



لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



التعليم
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

قسنطينة
كلية الطبيعة الحياة

Département : Biologie Animale

: بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

Cancer de la thyroïde

Présentée et soutenu par : *BOUBLAT Imene*

Le : 20/06/2016

MEHANI Khadidja

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr REZGOUNE ML

Maitre Assistante « A » - UFM Constantine

Rapporteur : Dr BENHYZIA H

Maitre de Conférences « B » - UFM Constantine

Examineurs : Melle BENLATRECHE M

Maitre Assistante « A » - UFM Constantine

*Année universitaire
2015 - 2016*

*DEDICACES ET
REMERCIEMENT*

REMERCIEMENT

Nous remercions Dieu qui nous a créés et dotés d'intelligence

Nous remercions particulièrement notre encadreur, Dr BENHIZIA. H ainsi que Mr REZGOUNE. MA notre Président de Jury et Melle BENLETRICHE. M, l'examineur de notre mémoire.

Nos remerciements s'adressent également à Dr S. KEGOUCHE, Médecin Chef du service Médecine Nucléaire, Chef Service AISANI RABEH, Madame LAMIA, Madame ALIA, et nous n'oublions pas le Chef Service HASSAN CHIBANI, ainsi CHEMSSE EL DINNE et MASAI WALID.

Je ne saurais oublier de remercier toutes les personnes qui me sont chères, en particuliers nos parents.

Nos remerciements pour mes amies et mes collègues pour tous les bons moments et pour l'ambiance chaleureuse tout au long de ces dernières années.

Ainsi que tous ceux qui nous ont soutenus dans les moments pénibles.

Notre reconnaissance va enfin à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

*C'est grâce à Allah, à Lui Seul la louange, que nous avons pu finir ce travail ;
Et je tiens fermement à signaler que cette aventure nous a permis d'apprendre
énormément de connaissances.*

Comme je saisis cette occasion pour dédier cette œuvre :

À ma chère mère

Mon paradis et ma joie, ma raison de vivre et la source de mes inspirations.

À mon cher père

Ma fierté, ma force et ma gloire

À mes frères et sœurs.

Pour tout leur Amour fraternel et tendresse.

Aux membres de ma grande famille paternelle maternelle.

À ma binôme IMÈNE ainsi qu'à tous mes amis sans aucune exception.

MEHANI KHADIDJA

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail à :

A ma mère qui trouve ici le fruit de son labeur, et à la mémoire de mon père.

A mes chères sœurs et mon frère.

A toute ma famille sans exception.

À ma binôme KHADIDJA.

A mes collègues.

A tous mes amis sans exception.

A tout le personnel du département de biologie Animale.

BOUBLAT IMENE

Résumé

Parmi les cancers endocriniens, le cancer de la thyroïde est le plus fréquent. Le plus souvent représenté par le cancer papillaire, suivit par le cancer vésiculaire, les deux sont des cancers de la cellule souche folliculaire.

Parmi les cancers de la thyroïde les plus rares, le cancer médullaire qui se répartie en deux formes soit sporadique soit familiale sous forme isolée ou avec les néoplasies endocriniennes multiples de type 2, et l'autre c'est le cancer indifférencié ou anaplasique qui se développe très rapidement.

Notre travail consiste à réaliser une étude bibliographique sur les cancers thyroïdiens et de voir s'il existe une relation entre certains facteurs de risque et l'atteinte par le cancer de la thyroïde.

Au totale, nous avons compté 620 cas des cancers thyroïdiens représenté par le cancer papillaire 88% et le cancer vésiculaire 11%. Le cancer de la thyroïde touche toutes les tranches d'âge, mais la plus touché est celle de 31-40 ans. Les femmes sont les plus atteintes que les hommes.

Les carcinomes différenciés sont les plus fréquents. Ils sont associés le plus souvent avec carences iodées et les carcinomes médullaires sont les plus rares et peuvent être associés à des formes familiales.

Mots clés : Cancer de thyroïde, cancer papillaire, cancer vésiculaire, épidémiologie.

Liste des Abréviations

AGK: Acyl-Glycerol Kinase

AKT1: AKT2: Serine –Threonine Kinase 1et 2

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase.

ATI : Artère Thyroïdienne Inférieure

BCR: Belgian Cancer Registry (Fondation Registre du Cancer)

B-RAF: Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma B1

Ca²⁺: Calcium.

CD : Cadhérin-like Demain

CFT /CVT : Cancer Folliculaire/Cancer Vésiculaires de la Thyroïde

CMT: Cancer Médullaire de la Thyroïde

CPT: Cancer Papillaire de la Thyroïde

CTD : Cancer De la Tyroïde

CTNNB1: Catenin (cadherin-Associated Protein) Beta 1

Cys: Cystéine

DIT: Diiodotyrosine

EML4: Echinoderme Microtubule-Associates Protein-Like 4.

ERK: Extra-Cellular Signal-Regulated Kinase

ER : Récepteur de l'Estrogène Alpha

ER : Récepteur de l'Estrogène Béta

ETV6: E- twenty six Transcription Factor Variant 6

GDNF: Glial-Derived-Nerve Growth Factor

GTPase: Guanosine Tri-Phosphatase

G y: Gray

H-RAS: Harvey Sarcoma Virus

I: Iodure

I₂: Iode

JNK: Jun-amino-terminal Kinases

K-RAS: Kirsten Sarcoma Virus.

LT₄: L-Thyroxine (la lévothyroxine).

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase.

MEK: Mitogen ERK Kinase

MIT ou T₂ : Monoiodotyrosine

NEM IIA: Néoplasie Endocrinienne Multiples de type IIA

NEM IIB: Néoplasie Endocrinienne Multiples de type IIB

NGF: Nerve Growth Factor

N-RAS: Neuroblastoma Human Cells

NTRK1: Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor type 1.

NTRK3: Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor type 3

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PAX8: Paired Box 8

PCR: Polymerase Chain Reaction

PI3K: Phospho Inositide 3 Kinase.

PIK3CA: Phospho-Inositide-3- Kinase Catalytique Alpha

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

PTC: Papillary Thyroid Carcinoma

PTEN: Phosphatase and tensin homologue

PTH: Parathormone, hormone parathyroïdienne

RAF: Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma

RAS: Rat Sarcoma

RET: Rearrangement during Transfection Gene

Tg: Thyroglobuline

T₃: Triiodothyronine

T₄: Tétraiodothyronine

TBG: Thyroxin-Binding Globulin

TFG: Transforming Growth Factor

TK1 et TK 2: Tyrosine Kinase 1 et 2

TNM: Tumor Node Metastasis

TRH: Thyrotropine Releasing Hormone

TRK: Transforming Tyrosine Kinase Protein

TSH: Thyroïde Stimulating Hormone

TSI: Thyroïde Stimulating Hormone

Liste des figures

Figure 1. La glande de la thyroïde.....	2
2. Le développement embryonnaire du corps thyroïdien.....	3
3. Localisation de la glande thyroïde bilobée.....	4
4. Les glandes parathyroïdes.....	5
5. Histologie de la thyroïde.....	8
6. Les hormones thyroïdiennes.....	9
7. Les étapes de la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	12
8. La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes.....	13
9. Patiente souffrant d'exophtalmie.....	16
10. Pièce d'exérèse chirurgicale d'un goitre multi-nodulaire.....	17
11. Thyroïde saine à gauche et thyroïde atteinte d'un cancer à droite.....	19
12. Cancer papillaires.....	24
13. Cancers vésiculaires.....	25
14. Les différents gènes impliqués dans le cancer thyroïdien.....	30
15. Le réarrangement de gène <i>RET/PTC</i>	31
16. Le réarrangement <i>PAX 8- PPAR</i> impliquant le carcinome folliculaire.....	33
17. Locus du gène <i>RET</i> sur le chromosome 10 (10q11.2).....	35
18. Activation des récepteurs tyrosine kinase de <i>RET</i>	35
19. Mutation (non exhaustive) du proto-oncogène <i>RET</i> décrites dans les 3 formes de NEM2.....	36
20. Représentation graphique du nombre des patients selon les années du diagnostic.....	39
21. Représentation graphique du nombre des patients selon le sexe.....	40
22. Présentation graphique des patients selon d'âge.....	42

23.	Présentation graphique des patients selon type d'intervention chirurgicale.....	43
24.	Présentation graphique répartition selon le lieu de résidence.....	45
25.	Présentation graphique selon le type histologique.....	47
26.	Présentation graphique selon la classification pathologique.....	50

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification TNM actualisée en 2009.....	22
2. Répartition des patients selon les années du diagnostic.....	38
3. Répartition des patients selon le sexe.....	39
4. Répartition des patients selon l'âge.....	41
5. Répartition selon le type d'intervention chirurgicale.....	42
6. Répartition des patients selon le lieu de résidence.....	44
7. Répartition selon le type histologique.....	46
8. Répartition selon la classification pathologique.....	49

Table des matières

Introduction	1
Etude bibliographique	
Chapitre1. Généralité sur la thyroïde	2
1.1 Définition de la thyroïde.	2
1.2 Embryologie	2
1.3 Anatomie.	3
1.3.1 Situation	3
1.3.2 Morphologie	4
1.3.2.1 Les deux lobes	4
1.3.2.2 L'isthme.	4
1.3.2.3 Les glandes parathyroïdes	5
1.3.3 Poids et dimensions de la glande thyroïde	6
4. Vascularisation	6
5. Innervation	6
6. Histologie	6
1.6.1 Les Thyreocytes	7
1.6.2 Les cellules C	7
1.7 Les fonctions de la glande thyroïde	8
1.8 Les hormones thyroïdiennes	8
1.8.1 Synthèse des hormones thyroïdiennes	10
1.8.1.1 Formation et stockage de la thyroglobuline	10
1.8.1.2 Captation et oxydation de l'iode et transformation en iode	10
1.8.1.3 Synthèse des tyrosines	11
1.8.1.4 Couplage des tyrosines et formation des thyronines	11
1.8.1.5 Endocytose du colloïde	11
1.8.1.6 Séparation des hormones	11
1.8.1.7 Dés. Iodation des MIT et des DIT et recyclage de l'iode	11
1.9 La régulation de la fonction thyroïdienne	12
1.10 Effets biologiques des hormones thyroïdiennes	13
1.10.1 Effets sur l'activité métabolique et la production de chaleur	14

1.10.2 Effet sur le cœur	14
1.10.3 Effets sur la croissance et sur le system nerveux	14
1.11 Les anomalies de la fonction de la thyroïde	14
1.11.1 Hypothyroïdie	15
1.11.2 Hyperthyroïdie	15
1.12 Les goitres et les nodules	16
Chapitre 2. Le cancer de la thyroïde	18
2.1 Définition du cancer de la thyroïde	18
2.2 Epidémiologie dans le monde	19
2.3 Les facteurs de risque	20
2.3.1 L'irradiation	20
2.3.2 La carence en iode	20
2.3.3 La prédisposition génétique	20
2.4 La classification des cancers de la thyroïde	22
2.4.1 La classification TNM	22
2.4.2 La classification anatomopathologique selon OMS	23
2.4.2.1 Tumeurs malignes primitives épithéliales	23
2.4.2.1.1 Cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire	23
2.4.2.1.2 Les carcinomes médullaires	25
2.4.2.1.3 Les carcinomes indifférenciés (anaplasiques)	26
2.4.2.2 Tumeurs malignes non épithéliales	26
2.5 Les symptômes des cancers thyroïdiens	27
2.6 Diagnostics des cancers thyroïdiens	27
2.6.1 Echographie	28
2.6.2 Scintigraphie	28
2.6.3 Cytoponction	28
2.6.4 Analyse sanguines	28
2.7 Pronostics des cancers thyroïdiens	28
2.8 Génétiques des cancers thyroïdiens	29
2.8.1 La génétique et les cancers différenciés	29
2.8.1.1 Génétique des carcinomes papillaires	30
2.8.1.1.2 Les anomalies moléculaires de la voie MEK-ERK	30

2.8.1.2 Génétique des cancers vésiculaires	33
2.8.2 Génétique des cancers anaplasiques et peu- différenciés	34
2.8.3 Génétique et cancer médullaire	34
2.9 Traitements des cancers thyroïdiens	36
2.9.1 La chirurgie	36
2.9.2 Chimiothérapie	37
2.9.3 Radiothérapie externe	37
2.9.4 Ira-thérapie ou l'iode radioactif	37
2.9.5 L'hormonothérapie	37
Etude épidémiologique	
1. Epidémiologie	38
1.1 Répartitions des patients selon l'année de diagnostic	38
1.2 Répartitions des patients selon le sexe	39
1.3 Répartitions des patients selon l'âge	41
1.4 Répartitions des patients selon le type d'intervention chirurgicale	42
1.5 Répartitions des patients selon le lieu de résidence	44
1.6 Répartitions des patients selon le type histologique	46
1.7 Répartitions des patients selon la classification pathologique	48
Conclusion	
Références bibliographique	
Webographie	
Annexe	

Introduction

Introduction

La thyroïde est une glande endocrine produit des hormones vitales, qui interviennent chez l'embryon et le jeune enfant dans le développement du système nerveux et dans la croissance [1]. À tous les âges de la vie, elles contribuent au bon fonctionnement de nombreux organes [2]. Elle est un organe complexe constitué de plusieurs types de cellules. Chaque type de cellules thyroïdiennes peut être à l'origine d'un cancer de la thyroïde [3].

Le cancer de la thyroïde est la tumeur endocrine la plus fréquente et son incidence est en augmentation partout dans le monde depuis ces 20 dernières années, est un cancer peu létal. Il est environ trois fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme [4,5].

On distingue des différents types de cancer de la thyroïde en fonction des cellules à l'origine de la maladie. Lorsque le cancer se développe à partir des cellules dites "folliculaires", la maladie est appelée cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire. Il en existe 2 formes principales: les formes dites papillaires sont les plus fréquentes et les formes vésiculaires [3].

Le cancer médullaire de la thyroïde est développé aux dépens des cellules C de la thyroïde [1w]. Ces tumeurs sont rares : elles représentent moins de 5% de l'ensemble des cancers de la thyroïde [6].

Le cancer anaplasique survient surtout chez la personne âgée. Il se traduit par une augmentation rapide et douloureuse de la thyroïde [7].

Les facteurs de risque des cancers de la thyroïde ne sont pas encore tous connus. Deux facteurs de risque sont cependant établis : l'exposition aux rayonnements ionisants dans l'enfance, et la carence en iode. En plus les facteurs génétiques [5].

Les altérations génétiques et les différentes mutations observées en pathologie thyroïdienne sont nombreuses, variant selon le sous-type histologique. Les mécanismes de tumorigenèse peuvent être associés à des changements qualitatifs (présence de mutation) ou quantitatifs (niveau d'expression des gènes) [8].

Ce travail a pour objectifs de donner une idée générale sur le cancer de la thyroïde à travers une synthèse bibliographique et d'estimer le nombre des cas des tumeurs malignes dans la pathologie thyroïdienne selon plusieurs paramètres : l'année de diagnostic, le sexe, l'âge, le type d'intervention chirurgicale, lieu de résidence, le type histologique et la classification des cancers.

Etude bibliographique

1. Définition de la glande thyroïdienne

La glande thyroïde (du grec « thyreoeides », qui signifie « en forme de bouclier») [9], c'est l'une des plus grosses glandes endocrines, c'est-à-dire un organe qui produit des hormones, substances transportées dans le sang et qui diffusent dans toutes les parties du corps. Elles agissent comme des messagers, capables d'ordonner des actions à distance de la thyroïde [10]. La glande thyroïdienne est la seule glande de l'organisme qui stocke son produit de sécrétion au sein de ses cellules [11].

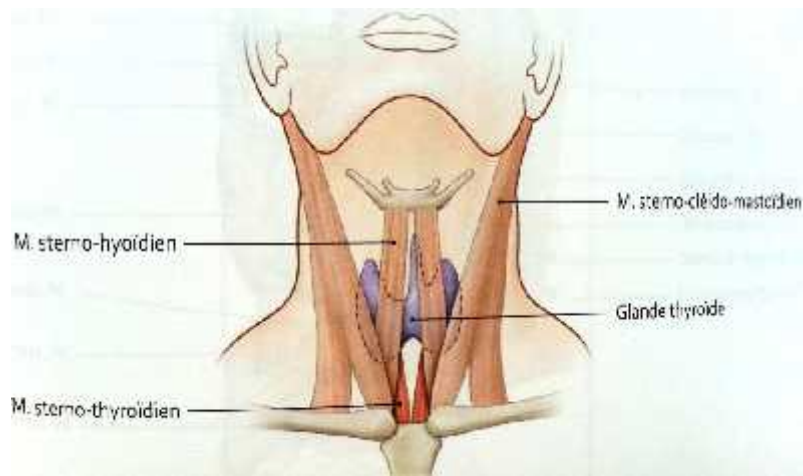


Figure 1. La glande de la thyroïde [12].

2. Embryologie

Le corps thyroïde apparaît à la 3^{ème} semaine (24^{ème} jour) du développement sous forme d'une prolifération épithéliale du planche, de l'intestin pharyngien, entre tuberculum impaire et copula en un point qui sera marqué plus tard par foramen coecum, et par la suite l'ébauche thyroïdienne s'enfonce dans le mésoblaste sous-jacent et descend en avant de l'intestin pharyngien sous forme d'un diverticule bilobé.

Au cours de cette migration. La glande reste en connexion avec le plancher de l'intestin pharyngien par l'intermédiaire d'un canal étroit : le canal thyroïdoglosse, ultérieurement ce canal oblitéré et disparaît, par la suite le corps thyroïde poursuit sa migration descendante passant en avant de l'os hyoïde et du cartilage du larynx.

3.2 Morphologie

La thyroïde est un organe en forme de papillon ou un “ H », elle est constituée de deux lobes latéraux verticaux droit et gauche, réunis par une masse de tissu transversale, l'isthme thyroïdien qui se projette au niveau des 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} anneaux trachéaux [16, 17].

3.2.1 Les deux lobes

Ils ont un aspect de tétraèdre à grand axe oblique en bas et en avant et présentent :

- Un pôle inférieur ou base : arrondi situé à un ou deux centimètres au-dessus du sternum.
- Un lobe supérieur ou sommet: plus étroit situé au niveau du bord postérieur du cartilage thyroïde à sa partie inférieure [16, 17].

3.2.2 L'isthme

C'est une lame aplatie plus haute que large unissant les deux lobes, il présente :

- Deux bords, supérieur et inférieur, concaves.
- Deux faces, antérieure et postérieure.

On trouve souvent entre les deux lobes, une languette étroite de parenchyme glandulaire plus ou moins conique qui se rattache au bord supérieur de l'isthme, un peu à gauche du milieu et monte devant le larynx, c'est le lobe pyramidal ou pyramide de L'alouette (vestige du conduit thyroglosse) [16, 17].

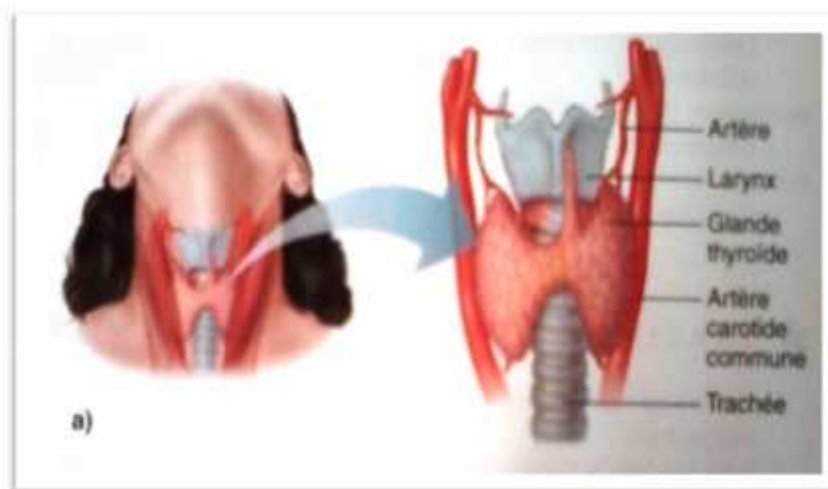


Figure 3. Localisation de la glande thyroïde bilobée [18].

3.2.3 Les glandes parathyroïdes

Les parathyroïdes sont quatre minuscules glandes endocrines de couleur jaune chamois aplaties situées à la surface postérieure de la thyroïde [19], chaque glande mesure en moyenne 5 mm de longueur, 3 mm de largeur et 1-2 mm d'épaisseur, mais leur taille varié considérablement avec l'âge. Chez l'adulte, chaque glande pèse environ 130 mg, elles sont légèrement plus volumineuses chez la femme que chez l'homme [20]. Elles sont doubles de chaque côté et symétriques. Elles sont en dehors de la capsule, mais à l'intérieur de la gaine.

- Parathyroïde inférieure : constante, située sur le bord postéro-interne du lobe latéral, en dehors du récurrent, au-dessous de la terminaison de l'ATI (Artère Thyroïdienne Inférieure).

- Parathyroïde supérieure : inconstante, située sur le même bord du lobe latéral au-dessus de la terminaison de l'ATI ou plus haut au niveau du cartilage cricoïde [21].

Les glandes parathyroïdes jouent un rôle dans la régulation les taux sérique de calcium et de phosphate par l'intermédiaire de l'hormone parathyroïdienne (parathormone, PTH).

La sécrétion d'hormone parathyroïdienne est stimulée par l'abaissement de la calcémie. Cette dernière est maintenue à l'intérieur de limite étroite grâce à l'action associée de la calcitonine sécrétée par les cellules C thyroïdiennes [21].

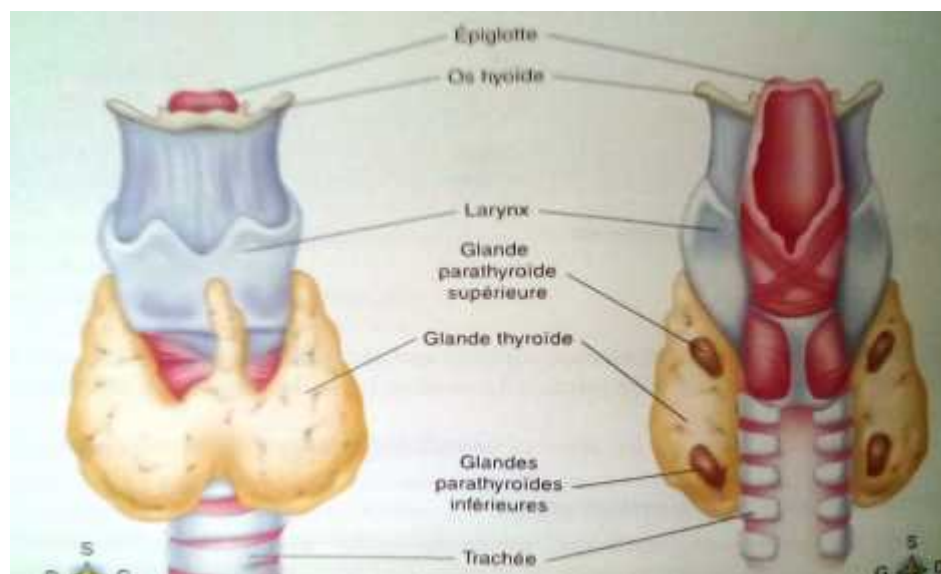


Figure 4. Les glandes parathyroïdes [19].

Chapitre 1. Généralité sur la thyroïde

3.3 Poids et dimensions de la glande thyroïde

La glande thyroïde est de consistance ferme, de couleur brun rougeâtre, friable, enveloppée par une capsule fibreuse qui lui adhère.

Le poids moyen de la thyroïde est de 30 grammes, (légèrement plus chez les femmes 60 grammes) [22]. Ses dimensions sont d'environ 5 à 6 cm pour la hauteur, 2 cm pour la largeur pour chaque lobe et 1.5 à 2 cm pour l'épaisseur, et sa consistance molle [23].

En règle générale, la glande est richement vascularisée, elle reçoit entre 80 et 120 ml de sang par minute [9].

4. Vascularisation

La vascularisation artérielle vient de la thyroïdienne supérieure (branche de la carotide externe) et par la thyroïdienne inférieure (issue de tronc thyro-cervical, branche de la subclavière). La thyroïdienne inférieure à un parcours en arc de cercle, au-devant de la vertébrale, en direction médiale au dos de la glande thyroïde (mais pas vers le pôle inférieur) et médialement scalène antérieur [22].

Occasionnellement, se détache de la crosse du tronc brachio-céphalique, une artère qui se porte en direction crâniale (lorsqu' elle existe), la thyroïde. Le drainage veineux s'effectue par la voie thyroïdienne supérieure, dans la veine jugulaire interne, par les veines thyroïdiennes moyennes, également par la voie jugulaire interne et par le plexus thyroïdien impair et la voie thyroïdienne inférieure dans la voie brachio-céphalique gauche [22].

5. Innervation

Comme tous les organes internes, la glande thyroïde à une innervation sympathique et une innervation parasympathique. Les fibres sensibles et les fibres parasympathiques suivent les laryngés supérieurs et inférieurs (branche du vague). L'innervation sympathique suit les fibres issues du ganglion cervical moyen [22].

6. Histologie

La glande thyroïde est composée de milliers de structures creuses appelées follicules thyroïdiens qui emmagasinent une substance colloïdale collante contenant une protéine ;"la thyroglobuline(Tg)" [24]. La thyroglobuline est une glycoprotéine constituée de deux sous unités, dont la masse moléculaire est de 660 KDa (10% de sa masse sont des glucides). Elle

Chapitre 1. Généralité sur la thyroïde

contient aussi 123 résidus tyrosine, mais seulement 4 à 8 d'entre eux sont normalement incorporés dans les hormones thyroïdiennes [10].

La glande thyroïdienne contient deux types des cellules endocrines :

6.1. Thyreocytes : appelées aussi les cellules folliculaires ou cellules vésiculaires sont les cellules sécrétrices des hormones thyroïdiennes. Elles constituent, en une seule couche de cellules épithéliales, le follicule thyroïdien de forme sphérique qui forma enveloppe de la structure et délimite un compartiment clos : la lumière folliculaire, qui renferme le colloïde [25], matériel protéique homogène coloré en rose à l'hématoxyline-éosine et riche en Tg [20]. Le Thyreocyte est une des rares cellules de l'organisme à être bipolarisée, remplissant les fonctions à la fois d'une cellule exocrine et endocrine [25].

- Fonction exocrine au pôle apical de la sécrétion de la Tg dans la lumière folliculaire (réserve hormonale sous forme de pro-hormone) [26].

- Fonction endocrine au pôle basolatéral avec la sécrétion de l'hormone thyroïdienne, T3 et T4, dans le milieu extra-folliculaire vers les capillaires sanguins. Le pôle apical est doué simultanément de fonctions sécrétrices et de fonction absorptives (recapture de la Tg pour la production d'hormone) [25].

6.2. Les cellules C : sont des cellules neuroendocrines secrètent la calcitonine (hormone tout à fait différente des précédentes, qui intervient dans l'équilibre du calcium dans l'organisme) [7]. Elles représentent moins de 0.1% du parenchyme thyroïdien. Elles participent peu à la morphologie du follicule. Leur distribution n'est pas homogène, car elles sont situées préférentiellement à la partie postéro-latérale de chaque lobe. Elles sont situées dans l'épaisseur de la paroi du follicule, sans jamais être en contact avec le colloïde.

La thyroïde contient également d'autres cellules moins courantes qui servent de soutien structural, appelées cellules stromales, ainsi que des cellules du système immunitaire appelées lymphocytes [25].

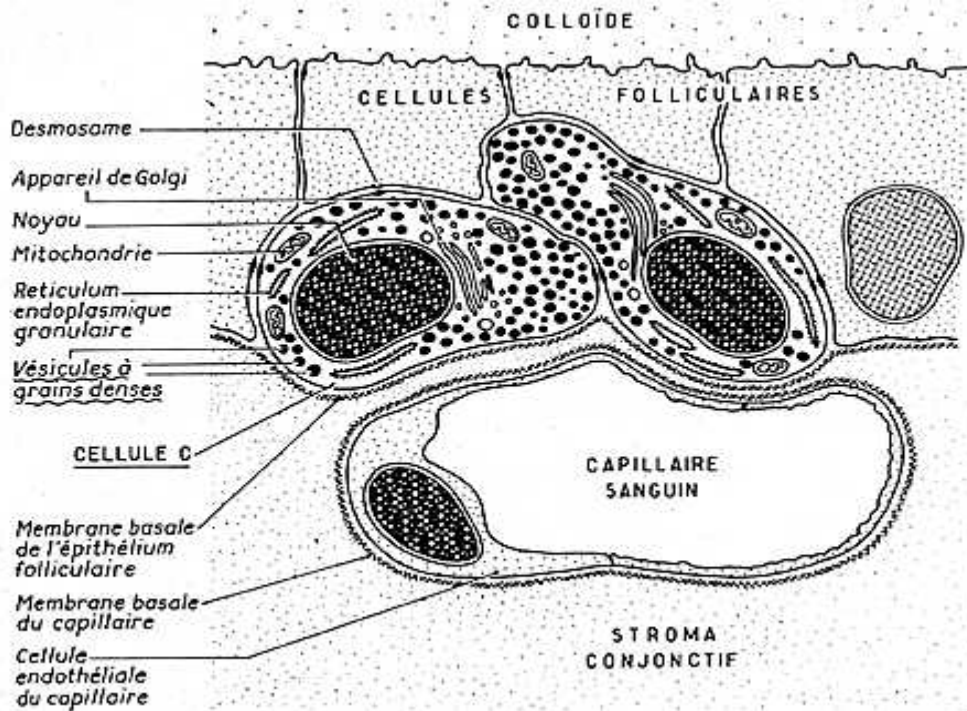


Figure 5. Histologie de la thyroïde [3w].

7. Les fonctions de la glande thyroïde

Elle a deux fonctions essentielles. La première consiste à sécréter les hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine [27], qui maintiennent le métabolisme dans les tissus au niveau optimal pour leur fonctionnement normale, et la seconde fonction est la sécrétion de calcitonine, une hormone qui régule les niveaux circulants de calcium.

La thyroïde n'est pas essentielle à la vie, mais son absence ou son fonctionnement réduit pendant la vie fœtale ou néonatale provoque un retard mental grave et un nanisme. Chez les adultes, l'hypothyroïdie s'accompagne d'un ralentissement mental et physique et d'une faible résistance au froid. À l'inverse, une sécrétion thyroïdienne excessive provoque un amaigrissement, de la nervosité, de la tachycardie, des tremblements et une production excessive de chaleur [10].

8. Les hormones thyroïdiennes

Les hormones sont des messagers chimiques secrètes dans le sang par des cellules spécialisées. Elles assurent de nombreuses fonctions du corps, notamment celles dites à long terme, comme la croissance et le développement, le métabolisme, la régulation du milieu

Chapitre 1. Généralité sur la thyroïde

intérieur (température, équilibre en eau, ions) et la reproduction. Les hormones agissent sur leur cellules cibles selon une de ces trois voies de base en contrôlent

1-Les vitesses des réactions enzymatiques.

2-Le transport des ions ou des molécules au travers des membranes cellulaires.

3-L'expression génétique et la synthèse protéique [28].

Les tissus de la glande thyroïde produisent deux hormones très similaires résultant de la condensation de deux molécules de l'acide aminé tyrosine [29], situés dans une protéine de très haut poids moléculaire, la thyroglobuline [30]: la thyroxine (sécritée par les follicules thyroïdiens) aussi appelée la 3,5,3',5'-tétraïodothyronine (T_4), parce qu'elle contient quatre atome d'iode, et la 3,5,3'-triiodothyronine (T_3), qui porte trois atomes d'iode. La T_4 et la T_3 sont également appelées hormones thyroïdiennes [9].

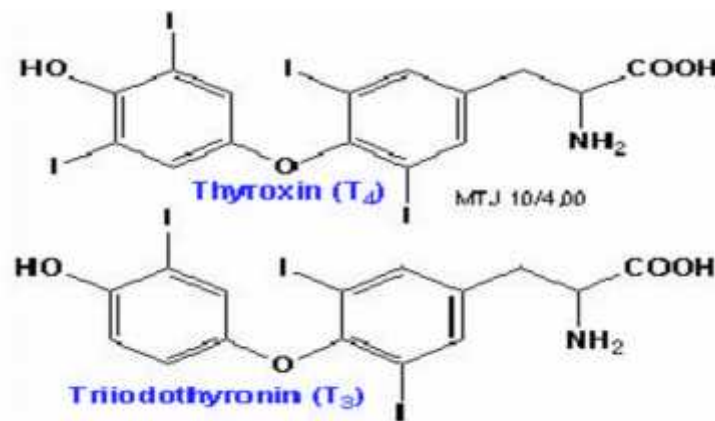


Figure 6. Les hormones thyroïdiennes [31].

Les cellules des vésicules thyroïdiennes produisent et sécrètent essentiellement la T_4 (la T_3 représente seulement 5 à 10% de la sécrétion thyroïdienne) mais la T_3 a une action plus forte que T_4 . La plupart de la T_3 active est produite dans d'autres tissus par déplacement d'une molécule d'iode de la T_4 [20]. Bien que les deux hormones soient liées par la même protéine réceptrice située dans le noyau TBG (thyroxine-binding globuline), ces récepteurs ont plus d'affinité avec la T_3 , qu'avec la T_4 . Donc principalement la T_3 qui entraîne des réponses de la part des cellules cible [29].

Les hormones thyroïdiennes régissent la vitesse à laquelle le glucose est oxydé et converti en chaleur et en énergie chimique. Etant donné qu'elles dépendent d'un apport continu d'énergie chimique pour maintenir leur activité, les cellules de l'organisme sont presque toutes des cibles pour les hormones thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes sont également

Chapitre 1. Généralité sur la thyroïde

essentielles au développement et à la croissance des tissus, en particulier ceux du système génital et du système nerveux [24].

Parfois les cellules para-folliculaires ou cellules C produisent la calcitonine qui libérées directement dans le sang lorsque le taux sanguin de calcium augmente, donc c'est une hormone qui participe à la régulation de l'homéostasie du calcium Ca^{2+} [9].

Elle inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes, antagonisant ainsi l'action de la parathormone [20].

8.1 Synthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes repose sur plusieurs étapes qui débutent lorsque la TSH se lie aux récepteurs des cellules folliculaires.

8.1.1 Formation et stockage de la thyroglobuline

La thyroglobuline est produite dans le réticulum endoplasmique et le complexe de Golgi des cellules folliculaires. La tyrosine est incorporée dans la grosse molécule de Tg au cours de la production de celle-ci. Une fois formée la molécule de Tg contenant de tyrosine est exportée par exocytose dans le colloïde de la cavité folliculaire [32].

8.1.2 Captation et oxydation de l'iodure et transformation en iode

L'iode (I_2) nécessaire à la synthèse d'hormone thyroïde est d'origine alimentaire. Les cellules folliculaires transfèrent l'iode du sang vers la substance colloïde grâce à la « pompe à iode » faite de protéine de transport situées dans la membrane externe des cellules folliculaires [32].

Le captage des iodures (I^-) se fait par transport actif contre une différence de concentration considérable, car leur concentration intracellulaire est plus de 30 fois supérieure à celle du sang. Une fois à l'intérieur des cellules, les iodures sont oxydés et convertis en iode. Ceci repose sur l'action de peroxydases, est une enzyme liée à la membrane présente dans la membrane apicale des Thyrocytes [10].

Chapitre 1. Généralité sur la thyroïde

8.1.3 Synthèse des tyrosines

Une fois formée, l'iode se lie à la tyrosine de la Tg. Cette réaction d'iodation se produit à la jonction de la cellule folliculaire apicale et du colloïde. La liaison d'un iode à une tyrosine produit la monoiodotyrosine (MIT ou T₁), la MIT est ensuite iodée sur le carbone n° 5 pour former la diiodotyrosine (DIT ou T₂) [10].

8.1.4 Couplage des tyrosines et formation des thyronines

C'est l'union des tyrosines iodées et la formation de T₃ et T₄, par des enzymes du colloïde (Peroxydase thyroïdienne) unissent le MIT et DIT entre elles [30]. Deux molécules de DIT pour la formation de T₄, l'union d'une molécule MIT et une molécule de DIT pour la formation de T₃ [33]. Ces hormones sont encore liées à la Tg (thyroglobuline) dans laquelle ils sont stockés jusqu'à ce qu'ils en soient détachés pour être sécrétés [32].

DIT + DIT (condensation oxydative)=Tétraïodothyronine (T₄).

MIT + DIT (condensation oxydative)=Triiodothyronine (T₃) [34].

8.1.5 Endocytose du colloïde

Pour que les hormones soient sécrétées, il faut que les cellules folliculaires absorbent la Tg iodée par endocytose (phagocytose et pinocytose) et que les vésicules qui en résultent s'associent à des lysosomes [35].

8.1.6 Séparation des hormones

A l'intérieur des lysosomes, des enzymes lysosomiales séparent les hormones T₃ et T₄ du colloïde. Ces hormones passent des cellules folliculaires jusqu'à la circulation sanguine par diffusion simple. La principale hormone sécrétée est de la T₄ [36].

8.1.7 Dés-iodation des MIT et des DIT et recyclage de l'iode

Les MIT et les DIT sont dés-iodés grâce à l'iodotyrosin déshydrogénase. L'iode est capté activement par une pompe et rejoint les iodures nouvellement absorbés. Les thyroglobulines contiennent suffisamment de T₃ et de T₄ pour assurer un état eu-thyroïdien sans nouvelle synthèse d'hormones pendant environ 2 mois [37].

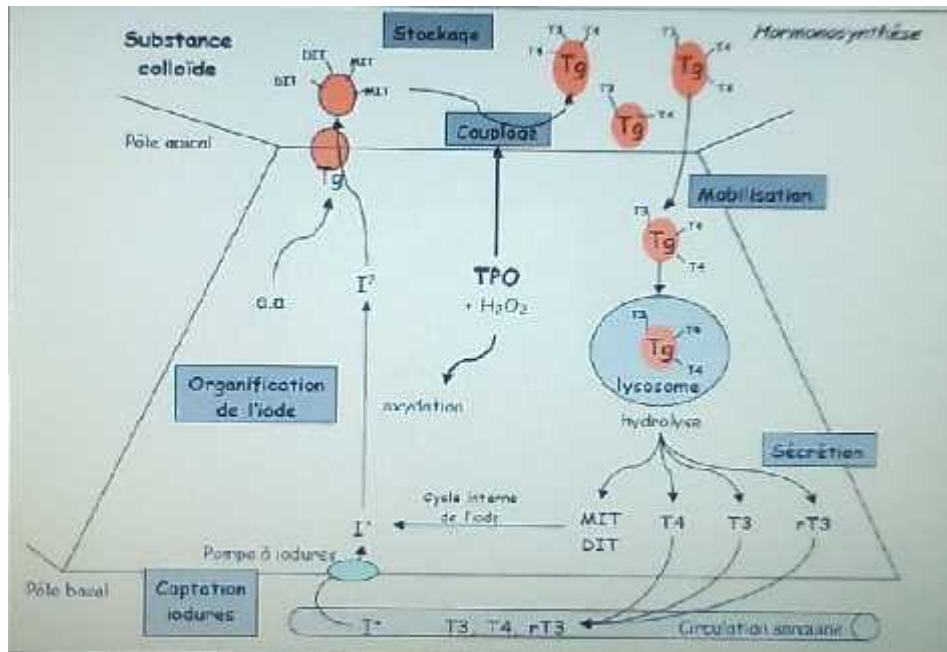


Figure 7. Les étapes de la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes [38].

9. La régulation de la fonction thyroïdienne

L'activité de la glande thyroïdienne est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète thyroïdolibérine TRH (thyrotropine releasing hormone) qui agit sur l'adénohypophyse en stimulant la sécrétion des thyrotropine TSH, dont le nom complet est thyroïdostimuline (Thyroïde Stimulating Hormone). La TSH humaine est une glycoprotéine qui contient 211 acides aminés, elle est formée de deux sous-unités, appelées alpha et Béta. C'est la sous-unité Béta de la TSH qui lui confère sa spécificité fonctionnelle [10]. La TSH agit directement sur la thyroïde et stimule la sécrétion T₃ et T₄. Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions de TRH et TSH [39].

La diminution du taux sanguin de T₄ provoque la libération de TSH. En revanche, l'augmentation du taux sanguin de T₄ exerce une rétro-inhibition sur l'axe hypothalamus-adénohypophyse, interrompant le stimulus déclencheur de la libération de TSH.

L'accroissement des besoins énergétiques (grossesse, froid prolongé...) stimule la sécrétion de TRH par l'hypothalamus, laquelle entraîne la libération de TSH.

Dans de telles conditions la TRH surmonte la rétro-inhibition ce qui provoque la libération d'une quantité accrue d'hormone thyroïdienne [39].

Chapitre 1. Généralité sur la thyroïde

Certains facteurs inhibent la libération de TSH. On trouve parmi eux la somatostatine, des taux élevés de glucocorticoïdes et d'hormones sexuelles (œstrogène ou progestérone) ainsi qu'un taux sanguin d'iode excessivement élevé [40].

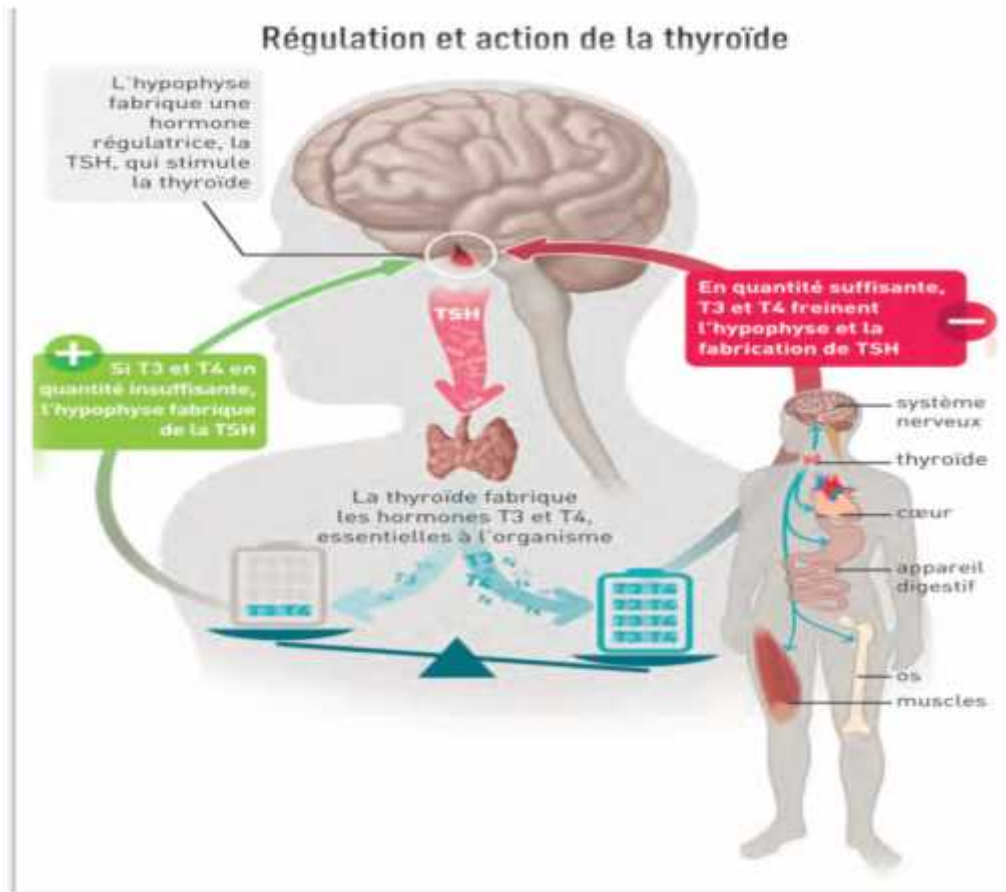


Figure 8. La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes [41].

10. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

Les hormones fabriquées par la thyroïde T_4 et T_3 ont des effets dans tout le corps [42], on retrouve des récepteurs aux hormones thyroïdiennes dans les noyaux de la plupart des cellules de l'organisme, contrairement aux récepteurs de nombreuses autres hormones, dont la distribution est moindre. Ainsi, les effets de la T_4 et T_3 sont-ils très étendus, portant sur de nombreux organes et tissus. Les récepteurs se localisent dans le noyau et peuvent lier à la fois T_3 et T_4 , mais avec une affinité bien plus forte pour T_3 [18].

Chapitre 1. Généralité sur la thyroïde

10.1 Effets sur l'activité métabolique et la production de chaleur

L'hormone thyroïde augmente le métabolisme de base qui est le régime de croisière de métabolisme. C'est le principal facteur déterminant la consommation d'O₂ et la dépense d'énergie au repos [32], elles augmentent aussi la synthèse des protéines mais ont également un effet catabolique [43].

Effet calorigénique (la production de chaleur) est étroitement lié à l'effet de l'hormone thyroïde sur le métabolisme car l'augmentation de celui-ci va de pair avec celle de la production de chaleur [32].

10.2 Effet sur le cœur

L'hormone thyroïde renforce l'effet de catécholamines (sont les drogues cardio-vasoactives les plus utilisées dans le traitement des états de choc) [44]. Elle accélère le cœur et stimule sa force de contraction d'où l'augmentation de débit cardiaque [32].

10.3. Effets sur la croissance et sur le system nerveux

L'hormone thyroïde est indispensable à la croissance normale en raison de son effet sur l'hormone somatotrope. Non seulement l'hormone thyroïde stimule la sécrétion la STH mais aussi elle favorise l'action de celle-ci (ou de somatomédines) sur la croissance du squelette et la synthèse des protéines. La croissance est arrêtée chez les enfants souffrant insuffisance thyroïde [32, 4w].

L'hormone thyroïde a un rôle crucial dans le développement normal du système nerveux, du système nerveux central surtout. Le développement est fortement perturbé si l'insuffisance thyroïde existe dès la naissance. L'hormone thyroïde est aussi importante pour le fonctionnement normal du système nerveux central de l'adulte [32].

11. Les anomalies de la fonction de la thyroïde

Les anomalies de la fonction de la glande thyroïde sont parmi le désordre endocrine les plus fréquents. Ils appartiennent à deux grandes catégories, hypothyroïdie et hyperthyroïdie selon qu'il y a insuffisance ou excès de la sécrétion de l'hormone thyroïde respectivement [32].

11.1 Hypothyroïdie

C'est toute affection caractérisée par des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes restant longtemps inférieur à la normale. La plupart des cas hypothyroïdie (près de 95% des cas) sont des anomalies primaires [18], peut être causées par :

1-Un défaut de fonctionnement primaire de la glande thyroïde.

2-Un déficit en TRH ou à TSH.

3-L'apport insuffisant d'iode par l'alimentation [32].

Hypothyroïdie peut manifester par des symptômes tels qu'un gain pondéral [45], un état léthargique et une sensibilité extrême au froid chez les adultes, et peut causer le crétinisme (voire annexe) chez les jeunes enfants [29].

Une forme d'hypothyroïdie présente dans certaines parties du monde est due à une carence en iode. Dans ces cas la synthèse des hormones thyroïdiennes est perturbée, conduisant à une baisse des concentrations plasmatiques de ces hormones. Il n'y a alors plus de rétrocontrôle négatif s'exerce sur hypothalamus et l'hypophyse, et les concentrations de TRH s'élèvent à long terme. Mais également la concentration de la TSH est élevée, du fait de l'élévation de la TRH et de la perte du rétrocontrôle négatif sur les hormones thyroïdiennes. Il en résulte une sur-stimulation de la thyroïde pouvant faire apparaître des goitres [18].

11.2 Hyperthyroïdie

Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose, c'est la sécrétion excessive d'hormones thyroïdiennes [45], généralement attribuable à une tumeur de la thyroïde [24]. Elle provoque une température corporelle élevée, des sueurs abondantes, une perte pondérale, de l'irritabilité et de l'hypertension [45], une accélération du métabolisme basal, des pulsations cardiaques rapides, un comportement nerveux et agité, et une incapacité générale de se détendre [24].

La forme la plus courante de l'hyperthyroïdie est la maladie de Graves ou Basedow qui représente 60 à 80% des cas. C'est une maladie auto-immune plus fréquente chez les femmes [13], au cours de laquelle il y a production erronée d'une immunoglobuline stimulant la thyroïde (TSI pour « Thyroïde Stimulating Hormone ») qui est un auto-anticorps dirigé contre les récepteurs de l'hormone thyroïdienne portés par les cellules folliculaires. Cette immunoglobuline stimule la croissance de la glande thyroïde ainsi que la production d'hormone thyroïdienne comme le fait la TSH [32]. Ceci provoque une sécrétion marquée de la T₄

Chapitre 1. Généralité sur la thyroïde

et T₃ et une augmentation de volume de la glande thyroïde goitre. Une autre caractéristique de la maladie est l'augmentation de volume du tissu dans les orbites provoquant une protrusion des globes oculaires (exophtalmie) [10].



Figure 9. Patiente souffrant d'exophtalmie [32].

12. Les goitres et les nodules

Le nodule est une augmentation localisée du volume thyroïdien sous forme de petites boules plus fermes [2]. 95 % de ces nodules sont bénins. Ce ne sont pas des cancers [46].

Le goitre (La tumeur bénigne de la glande thyroïde) [1], est l'augmentation de volume anormale de la glande thyroïde qui cause un bombement palpable et visible à la base du cou au-devant de la trachée [32]. Il est en rapport avec une augmentation du capital folliculaire, du nombre ou de la taille des vésicules [47]. Les goitres sont dus en général à une insuffisance d'apport d'iode dans l'alimentation (carence iodée), plus rarement à une origine pathologique, congénitale ou acquise [5w].

On appelle goitre « simple » un goitre qui ne fait pas partie des pathologies citées plus haut [46]. Selon la structure des goitres On distingue [48] :

- *Goitre diffus*

Le goitre se révèle vers l'adolescence (6 à 7%), Il s'agit alors d'un goitre diffus, avec hyperplasie homogène, susceptible de régresser, de rester stable ou de se compliquer selon les facteurs favorisants (génétique, grossesse, environnement [49]).

- *Goitre multi-nodulaire*

Le goitre, au début homogène, va au bout de quelques années être le siège de tumeurs (adénomes, voire cancers) ou de pseudotumeurs (zones de remaniement définissant des nodules limités par des zones de fibrose). Cliniquement, le goitre devient multi-nodulaire, les lésions sont alors irréversibles [48].

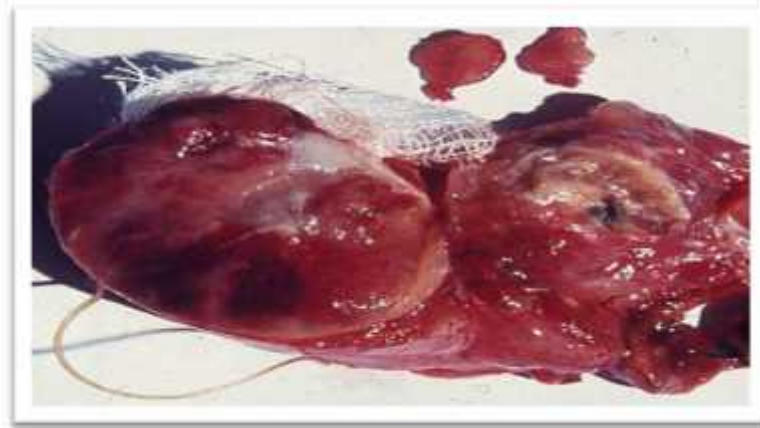


Figure10. Pièce d'exérèse chirurgicale d'un goitre multi-nodulaire [49].

- *Goitre multi-nodulaire toxique*

Quand les nodules néoformés sont fonctionnels (nodules chauds captant l'iode) et autonomes vis-à-vis de la TSH (synthèse de T_4 ou T_3 indépendante de la TSH circulante), leur activité s'additionne au fur et à mesure des années jusqu'à faire virer le goitre vers l'hyperthyroïdie (goitre multi-nodulaire toxique). La prise exogène d'iode en grande quantité (produit de contraste iodé par exemple) est un facteur qui favorise ce passage à la toxicité (hyperthyroïdie) [49].

- *Goitre compressif*

L'augmentation du volume du goitre et l'acquisition de nodules peuvent entraîner des signes de compression locale d'autant plus dangereux que le développement se fera en intra-thoracique (goitres plongeants), avec possibilité de syndrome asphyxique par compression trachéale [49].

Chapitre 2. Cancer de la thyroïde

Cliniquement le cancer est défini comme un ensemble des maladies complexes, et les cellules cancéreuses sont des cellules qui ont subi des proliférations anormales et anarchiques au sein d'un tissu sain de l'organisme [50], elles partagent deux propriétés fondamentales, un taux de croissance et de division cellulaire anormale. Dans les cellules normales, ces fonctions sont finement contrôlées par des gènes exprimés de façon adéquate dans l'espace et dans le temps, mais dans les cellules cancéreuses, ces gènes soit mutés, soit exprimés de façon inappropriée [51].

Les gènes qui causent le cancer sont de deux types : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Les oncogènes facilitent la transformation maligne tandis que les gènes suppresseurs de tumeur, empêchent le développement de la tumeur en régulant les gènes impliqués dans la croissance cellulaire [52].

La plupart des mutations à l'origine de cancer surviennent dans des cellules somatiques [50], mais si les mutations apparaissent dans la lignée germinale, elles sont transmises à toutes les cellules somatiques de la descendance et constituent des gènes de prédisposition, ou de susceptibilité, au cancer. La plupart de ces gènes sont des suppresseurs de tumeurs [53], et plus rarement d'un oncogène [54]. Environ 99% des cancers sont sporadiques, seulement 1% des cancers ont une composante héréditaire [50]. Les principaux cancers héréditaires ont été identifiés par plus de 30 syndromes, les trois exemples importants illustrant l'apport à la prise en charge médicale : cancers du côlon, cancers du sein et de l'ovaire et les cancers médullaires de la thyroïde [55].

1. Définition du cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est une maladie des cellules de la thyroïde les cellules épithéliales folliculaires et les cellules para-folliculaires C produisant la calcitonine [4]. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique jusqu'à former une tumeur maligne [56]. Avec le temps, et si aucun traitement n'est effectué, la tumeur peut s'étendre localement et des cellules cancéreuses peuvent s'en détacher et migrer vers d'autres tissus ou organes où elles forment des métastases [57]. Le cancer de la thyroïde est relativement rare au sein des pathologies tumorales bénignes fréquentes [58]. Il représente moins de 1% de l'ensemble des cancers [25], il atteint plus souvent les femmes, 2 à 3 fois plus fréquent [14] que les hommes, la

Chapitre 2. Cancer de la thyroïde

plupart des personnes atteintes ont entre 25 et 65 ans [42], mais ce cancer peut néanmoins survenir à tout âge, même s'il est rare chez les enfants [3] et le type histologique le plus fréquent est le cancer papillaire, de très bon pronostic [5].

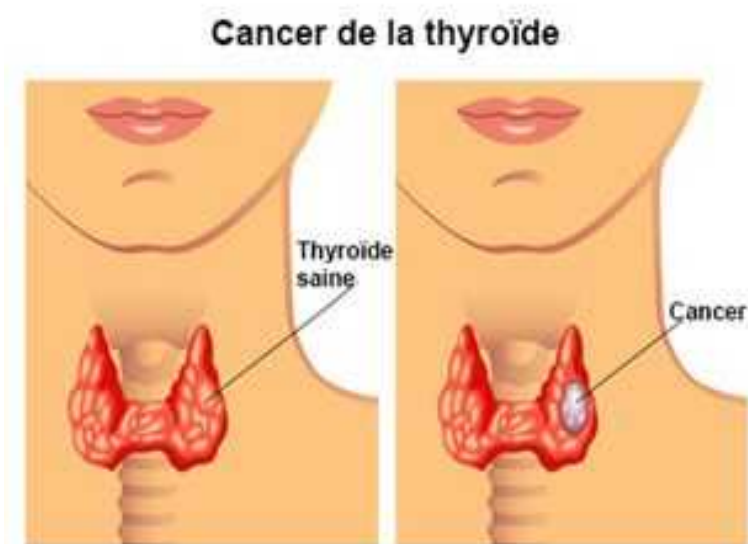


Figure 11. Thyroïde saine à gauche et thyroïde atteinte à droite [6w].

2. Epidémiologie dans le monde

Les taux d'incidence du cancer de la thyroïde sont très variables d'un pays à l'autre. Au sein des registres européens, Les taux les plus élevés sont observés dans certains départements français et italiens et les taux les plus faibles sont observés au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, au Danemark et en Suède [5].

Aux USA, la prévalence est de 2 à 3 pour 1000 000. La plupart des cas sont observés chez l'adulte, avec une forte prédominance féminine (6 à 7 pour 1), mais la tumeur est connue chez l'enfant et l'adolescent [59].

En France, avec 8500 nouveaux cas estimés en 2010, dont 75% survenant chez la femme, ce cancer représente actuellement, chez les femmes, la cinquième localisation cancéreuse la plus fréquente (3,7 % des cancers féminines en 2005) [60].

En Belgique selon la Fondation Registre du Cancer (BCR), 1 992 nouveaux cas de cancer de la thyroïde ont été enregistrés entre 2004 et 2006, ce qui correspond à un taux d'incidence global de 5,8 par 100 000 personnes-années [61].

Chapitre 2. Cancer de la thyroïde

En Suisse le cancer de la thyroïde touche actuellement environ 300 personnes chaque année, plus des deux tiers des personnes concernées sont des femmes. Ce sont 4 à 5 nouveaux cas par année pour 100'000 habitants [1].

En Algérie selon le registre de cancer de la wilaya de Constantine, 77 nouveaux cas de cancer de la thyroïde ont été enregistrés dans la wilaya de Constantine en 2014 ; 62 sont des femmes et 15 sont des hommes [62].

3. Les facteurs de risque du cancer de la thyroïde

On ne connaît pas la cause exacte du cancer de la glande thyroïde. Par contre, il existe certains facteurs de risque [9]. Le cancer de la thyroïde peut apparaître spontanément, mais pourrait aussi être la conséquence d'une irradiation. Très rarement, sont dus à une prédisposition génétique et nécessitent une prise en charge particulière [57].

3.1 L'irradiation

L'irradiation de la thyroïde pendant l'enfance, soit lors d'une irradiation externe effectuée pour traiter une autre maladie, soit lors d'une contamination par l'iode radioactif. Les études effectuées ont montré que seuls les enfants de moins de 15 ans sont sensibles à l'action cancérogène des radiations sur la thyroïde, et chez ces enfants le risque est d'autant plus grand que la dose d'irradiation a été plus forte ce risque n'est pas démontré pour des doses d'irradiation inférieures à 100mGy, ce qui correspond à une irradiation de la thyroïde bien supérieure à celle provoquée par des examens radiologiques ou scintigraphies [7].

3.2 La carence en iode

L'iode est un micronutriment essentiel à la fonction thyroïdienne, il est indispensable à la fabrication des hormones thyroïdiennes [63].

La carence en iode est un facteur établi de risque de cancer de la thyroïde, et semble avoir également un effet modificateur, aggravant l'effet de l'exposition interne aux rayonnements ionisants [5].

3.3 La prédisposition génétique

La survenue d'un cancer de la thyroïde dans la famille peut être liée à des facteurs génétiques prédisposant ou à des facteurs d'environnement. Entre 3 % et 5 % des patients

Chapitre 2. Cancer de la thyroïde

atteints de cancer de la thyroïde ont un apparenté atteint lui-même d'un cancer de la thyroïde [64].

De plus, les facteurs de risque ne sont pas les mêmes suivant le type histologique: par exemple [5], l'apport alimentaire en iode ne modifie pas le risque global de cancer de la thyroïde, mais les cancers folliculaires sont plus fréquents dans les régions de carence d'iodée [65], avec goitres endémiques et à l'inverse, de l'incidence des cancers papillaires lors de surconsommation d'iode (eau, aliments) [58].

Ainsi certaines pathologies héréditaires, comme le syndrome de Gardner ou la maladie de Cowden, polypose colique familiale, Carney (voir annexe), sont associées à un risque élevé de survenue d'un cancer de la thyroïde [3].

D'autres facteurs en été évoqués comme causes possibles du cancer de la thyroïde sont :

- **goitre endémique** : des études de type cas-témoins ont montré que le risque du cancer de la thyroïde augmente avec la durée de résidence en zone d'endémie goitreuse, mais les risques relatifs sont en général inférieurs à 2 pour des durées de résidence supérieures à 20ans.

- **antécédents de pathologie thyroïdienne bénigne** : la présence d'un goitre ou de nodules thyroïdiens est très fortement associée au risque de cancer thyroïdien, avec des risques relatifs souvent très supérieurs à 5. Chez la femme ces risques relatifs varient de 12 à 33,3 en cas de présence d'un nodule thyroïdien et de 5,6 à 6,6 en cas de goitre.

- **facteurs hormonaux et reproduction** : les facteurs hormonaux chez la femme sont suspectés depuis longtemps de jouer un rôle dans le cancer de la thyroïde, du fait l'incidence plus élevée de ce cancer chez la femme que chez l'homme. Le risque de cancer de la thyroïde pourrait augmenter avec le nombre de grossesse.

- **polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne** : d'autre facteur de risque de cancer de la thyroïde sont incriminés, comme les pesticides, les organochlorés, mais il n'existe aucune preuve formelle. On soupçonne également de nombreux polluants présents dans l'environnement de jouer un rôle essentiel dans l'apparition de tumeurs thyroïdiennes.

De nombreux composés chimiques pourraient également affecter la tumorigenèse thyroïdienne [60].

Chapitre 2. Cancer de la thyroïde

4. La classification des cancers de la thyroïde

4.1 La classification TNM

La classification des tumeurs de la thyroïde comporte leur degré d'extension tumoral (T) (tumor), leur envahissement ganglionnaire (N) (node) et leur diffusion métastatique (M) (metastasis) [24], est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 1. Classification TNM actualisée en 2009 [66, 67].

Tumeur primitive T	
T _x	non évalué
T1	tumeur de diamètre ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
T2	tumeur de diamètre de 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
T3	tumeur de diamètre > 4 cm ou avec extension extra-thyroïdienne minimale
T4	tumeur dépassant largement la capsule thyroïdienne T4a: vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, l'œsophage, les nerfs récurrent T4b: vers aponévrose pré-vertébrale ou les vaisseaux du médiastin ou englobant l'artère carotide
Adénopathies régionales N	
N _x	non évalué
N0	absence de métastase ganglionnaire
N1a	adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou
N1b	adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni, bi ou controlatérales ou médiastinales supérieures
Métastases M	
M _x	non évalué
M0	absence de métastase
M1	présence de métastase(s)
Résidu tumoral R	
R _x	résidu tumoral inconnu
R0	pas de résidu tumoral
R1	résidu tumoral microscopique
R2	résidu tumoral macroscopique

4.2 La classification anatomopathologique selon l’OMS

Les cancers thyroïdiens sont classés selon les différents types histologiques en:

- Tumeurs malignes primitives épithéliales : cancers différenciés (cancer papillaire et cancer vésiculaire), cancers plus ou moins différenciés (cancer médullaire de la thyroïde) et cancers indifférenciés ou cancers anaplasiques.
- Tumeurs malignes non épithéliales : métastase, lymphome et d’autres [68,69].

4.2.1 Tumeurs malignes primitives épithéliales

4.2.1.1 Cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire

Le terme du cancer différencié est réservé aux cancers qui se développent à partir des cellules thyroïdiennes folliculaires, et qui ont gardé plusieurs caractéristiques des Thyreocytes : sensibilité à la TSH, captation de l’iode, sécrétion de thyroglobuline (par contre ils secrètent très peu d’hormones thyroïdiennes) [70]. Les cancers différenciés qui dérivent des cellules folliculaires sont classés en cancers papillaires et cancers folliculaires [65]:

a. Les carcinomes papillaires

Le cancer papillaire (CPT) représente 70% des cas, est typiquement constitué de papilles, structures composées d’un axe conjonctivo vasculaire et bordées de cellules épithéliales et de follicules. Les noyaux des cellules épithéliales sont caractéristiques noyau en verre dépoli (grounds glass). Le stroma fibreux est souvent abondant.

La forme classique est la plus fréquente. Il s’agit d’une tumeur non encapsulée, souvent multifocale et qui est bilatérale dans 20 à 80 % des cas, l’effraction de la capsule thyroïdienne est noté dans 8–32 % des cas.

Les métastases ganglionnaires sont présentes dans 50 % des cas et leur fréquence augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne, les métastases à distance sont peu fréquentes et siègent principalement au niveau des poumons.

Les variantes représentent environ 20 % des cancers papillaires : vésiculaires (formé exclusivement de follicules) et à cellules oncocytaires dont le pronostic est voisin de la forme classique, sclérosant diffus, insulaire (peu différencié) ou avec un contingent trabéculaire qui

Chapitre 2. Cancer de la thyroïde

sont souvent étendus avec rechutes fréquentes, et à cellules hautes ou à cellules cylindriques qui ont un pronostic plus grave [65].

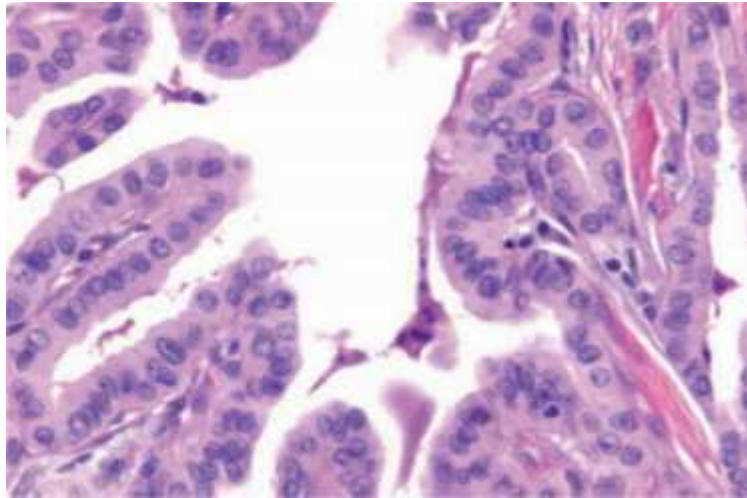


Figure 12. Cancer papillaire [14].

b. Les carcinomes folliculaires

Les cancers folliculaires (CFT) appelées aussi cancers vésiculaires (CVT), représentent 20 % des cancers thyroïdiens. Sont des cancers de souche folliculaire, ne possédant pas les caractéristiques du cancer papillaire, et pouvant ressembler à la thyroïde normale [65].

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 [70].

Le cancer folliculaire est souvent unifocal, les métastases ganglionnaires sont peu fréquentes, et les métastases à distance siègent au niveau des poumons et des os [65].

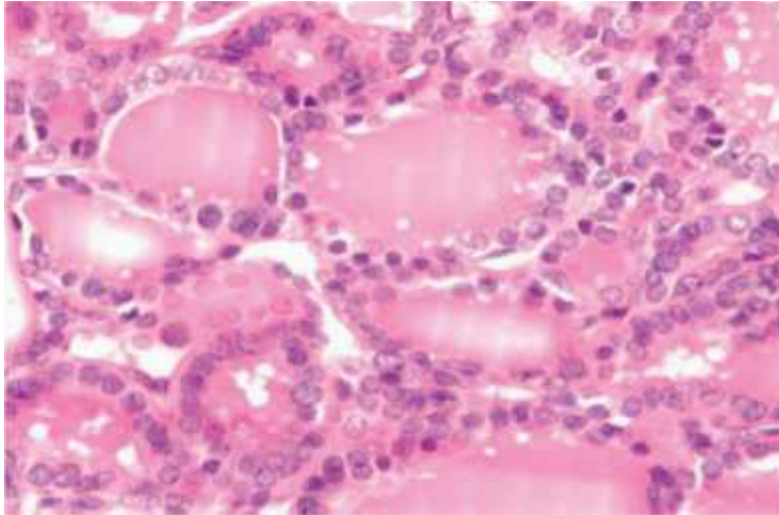


Figure 13. Cancers vésiculaire [14].

4.2.1.2 Les carcinomes médullaires

Le carcinome médullaire (CMT) est actuellement bien individualisé et séparé des cancers anaplasiques de la thyroïde [71].

Le CMT (environ 6% des cas) est une tumeur embryologiquement voisine des mélanomes, des phéochromocytomes ou des neuroblastome (voir annexe). Il est développé à partir des cellules C périfolliculaire de la thyroïde d'origine neurectodermique [58].

Le CMT est un cancer non hormonodépendant, autrement dit non TSH dépendant [72]. Il est 1er cancer traité préventivement [55].

Les CMT sont proportionnellement plus fréquents chez les jeunes. Ils ne surviennent pas après une exposition aux rayonnements ionisants, le plus souvent sont les formes sporadiques (70% des cas) [25], et le reste, 30% des cas sont des formes familiales [60] dans un contexte héréditaire génétique de néoplasie endocrinienne multiple de type 2a (NEM IIA) ou de type 2b (NEM IIB) [8, 72], en rapport avec des mutations constitutionnelles d'un gène dénommé *RET* (Rearrangement during Transfection Gene) avec un risque de transmission à l'enfant de 50% (autosomique dominante) [60, 70].

Néoplasie endocrinienne multiple de type II (NEM II) est une affection multi-glandulaire héréditaire, atteindre les 3 glandes endocrines : la thyroïde, la partie centrale des glandes surrénales (médullosurrénale) et les glandes parathyroïdes. Elle est actuellement classée en 3 types dont le plus fréquent [73, 74]:

1-Néoplasie endocrinien de type IIA (NEM IIA) ou syndrome de Sipple, la plus fréquente (60% des cas), se caractérise par l'association possible, chez un même patient, d'un cancer médullaire de la thyroïde [6].

1-Néoplasie endocrinienne de type IIB (NEM IIB) ou syndrome de Gorlin, plus rare (5% des cas), se traduit par un cancer médullaire de la thyroïde associé à des anomalies musculaires et squelettiques (cyphose, scoliose, troubles de la morphologie des membranes) [6].

4.2.1.3 Les carcinomes indifférenciés ou anaplasiques

Un cancer peu différencié conserve peu de caractéristiques fonctionnelles, la fixation de l'iode radioactif étant absente et la production de thyroglobuline faible. Lorsque cette perte est complète, on parle des cancers indifférenciés ou anaplasiques [75].

Les cancers anaplasiques de la thyroïde (5% des cas) en une évolution très rapide, locale, régionale, ganglionnaire et métastatique, pouvant entraîner des troubles compressifs imposant un traitement en urgence. Ils peuvent correspondre à l'évolution secondaire d'un cancer papillaire vers la dédifférenciation [76]. Ces cancers surviennent de façon brutale chez un patient âgé de plus de 45 ans, totalement anarchique avec pertes des caractères épithéliaux et prolifération de cellules géantes isolées aux noyaux très déformés et dystrophiques. Ces cellules envahissent rapidement le tissu extra-thyroïdien et les organes de voisinage comme le larynx et la trachée [14].

4.2.2 Tumeurs malignes non épithéliales

Il existe des rares formes de cancer de la thyroïde qui apparaissent dans d'autres tissus de la glande thyroïde, comme les tissus de soutien et les tissus lymphatiques.

a. Lymphomes

Représentent 2 à 3 % des tumeurs thyroïdiennes, soit lymphome primitif, soit localisation secondaire d'un lymphome généralisé. La majorité des lymphomes primitifs se développent d'une thyroïdite auto-immune (Thyroïdite de Hashimoto). Ils se présentent comme des nodules froids évolutifs avec parfois hypothyroïdie et signes compressifs, Ils surviennent chez les patients âgés (souvent 70 ans), avec une prédominance féminine 3/1 [70].

b. Carcinome épidermoïde

Représente moins de 1 % de tous les cas de cancer de la thyroïde. Le carcinome épidermoïde de la thyroïde est associé à d'autres symptômes, comme un taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie), de la fièvre et une augmentation du nombre de globules blancs, il a une tendance à être agressif et à se propager [7w].

c. Sarcome

Ce type de cancer de la thyroïde représente moins de 1 % de tous les cancers de la thyroïde, il se développe dans les tissus de soutien de la thyroïde, peut être traité par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie [72].

d. Les métastases thyroïdiennes

Ces lésions sont loin d'être rares. Elles peuvent être silencieuses ou se traduire par une augmentation de volume de la glande avec parfois une hyperthyroïdie, vraisemblablement en rapport avec la destruction de la glande et la libération d'hormones thyroïdiennes [59].

5. Les symptômes des cancers thyroïdiens

Les gens atteints de cancer de la thyroïde ne ressentent aucun symptôme. Certains symptômes peuvent toutefois apparaître. Mais attention ! D'autres maladies peuvent causer les mêmes signes, notamment une infection ou un goitre. Les symptômes suivants doivent être évalués par un médecin [42] : bosse à l'avant du cou, enflure des ganglions lymphatiques du cou, enrouement ou autres modifications de la voix (dysphonie), difficulté à avaler ou à respirer et douleur au niveau du cou, des oreilles et de l'occiput [69,77].

6. Diagnostics des cancers thyroïdiens

Un cancer de la thyroïde peut être diagnostiqué avant, pendant ou après une intervention chirurgicale [56]. On procède généralement à plusieurs tests quand on soupçonne un cancer de la thyroïde, les plus importants sont [27] :

Chapitre 2. Cancer de la thyroïde

6.1 Echographie

L'échographie cervicale est un examen du cou qui utilise des ultrasons pour obtenir des informations de première importance sur les nodules présents dans la thyroïde [64], elle ne permet pas de différencier un nodule malin d'un nodule bénin, elle montre un nodule hypoéchogène (40 à 50% des nodules hypoéchogènes sont des cancers) [25], cet examen, indolore et sans danger, ne nécessite pas de produit radioactif et peut être répété [64].

6.2 Scintigraphie

La scintigraphie apprécie la répartition au sein de la glande d'un isotope radioactif de l'iode ou de technétium 99. Il s'agit d'un examen fonctionnel et morphologique de la thyroïde. Elle distingue le nodule froid (hypofixants ou isofixants), nodule chaud (hyperfixants). Les cancers thyroïdiens sont essentiellement observés parmi les nodules hypofixations et isofixants. Mais la plupart de ces nodules sont bénins de l'ordre de 90% [78].

6.3 Cytoponction

La cytoponction à l'aiguille fine (ponction-biopsie) [79] est l'examen le plus performant pour le diagnostic [79], permet d'observer la tumeur et déterminer sa nature [27]. Il s'agit de prélever un échantillon de tissu thyroïdien (des cellules dans un nodule), le produit de la ponction est étalé sur des lames de verre pour analyse au microscope (cytologie). Cet examen est peu douloureux et sans danger [2].

6.4 Analyse sanguines

On vérifie si :

- la quantité de TSH est normale, un taux insuffisant ou excessif de TSH peut être le signe d'une anomalie de fonctionnement de la thyroïde [77].
- le dosage de la Calcitonine est également d'une assez bonne spécificité pour le CMT, ce qui fait qu'il est supérieur à la cytoponction pour ce diagnostic rare [70].

7. Pronostics des cancers thyroïdiens

La notion de facteur pronostique permet, pour un malade donné, d'évaluer la gravité de son cas et d'adapter la stratégie thérapeutique en fonction de cette gravité, les facteurs reconnus sont [80]:

Chapitre 2. Cancer de la thyroïde

-l'âge lors du traitement initial, la maladie étant souvent plus sérieuse lorsque le sujet est âgé de plus de 45 ans lors du diagnostic [64].

- le type histologique: les cancers papillaires et les cancers folliculaires à invasion minime ont un pronostic favorable. Celui-ci est plus sévère en cas de cancer folliculaire peu différencié ou manifestement invasif et de certains sous types histologiques de cancer papillaire (à cellules hautes ou cylindriques) [65].

- Taille de la tumeur: plus la tumeur est volumineuse lors du diagnostic initial, plus le pronostic est défavorable. En cas de CTD de diamètre inférieur à 1,5 cm, la mortalité est extrêmement faible [81].

- Invasivité: en cas d'effraction de la capsule thyroïdienne, la mortalité est multipliée par 5, avant tout en cas d'invasion de la trachée, de l'œsophage, du nerf récurrent ou de la moelle épinière [81].

8. Génétique des cancers thyroïdiens

8.1 La génétique et les cancers différenciés

C'est le mérite des cytogénéticiens d'avoir attiré l'attention des spécialistes de la biologie moléculaire sur les anomalies du chromosome 10 dans les cancers papillaires de la thyroïde [14].

Les cancers papillaires sont fortement associés aux réarrangements *RET/PTC* (Rearrangement during Transfection Gene /Papillary Thyroid Carcinoma) qui représentent 20% des anomalies dans les CPT, et aux mutations du gène *B-RAF* (Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma B1), alors que les tumeurs folliculaires présentent, pour partie, des anomalies dans les gènes *RAS* ou *PPAR /PAX8* (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor/ Paired Box 8) [82, 83].

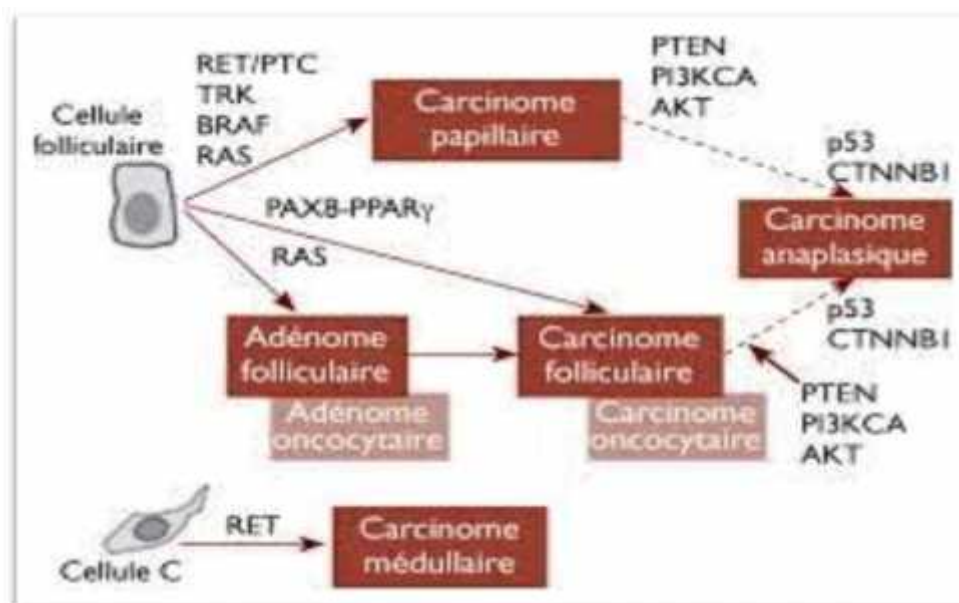


Figure 14. Les différents gènes impliqués dans le cancer thyroïdien [8w].

8.1.1 Génétique des carcinomes papillaires

Les *MAPK* (Mitogen Activated Protein Kinase) représentent une famille d'enzymes, conservées au cours de l'évolution, permettant, de façon physiologique, de transmettre le signal provenant de l'activation de récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase à différentes cibles intracellulaires. Il existe 4 groupes différents de *MAPK* : extra-cellular signal-regulated kinase (*ERK*)- 1/2, Jun-amino-terminal kinases (*JNK* 1/2/3), p38 Proteins (p38 / / /) et *ERK5* [84].

8.1.1.1 Les anomalies moléculaires de la voie MEK-ERK

Des anomalies moléculaires conduisant à une activation constitutive de la voie *MEK-ERK* sont identifiables dans environ 70% des CPT, les principales altérations génétiques identifiées [85, 86] sont:

A. Les réarrangements chromosomiques de type *RET/PTC*

Les réarrangements du récepteur de la tyrosine kinase (*RET* et *TRK* pour Transforming Tyrosine Kinase Protein) constituent l'anomalie principale rencontrée dans les cancers papillaires de la thyroïde. Ils sont plus fréquents chez les sujets jeunes, en particulier après des irradiations thérapeutiques ou accidentelles sans présenter pour autant la moindre spécificité

[87]. Cette relation s'explique cependant assez bien en raison d'une cassure double-brin de l'ADN à l'origine d'un réarrangement *RET/PTC*.

Il existe plusieurs modalités de réarrangements *RET/PTC* par fusion du domaine de la tyrosine kinase (en 10q11-2) avec la séquence 5' terminale des différents gènes situés, en particulier en 10q [14].

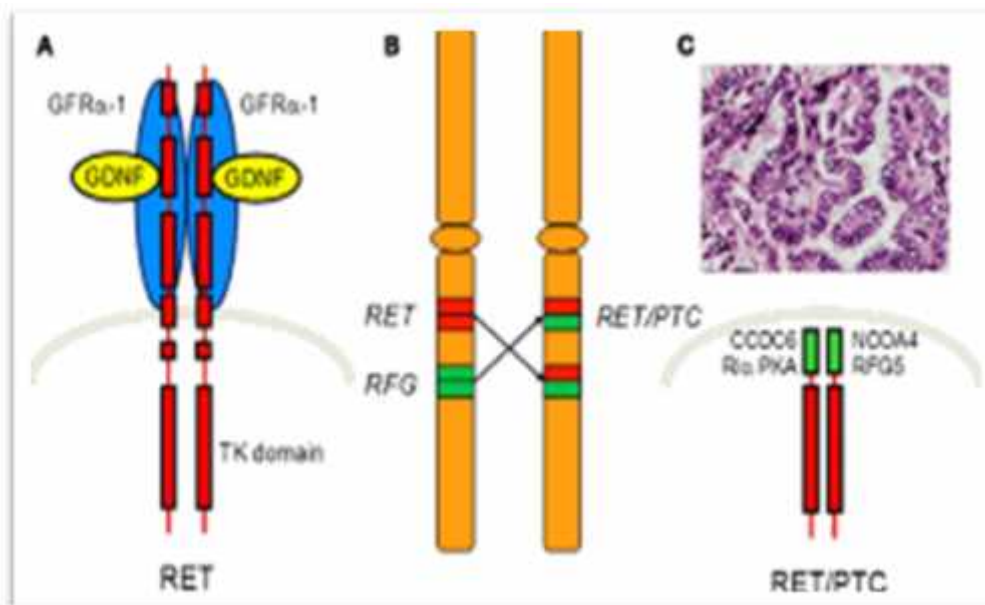


Figure 15. Le réarrangement de gène *RET/PTC* [8w].

- Réarrangement chromosomique *RET/PTC1*

Les modèles murins ont montré de façon constante que le réarrangement *RET/PTC* était un événement précoce, capable d'initier la carcinogenèse thyroïdienne. Tous les modèles conçus, exprimant *RET/PTC1* sous contrôle du promoteur de la thyroglobuline, conduisent à l'apparition de CPT. Néanmoins, leur potentiel invasif est faible, ce qui suggère que la survenue d'autres événements est nécessaire pour permettre la progression tumorale, comme la perte du gène suppresseur de tumeurs p53 [88].

- Réarrangement chromosomique *RET/PTC3*

RET/PTC3 prédomine dans les CPT de forme solide, avec des métastases ganglionnaires, sans métastases à distance et les cancers à «*tall cells*» assez évolutifs [14, 88].

Chapitre 2. Cancer de la thyroïde

B. Les mutations ponctuelles activatrices de l'oncogène *RAS*: *H-RAS*, *N-RAS* ou *K-RAS*

RAS (Rat Sarcoma) est une GTPase. Les mutations ponctuelles activatrices de *RAS* (10%) affectent, le plus souvent, les codons 12, 13 et 61 des 3 gènes *RAS*. Les mutations du codon 61 des gènes *H-RAS* (Harvey Sarcoma Virus) et *N-RAS* (Neuroblastoma Human Cells) sont les plus fréquentes dans les CPT. Ces mutations bloquent l'activité GTPase de la protéine *RAS-GTP* la rendant constitutivement active. Les mutations *RAS* sont plus fréquentes parmi les CPT de variante vésiculaire [85].

C. Les mutations activatrices de l'oncogène *B-RAF*

La mutation de l'oncogène *B-RAF* pour Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma représente 40 à 50%, est plus fréquemment identifiée au sein de CPT de forme classique (60% en moyenne) ou à cellules hautes (77%) et moins fréquemment au sein des CPT de forme vésiculaire (12%).

B-RAF est une sérine thréonine kinase qui est activé par *RAS*, est responsable de l'activation de la protéine kinase *MEK* (Kinase, Mitogène Activated Protein). La mutation identifiée de façon quasi exclusive résulte de la substitution d'une valine par une glutamine au niveau du résidu 600 (mutation *BRAF*^{V600E}) rendant la kinase constitutivement active [89].

D. Les réarrangements chromosomiques impliquant le gène *NTRK1*

Aussi appelés réarrangement *TRK* (<2-5%) sont plus rares. Le proto-oncogène *TRK* est situé sur le chromosome 1(1q21), il code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase dont le ligand est le *NGF* (Nerve Growth Factor) [90]. Ces réarrangements sont rencontrés dans environ 10 % des tumeurs papillaires. Ils impliquent également une brisure double brin. Ils résultent d'une fusion du domaine de la tyrosine kinase situé en 1q22, avec la séquence 5' terminale du gène *TFG* (Transforming Growth Factor) sur le chromosome 3 [14]. De nouvelles anomalies moléculaires somatiques ont été identifiées au sein de CPT radio induits [91]: des réarrangements entre le gène *ETV6* (E- twenty six Transcription Factor Variant 6) et le gène *NTRK3* (Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor type 3) d'une part et entre le gène *AGK* pour Acyl-Glycerol Kinase et *B-RAF* d'autre part, conduisant à une activation incontrôlée de la voie *MAPK*. Les réarrangements *NTRK3-ETV6* étaient identifiés au sein de CPT de variante vésiculaire [91].

Chapitre 2. Cancer de la thyroïde

Une mutation activatrice du récepteur de la TSH classiquement identifiée au sein des adénomes toxiques de la thyroïde, a été récemment mise en évidence dans des CPT de variante vésiculaire, dont un était survenu chez un patient exposé dans l'enfance à l'irradiation de l'accident de Tchernobyl [4, 91].

Enfin, des réarrangements de *ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase) ont été décrits dans des CPT [92], des réarrangements de *EML4-ALK* survenus chez des patients ayant survécu aux bombes atomiques, essentiellement dans les CPT de forme trabéculaire/solide [93]. Ces réarrangements *ALK* sont identifiés de façon mutuellement exclusive avec les autres anomalies moléculaires de la voie *MAPK*, ce qui laisse penser qu'ils sont directement responsables de l'apparition de tumeur [92].

8.1.2 Génétique des cancers vésiculaires

Les gènes *PAX8* et *PPAR* codent tous les deux pour des facteurs de transcriptions qui jouent un rôle important dans la régulation de l'expression de plusieurs gènes spécifiques de la thyroïde [90]. Le réarrangement de *PAX8/PPAR* résulte d'une translocation t(2;3)(q13;p25), a été caractérisé dans les cancers folliculaires [94]. Ce réarrangement entraîne la fusion entre le gène *PAX8* (2 q 13) et le gène du récepteur *PPAR* (3 p 25), qui conduit à une forte expression de la protéine *PPAR* [14], ce qui augmenterait la croissance cellulaire et diminuerait l'apoptose. La translocation *PAX8/PPAR* est présente dans environ 30 - 40% des cas. Ce type de réarrangement n'est pas plus spécifique du carcinome vésiculaire puisque retrouvé dans les adénomes et quelques carcinomes papillaires de forme vésiculaire [87].

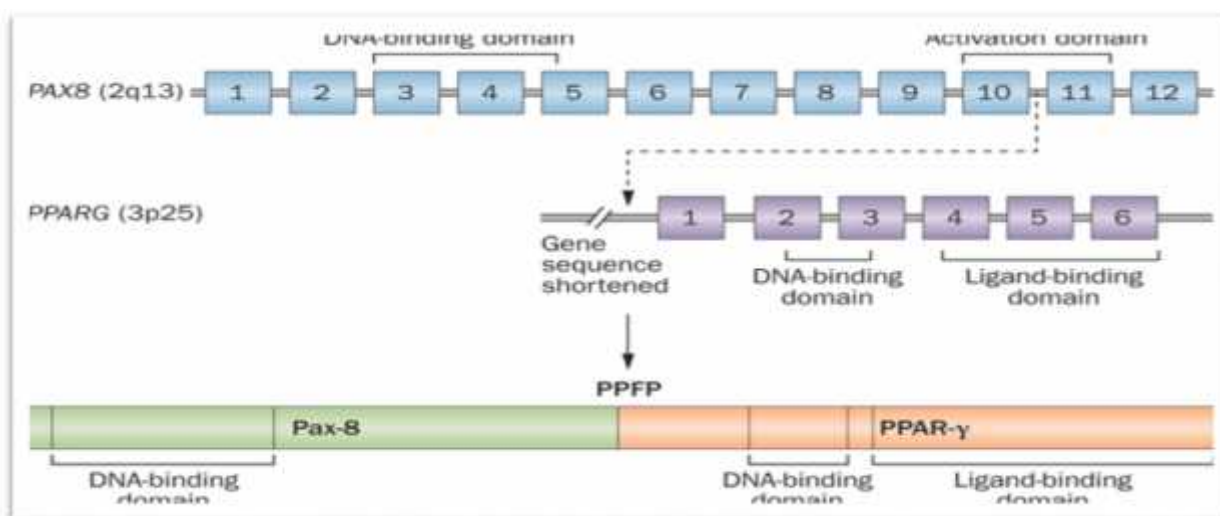


Figure 16. Le réarrangement *PAX 8- PPAR* impliquant le carcinome folliculaire [9w].

8.2 Génétique des cancers anaplasiques et peu- différenciés

Pour les cancers anaplasiques sont les plus agressifs, en raison de leur caractère indifférencié, lié également à la survenue d'évènements secondaires, avec en particulier des mutations du gène suppresseur de tumeur *TP53* (Tumor Protein P53) ou du gène *CTNNB1* (Catenin [cadherin-Associated Protein] Beta 1) codant pour la bêta-caténine. Il est parfois mis en évidence la présence d'un contingent associé de carcinome papillaire, en faveur d'un phénomène de progression tumorale [87].

Pour les cancers peu différenciés, les mutations de *RAS* sont plus fréquentes que celles de *BRAF*. L'acquisition d'évènements secondaires semble expliquer cette augmentation de la dédifférenciation. Les anomalies de la voie des *PI3K* (Phospho Inositide 3 Kinase) sont fréquemment retrouvées dans ce type de tumeurs, avec des mutations ou des pertes d'expression d'acteurs tels que la *PIK3CA* (Phosphoinositide-3- Kinase Catalytique Alpha), *PTEN* (Phosphatase and tensin homologue), *AKT1* (Serine –threonine Kinase 1) et *AKT2* (Serine –threonine Kinase 2) [87]. Les aberrations du gène *TP53* sont observées dans 20 à 30 % des cas de cancers peu différenciés, ce qui suggère la possibilité d'une transformation vers une forme anaplasique [14].

8.3 Génétique et cancer médullaire

- Les mutation de RET et les carcinomes médullaires de la thyroïde

Le gène *RET* de 60 kilo-bases répartie en 21 exons, situé sur la région péri-centromérique du chromosome 10 (10q11.2) code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase [25, 95] constituée de plusieurs domaines fonctionnel dont un domaine extra-cytoplasmique de liaison au ligand CD (Cadhérin-like domaine), un domaine extra-cytoplasmique juxta-membranaire "Cys" très riche en Cystéine, un domaine trans-membranaire et deux domaines tyrosine kinase (*TK1*) et *TK2* intra-cytoplasmique [74, 96], il est muté dans 98% des NEM II A, 99% NEM IIB et 95% dans CMT familiaux [96, 97].

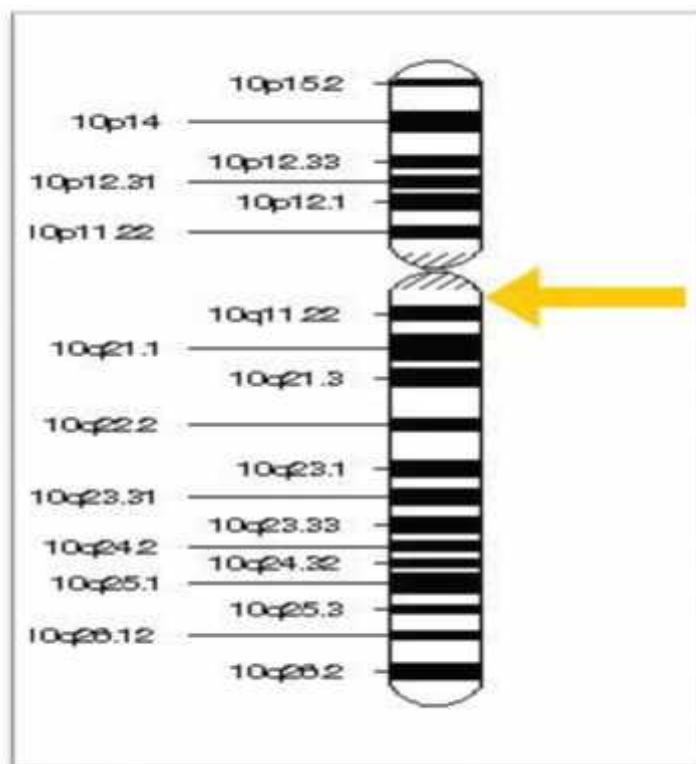


Figure 17. Locus du gène *RET* sur le chromosome 10 (10q11.2) [10w].

L'activation de *RET* est médiée par sa liaison dans le domaine extra-membranaire avec le corécepteur (GDNFR) lui-même activé par le ligand *GDNF* (Glial-Derived-Nerve Growth Factor), le complexe *RET-GDNFR-GDNF* entraîne la dimérisation et l'activation du domaine tyrosine kinase et des voies de transduction de signal en aval [96].

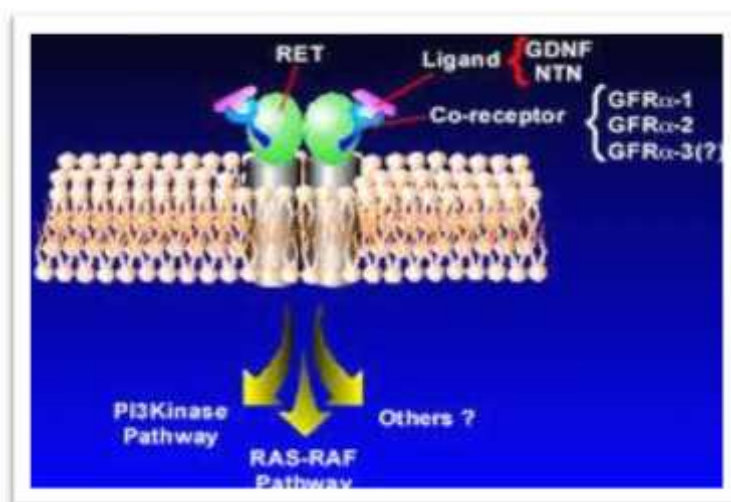


Figure 18. Activation des récepteurs tyrosine kinase de *RET* [10w].

L'oncogène *RET* est exprimé uniquement dans la cellule para-folliculaire au niveau thyroïdien [87].

Le diagnostic de formes familiales ou sporadiques des CMT passe par une détection des mutations germinales de *RET* effectuées sur un prélèvement sanguin (l'ADN lymphocytaire) [8], le plus souvent par séquençage direct des produits de PCR, sur 7 des 21 exons du proto-oncogène *RET* connus pour être le siège de mutations : exons 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16 [96].

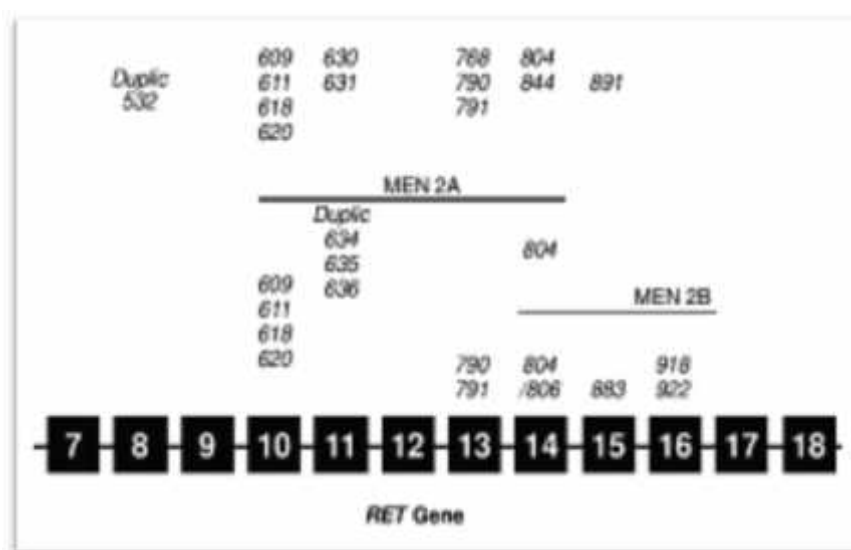


Figure 19. Mutation (non exhaustive) du proto-oncogène *RET* décrite dans les 3 formes des NEM2 [98].

9. Traitements des cancers thyroïdiens

Le cancer de la thyroïde est un cancer dont on guérit dans plus de 90 % des cas. Les traitements consistent en des opérations chirurgicales et en des traitements médicamenteux, notamment à base d'iode 131 (radioactif), de chimiothérapie et de radiothérapie [57].

9.1 La chirurgie

Constitue la première étape, le chirurgien procède à une thyroïdectomie totale. C'est en effet le moyen le plus sûr d'éviter toute extension de la tumeur et de faciliter les traitements complémentaires et le suivi ultérieur [2].

Un cas particuliers Le seul traitement des CMT est chirurgical sous la forme d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire complet bilatéral [80].

9.2 Chimiothérapie

La chimiothérapie n'est pas indiquée et efficace dans le traitement initial des cancers différenciés mais [66], est une urgence dans les formes anaplasiques et le traitement principal dans les lymphomes de la thyroïde [80]. En cas de nécessité le médicament le plus usité est la doxorubicine associée aux sels de platine [58].

9.3 Radiothérapie externe

Ce traitement par radiations dirige des rayons vers la tumeur, cela détruit les cellules cancéreuses [42].

9.4 Ira-thérapie ou l'iode radioactif

Le traitement à l'iode radioactif, effectué dans les mois suivant la chirurgie, a trois objectifs : détruire les cellules thyroïdiennes normales restantes après l'opération ; détruire les éventuelles cellules cancéreuses encore présentes dans le corps, y compris les métastases, compléter le bilan d'extension du cancer [56].

Le traitement consiste à prendre par la bouche un comprimé ou un liquide qui contient de l'iode radioactif qui est capté par les cellules de la thyroïde normales et cancéreuses et les détruit toutes [99]. L'iode 131 est un isotope radioactif qui émet des rayonnements en se désintégrant à l'intérieur de l'organisme [64], et endommagent les cellules thyroïdiennes.

L'iode radioactif émet aussi un rayonnement qui peut être détecté à l'extérieur du corps. Il est utile pour la scintigraphie (L'examen consiste en un balayage corps entier) [100].

9.5 L'hormonothérapie

Si la thyroïde est enlevée, vous devrez prendre des hormones qui remplaceront celle que fabriquait la thyroïde [42], la lévothyroxine ou L-thyroxine(LT4) [70], Lio-thyronine (Cytomel).

Etude épidémiologique

1. Epidémiologie

Notre étude épidémiologique rétrospective a été réalisée sur 620 dossiers des patients atteints du cancer de la thyroïde entre l'année 2014 et les quatre premiers mois de 2016, durant une période de 1 mois. Ces patients sont âgés de 13 à 83 ans, affectés au service de médecine nucléaire à l'hôpital Ibn Badis Constantine.

Ce travail est réalisé dans le but de déceler les facteurs de risques les plus courants chez les sujets présentant ce type de cancer. Pour cela plusieurs paramètres ont été prises en considération : les années du diagnostic des patients, le sexe, l'âge, le type d'intervention chirurgicale, lieu de résidence, le type histologique et la classification pathologique TNM des cancers.

1.1 Répartition selon les années du diagnostic des patients

Les résultats obtenus montrent que le nombre de cas de cancer de la thyroïde est élevé en 2014. En effet, nous avons comptés 439 cas ce qui correspond à 70% de la population étudiée.

En 2015 et les quatre premiers mois de l'année 2016, on constate une diminution significative des cas atteints d'un cancer de la thyroïde (Tableau 2 et Figure 20).

Tableau 2. Répartition des patients selon les années du diagnostic.

Année de diagnostic	Effectifs	Pourcentage %
2014	439	70
2015	135	22
Les 4 premiers mois de 2016	46	8
Total	620	100

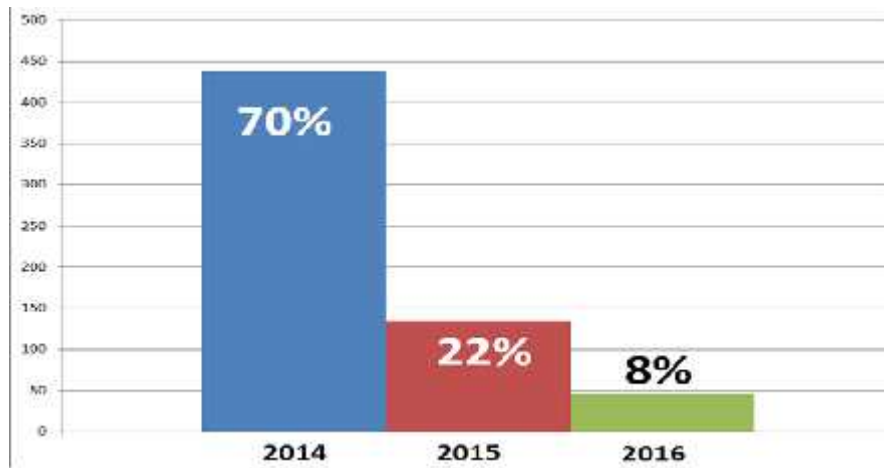


Figure 20. Nombre des patients selon les années du diagnostic

1.2 Répartition des patients selon le sexe

Notre population regroupe 620 patients, 536 femmes et 84 hommes.

La prédominance féminine est manifesté avec un sexe ratio F / H de :

5.5, ce qui donne : 5 femmes pour 1 homme (en 2014)

9.4 implique : 9 femmes pour un homme (en 2015)

10.5, ce qui fait : 10 femmes pour un homme (les 4 premiers mois de l'année 2016)

Tableau 3. Répartition des patients selon le sexe.

Sexe \ Année	2014	2015	2016
Femmes	372 (85 %)	122 (90 %)	42 (92 %)
Hommes	67 (15 %)	13 (10 %)	4 (8 %)

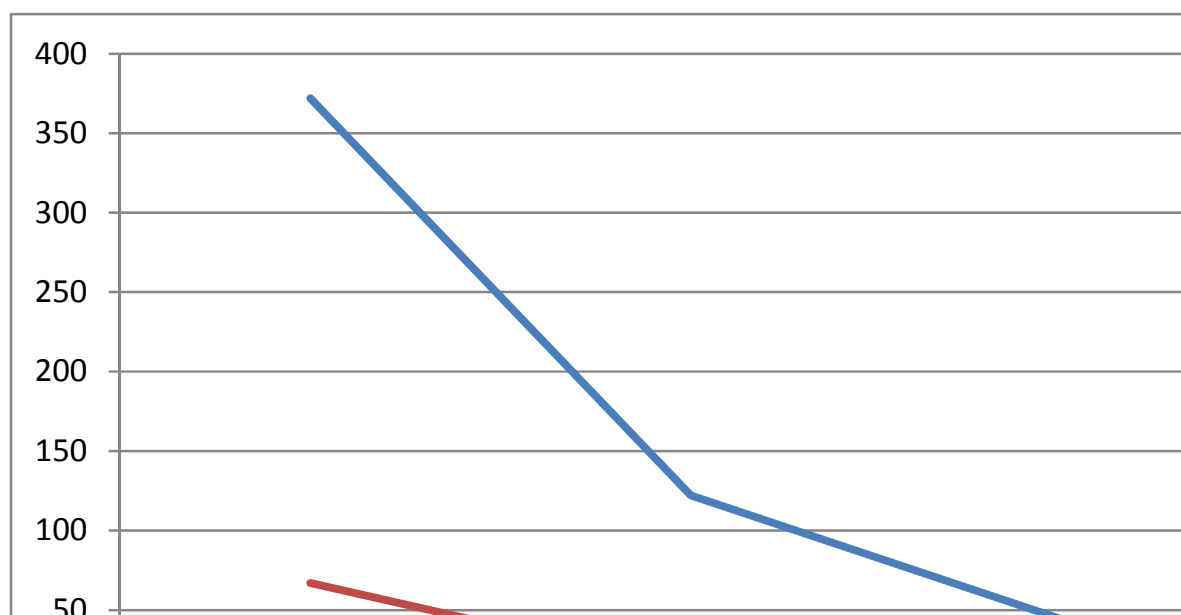


Figure 21. Répartition des patients selon le sexe

D'après le tableau 3 et la figure 21, nous remarquons que la fréquence des cancers de la thyroïde chez les femmes est plus grande que chez les hommes. En 2014, la prédominance féminine est supérieure de 5,5, mais la prédominance la plus forte est observée en 2015 (égale 9), cette prédominance des carcinomes thyroïdiens chez les patientes de sexe féminin est confirmée dans la plupart des études [60].

Le sexe ratio femme / homme en moyenne est égale à 12,3 cela signifie que le risque d'être atteint par le cancer de la thyroïde est plus fréquent chez les femmes que les hommes.

Parmi les causes qui rendent les femmes plus touchées que les hommes est le changement hormonal que la femme subit le long de sa vie notamment pour le cycle de reproduction (puberté, grossesse et ménopause) et l'influence de ces hormones sur les organes cible.

Ces hormones et particulièrement l'œstrogène ont une corrélation avec la glande thyroïde. Une étude expérimentale récente a démontré que l'œstrogène contribue à la croissance et la prolifération de cancer de la thyroïde. L'action de l'œstrogène sur les cellules thyroïdiennes se fait par la liaison de cette hormone sur deux types de récepteurs spécifiques, appelées respectivement : le récepteur de l'œstrogène alpha ($ER\alpha$) et le récepteur de l'œstrogène beta ($ER\beta$); tel que le premier récepteur stimule la prolifération des cellules thyroïdiennes et le deuxième récepteur réduit leur croissance dans les conditions physiologiques normales.

Quand l'expression du récepteur ER β est diminué ou absente et/ou une hyper-expression de récepteur ER α à cause d'une modification quantitative ou qualitative au niveau des régions régulatrices de gènes de ces récepteurs, il y aura une augmentation de la prolifération des cellules thyroïdiennes ce qui provoque la formation de néoplasies thyroïdiennes malignes ou bien augmente l'agressivité du cancer de la thyroïde (invasion et métastase) [101].

1.1.3 Répartition des patients selon l'âge

Les patients sont classés en tranches d'âge de 10 ans à plus de 90 ans. Les cas sont repartis on 8 tranches. En ce qui concerne la répartition des patients selon les tranches d'âge, le tableau 4 et la figure 22 montrent que le cancer de la thyroïde peut survenir à tout âge de 10 ans à 90ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle de 31-40 ans pour l'année 2014 et les quatre premiers mois de l'année 2016 et 41-50 ans pour l'année 2015.

La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 41 ans dans notre étude, pour les deux sexes, avec un pic qui se situe entre 31-40ans. Notre résultat est étroitement corrélé avec ceux obtenus dans d'autres travaux [102].

Tableau 4. Répartition des patients selon l'âge

L'année	Nombre des cas	Tranches d'âge							
		10 - 20	21 -30	31 – 40	41 - 50	51 –60	61- 70	71- 80	81- 90
2014	439	10	79	105	101	85	46	12	02
2015	137	01	30	20	40	30	10	04	/
2016	46	01	08	14	08	05	09	01	/

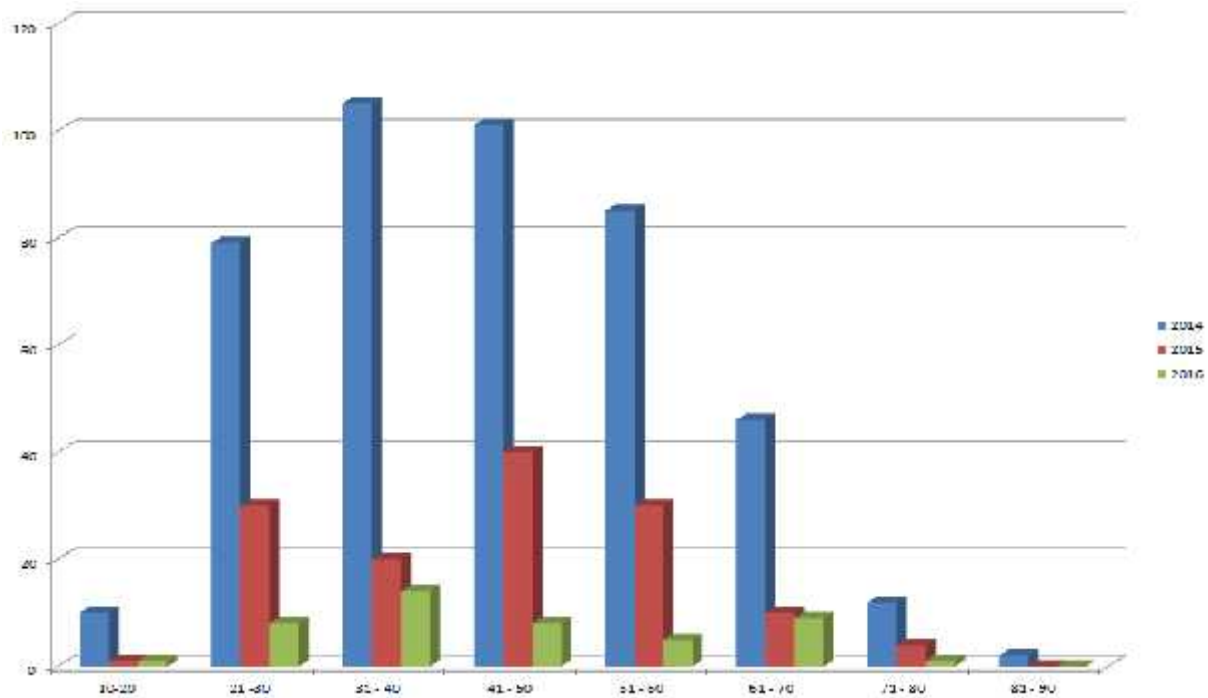


Figure 22. Répartition des patients selon les tranches d'âge.

1.1.4 Répartition selon le type d'intervention chirurgicale

La quasi-totalité des résections chirurgicales sont des thyroïdectomies totales (59% des cas).

Tableau 5. Répartition selon le type d'intervention chirurgicale

Nature de Prélèvement	2014		2015		2016	
	Nombres	%	Nombres	%	Nombres	%
Thyroïdectomie totale	211	59	71	52	24	52
Curage ganglionnaires	60	17	22	17	09	20
Nodule droit	53	14	22	17	10	21
Nodule gauche	37	10	20	14	03	07

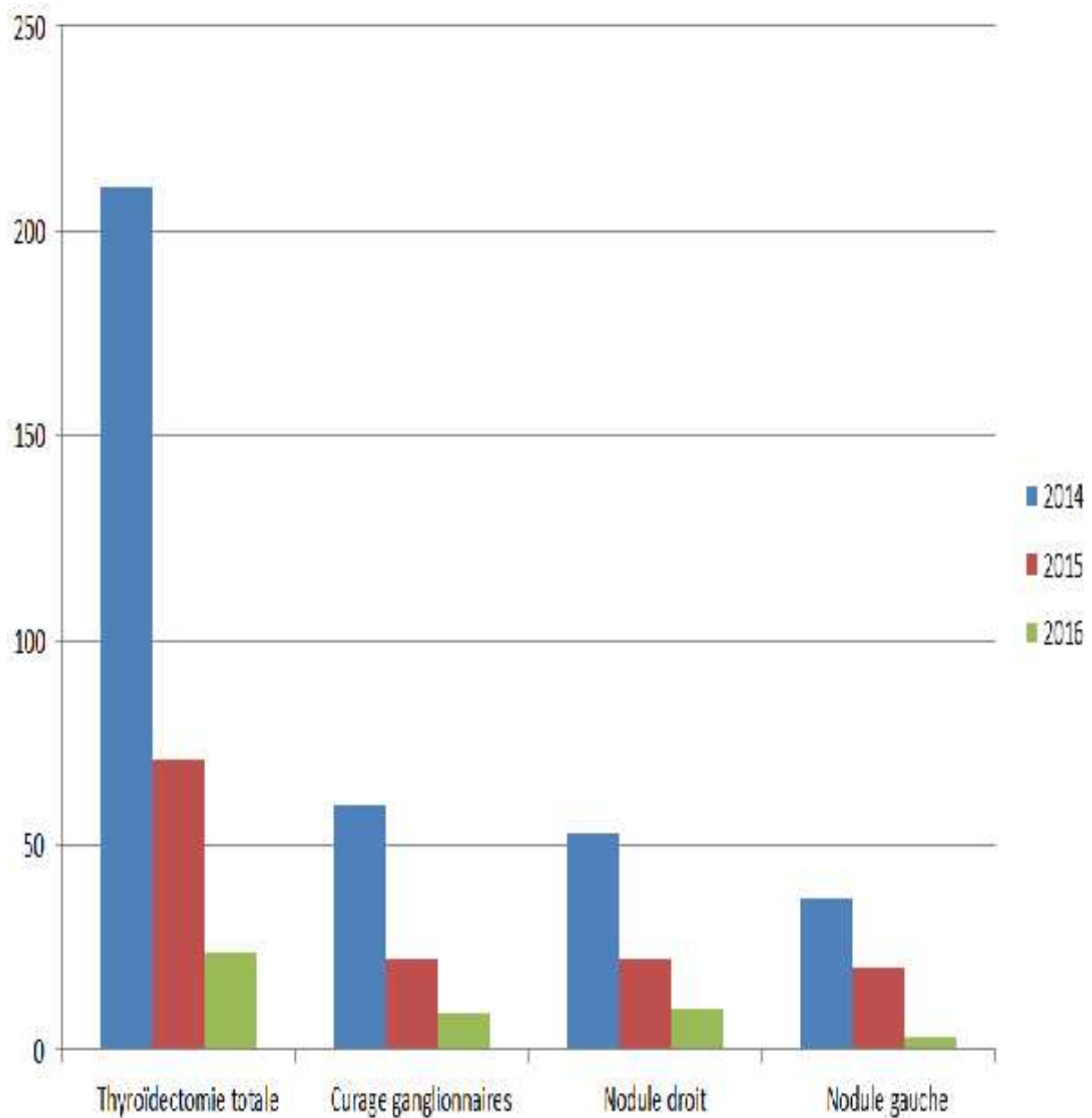


Figure 23. Répartition des patients selon le type d'intervention chirurgicale

Les prélèvements confiés au service nucléaire restent largement dominés par la thyroïdectomie totale, avec une fréquence de 59 % en 2014, 52% en 2015 et 24% en 2016 comme indiqué dans le tableau 5 et la figure 23.

Les patients qui ont subi une intervention chirurgicale totale ou partielle de la thyroïde présentaient un âge moyen de [35-45] ans.

Pour les femmes l'âge moyen lors de la chirurgie peut varier, il passe de 44 ans durant l'année 2014 à 46 ans en 2015 et revient à 44 ans durant les 4 mois de l'année 2016.

L'âge minimum de l'intervention chirurgicale est de 13 ans pour les femmes, et de 20 ans pour les hommes et l'âge maximum est de 83 ans pour les femmes, et de 74 ans pour les hommes.

Ces données diffèrent légèrement de la littérature où la thyroïdectomie totale est classée en deuxième position et la thyroïdectomie partielle en première position [40].

1.1.5 Répartition des patients selon le lieu de résidence

Tableau 6. Répartition des patients selon le lieu de résidence.

Lieu de résidence	Effectifs		
	2014	2015	2016
Adrar	00	01	00
Oum El Bouaké	37	18	06
Batna	63	10	03
Biskra	21	05	01
Tizi ousou	03	01	00
Tabassa	09	02	05
Jijel	08	06	01
Sétif	44	19	03
Skikda	37	13	05
Annaba	35	12	06
Guelma	17	03	03
Constantine	59	22	05
Msila	05	01	00
Bordj Bou Arreridj	36	03	01
El teref	05	01	00
El oued	04	02	00
Khanchla	09	02	00
Souk Ahrass	10	01	01
Mila	28	11	04
Touggourt	01	00	01
Ouargla	02	00	00
Bejaia	03	00	01
Boussaâda	03	00	00
Lagouate	01	00	00

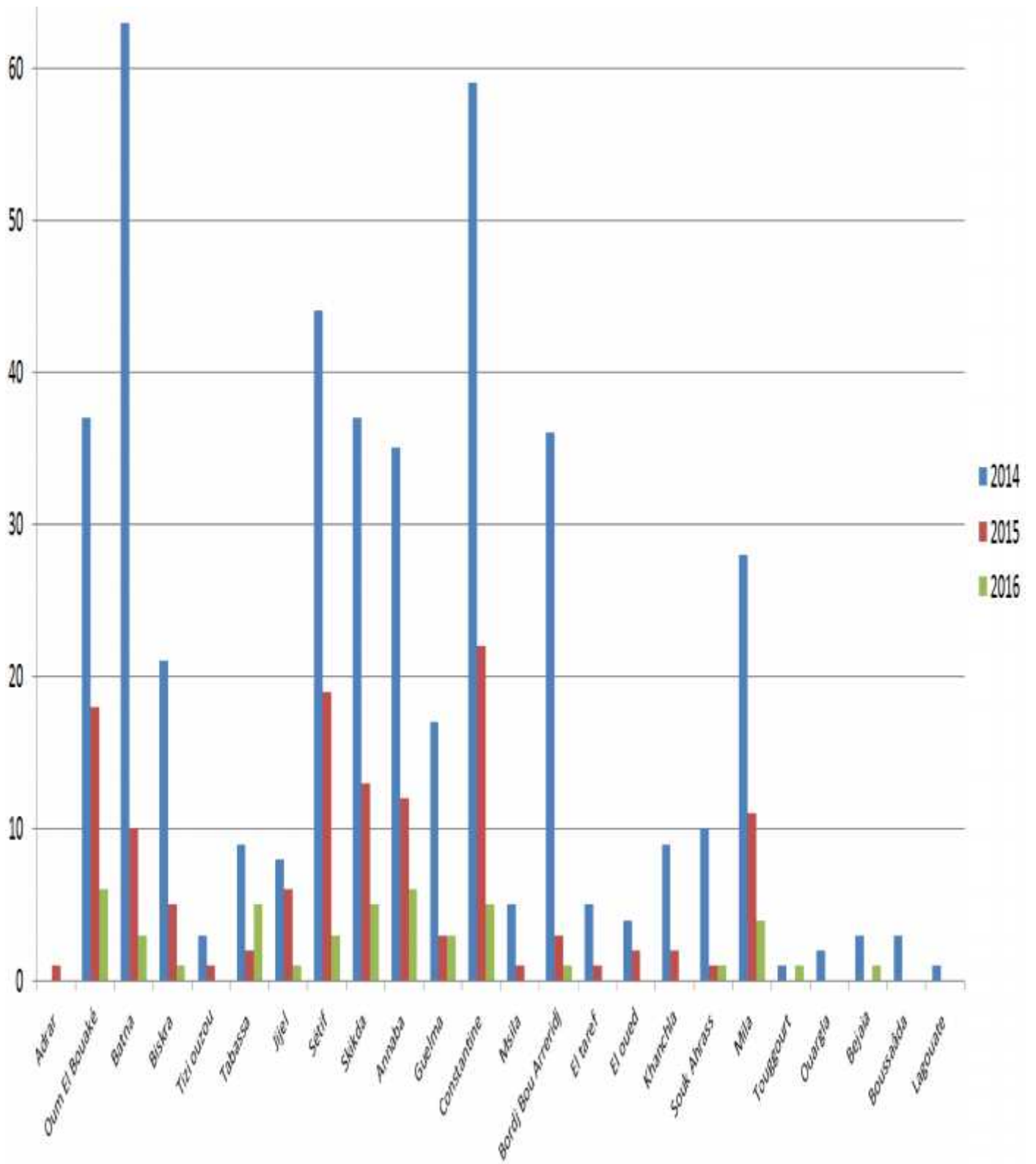


Figure 23. Répartition des patients selon le lieu de résidence.

Dans notre étude et dans les trois années nous avons dénombré 86 des patients résident à Constantine, 76 à Batna, 66 à Sétif, 61 à Oum el Bouaké, 55 à Skikda et 43 à Mila.

Cela peut être expliqué par la carence en iode dans l'eau du barrage de Beni Haroun car les habitants des villes Constantine, Oum el Bouaké, Batna et Mila boivent l'eau de ce barrage.

En ce qui concerne les villes près de la mer : Annaba, Skikda et Sétif et comme le sel de la mer ne contient pas suffisamment d'iode ainsi les aliments marins sont pauvres en iode comme les poissons.

1.1.6 Répartition des patients selon le type histologique

Tableau 7. Répartition selon le type histologique

Types histologiques des carcinomes	Effectifs		
	2014	2015	2016
Carcinome papillaire	403	122	40
Carcinome vésiculaire	36	13	05
Carcinome anaplasique	0	0	01
Carcinome médullaire	0	0	0

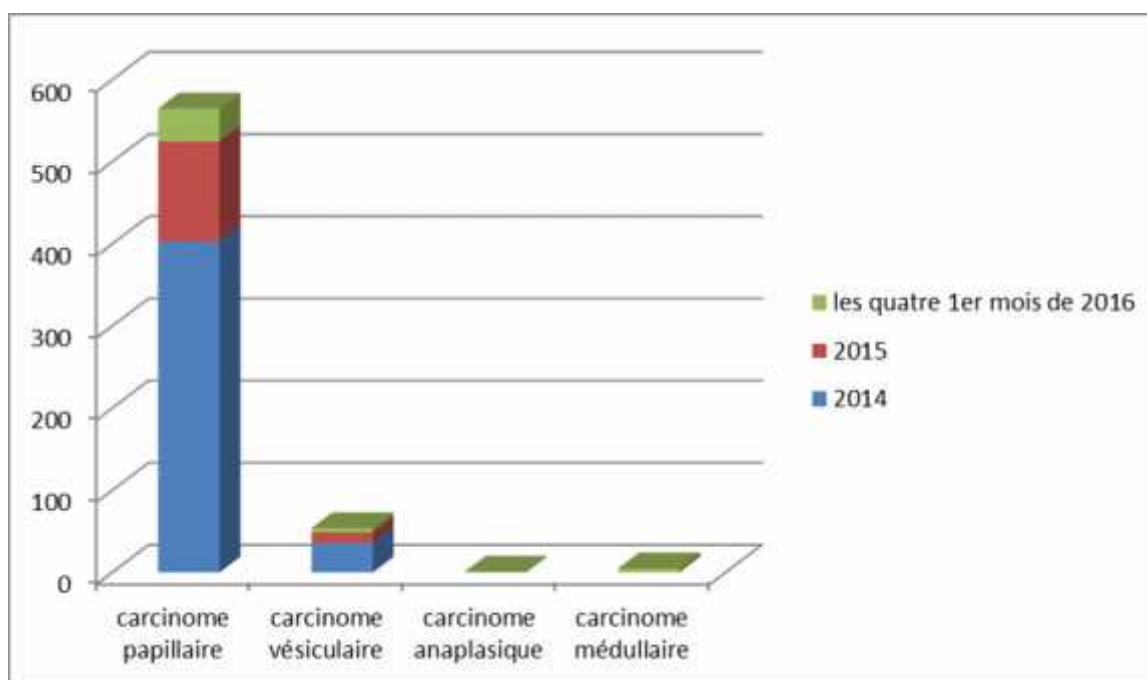


Figure 25. Répartition des patients selon le type histologique.

La répartition du cancer de la thyroïde selon le type histologique est dominée par les cancers thyroïdiens différenciés (carcinomes papillaires 88% et carcinomes vésiculaire 11% qui sont principalement reliés à la carence iodée), par rapport aux autres carcinomes (carcinomes anaplasiques représentent 1% et carcinomes médullaires 0% qui est plus rare) d'après le tableau 7 et la figure 25.

La distribution observée dans la littérature reste cependant représentative du fait que les cancers différenciés sont plus fréquents que les cancers indifférenciés et les cancers plus ou moins différenciés [59], et le carcinome papillaire reste le type histologique prédominant avec pourcentage plus de 80% [60,68].

Environ 15 à 20 % des cancers papillaires ont des caractéristiques histologiques moins typiques mais sont classés comme cancers papillaires en raison de leurs caractéristiques nucléaires. On distingue ainsi :

le carcinome papillaire de forme vésiculaire représente (25% des cancers papillaires), le carcinome à cellules oncocytaires représente seulement 1% des carcinomes papillaires thyroïdiens, nous avons aussi les micro-carcinomes papillaires tumeurs de moins de 1 cm, ils représentent 14% dans notre étude.

1.1.7 Répartition des patients selon la classification pathologique TNM du cancer

Selon la classification anatomo-pathologique des tumeurs TNM, 46% des patients en 2014 et 17% en 2015 présentent une tumeur classée en PT1 N_x M_x. Ce stade représente la plus forte proportion de tumeur connu moins de 2 cm, qui ne dépasse pas la capsule thyroïdienne, il s'agit d'un micro-carcinome.

Il y a aussi d'autres stades, 17% en 2015 PT1a N_x M_x et 6% 2014 PT1m N_xM_x, ce qui signifie une tumeur moins 2 cm de diamètre, donc micro carcinome mais multifocal. Parmi les cas complexes, PT3 N1a M_x sont les tumeurs de plus de 4 cm avec présence d'une adénopathie métastatique ganglionnaire régionale et le stade PT4a N1b M_x, la tumeur est de plus de 4 cm de diamètre mais elle ce stade est rare (3 cas pour les situations) (Tableau 8 et figure 26).

Tableau 8. Répartition selon la classification pathologique TNM.

TNM	Nombre des patients par année et par stade		
	2014	2015	2016
PT _x N _x M _x	44	20	9
PT _x N1M _x	4	0	0
PT1N _x M _x	199	23	7
PT1N0M _x	7	5	0
PT1N0M0	0	1	0
PT1N1M _x	0	1	0
PT1aN _x M _x	22	23	5
PT1aN0M _x	0	0	1
PT1aN1M _x	3	0	0
PT1amN _x M _x	4	3	0
PT1N1aM0	0	1	0
PT1bN _x M _x	20	10	5
PT1bN0M _x	0	2	0
PT1mN _x M _x	26	3	3
PT1mN _x M0	0	0	2
PT1mN1M0	0	0	1
PT1mN1bM _x	2	0	0
PT _{xm} N _x M _x	1	0	0
PT1bmN _x M _x	3	2	0
PT2N _x M _x	84	18	7
PT2N0M _x	1	2	0
PT2N1M _x	1	2	0
PT2N2M _x	1	0	0
PT2mN _x M _x	8	2	0
PT2N1aM _x	0	0	1
PT2N1bM _x	0	1	0
PT3N _x M _x	66	12	2
PT3N0M _x	8	1	0
PT3N0M1	0	1	0
PT3mN _x M _x	4	1	1
PT3N1M _x	1	1	0
PT3N1aM _x	0	1	1
PT4N _x M _x	1	0	0
PT4N1M _x	0	0	1
PT4aN1bM _x	1	0	0

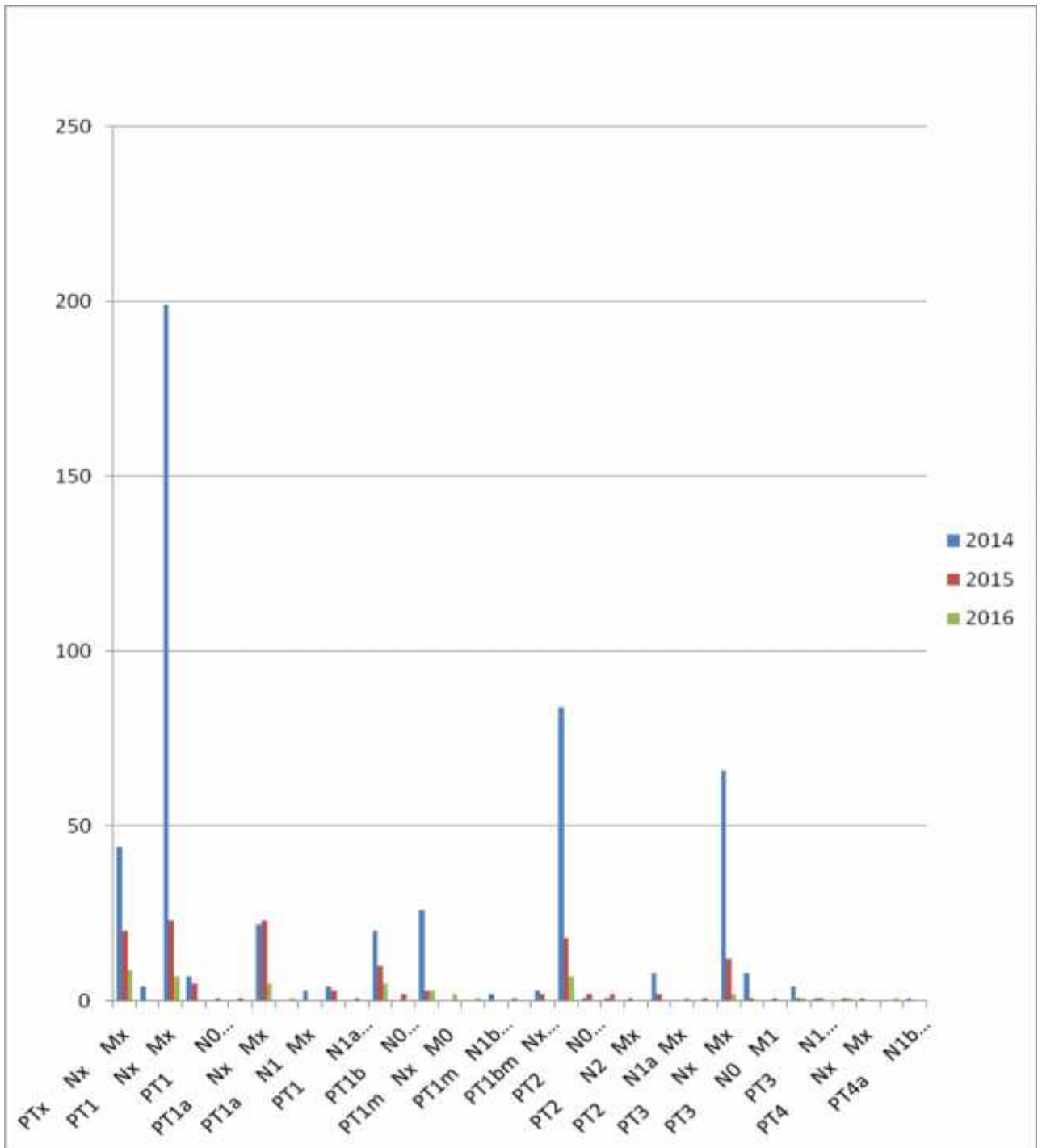


Figure 26. Répartition des patients selon la classification pathologique TNM.

Conclusion

Conclusion

Le cancer de la thyroïde est une maladie des cellules de la thyroïde, les cellules épithéliales folliculaires et les cellules para-folliculaires. Il est relativement rare au sein des pathologies tumorales bénignes fréquentes.

Le cancer de la thyroïde peut apparaître spontanément, mais pourrait aussi être la conséquence d'une irradiation, la carence en iode, mais très rarement, dus à une prédisposition génétique.

Les cancers thyroïdiens sont classés selon les différents types histologiques en cancers différenciés (carcinome papillaire et carcinome vésiculaire), cancers plus ou moins différenciés (carcinome médullaire de la thyroïde) et cancers indifférenciés ou anaplasique.

Les cancers différenciés, selon les formes histologiques, sont associées à une croissance tumorale lente et un bon pronostic généralement, notamment grâce à la prise en charge thérapeutique.

Dans notre étude nous avons compté 620 cas des cancers de la thyroïde. Parmi ces cas, les cancers les plus fréquents sont les carcinomes différenciés (papillaires 565 cas et vésiculaires 54 cas). Les autres types des cancers thyroïdiens médullaires et anaplasiques sont les plus rares.

Les deux grands facteurs de risque des cancers de la thyroïde sont le sexe et l'âge. En effet, la grande majorité des patients atteints d'une pathologie de la thyroïde sont des femmes, 5 à 10 fois plus fréquentes que les hommes, de plus la maladie affecte plutôt les femmes jeunes et l'âge moyen de survenue de ce cancer est observé dans la tranche d'âge 31-40 ans, mais il peut survenir à tout âge, même s'il est rare chez les enfants.

Les cancers différenciés sont associés le plus souvent à une carence d'iode dans l'eau et les aliments, par contre le cancer médullaire est associé à des facteurs génétiques la mutation de proto-oncogène RET, comme il peut être transmet aux descendants.

Références bibliographiques

- [1] Association suisse des registres des cancers, **1990-1994**, 4p.
- [2] **SCHLUMBERGER M., mars 2007.** Chef du service de Médecine Nucléaire à l'institut Gustave Roussy (IGR).24p.
- [3] **LAURENCE L., 2014.** Cancer de la thyroïde. Service d'Endocrinologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Paris, 28p.
- [4] **NIKIFOROVA M.N., 2013.** Targeted Next-Generation Sequencing Panel (ThyroSeq) for Detection of Mutations in Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab, 98(11):1852-1860.
- [5] **ROGEL A., COLONNA M., UHRY Z., LACOUR B., SCHWARTZ C., PASCAL L., 2010.** Evolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine- Bilan sur 25ans.Saint-Maurice : institut de Veille sanitaires, 58p.
- [6] **ROUSSY G.,** le cancer médullaire de la Thyroïde-Département D'IMAGERIE MEDICALE, service de médecine Nucléaire. 144, rue Edouard-Vaillant.94805 Villejuif cedex-France, 16p. www.gustaveroussy.fr
- [7] **SCHLUMBERGER M., février2006.** Service de médecine nucléaire et de Cancérologie endocrinienne, Institut Gustave Roussy, Villejuif.22p
- [8] **NIZZAR A., 2015.** Biologie moléculaire et cancer de la Thyroïde Molecular biology and Thyroid cancer, service de médecine Nucléaire, centre Anticanceruse Batna, Algérie, 13p.
- [9] **SOHIE G.M, D.O., 2007.** Troubles Thyroïdiens, 1-3.
- [10] **SANLAVILLE CH., BENSIMON CH., juillet 2012.** Physiologie médicaLe, 3^eEd, Chap. IV: la physiologie endocrinienne et reproductrice, la glande thyroïde, la Tipografica VareseS.P.A, Italie, 301-315.
- [11] **JUNQUEIRA M.D., Luiz C., 1998.** Histologie, chap21 : thyroïde, 9^e Ed, Padoue-Italie Piccin Nuova Libreria. S.P.A, 533p.
- [12] **PIERRE K., juillet 2012.** ATLAS D'ANATOMIE, MALOINE, 23, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris, 725p.

[13] **LEENHARDT L. (DMCT/INVS), SCHLUBERGERM, mars 2003.**Cancer de la thyroïde. DGS/GTNDE.

[14] **BERNARD CAILLOU.,** Cancer de la thyroïde, Le groupe d'experts remercie le, institut Gustave-Roussy, 228p.

[15] **LEENHARDT L., MENEGAUX F., FRANCB., HOANG C., SALEMS. BERNIERM.O., 2005.** Cancer de la thyroïde, EMC (Elsevier Masson SAS), Endocrinologie-Nutrition, 50p.

[16] **MARIEB EN., 1999.** Anatomie et physiologie humaine, 4^e Ed, Edition du nouveau pédagogique Ins.Département De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 604-608.

[17] **SCHAFFLER A., MENCHE N., 2004.** Anatomie, physiologie, biologie, 2^e Edition française, collection. (Diplôme et études infirmiers). Maloine, 27, rue de l'école de médecine, 75006.Paris, France, 229-231.

[18] **WIDMAIER E.P., RAFF H., STRANG K.T., 2013.**Physiologie humaine, Chap11: système endocrine, 6^e Ed, EDUCATION CHENELIERE, Canada, 312-324.

[19] **RAME A., THEROND S., juin 2009.** Anatomie et Physiologie, chap10 : Le système endocrinien, Muriel Chabret, Italie, 227-242.

[20] **DEFOSSEZ A., MAURAGE C.A., CARATERO., juillet 2006.**Histologie humaine, chap14 : Système endocrine, 3^e Ed, imprimé en chine (Hong-Kong) par CTPS, 283-293.

[21] **STEVENS A., LOWE J., YOUNG B., mars 2008.** Atlas d'Histologie Fonctionnelle de Wheater, chap03: Organes et appareils: système endocrinien, 5^e Ed, Edition De Boeck Université. Rue des Minimes 39 B-1000 Bruxelles, Belgique, 328-345.

[22] **DHEM A., BOMMAST., mai 2008.**Cours d'anatomie, Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles, 95-97.

[23] **BOSCARO M., ZHANG Y., SEN K., 2010.** Long term treatment of Cushing's disease with pasireotide (SOM230): Results from a phase II extension study.Endocrine Abstracts. 22. 640p.

[24] **MARIEBE M., 2008.** Biologie humaine, Chap. 09 : le système endocrinien, 8^e Ed, Pearson Education France, 47 bis, rue des Vinaigriers 75010 Paris, 346-349.

[25] **MONGEM., BERGERON CH., LACROIX I., Olichon D., SCHLAMGETERM.H., Septembre2006.** Cancérologie et Biologie. Marqueurs tumoraux organe par organe, Elsevier Masson SAS, France, 119-153.

[26] **GABORIT.B., 13 février2014.** Action physiologique des hormones thyroïdiennes, 12p.

[27] **MORTIMER B.D., 5 Septembre 2008.** CANCER DE LA THYROÏDE: DIAGNOSTIC, GESTION ET VOUS, PO BOX 23007 550 Eglinton Ave W Toronto, on M5N 3A8.

[28] **SILVERTHORN D.U., OBER W.C., GARRISON C.W., SILVERTHORN A.C., JOHNSON B.R., 2007.** Physiologie humaine, une approche intégrée, chap07 : les hormones, 4^e Ed, Pearson Education France.47 bis, rue des Vinaigriers75010 paris, 196-198.

[29] **CAMPBELL N., REECE J.,2007.** Biologie, chap05 : Anatomie et physiologie animales, 7^e Ed, Pearson Education France, 1025-1048.

[30] **KAMOUN P., LAVOINNE A., VERUEUIL H.,2003.** Biochimie et biologie moléculaire, chap29 : Molécules informatives, Edition Flammarion Médecine-Sciences, Paris-France, 399-401.

[31] **RICHARD W., FURANTTO and JOSEPH N.D., mai 1984.** Somatomédines _C Receptors and GROWTH effects in HUMAN breast cells Maintained in long-term tissue culture , CANCER RESEARCH 44 , 2122-2128.

[32] **LOKHART A., MOLOTCHNIKOFF S., 2006.** Physiologie humaine, chap17 : système endocrine, 2^e Ed, imprimé en Italie par la Tipografica Varese S.P.A, 529-582.

[33] **BOULEUX S., BAUDIN E., TRAVAGLIJ.P., 2004.**Schlumberger Medullary thyroid carcinoma, clin endocrinol (oxf), 6, 299-310.

[34] Physiologie de la glande thyroïde, les hormones thyroïdiennes. Univ.ency-education.com/Uploads/physiologie2an-thyroïde.

[35] **BARBRET J, CAMPION L, KRACBER F, Chatal JF, 2005.** Pronostic impact of serum Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (11):60.77-84.

[36] **LAUREGIRAUDET A., ALGHULZAN A., AUPREIN A., LEBOULEUX S., CHEHBOUN A., TROALEN F., DROMAIN C., LUMBROSO J., BAUDIN E., SCHLUMBERGER M., 2008.** Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol*, 158 (2): 239-246.

[37] **RAISONNIER A., 8 janvier 2003.** Métabolisme des molécules-Signaux, 79p.

[38] **SHLUMBERGER M.J., FILETTI S., HAY I.D., KRONENBERG H.M., MELMED S., POLONSKY K.S., 2003.** Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP, editors, *William's textbook of Endocrinology*. 10 th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 457-490.

[39] **ZAYDFUDIN V., FEVRER I.D., GRIFFIN M.R., et al. 2008.** The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas, *Surgery*. 144:1070-1078.

[40] **KEITA A., 2007.** Le cancer de la thyroïde au Mali aspect épidémiologie et anatomoclinique. Thèse de médecine : Université de Bamako, 99 p.

[41] **DAUGHADAY W.H., 2000.** GROWTH hormone axis overview-somatomedines hypothesis Box157, Balboa Island, CA 92662, USA, 14:537-540.

[42] **BELANGER R.A., BOUCHER M.H., Février 2014.** Cancer de la thyroïde, Société canadienne du cancer, 4005131,1-3.

[43] **PEREZ A.M., 2007.** Régulation hormonale et chronobiologie- physiologie des hormones_ physiologie de la glande Thyroïde, faculté de médecine Montpellier-Nîmes PCEM2, M16, 9p.

[44] **GUEUGNIAUD P.Y., MACABEO C., RUIZ J., ZEGHARI M., 2002.** Catécholamines dans les états de choc, service d'anesthésie-réanimation 1, centre hospitalo-Universitaire Lyon-sud, universitaire Claude-Bernard Lyon 1, 69495.pierre-Bénite cedex, France, 14p.

[45] FAUCHER J., LACHAINE R., 2012. Biologie, Chap45 : les hormones et le système endocrinien, 9^e Ed, Pearson Education France, canada, 1131-1137.

[46] AURENGO A., juillet 2005. La découverte de la thyroïde, 7p.

[47] CAROLINE C.W., Département de médecine communautaire et de premier recours.5p.

[48] Collège des Enseignants d'Endocrinologie, 2011. Diabète et Maladie Métaboliques (CEEDMM).10p.

[49] OLIVIER CH., Février 2005. Collège des Enseignants d'Endocrinologie-Nutrition-Métabolisme, Professeur. Corpus Médical Faculté de Médecine de Grenoble. 7p.

[50] KLUG W.S., CUMMINGS M.R., SPENCER C.A., 2002. Génétique, Chap18: régulation de cycle cellulaire et cancer, 8^eEd, publié par Pearson Education France, Paris, 444-463.

[51] SCOTTE F., COLONNA P., ANDRIEU J.M., aout 2002. CANCEROLOGIE., Chap01 : Biologie de Cancer, les presses de Normandie Roto Impression S.a.S, France, 7-18.

[52] MARGARET W.T., RODERICK R.M., HUNTINGTON F.W., 1995. Génétique médicale, Chap16, Flammarion Medecine-Sciences, PARIS, 365-373.

[53] ANSELME B., CULL IN. CH., CECILE RAGUENES N., aout 2012. Biologie Cellulaire et Moléculaire tout le cours en fiche, Chap17 : les cancers, imprime en France par I.M.E, 454-489.

[54] CLAUDE. KJ., DELPECH M., 2007. Biologie moléculaire et médecine, Chap13 : DNA et Cancer, 3^eEd, Flammarion Médecine- Sciences, Paris, 465-520.

[55] PUJOI P., Septembre 2004. Prédisposition génétique aux cancers, Faculté de médecine Montpellier-Nimes, 35p.

[56] Les traitements cancers de la thyroïde, juillet 2013. Collection Guides patients cancer info, Inca, 84p.

[57] Le Cancer de la thyroïde en détail.2011. Futura Science

Source : <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/qr/d/cancer-cancer-thyroïde-detail-2635/>

[58] SCHVEITZER N.D., CABARRAT E., GUIMBAUD R., MoyalE.,janvier2003. Cancérologie Clinique, chap04: Cancer de la thyroïde,2^e Ed, MASSON Editeur120, Boulevard Saint-Germain75280 Paris, Belgique,45-50.

[59] PATHOLOGIE THYROIDIENNE TUMORALE. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes.5p.

[60] LAANHARDT L., GROS CLAUDE P., 2011. Epidémiologie des cancers de la thyroïdiens de le monde, Elsevier Masson SAS France. Disponible en ligne sur : www.sciencedirect.com

[61] FRANCAERT J., BRUEL A., DECALLONNE B., ADAM M., DOUBOIS C., SCHUTTER M., Stordeur S., 2012 .Différences géographiques de l'incidence du cancer de la thyroïde en Belgique : rôle des stratégies diagnostiques et Thérapeutiques dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes. Health Services Research (HSR). Bruxelles centre Fédéral d'Expertise des Soins de santé (KCE). 177Bs, 28p.

[62] Dr LAKEHAL., 2014. Registre du Cancer de Population de la Wilaya de Constantine.

[63] STROBEL M., 2007. Carence en iode-Iodure deficiency disorders (IDD), 17p.

[64] SCHLUMBERGER M., 2010. Cancer de la thyroïde, chef du service de Médecine Nucléaire à l'institut Gustave Roussy (IGR), à Villejuif(94).32p.

[65] SCHLUMBERGER M., juin 2007. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde, service-Médecine-Nucléaire, Institut. Gustave-Roussy,ruecamilleDesmoulins.94805Villejuif cedex, France, 36p.

[66] Collège de la Haute Autorité de Santé en. mai 2010.Cancer de la thyroïde. Institut national du cancer.

[67] Réseau National de prise en charge des tumeurs neuro-endocrines Malignes Rares Sporadiques et Hériditaire, 2009. Labellisation I.NCA, 12p.

[68] **GAUTHIER D., 2007.** Cancer différencié de la Thyroïde classification actuelle et principes thérapeutiques, Eurotext, 42p.

[69] **MERTELSMANN R., ENGEL H.M., BERGER D.P., 2011.** Précis d'hématologie et d'oncologie, chap08 : tumeurs Solides, presses de la SEPEC, 1022p.

[70] **OLIVIER CH., avril 2003.** Cancer de la thyroïde, Corpus Médical-Faculté de Médecine de Grenoble, 8p. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/>

[71] **HARDI L., GHAFI D., 2000.** Syndrome de sipple ou néoplasie, ENDOCRINIENNE MULTIPLE (N.E.M) DE TYPE II a, médecine Maghreb, 5p.

[72] **SCHLUMBERGER., 2004.** Protocole. Recommandé pour la surveillance des patients avec cancer différencié de la thyroïde à faible risque, après thyroïdectomie totale et ablation par l'iode radioactif, European Journal of Endocrinology,105-112.

[73] Collège d'endocrinologie, **septembre2012.** Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ou de NEM2, Direction de la communication- Maquette : Magali Bordier, 2p.

[74] **SIRE N.P., Devolx B.C., October 2007.** Néoplasies endocrinirnnes multiples de type 2, Hopitaux Marseille, 254, rue Saint-Pierre.13385 Marseille cedex05, France, 12p.

[75] **DOMINIQUE P., Janvier 2004.** Neuroblastome ou Sympathoblastome, Corpus médicale-Faculté de médecine de Grenoble, 11p. <http://www-sante.vif-grenoble.fr/SANTE/>

[76] **HOERNI B., 2001.** Cancérologie et Hématologie : pour le praticien, l'institut Bergonié, Centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux et du Sud- Ouest président du conseil national de l'ordre des médecins, Paris, 203- 206.

[77] Société canadienne du cancer, **juillet 2008.** Cancer de la thyroïde, 4-5.

[78] **MENAMAR A.,** goitre nodulaire, université d'Alger, faculté de médecine de département de médecine, 35p.

[79] **BRUNET A., MOREAU C.,** Bilan initial et suivi des cancers thyroïdiens : ce que le radiologue doit savoir, clinique d'endocrinologie, Hopital Nord-Laennec, CHU Nates, 69p.

[80] Collège des Enseignants d'Endocrinologie, **décembre 2004**. Diabète et Maladie Métaboliques, GOITRE et NODULE THYROÏDIEN, 13p.

[81] **SCHNEITER R., WEBER M., ZULEWSKI H., 2014**. Diagnostic et traitement du cancer différencié de la thyroïde, Forum Med Suisse, 14(9), 171-176.

[82] **FREDERIQUE S., Septembre 2010**. Classification moléculaire des tumeurs thyroïdiennes : intérêt et limites de l'approche transcriptomique, Inserm UMR694, CHU D'Angers, XIV(7), 4p.

[83] **HARDI L., 1992**. Hopital Militaires instruction Mohamed V-RABAT.m2DECINE DU Meghreb, 31. 5p.

[84] **YAKER AN., Décembre 1985**. Cancerologie generale: Anatomie pathologique, place central de Ben-AKnoun, Alger, 1638, 65-80.

[85] **NIKIFOROU Y.K., NIKIFOROVA M.N., 2011**. Molecular genetics and diagnostics of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol, 7(10): 569-580.

[86] **XING M., 2013**. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer, Nat Rev Cancer, 13(3): 184-199.

[87] **BUFFET C., GROUSSIN L., Février 2015**. Grands acteurs de la tumorigénèse thyroïdienne et leur conséquence en pratique VOL 74MCED. www.mced.fr

[88] **BUFFET C., septembre 2012**. Modèles animaux du cancer papillaire de la thyroïde, Institut Cochin, département endocrinologie métabolisme et cancer, équipe tumeurs endocrines et signalisation, Paris, 5p.

[89] **XING M., 2007**. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, Molecular bases, and clinical implications. Endoc Rev, 28(7): 742-762.

[90] **LUDOVIC LACROIX., JEAN S.CH., 2005**. Oncogènes et tumeurs de la thyroïde. Bulletin de Cancer. Institut Gustave-Roussy, 94805.Ville juif cedex.92(1),37-43.

[91] **RICARTE-FILHO J.C., 2013**. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl Radiation- induced thyroid cancers. J Clin Invest. 123(11) : 4935-4944.

[92] **KELLY L.M., 2014.** Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. Proc Natl Acad sci USA.

[93] **HAMATANI K., 2010.** Rearranged anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene in adult-onset papillary thyroid cancer amongst atomic bomb survivors. Thyroid, 22(11): 1153-1159.

[94] **BERNHEIM A., 2011.** Anomalies chromosomiques dans les tumeurs solides, collège National des Enseignantes et praticiens de génétique Médical, Institut Gustave Roussy, 9480. Villejuif, 10p.

[95] **STRACHAN T., READ A.P., 1996.** Génétique moléculaire humaine, Chap17 : Mutation somatiques et cancer Flammarion Médecine-sciences, Paris, 460-467.

[96] **NICCOLI B., 2005.** Devolx et le Groupe d'étude des tumeurs Endocrines (GTE), mutation de RET et traitement préventif du cancer médullaire de la Thyroïde, Masson, Paris, 66, 3 :168-175.

[97] **PETRUCCI D.M., 2008.** Practical Diagnostic approach to solid/ trabecular nodules in the Thyroïde. Endocr pathol, 19.75-81.

[98] GTE_cancer médullaire de la Thyroïde et Néoplasie Endocriniennes Multiple de 2 Recommandation pour la prise en charge Diagnostic et Thérapeutique. 2003, 71p.

[99] **MIRCECU., BOUCHER A., 2011.** Traiter le cancer de la thyroïde avec l'iode radioactif, Marcel, 4p.

[100] Conférence DE CONSENSUS : PRISE EN CHARGE DES CANCERS THYROIDIENS DIFFERENCIÉS DE SOUCHE VÉSICULAIRE, France, 53p.

[101] **CHEN G.G., VLANTIS A.C., ZENG Q., 2008.** Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer. Cur Cancer Drug Targets. Aug; 8(5):367-77.

[102] **BOUKLIKHA CH., SEFIANE D., 2014.** Cancer de la thyroïde, mémoire pour l'obtention de diplôme du doctorat en médecine, Tlemcen, 48p.

Webographie

[1w]-www.orpha.net/patho/Pro/fr/CancerMedullaireThyroide-FRfrPro8686v01.pdf

[2w]-<http://www.google.com/search?q=emryologie/20/02/2016>

[3w]-<http://www.google.com/search?q=histologie/20/02/2016>

[4w]-<https://fr.wikipedia.org/wiki/Somatomédines>

[5w]-<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/thyroid/thyroid-cancer/?region=qc#ixzz3yqKEB44J>

[6w]- <http://www.google.com/search?q=http://www.lesechas.fr/medias/20/02/2016>

[7w]-<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/thyroid/thyroid-cancer/malignant-tumours/?region=qc#ixzz3yqklrITt>

[8w]-Le Réarrangement de gène RET/PTC www.Journal.Fontiersin.org/10/05/2016

[9w]-[https://www.google.com/search?q=Réarrangement+PAX8/PPAR+ gamma& source/=lnms&tbm=isch&sa=x&ved=OahUKI/10/05/2016](https://www.google.com/search?q=Réarrangement+PAX8/PPAR+gamma&source=/=lnms&tbm=isch&sa=x&ved=OahUKI/10/05/2016)

[10w]-<https://www.google.com/search?q=mutation+RET&source=lnms&tbm=inch&sa=X&ved=OahUKEwjdI-G8kdTMAhWB1iw/14/05/2016>

Annexe

Quelques définitions

-Somatomédines : facteur de croissance sécrété par le foie, les reins, par l'intermédiaire d'une hormone de croissance (la somathormone) produite au niveau de cerveau).

-Le crétinisme : une forme d'insuffisance thyroïdienne héréditaire se manifeste par un retard de la croissance du squelette (nanisme) est une arriération mentale) chez les jeunes enfants.

-Gy = gray : unité utilisée en radiothérapie pour mesurer l'énergie délivrée par les rayons et absorbée dans les tissus cibles. 1mGy = 1 millième de gray.

-Syndrome de Gardner : le syndrome de Gardner est une affection rare causée par la mutation du gène APC (polypose adénomateuse colique). Il engendre la formation d'un grand nombre de polypes dans le côlon, ainsi que de tumeurs dans les os et les tissus mous. Les personnes atteintes du syndrome de Gardner risquent davantage de développer d'autres types de cancer, dont le cancer de la thyroïde.

-Cowden : il s'agit d'une affection héréditaire, de transmission autosomique dominante, dont le phénotype associe des lésions dystrophiques, hamartomateuses et/ou tumorales, du revêtement cutané, de la muqueuse buccale, du tractus intestinal, de la glande thyroïde, de la glande mammaire, de l'appareil génito-urinaire, du squelette et du système nerveux central.

-La polypose colique familiale : la polypose colique familiale, maladie à transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène APC (polypose adénomateuse colique), est caractérisée par la survenue de centaines de polypes adénomateux dans le côlon et le rectum dont le danger majeur réside dans leur transformation maligne. Les personnes atteintes de la polypose colique familiale risquent davantage de développer d'autres types de cancer, dont le cancer de la thyroïde.

-Complexe de Carney : le complexe de Carney est un trouble génétique très rare qui fait augmenter le risque de développement de certains cancers, dont le cancer de la thyroïde.

-Les phéochromocytomes : les phéochromocytomes sont des tumeurs des cellules chromaffines (phéochromocytes) qui se développent dans la partie centrale de la glande surrénale appelée médullosurrénale. Ils sécrètent presque toujours des catécholamines.

-Neuroblastome : c'est une tumeur embryonnaire maligne ayant pour origine le tissu sympathique (système nerveux périphérique), ayant la particularité de sécréter des catécholamines. Touchant le jeune enfant, c'est la plus fréquente des tumeurs solides de l'enfant.

Thyroïdite chronique d'Hashimoto : c'est l'inflammation de la glande thyroïde la plus fréquente, causée par la présence d'anticorps sanguins anormaux et de lymphocytes, qui s'attaquent aux cellules de la thyroïde. Cette affection auto-immune finit par détruire complètement les cellules de la thyroïde (hypothyroïdie). Dans bien des cas, heureusement, il reste suffisamment de glande pour prévenir l'hypothyroïdie.

-Doxorubicine : la doxorubicine (également appelée adriamycine ou hydroxydaunorubicine) est un médicament anticancéreux utilisé dans la chimiothérapie du cancer. Cette molécule appartient à la famille des anthra-cyclines et est produite par des bactéries du genre *Streptomyces*.

-La lévothyroxine : la lévothyroxine, aussi connue sous le nom de L-thyroxine, T4 synthétique ou 3, 5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine, est une forme synthétique de la thyroxine (hormone thyroïdienne), également utilisée comme médicament.

-Lio-thyronine: Lio-thyronine (Cytomel) est une forme synthétique de l'hormone thyroïdienne (T3) utilisé pour traiter l'hypothyroïdie. Il est également utilisé comme une stratégie d'augmentation dans le traitement de trouble dépressif majeur lorsqu'il est utilisé en combinaison avec des antidépresseurs. Il est commercialisé sous forme de sel de sodium sous le nom de marque Cytomel.

Abstract

The thyroid cancer, is the most common of cancers of the endocrine and it represented primarily by papillary thyroid cancer, followed by porous cancer (vesicular), both of them represent cancers of follicular stem cells.

Among the rare thyroid cancers, medullary cancer it spread in two forms either sporadic or familial form of isolated or be associated with multiple type 2 cancers of the endocrine gland, the other is undifferentiated or anaplastic cancer of the parents is evolving very quickly.

The aim of this work is to make a theory study about thyroid cancer and find out if there is a relationship between some of the risk factors and the incidence of this disease.

In the end, we counted 620 infected thyroid cancer case represented in 88% of papillary cancer and 11% of the vesicular cancer. The thyroid cancer affect of all ages, but the most vulnerable category of the disease are aged between 31 and 40 years, and women are the most affected than men.

Differentiated cancers are the most common, and is generally associated with iodine deficiency, and medullary carcinomas are rare and may be associated with a family forms (genetic).

Key words: Thyroid cancer, papillary cancer, vesicular cancer, epidemiology.

يعد سرطان الغدة الدرقية الاكثر شيوعا من سرطانات الغدد الصماء ويمثله بالدرجة الاولى سرطان الغدة الدرقية الحليمي, يليه السرطان المسامي (الحويصلي), كلاهما يمثلان سرطانات الخلايا الجذعية الجريبية. من بين سرطانات الغدة الدرقية النادرة, السرطان النخاعي الذي ينتشر في شكلين اما متقطع او عائلي شكل منعزل او يكون 2, والاخر هو سرطان غير متميز او كشمي والذي يتطور بسرعة

الهدف من هذا العمل هو اجراء دراسة نظرية عن سرطان الغدة الدرقية و معرفة ما اذا كانت هناك علاقة بين بعض عوامل الخطر و الاصابة بهذا المرض.

في النهاية, احصينا 620 حالة مصابة بسرطان الغدة الدرقية متمثلة في 88% من السرطان الحليمي و 11% الحويصلي . يصيب سرطان الغدة الدرقية جميع الاعمار لكن الفئة الاكثر عرضة للمرض هي التي تتراوح اعمارهم ما بين 31 40 عام, و النساء هن الاكثر تأثرا من الرجال.

السرطانات المتباينة هي الاكثر شيوعا, وهي ترتبط بشكل عام مع نقص اليود, والسرطانات النخاعية هي نادرة الحدوث وقد تترافق مع اشكال عائلية (وراثية).

الكلمات المفتاحية : الدرقية , سرطان حليمي , سرطان جريبي , علم الاوبئة.

Titre du mémoire

Cancer de la thyroïde

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

Résumé

Parmi les cancers endocriniens, le cancer de la thyroïde est le plus fréquent. Le plus souvent représenté par le cancer papillaire, suivit par le cancer vésiculaire, les deux sont des cancers de la cellule souche folliculaire.

Parmi les cancers de la thyroïde les plus rares, le cancer médullaire qui se répartie en deux formes soit sporadique soit familiale sous forme isolée ou avec les néoplasies endocriniennes multiples de type 2, et l'autre c'est le cancer indifférencié ou anaplasique qui se développe très rapidement.

Notre travail consiste à réaliser une étude bibliographique sur les cancers thyroïdiens et de voir s'il existe une relation entre certains facteurs de risque et l'atteinte par le cancer de la thyroïde.

Au totale, nous avons compté 620 cas des cancers thyroïdiens représenté par le cancer papillaire 88% et le cancer vésiculaire 11%. Le cancer de la thyroïde touche toutes les tranches d'âge, mais la plus touché est celle de 31-40 ans. Les femmes sont les plus atteintes que les hommes.

Les carcinomes différenciés sont les plus fréquents. Ils sont associés le plus souvent avec carences iodées et les carcinomes médullaires sont les plus rares et peuvent être associés à des formes familiales.

Mots clés : cancer de la thyroïde, cancer papillaire, cancer vésiculaire, épidémiologie.

Laboratoire de recherche :

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr REZGOUNE ML Maitre Assistante « A » - UFM Constantine

Rapporteur : Dr BENHYZIA H Maitre de conférences « B » - UFM Constantine

Examineur : Melle BENLATRECHE M Maitre Assistante « A » - UFM Constantine

Date de soutenance : 20/06/2016