ainsi que les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes

FGFR1.

Ce mécanisme permet d'altérer sélectivement l'angiogenèse, la prolifération tumorale et l'apoptose cellulaire.

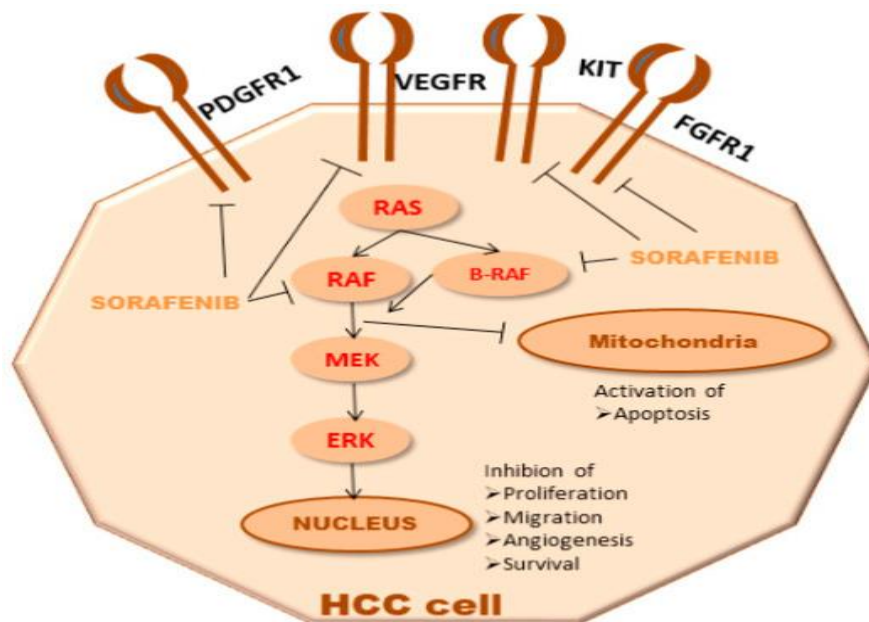


Figure 11 : Les voies de signalisation ciblées par le sorafénib par les cellules cancéreuses

Il est approuvé pour le traitement des cancers thyroïdiens progressifs, localement avancés ou métastatiques.

Le sorafénib est autorisé pour le traitement des cancers thyroïdiens en progression, qu'ils soient localement avancés ou déjà métastatiques.

Il est administré en monothérapie, de manière continue, à la posologie de deux comprimés de 200 mg, pris deux fois par jour. La prise se fait en dehors des repas, ou avec un repas pauvre en graisses.

Il n'existe pas de durée de traitement prédéfinie. Toutefois, en cas de chirurgie planifiée, le sorafénib doit être suspendu au moins 15 jours avant l'intervention.⁽⁷⁷⁾

- En Algérie, seul le sorafénib a été utilisé parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase pour traiter les formes avancées de cancer thyroïdien qui ne répondent plus à l'iode
- Cette utilisation est documentée par des études cliniques locales, notamment celles réalisées au centre Pierre et Marie Curie d'Alger, où son efficacité a été évaluée en situation réelle chez des patients algériens.

- Sur un total de 53 patients, 40 patients symptomatiques ont été traités par sorafénib, dont 15 hommes et 25 femmes, avec un âge moyen de 54,58 ans. Histologiquement, les cas se répartissaient comme suit : 15 carcinomes papillaires, 13 carcinomes vésiculaires, 10 carcinomes peu différenciés et 2 carcinomes mixtes papillaires et médullaires. Une chirurgie thyroïdienne a été réalisée chez 38 patients, et 40 ont reçu une IRA-thérapie, avec une dose moyenne cumulée de 621 mCi.

Les localisations métastatiques observées étaient principalement pulmonaires (75%), osseuses (44%), hépatiques (16%), cérébrales (9%), surrénaliennes (6%) et cutanées (6%).

Une récurrence loco-régionale, incluant les ganglions, a été notée chez 16 % des patients. Les patients ont reçu en moyenne 11 cures de sorafénib, à raison de 800 mg/jour. Parmi les 36 patients évaluable, les réponses au traitement étaient réparties comme suit : 25 ont présenté une stabilisation de la maladie, 4 ont montré une réponse partielle, et 7 ont connu une progression. La survie médiane sans progression était de 13 mois (78).

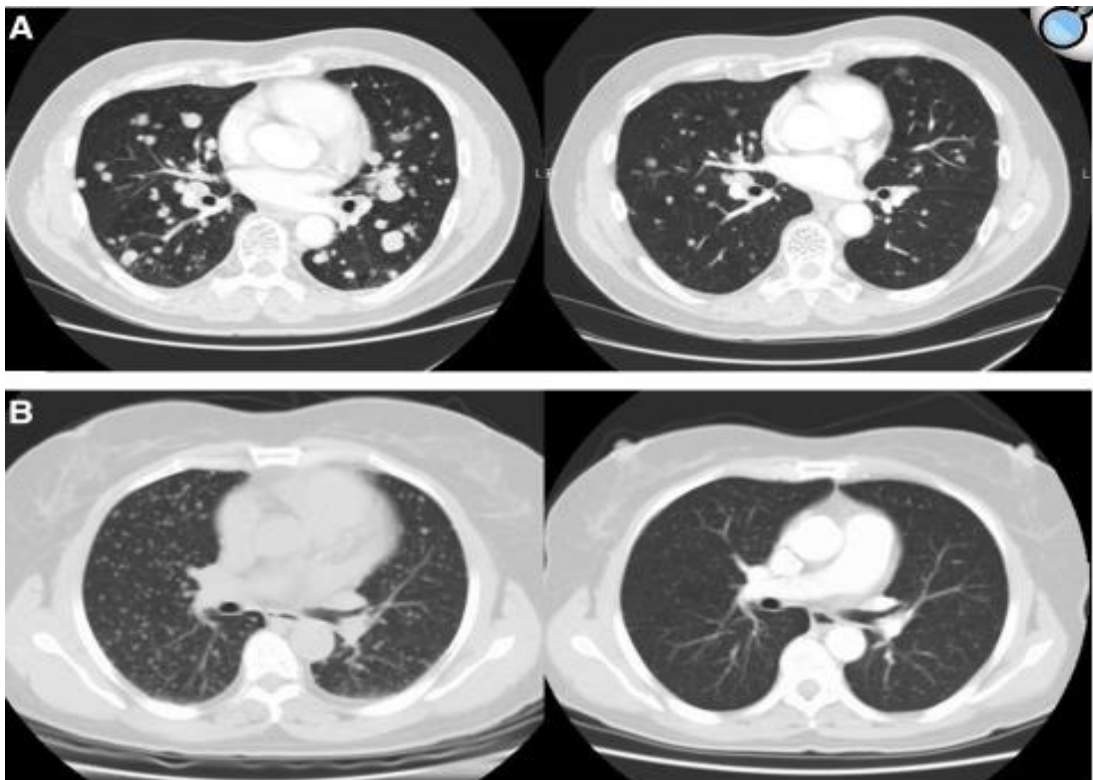


Figure 12 : Tomodensitométrie avant et après traitement par sorafénib (78)

(A) Un homme de 60 ans atteint d'un cancer folliculaire de la thyroïde présentait des métastases pulmonaires (à gauche). La tomodensitométrie (TDM) confirme une réponse partielle des lésions cibles (à droite) après 16 semaines de traitement par sorafénib. (B) Une femme de 59 ans atteinte d'un cancer papillaire de la thyroïde présentait des métastases

pulmonaires miliaires généralisées (à gauche). La TDM montre une nette amélioration de la charge pulmonaire après 33 semaines de traitement par sorafénib (à droite)

- **Contre-indications :**
 - Allaitement
 - Grossesse
 - Interactions phytothérapeutique :
 - millepertuis
- **Les effets indésirables fréquemment rapportés incluent :**
 - Fatigue,
 - Diarrhées, mucites,
 - Manifestations dermatologiques (rash cutané, syndrome mains-pieds),
 - Hypertension artérielle,
 - Troubles métaboliques, notamment hypoglycémies,
 - Retard de cicatrisation et risque hémorragique(77).
- **Lenvatinib (Lenvima™)(79)**

Le lenvatinib est une petite molécule active par voie orale, appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase. Il cible plusieurs récepteurs impliqués dans l'angiogenèse et la croissance tumorale, tels que le VEGFR (1, 2, 3), le FGFR (1 à 4), le PDGFR α , RET et KIT.

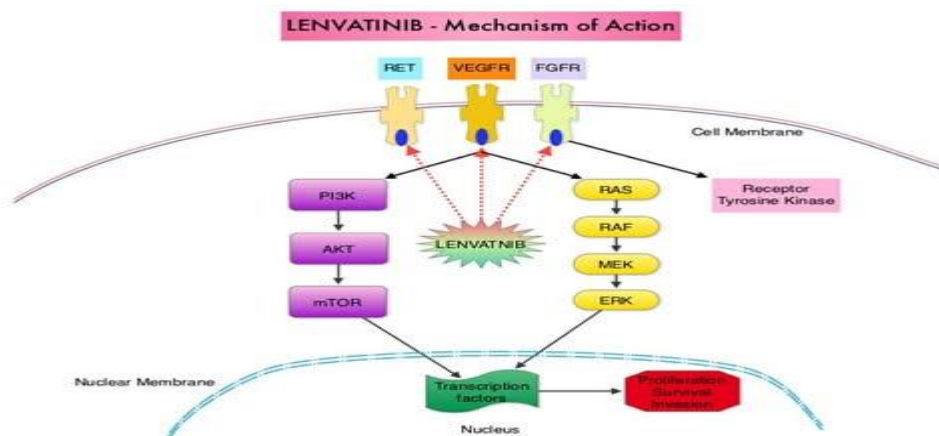


Figure 13 :Les voies de signalisation ciblées par lenvatinib

Il a démontré son efficacité dans un essai clinique de phase III portant sur 392 patients atteints de CTR avancé.

- La SSP était de 18,3 mois dans le groupe Lenvatinib contre 3,6 mois dans le groupe de placebo.

- Le taux de réponse au traitement atteignait 64,8 % avec 4 réponses complète, contre seulement 1,5 % dans le groupe témoin. Ces résultats ont conduit à l'approbation du Lenvatinib par FDA en 2015, comme deuxième thérapie ciblée après le sorafénib pour CTR avancés.
- Le lenvatinib est approuvé dans le traitement du cancer thyroïdien, à la posologie de deux gélules de 10 mg et une gélule de 4 mg par jour, administrées en une seule prise quotidienne.

Le traitement est poursuivi de manière continue, tant qu'il reste efficace et bien toléré par le patient (80).

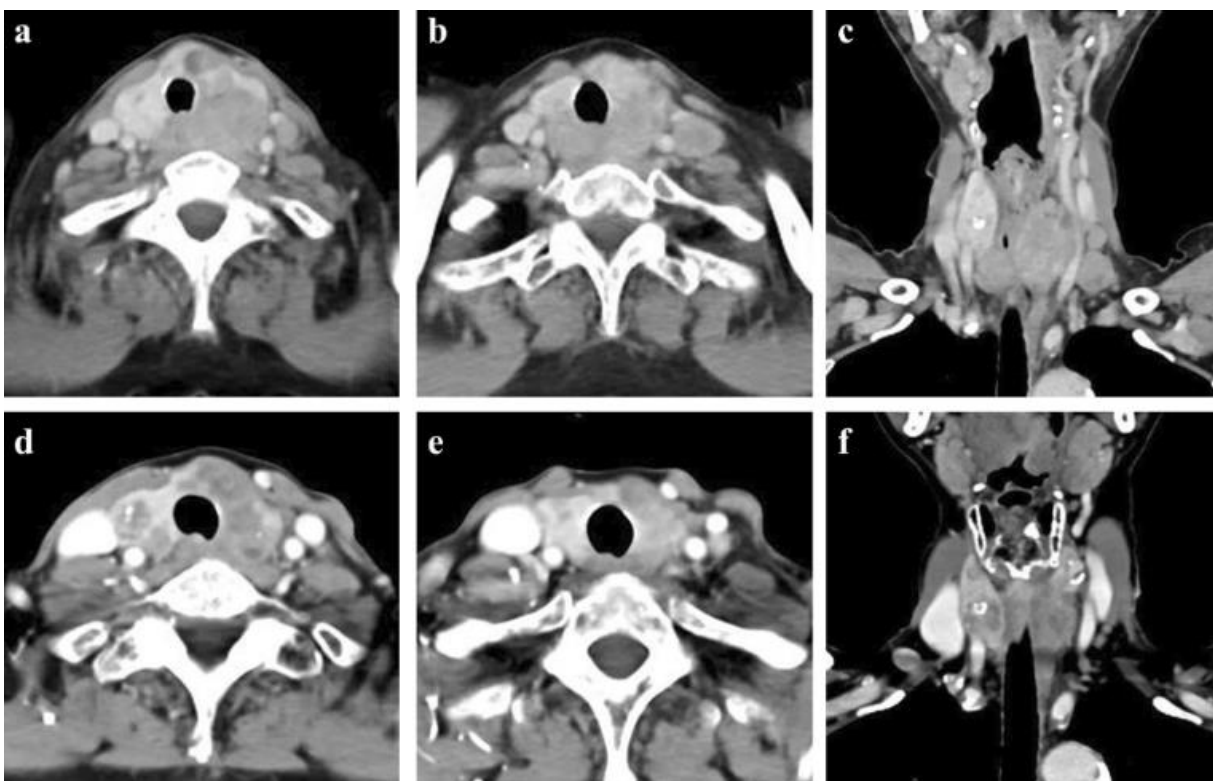


Figure 14 : Tomodensitométrie avant et après traitement par lenvatinib(81)

Tomodensitométrie avant et après traitement par lenvatinib. La tomodensitométrie a démontré la présence d'une tumeur thyroïdienne mesurant $4,3 \times 3,3$ cm et métastase ganglionnaire cervicale gauche mesurant $1,9 \times 1,6$ cm. La tumeur thyroïdienne a largement envahi la trachée et œsophage. Il n'y avait aucun signe de métastase à distance. d-f. La tumeur thyroïdienne et les métastases du ganglion lymphatique cervical gauche ont diminué à $3,3 \times 2,1$ cm et $0,8 \times 0,8$ cm, respectivement, après traitement par le

Les effets indésirables les plus fréquents comprennent (82):

- Hypertension artérielle (70 %, dont près de la moitié en grade ≥ 3),

- Diarrhée (60 %),
- Fatigue (60 %),
- Anorexie (50 %)
- Perte de poids (50 %).
- Protéinurie
- Hépatotoxicité
- Atteinte rénale

➤ **Cabozantinib (Cometriq™)(83)**

Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) administré par voie orale, ciblant plusieurs récepteurs impliqués dans la tumorigenèse et l'angiogenèse, notamment le VEGFR 1 et 2, le c-MET, RET, c-KIT, FLT3 .

Il constitue une option de traitement de deuxième intention pour les patients atteints de CTR avancé, en cas d'échec ou progression après un traitement par sorafénib ou lenvatinib.

Les résultats récents de l'essai international COSMIC-311 ont mis en évidence l'efficacité du cabozantinib chez les patients atteints de carcinome thyroïdien réfractaire (CTR), localement avancé ou métastatique. L'étude a inclus 258 patients ayant montré une progression de la maladie malgré un traitement par lenvatinib, sorafénib, ou les deux.

Les patients ont été répartis en deux groupes : 170 ont reçu du cabozantinib et 88 un placebo.

La survie sans progression (PFS) médiane sous cabozantinib était de 16,6 mois, 5,8 mois et 7,6 mois selon les antécédents de traitement (lenvatinib, sorafénib seul, ou en association), contre 3,2 mois et 1,9 mois dans le groupe placebo.

En conséquence, la FDA a approuvé le cabozantinib comme traitement de deuxième intention pour le CTR avancé.

Ce médicament est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable. Il est également recommandé en monothérapie pour les cancers thyroïdiens réfractaires à l'iode radioactif, après échec d'un traitement systémique antérieur.(84)

La dose recommandée est de 60 mg par jour, à prendre à distance des repas.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- Syndrome mains-pieds,

- Perte de poids,
- Anorexie,
- Diarrhée, nausées, vomissement
- Fatigue.
- Toux, dyspnée
- Œdème périphérique
- Anémie

❖ **Interactions phytothérapeutique et alimentaires :** Millepertuis, jus de pamplemousse(85).

➤ **Motesanib :**

Il s'agit d'un inhibiteur multikinase qui cible spécifiquement plusieurs récepteurs impliqués dans la croissance tumorale et l'angiogenèse, notamment VEGFR 1 à 3, PDGFR, RET etc-KIT.

Son efficacité a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de phase II, ouvert, portant sur 93 patients.

Les résultats ont montré une réponse partielle chez 14 % des participants, tandis que 35 % ont présenté une stabilisation de la maladie pendant une durée supérieure à 24 semaines. (86).

➤ **Vandétanib :**

Il s'agit d'un inhibiteur puissant ciblant les récepteurs VEGFR 2 et 3, l'EGFR et RET. Son efficacité a été démontrée dans un essai randomisé de phase II portant sur 145 patients atteints d'un carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique.

Les patients traités par vandétanib ont bénéficié d'une survie sans progression (SSP) significativement plus longue que ceux ayant reçu un placebo, avec une SSP médiane de 11,1 mois contre 5,9 mois.

Le vandétanib est également approuvé par la FDA pour le traitement du carcinome thyroïdien avancé.(87).

❖ Inhibiteurs sélectifs de kinases :

Il existe plusieurs catégories d'inhibiteurs sélectifs de kinases, parmi lesquelles on retrouve(88) :

➤ Inhibiteurs spécifique de RET :

Parmi les médicaments de cette classe, on retrouve notamment **selpercatinib** et **pralsetinib**, utilisés dans le traitement de certains cancers thyroïdiens, en particulier ceux présentant des altérations du gène RET.

➤ Inhibiteurs sélectifs de kinase de la voie de signalisation MAPK :

Actuellement, les inhibiteurs de BRAF les plus utilisés sont **dabrafenib** et **le vemurafenib**, tandis que **sélumétinib** et **trametinib** sont les principaux inhibiteurs de MEK. Des études ont démontré que les inhibiteurs sélectifs de la voie MAPK peuvent partiellement rétablir la captation de l'iode radioactif dans les lésions réfractaires au RAI.

➤ Inhibiteur sélectif de TRK :

Deux médicaments ont été approuvés pour le traitement des tumeurs solides présentant des fusions du gène NTRK :

- **larotrectinib**, un inhibiteur TRK hautement sélectif, ciblant les récepteurs TRKA, TRKB, TRKC, a été évalué dans des essais cliniques de phase 1 et 2 portant sur 17 types de cancers présentant une fusion du gène TRK, incluant notamment le cancer de la thyroïde .
- **L'entrectinib** est un autre inhibiteur sélectif ciblant les récepteurs TRKA, TRKB, TRKC, ainsi que les kinases ALK et ROS1 .

➤ Les inhibiteurs sélectifs de la kinase de la voie de signalisation PI3K :

Les traitements ciblant cette voie incluent **pubarlisib**, inhibiteur de PI3K, ainsi que les inhibiteurs de mTOR tels que **l'évérolimus**, **sirolimus** et **temsirolimus**.

➤ L'inhibiteur de VEGFR-2 :

- **L'apatinib** est le représentant principal de cette classe thérapeutique.
- En Algérie, l'accès aux thérapies ciblées reste limité au sorafénib , les autres ITK multicibles ou spécifiques ne sont pas encore autorisées ni utilisées en pratique clinique malgré leur efficacité prouvée à l'international.

➤ **La thérapie combinée :**

L'efficacité des thérapies combinées a été largement étudiée dans le traitement du cancer thyroïdien réfractaire à l'iode radioactif. Des combinaisons impliquant des inhibiteurs de mTOR (**sirolimus**, **temsirolimus**) avec des agents tels que **cyclophosphamide** ou **sorafénib** ont montré des taux de réponse partielle et de stabilisation tumorale prometteurs. D'autres essais ont évalué des associations comme **l'évérolimus** avec **la somatostatine**, ciblant la voie PI3K via les récepteurs SSTR.

Chez les patients porteurs d'une mutation BRAF, l'association du **dabrafénib** et du **tramétinib** a montré un taux de réponse modéré, similaire à la monothérapie par **dabrafénib**.

Toutefois, cette thérapie combinée a permis de restaurer la captation de l'iode chez les patients atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) muté BRAF.

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer d'autres associations, notamment **dabrafénib** avec divers inhibiteurs de kinases, ainsi que **lenvatinib** associé aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. (ICI)(89).

➤ **La biologie moléculaire :**

Les progrès récents dans la compréhension des altérations moléculaires associées à la tumorigénèse thyroïdienne offrent de nouvelles opportunités en termes de diagnostic, de prise en charge thérapeutique et d'évaluation pronostique des cancers thyroïdiens différenciés.(CDT)

La fréquence de ces altérations, leur rôle dans la genèse des différents types histologiques, ainsi que dans le processus de dédifférenciation tumorale, sont désormais mieux élucidés grâce aux progrès de la biologie moléculaire. (90).

Des recherches récentes ont révélé que les réarrangements et les mutations génétiques qui affectent les sites tels que TERT, RTK, RAS et BRAF causent des anomalies fonctionnelles et structurelles des protéines codées. Ces anomalies entraînent de manière aberrante l'activation des voies de signalisation (91).

Les principales voies de signalisation sont impliquées dans la tumorigénèse thyroïdienne :

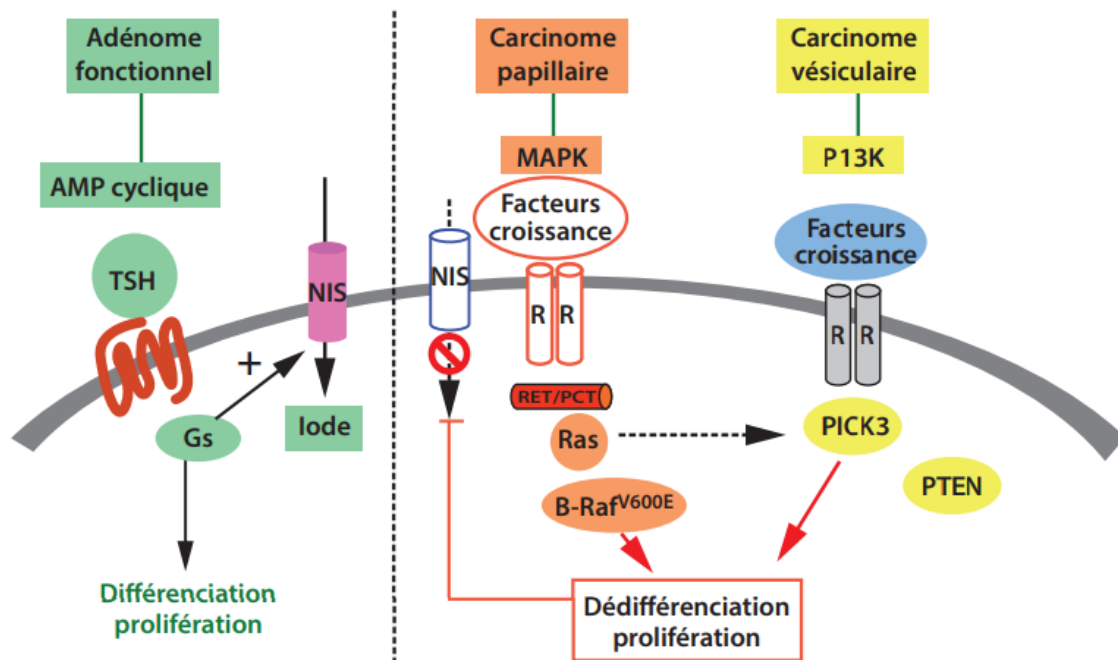


Figure 15 : Voies de signalisation et tumorigénèse thyroïdienne(92).

Dans les adénomes toxiques, la voie de l'AMP cyclique est activée par des mutations activatrices somatiques du récepteur de la TSH ou de l'oncogène Gs (de façon mutuellement exclusive).

Ces adénomes conservent la capacité de capter l'iode grâce au symporteur de l'iode et du sodium (NIS).

Concernant les cancers thyroïdiens d'origine vésiculaire, deux voies de signalisation jouent un rôle central :

- La voie des MAPK est activée principalement dans les carcinomes papillaires, en lien avec diverses altérations moléculaires exclusives telles que les réarrangements chromosomiques (ex. : RET/PTC) ou des mutations de RAS ou BRAF.

L'activation de la voie PI3K semble quant à elle plus spécifique des cancers d'origine vésiculaire, notamment les carcinomes folliculaires, avec des mutations ou des pertes de matériel chromosomique touchant PIK3CA ou PTEN(92).

Parmi les anomalies moléculaires impliquées dans la tumorigénèse(93):

1) Amplifications génétiques et gains de copies

- Fréquents dans les carcinomes anaplasiques (CTA).

- Touchent des gènes de récepteurs tyrosine kinases (EGFR, PDGFR, VEGFR, KIT, MET) et la voie PI3K/AKT (PIK3CA, AKT1/2...).
- Conduisent à une surexpression protéique et une activation anormale des voies de signalisation (PI3K/AKT, MAPK).
- Autres gènes amplifiés d'intérêt : IQGAP1, cycline D1, MUC1.

2) Mutations somatiques

- **BRAF V600E :**
 - Mutation emblématique du carcinome papillaire (PTC) (~45 % des cas).
 - Active la voie MAPK, associée à une dédifférenciation et un pronostic défavorable.
 - Classifie les CTP en sous-types BRAF vs RAS.
- **RAS (HRAS, KRAS, NRAS) :**
 - Impliqués dans CTP, CTF, CTA.
 - Activent les voies MAPK et PI3K/AKT.
- **RET :**
 - Mutation germinale dans 95–98 % des CTM familiaux, et somatique dans 25–50 % des sporadiques.
 - Mutation clé : RET M918T.
- Autres mutations :
 - Affectent PTEN, PIK3CA, AKT1, TERT, TP53, CTNNB1, NTRK, ALK.
 - Plus fréquentes dans les formes peu différenciées et anaplasiques.

3) Réarrangements chromosomiques

- Présents dans ~15 % des CT :
 - RET/PTC (10–20 % des CTP, plus fréquents après Tchernobyl).
 - TRK (NTRK1) : <5 %.
 - PAX8/PPAR γ : jusqu'à 35 % des CTF et certains adénomes.

4) Méthylation épigénétique

- CTP : tendance à l'hypo-méthylation, surtout en cas de mutation BRAF.
- CTF : d'avantage d'hyper-méthylation.
- Gènes comme TSHR et NIS peuvent être réprimés par méthylation des promoteurs.

5) ARN non codants (ARNnc)

- microARN, lncARN, circARN : impliqués dans la croissance, la prédisposition et le pronostic.
- Potentiels biomarqueurs diagnostiques ou thérapeutiques.

6) Autres événements génétiques

- **Perte d'expression de NIS :**
 - Empêche la captation de l'iode, limitant l'efficacité de la radiothérapie à l'iode.
 - Due à des altérations génétiques, épigénétiques, ou de signalisation.
- **Mutations de l'ADN mitochondrial (ex : G3842A) :**
 - Activent la voie ROS/ERK.
 - L'augmentation de l'ADNmt dans les leucocytes est liée au risque accru de PTC et FTC.

7) Signalisation tyrosine kinase

- Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) jouent un rôle central en activant des cascades (MAPK, PI3K, etc.) via phosphorylation après liaison à leur ligand.

La carcinogenèse thyroïdienne implique une interaction complexe entre **mutations somatiques, amplifications génétiques, réarrangements chromosomiques, anomalies épigénétiques, déséquilibres d'ARN non codants et altérations mitochondriales**, avec des différences marquées selon les **sous-types histologiques** (CTP, CTF, CTA, CTA).

Partie Pratique



Chapitre I : Matériel et méthodes

Les renseignements cliniques et paracliniques ont été obtenus à partir des dossiers médicaux, collectés à l'aide d'une fiche d'enquête (voir annexe). Celle-ci comprend les données administratives (sexe, âge, etc.), les données cliniques (marqueurs biologiques, antécédents, etc.), les données paracliniques (cytoponction, TDM, scintigraphie, etc.), ainsi que les informations concernant le traitement et le suivi post-opératoire.

I.1 Objectif d'étude :

- **Objectif principale :**

- la recherche des critères de de selection des patients atteints de carcinome thyroïdien métastatiques réfractaires à l'iode radioactif, suivis en 2017 au service de médecine nucléaire du CLCC de Tlemcen..

- **Objectifs secondaires :**

- Étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques évolutives du carcinome thyroïdien réfractaire.
- Évaluer la possibilité de mise sous thérapie ciblée les patients réfractaires à l'iode.

I.2 Type et période d'étude :

- Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des patients atteints de carcinome thyroïdien, durant l'année 2017 au service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen.
- Les données cliniques et paracliniques ont été récolter en période allant de juillet 2024 au juin 2025

I.3 Population étudiée :

Cette étude a été réalisée au sein du service de médecine nucléaire du CLCC de Tlemcen, où les patients atteints de carcinome thyroïdien réfractaire a été sélectionné.

I.3.1 Critères d'inclusion :

Tous les patients, dont le diagnostic de carcinome thyroïdien a été confirmé par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

I.3.2 Critères d'exclusion :

- Pathologie thyroïdienne bénignes .
- Autre type histologique de carcinome thyroïdien (CMT , anaplasique) .
- Données parfois incomplètes.

Chapitre II : Résultats

Dans cette partie, nous présentons les résultats obtenus au cours de notre étude. Ces résultats permettent d'évaluer les objectifs fixés et de vérifier les hypothèses formulées. Ils sont exposés de manière claire et structurée, accompagnés de tableaux et de figures pour en faciliter l'interprétation.

II.1 Répartition des patients atteints de CDT selon l'âge de diagnostic :

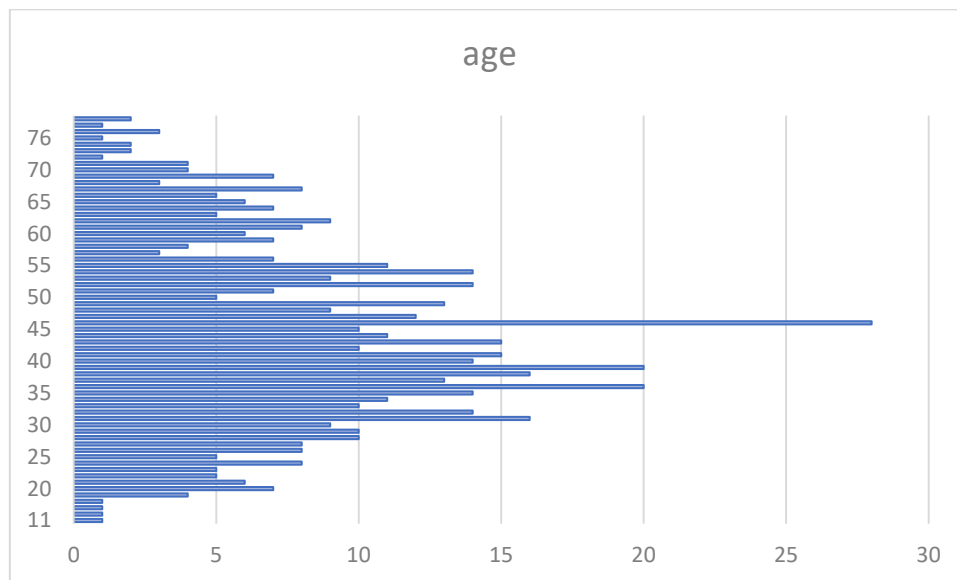


Figure 16: La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon l'âge de diagnostic.

- ❖ L'âge des patients varie de 11 à 81 ans, avec une large majorité diagnostiquée entre 25 et 55 ans.
 - Une proportion importante des cas est observée entre 30 et 50 ans avec un pic à 46 ans, représentant ainsi près de 60 % de l'ensemble de la population
 - Les patients qui dépassent les 60 ans représentent une minorité mais restent significatifs (environ 15 % cumulés).

II.2 Répartition des patients atteints de CDT selon le sexe :

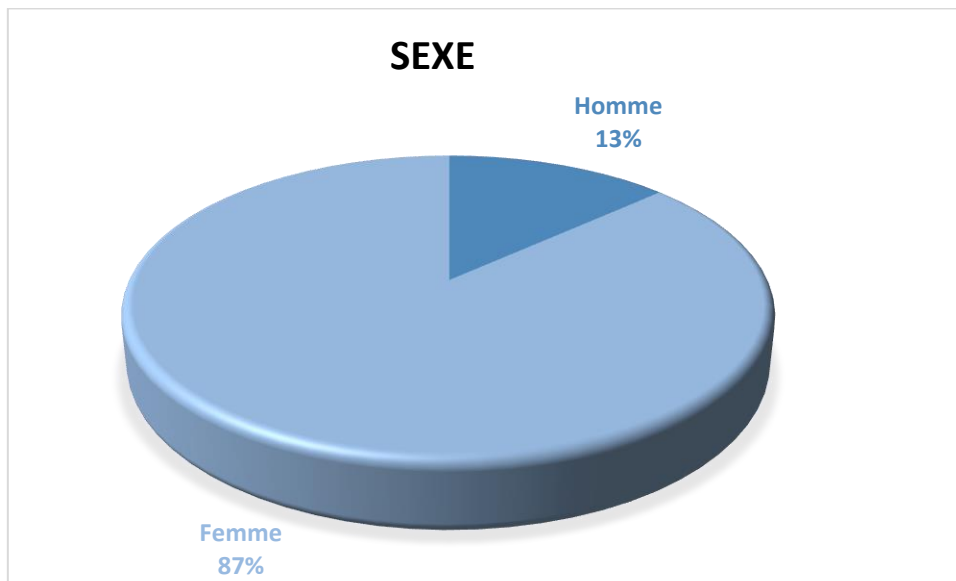


Figure 17 : Répartition selon le sexe chez les patients atteints de CDT en 2017.

- Notre étude porte sur une série de 525 patients, dont 86.7 % sont des femmes et 13.3 % sont des hommes

II.3 Répartition des patients atteints de CDT selon le lieu de résidence :

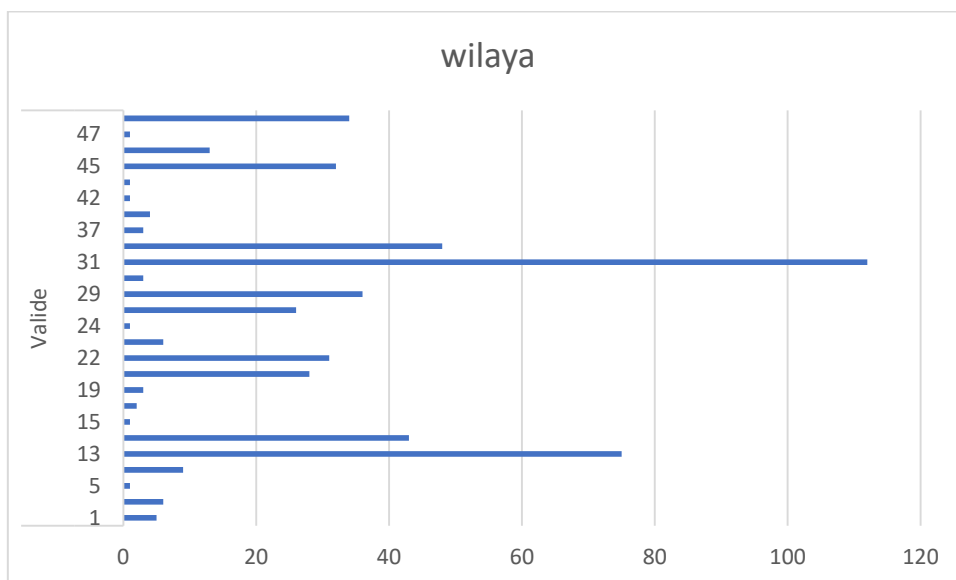


Figure 18 : La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire de CLCC Tlemcen, selon le lieu de résidence.

- Les patients de notre étude proviennent de 26 wilayas, avec une forte concentration dans certaines régions. La wilaya d'Oran (31) enregistre la fréquence la plus élevée avec 21,3 %

des cas, suivie de la wilaya de Tlemcen) avec 14,3 %, puis la wilaya 32 (elbayadh) avec 9,1 %. Ces trois wilayas totalisent à elles seules plus de 44 % de l'ensemble des patients.

II.4 Répartition des patients atteints de CDT selon le type de la chirurgie :

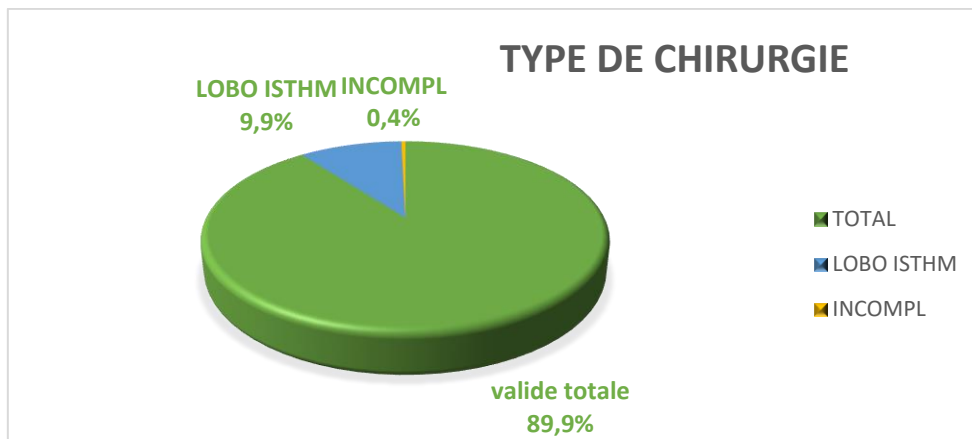


Figure 19: Le type de chirurgie chez les patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen

La grande majorité des patients de notre population ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale, avec un taux de 89.9 % .

II.5 Répartition selon curage ganglionnaire :

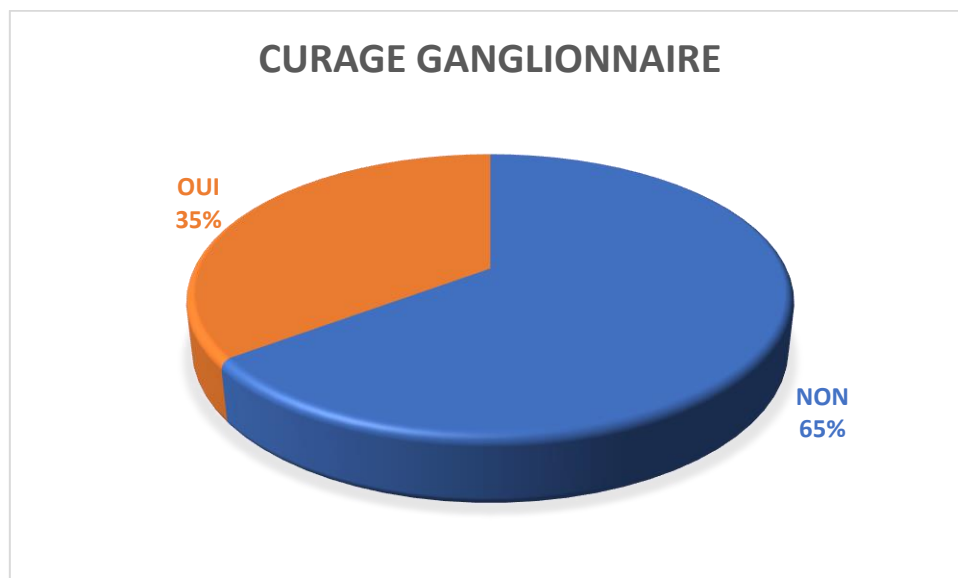


Figure 20: La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon le curage ganglionnaire

- Dans notre étude, 65% des patients, n'ont pas subi de curage ganglionnaire.

II.6 Répartition des patients atteints de CDT selon la taille de tumeur :

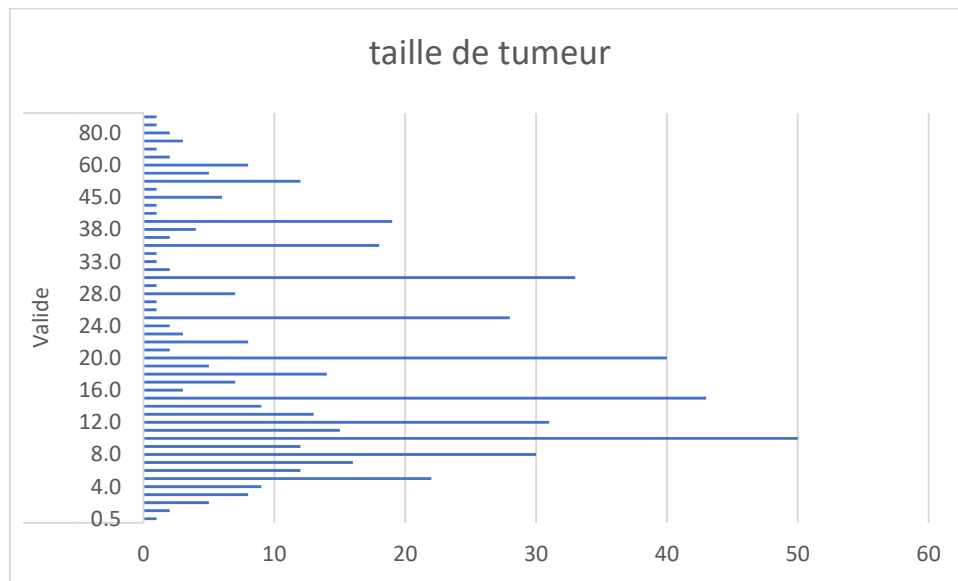


Figure 21: La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la taille de tumeur.

- Taille moyenne des tumeurs : 20,13mm et la Taille la plus fréquente : 10 mm (9,5 % des cas)
- Et environ 17 % : ≤ 10 mm sont des micro-carcinomes (T1a) avec un très bon pronostic
- 35 % : 11 à 20 mm sont classé T1b et 30 % : 21 à 40 mm \rightarrow T2
- 18 % : > 40 mm sont des formes avancées avec risque accru de métastases ou envahissement local

II.7 Répartition selon le type histologique de CDT :

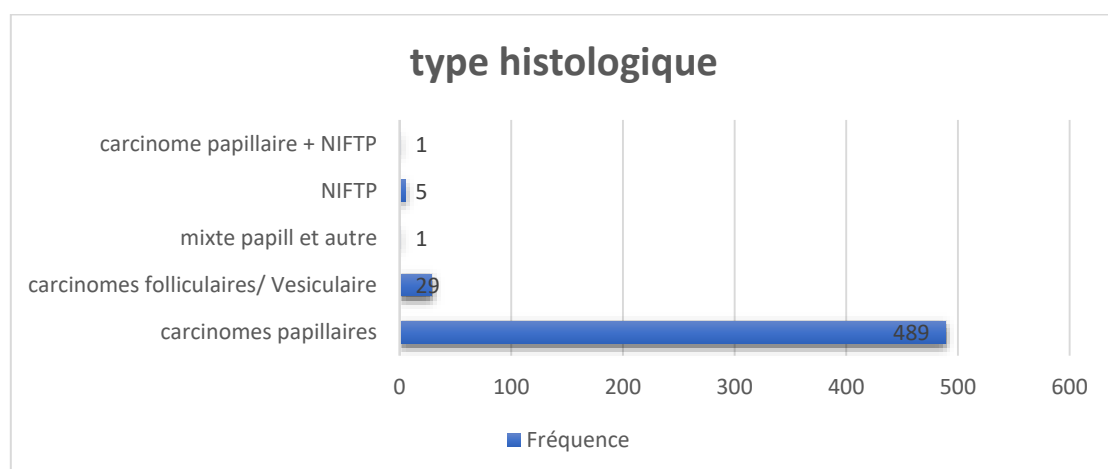


Figure 22: La répartition de type histologique chez les patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire de CLCC Tlemcen.

- Les données recueillies sur 525 cas de carcinome thyroïdien montrent une forte prédominance du carcinome papillaire, représentant 93,1 % des cas.
- Les carcinomes folliculaires/vésiculaires (5,5 %) arrivent en deuxième position
- Les cas de NIFTP (1 %) ainsi que les formes mixtes ou associées (papillaire + NIFTP) sont très rares dans cette série..

II.8 Répartition des patients atteints de CDT selon la classe T :

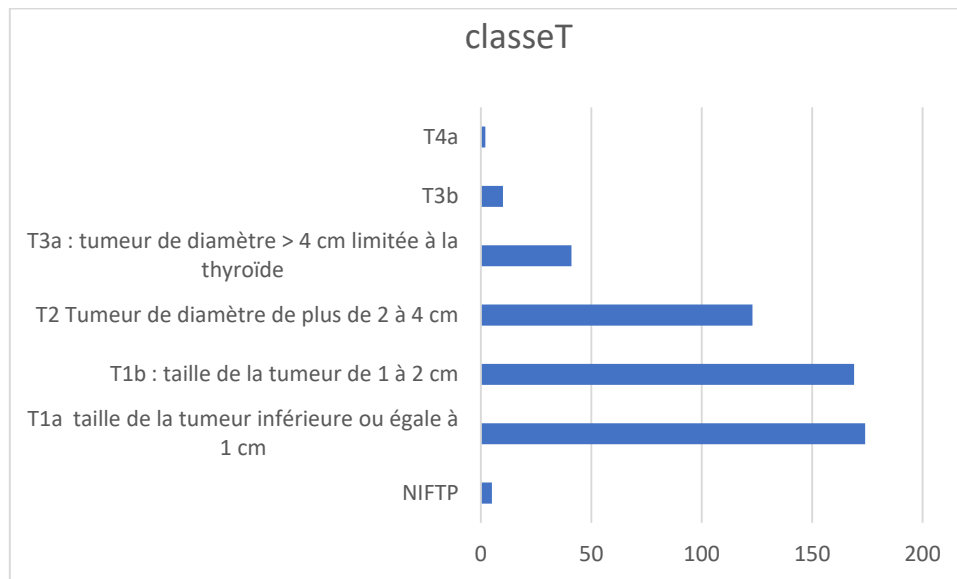


Figure 23: La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la classe T

- La majorité des tumeurs sont de petite taille :
 - T1a (≤ 1 cm) : 33,2 %
 - T1b (1 à 2 cm) : 32,3 %
 - T2 (2 à 4 cm) : 23,5 %
- Les formes localement avancées (T3a, T3b, T4a) restent rares (environ 10 % cumulés).
- 1 % sont des NIFTP, confirmant leur faible agressivité.

II.9 Répartition des patients atteints de CDTselon la classe N :

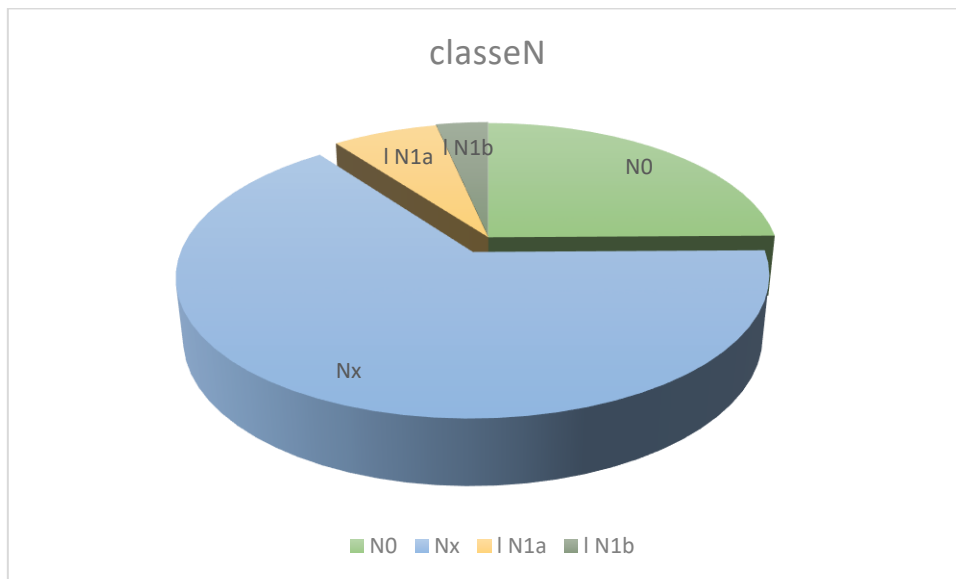


Figure 24:La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la classe N

- Dans notre étude 64,9 % des patients sont classés Nx, indiquant que le statut ganglionnaire n'a pas été évalué. 24,8 % ne présentent pas d'envahissement ganglionnaire (N0). 6,9 % présentent un envahissement ganglionnaire central (N1a). 3,4 % ont un envahissement latéral (N1b)

II.10 Répartition des patients atteints de CDTselon la classe M :

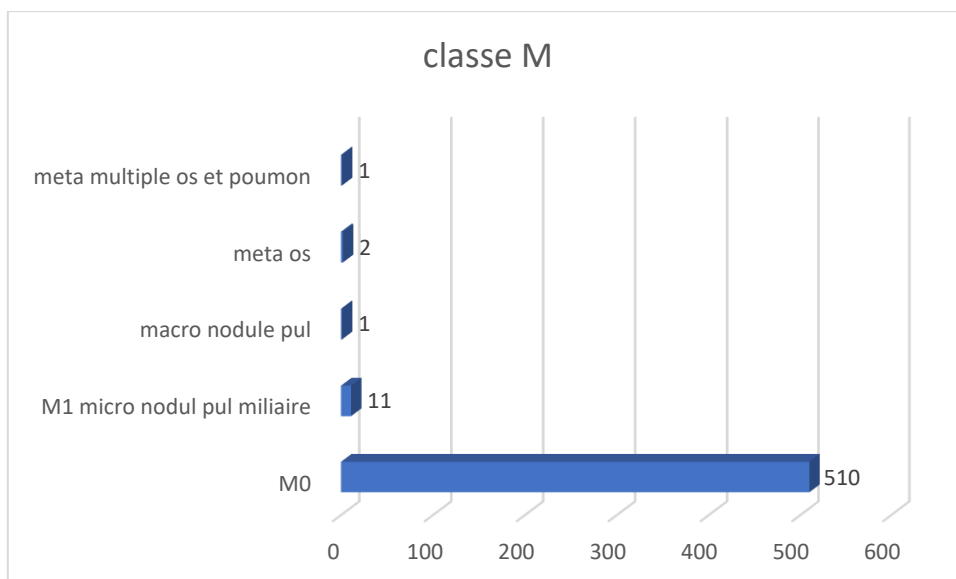


Figure 25:La répartition des patients atteints d'un carcinome thyroïdien en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la classe M

❖ Classification détaillée (Class M) révèle que :

- 97,1 % sont M0 (absence de métastases),
- 2,1 % présentent des micronodules pulmonaires miliaires (M1),
- 0,4 % des cas ont des métastases osseuses (0,4 %) ou des métastases multiples osseuses et pulmonaires (0,2 %)

II.11 Répartition selon la TG :

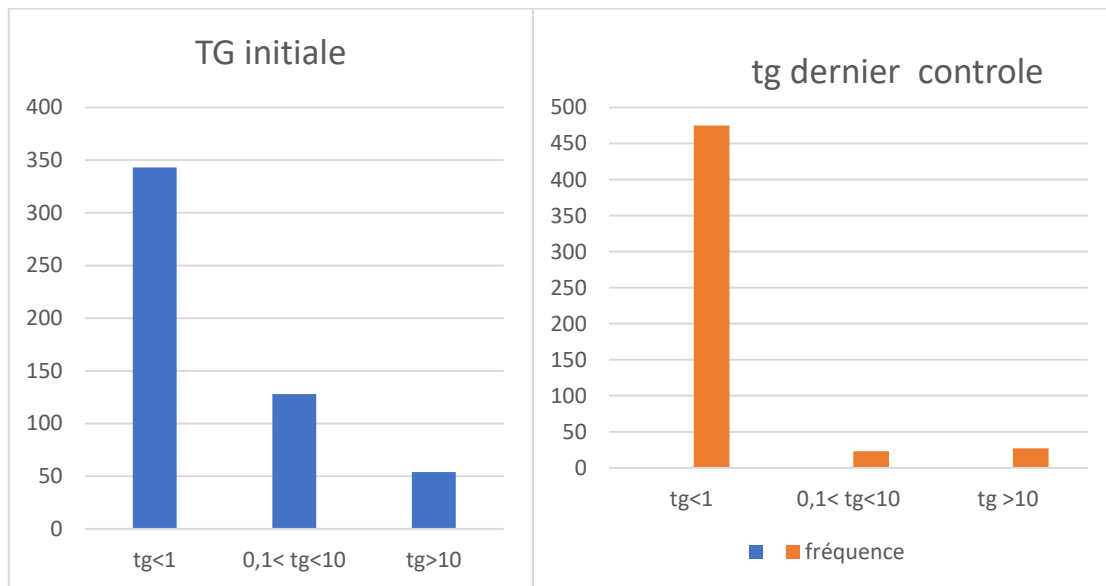


Figure 26: La répartition des patients atteints d'un CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la TG

- On observe une augmentation marquée des patients avec Tg < 1 ng/mL entre le bilan initial (65,3 %) et le dernier contrôle (90,5 %), cette évolution traduit une réponse biochimique favorable au traitement. Les taux intermédiaires des patients avec Tg intermédiaire (0,1–10 ng/mL) sont passés de 24,4 % à seulement 4,4 %, et ceux avec Tg ≥ 10 ng/mL ont été réduits de moitié (de 10,3 % à 5,1 %).

II.12 Répartition des patients atteints de CDT selon l'activité d'irathérapie :

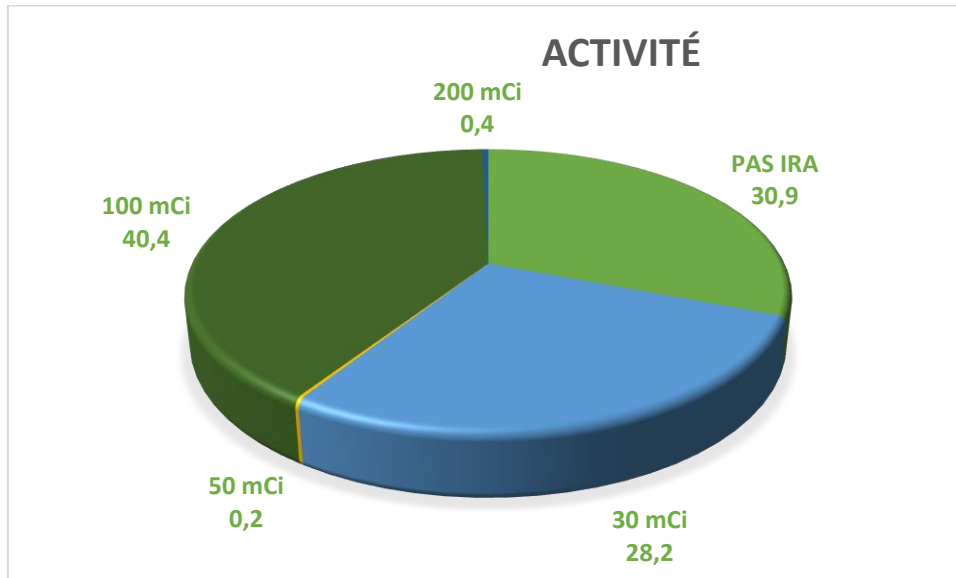


Figure 27: La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon l'activité d'irathérapie .

- La majorité des patients ont reçu 100 mCi (40,4 %), suivi de 30 mCi (28,2 %), indiquant une stratégie personnalisée selon le risque.
- 30,9 % n'ont pas été traités à l'iode radioactif, probablement en raison d'un faible risque ou d'un NIFTP.
- Très peu de patients ont reçu des activités élevées (200 mCi : 0,4 %).

II.13 Répartition des patients atteints de CDT selon le nombre d'IRA-thérapie :

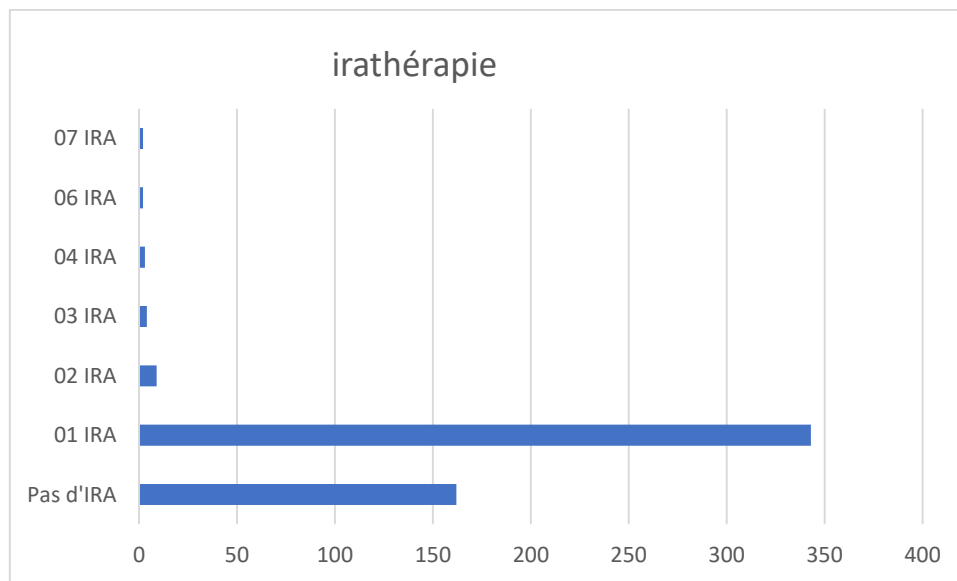


Figure 28: La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon le nombre d'ira-thérapie .

- La majorité des patients (65,3 %) ont reçu une seule cure d'iode radioactif. 30,9 % n'ont pas reçu d'IRA-thérapie. Un nombre restreint de patients a reçu plusieurs cures :
 - 2 cures : 1,7 %
 - 3 à 4 cures : 1,4 %
 - 6 à 7 cures : 0,8 %

II.14 Répartition des patients atteints de CDT selon le balayage corps entier WBS :

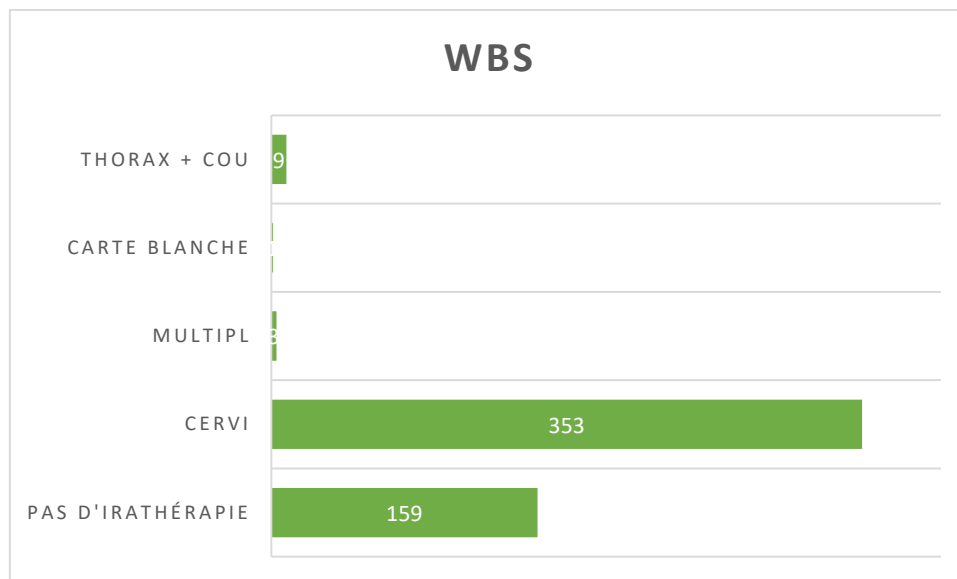


Figure 29: La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon le WBS .

- Dans la scintigraphie post op on note que 67,2 % des patients présentent une fixation cervicale uniquement, ce qui est le résultat attendu en post-IRA, 1,7 % montrent une fixation au niveau du cou et du thorax, et 0,6 % des fixations multiples, témoignant de formes potentiellement avancées. 30 % n'ont pas bénéficié d'IRA-thérapie, donc sans WBS.

II.15 Répartition des patients atteints de CDT selon la réponse après traitement par l'iode 131 :

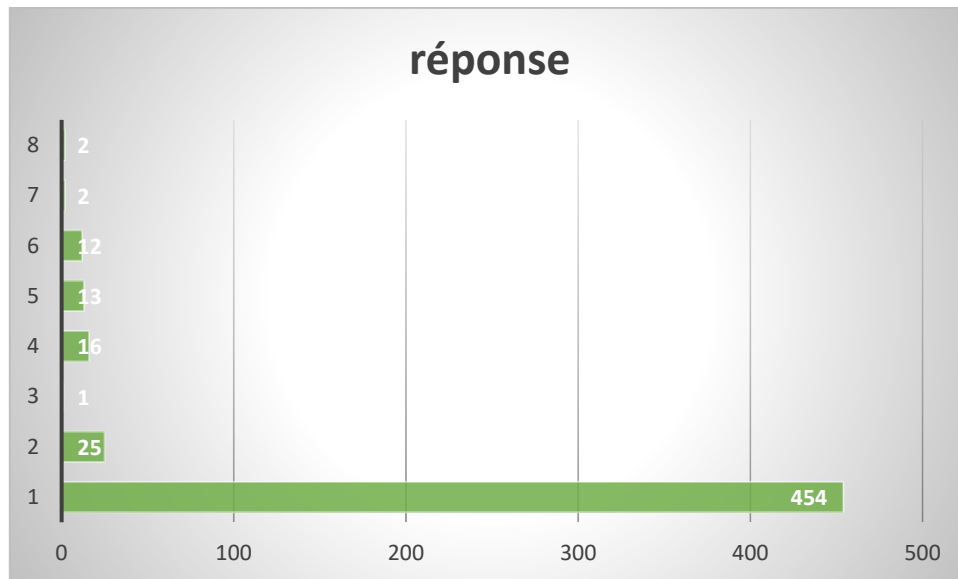


Figure 30: La répartition des patients atteints de CDT en 2017 suivi au niveau du service de médecine nucléaire CLCC Tlemcen selon la réponse après traitement par irradiation

- On note 86,5 % présentent une réponse complète, ce qui reflète un excellent pronostic.
- 4,8 % montrent une réponse biologique incomplète, et 3 % une réponse incomplète à la fois morphologique et biologique.
- 2,5 % présentent une progression de la maladie, et 2,3 % sont perdus de vue.

II.16 Analyse de la réfractarité à l'iode radioactif chez les patients atteints de carcinome différencié de la thyroïde : à propos de trois cas clinique suivi sur huit ans :

- A travers ce travail, nous présentons et analysons l'évolution de 15 patients, suivi depuis 2017 pour un carcinome papillaire de la thyroïde métastatique. Parmi ces patients métastatiques 3 patients sont considérés comme réfractaire à l'iode radioactif

Critères	Patient 1 T.D	Patient 2 B.M	Patient 3 R.L
Age	69 ans	73 ans	72 ans
Sexe	homme	homme	homme
Nombre de cure d'I131	7	5	7
Activité cumulée	733.7mCi	600.7mCi	1042 mCi
TSH la plus élevée	100 μ UI/ml	86.37 μ UI/ml	95.18 μ UI/ml
Thyroglobuline max	1412ng/ml	7585ng/ml	311ng/ml
Captation initiale cervicale	Oui (puis absente)	Oui (puis disparue)	Oui (puis disparue)
Persistance de foyers métastatiques	Oui (pulmonaires, médiastinaux)	Oui (pulmonaires, médiastinaux, hépatiques)	Oui (pulmonaire, ADP médiastinaux-hiliaires, lésions nodulaire pré-laryngée)
Fixation hétérogène (certaines lésions captent, d'autres non)	oui	oui	oui
Progression malgré l'iode	oui	oui	oui
Autres localisations suspectes	Suspicion osseuse	Crâne, foie, adénopathies multiples	
Chimiothérapie ou traitement ciblé	Candidat de la thérapie ciblée	Encours de chimiothérapie palliative, candidat de la thérapie ciblée	En cours de la thérapie ciblée (16 mois sous sorafenib)

Tableau 6 : cas cliniques

❖ Critères de réfractarité à l'iode retrouvés chez les trois patients :

Critères ATA	Patient 1	Patient 2	Patient3
Absence de captation dans au moins une lésion connue	Oui	Oui	Oui
Progression des lésions malgré captation	Oui	Oui	Oui
Hétérogénéité de captation (certaines lésions fixent, d'autres non)	Oui	Oui	Oui
Disparition secondaire de la captation après cure(s)	Oui	Oui	Oui
Augmentation de la thyroglobuline malgré I ¹³¹	Oui	Oui (très marqué)	Oui

Tableau 7 critères de réfractarité selon l'ATA

- ✓ Les trois patients remplissent les critères définis par l'ATA pour un carcinome thyroïdien différencié réfractaire à l'iode.

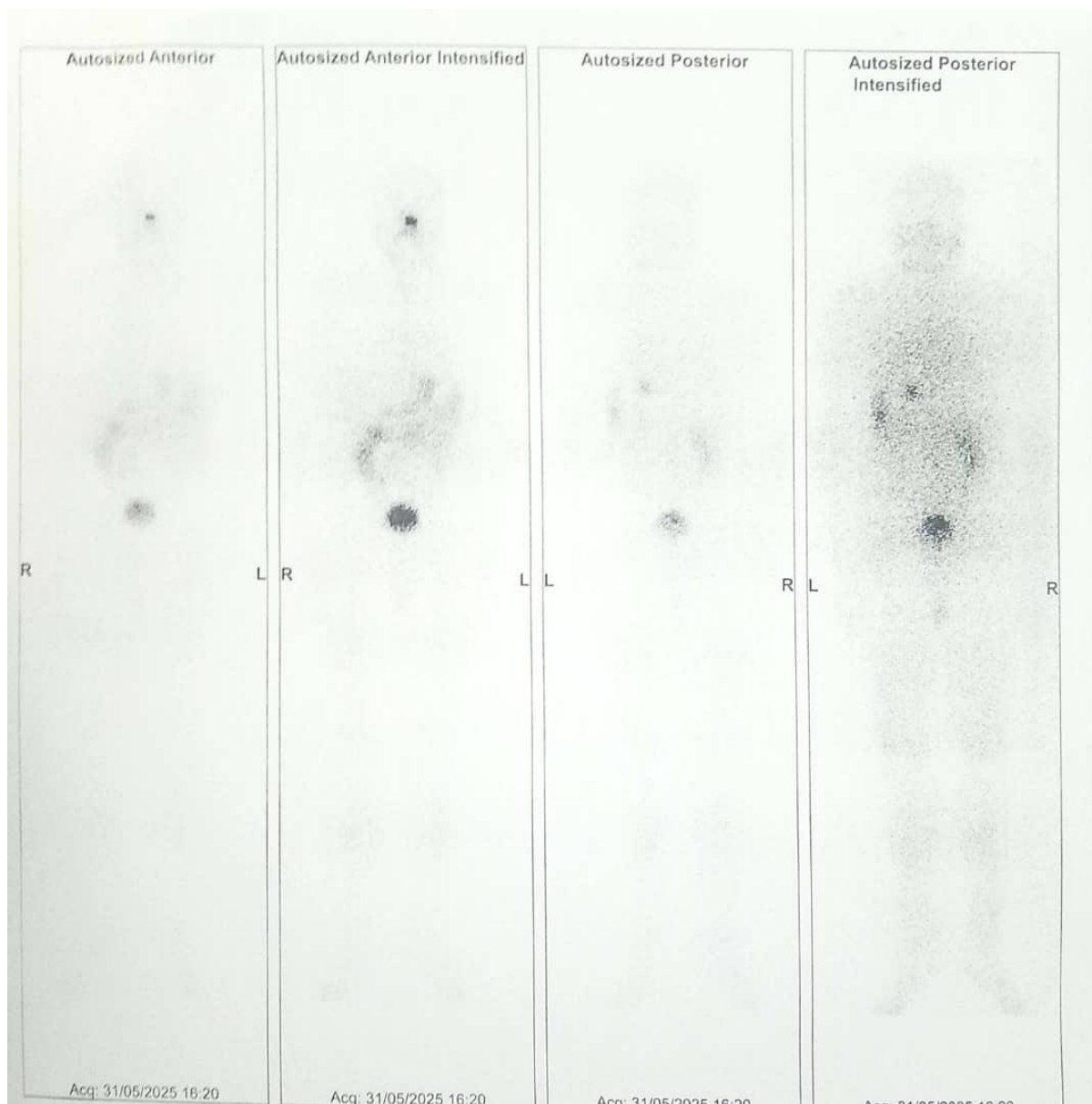


Figure 31 : balayage de corps entiers post IRA-thérapie d'un patient atteint de CDT métastatique montrant une cartographie blanche

II.17 Introduction de la thérapie ciblée : cas du patient traité par sorafénib

Parmi les trois cas cliniques étudiés, un patient (R. L) a bénéficié de l'introduction d'un traitement systémique par thérapie ciblée. En effet Le sorafénib est administré chez ce patient à la posologie standard de 800 mg/2*jour ,depuis maintenant 16 mois. Ce traitement s'intègre dans les recommandations internationales (ATA 2015, ESMO) qui réservent les thérapies ciblées aux patients présentant une maladie réfractaire à l'iode 131 avec des métastases évolutives non accessibles à une autre approche thérapeutique.

Sur le plan de la tolérance, le patient a présenté un effet indésirable mineur : un rash cutané discret, rapidement maîtrisé par l'application de vaseline, sans nécessité de réduction de dose ni d'interruption thérapeutique. Cette bonne tolérance témoigne de la faisabilité du traitement dans un contexte palliatif, à condition d'une surveillance régulière et d'un accompagnement dermatologique précoce.

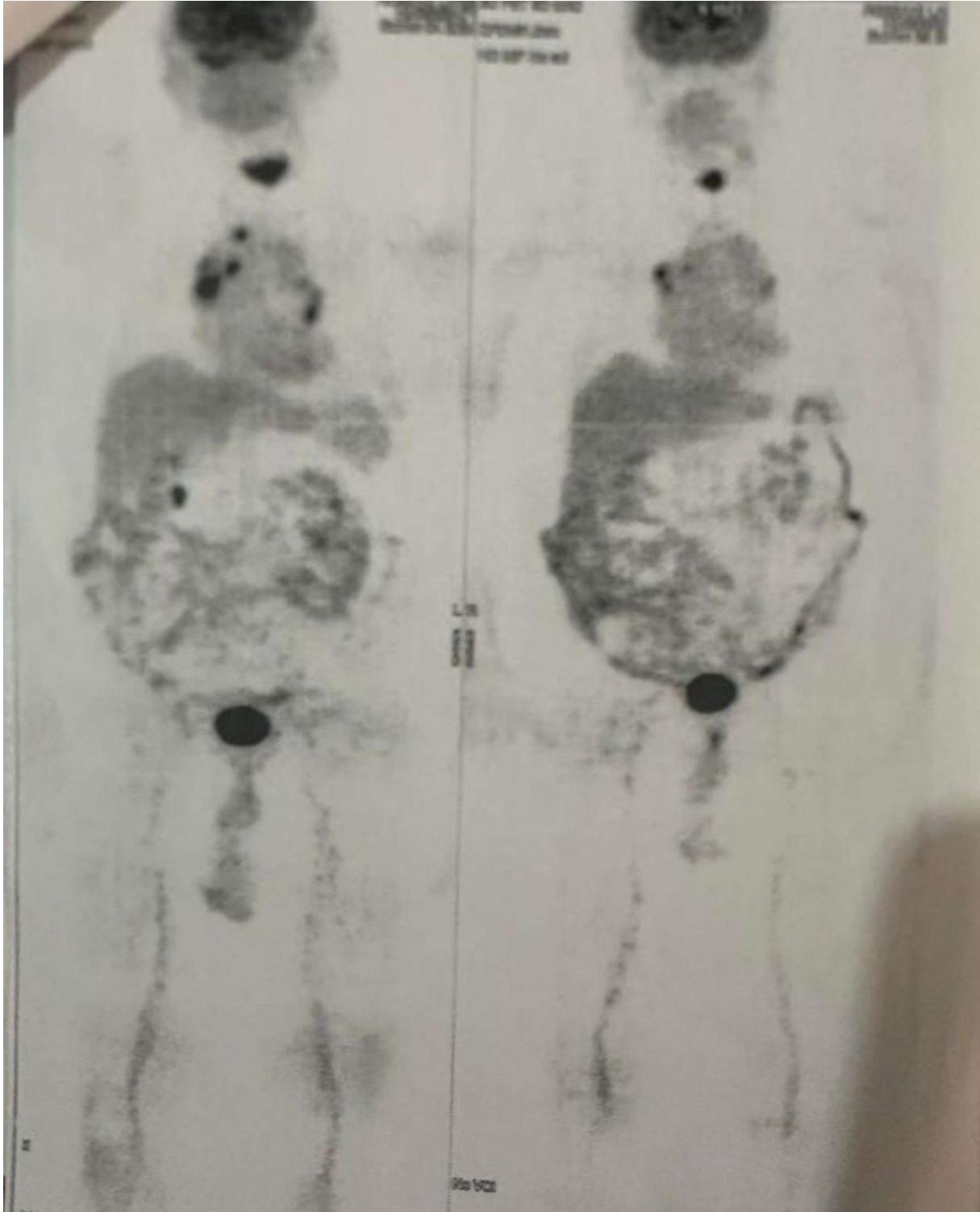


Figure 32 : TEP FDG de patient R. L

- Présence de lésions fixantes dans les régions thoraciques et pelviennes
- Les zones noires suggèrent des zones hypermétaboliques ou fixantes (probablement des lésions secondaires).
- Le haut de l'image montre une forte captation dans la région cervicale et médiastinale, compatible avec un envahissement ganglionnaire.
- La disposition semble compatible avec une atteinte multifocale métastatique, potentiellement osseuse ou ganglionnaire.
- la persistance de lésions fixantes et évolutives sur les autres imageries fonctionnelles confirme le caractère actif et progressif de la maladie.

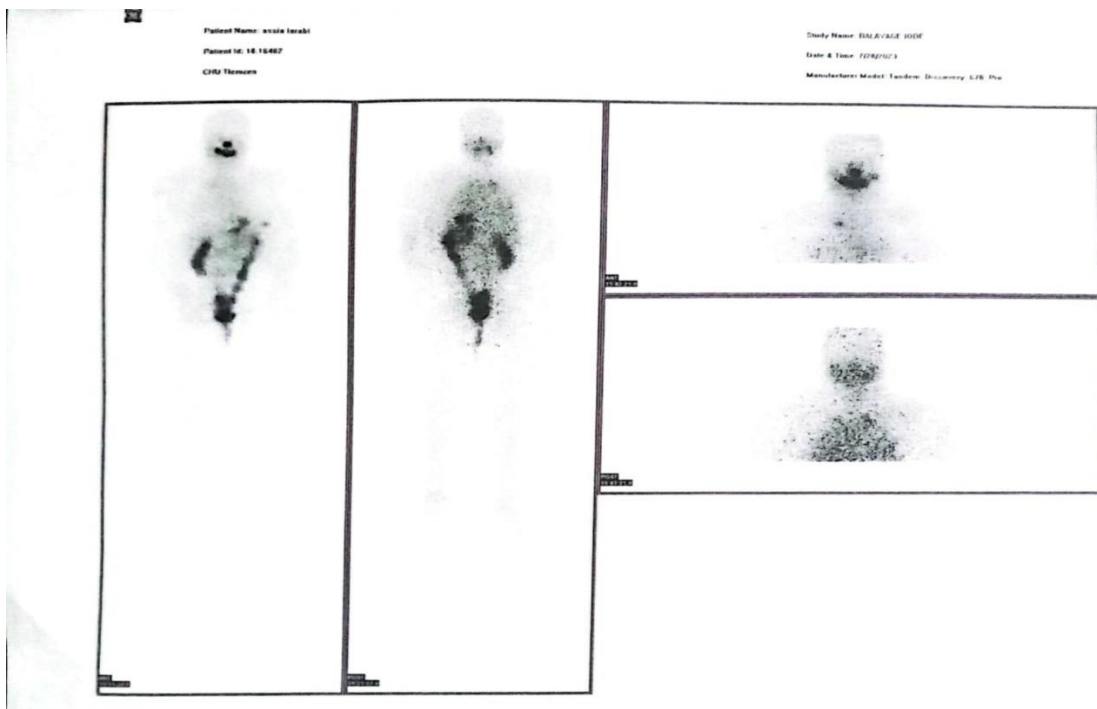


Figure 33 : balayage de corps entiers post IRA-thérapie d'un patient atteint de CDT métastatique montrant une cartographie blanche

- On observe une **absence ou très faible captation de l'iode** au niveau de plusieurs zones suspectes, notamment :
 - Région cervicale (ganglions)
 - Région médiastinale ou pulmonaire
 - Zones abdomino-pelviennes
 - Cette image justifie le le recours à la **thérapie ciblée** (comme le sorafénib).

Paramètres étudiés :

- La répartition selon la wilaya résidence.
- La répartition selon sexe .
- La répartition selon l'âge du diagnostic.
- Le type de traitement chirurgical.
- Le curage ganglionnaire.
- La classification TNM.
- Le type histologique du carcinome.
- Réalisation de d'IRAthérapie .
- L'activité d'IRAthérapie.
- La réponse au traitement
- Evolution.

Chapitre III : Discussion

- ❖ L'incidence du cancer thyroïdien a connu une augmentation significative au cours des vingt dernières années. Entre 1975 et 2013, une hausse de 211 % a été enregistrée(94). Cette tendance a été observée à l'échelle mondiale, bien que certains pays, tels que la Norvège et l'Espagne, fassent exception en présentant une légère diminution des cas rapportés (95).
- ❖ En 2020, on estime que 586 000 nouveaux cas de cancer thyroïdien ont été diagnostiqués dans le monde, plaçant cette pathologie au dixième rang des cancers les plus fréquents à l'échelle mondiale , Son incidence est en constante augmentation, et aux États-Unis, il représente déjà la cinquième forme de cancer la plus fréquente (96). Selon les projections, il pourrait devenir, d'ici 2030, le quatrième cancer le plus diagnostiqué, dépassant même le cancer colorectal(97).
- ❖ L'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens est en grande partie liée à la détection accrue des micro-cancers, définis comme des tumeurs de moins de 10 mm. Ces lésions sont souvent identifiées de manière fortuite, soit au cours d'un dépistage échographique, soit à l'issue de l'analyse histologique des pièces de thyroïdectomie(99). Selon la littérature, 20 à 40 % des femmes de plus de 50 ans présentent au moins un nodule thyroïdien détecté à l'échographie(100) .
- ❖ Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur l'analyse des données des cas de cancer de la thyroïde diagnostiqués et pris en charge en 2017 au sein du service de médecine nucléaire du CLCC de Tlemcen. Ces données ont été recueillies à partir du dépouillement des dossiers médicaux, ainsi que des comptes rendus des examens cytologiques et histologiques des pièces opératoires.
- ❖ Notre étude a été menée entre juillet 2024 et juin 2025 Elle a porté sur l'analyse des données de 525 patients chez qui un carcinome thyroïdien différencié a été diagnostiqué au cours de l'année 2017. L'âge moyen de la population étudiée était de 43 ans, avec une plage d'âge allant de 11 à 81 ans. Cette large distribution témoigne de la diversité des profils concernés par cette pathologie, bien qu'une augmentation de l'incidence soit généralement observée avec l'avancée en âge.
- ❖ Dans notre population d'étude, la majorité des patients atteints de cancer thyroïdien sont de sexe féminin, représentant 86,7 % des cas, contre seulement 13,3 % de patients de sexe masculin. Cette prédominance féminine est bien documentée dans la littérature, le cancer de la thyroïde étant de 2 à 4 fois plus fréquent chez les femmes.
- ❖ Cependant, il est important de souligner que, bien que moins fréquent chez l'homme, le cancer thyroïdien présente chez lui un comportement clinique plus agressif, faisant du

sexe masculin un facteur de mauvais pronostic reconnu. Plusieurs études ont montré une association entre le genre masculin et une augmentation du risque de récurrence, de métastases à distance, et de mortalité spécifique au cancer thyroïdien (98)

- ❖ Les patients de cette étude sont majoritairement issus de l'Ouest algérien, avec une forte représentation des wilayas d'Oran (21.3%), Tlemcen (14.3%) et el-bayedh (9.1 %). Cette concentration géographique s'explique par le rôle central du CLCC de Tlemcen,
- ❖ L'analyse des données révèle que la thyroïdectomie totale constitue le traitement de référence, ayant été réalisée chez 98,64 % des patients. Ce choix thérapeutique s'aligne sur les recommandations actuelles dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes suspectes ou malignes, où l'exérèse complète de la glande est privilégiée afin de réduire le risque de récurrence et de faciliter le suivi biologique, notamment par le dosage de la thyroglobuline.
- ❖ Par ailleurs, un curage ganglionnaire n'a été pratiqué que chez 23 patients (4,38 %). Cette faible proportion pourrait s'expliquer par l'absence de signes cliniques ou échographiques d'envahissement ganglionnaire dans la majorité des cas, ou par l'adoption d'une approche thérapeutique initiale prudente. Enfin, le nombre limité de récurrences ayant nécessité un curage secondaire (1 seul cas) témoigne probablement de l'efficacité globale de la stratégie chirurgicale initiale.
- ❖ Les cancers thyroïdiens issus des cellules folliculaires présentent un large spectre de comportements biologiques, allant des formes indolentes comme les micro-carcinomes papillaires (micro-CP), fréquents chez les sujets âgés, jusqu'aux formes hautement agressives .
- ❖ À stade équivalent, le pronostic des carcinomes papillaires (CP) et vésiculaires (CV) est généralement similaire. Les formes encapsulées non invasives, tant du CV que du CP, sont associées au meilleur pronostic, alors que certaines variantes du CP notamment à cellules hautes, en clou de tapissier, cylindriques ou sclérotiques diffuses sont plus agressives(101).
- ❖ Le carcinome papillaire est le type histologique le plus fréquent, représentant 93.1 % des cas dans notre série, Il est globalement de bon pronostic, sauf dans ses sous-types agressifs précités. Le carcinome vésiculaire (CV), observé chez 5.5 % de nos patients, se situe en deuxième position en termes de fréquence et de pronostic, juste après le CP. Son évolution clinique dépend principalement de l'invasion vasculaire et capsulaire, ainsi que de l'extension loco-régionale ou à distance.

- ❖ La taille moyenne des tumeurs observées dans notre population est d'environ 15,4 mm, ce qui correspond globalement à des tumeurs de petite taille, souvent détectées à un stade précoce.
 - ✓ La majorité des tumeurs se situent dans l'intervalle :
 - 1–2 cm (T1b) avec 32,3 % des cas,
 - suivies de très petites tumeurs ≤ 1 cm (T1a) représentant 33,2 %,
 - et des tumeurs de taille modérée, entre 2 et 4 cm (T2) observées dans 23,5 % des cas.
 - ✓ La proportion cumulée des tumeurs de petite taille (≤ 4 cm) atteint près de 89 %, ce qui confirme un diagnostic précoce dans la majorité des cas. Les grosses tumeurs > 4 cm (T3a, T3b, T4a) sont rares, représentant 10,1 % des cas.
- ❖ La classification TNM confirme cette prédominance des formes localisées :
 - T1a : 33,2 %
 - T1b : 32,3 %
 - T2 : 23,5 %
 - ✓ Les formes avancées localement :
 - T3a (tumeurs > 4 cm limitées à la thyroïde) : 7,8 %
 - T3b (extension aux tissus péri-thyroïdiens avec ou sans envahissement ganglionnaire) : 1,9 %
 - T4a (extension vers les structures adjacentes comme la trachée ou les muscles pré-laryngés) : 0,4 %

Enfin, les formes NIFTP, représentant 1 % des cas, confirment la présence de tumeurs à potentiel malin très faible, dont le comportement clinique est indolent, ne nécessitant souvent pas d'IRA ni de traitement agressif.

- ❖ La majorité des patients (64,9 %) ont été classés Nx, traduisant une absence d'évaluation ganglionnaire, ce qui constitue une limite importante pour l'évaluation du risque évolutif et la planification du traitement. Cette lacune souligne la nécessité de renforcer les pratiques d'exploration ganglionnaire, notamment par échographie cervicale ciblée ou curage exploratoire.
- ❖ Concernant le statut métastatique, la grande majorité (97,1 %) est classée M0, confirmant une maladie localisée au moment du diagnostic. Les cas de métastases pulmonaires miliaries ou osseuses sont rares mais doivent alerter sur une forme plus agressive nécessitant un traitement intensifié.

- ❖ La thyroglobuline (Tg) est un marqueur de surveillance après chirurgie. Une Tg < 1 ng/mL sous TSH supprimée ou stimulée est généralement associée à un excellent pronostic, tandis qu'une Tg élevée, surtout ≥ 10 ng/mL, évoque une maladie résiduelle, récidivante ou métastatique
- ❖ Dans cette série, la proportion de patients en rémission biologique est nettement supérieure à 85 %, ce qui est conforme aux grandes séries internationales qui rapportent entre 80–90 % de rémission complète à 5 ans (104). La réponse est particulièrement favorable chez les patients à faible risque ATA, et les formes papillaires T1-T2 N0/Nx M0 (105)
- ❖ La persistance d'une Tg ≥ 10 ng/mL dans 5 % des cas rappelle qu'un suivi prolongé est essentiel, notamment chez les patients ayant des facteurs de risque initiaux (envahissement ganglionnaire, tumeurs localement avancées, Tg post-op élevée)
- ❖ Dans notre série, 65,3 % des patients ont bénéficié d'une seule cure d'IRA, ce qui témoigne d'une stratégie thérapeutique en cohérence avec les recommandations internationales actuelles. En effet, plusieurs études multicentriques, notamment les essais HiLo (UK) et ESTIMABL1 & 2 (France), ont démontré que l'administration d'une dose unique, même faible (30 à 100 mCi), est suffisante chez la majorité des patients classés à faible ou intermédiaire risque, avec des taux de succès de l'ablation supérieurs à 85 % (102).
- ❖ Par ailleurs, 30,9 % des patients de notre cohorte n'ont pas reçu d'IRAtérapie, ce qui reflète l'évolution des pratiques vers une désescalade thérapeutique dans les formes à très faible risque (ex. microcarcinomes unifocaux, absence d'envahissement ganglionnaire), conformément aux recommandations de l'ATA (American Thyroid Association) qui suggèrent de ne pas systématiquement recourir à l'IRA dans ces cas.
- ❖ Le nombre de patients ayant reçu plusieurs cures d'iode radioactif reste marginal :
 - 1,7 % ont reçu 2 cures,
 - 1,4 % ont reçu 3 à 4 cures,
 - 0,8 % ont reçu entre 6 et 7 cures.
- ❖ Ces données concordent avec la littérature, où la répétition des cures est réservée à des cas particuliers, notamment les formes réfractaires(103), récidivantes ou présentant des métastases persistantes (poumons, os), comme le mentionnent les lignes directrices de l'ATA 2015 ou les études de Tuttle et al(2). Ainsi, la faible fréquence de cures répétées dans notre série confirme une prise en charge initiale efficace, avec un bon taux de

réponse, évitant le recours excessif à l'iode radioactif et limitant les risques de toxicité cumulée(31).

- ❖ Concernant l'évolution globale des patients atteints de CDT , les résultats observés à moyen terme sont globalement satisfaisants, avec 83,7 % des patients en rémission complète, ce qui reflète l'efficacité du parcours thérapeutique standard (chirurgie totale, IRAtérapie adaptée au risque, et suivi rigoureux). Toutefois, 5,5 % des patients présentaient une réponse incomplète, et 2,1 % ont montré une progression tumorale locale ou métastatique, soulignant l'existence d'un sous-groupe à risque élevé nécessitant une vigilance accrue, une reclassification dynamique et, potentiellement, des stratégies thérapeutiques intensifiées.
- ❖ À travers l'analyse des trois cas cliniques, nous avons mis en évidence les critères de réfractarité définis par les recommandations internationales (ATA) : perte de captation, hétérogénéité de fixation, progression malgré les traitements, et élévation persistante de la thyroglobuline. Ces critères sont essentiels pour identifier les patients à haut risque nécessitant des alternatives thérapeutiques.
- ❖ La surveillance métabolique (TEMP/TDM), l'évaluation biologique (TSH et Tg) et les examens morphologiques (TDM, IRM, scintigraphies osseuses) sont complémentaires et indispensables à la décision thérapeutique. Ce diagnostic, lourd de conséquences, impose une prise en charge multidisciplinaire, orientée vers des traitements ciblés.
- ❖ Dans notre série, un seul patient a bénéficié d'un traitement par thérapie ciblée (sorafénib), ce qui reflète l'utilisation encore limitée de ces molécules dans la prise en charge des carcinomes thyroïdiens différenciés (CTD). Cette faible fréquence est conforme aux recommandations internationales (ATA 2015, ESMO 2019)(104)mais on a noté l'absence d'évaluation des mutation des patient métastatique et un retard aurecours à la thérapie ciblée . Cela illustre la nécessité d'une sélection rigoureuse des patients, car ces traitements sontcoûteux, longs et parfois mal tolérés. Ce constat renforce l'idée que les thérapies cibléesdoivent être réservées aux cas avancés ou évolutifs, avoir un accès à la biologiemoléculaire et la discussion des cas en concertation multidisciplinaire, dans le cadred'une médecine personnalisée.

Conclusion

Le carcinome thyroïdien différencié, bien que généralement de bon pronostic, peut dans certains cas évoluer vers des formes avancées et réfractaires à l'iode radioactif, ce qui constitue un véritable défi thérapeutique. Cette évolution défavorable est souvent liée à des altérations moléculaires profondes, entraînant la perte de différenciation des cellules tumorales et, par conséquent, leur incapacité à fixer l'iode radioactif. Ces situations limitent considérablement l'efficacité des traitements conventionnels, comme l'IRA-thérapie ou l'hormonothérapie seule.

Dans ce contexte, la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la tumorigenèse thyroïdienne a ouvert la voie à une nouvelle approche thérapeutique : la thérapie ciblée. Basée sur l'inhibition sélective des voies de signalisation anormalement activées, telles que MAPK, PI3K/AKT ou VEGFR/RET, cette stratégie cherche à stopper la croissance, la prolifération et l'angiogenèse tumorale tout en préservant les cellules saines. Par ailleurs, la détection de mutations comme BRAF V600E, TERT, RAS ou RET/PTC est désormais essentielle pour orienter les choix thérapeutiques.

Dans cette étude menée au service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen, nous avons examiné les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques de patients atteints de carcinome thyroïdien métastatique réfractaire, traités par sorafénib, un inhibiteur de tyrosine kinase. Nos résultats ont révélé une stabilisation tumorale chez plusieurs patients ainsi qu'un allongement de la survie sans progression. Malgré la fréquence des effets secondaires, ceux-ci restent généralement maîtrisables grâce à une surveillance appropriée.

Ces données confirment que, malgré certaines limites, les thérapies ciblées constituent une avancée significative dans le traitement des formes avancées du cancer thyroïdien. Leur efficacité reste toutefois conditionnée par plusieurs éléments, tels que le profil moléculaire de la tumeur, l'état général du patient, ainsi que l'accès aux ressources diagnostiques et thérapeutiques adéquates.

Ainsi, la médecine de précision s'impose aujourd'hui comme une nouvelle norme en oncologie, reposant sur une collaboration étroite entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et pharmacologues. Elle requiert la mise en place d'un parcours de soins structuré, intégrant l'analyse moléculaire dès le diagnostic et assurant une prise en charge individualisée, adaptée à chaque profil tumoral.

En conclusion, face à la complexité du carcinome thyroïdien réfractaire, les thérapies ciblées offrent un espoir thérapeutique réel, à condition que leur utilisation soit raisonnée, accompagnée d'un suivi rigoureux, et soutenue par des politiques de santé facilitant l'accès aux tests moléculaires et aux traitements innovants.

Bibliographie

1. Touati MM, Aljalil A, Darouassi Y, Chihani M, Lahkim M, Fihri JAF, et al. Les carcinomes de la thyroïde: profils épidémiologique, clinique et thérapeutique, à propos de 102 cas. *Pan Afr Med J*. 26 mai 2015;21:59.
2. 1. Vaisman F, Carvalho DP, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. 1 déc 2015; Disponible sur: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/22/6/R301.xml>
3. Ferrari SM, Fallahi P, Politti U, Materazzi G, Baldini E, Ulisse S, et al. Molecular Targeted Therapies of Aggressive Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:176.
4. Masson E. EM-Consulte. [cité 2 juill 2025]. Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/246021/ontogenese-anatomie-histologie-et-physiologie-de-l>
5. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 2 juill 2025]. Présentation de la thyroïde - Troubles hormonaux et métaboliques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-metaboliques/troubles-de-la-thyroïde/présentation-de-la-thyroïde>
6. Won SY. Anatomical considerations of the superior thyroid artery: its origins, variations, and position relative to the hyoid bone and thyroid cartilage. *Anat Cell Biol*. 2016;49(2):138.
7. Yassin A. Histomorphometric Study of the Thyroid Gland of the Adult Male Squirrel (*Sciurus Anomalus*). | EBSCOhost [Internet]. Vol. 15. 2024 [cité 2 juill 2025]. p. 1. Disponible sur:<https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.36326%2Fkjvs%2F2024%2Fv15i114552?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.36326%2Fkjvs%2F2024%2Fv15i114552>
8. Masson E. EM-Consulte. [cité 2 juill 2025]. Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/246021/ontogenese-anatomie-histologie-et-physiologie-de-l>
9. Leenhardt L, Ménégaux F, Franc B, Hoang C, Salem S, Bernier MO, et al. Cancers de la thyroïde. *EMC - Endocrinologie*. 1 févr 2005;2(1):1-38.
10. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)*. oct 2022;37(5):703-18.
11. Schlumberger M. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie*. 2007;68(2):120-8.

12. Bajaj A. Clarion and Protuberant-Papillary Thyroid Carcinoma. ClinicSearch Publishing LLC, éditeur. ACEP. 24 déc 2022;1(2):01-5.
13. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol.* sept 2010;23(9):1191-200.
14. Limaiem F, Rehman A, Mazzoni T. Papillary Thyroid Carcinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 2 juill 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536943/>
15. Hoang JK, Choudhury KR, Eastwood JD, Esclamado RM, Lyman GH, Shattuck TM, et al. An exponential growth in incidence of thyroid cancer: trends and impact of CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* avr 2014;35(4):778-83.
16. Cancers thyroïdiens différenciés : données actuelles en Anatomie Pathologique.
17. Schlumberger M. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie.* 2007;68(2):120-8.
18. Touati MM, Aljalil A, Darouassi Y, Chihani M, Lahkim M, Fihri JAF, et al. Les carcinomes de la thyroïde: profils épidémiologique, clinique et thérapeutique, à propos de 102 cas. *Pan Afr Med J.* 26 mai 2015;21:59.
19. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 2 juill 2025]. Les formes de cancers de la thyroïde. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancer-thyroïde/formes-de-la-maladie/les-carcinomes-diff-renci-s-d-origine-v-siculaire.html/>
20. 26.Rapport-de-la-STORL-Les-Carcinomes-differencies-de-la-thyroïde-du-diagnostic-au-pronostic_
21. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. 1995 - PubMed Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22870979/>
22. Carcinome thyroïdien chez les enfants et les adolescents en Ukraine après l'accident nucléaire de Tchernobyl : données statistiques et caractéristiques clinicomorphologiques - PubMed Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10391575/>
23. Long-Term Clinical Outcome in Familial and Sporadic Papillary Thyroid Carcinoma - PubMed Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32903994/>
24. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, de Vathaire F, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab.* 1 févr 2017;61(2):180-7.

25. Zhang X, Zhang F, Li Q, Feng C, Teng W. Iodine nutrition and papillary thyroid cancer. *Front Nutr.* 2022;9:1022650.
26. Cancers de la thyroïde - EM consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1063143/cancers-de-la-thyroïde>
27. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 6 mars 2018;319(9):914-24.
28. Rajoria S, Suriano R, George AL, Shanmugam A, Jussim C, Shin EJ, et al. Estrogen activity as a preventive and therapeutic target in thyroid cancer. *Biomed Pharmacother.* mars 2012;66(2):151-8.
29. Sakoda LC, Horn-Ross PL. Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* janv 2002;11(1):51-7.
30. Monographie_Amplifon_64-Du_Nodule_Thyroidien_au_Cancer_Hartl_2018 (1)
31. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* janv 2016;26(1):1-133.
32. Ds C, Gm D, Br H, Rt K, Sl L, Sj M, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association .* nov 2009;19(11). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19860577/>
33. Chirurgie de la thyroïde | Gustave Roussy. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/chirurgie-de-la-thyroïde>
34. Traitements du cancer de la thyroïde | Lilly France Disponible sur: <https://fr.lilly.com/oncologie/cancer-de-la-thyroïde/traitements>
35. Traitements du cancer de la thyroïde - VIDAL Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-thyroïde/traitements.html>
36. Cancers de la thyroïde : les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-thyroïde/traitements-cancer>
37. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* janv 2023;73(1):17-48.
38. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid

- carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2006;91(8):2892-9.
39. Elmselmi S, Fokoue F, Abaouz N, Seddouki A, Amellouk S, Chkikar S, et al. Carcinomes thyroïdiens différenciés révélés par des métastases à distance (+ Running poster). *Médecine Nucléaire.* 1 juill 2021;45(4):212.
40. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* juin 2006;154(6):787-803.
41. Machens A, Holzhausen HJ, Lautenschläger C, Thanh PN, Dralle H. Enhancement of lymph node metastasis and distant metastasis of thyroid carcinoma. *Cancer.* 15 août 2003;98(4):712-9.
42. Wei X, Wang X, Xiong J, Li C, Liao Y, Zhu Y, et al. Risk and Prognostic Factors for BRAFV600E Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2022;2022:9959649.
43. Kaur J, Nadarajan A, Janardhan D, George NA, Thomas S, Varghese BT, et al. Predictive factors for nodal recurrence in differentiated thyroid cancers. *Cancer Treat Res Commun.* 2023;36:100728.
44. Hafez LG, Elkomos BE, El-Shafaei MAM, Omran HMA, Saad AS. The risk of central nodal metastasis based on prognostic factors of the differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* juin 2023;280(6):2675-86.
45. Hu A, Clark J, Payne RJ, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Extrathyroidal extension in well-differentiated thyroid cancer: macroscopic vs microscopic as a predictor of outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* juill 2007;133(7):644-9.
46. Bakari H, Seddouki A, Goudira M, Otmane M, Errazouki F, Malki I, et al. Découverte fortuite d'un carcinome papillaire multifocal (CPT) de la thyroïde dans les suites d'une hyperparathyroïdie primaire : à propos d'un cas. *Médecine Nucléaire.* 1 mars 2024;48(2):91.
47. Nishino M, Jacob J. Invasion in thyroid cancer: Controversies and best practices. *Semin Diagn Pathol.* 2020 Sep;37(5):219-227. doi: 10.1053/j.semmp.2020.02.003. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32173146.
48. Wang J, Yan M, Liu H, Chen C. Decoding the past and future of distant metastasis from papillary thyroid carcinoma: a bibliometric analysis from 2004 to 2023. *Front Oncol.* 2024;14:1432879.

49. Shaha AR, Ferlito A, Rinaldo A. Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63(4):243-9.
50. Jiuping H, Yang P, Zhendong W, Pei F, Huarong L, Qian linxue. Building a Predictive Model and Survival Analysis for Distant Metastases in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Three Center Retrospective Stud [Internet]. 2023 [cité 4 juill 2025]. Disponible sur: <https://doi.org/10.22541/au.168671163.37639292/v1>
51. Jaffar S, Jayasekara J, Aniss AM, Tsang VHM, Learoyd DL, Clifton-Bligh R, et al. Predicting distant metastatic disease in differentiated thyroid cancer: a matched case–control study. *ANZ Journal of Surgery.* 2021;91(4):716-23.
52. Volpe F, Nappi C, Zampella E, Di Donna E, Maurea S, Cuocolo A, et al. Current Advances in Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Curr Oncol.* 3 juill 2024;31(7):3870-84.
53. Dadu R, Cabanillas ME. Optimizing therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: current state of the art and future directions. *Minerva Endocrinol.* déc 2012;37(4):335-56.
54. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid.* juill 2011;21(7):707-16.
55. Shen H, Zhu R, Liu Y, Hong Y, Ge J, Xuan J, et al. Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Molecular mechanisms and therapeutic strategies for radioiodine resistance. *Drug Resist Updat.* janv 2024;72:101013.
56. Mu Z, Zhang X, Liang D, Fang J, Chen G, Guo W, et al. Risk stratification for radioactive iodine refractoriness using molecular alterations in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *Chin J Cancer Res.* 29 févr 2024;36(1):25-35.
57. Lee EK. Systemic therapy for differentiated thyroid cancer with distant metastasis. *대한의사협회지.* juill 2024;67(7):484-91.
58. Fritz C, De Ravin E, Suresh N, Romeo D, Shah M, Rajasekaran K. Clinical practice guidelines for management of medullary thyroid carcinoma: An AGREE II appraisal. *American Journal of Otolaryngology.* 1 nov 2022;43(6):103606.
59. Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitoia F, Schlumberger MJ. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. *Arch Endocrinol Metab.* 27 janv 2017;61(1):81-9.

60. Öner G, Özçınar B, Ağcaoğlu O, Aksakal N, Salmaslıoğlu A, Yücel C, et al. Radiofrequency ablation of metastatic lymph nodes in a patient requiring secondary operation for papillary thyroid carcinoma metastasis. *Turk J Surg.* 20 janv 2023;40(2):174-7.
61. Zhang S, Liu Y, Zhou B, Xu H. Efficacy and safety of percutaneous ultrasound-guided thermal ablation in the treatment of cervical metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2024;87(1):77-87.
62. Ding Z, Chen J, Chen Z, Zeng X, Zheng P, Wang X, et al. Efficacy and Safety of Thermal Ablation for Treating Lymph Node Metastasis From Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:738299.
63. Guang Y, Luo Y, Zhang Y, Zhang M, Li N, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of percutaneous ultrasound guided radiofrequency ablation for treating cervical metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* août 2017;143(8):1555-62.
64. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* mars 2002;178(3):699-704.
65. Kawamoto T, Shikama N, Nakamura N, Mizowaki T. The role of external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 4 févr 2025;55(2):95-9.
66. Goodsell K, Ermer J, Amjad W, Swisher-McClure S, Wachtel H. External beam radiotherapy for thyroid cancer: Patients, complications, and survival. *Am J Surg.* juin 2023;225(6):994-9.
67. Grozinsky-Glasberg S, Bloom AI, Lev-Cohain N, Klimov A, Besiso H, Gross DJ. The role of hepatic trans-arterial chemoembolization in metastatic medullary thyroid carcinoma: a specialist center experience and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* avr 2017;176(4):463-70.
68. Nervo A, Ragni A, Retta F, Calandri M, Gazzera C, Gallo M, et al. Interventional Radiology Approaches for Liver Metastases from Thyroid Cancer: A Case Series and Overview of the Literature. *J Gastrointest Cancer.* sept 2021;52(3):823-32.
69. Saeed RF, Awan UA, Saeed S, Mumtaz S, Akhtar N, Aslam S. Targeted Therapy and Personalized Medicine. *Cancer Treat Res.* 2023;185:177-205.
70. Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy--are the days of systemic chemotherapy numbered? *Maturitas.* déc 2013;76(4):308-14.

71. Min HY, Lee HY. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp Mol Med*. 12 oct 2022;54(10):1670-94.
72. Shuel SL. Targeted cancer therapies. *Can Fam Physician*. juill 2022;68(7):515-8.
73. Chen Y fan, Fu L wu. Mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 1 déc 2011;1(4):197-207.
74. Hojjat-Farsangi M. Small-Molecule Inhibitors of the Receptor Tyrosine Kinases: Promising Tools for Targeted Cancer Therapies. *Int J Mol Sci*. 8 août 2014;15(8):13768-801.
75. Goel S, Bergholz JS, Zhao JJ. Targeting cyclin-dependent kinases 4 and 6 in cancer. *Nat Rev Cancer*. juin 2022;22(6):356-72.
76. Gong L, Giacomini MM, Giacomini C, Maitland ML, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Sorafenib Pathways. *Pharmacogenet Genomics*. juin 2017;27(6):240-6.
77. 1. VIDAL [Internet]. Sorafénib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sorafenib-22816.html>
78. E. Kerboual ZB. Sorafenib in iodo-refractory thyroid cancer : Experience of medical oncology department of Pierre and Marie Curie Center Algiers Algeria. *ijmscr*. 16 mai 2024;7(03):494-6.
79. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(7):621-30.
80. Yeung KT, Cohen EEW. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 15 déc 2015;21(24):5420-6.
81. (PDF) Conversion surgery after lenvatinib treatment for anaplastic thyroid carcinoma: a case report. ResearchGate ; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/369267013_Conversion_surgery_after_lenvatinib_treatment_for_anaplastic_thyroid_carcinoma_a_case_report
82. 1. VIDAL [Internet]. 2024 LENVIMA. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lenvima-71599.html>
83. Colombo JR, Wein RO. Cabozantinib for progressive metastatic medullary thyroid cancer: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 28 mai 2014;10:395-404.
84. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 août 2021;22(8):1126-38.

85. 1. VIDAL [Internet]. Cabozantinib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cabozantinib-24944.html>
86. VIDAL Vandétanib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vandetanib-23472.html>
87. 1. Polverino A, Coxon A, Starnes C, Diaz Z, DeMelfi T, Wang L, et al. AMG 706, an oral, multikinase inhibitor that selectively targets vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and kit receptors, potently inhibits angiogenesis and induces regression in tumor xenografts. *Cancer Res.* 1 sept 2006;66(17):8715-21.
88. Chen P, Yao Y, Tan H, Li J. Systemic treatments for radioiodine-refractory thyroid cancers. *Front Endocrinol* 15 oct 2024 15. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1346476/full>
89. Lalmi F, Sadoul JL, Rohmer V. Les cancers de la thyroïde : de l'épidémiologie à la biologie moléculaire. *Annales d'Endocrinologie.* 1 oct 2015;76(6, Supplement 1):S19-28.
90. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma: Cell [Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(14\)01238-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867414012380%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(14)01238-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867414012380%3Fshowall%3Dtrue)
91. 1. Sherman SI. Cytotoxic Chemotherapy for Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clinical Oncology.* 1 août 2010;22(6):464-8.
92. Zhang L, Feng Q, Wang J, Tan Z, Li Q, Ge M. Molecular basis and targeted therapy in thyroid cancer: Progress and opportunities. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* juill 2023;1878(4):1889-28.
93. Zhai M, Zhang D, Long J, Gong Y, Ye F, Liu S, et al. The global burden of thyroid cancer and its attributable risk factor in 195 countries and territories: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Cancer Med.* juill 2021;10(13):4542-54.
94. 1. Buffet C, Groussin L. Les grands acteurs de la tumorigenèse thyroïdienne et leurs conséquences en pratique. 2015;74.
95. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer « epidemic »---screening and overdiagnosis. *N Engl J Med.* 6 nov 2014;371(19):1765-7.
96. Shank JB, Are C, Wenos CD. Thyroid Cancer: Global Burden and Trends. *Indian J Surg Oncol.* mars 2022;13(1):40-5.

97. Projection de l'incidence et des décès par cancer jusqu'en 2030 : le fardeau inattendu des cancers de la thyroïde, du foie et du pancréas aux États-Unis - PubMed . Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840647/>
98. Bouaity B, Darouassi Y, Chihani M, Touati MM, Ammar H. Analyse des facteurs prédictifs de malignité des goitres nodulaires : à propos de 500 cas. *Pan Afr Med J*. 15 mars 2016;23:88.
99. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med*. 18 août 2016;375(7):614-7.
100. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. mai 2021;71(3):209-49.
101. Spyroglou A, Kostopoulos G, Tseleni S, Toulis K, Bramis K, Mastorakos G, et al. Hobnail Papillary Thyroid Carcinoma, A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 3 juin 2022;14(11):2785.
102. Efficacy of Low-Dose Radioiodine Ablation in Low- and Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Cancer: A Retrospective Comparative Analysis Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/581>
103. Shen H, Zhu R, Liu Y, Hong Y, Ge J, Xuan J, et al. Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Molecular mechanisms and therapeutic strategies for radioiodine resistance. *Drug Resistance Updates*. 1 janv 2024;72:101013.
104. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 déc 2019;30(12):1856-83.
105. Van den Bruel A, Moreno-Reyes R, Bex M, Daumerie C, Glinoyer D. Is the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer in accordance with recent consensus guidelines? - Results of a national survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. avr 2008;68(4):599-604.

Abstract :

Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is the most common form of thyroid cancer, predominantly affecting adult women. In most cases, it has a favorable prognosis when managed with standard treatments, including total thyroidectomy, radioactive iodine therapy (RAI), and thyroid hormone replacement or suppressive therapy. However, approximately 5–10% of patients progress to a radioiodine-refractory (RAI-R) form, in which cancer cells lose the ability to uptake iodine. This therapeutic resistance significantly limits treatment options and negatively impacts prognosis.

Recent advances in molecular biology have provided a deeper understanding of the genetic and cellular mechanisms behind tumor progression and radioiodine resistance. Specific mutations, such as BRAF V600E, RAS, TERT promoter, and rearrangements like RET/PTC, have been identified as key drivers in activating abnormal intracellular signaling pathways (notably MAPK and PI3K/AKT), leading to increased proliferation, invasion, and treatment failure.

In this context, targeted therapies have emerged as a promising alternative. These treatments, primarily based on tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as sorafenib, lenvatinib, and cabozantinib, act by selectively blocking the molecular pathways involved in tumor growth and angiogenesis. This approach allows for better disease control and stabilization of metastatic lesions, while minimizing damage to healthy tissues.

This study presents a retrospective analysis conducted at the Nuclear Medicine Department of Tlemcen University Hospital, aiming to evaluate the efficacy of sorafenib in patients with metastatic RAI-refractory thyroid carcinoma. Clinical and biological data were analyzed to assess treatment outcomes, and several cases showed prolonged progression-free survival and partial tumor stabilization.

These findings confirm the pivotal role of targeted therapy in the personalized management of advanced thyroid cancers. Nonetheless, challenges persist regarding treatment tolerability, high costs, and limited access to molecular testing—particularly in resource-constrained settings.

In conclusion, this research highlights the growing importance of a multidisciplinary approach—combining molecular diagnostics, targeted pharmacology, and clinical oncology—for optimizing the care of patients with refractory thyroid carcinoma. It also emphasizes the need to improve access to advanced diagnostic tools, which are essential to fully implement precision medicine strategies.

Résumé :

Le carcinome thyroïdien différencié (CTD) représente la forme la plus fréquente de cancer de la thyroïde, touchant majoritairement les femmes adultes. Dans la majorité des cas, son évolution est favorable sous traitement conventionnel, reposant sur une chirurgie complète, suivie d'une IRA-thérapie (iode radioactif) et d'une hormonothérapie substitutive ou frénatrice. Cependant, environ 5 à 10 % des patients évoluent vers une forme dite réfractaire à l'iode radioactif (RAI-R), caractérisée par l'absence ou la perte de captation de l'iode dans les lésions tumorales. Cette situation réduit drastiquement les options thérapeutiques et compromet le pronostic.

Face à cette impasse thérapeutique, les progrès récents en biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre les mécanismes génétiques et cellulaires responsables de la progression tumorale et de la réfractarité. Des mutations spécifiques, telles que BRAF V600E, RAS, TERT, ou des réarrangements de gènes comme RET/PTC, ont été identifiées comme étant à l'origine d'anomalies dans les voies de signalisation intracellulaires (MAPK, PI3K/AKT), favorisant la croissance, la dissémination et la résistance thérapeutique.

Dans ce contexte, les thérapies ciblées ont émergé comme une alternative efficace. Ces traitements, principalement représentés par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) tels que sorafénib, lenvatinib ou cabozantinib, bloquent sélectivement les récepteurs ou enzymes impliqués dans la progression tumorale et l'angiogenèse. Ils permettent ainsi de ralentir l'évolution de la maladie, voire de stabiliser les métastases, tout en préservant au mieux les tissus sains.

Ce travail a porté sur une étude rétrospective menée au sein du service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen, visant à évaluer l'efficacité du sorafénib chez des patients atteints de carcinome thyroïdien métastatique réfractaire à l'iode. L'analyse a permis d'identifier les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients, d'évaluer leur réponse au traitement et d'observer une amélioration significative de la survie sans progression dans plusieurs cas.

Les résultats obtenus confirment le rôle majeur que peuvent jouer les thérapies ciblées dans la prise en charge personnalisée des cancers thyroïdiens avancés. Cependant, leur usage reste limité par leur coût, les effets indésirables, et l'accès restreint aux tests moléculaires dans certains contextes, notamment dans les pays en voie de développement.

En conclusion, ce mémoire met en lumière l'importance d'une approche multidisciplinaire, intégrant la biologie moléculaire, la pharmacologie ciblée et l'oncologie clinique, pour optimiser la prise en charge des cancers thyroïdiens réfractaires. Il appelle également à renforcer l'accès aux technologies de diagnostic avancées, condition essentielle à la mise en œuvre d'une véritable médecine spécialisée.

ملخص

سرطان الغدة الدرقية المتميز (DTC) هو أكثر أشكال سرطان الغدة الدرقية شيوعاً، ويصيب النساء البالغات بشكل رئيسي. في معظم الحالات، يتطور المرض بشكل إيجابي في ظل العلاج التقليدي، الذي يعتمد على الجراحة الكاملة، متبوعاً بالعلاج باليود المشع (اليود المشع) والعلاج بالهرمونات البديلة أو العلاج بالهرمونات. ومع ذلك، يتطور حوالي 10-5% من المرضى إلى شكل يُعرف باسم "مقاومة اليود المشع (RAI-R)"، والذي يتميز بغياب أو فقدان امتصاص اليود في آفات الورم. ويقلل هذا الوضع بشكل كبير من الخيارات العلاجية ويضر بالتشخيص.

في مواجهة هذا المأزق العلاجي، أدت التطورات الحديثة في **البيولوجيا الجزيئية** إلى فهم أفضل للآليات الجينية والخلوية المسؤولة عن تطور الورم وقابليته للانكسار. وقد تم تحديد طفرات معينة، مثل **BRAF V600E**، **RAS**، **RAS**، **TERT**، أو إعادة ترتيب الجينات مثل **RET/PTC**، على أنها تسبب تشوهات في مسارات الإشارات داخل الخلايا (MAPK)، (PI3K/AKT)، مما يعزز النمو والانتشار والمقاومة العلاجية..

وفي هذا السياق، ظهرت العلاجات المستهدفة كبديل فعال. تتمثل هذه العلاجات بشكل أساسي في مثبطات التيروسين كيناز (TKIs) مثل سورافينيب أو لينفاتينيب أو كابوزانتينيب، حيث تقوم هذه العلاجات بشكل انتقائي بحجب المستقبلات أو الإنزيمات المشاركة في تطور الورم وتكوين الأوعية. وبهذه الطريقة، يمكنها إبطاء تطور المرض وحتى تثبيت النقائل، مع الحفاظ على الأنسجة السليمة قدر الإمكان. استندت هذه الدراسة إلى دراسة بأثر رجعي أجريت في قسم الطب النووي في مستشفى تلمسان الجامعي، بهدف تقييم فعالية سورافينيب في المرضى الذين يعانون من سرطان الغدة الدرقية النقيلي المقاوم لليود. وقد حدد التحليل الخصائص السريرية والبيولوجية لهؤلاء المرضى، وقيم استجابتهم للعلاج، وأظهر تحسناً كبيراً في البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض في العديد من الحالات.

تؤكد هذه النتائج الدور الرئيسي الذي يمكن أن تلعبه العلاجات الموجهة في الإدارة الشخصية لسرطان الغدة الدرقية المتقدم. ومع ذلك، لا يزال استخدامها محدوداً بسبب تكلفتها وأثارها الضارة ومحدودية الوصول إلى الاختبارات الجزيئية في سياقات معينة، لا سيما في البلدان النامية. في الختام، تسلط هذه الأطروحة الضوء على أهمية اتباع نهج متعدد التخصصات، يدمج بين البيولوجيا الجزيئية وعلم الأدوية المستهدفة وعلم الأورام السريري، لتحسين إدارة سرطانات الغدة الدرقية الحرارية. كما تدعو إلى زيادة الوصول إلى تقنيات التشخيص المتقدمة، وهو شرط أساسي لتطبيق الطب الدقيق الحقيقي.