

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri
Constantine
Faculté des Sciences de la Nature
et de la Vie



جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques.

Spécialité : *Génétique Moléculaire.*

Intitulé

Marqueurs Biochimiques et Génétiques
Du cancer différencié de la thyroïde (CDT)
Etude sur un échantillon de population de l'EST Algérien

Présenté et soutenu par : Baga Billel

Le : 23/06/2016

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr CHAOUI N.

Encadreur : Dr BENMEBAREK K.

Examineur : Dr REZGOUN-CHALLAT D.

*Année universitaire
2015 – 2016*

Remerciements

Je remercie en particulier Professeur SATTA D.

Je tiens à remercier aussi professeur BENEMEBAREK K. qui m'a permis de mener ce travail à son terme grâce à son soutien sa patience et ses conseils avisés.

Merci à Dr CHAOUI N de nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Un grand merci également à Dr REZGOUNE CHELLAT D, d'avoir acceptée de juger notre travail.

Et à nos enseignants sans exception pour leurs encouragements et leurs patiences.

A toutes et à tous, de loin ou de proche pour leurs énormes soutiens.

Pour mon cher regretté, le grand monsieur BAGA MUSTAPHA, que dieu vous accueille dans son vaste paradis,

Je suis également reconnaissant envers mes sœurs et frères. Et spécialement ma chère maman.

Et finalement à toutes et à tous qui reconnaissent BILLEL BAGA.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| I. Liste des tableaux et figures | 7 |
| II. Tables des annexes | 8 |
| III. Liste des abréviations | 9 |
| Introduction..... | 10 |
| Chapitre I : Analyse bibliographique | 11 |
| I. Anatomie, Histologie et Physiopathologie..... | 12 |
| I.1. Anatomie | 12 |
| I.2. Histologie..... | 12 |
| I.3. Fonction thyroïdienne | 13 |
| <i>I.3.1 La thyroglobuline (TG).....</i> | <i>13</i> |
| <i>I.3.2 Origine et absorption de l'iode</i> | <i>13</i> |
| I.4. Biosynthèse et libération des hormones thyroïdiennes | 13 |
| I.5. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes | 14 |
| I.6. L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien | 14 |
| <i>I.6.1 L'hypophyse</i> | <i>14</i> |
| <i>I.6.2 L'hypothalamus</i> | <i>14</i> |
| I.7 <i>Anomalies de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.....</i> | <i>15</i> |
| <i>I.7.1 Hypothyroïdie</i> | <i>15</i> |
| <i>I.7.2 Hyperthyroïdie</i> | <i>16</i> |
| <i>I.7.3 Le goitre</i> | <i>16</i> |
| II Classification des cancers de la glande thyroïde | 17 |
| II.1. cancer différencié de la thyroïde (CDT)..... | 17 |
| II.1.1 <i>carcinome papillaire(CP).....</i> | <i>17</i> |
| II.1.2 <i>Carcinome vésiculaire</i> | <i>18</i> |
| A/ Carcinome à invasion minimale | 18 |
| B/ Carcinome largement Invasif | 18 |

| | |
|--|-----------|
| II.2. Carcinome indifférencié de la thyroïde (Anaplasique) | 19 |
| II.2.1. <i>Carcinome médullaire de la thyroïde</i> | 19 |
| II.3. Le lymphome primitif de la thyroïde..... | 19 |
| III Diagnostic clinique, Radiologique, et Biologique du CDT..... | 20 |
| III.1. Clinique | 20 |
| III.2. Radiologique | 20 |
| III.2.1. <i>Echographie thyroïdienne</i> | 20 |
| III.2.2. <i>Scanner thoracique</i> | 20 |
| III.2.3. <i>Imagerie par résonnance magnétique</i> | 21 |
| III.2.4. <i>Scintigraphie</i> | 21 |
| III.2.5. <i>La ponction à l'aiguille fine (PAF)</i> | 21 |
| III.2.6. <i>Élastographie</i> | 22 |
| III.3. Exploration biologique de la thyroïde | 22 |
| III.3.1. Marqueurs biochimiques et génétiques du CDT | 23 |
| III.3.1.1. <i>Marqueurs biochimiques</i> | 23 |
| A/ <i>La TSH (La thyrotropine)</i> | 23 |
| B/ <i>La Thyroglobuline (TG)</i> | 23 |
| C/ <i>Les anticorps antithyroglobuline (Ac anti-TG)</i> | 23 |
| D/ <i>Autres paramètres</i> | 24 |
| III.3.1.2. <i>Marqueurs génétiques</i> | 25 |
| • <i>La mutation du promoteur de la Télomerase (TERT)</i> | 25 |
| • <i>La corrélation génétique B-RAF/ TERT</i> | 25 |
| • <i>La Mutation RAS</i> | 27 |
| • <i>autres mutations et réarrangements PAX8/PPARγ</i> | 27 |
| IV Epidémiologie : Facteurs de risque et Facteurs pronostic | 28 |
| IV-1 Facteurs de risque | 29 |
| IV.1.1 <i>Facteurs environnementaux généraux</i> | 29 |
| IV.1.2 <i>Radiation ionisante</i> | 30 |
| IV.1.3 <i>Minéraux</i> | 30 |
| IV.2. facteurs pronostic | 30 |

| | |
|--|-------|
| V .Traitement | 31 |
| VI. Surveillance et suivi des patients | 32-33 |
| Chapitre II : Matériels et méthodes. | 34 |
| I. Problématique | 35 |
| I.1 : Objectif et cadre du travail | 35 |
| I.2 : période et type d'étude..... | 35 |
| I.3 : variables | 35 |
| II/ Matériels | 36 |
| II.1.Prélevements..... | 36 |
| II.2. Appareillage et matériels | 36 |
| II.3. Kits de réactifs utilisés | 37 |
| II.4 Autres composants fournis du coffret..... | 37 |
| II.4.1 <i>Substrat chimiluminéscent</i> | 37 |
| II.4.2 <i>Solution de lavage</i> | 37 |
| III/ Méthodes | 38 |
| III.1 Méthodes de dosage | 38 |
| III.1.1 <i>méthode de dosage de la TSH</i> | 38 |
| III.1.2 <i>méthode de dosage de la TG</i> | 38 |
| III.1.3 <i>méthode de dosage des AC anti TG</i> | 39 |
| III.2. Contrôle de qualité | 39 |
| III.3 Critères analytiques des troussees utilisées sur l'Immulite 2000 XPi | 40 |
| Chapitre III : Résultats..... | 44 |
| I. Présentation de la population d'étude | 45 |
| I.1. Répartition selon le sexe | 45 |
| I.2. Répartition selon l'âge | 45 |
| I.3. Répartition selon l'origine | 46 |
| I.4. Répartition des cas selon le degré de la tumeur du CDT..... | 47 |
| II. Résultats des marqueurs biochimiques | 48 |
| II.1. La TSH | 48 |
| II.2. La thyroglobuline | 48 |

| | |
|---|-------|
| II.3. <i>Interférence du dosage de la thyroglobuline et auto-anticorps anti- thyroglobuline</i> | 49 |
| II.4. <i>Autres paramètres</i> | 50 |
| Chapitre IV : discussion | 51 |
| I. Données épidémiologiques | 51 |
| II. Apports des marqueurs biochimiques | 51 |
| III. Place des marqueurs génétiques | 54 |
| Conclusion | 56 |
| Résumé | 57-59 |
| Annexes | 60-63 |
| Références bibliographiques | 64-69 |

I. Liste des tableaux :

| | |
|---|-------|
| Tableau n° I : Nature des principaux nodules de la thyroïde..... | 21 |
| Tableau n° II: Caractéristiques analytiques de quelques trousses..... | 24-25 |
| Tableau n°III: Tendances (Annual Percent Change [APC]) et intervalle de confiance au 95 % (IC 95 %) des principales localisations chez les deux sexes, 1986–2010, Sétif..... | 29 |
| Tableau n° IV : Cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire : principaux traitements... | 31 |
| Tableau n°V : Niveaux de contrôle de chaque paramètre..... | 40 |
| Tableau n°VI : Ajustement de la TG. | 41 |
| Tableau n°VII : Ajustement de L'ATG..... | 42 |
| Tableau n°VIII : Critères analytique des trousses (TSH, TG, ATG). | 43 |
| Tableau n°IX : Nombre de malades pour chaque wilaya | 46 |
| Tableau n° X : Variation de la TG dans notre population d'étude | 49 |

II. Liste des figures :

| | |
|--|----|
| Figure 01 : Anatomie de la glande thyroïde | 12 |
| Figure 02 : Histologie de la glande thyroïde | 12 |
| Figure 03 : Axe hypo-thalamo thyroïdien..... | 15 |
| Figure 04 : Carcinome papillaire..... | 17 |
| Figure 05 : Carcinome vésiculaire | 18 |
| Figure 06: Concordance of TERT Promoter and know thyroid driver genes (BRAF, RAS, RET/PTC) In thyroid cancer tumors and cell lines..... | 26 |
| Figure 07 : Voie des MAP-kinases impliquées dans la tumorigenèse thyroïdienne..... | 27 |
| Figure 08 : Répartition selon le sexe..... | 45 |
| Figure 09 : Répartition selon l'âge | 46 |
| Figure 10 : Répartition des cas selon le degré de la tumeur | 47 |
| Figure 11 : Variations des taux de TSH | 48 |
| Figure 12 : Fluctuation des résultats de la TG..... | 49 |
| Figure 13 : Interférence du dosage de la TG et de l'ATG | 50 |

Tables des annexes

| | |
|---|----|
| Annexe n°1 : Pronostic des CDT en fonction de l'âge..... | 60 |
| Annexe n°2 : Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif..... | 61 |
| Annexe n°3 : Carrousel de segment..... | 62 |
| Annexe n°4 : Cartouches des billes plus réactif de la TSH..... | 62 |
| Annexe n°5 : Kit Immulite 2000 XPI..... | 62 |
| Annexe n°6 : questionnaire..... | 63 |

III. LISTE DES Abréviations :

Ac/ Ag : Anticorps /Antigène.

ATG: antithyroglobuline.

ATPO: antipéroxydase.

B-RAF: rat fibrosarcome.

CT : Calcitonine.

CDT : Carcinome différencié de la thyroïde.

CPT : Carcinome papillaire de la thyroïde.

CMT : Carcinome médullaire de la thyroïde.

CVT : Carcinome vésiculaire de la thyroïde.

CAT : Carcinome anaplasique de la thyroïde.

FT4: (Free) tétra-iodothyronine.

FT3: (Free) tri-iodothyronine.

GT : glande thyroïde.

HT : Hormone thyroïdien.

TG : thyroglobuline.

I¹²⁵ : Iode 125.

IRM : imagerie en résonance magnétique.

IRMA : Immuno radiometric assay.

IMA : Méthodes immuno-métriques.

MAPK: Mitogen-activated protein kinase.

PAX: paired domain transcription factor.

PAF: Ponction à aiguille fine.

RhTSH: TSH humaine recombinante.

RET: rearranged during transfection.

RAS: rat sarcoma.

TRH: Thyrotropin-Releasing Hormone.

TSH: thyroestimuline hormone.

TERT : Télomerase reverse transcriptase.

Introduction

Le cancer différencié de la glande thyroïdienne est le cancer endocrinien le plus fréquent, il concerne 5 % des nodules thyroïdiens. Depuis 3 décennies, on assiste à une augmentation importante de l'incidence de ce type de carcinome en raison d'un dépistage actif conduisant à des découvertes plus précoces.

Les rechutes sont fréquentes et peuvent survenir plusieurs années après le traitement initial. Actuellement, les patients sont suivis à long terme par le dosage sérique de la thyroglobuline la TSH et les anticorps antithyroglobuline, voir en deuxième lieu la FT3 et FT4.

La littérature rapporte différentes trouses dosant ces paramètres, disponibles sur des automates d'immunoanalyse froide, utilisant anticorps spécifiques, chimiluminescence ou fluorescence, les caractéristiques immunoanalytiques diffèrent d'une trousse à une autre, notamment en termes de spécificité et de sensibilité.

L'interprétation clinique selon l'intervalle de référence proposé par les fournisseurs de kits réactifs prêts à l'emploi, peut parfois être problématique dans certaines situations, notamment en ce qui concerne les limites inférieures de l'intervalle normal ou encore de celles relatives aux seuils thérapeutiques décisionnels.

L'objectif du présent travail est d'évaluer les critères analytiques des trouses TSH, thyroglobuline et anticorps anti-thyroglobuline. Sur IMMULITE 2000 Siemens, à travers un échantillon de la population de l'est algérien à la lumière des données de littérature et des recommandations de prescription et d'interprétation. en vue de contribuer à une meilleure prise en charge des patients atteints de cancer différencié de la glande thyroïde.

Chapitre I

Analyse

Bibliographique

I Anatomie, Histologie et Physiopathologie :

I.1. Anatomie :

La glande thyroïde est située à la base du cou, sous le larynx et en avant de la trachée. Elle est formée par deux lobes, reliés par une partie plus fine, appelée *isthme*. Chez l'adulte son poids est de 15 à 20 grammes. La thyroïde est une glande endocrine, ce qui signifie qu'elle secrète des substances particulières « des hormones », ces hormones Thyroïdiennes interviennent chez l'embryon et le jeune enfant dans le développement du système nerveux et dans la croissance a tous les âges de la vie, elles contribuent aussi au bon fonctionnement de nombreux organes (*Schlumberger et al., 2004*).

I.2. Histologie :

La glande thyroïde est constituée de deux lobules, eux-mêmes formés de la réunion de plusieurs follicules environ 3 millions de 50 à 500µm (*Antonia., 2007*) voir *figure 1et 2*.

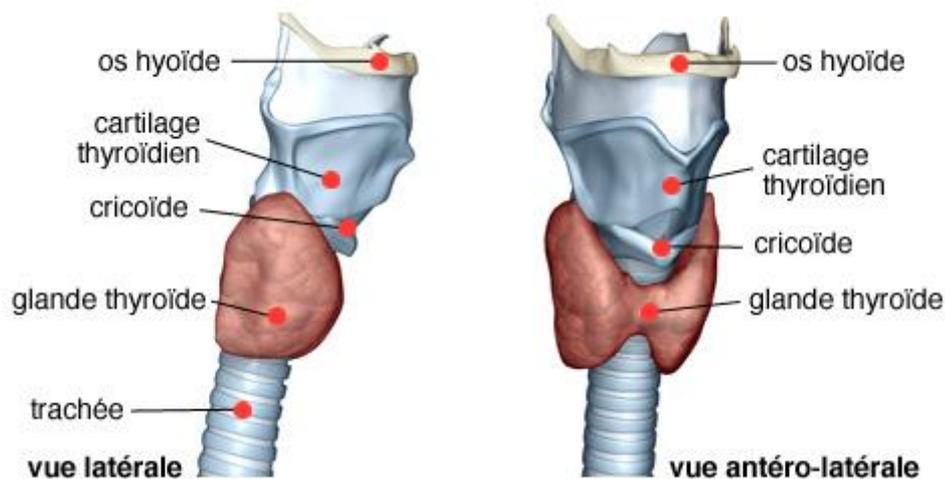


Figure 01 : Anatomie de la glande thyroïde [S3].

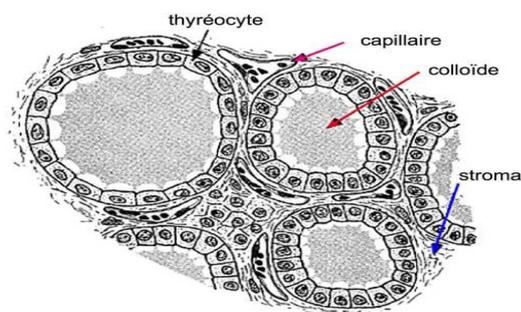


Figure 02 : Histologie de la glande thyroïde [S5].

1.3. Fonction thyroïdienne :

La glande thyroïde a une double fonction sécrétoire une exocrine (exocytose de la thyroglobuline dans la lumière folliculaire) et l'autre endocrine (sécrétion des HT dans le sang) (Leger ,1999).

Elle assure le stockage des hormones sous une forme non active dans la lumière folliculaire.

La thyroïde contient ainsi assez d'hormones et d'iode pour assurer un état euthyroïdien pendant deux mois sans nouvelle synthèse et compenser les inconvénients d'un apport alimentaire aléatoire (*Bakali G et al., 2015*).

1.3.1- La thyroglobuline (TG) :

La Tg est le constituant protéique principal de la thyroïde. Elle est le précurseur dans lequel se forme les HT, elle migre vers le pôle apical où elle apparaît sous forme de vésicules puis passe dans la lumière folliculaire. La Tg joue un rôle essentiel dans l'homéostasie hormonale thyroïdienne. Grâce à sa structure particulière, elle permet l'utilisation de l'iodure pour la synthèse des hormones thyroïdiens (HT).

1.3.2 Origine et absorption de l'iode :

Des grandes variations quotidiennes ou géographiques de l'apport en iode peuvent être observées, Dans les régions à haut déficit, l'ingestion peut être inférieure à 0,05 mg/j, alors que dans certains pays, elle peut atteindre 1 mg/j. La quantité optimale nécessaire à l'homme est de 0,2 mg/j. La majeure partie de l'iode alimentaire est sous forme d'iodure, les autres formes sont transformées dans l'intestin en iodure (*Pasquet,1995*).

1.4. Biosynthèse et libération des hormones thyroïdiennes :

La captation de l'iode par la thyroïde est régulée par la TSH et par une pompe intra thyroïdienne. Elle augmente la synthèse des HT, lorsque cette dernière est stimulée par la TSH ou lorsque les réserves en hormones diminuent. L'iode capté est alors oxydé. Ainsi activé, l'iode se fixe sur la tyrosine donnant les iodo-tyrosines dont la condensation conduit à la synthèse des HT. Toutes ces réactions sont activées par la TSH. Dans les conditions normales, l'hormone formée est essentiellement la thyroxine (T4 = 3, 5,3',5' tétra-iodothyronine). La sécrétion de T4 s'accompagne d'une petite fraction de mono-iodothyronine (MIT) et de di-iodothyronine (DIT) biologiquement inactives. En périphérie, la T4 est transformée en T3 qui est biologiquement la plus active (*Leger, 1999*).

1.5 Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes :

La mise en évidence des récepteurs spécifiques aux HT dans le noyau des cellules cibles a considérablement facilité la compréhension du mécanisme d'action cellulaire de ces hormones. La mise en évidence de ce récepteur repose sur les données expérimentales suivantes :

- L'affinité du site nucléaire à l'hormone dépend de son activité métabolique. En effet, l'affinité est plus importante pour T3 que pour T4.
- Il existe une corrélation entre la stimulation de la consommation d'oxygène par les HT au niveau de divers organes et le contenu des sites de liaisons nucléaires (la rate et les testicules contiennent une quantité très faible de récepteurs contrairement au foie, le rein, le cœur qui en sont beaucoup plus riches).
- Il existe une corrélation entre le taux de saturation des sites nucléaires de la T3 et l'intensité des effets biologiques.

A l'inverse des hormones stéroïdes, le transfert intranucléaire des HT ne met pas en jeu des récepteurs cytosoliques. L'accès des HT est extrêmement rapide après l'addition d'hormones au milieu d'incubation in vivo ou in vitro (Budaux F *et al.*, 2009).

1.6 L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien :

1.6.1 L'hypophyse :

Est également une glande endocrine, située dans une petite cavité osseuse de la base du crâne. Elle secrète différentes hormones dont une agit directement sur le fonctionnement de la thyroïde (Bournaud C, *et al.*, 2012).

1.6.2 L'hypothalamus :

C'est la région du cerveau, proche de l'hypophyse qui commande le fonctionnement de cette glande. Dans un organisme en bonne santé, ces trois organes, thyroïde, hypophyse et hypothalamus fonctionnent harmonieusement pour que la production hormonale de la thyroïde soit parfaitement adaptée. Quatre hormones interviennent dans le fonctionnement de la thyroïde : T4, T3, TRH et TSH.

Les hormones T4 et T3 leurs noms complets sont tétra-iodothyronine pour T4 et tri-iodothyronine pour T3 sont produites par la glande thyroïde, qui sont riches en iode, la thyroïde concentre l'iode présent dans le sang et l'incorpore dans une protéine qui est la thyroglobuline. C'est dans cette protéine que les hormones T4 et T3 sont fabriquées. L'iode étant nécessaire à leurs formations, notre alimentation doit apporter chaque jour plus d'un dixième de milligramme d'iode.

L'hormone TRH, produite par l'hypothalamus, agit sur l'hypophyse, qui secrète à son tour la TSH dont le rôle est fondamental, cette hormone dont le nom complet est thyroestimuline, règle le taux de sécrétion des hormones thyroïdiens (*Budaux F et al., 2009*) [S1] voir **figure3**.

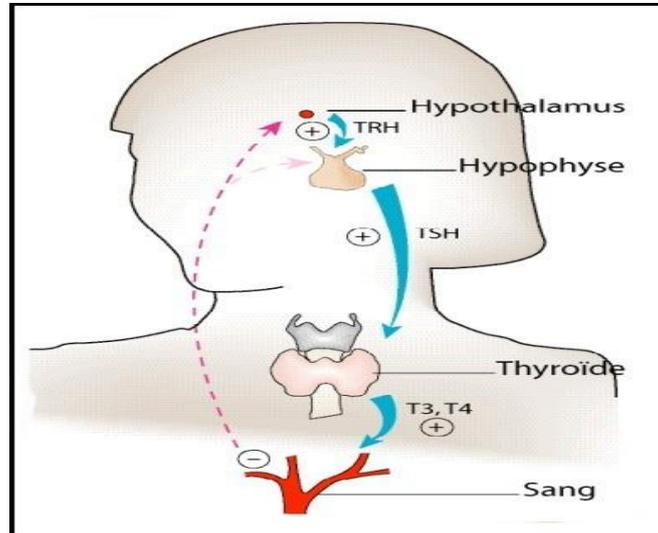


Figure 03 : L'axe hypo-thalamo thyroïdien [S4].

1.7 Anomalies de la sécrétion des hormones thyroïdiennes :

1.7.1 Hypothyroïdie :

Toute anomalie anatomique ou fonctionnelle de la GT aboutissant à une insuffisance de la synthèse et de la sécrétion d'HT déterminera un état hypothyroïdien. La perturbation partielle ou totale de la synthèse des HT par la GT entraîne une augmentation de la sécrétion de TSH et la formation de goitre compensateur.

Le tableau clinique de l'hypothyroïdie est caractérisé par :

- Augmentation des substances mucoprotéiques de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané. Cette infiltration mucoïde donne un épaissement des traits et un aspect bouffi du visage d'où le nom de myxœdème donné à ce type d'hypothyroïdie.
- Asthénie et frilosité, Bradycardie et HTA, Bradypsychie avec tendance dépressive, Constipation. Chez l'enfant : un nanisme dysharmonieux avec crétinisme.

Biologiquement :

- Hypercholestérolémie, Anémie, Hypoglycémie (*Ortel Y, et al., 1998*).

1.7.2 Hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie se définit par l'élévation du taux plasmatique d'HT libres. Elle est responsable de manifestations cliniques regroupées sous le terme de thyrotoxicose. On reconnaît 2 grandes variétés : L'adénome toxique et le *goitre toxique multinodulaire* d'une part, *le goitre diffus toxique ou maladie de Basedow* d'autre part.

Le tableau clinique de l'hyperthyroïdie est le reflet de la stimulation du métabolisme provoquée par l'excès d'HT on observe :

- Amaigrissement et thermophobie, Tachycardie avec élargissement de la pression différentielle, Troubles du comportement avec agitation, Fatigue et amyotrophie.

Biologiquement :

- Hypercalcémie, hypocholestérolémie, le taux d'HT circulantes est très élevé, la TSH est indétectable ou à la limite inférieure des valeurs normales.
- Présence des anticorps antirécepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow (*Bell R.J et al., 2015*).

1.7.3 Le goitre :

L'hypertrophie (augmentation de la taille) de la thyroïde est désignée par le terme « goitre ». Le goitre n'est pas toujours synonyme de maladie, car l'hypertrophie de la thyroïde peut également être causée par des états physiologiques tels que la puberté et la grossesse.

Un goitre simple correspond à une structure bien échogène homogène franchement plus échogène que les muscles adjacents. La forme étant très variable, de très allongée et étroite à quasiment sphérique. Il faut donc mesurer le volume ($L \times H \times 0,5$). On parle de goitre à partir de 16 ml chez l'adolescent, 18ml chez la femme, et de 20 ml chez L'homme (*Jean louis W et al., 2010*).

Il existe Trois types :

- Type 1 : Le goitre n'est pas visible en position normale de la tête. En revanche, la palpation le met en évidence.
- Type 2 : Le goitre est visible en position normale de la tête.
- Type 3 : Le goitre est volumineux, l'interrogatoire doit rechercher les signes de compression des organes de voisinage (nerf récurrent, trachée, œsophage,) et s'enquérir du préjudice esthétique (*Jean louis W et al., 2010*).

II Classification des cancers de la glande thyroïde :

II.1. cancer différencié de la thyroïde

II.1.1 carcinome papillaire (CP).

Il représente 70 % des cancers thyroïdiens. Les cellules tumorales ont des anomalies nucléaires caractéristiques, sur lesquelles repose le diagnostic. Le tissu tumoral est généralement organisé en papilles (axe conjonctivo-vasculaire central, bordé d'une couche de cellules). Le cancer papillaire est souvent multifocal. Son évolution est généralement lente et loco-régionale intra-thyroïdienne et lymphatique. Environ 65% des patients porteur d'un carcinome papillaire (>10mm) ont des métastases ganglionnaires cervicales lors du diagnostic. 2 à 10% ont des métastases à distance, le plus souvent pulmonaires (en général miliaire, plus rarement tumeurs nodulaires) (*Savanger F et al., 2012*) voir **figure 4**.

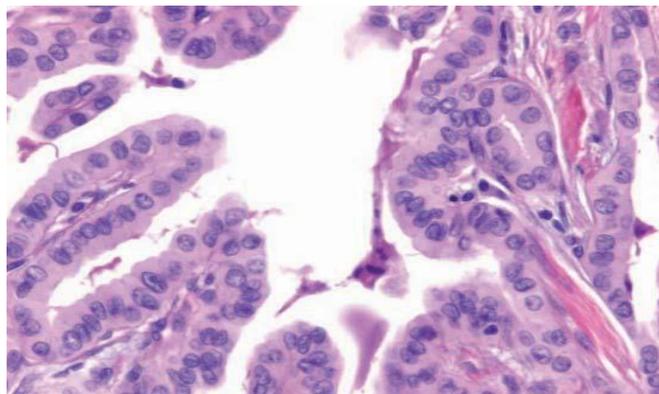


Figure 04 : Carcinome papillaire [S11].

- Carcinome papillaire à cellules hautes :

Il représente 3% des cas des cancers thyroïdiens, Les cellules sont hyperchromatiques, le cytoplasme est fortement granulé, éosinophile, riche en mitochondrie, il survient à un âge plus avancé.

- Carcinome papillaire sclérosant diffus :

Rare, préférentiellement observé chez le sujet jeune, il s'étend à tout un lobe, voire à l'ensemble de la thyroïde. L'aspect papillaire peut être difficile à affirmer en raison d'une métaplasie fréquente.

- Carcinome papillaire à forme purement vésiculaire :

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

- Carcinome papillaire associé à des secteurs de type insulaire :

Le carcinome insulaire est rarement pure et est de pronostic défavorable. il est souvent associé à des foyers de CP dans 25 à 60 % des cas ou des foyers de CV dans 25 à 70% (*Jeau F.M et al., 2011*).

- Carcinome papillaire a cellules oxyphiles :

Il s'agit d'une entité rare devant faire éliminer un adénome a cellules oxyphiles présentant des macro-papilles et de fausses calcosphérites par condensation du colloïde .Le diagnostic peut être difficile avec certains carcinomes papillaires à cellules hautes (*Savanger F et al., 2012*).

II.1.2 Carcinome vésiculaire (CV) :

Il représente 20 % des cancers thyroïdiens. Les anomalies nucléaires du cancer papillaire sont absentes, l'architecture est vésiculaire. Le diagnostic différentiel avec l'adénome peut être difficile. La malignité est affirmée par le caractère invasif vis-à-vis de la capsule ou des vaisseaux thyroïdiens, ou par la présence de métastases. A l'opposé du cancer papillaire celles-ci se font fréquemment par voie hématogène (poumons, os, cerveau), plutôt que lymphatique (*Savanger F et al., 2012*) voir **figure5**.

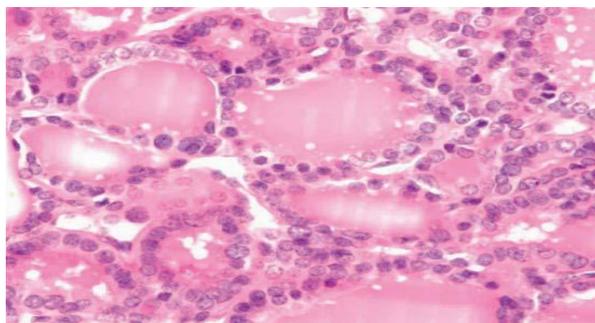


Figure 05 : Carcinome vésiculaire [S11].

A/ Carcinome à invasion minime :

Il représente plus de 50% des cancers vésiculaire. Histologiquement, il s'agit d'un nodule hypercellulaire, trabéculaire ou microvésiculaire. Le diagnostic de malignité repose sur la découverte de signes d'invasion des vaisseaux et/ou d'infiltrations de la capsule, limitant en périphérie le nodule (*Olivier C et al., 2003*).

B/ Carcinome largement Invasif :

Les cellules sont le plus souvent atypiques avec une anisocaryose et une activité mitotique élevée. Le cancer vésiculaire dissémine par voie hématogène, plus rarement lymphatique. Les sites

métastatiques sont les poumons, les os et plus rarement le cerveau. Il existe trois variantes du carcinome vésiculaire, en fonction de la présence de cellules oxyphiles « cellules HURTHLE ». (*Olivier C et al., 2003*).

II.2. Carcinome indifférencié de la thyroïde (Anaplasique) :

Les cancers anaplasiques de la thyroïde représentent la forme finale de différenciation de tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire et sont l'un des cancers les plus graves chez l'être humain. Ils prédominent largement chez des sujets âgés généralement entre la sixième et la huitième décennie. La présentation clinique habituelle est une masse cervicale rapidement envahissante et compressive avec adénopathies et métastases. Même si l'étude cytologique peut suggérer le diagnostic de cancer thyroïdien anaplasique, une confirmation histologique, voir immunohistochimique est nécessaire pour écarter un lymphome (*Jean louis W, et all 2010*) (*Jean louis W, et all 2007*) (*Schlumberger M, et al., 2007*).

II.2.1. Carcinome médullaire de la thyroïde :

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). Le CMT représente 5–10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 %. Il se présente sous deux formes, une forme sporadique dans la majorité des cas, une forme familiale dans près de 30–35 % des cas, Les cellules C parafolliculaires thyroïdiennes à l'origine du CMT sont situées essentiellement à l'union des tiers moyens et supérieurs des lobes thyroïdiens, et sont détectées par immunomarquage spécifique par un anticorps anti-CT. La présence de substance amyloïde dans le stroma pour des CMT macroscopiques est évocatrice (*Nicoli P et al., 2007*).

II.3. Le lymphome primitif de la thyroïde

Le lymphome primitif de la thyroïde est une tumeur très rare dont la fréquence est de 0,6 % des cancers thyroïdiens. Il survient plus souvent chez les femmes moyenne d'âge de 68 ans (données registres Marne-Ardenne). Deux types histologiques sont décrits : le lymphome de Malt et le lymphome diffus B à grandes cellules, il se développe essentiellement sur des lésions de thyroïdite lymphocytaire pré-existante (*Nduwayo L et al., 2007*)

III Diagnostic clinique, Radiologique, et Biologique du CDT

III.1. Clinique :

La palpation de la glande thyroïde se fait en se positionnant derrière le sujet assis et adossé. Les doigts sont placés sous l'os hyoïde et glissent progressivement vers le bas pour repérer successivement l'incisure supérieure du cartilage thyroïde, la proéminence laryngée, l'incisure inférieure du cartilage thyroïde, la partie antérieure de l'arc du cartilage cricoïde, puis le parenchyme thyroïdien lui-même. En situation normale, il est difficile d'en apprécier les contours et la consistance exacte en raison de l'épaisseur des muscles préthyroïdiens. Quelques éléments permettent toutefois d'évaluer l'existence d'un goitre. La palpation de la pyramide de Lalouette est toujours pathologique, le pôle supérieur des lobes ne se projette habituellement pas plus haut que la proéminence laryngée tandis que les pôles inférieurs descendent jusqu'au niveau du troisième ou du quatrième anneau trachéal. Des pôles inférieurs non perceptibles alors que la glande thyroïde est en position cervicale moyenne sont très évocateurs d'un goitre plongeant dans le médiastin.

Plus généralement encore, on parle d'hypertrophie thyroïdienne lorsque la hauteur d'un lobe thyroïdien dépasse la longueur de la deuxième phalange du pouce du sujet examiné (Critère Organisation mondiale de la santé [OMS], dans les enquêtes épidémiologiques). L'examen clinique de la thyroïde souligne également son caractère sensible ou douloureux (*Leenhardt L et al., 2011*) (*Vlaeminck G et al., 2003*).

III.2. Radiologique :

III.2.1. Echographie thyroïdienne :

Elle occupe maintenant une place essentielle dans le diagnostic, L'avancée technologique a mis en évidence des appareils de haute performance permettant de détecter des petits nodules de 2 mm.

L'échographie permet une analyse descriptive de la morphologie de la thyroïde. Elle apprécie les dimensions de chaque lobe, étudie les caractéristiques l'échostructure (liquidien ou solide), l'échogénicité concerne les nodules solides, elle est définie par rapport au parenchyme normal (hyper, iso, ou hypoéchogène).

L'existence d'un halot doit être signalée, c'est un élément rassurant quant il est complet. La forme doit être également analysée, en effet, un nodule plus épais que haut serait plus suspect. Les microcalcifications sont considérées comme élément de suspicion de cancer, De même pour la vascularisation intra nodulaire qui est considérée comme un élément hautement suspect

(*Ait Benamar N et al., 2007*)(*Oertel W et al., 1998*)(*St Louis D et al., 1999*).

Tableau n° I : Nature des principaux nodules de la thyroïde (Wemaen J-L et al., 2011)

| |
|---|
| <p>Nodules bénins :</p> <ul style="list-style-type: none">- Adénomes vésiculaires (colloïdes, macrovésiculaires, microvésiculaires et foetaux)- Kystes simples et hémorragiques (hématocèles)- Thyroïdites aiguës, subaiguës ou chroniques |
| <p>Nodules malins</p> <ul style="list-style-type: none">- Cancers papillaires, vésiculaires, médullaires, anaplasiques- Lymphomes- Métastases |

III.2.2. Scanner thoracique :

Il affirme l'extension thoracique et le nombre de prolongements, leur importance, leur contenu liquidien ou solide, leur position par rapport aux vaisseaux, à la trachée et à l'œsophage (Ait Benamar N et al., 2007).

III.2.3. Imagerie par résonance magnétique :

L'intérêt de l'imagerie en résonance magnétique (IRM) est l'obtention de coupes frontales et sagittales. Dans le plan frontal, est visualisé bien les rapports avec le tronc brachiocéphalique, l'artère sous-clavière et les carotides internes (Ait Benamar N et al., 2007) (Moumen A et al., 2015).

III.2.4. Scintigraphie :

La scintigraphie apprécie la répartition au sein de la glande d'un isotope radioactif de l'iode ou de technétium. Il s'agit d'un examen fonctionnel et morphologique de la thyroïde. Elle distingue le nodule froid (hypofixant) du nodule chaud (hyperfixant). Les cancers thyroïdiens sont essentiellement observés parmi les nodules hypofixations et isofixants (Ait Benamar N et al., 2007).

III.2.5. La ponction à l'aiguille fine (PAF) :

La Cytoponction représente actuellement une approche incontournable destinée à sélectionner les nodules thyroïdiens malins et suspects à la chirurgie, et les distinguer des nodules bénins à

surveiller. Elle a permis de diminuer de plus de 50% les interventions thyroïdiennes à visée diagnostique et d'augmenter de 15 à 30 % l'incidence du cancer dans le nodule thyroïdien.

Tout nodule de plus de 1,5 cm devrait fait l'objet d'une ponction, la nécessité de ponctionner tout nodule suspect à l'échographie dont la taille est inférieure à 1–1,5 cm (*Roger sch et al., 2014*) (*Ait Benamar N et al., 2007*).

III.2.6. Élastographie :

Cette technique permet d'évaluer la dureté d'un nodule. Cliniquement on sait qu'un nodule dur est suspect. Les constatations histologiques le confirment. Les études menées sur le nodule thyroïdien ont utilisés la technique d'élastographie relative (ou de contrainte ou strain imaging) avec encodage couleur ou gris. Elle permet d'évaluer la rigidité d'un nodule en comparaison du tissu sain avoisinant. La technique d'élastographie transitoire (shear waves) permettra une quantification chiffrable en s'affranchissant de la comparaison avec le tissu sain (*Leenhardt L et al., 2004*).

III.3. Exploration biologique de la thyroïde :

L'exploration fonctionnelle de la thyroïde a été transformée au cours de la dernière décennie. Le dosage ultrasensible de la thyroid stimulating hormone (TSH) (deuxième génération), fait en première intention dans tous les cas, permet d'emblée le diagnostic d'hyperthyroïdie même fruste, et a presque totalement supprimé le test à la thyroïdostimuline releasing hormone (TRH) ; cependant la TSH peut être perturbée par des facteurs non thyroïdiens. L'utilité des dosages de TSH de troisième et quatrième générations nous semble discutable (*Hamdi CH, et al., 2014*) (*Vlaeminck et al., 2003*). Le dosage des hormones thyroïdiens libres FT4 et FT3 a remplacé les dosages d'hormones totales ; les multiples méthodes directes (les plus chères) et indirectes, ont leurs avantages et leurs inconvénients ; la difficulté de leur interprétation, en cas de pathologies non thyroïdiennes associées, provient d'interférences multiples. Les progrès faits dans la connaissance des maladies thyroïdiennes auto-immunes, avec les dosages d'anticorps (Ac) antithyroperoxydase (Anti TPO), antithyroglobuline (Anti TG), et antirécepteurs de la TSH, les antihormones thyroïdiennes facilitent la compréhension et le traitement de la maladie de Basedow et les thyroïdopathies auto-immunes, et la surveillance de la thyroglobuline dans les cancers thyroïdiens différenciés (*Leger A et al., 1999*).

- * Le dosage de la thyrocalcitonine est recommandé à chaque fois que les données cliniques et/ou antécédents familiaux envisagent un cancer médullaire de la thyroïde (*Antonia P et al., 2007*).

III.3.1. Marqueurs biochimiques et génétiques du CDT :

III.3.1.1. Marqueurs biochimiques :

A/ La TSH (La thyrotropine) :

Produite par les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. Celle-ci est extrêmement sensible au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes au point que les taux de TSH sont corrélés à ceux de T4 circulante selon une courbe exponentielle, une réduction de moitié de la T4 libre multiplie par 100 la concentration de TSH. Cette relation et ce phénomène d'amplification explique pourquoi, en situation d'équilibre, T4 libre et TSH représentent le même paramètre. Leur dosage conjoint est donc ordinairement redondant. La TSH est beaucoup plus informative que la T4 libre (*Paquet M et al., 1995*) (*Emille C et al., 2008*).

Une imprégnation légèrement insuffisante par les hormones thyroïdiennes est déjà détectée par une augmentation de la TSH alors que la concentration de T4 libre se situe encore dans les limites de la normale (hypothyroïdie fruste ou « subclinique »). La TSH constitue par conséquent le paramètre le plus précieux pour l'appréciation de la fonction thyroïdienne. C'est « le » paramètre à demander en première intention. Les valeurs de référence admises, en Europe, toutes techniques confondues, sont de 0.4 à 4 mUI/ml (*Leedum L et al., 2005*) (*Szymanowzka et al., 2010*).

B/ La Thyroglobuline (Tg) :

Les cancers différenciés de la glande thyroïde (CDT) sont les cancers endocriniens les plus fréquents, Ces dernières années sont apparus de nouveaux outils de surveillance : la TSH les dosages de TG et d'Ac antiTg. Le taux de TG doit être indétectable. Sa permanence ou sa réapparition signe la récurrence ou la métastase. Les dosages de Tg peuvent être minorés en présence d'Ac antiTG positifs (*Sapin R et al., 1999*).

C/ Les anticorps antithyroglobuline (Ac antiTg) :

L'immunisation se fait conjointement contre la TPO et la Tg. les Ac antiTPO apparaissent plus vite et/ou sont mieux détectés que les Ac antiTG. Donc, dans l'évaluation de l'auto-immunité thyroïdienne, la recherche des Ac antiTg ne doit pas être systématique en première intention. Elle ne sera réalisée qu'en cas de forte suspicion clinique et/ou échographique et devant une recherche d'Ac antiTPO négative (*Leedum L et al., 2015*).

D/ Autres paramètres

La triiodothyronine (T3)

Est l'hormone la plus active. T3 et T3 libres sont le reflet de la production périphérique et leur valeur diagnostic dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne est limitée. Les dosages des formes libres ont supplantés ceux des formes totales (*Melliere D et al., 2000*).

La thyroxine (T4)

Sa concentration est un excellent reflet de la production thyroïdienne. La T4 circule dans le sang, sous formes libre (0.02%) et liée aux protéines vectrices (albumine, transthyrétine,) (*Paquet M et al., 1995*).

Les anticorps antithyroperoxydase (Ac antiTPO) :

Ce sont des IgG dont les taux sont corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Les dosages sont actuellement très sensibles et spécifiques (*Beck P, et all 2005*).

Les anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac antiRTSH) :

Ils se lient aux récepteurs de la TSH. La majorité de ces anticorps se comportent comme des Ac stimulants et constituent un marqueur diagnostique et pronostic de la maladie de Basedow (*Guillauzia D et al., 200*) (*Ingrand J et al., 2002*). Dans de rares situations, ils ont une activité bloquante responsable d'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande. Ils étaient jusqu'ici détectés par des techniques d'inhibition de liaison de la TSH marquée à des récepteurs humains ou porcins. De nouvelles méthodes automatisées ou non, avec utilisation d'Ac monoclonal hautement spécifique sont apparues (*Berdelou C et al., 2001*).

Tableau n° II : Caractéristiques analytiques de quelques trousse (14S).

| TROUSSES | IMMULITE 2000 Xpi | ABBOTT ARCHITECT | ELESYS COBAS |
|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| <u>Méthodes de dosage :</u> TG, TSH ATG | Immunométrique | Immunométrique | Immunométrique |
| <u>Standardisation :</u> TG, ATG | CRM 457. OMS 1er IRP 65/93. | CRM 457. OMS 1er IRP 65/93. | BCR-CRM 457 |

| | | | |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| <u>Valeur usuelles :</u> | | | |
| TG, | 1.6-59.9 ng/ml. | 1.4 – 78 ng/ml, | 3,5 à 77 ng/ml, |
| ATG | □ 40 UI/ml | □ 4.11 UI/ml | 34 IU/mL |
| <u>Domaine de mesure :</u> | | | |
| TG | Jusqu'à 300 ng/ml | 1 a 1000 ng/ml | 0,04 à 500 ng/ml. |
| ATG | 20-3000UI/ml | Jusqu'à 1000 UI/ml | 5–600 IU/mL |
| <u>Sensibilité fonctionnelle :</u> | | | |
| TG | 0.9 ng/ml | □ 0.1 ng/mL | 0,1 ng |
| ATG | 2.2 UI/ml | □ 1.0 UI/ml | □ 5 IU/mL |

III.3.1.2. Marqueurs génétiques :

A/ La mutation du promoteur de la Télomerase (TERT)

Une révolution lors de la découverte en 2013, des mutations du promoteur de la Télomerase reverse transcriptase (TERT) sur le chromosome **5p15.33** tel que (**C228T**) et (**C250T**) dans le cancer de la thyroïde, La mutation TERT C228T est la plus commune que la mutation TERT **C250T**, grâce à l'application de la biologie moléculaire pour l'étude des cancers différenciés de la thyroïde, la mutation BRAF été représentée comme la plus fréquente des altérations génétiques dans ce type de cancer.

D'autre part à la différence du *CMT*, les cancers papillaires expriment le réarrangement du gène *RET* « *receptor tyrosine kinase* » dans 20 % des cas, mais sans valeurs pronostics, et de l'ordre de 1 % pour les vésiculaires ou de 34.0 % pour PDTC/ATC (*Elsei R, et al., 2008*) (*Rengyn L et al., 2016*)(*Xing M et all 2013*).voir figure 7.

B/ La corrélation génétique B-RAF/ TERT :

La mutation survient le plus souvent sur le nucléotide 1799 du gène B-RAF localisé sur 7q34. Cette mutation conduit au remplacement de la valine en acide glutamique en position 600 de la protéine (B-RAF). B-RAF V600E et les mutations du promoteur TERT constitue l'unique formation génétique qui conduit à une particulière pathogénicité agressive, et l'oncogène B-RAF c'est le plus commun dans le cancer de la thyroïde qui joue un rôle fondamental dans la progression de cancer de la thyroïde, particulièrement PTC (*Xing et al., 2007*), Le rôle oncogène de mutations du promoteur TERT implique leur création de sites de liaison de consensus pour E-twenty-six transcriptional facteurs.

La coexistence BRAF V600E et des mutations de promoteur TERT a un impact sur l'agressivité de cancer papillaire thyroïdiens surtout, et compris la répétition accrue de tumeur et la mortalité du patient, tandis que seul l'une au l'autre mutation a un impact modeste (*Kam-Tsun T et al., 2010*).

-1/ le promoteur TERT avec des mutations représente un nouveau oncogène dans le cancer de thyroïde, et les mutations promettent des nouveaux marqueurs génétiques (diagnostic et pronostic).

-2/ les mutations de promoteur TERT sont arrivées dans une façon mutuellement exclusive, avec C228T étant beaucoup plus dominant que C250T dans la plupart des cancers. Les deux mutations produisent un site de liaison de consensus dans le promoteur TERT pour E-twenty-six (ETS) facteurs de transcription (*Herbomez M et al., 2013-2009*).

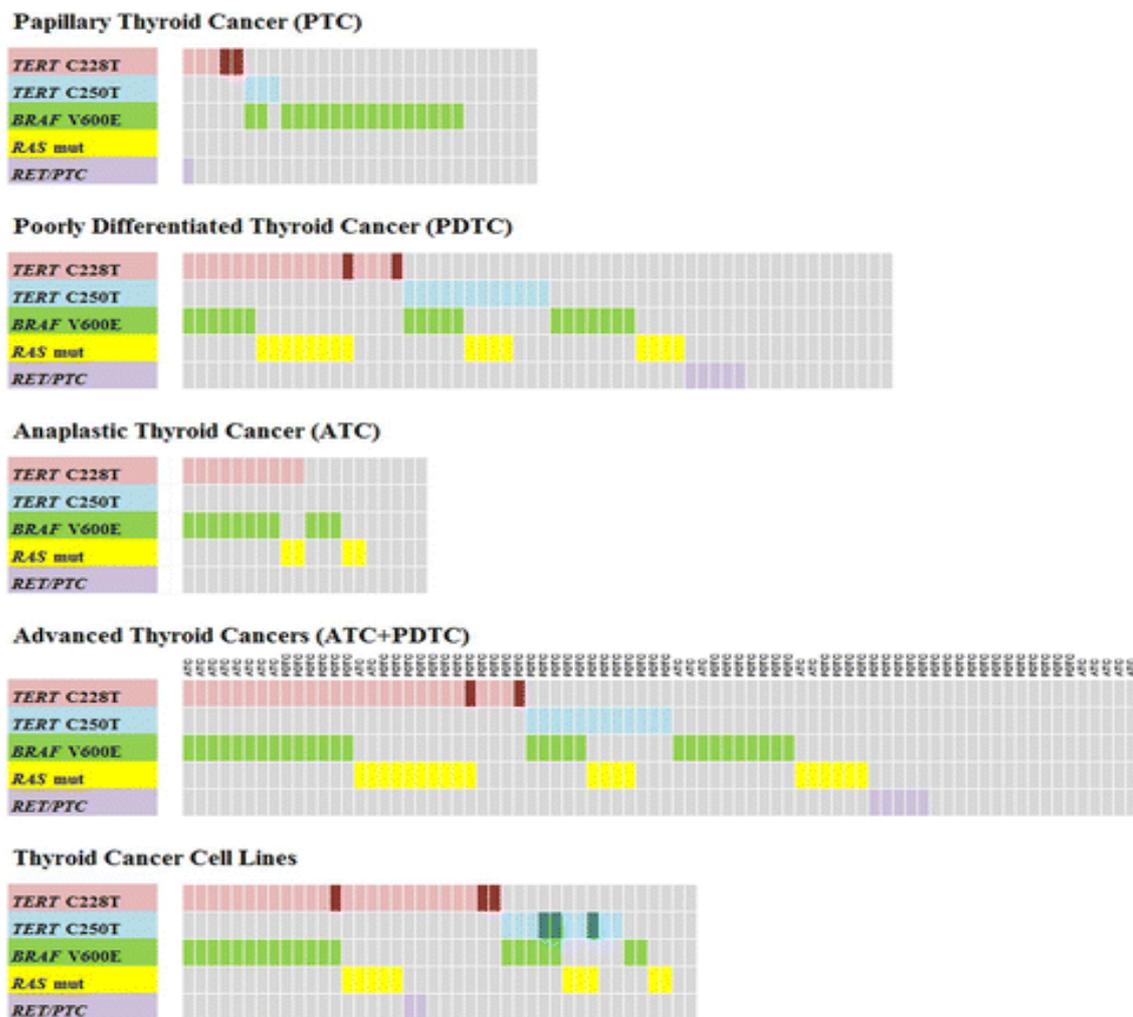


Figure 6 : Concordance du promoteur de TERT et les gènes pilote de la thyroïde connus (BRAF, RAS, RET / PTC) dans des tumeurs de cancer de la thyroïde et des lignées cellulaires. Chaque cellule représente un échantillon. Colore et sombre ou gris, désignent mutant et l'état de type sauvage, respectivement. Pour les mutations TERT, sombre représente les mutations homozygotes (*Kam-Tsun T et al., 2010*).

C/ La Mutation RAS

Les mutations ponctuelles du gène codant pour ces protéines augmentent l'affinité de la protéine RAS-GTP pour le GTP ou inactive sa fonction auto-catalytique, ce qui conduit à une stimulation chronique de la voie des MAP kinases (Xing M et al., 2014).

Les mutations ponctuelles du gène RAS ne sont pas spécifiques d'un type particulier de tumeur de la thyroïde et surviennent dans 10 à 20 % des carcinomes papillaires de la thyroïde, 40 à 50 % des carcinomes folliculaires et dans 20 à 30 % des adénomes folliculaires. (Zanetti, 2010) voir figure 7.

D/ Autres mutations et réarrangements PAX8/PPAR γ

Le réarrangement de PAX8/PPAR γ résulte d'une translocation $t(2,3)(q13, p25)$, entraînant la fusion entre le gène PAX8 (Paired Box 8) et le gène du récepteur PPAR γ « peroxisome proliferator activated receptor ». Ce réarrangement conduit à une forte expression de la protéine PPAR γ , Ce réarrangement est mis en évidence dans 30 à 40 % des formes histologiquement « classiques » des carcinomes folliculaires (Rivera M et al., 2010).

D'autres anomalies secondaires ont été caractérisées dans les cancers de la thyroïde comme la surexpression du VEGF et de ses récepteurs, et la surexpression du récepteur de l'EGF dans les cancers peu différenciés (Schlumberger M et al., 2007).

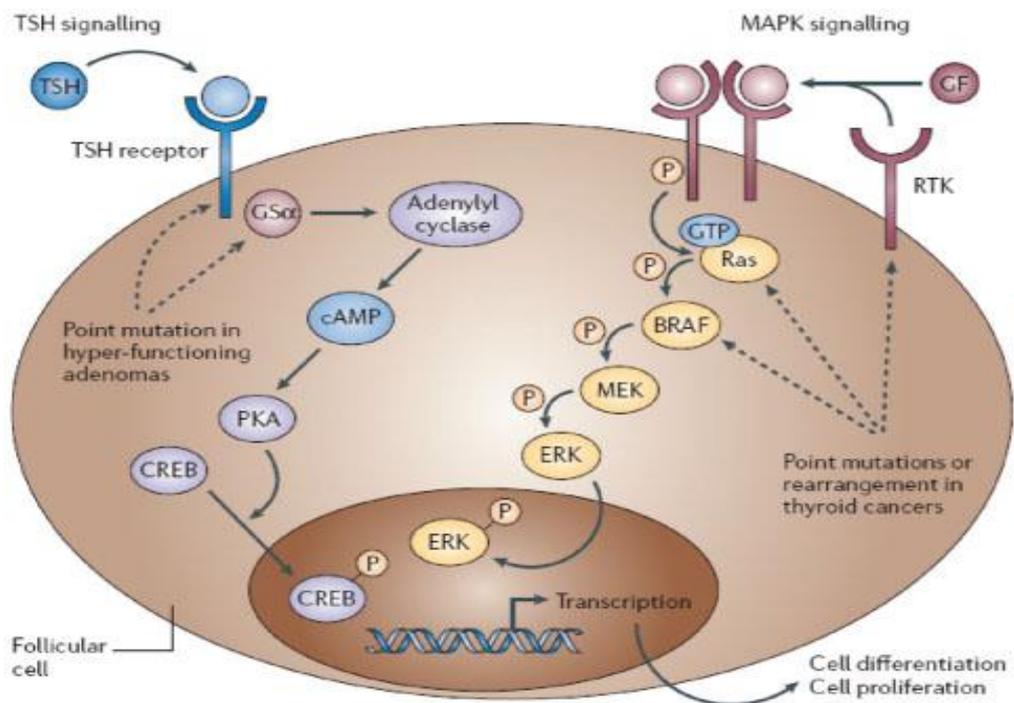


Figure 7 : Voie des MAP-kinases impliquées dans la tumorigenèse thyroïdienne (13S).

IV Epidémiologie : Facteurs de risque et Facteurs pronostic :

Dans le monde

Bien que ne représentent que moins d'un **1%** des cancers chez l'homme mais **3,7 %** des cancers chez la femme, Les taux annuels d'incidence pour 100 000 personnes sont de 5,5 pour les hommes, et de 13,8 pour les femmes [6S]. Dans des pays d'apports iodés suffisants (usa, uk), la prévalence clinique est de **5,3 à 6,4 %** pour les femmes, de **0,8 à 1,6 %** pour les hommes. La prévalence est environ **3** fois plus forte chez les femmes et augmente avec l'âge (*Wemeau J-L., 2011*)(*Leenhardt L, et al., 2011*).

En Europe

En 2012, en France 8 210 ont été dénombrés avec un cancer papillaires de la thyroïde (sur 355 000 cancers) avec une prédominance féminine (5 911 femmes / 2 299 hommes).

L'incidence des cancers papillaires de la thyroïde augmente depuis 1980 (principalement des cancers de petite taille <1 cm), Avec l'âge, la prévalence des nodules augmente considérablement, atteignant 60 % de la population à l'âge de 80 ans, ou La majorité est bénigne, 5 % sont des CDT. Les variétés principales sont les cancers papillaires et vésiculaires, dépassant largement les cancers médullaires, anaplasiques et les lymphomes thyroïdiens (*Santini ., 2013*) (*Leenhardt L et al., 2004*).

Une incidence en augmentation...

Des publications récentes ont mis en évidence, dans de nombreux pays, une augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde. Cette apparente augmentation est à mettre au compte du développement des moyens de diagnostic et de détection. Ainsi, ce cancer est maintenant la quatrième localisation des cancers chez la femme !

De fait, l'augmentation est surtout liée à une augmentation de l'incidence des microcarcinomes papillaires (*Santini et al., 2013*)(*Fontaine J.F et al., 2007*).

En Algérie :

Vu le manque des données épidémiologiques au niveau du CHU Constantine sauf notant bien le registre des cancers d'Alger et de Sétif ou L'incidence du cancer de la thyroïde a significativement

augmenté. Elle a passée de 0,1 pour 100 000 en 1986 à 6,4 pour 100 000 en 2010 (*Hamdi C et al., 2010*).

Tableau n° III : Tendances (Annual Percent Change [APC]) et intervalle de confiance au 95 % (IC 95 %) des principales localisations chez les deux sexes, 1986–2010, Sétif (*Hamdi C et al., 2010*).

| Localisation | Hommes | | Femmes | |
|--------------|------------|---------|------------|----------------|
| | APC/annuel | IC 95 % | APC/annuel | IC 95 % |
| Thyroïde | - | - | +8,6 | (+6,5 ; +10,9) |

- Parallèlement à cette apparente augmentation d’incidence de 310 % entre 1950 et 2004, la mortalité due au cancer thyroïdien est en régression de 44 % (*Ries L et al., 2005*).

IV-1 Facteurs de risque :

Il existe une prédisposition familiale au CTD dans 3–10% des cas. Parmi les autres facteurs de risque figurent une irradiation durant l’enfance ou une exposition radioactive dans une zone contaminée. L’association entre le CTD et d’autres maladies de la thyroïde fait l’objet d’une évaluation controversée. La thyroïdite de Hashimoto n’est selon toute vraisemblance pas associée à une survenue accrue de CTD (mais certainement avec les très rares lymphomes de la thyroïde), alors qu’un lien avec le goitre nodulaire semble plus probable (*Roger sch et al., 2014*) (*Matt p et al., 2008*).

IV-1.1 Facteurs environnementaux généraux :

L’environnement impose une adaptation de la fonction de la thyroïde qui peut entraîner des effets délétères tels que dysfonctionnement, manifestations auto-immunes, destruction de la glande, et cancers. Des modifications du milieu extérieur telles que la chaleur, le froid, l’altitude, le régime alimentaire, les malnutritions, l’obésité..., la thyroïde répond par une adaptation de la synthèse et de la dégradation des HT, la dégradation de celles-ci étant sous le contrôle des cellules cibles de

l'organisme. L'exposition à des conditions extrêmes induit donc à des modifications dans l'homéostasie thyroïdienne, mais aussi un stress émotionnel avec des manifestations Endocriniennes qui à leur tour peuvent modifier la fonction thyroïdienne (*Matt p et al., 2008*)

IV-1.2 Radiation ionisante

Les cancers dits radio-induits sont majoritairement de type papillaire et leurs évolutions naturelle est la même que celles des autres cancers thyroïdiens de même type histologique.

Un rapport de l'**Unscear (2000)**, qui fait une synthèse des études épidémiologiques sur le sujet, concluait que la glande thyroïde est très sensible aux effets oncogènes de l'irradiation externe au cours de l'enfance et qu'une relation dose-réponse linéaire est compatible avec les données de la littérature (*Matt p et al., 2008*) (7S).

Et suivant l'utilisation des radiations ionisantes dans le domaine médical (diagnostic, thérapeutique ou dans le cadre de l'exposition professionnelle), De nombreuses études épidémiologiques ont recherchées une relation entre l'irradiation médicale et la survenue ultérieure de cancer de la thyroïde. Le risque de cancer de la thyroïde après irradiation par les rayons X dans le cadre d'une radiothérapie pour cancer ou le traitement d'une pathologie bénigne, été mis en évidence par plusieurs études, Et la puissante étude de poolée de Ron (*Ron .,1995*) incluant 120 000 personnes, a permis de mettre en évidence pour les expositions au cours de l'enfance un excès de risque significatif de cancer de la thyroïde de 7,7 par Gray (*Emmanuelle., 2015*) (*Ron et al., 1995*).

IV-1.3 Minéraux

De tous, l'iode est le plus important substrat essentiel de la synthèse des HT Un excès d'iode conduit d'abord à une synthèse excessive des HT, accompagnée d'un « emballement » néfaste de la production de radicaux libres. Au-dessus d'un certain niveau, on observe un blocage de l'organification de l'iodure et de la synthèse hormonale (effet Wolff-Chaikoff). Dans un troisième temps, il y a un phénomène d'échappement à ce blocage bientôt suivi d'une « désensibilisation » de la thyroïde à l'effet de la TSH. Il est important de souligner qu'un excès d'iode peut conduire à une thyrotoxicose ou à une hypothyroïdie accompagnée éventuellement d'un goitre. La carence en iode a pour conséquence directe une diminution de la synthèse hormonale et l'établissement d'un état d'hypothyroïdie. Nous assistons à Une augmentation de la TSH circulante (*Matt p et al., 2008*) (*Roger sch, et al., 2014*).

IV.2. facteurs pronostic :

Un bon suivi des patients via les différents paramètres biochimiques et grâce aussi à des trousse sensibles standardisées suivant les standards européens CRM 457 (Human thyroglobulin reference material). Nous arrivons à sauver des patients, et avoir un bon pronostic des CDT (Meyer P, et al., 2010)(Travagli J.P et al., 2002).

V. Traitement :

Le traitement de ces tumeurs fait appel à la chirurgie (pour les tumeurs en place) et à l'iode radioactif (pour les métastases des tumeurs différenciées) (Roger sch, et al., 2014) voir tableau4.

Tableau n° IV : Cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire : principaux traitements (Nicoli S, et al.,2007)(9S).

| TRAITEMENT | Cancer localisé | Type de Cancer |
|---|---|------------------------------|
| Chirurgie | Traitement initial | Chaque fois |
| Radiothérapie interne vectorisée (I-131) | En complément de la chirurgie, en traitement initial : - risque élevé : impérative - faible risque : discutée en RCP - très faible risque : non indiquée | Si métastase fixe l'iode-131 |
| L-Thyroxine | <u>Très frénatrice</u> : TSH < 0,1 mUI/L - si non guéri (cancer réfractaire à l'iode-131) - si risque élevé, après iode-131 - si faible risque mais histologie défavorable, après iode-131 <u>Frénatrice</u> : TSH 0,1 – 0,5 mUI/L - si risque élevé et en rémission complète (pT3-T4 et/ou N1et/ou M1) - si faible risque, après iode-131 ablatif (pT1-T2 et N0-Nx, M0) <u>Substitutive</u> : TSH 0,3 – 2,0 mUI/L | |

| | | |
|--|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - si faible risque et papillaire ou vésiculaire bien différencié (bon pronostic) et en rémission complète au bilan 6-12 mois après iode-131 - si très faible risque (non traité par iode-131, non totalisé chirurgicalement) | |
|--|---|--|

VI : Surveillance et suivi des patients :

En cours de traitement, on contrôle d'une part, la tolérance et d'autre part l'évolution du cancer. La surveillance des traitements médicaux concerne essentiellement la situation hématologique et pour la radiothérapie la tolérance cutanéomuqueuse. Pour la chimiothérapie, le risque infectieux domine et pour la radiothérapie, le risque de radiomucite domine (avec selon le siège de la région irradiée des dysphagies, des diarrhées, des cystites, des rectites... le risque immédiat le plus fréquent étant la déshydratation et la dénutrition). La surveillance permet d'adapter le traitement à la tolérance (*Baillet M et al., 2015*).

Le pronostic de ces cancers est bon, la survie à 20 ans > 95 %. L'âge (< 45 ans) est un élément essentiel du pronostic (*Borson CH et al., 2008*).

Au cours de la surveillance d'un cancer thyroïdien différencié, 15 à 20 % des patients vont présenter une récurrence. Du fait de la dédifférenciation cellulaire, cette récurrence peut ne pas fixer l'Iode131 (I^{131}). Or la localisation de cette récurrence est impérative et va nécessiter de nouvelles méthodes d'investigation par la tomographie-scanner par émission de positrons (TEP-TDM) dans le bilan des formes récidivantes et ne fixant pas l'iode de cancer différencié de la thyroïde (*Melliere D et al., 2000*).

La sensibilité de la TEP-TDM est de 70–85 %, selon les études, avec une spécificité pouvant atteindre 90 %. La limite de cet examen est constituée par le nombre de faux-négatifs pouvant atteindre 40 %. Lors d'une élévation isolée de la thyroglobuline (TG), la réalisation d'une TEP-TDM entraîne une modification de la prise en charge thérapeutique dans environ 50 % des cas avec exploration chirurgicale cervicale d'une zone anatomique précise.

La survenue d'une récurrence au cours de la surveillance des cancers différenciés de la thyroïde peut modifier la survie du patient, nécessitant donc une démarche diagnostique complète. En cas d'élévation de la Tg sans traduction scintigraphique, la TEP-TDM constitue un examen complémentaire important dans la localisation (*Makeieff V et al., 2012*)(*Pichon M Fet al., 2001*).

La prise en charge des CDT a fait l'objet des recommandations de consensus européens et américain. Selon les experts, le bilan biologique d'un nodule thyroïdien ne doit comporter qu'un

dosage de TSH, éventuellement associé à un dosage de calcitonine (CT). La Tg sérique n'est pas recommandée en préopératoire. Le schéma en vigueur actuellement devant un CDT est de traiter par thyroïdectomie totale et iode 131 (*Melliere D et al., 2000*) (*Jean F et al., 2001*) (9S).

Un premier bilan doit être réalisé à 3 mois sous FT4 comportant des dosages de TSH, Tg et FT3, et une réévaluation complète est préconisée entre 6 et 12 mois sous LT4 « comportant une échographie cervicale et un dosage de TG après stimulation à la TSHr »

Soit la Tg est indétectable et la surveillance est allégée, soit la TG est détectable et un traitement par chirurgie ou I¹³¹ est appliqué avec un suivi post-thérapeutique par Tg. (*Szymanowicza A et al., 2010*).

A toutes les étapes du suivi il existe donc un dosage de la TG, dans ce contexte, ce marqueur est le reflet de la masse de tissu thyroïdien résiduel. Son dosage est donc indiqué pour diagnostiquer une pathologie résiduelle ou récidivante, jugé de l'efficacité thérapeutique (*Emille C et al., 2014*).

Actuellement, nous recommandons et considérer le patient comme «disease-free» en cas de valeur de TG <0,1ng/ml (avec un test ayant une sensibilité adéquate et une récupération correcte) et d'échographie cervicale sans particularité. Une stimulation par rhTSH n'est alors pas nécessaire. Si la valeur basale de TG est comprise entre 0,1 et 1,0 ng/ml, il convient de réaliser un dosage de la TG après stimulation par rhTSH. La démarche à suivre ultérieurement avec la densité du suivi qui dépendent de la valeur de TG stimulée, ainsi que du contexte individuel et du profil de risque. Une valeur de TG =2 ng/ml est indicative d'une persistance ou d'une récurrence de la maladie (*Roger sch et al., 2014*).

Chapitre II : Matériels et méthodes

I. Problématique :

Les cancers de la glande thyroïde sont rares (1% environ de l'ensemble des cancers). Il existe différents types de cancers :

- * les cancers différenciés de souches folliculaires, papillaires (80%) des cas et vésiculaires (15%).
- * les carcinomes médullaires développés à partir des cellules C.
- * les carcinomes peu ou indifférenciés (anaplasiques).

La surveillance et le suivi des patients atteints du cancer thyroïdien différencié se fait sur le plan biologique par le dosage sérique de la thyroglobuline (TG), sa permanence ou sa réapparition signe la récurrence ou la métastase. Il est essentiel que la surveillance biologique des patients se fasse dans le même laboratoire. Les dosages devront être suivant les standards européens **CRM 457**.

De même, la recherche systématique d'interférences par dosage d'anticorps antithyroglobuline est nécessaire puisqu'il existe une corrélation entre les taux d'anticorps et la thyroglobuline.

Dans ce contexte, nous avons voulu comparer nos résultats obtenus.

I.1 : Objectif et cadre du travail :

Analyser et Comparer les performances analytiques des trousse de dosage de la thyroglobuline, ATG, et TSH en tenant compte des données récentes de littérature et des recommandations de dosage, sur un échantillon de population de patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde (CDT).

I.2 : période et type d'étude :

Nous avons mené une étude **prospective descriptive** qui s'est étalée, de février 2016 jusqu'au Mai 2016. Notre étude concerné **43** Patients, ces patients sont originaires du service d'oncologie médicale et d'endocrinologie CHU Constantine.

I.3 : variables

Les variables étudiés sont essentiellement :

1. Données sociodémographiques « sexe, âge,... »

2. Dosages biologiques.
3. Données cliniques « diagnostic, données d'examens ».

Le traitement des résultats a été effectué avec, **Openépi**, et **XLSTAT 2015**,

II. Matériels :

II.1. prélèvements :

Les prélèvements des patients suivis dans le service d'oncologie médicale et d'endocrinologie ont été faits sur des tubes hépariné et adressés au laboratoire central de biochimie du CHU Constantine.

II.2. Appareillages et matériels :

C'est dans l'unité d'hormonologie du laboratoire de biochimie central CHUC, et au niveau de la paillasse de l'Immulite 2000 XPi, que s'effectue le dosage de ces différents paramètres intéressants, et essentiels pour notre travail qui sont la thyroglobuline « TG », la « TSH », et les Anticorps « anti Thyroglobuline ATG ».

NB : les échantillons lipémiques devront être clarifiés par la centrifugation, cela avant la formation des caillots qui entraînent la présence de fibrine qui génère de faux résultats.

- Le Système d'immunoanalyse IMMULITE 2000 XPi : est un automate constitué essentiellement d'un côté hardware, et un autre software (logiciel de traitement des données intégrer préalablement), les parties du côté matériels se composent :

D'une partie pour poser les segments (cet automate peut porter jusqu'aux 8 segments chaque segment porte à son tour 15 tubes à essai), d'un système de drainage (compartiment d'eau distillé, et une partie de récupération de déchets solide, et le liquide de lavage), d'une partie d'incubation plus d'une partie de porte de cartouche de billes revêtues des anticorps typique pour chaque test.

Les Caractéristiques de l'automate sont :

- A la base ; les tests sont des réactions immunitaires dites immuno-analyse utilisant la chimiluminescence.
- Utilise des sérums, des plasmas, et/ou urines pour but des tests de diagnostic in vitro.

- Une capacité de 200 tests même avec des micros échantillons, *Voir Annexe 3.*

II.3 Kits de réactifs utilisés :

Les trousseaux des réactifs ne peuvent être utilisés que conjointement, comportent :

- Une cartouche de billes : ce sont des billes revêtues des anticorps spécifiques pour chaque type de test (TG, TSH, Anticorps TG,). Chaque cartouche contient 200 billes purifiées, et stable entre 2-8°C.
- Le kit contient aussi une cartouche de réactif, elle est spécifique pour chaque type de test (TG, TSH, Anticorps anti-TG, T4, et T3). La cartouche peut contenir une matrice tamponnée dans le cas des réactifs anti-Tg, plus anticorps murin anti IgG humain marqué à la phosphatase alcaline (provenance de l'intestin de veau) dans un tampon, et peut aussi contenir de la phosphatase alcaline à un tampon à T4 pour les réactifs FT4 libre, voir aussi conservateurs.

Le kit comporte aussi **02** flacons d'ajusteurs « haut » et « bas » lyophilisés pour ajusteurs la FT3, FT4, ou TG ou Anti-TG, suivant chaque type de test. Avec de l'eau distillée et désionisée pour dissoudre la substance lyophilisée voir *annexes 3,4 et 5.*

II.4. Autres composants fournis du coffret :

- II.4.1. Substrat chimiluminéscent :

Deux bouteilles de 205 ml chacune pour 1000 test la bouteille, contenant un *ester d'adamentyl dioxétane phosphate dans une solution tampon AMP.* Avec activateur stable entre (2-8°C) avant ouverture et 30 jours après ouverture. Tenir compte de la sensibilité à la lumière ou il faut tenir ce dernier à l'abri de la lumière.

- II.4.2. Solution de lavage :

Pour les opérations de routine ou contrôle de l'Immulite 2000 XPi. Deux flacons de 200 ml chacune contenant un tampon concentré à (x10) avec détergent, La dilution est à 1/10, on ajoutant 1800 ml

d'eau distillé pour chaque flacon de solution de lavage concentré. Comme précaution la solution doit être utilisée diluée.

III/ Méthodes :

L'évaluation a porté sur 43 sérums humains, selon les données de chaque patient renseignés par un questionnaire (*voir annexe*). Ces sérums ont été congelés à (-20 °C) avant analyse.

III.1 Méthodes de dosage :

Tous nos patients ont bénéficiés d'un bilan thyroïdien qui compte un dosage de la TSH, TG, ATG.

III.1.1 méthode de dosage de la TSH :

La TSH est une hormone hypophysaire qui par son action sur la thyroïde joue un rôle essentiel dans la régulation des taux normaux circulants des hormones thyroïdiennes T3 et T4, le taux de la TSH est régulée par un rétrocontrôle négatif des hormones T3 et T4, et par la TRH.

La mesure de la TSH circulante est utilisée pour le diagnostic de l'hypothyroïdie comme une aide à la confirmation d'autres pathologies thyroïdiennes différentielles.

- Le dosage de la TSH 3^{ème} génération commence par les échantillons clarifiés par ultracentrifugation, cette dernière est pour les plasmas sériques avant la formation complète des caillots pour éviter la présence de fibrine, qui engendre de faux résultats, ceci dit aussi aux patients sous anticoagulants qui prennent plus de temps pour la formation des caillots.
- Le volume des tubes doit être spécifique pour chaque automate, cela pour éviter les faux résultats, ce volume est de 75µl du sérum qui peuvent être conservés entre 2-8°C pendant 5 jours, ou 01 mois dans -20°C.
- Le dosage de la TSH 3^{ème} génération est un dosage quantitatif.
- Ce test est un dosage chimiluminéscent immunométrique en phase solide.
- Le cycle d'incubation est de 60 mn.

- pour des performances optimales ont devraient réaliser la maintenance de routine, des ajustements, et de contrôle aussi des pools, systématiquement d'une manière périodique.

III.1.2 méthode de dosage de la TG :

C'est un dosage quantitatif de TG dans le sérum ou plasma hépariné, qui a pour objectif le diagnostic, et/ou le suivi des patients qui subissent une thyroïdectomie.

Les caractéristiques du dosage sont :

- Le dosage de la TG est un dosage chimiluminéscent immunométrique en phase solide.
- Le cycle d'incubation est de 60 mn.
- les échantillons ne devront pas être dans des tubes à EDTA.
- Pour le volume des tubes, qui est spécifique pour chaque automate, toujours pour éviter les faux résultats et de 50µl du sérum, qui peuvent être conservé entre **2-8°C** pendant 3 jours, ou dans -20°C pendant 02 mois.
- Toujours, pour des performances optimales réaliser la maintenance de routine, des ajustements, et de contrôle aussi des pools.
- Comme dernière étape révélation des résultats.

III.1.3 méthode de dosage des AC anti-TG :

C'est un dosage quantitatif des anticorps dirigés contre la thyroglobuline (TG) dans le sérum ou le plasma dans un tube à essai hépariné ou EDTA, pour objectif diagnostic, ou de suivi des patients souffrant de pathologies thyroïdiennes.

- Ac anti-TG est un test immunométrique séquentiel chimiluminéscent par amplification enzymatique en phase solide.
- La présence de fibrine qui peuvent erroné les résultats.
- Cycle d'incubation 2 x 30 mn, avec un temps de 65 mn pour le premier résultat.
- Pour le volume des tubes, qui devait être spécifique pour chaque automate, cela pour éviter les résultats erronés et de 5µl du sérum, a conservé entre 2-8°C pendant 7 jours, ou dans -20°C pendant 06 mois.
- Toujours, pour des performances optimales réaliser la maintenance de routine, avec des ajustements, et des contrôles aussi des pools, cela systématiquement d'une manière périodique chaque 02 semaines.
- Comme dernière étape mettre les échantillons dans l'automate et révéler les résultats.

III.2. Contrôle de qualité :

Soit la TSH, TG ou Anti-Tg, chaque paramètre a un contrôle spécifique qui contient 3 flacons de contrôle ayant 3 niveaux différents à utiliser avec la trousse Immulite 2000 XPi.

Un contrôle de qualité est effectué quotidiennement pour chaque série de dosage au sein de la même paillasse. Les différentes valeurs des différents niveaux sont réunies dans le **tableau 5**.

Précautions :

- ✓ il faut conserver les flacons à -20°C cela pendant 6 mois, ou pendant 7 jours entre 2 à 8°C.
- ✓ qu'il ne faut pas pratiquer des dilutions supplémentaires.
- ✓ Les contrôles doivent être dosés comme des échantillons, noter le numéro et la date d'ouverture et/ou la date de la reconstitution.
- ✓ respecter les consignes de sécurité et tenir compte que les réactifs sont dérivés de produits humains et qu'ils sont potentiellement infectieux.

Tableau V : Les niveaux de contrôle de chaque paramètre.

| Paramètre | Unités | Niveau 1 | Niveau 2 | Niveau 3 |
|-----------|---------|-------------|-------------|------------|
| TG | ng/ml | 0.489-1.93 | 0.455-1.80 | 0.588-2.05 |
| TSH | UI/ml | 0.324-0.508 | 3.910-6.580 | 22.0-38.4 |
| T3 | Pmol/ml | 3.08-6.73 | 7.31-.31 | 10.75-16.9 |
| T4 | Pmol/ml | 9.27-14.8 | 26.9-40.42 | 46.07-74.9 |
| ATG | UI/ml | 29.7-45.7 | 501-733 | / |
| ATPO | UI/ml | 30.5-53.3 | 27.0-47.8 | / |

Exemple d'ajustements effectués :

Tableau n° VI : Ajustement de la TG.

Laboratoire central de biochimie

Test TG

Lot coffret 329

| | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------------------|--------------|--------------|
| Pente | <u>1,5768</u> | Ordonnée : -55,439 | | |
| Domaine pente instrument : | 0,92 – 1,39 | Critère Ordonnée : 20,209 | | |
| Pente moyenne : | 1,34 | | | |
| Ajusteur Bas : | Cps | Ajust. | Date. | Heur. |
| 1^{er} Rép : | 72,004 | 129 | 25.05.16 | 12.12.05 |
| 2^{eme} Rép : | 101,918 | 129 | 25.05.16 | 12.12.23 |
| 3eme Rép : | 82,628 | 129 | 25.05.16 | 12.12.41 |
| 4^{eme} Rép : | 78,650 | 129 | 25.05.16 | 12.12.59 |

| Ajusteur Haut : | Cps | Ajust. | Date. | Heur. |
|------------------------------|------------|---------------|--------------|--------------|
| 1^{er} Rép : | 643,211 | 129 | 25.05.16 | 12.13.17 |
| 2^{eme} Rép : | 542,212 | 129 | 25.05.16 | 12.13.35 |
| 3eme Rép : | 545,366 | 129 | 25.05.16 | 12.13.53 |
| 4^{eme} Rép : | 589,098 | 129 | 25.05.16 | 12.13.11 |

Moyenne CPS = 507,222
Ajustement terminé.

Tableau n° VII : Ajustement de l'ATG

Laboratoire de biochimie central

Test ATG

Lot coffret 624

| | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------------------|--|--|
| Pente | <u>1,3547</u> | Ordonnée : -34,713 | | |
| Domaine pente instrument : | 0,92 – 1,39 | Critère Ordonnée : 63,215 | | |
| Pente moyenne : | 1,34 | | | |

| Ajusteur Bas : | Cps | Ajust. | Date. | Heur. |
|------------------------------|------------|---------------|--------------|--------------|
| 1^{er} Rép : | 182,420 | 131 | 20.04.16 | 12.09.39 |
| 2^{eme} Rép : | 179,765 | 131 | 20.04.16 | 12.09.58 |
| 3eme Rép : | 194,103 | 131 | 20.04.16 | 12.09.16 |
| 4^{eme} Rép : | 168,400 | 131 | 20.04.16 | 12.09.35 |

| | | | | |
|---------------------------------|------------|---------------|--------------|--------------|
| Ajusteur Haut : | Cps | Ajust. | Date. | Heur. |
| 1^{er} Rép : | 10,921.635 | 131 | 20.04.16 | 12.10.52 |
| 2^{eme} Rép : | 10,401.432 | 131 | 20.04.16 | 12.11.10 |
| 3eme Rép : | 11,610.690 | 131 | 20.04.16 | 12.11.28 |
| 4éme Rép : | 9,567.625 | 131 | 20.04.16 | 12.11.46 |
| Moyenne CPS = 10.625.346 | | | | |
| Ajustement terminé. | | | | |

III.3 : Critères analytiques des trouses utilisées sur l'Immulite 2000 XPi :

Tableau n° VIII : Critères analytique des trouses (TSH, TG, ATG).

| Trousse | TSH | TG | Anticorps ATG |
|-------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------------|
| Méthode | immunométrique | immunométrique | immunométrique |
| Standardisation | OMS 2 nd IRP | (CRM 457) | OMS 1 st IRP 65/93 |
| Valeurs usuelles | 0.4-4 µUI/ml | 1.6-59.9 ng/ml | ≥40 IU/ml |

| | | | |
|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Domaine de mesure | Jusqu'à 75 μ UI/ml | Jusqu'à 300 ng/ml | Jusqu'à 20-3000 UI/ml |
| Effet crochet | Jusqu'à 14000 μ UI/ml | Jusqu'à 500 000 ng/ml | 16624UI/ml |
| Sensibilité analytique | 0.004 μ UI/ml | 0.2ng/ml | 5UI/ml |

OMS 2nd : The second International Préparation.

CRM 457: Human thyroglobulin reference material.

Chapitre III : Résultats

I. Présentation de la population d'étude :

I.1. Répartition selon le sexe :

La population de l'étude comporte **43** patients, dont le sexe féminin est plus important que le sexe masculin : On a **38** femmes pour seulement **5** hommes soit un sex-ratio de **0,131** donc **85%** des femmes et **15%** des hommes comme le montre la Figure 8.

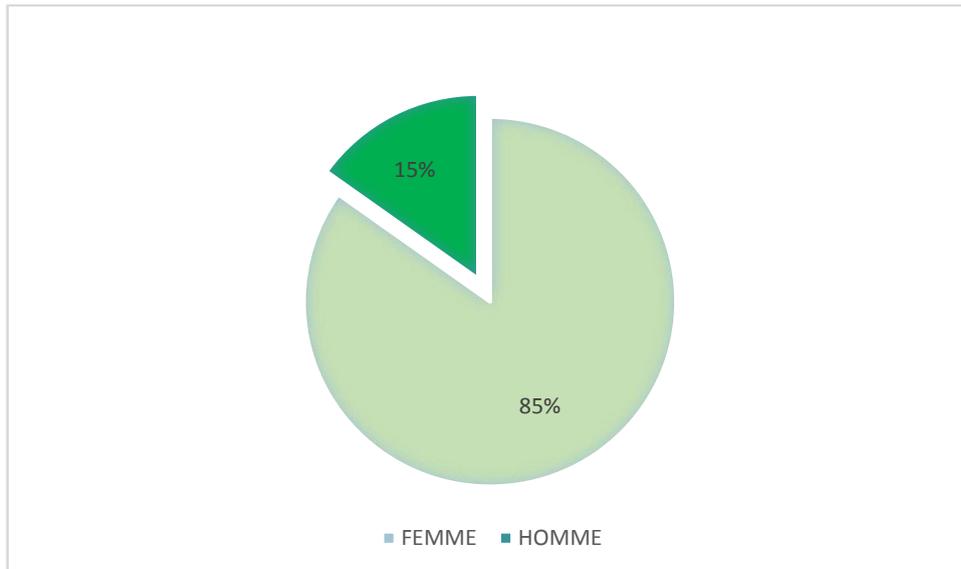


Figure 8 : Répartition selon le sexe.

I.2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de nos patients est de **45** ans avec des extrêmes de **26** ans et **65** ans.

- la moyenne d'âge pour les hommes est de **46** ans avec des extrêmes entre **38 et 56** ans.

- la moyenne d'âge pour les femmes est de **45** ans, dans un intervalle de **26 et 65** ans.

L'analyse du diagramme qui représente les effectifs par tranche d'âge montre une prédominance des âges compris entre **50** et **60** ans suivant la **figure 9**.

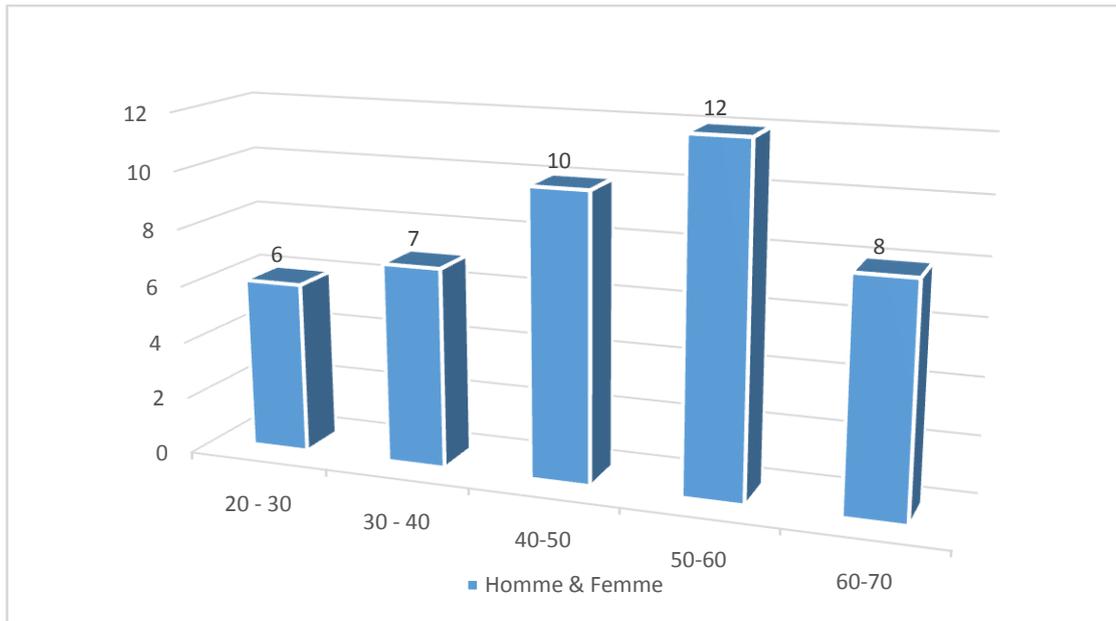


Figure 9 : Répartition selon l'âge.

I.3. Répartition selon l'origine :

L'étude comporte **43** patients originaires de l'est algérien, donc la wilaya de Constantine et les wilayas limitrophes aussi, ces patients sont du service d'endocrinologie pour le diagnostic et le suivi de leur maladie, et le service d'oncologie médicale pour d'éventuels traitements.

Les wilayas concernées sont donc **Constantine, Mila, Guelma, Skikda, Batna, Sétif, Oum el Bouaghi**, comme le montre le *tableau n°9*.

Tableau n° IX : Nombre de malades pour chaque wilaya

| Wilaya | Nombre de malades |
|-----------------|-------------------|
| Constantine | 20 |
| Sétif | 3 |
| Batna | 2 |
| Oum.El.Bouaghi. | 4 |
| Mila | 8 |
| Skikda | 3 |
| Guelma | 3 |

I.4 Répartition des cas selon le degré de la tumeur du CDT :

Un cancer différencié de la thyroïde est un cancer soit papillaire ou vésiculaire, et on sait aussi que chaque type de carcinome est classé selon la taille de la tumeur entre T1, T2, T3, et T4 suivant la classification TNM établie en **1986** et en **2004** par l'OMS (*Kleihues P et al., 2004*) Voir **figure 17**.

Le questionnaire que nous avons formulé nous a informés sur les **43** patients de notre étude.

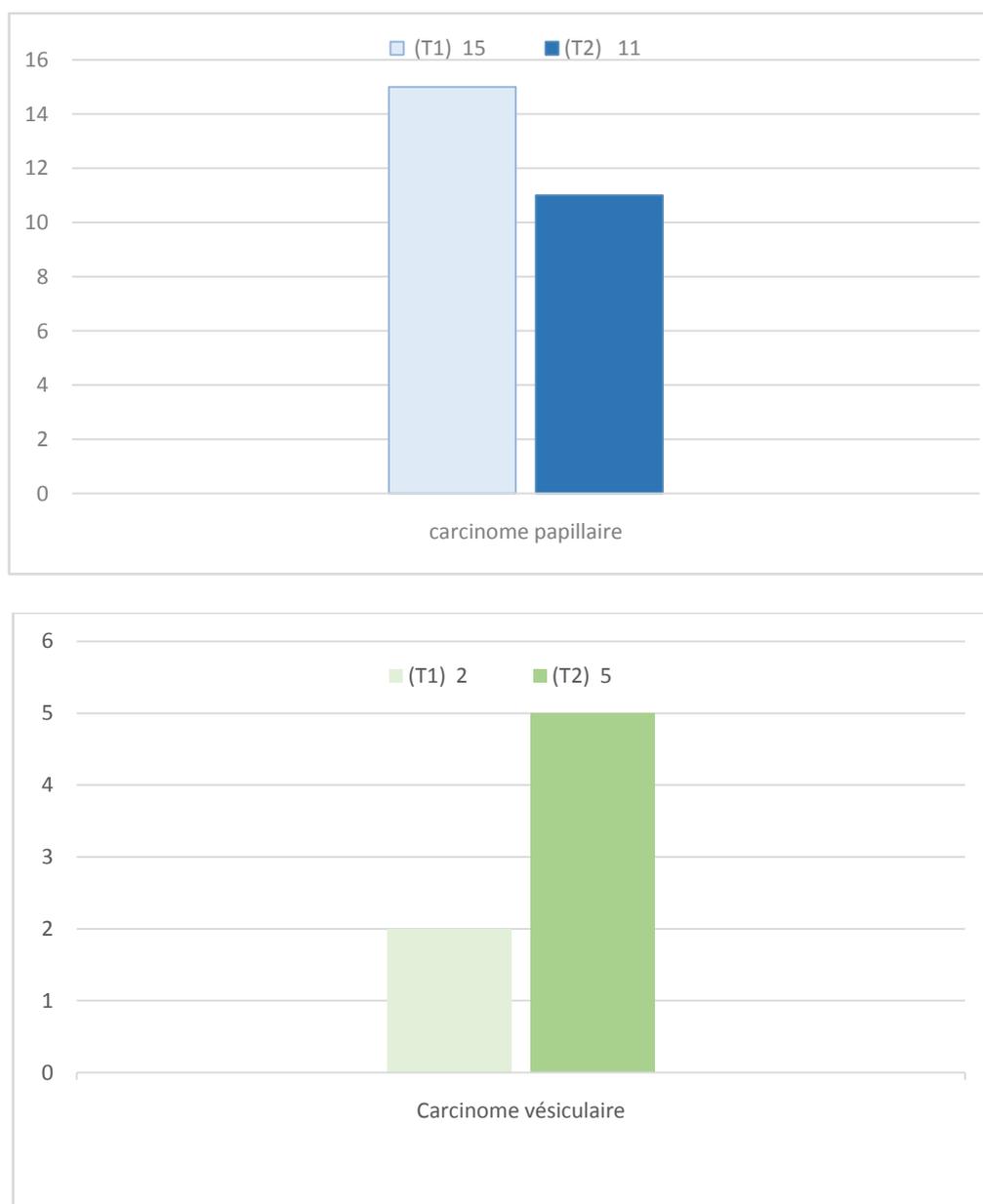


Figure 10 : Répartition des cas selon le degré de la tumeur.

Nous constatons que le degré d'évolution des tumeurs T1, et T2 sont les plus représentés dans notre étude, cela pour les deux types de carcinomes papillaire et vésiculaire.

II. Résultats des paramètres biochimiques.

II.1 La TSH :

Le dosage sanguin de la thyroïdostimuline (TSH) est le premier examen demandé lors d'une anomalie de la glande thyroïdienne, la TSH sérique doit toujours être mesurée lors d'un bilan biologique du CDT en même temps qu'une TG et des ATG.

les variations des taux de la TSH de notre population d'étude sont Voir **Figure 11**.

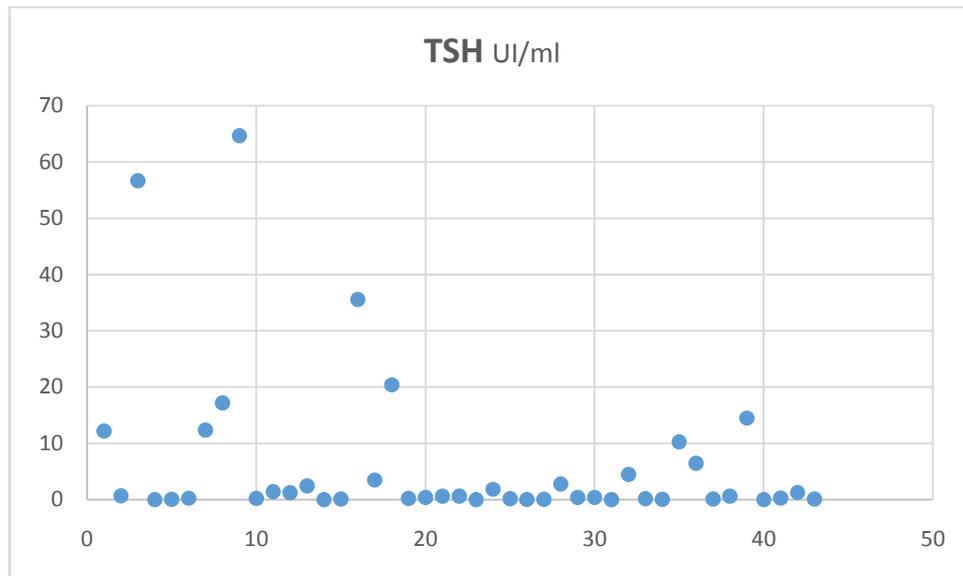


Figure 11 : variation des taux de la TSH.

Dans notre étude nous avons constaté, que tous les patients qui ont bénéficiés d'un dosage de la TSH les résultats varient entre des valeurs normales et des valeurs modérées, et d'autres élevés. La valeur minimale retrouvée est de $<0,004$ UI/ml. et la limite supérieure est de $64,7$ UI/ml

II.2. La thyroglobuline :

L'ensemble de nos patients ont bénéficiés d'un bilan thyroïdien TSH, TG, ATG. Sachant que pour tous dosages de la TG il faut associer un dosage des ATG.

La thyroglobuline est une protéine produite par la glande thyroïde. Son rôle est important, il reflète l'état de fonctionnement de la thyroïde et permet le suivi des patients. Plus ça dépend du stade de la maladie voir aussi le traitement, notamment la chirurgie.

Les variations des différents résultats obtenus sont représentées dans le **tableau 10**.

Tableau n° X : Variation de la TG dans notre population d'étude.

| Variation de la TG ng/ml | |
|---------------------------------------|----|
| Normale « <0.20 ng/ml- « 52.9 ng/ml » | 25 |
| Modérée « < 60ng/ml- 84 ng/ml » | 13 |
| Elevée « >300 ng/ml » | 5 |

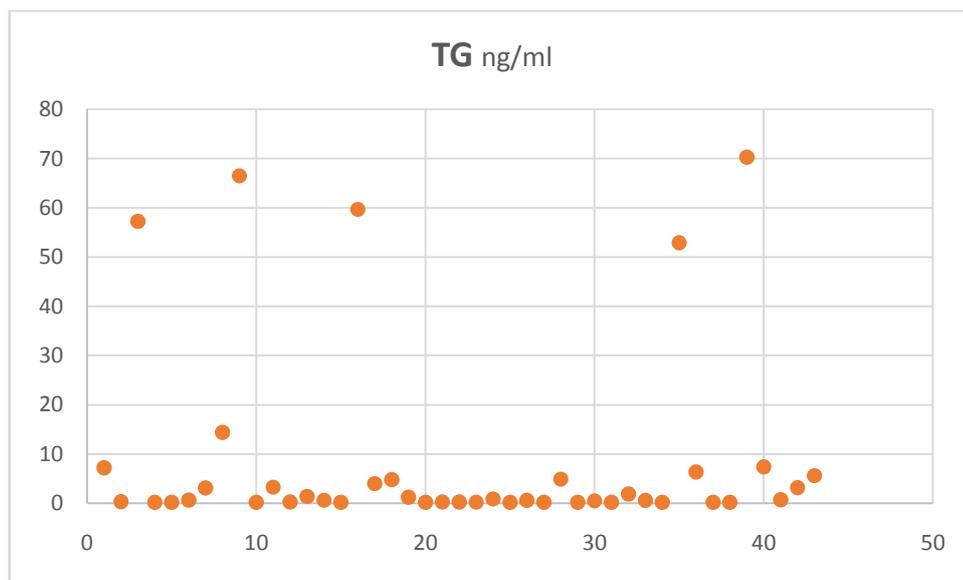


Figure 12 : Fluctuation des résultats de la TG.

II.3. Interférence du dosage de la thyroglobuline et des auto-anticorps anti-thyroglobuline :

La Tg est un auto-antigène potentiel, les anticorps sont dirigés contre la TG, ils sont présents chez les personnes avec des signes d'inflammation auto-immune de la thyroïde, ou un cancer de la thyroïde. Dans notre étude sur les **43** patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde traités au CHU Constantine, 06 patients soit **14%** produisent des anticorps anti-thyroglobuline c'est-à-dire des ATG supérieur à **40 UI/ml**. Le pourcentage retrouvé dans la littérature est d'environ **20 %** des patients atteints d'un cancer différencié de la glande thyroïdienne (*Spencer C et al., 1998*).

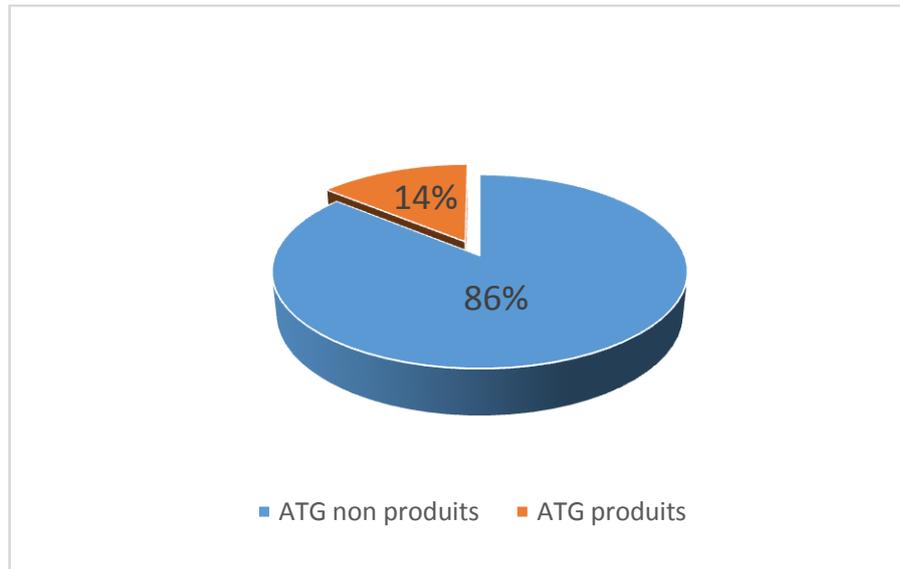


Figure 13 : Interférences du dosage de la TG et de l'ATG

II.4. Autres paramètres :

Thyroxine (FT4) et triiodothyronine (FT3), sont des hormones produites dans la thyroïde à partir d'iode et la thyroglobuline, Ces hormones viennent en deuxième intention et servent en particulier à équilibrer le traitement afin de maintenir les patients en Euthyroïdie.

Chapitre IV : discussion

Nous avons abordé l'étude par la formulation d'un questionnaire pour analyser les résultats obtenus, notre étude comporte **43** patients atteints d'un cancer différencié de la glande thyroïde (CDT) de

type histologique papillaire ou vésiculaire tous ces patients sont de l'EST algérien (Constantine et les wilayas limitrophes).

Dans le cas de notre étude, le type histologique papillaire est le plus fréquemment retrouvé comme dans la littérature et représente environ 80 % des cancers différenciés de la thyroïde (*Schlumberger M, et al., 2007*).

A base des outils de traitement des résultats, nous avons constatés que la femme est plus représentée que l'homme vis-à-vis ce type de cancer à l'ordre de **38** femme soit **85%**, et de **5** homme soit **15%**. avec un sexe ratio **de 0,13**.

La moyenne d'âge de nos patients est de **45** ans avec des extrêmes de **26** et **65** ans, et l'âge moyen pour les hommes est de **46** ans, pour les femmes elle est de **45** ans, suivant nos données la tranche d'âge entre **30 et 60** ans reste la plus touchée par cette pathologie cancéreuse.

On sait que la thyroglobuline est synthétisée par les cellules folliculaires de la glande thyroïde sous l'action de la thyrotropine, où les principales applications cliniques du dosage de cette pro-hormone et largement utiliser avec complément la scintigraphie ou l'échographie ou le marquage immunohistochimique, pour mieux décerner les tissus fonctionnels des autres non fonctionnels, exemple pour le diagnostic différentiel de l'hypothyroïdisme congénitale.

La présence des anticorps anti TG peuvent interférer avec le dosage de la Thyroglobuline sérique. aussi lorsque des patients sont suivis dans le temps, les valeurs de TG mesurées par d'autres méthodes de dosage ne doit pas être utilisées en raison de la spécificité des procédés.

Donc il est du devoir du biologiste de préciser à chaque fois sur son spécimen le résultat et la méthode utilisée.

Autres applications de dosage de la TG est de distinguer entre la thyroïdite subaiguë d'une hyperthyroïdie.

I. Données épidémiologiques :

Une incidence en augmentation, de **0,1** pour **100 000** en **1986** à **6,4** pour **100 000** en **2010** (*Hamdi C et all 2010*). Comme le montre aussi plusieurs études, dans la grande majorité des cas, le pronostic des cancers différenciés de la thyroïde est très bon (*Roger S et all 2014*), c'est grâce à l'évolution dans la prise en charge médicale des cancers différenciés de la thyroïde qui en serait la cause (détection précoce par l'association échographie cervicale + Cytoponction à l'aiguille fine).

Le cancer différencié de la thyroïde est un cancer le plus souvent guérissable avec un taux de survie à 10 ans, le principal problème de ce type de cancer réside dans le pourcentage non négligeable de rechutes ou de persistance de tissus tumoral après le traitement initial par thyroïdectomie totale associée le plus souvent à une dose ablatrice d'iode radioactive.

II. Apport des marqueurs biochimiques :

La thyroglobuline est un marqueur spécifique et sensible c'est le paramètre clef du suivi de ces patients, elle doit être mesurée par une méthode de dosage immunométrique suivant les standards Européens de référence (**CRM 457**), et la sensibilité fonctionnelle doit être inférieure à **0,1 ng/ml**, pour être utilisable dans le suivi des patients thyroïdectomisés.

Ce qui est le cas pour le dosage de la thyroglobuline sérique des patients de notre étude (est un dosage de la thyroglobuline par la trousse IMMULITE 2000 XPi SIEMENS) qui répond aux exigences avec une standardisation aux **CRM 457**, et une sensibilité fonctionnelle de **0.1 ng/ml**.

Les valeurs de dosage sérique de la thyroglobuline sont proches d'un laboratoire à l'autre pour une même trousse mais il existe une différence des valeurs de dosage d'une trousse à l'autre. Ou Il est alors fortement recommandé pour le patient de se faire suivre dans le même laboratoire.

Rappelons que le dosage de la thyroglobuline réalisé au CHU Constantine est standardisé suivant les standards européens d'où la nécessité et le devoir du biologiste de préciser à chaque fois sur son spécimen le résultat et la méthode utilisée.

Dans notre étude, sur les **43** patients atteints par un cancer différencié de la thyroïde, **06** patients soit **14%** produisent des anticorps anti-thyroglobuline. Ce qui est retrouvé dans la littérature est d'environ **20 %** (*Spencer C et al., 1998*). Donc Tout dosage de thyroglobuline doit alors être accompagné en parallèle d'un dosage des auto-anticorps anti-thyroglobuline.

La FT3 et FT4 restant des examens de deuxième intention, pour garder les malades en Euthyroïdie.

III. Place des marqueurs génétiques :

Des marqueurs génétiques bien établis sont décrits pour le cancer différencié de la thyroïde, nous avons :

- La mutation du promoteur de la Télomerase (TERT) : des mutations du promoteur de la Télomerase reverse transcriptase (TERT) sur le 5p15.33, sont (C228T) et (C250T) spécifique pour les cancers de la thyroïde, ou la mutation TERT C228T est plus commun que TERT C250T.
- La corrélation génétique B-RAF/ TERT : sur le nucléotide 1799 du gène B-RAF localisé sur le chromosome 7q34. Cette mutation conduit au remplacement de la valine en acide glutamique en position 600 de la protéine (B-RAF). B-RAF V600E et les mutations du promoteur TERT qui constitue l'unique formation génétique qui conduit à une particulière pathogénicité agressive, et l'oncogène B-RAF c'est le plus commun dans le cancer de la thyroïde qui joue un rôle fondamental dans la progression de cancer de la thyroïde, particulièrement PTC (Xing *et al.*, 2005, 2007).
La coexistence BRAF V600E et des mutations de promoteur TERT a un impact sur l'agressivité de cancer papillaire thyroïdiens surtout, et compris la répétition accrue de tumeur et la mortalité du patient, (Kam-Tsun T *et al.*, 2010).
- La Mutation RAS : Les mutations ponctuelles du gène codant pour ces protéines augmentent l'affinité de la protéine RAS-GTP pour le GTP ou inactive sa fonction auto-catalytique, ce qui conduit à une stimulation chronique de la voie des MAP kinases (Xing M, *et al.*, 2014). ces mutations ponctuelles du gène RAS ne sont pas spécifiques d'un type particulier de tumeur thyroïdien
- Mutations et réarrangements PAX8/PPAR γ : Ce réarrangement PAX8/PPAR γ conduit à une forte expression de la protéine PPAR γ qui a été mis en évidence dans 30 à 40 % des formes histologiquement « classiques » des carcinomes folliculaires (kongo T *et al.*, 2006).
- D'autres anomalies secondaires ont été caractérisées dans les cancers de la thyroïde comme la surexpression du VEGF et de ses récepteurs, et la surexpression du récepteur de l'EGF dans les cancers peu différenciés (Schlumberger M *et al.*, 2007).

Dans notre cas actuel, nous ne disposons pas de moyens, mais ça sera bien de prévoir ce genre d'exploration sorte avec la prévalence du cancer différencié la thyroïde qui ne cesse d'augmenter.

Surtout l'état actuel des moyens disponibles, on peut commencer par récolter les ADN des patients atteints d'un CDT faire des extractions, et former une banque d'ADN. Cette tâche constitué une étape préalable et un travail de recherche.

Conclusion

Notre étude a concerné une population de patients qui représentent un cancer différencié de la glande thyroïde, avec ses deux formes papillaire ou vésiculaire. Les paramètres de suivi biochimique sont la TG, TSH, et les anticorps anti-TG « ATG », ou Le dosage de la thyroglobuline est l'élément central du suivi des patients traités pour un cancer différencié de la thyroïde (CDT).

L'objectif de notre analyse a porté principalement sur l'analyse de nos résultats en fonction des données de littérature qui rapportent une notion d'interférence des dosages sériques de la TG avec les ATG, il est bien claire que les patients qui souffrent d'un CDT produisent des anticorps anti-TG. Cela a été montré dans nos résultats ou 14% des patients produisent des anticorps anti-Tg, où dans la littérature il a été mentionné un pourcentage qui avoisine les **20%**.

Pour les données sociodémographiques, il a été montré que la femme est la plus représentée vis-à-vis l'homme et l'âge moyen de survenue est entre **30 et 60ans**.

Au vu de ces résultats, nous pouvons souligner les limités méthodologiques de notre étude vis-à-vis le suivi des patients car il est difficile pour les patients et pour le clinicien de procéder à un bon suivi.

Dans le cadre des travaux ultérieurs, il serait plus judicieux de faire d'autres études avec d'autres trousse pour une meilleure interprétation du travail.

Résumé

Le but de cette étude portée sur 43 malades traités dans deux services d'endocrinologie et d'oncologie médicale CHU Constantine, entre février et Mai 2016, est d'étudier les différents aspects diagnostiques surtout analyser les différentes paramètres biochimiques de suivi des cancers différenciés de la glande thyroïde(CDT), ou ces paramètres sont standardisés suivant le consensus européens de référence (CRM 457).

Le cancer différencié de la thyroïde « Papillaire ou vésiculaire » est le type le plus fréquent et il représente 70 % et 65% respectivement de la totalité des cancers thyroïdiens cela aussi suivant la littérature.

L'âge des patients au moment du diagnostic varie entre 26 et 65 ans avec une moyenne d'âge de 45,5 ans. La prédominance féminine est évidente, notre série se compose de 38 femmes et 5 hommes avec un sexe-ratio de *0,131*.

Le traitement et le suivi des patients se base sur les examens périodique, ces différentes examens demander sont TSH, TG, ATG voir aussi FT3, FT4, et ATPO.

Les résultats sont évoqués comme suit :

- ✓ Selon le stade de la tumeur, le stade T1 voir T2 représente tous les deux 50% des cas.
- ✓ L'interférence des valeurs de dosage de la TG et ATG.
- ✓ Comme examens de suivi en deuxième intention la FT3 et la FT4.

ملخص

الهدف من خلال هذه الدراسة والتي تتكون من 43 مريض بصدد العلاج بمصلحتي أمراض الغدد، ومصلحة الأمراض السرطانية بمستشفى أبن باديس الجامعي بقسنطينة . وذلك في المرحلة الممتدة من فبراير الى شهر ماي 2016، هو دراسة الجوانب التشخيصية المختلفة وخاصة دراسة مختلف التحاليل الواجبة خلال مراحل تتبع السرطان المتباين للغدة الدرقية بحيث أن هذه التحاليل تخضع لضوابط أوروبية معترف بها دوليا CRM457.

وسرطان الغدة الدرقية المتباين سواءا " حليمي أو مسامي" هو النوع الأكثر شيوعا، ما يمثل 70 % و 65 % على التوالي من جميع سرطانات الغدة الدرقية.

عمر المرضى عند التشخيص ما بين 26 و 65 سنة ويتراوح متوسط أعمارهم 45.5 عاما. والجنس الأنثوي هو المتغلب حيث لدينا سلسلة تتكون من 38 امرأة و 5 رجال مع نسبة الجنس تساوي 0.31 ويستند العلاج وتتبع "رصد" المرضى على التحاليل في كل مرحلة من مراحل العلاج خصوصا التحاليل المختصة ومن ضمن هذه التحاليل نذكر TSH، TG، و ATG، أ و FT3، FT4، ATPO .

وتأتي النتائج على النحو التالي:

✓ أولا واعتمادا على مرحلة الورم، مرحلة T1 أو T2 تمثلا على حد سواء 50 % من الحالات.

✓ أيضا الارتباط الموجود بين TG و ATG.

✓ أما تحليلي FT3 و FT4 فتبقى استكمالا لباقي التحاليل.

SUMMARY

The object of our study, focused on 43 patients treated in University Hospital of Constantine, both in endocrinology and medical oncology services. Between February and May 2016, was to study the different diagnostic aspects especially between different tracking parameters of the differentiated cancers thyroid.

The differentiated thyroid cancer " Papillary and follicular " is the most common type of cancer, representing 70 % and 65% respectively of all thyroid cancers.

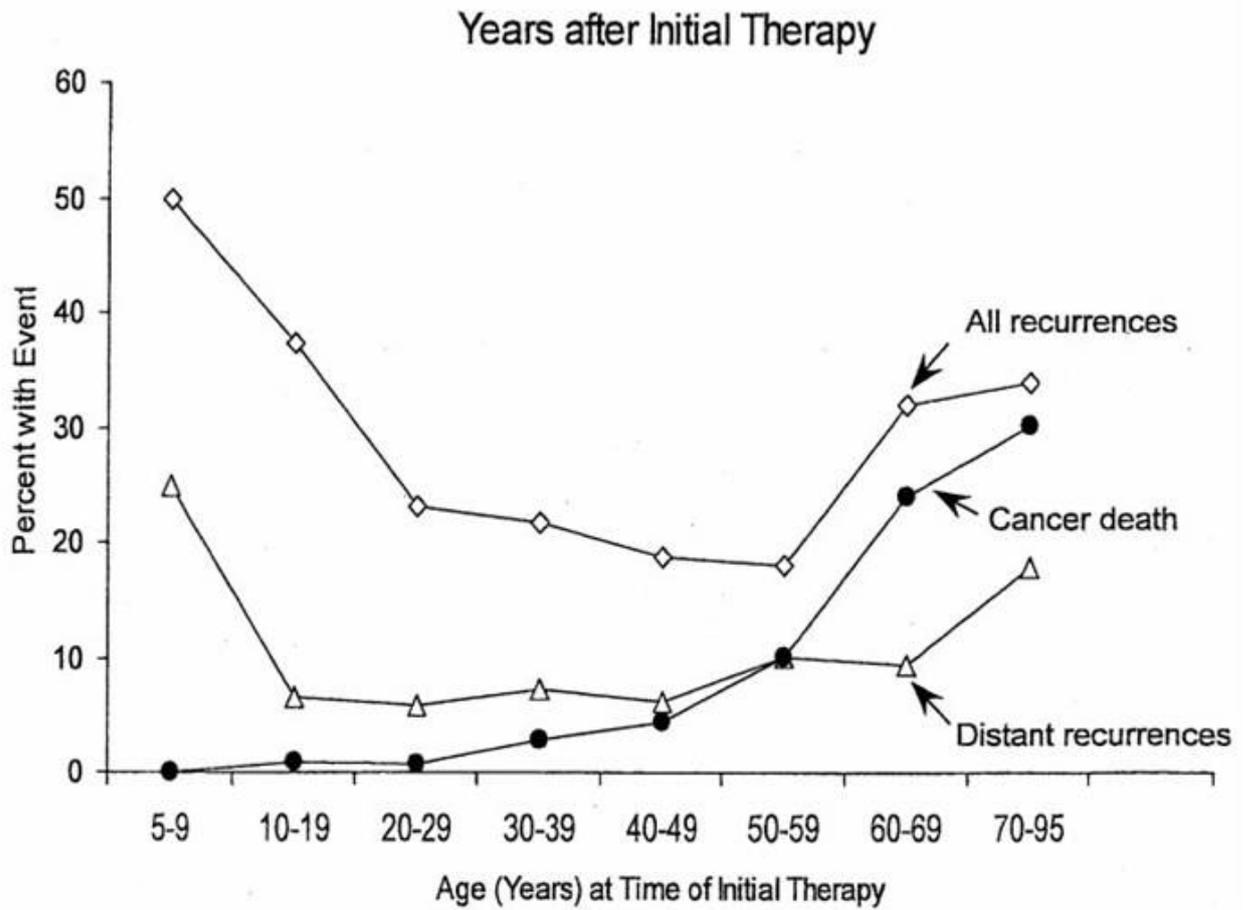
Patient age at diagnosis is between 26 and 65 old, with an average age of 45.5 years.

The female is obvious; our series consists of 38 women and 5 men with a sex ratio 0.31.

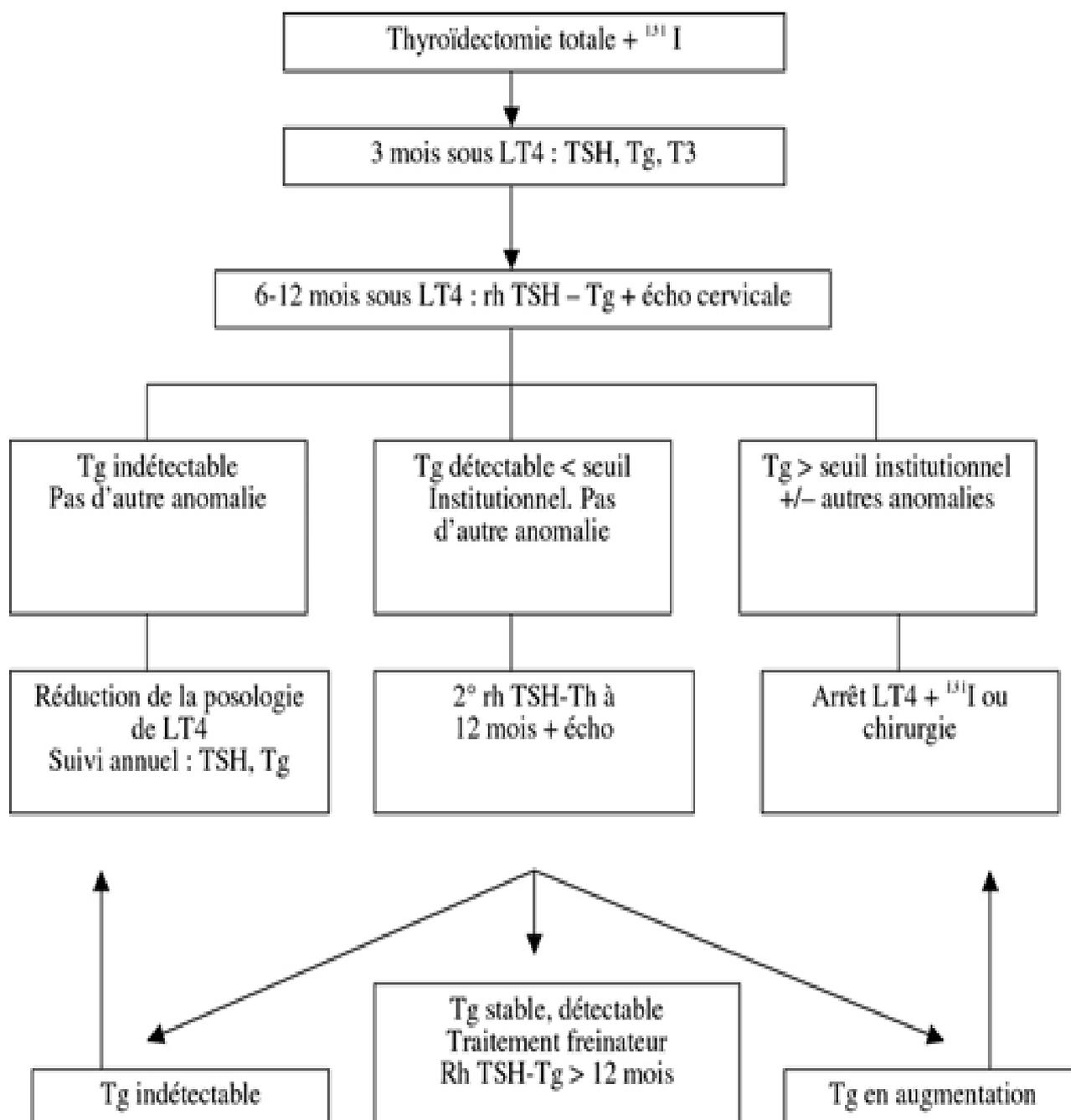
The treatment and monitoring of patients based on examinations at each check; the different exams are TSH, TG ATG, and FT3, FT4.

The results are as follows:

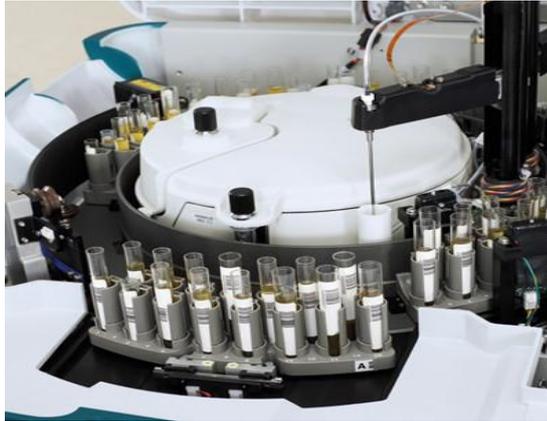
- ✓ Depending on the degree of tumor, 50% of cases are T1, and 50% are T2
- ✓ The interference between the results of TG and ATG.
- ✓ The FT3 and FT4 analyses come at second place after the other parameters.



Annexe n°1 : pronostic des CDT en fonction de l'âge. (Mazzaferri *et al.*, 2002)(Pacini F *et al.*, 2006).



Annexe n°2 : Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie Totale et iode radioactif (Nascimento et al., 2013).



Annexe n°3 : carrousel des segments



Annexe n°4 : Cartouches des billes plus réactifs de la TSH.



Annexe n°5 : Kit Immulite 2000 XPi

Annexe n°6 : questionnaire

M,

Mme,

Mlle,

Nom & Prénom :

Age :

Date :

N° de dossier :

Service :

Les informations recueillies au moyen de ce document seront traitées avec la plus grande confidentialité, et sont soumis aux règles déontologiques relatives au respect du secret médical.

| | Non | Oui | Commentaires | date |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|------|
| Antécédents familiaux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Cytoponction | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <u>Résultats</u> | |
| TSH | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| TG | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Ac anti TG | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |

Remarques éventuelles (autres traitements ou affections)

.....

.....

.....

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1- Ait benamar N., Goitres Nodulaires, cours université d'Alger faculté de médecine. 2007, p 23.
- 2- Antonia Pérez M., Régulation hormonale et Chronobiologie, Physiologie des hormones, Physiologie de la glande thyroïde Année, 2006-2007 P 63-89.
- 3- Baillet M., Faculté de médecine pierre et marie curie, Cancérologie - Service de radiothérapie, 5 octobre 2015, p 25.298.
- 4- Bakali Ghazouani K., Labied A., Chraïbi A., Hyperthyroïdie et carcinome thyroïdien différencié une association à ne pas méconnaître (à propos de deux cas) Annales endocrinologie, Volume 76, Issue 4, September 2015, P431-432.
- 5- Baudoux F., Wemeau J-L., Diagnostic moléculaire du cancer thyroïdien différencié, vers une application clinique. D'après la conférence de Bernard Rousset (Lyon), 51e Journées internationales d'endocrinologie clinique Henri-Pierre KLOTZ, 15- 16 mai 2008, Annales d'Endocrinologie, Volume 70, Issue 4, September 2009, P264-265.
- 6- Borson Chazot F., Bardet S., Bornaud C., Gurdelines for the manegement of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origine. Ann Endocrinol (2008) 69: p472-86.
- 7- Bell RJ., Rube HT., Kreig A., Mancini A., Fouse SD., Nagarajan R., Choi S., Hong C., The transcription factor GABP selectively binds and activates the mutant TERT promoter in cancer. Science 2015, p 348.
- 8- Beck-Peccoz P., Bonomi M., Persani L., Hormone thyroïdienne EMC- endocrinologie, Volume 2, Issue 3, Elsevier Masson SAS September 2005, Pages 140-147.
- 9- Berdelou A., Alghuzlan A., Hartl D., Borget I., Bidault F., Mirghani H., Dierick-Gallet A., Deandreis D., Baudin E., Schlumberger M., Leboulleux S., Cancers thyroïdiens différenciés (CTD) non résécables des cancers de mauvais pronostics, Annales d'Endocrinologie, Volume 75, Issues 5-6, October 2014, Page 305.
- 10- Bornaud C., Decaussin B., Cimarelli C., Nedjarri D., Sassola D., Schlumberger M., Facteurs pronostique des cancers différenciés de la thyroïde grave analyse préliminaire d'une cohorte prospective, réseau TUTHEREF, annales d'endocrinologie, 2012, SFE, p 258-260.
- 11- Cochand Priollet B., Guillaudeau J.L., tumeurs de la thyroïde corrélation cytologique et histologique, apport des nouvelles technologies, 2009, p5-13.
- 12- D'Herbomez M., bilan biologique et immunologique de la fonction thyroïde quels test, quels indications, MCU-PH, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille, 2013, p1-5.
- 13- D'Herbomez M. Biologie hormonale Exploration biologique de la thyroïde Biological exploration of the thyroid gland, revue francophone des laboratoires, Elsevier, Volume 2009, Issue 411, April 2009, P39-44.
- 14- Emile C., Les marqueurs sériques des cancers thyroïdiens, Volume 25, Issue 512, Mercredi 23 juillet 2014, n° 512, P 22-24.
- 15- Elisei R., Ugolini C., Viola D., B-RAF (V 600 E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow up study. J Clin Endocrino Metab (2008) 93: 3943-9.
- 16- Emile C., Suivi du cancer différencié de la thyroïde, Option Bio, Volume 19, Issues 400- 401, May 2008, P27.

- 17- Emmanuelle L., Pathologie de la thyroïde, Cas no 5. Carcinome thyroïdien peu différencié Annales de Pathologie, Elsevier Masson SAS Volume 35, Issue 5, October 2015, P413-418.
- 18- Fontaine J-F., Caractérisation et classification moléculaire des pathologies thyroïdiennes par approche transcriptomique. Biologie cellulaire. Université d'Angers, 2007, p132-139.
- 19- Guillouzica D., Le biologiste face aux pathologies thyroïdiennes, Interprétation des bilans thyroïdiens, Revue Française des Laboratoires, Issue 349, Supplément, January 2003, Elsevier Masson SAS,p30.
- 20- Hammouda D., Ait hamadouche N., Registre des tumeurs d'Alger, Année 2004, p 4.
- 21- Hamdi-Cherif M., Bidoli S., Birri S., Mahnane A., Laouamri S., Zaidi Z., Boukharouba H., Cherka D., Rakeb M., Kara L., Ayat A., Virdone S., Serraino J D., Le cancer à Sétif, Algérie, 1986–2010 Journal Afr. Cancer 27 février 2014 Springer-Verlag France 2014 p166-173.
- 22- Hamdi-Cherif M., Zaidi Z., Abdellouche D., Registre du cancer de Sétif (Algérie) incidence, tendance et survie, 1986–2005. Journal Africain de Cancer (2010), 2 : p 245–58.
- 23- Herbomez M., Biomarkers of endocrine tumors. Med Nucl 33, Eur J Nucl Med Mol Imaging 36: 2002–2013, 2009.
- 24- Ingrand J., Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique À propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne About thyroid assays, Immuno-analyse & Biologie Spécialisée Volume 17, Issue 3, June 2002, Elsevier Masson SAS, Pages 165–171.
- 25- Jean-Louis W., les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson SAS, 2010, p10-25, ISBN 978-2-294-07464-6.
- 26- Jean-Louis W., Annales d'Endocrinologie, Volume 69, Issue 3, Elsevier Masson SAS, Juin 2008, P174–180.
- 27- Jean-François M., Mornex F., Soulières S., Thérapeutiques des cancers 2^{ème} édition, springer-Verlag France, 2011, ISBN : 978-2-8178-0020-2, p 560-570.
- 28- Jean f., Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Aspects biochimiques, Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, Volume 6, Issue 6, Elsevier Masson SAS December 2001, P27-32.
- 29- Khebebew E., Weng J., Bauer JI, the prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. Ann Surg (2007) 246: 466-7.
- 30- Kam-Tsun T., Chen-Hsen L., BRAF Mutation in Papillary Thyroid carcinoma, Pathogenic Role and Clinical Implications, Journal of the Chinese Medical Association, Volume 73, Issue 3, March 2010, P113-128.
- 31- Kongo T., Ezzat S., Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev, 2006.P292-306.
- 32- Kleihues P., Sobin LH., Diagnosis and treatment series eds. Lyon, France: IARC Press, 2004:195–197. 643.
- 33- Leger A., Nodules du corps thyroïdien, Editions techniques, encyclo Med Chir (Paris) Endocrino nutri 1994, N°10- 10009-4-10 p 4-10.
- 34- Leger A., Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). Encyclopédie Médico- Chirurgicale (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-E-10, 1999, p5.
- 35- Leenhardt L., Borson-Chazot F., Calzada M., Carnaille B., Charrié A., Cochand-Priollet B., Cao C.D., Leboulleux S., Le Clech G., Mansour G., Menegaux F., Monpeyssen H., Orgiazzi J., Rouxel A., Sadoul J.L., Schlumberger M., Tramalloni J., Tranquart F., Wemeau J.L., On Behalf of the French Society of

- Endocrinology (SFE) and of the Thyroid Study Group (GRT), Good practice guide for cervical ultrasound scan and echo-guided techniques in treating differentiated thyroid cancer of vesicular origin, *Annales d'Endocrinologie*, Volume 72, Issue 3, June 2011, P173-197.
- 36- Leenhardt L., Grosclaude P., Chérié L., et les membres de la Commission, *Épidémiologie des cancers thyroïdiens différenciés* *Annales d'Endocrinologie*, Volume 65, Issue 6, December 2004, P509.
- 37- Mazzaferri E., Massoll L., Management of papillary and follicular (differentiated thyroid cancer): new paradigms using recombinant human Thyrotropin, *Endo Relate Cancer*. Dec 2002 (4): p 47-227.
- 38- Massart C., Suivi au long cours du traitement freinateur des cancers thyroïdiens différenciés *Médecine Nucléaire*, Volume 36, Issue 1, January 2012, P 39-43.
- 39- Makeieff V., Burcia I., Raingard M.C., Eberlé C., Cartier., Garrel R., Crampette L., Guerrier Positron emission tomography–computed tomography evaluation for recurrent differentiated thyroid carcinoma. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 129, Issue 5, October 2012, P 251-256.
- 40- Matt p., Cancer de la thyroïde (Cancer et environnement 2008), INSERM, cancer envir 2008, chap10-12. p270-290.
- 41- Melliére D., Berrahal D., E Hindie, Jeanguillaume C., Becquemin J.P, Lange F., surveillance après traitement de cancer différencié, *Annales de Chirurgie*, Elsevier Masson SAS, Volume 125, Issue 9, November 2000, P 856-860.
- 42- Moumen A., Errahali Y., Eljadi H., chakdoui S., Guerboub A.A., Issouani J., Elmoussaoui S., Zerrik M., Belmejdoub G., Suivi des cancers thyroïdiens différenciés de souche folliculaire (à propos de 80 cas), *Annales d'Endocrinologie, SFE*, Volume 76, Issue 4, September 2015, p 440.
- 43- Meyer P., Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, *Rev Med Suisse*, 2010, p6,18-22.
- 44- Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B., Cancer médullaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie*, Pr Philippe Chanson, Service de médecine nucléaire, Institut Gustave-Roussy, France octobre 2007, p 1-5
- 45- Nascimento C., Borget I., Al Ghuzlan A., Deandreis D., Danis M., Hartl D., Lumbroso J., Berdelou A., Chougnet C., Baudin E., Schlumberger M., Leboulleux S., FDG-TEP/CT, un examen systématique pour les sous-types histologiques agressifs de cancer thyroïdien différencié , *annale d'Endocrinologie*, Volume 74, Issue 4, September 2013, P251.
- 46- Nduwayo L., Meunier J., Schwartz C., Diabetes & amp, *Metabolism*, Le lymphome primitif de la thyroïde, Elsevier Masson SAS Vol 33, N° mars 2007 p 140.
- 47- Oertel Y., Oertel J., Diagnosis of benign thyroid lesions: Fine lesion aspiration and histopathology correlation. *Ann Diagn Pathol* 1998, 2(4):250-63.
- 48- Olivier C., Cancers de la thyroïde, *Corpus Médical– Faculté de Médecine de Grenoble*, Avril 2003,P3-4.
- 49- Olivier C., CEEDMM, Polycopié des enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (3ème édition 2015), SFE, cancers thyroïdiens, P 57-68.
- 50- Pasquet M., Auger MC., Ben Barka F., Gaschard JC., évaluation analytique des immunodosages TSH ultrasensible et T4 libre *Access, Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Elsevier Masson SAS, Volume 10, Issue 5, 1995, P 291-299.

- 51- Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* (2006) 154: 787-803.
- 52- Pichon MF., Jean-Pierre B., Gory-Delabaere G., Eche N., Daver A.,Blanc-Vincent M,P., Riedinger J,M., Deneux L., Bidart J,L.,Standards, Options et Recommandations, volume 88 Numero 8, FNCLCC 2001, P 101.
- 53- Roger Schn., Weber M., Zulewski H., Christoph A., diagnostique et traitement du cancer différencié de la thyroïde, *Forum Med Suisse* 2014 ; 14 (9) : p171–176.
- 54- Ries L., Melbert D., Krapocho M., cancer statistics Review 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda MD (2005), p34.
- 55- Rengyun L., Mingzhao X., TERT and thyroid cancer, Laboratory for Cellular and Molecular Thyroid Research, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, The Johns Hopkins University School of Medicine, *Endocrine-Related Cancer* (1.2.2016) 23, R143–R155, p3–13.
- 56- Schlumberger M., *Le Cancer de la thyroïde, service de médecine nucléaire a l'IGR institut Gustave Roussy, Imprimerie Deschamps arts graphique, Mars 2007. p 55-60.*
- 57- ST Louis J., Leight G., Tyler D., Follicular neoplasm. The role for observation, fine needle aspiration biopsy thyroid suppression and surgery. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: p 5-11.
- 58- Santini J., Alfonsi J.P., Bonichon F., Bozec A., Giovanni A., Goichot B., Heymann M-F., Laccourreye O., latil g., papon j.f., sadoul j-l., strunski v., tissier-rible f., (sforl work group), patient information a head of thyroid surgery. guidelines of the french society of oto-rhino-laryngology and head and neck surgery (sforl),*European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, volume 130, issue 6, december 2013, p 363-368.
- 59- Sapin R., Schlienger J.L., Exploration biologique fonctionnelle thyroïdienne : les pièges à éviter, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 20, Supplément 1, Elsevier Masson SAS, June 1999, P9-11.
- 60- Savagner F., Apport de la biologie moléculaire dans la prise en charge des cancers thyroïdiens : mutation BRAF et miRNA *Médecine Nucléaire*, Volume 36, Issue 1, January 2012, Pages 13-16.
- 61- Schlumberger M., Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie*, Pr Philippe Chanson, Service de médecine nucléaire, Institut Gustave-Roussy, France Juin 2007, p 2-5.
- 62- Szymanowicza A., Watineb J., Perrinc A., Blanc-Bernard-N., Perrinc M., Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique Place de la biologie dans les démarches du diagnostic et du suivi thérapeutique des dysthyroïdies (cancérologie exclue) *Thyroid function tests for screening, diagnosing and following-up thyroid diseases Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Volume 25, Issue 2, April 2010, Pages 82–103.
- 63- Spencer C., Takeuchi, A, M., Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, P11 :21-27.
- 64- St louis D., Guide ALD 30 – Tumeur maligne, affection maligne du tissu Lymphatique ou hématopoïétique *Cancer de la thyroïde, Haute Autorité de Santé, Mai – 2010.*

- 65- Travagli J.P., Cailleux A.F., Caillou B., Baudin E., De Vathaire F., Schlumberger M. Cancer différencié de la thyroïde de l'enfant *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, Volume 15, Issue 4, June 2002, Pages 195-198.
- 66- Vlaeminck-Guillem V., Structure et physiologie thyroïdiennes. *Encyclopédie Médico- Chirurgicale* (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10, 2003, p 1-13.
- 67- Viglietto G., Chiapetta G., Martinez Tello FJ., RET/PTC oncogene derivation is an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene* (1995) 11: 1207-10.
- 68- Wemeau J-L., Sadoul J-L., recommandation de la société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens, *Presse Med.* 2011, 40, p 81,793–826.
- 69- Zanetti R., Tazi MA., Rosso S., New data tells us more about cancer incidence in North Africa. *Euro Journal of Cancer* (2010) p46:462–6.
- 70- Xing M., BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 2005. 12-245– p262.
- 71- Xing M., BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocrine Reviews*, 2013, 28742–762. 2007.
- 72- Xing M., Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid*, (2010).20, p697–706.
- 73- Xing M., Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature Review Cancer*, 2013, 13. P 84–199.
- 74- Xing M., Liu R., Liu X., Murugan AK., Zhu G., Zeiger M., BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *Journal of Clinical Oncology*, Pai S & Bishop, J 2014,2718–2726, p32.
- 75- Xing M., Liu R., TERT promoter and BRAF mutations cooperatively promote papillary thyroid cancer-related mortality, *Thyroid*, Bishop J 2014 b, 24 (S1) A– p131.
- 76- Rivera M., Ricarte-Filho J., Knauf J., 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* 2010.

Sitographie:

1. http://www.thyroid.ca/fr/who_we_are.php.NE : 11926 4422, 1995-2015, La Fondation canadienne de la Thyroïde. vu le 12 février 2016.
2. <http://www.sciencedirect.com/> vu le 02/04/2106.
3. http://www.univ-nkc.mr/IMG/doc_glandes_endocrines_l-2-1.doc, vu le 21/02/2016.
4. http://www.arcagy.org/infocancer/img/421_popup_larinx-glande-thyroide-1562709-1561209, mise à jour mai 2010, vu le 21/02/2016.
5. <http://sante-medecine.net/faq/14281-thyroide-definition>, Dr Pierrick H., 25/11/2014 Vu le 19/02/2016.
6. <http://www.viabloga.com/> <http://Imm.univ-lyon1.fr/internat/internat.html>, Dr Serge N., Université de Lyon/ Hospices Civils de Lyon. Cours PCEM1, 2010. vu le 02/03/2016.
7. <http://www.arcagy.org/infocancer/index.html>, certifié le "24 Jun 2015" par la fondation Health On the Net en collaboration avec la Haute Autorité de Santé selon la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 H.A.S. vu le 11.03.2016.
8. <http://www.afssa.fr/ftp/afssa/basedoc/Dioxines2bis>, Anses, Vu le 25/03/2016.
9. <http://www.e-cancer.fr/les-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques>.vu le 25/03/2016.
10. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/2007. Vu le 26.03.2016.
11. <http://press.endocrine.org/> . Vu le 02/04/16.
12. <http://erc.endocrinology-journals.org> . Vu le 02/04/16.
13. <http://www.sciencedirect.com> . Vu le 02/04/16.
14. http://www.cobas.ch/fr_CH/home/medical_value/endokrinologie/elecsys-ft4-i.html#sthash.oymebNKz.dpuf 1996-2016 Roche Diagnostics (Suisse) AG 27.01.2016 –vu le 5/5/2016.

Marqueurs biochimiques et génétiques du cancer différencié de la thyroïde (CDT) étude sur un échantillon de population de patients de L'EST Algérien.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Résumé :

Le but de cette étude portée sur 43 malades traités dans deux services d'endocrinologie et d'oncologie médicale CHU Constantine, entre février et Mai 2016, est d'étudier les différents aspects diagnostics, surtout analyser les différents paramètres biochimiques de suivi des cancers différenciés de la glande thyroïde (CDT), où ces paramètres sont standardisés suivant le consensus européens de référence (CRM 457).

Le cancer différencié de la thyroïde « Papillaire ou vésiculaire » est le type le plus fréquent et il représente 70 % et 65% respectivement de la totalité des cancers thyroïdiens cela aussi suivant la littérature.

L'âge des patients au moment du diagnostic varie entre 26 et 65 ans avec une moyenne d'âge de 45,5 ans. La prédominance féminine est évidente, notre série se compose de 38 femmes et 5 hommes avec un sexe-ratio de **0,131**.

Le traitement et le suivi des patients se base sur les examens périodique, ces différents examens demander sont TSH, TG, ATG voir aussi FT3, FT4, et ATPO.

Les résultats sont évoqués comme suit :

- ✓ Selon le degré de la tumeur, le stade T1 voir T2 représente tous les deux 50% des cas.
- ✓ L'interférence des valeurs de dosage de la TG et ATG.
- ✓ Comme examens de suivi en deuxième intention la FT3 et la FT4.

Mots clés : thyroïde, cancers différencié de la thyroïde, thyroglobuline.

Laboratoire de recherche : laboratoire central de biochimie CHU Constantine.

Jury d'évaluation :

| | | |
|----------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Président du jury : | Dr CHAOUI. N. | (Docteur d'état - UFM Constantine). |
| Rapporteur : | Dr BENMEBAREK.K. | (Professeur - UFM Constantine). |
| Examineur : | Dr REZGOUN-CHALLAT.D. | (Docteur d'état - UFM Constantine). |

Date de soutenance : 23/06/2016