

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Sciences biologiques

Biologie et Pathologie Cellulaire

## Étude épidémiologique et génétique des cancers de la thyroïde

Mr MATALLAH Mohammed Amine

Mr GORINE Mohammed Riad

me HARIR Noria (Professeur/ UDL/SBA)

me ZEMRI Khalida (M.C.A/ UDL/SBA)

Mr DRICI Amine El Mokhtar (M.C.B/ UDL/SBA)

elle SASAA El Cherifa (Doctorant/ UDL/SBA)

septembre »

## *Remerciements*

Ce travail a été effectué au Département Biologie de l'Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes Faculté des Sciences de la nature et la vie. Je tiens à remercier Madame **MOULLESSEHOULE Soraya** Professeur à l'université Djilali liabes, qui me fait l'honneur de présider le jury de ce travail, Je suis très reconnaissant à Madame **HARIR Noria** Professeur à l'université Djilali liabes et Madame **ZEMRI Khalida** Maître de conférences (A) à l'université Djilali liabes pour avoir accepté la charge de jury.

Nous tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à Monsieur **DRICI Amine El-Mokhtar** Maître de conférences (B) à l'université Djilali liabes et mademoiselle **SASSA El Cherifa** doctorante à l'université Djilali liabes pour avoir assuré de manière remarquable l'encadrement de mon mémoire, j'ai été très touché par la confiance qu'il m'a témoigné tout au long de mon travail et la liberté qu'il m'a laissé m'a permis la recherche dans les directions qui me motivaient. Grace a vos effort importants durant les derniers mois, vous avez su créer les conditions du bon déroulent de mon mémoire, vous avez également su contribuer à l'ambiance dans laquelle nous avons travaillé, ce qui est précieux, et je tiens également à vous en remercier.

Je remercie vivement la promotion de master 2019-2020 notamment biologie cellulaire et pathologie.

Je tiens en particuliers à remercier mes chères mères, qui sont certainement pour beaucoup dans mes passions pour ce travail. Merci pour tes nombreux conseils, et pour ton soutien constant et sans faille. Je souhaite remercier avec la même intensité mes pères. Merci pour tes confiances et pour tes soutiens irremplaçables, nous tiens finalement à vous remercier et à remercier l'ensemble de ma famille surtout mes frères et mes sœurs.

Je tiens également à remercier tous mes proches qui ne font pas partie de ma famille mais dont la présence m'est néanmoins essentielle, je ne saurais oublier dans ces remerciements, l'ensemble du personnel, et tous ceux que j'ai oublié de citer, et qui j'espère, ne m'en tiendront pas rigueur.



Je rends hommage à mon dieu tout puissant.  
Ce travail est dédié à mes très chers parents.  
Spéciale dédicace à mon Père qui a soutenu  
financièrement et qui est le plus chère.

A ma douce Mère à qui je dois exprimer  
beaucoup de respect. Elle m'a aidé péniblement  
pendant toute ma vie et m'a soutenu ainsi  
moralement.

Je dédie ce modeste travail aussi à  
més frères,

À mes chères sœurs,

Et à mes amis,

et à toute la promotion de master II biologie et  
cellulaire et pathologie.

En fin à tous ceux qui ont aidés de près ou de  
loin accomplir ce travail

**MATALLAH mohammed amine**



Je rends hommage à mon dieu tout puissant.  
Ce travail est dédié à mes très chers parents.  
Spéciale dédicace à mon Père qui a soutenu  
financièrement et qui est le plus chère.

A ma douce Mère à qui je dois exprimer  
beaucoup de respect. Elle m'a aidé péniblement  
pendant toute ma vie et m'a soutenu ainsi  
moralement.

Je dédie ce modeste travail aussi à  
més frères,  
À mes chères sœurs,  
Et à mes amis,  
et à toute la promotion de master II biologie et  
cellulaire et pathologie.  
En fin à tous ceux qui ont aidés de près ou de  
loin accomplir ce travail

**Riad Gorine**

## Résumé

Le cancer de la thyroïde est la malignité la plus courante des organes endocriniens, il représente 10 % des endocrinopathies. L'initiation et la progression du cancer de la thyroïde impliquent de multiples altérations génétiques et épigénétiques.

Le carcinome papillaire est le type histologique le plus fréquent suivi du carcinome vésiculaire le cancer médullaire CMT et enfin le carcinome anaplasique.

Le cancer thyroïdien occupé la 5e place parmi les types de cancer les plus répandus en Algérie.

L'étude avait pour but de développer un profil épidémiologique et génétique des cancers thyroïdiens dans notre région. Cette partie n'a pas été réalisée à la suite de la pandémie.

Les progrès dans la détection des altérations génétiques moléculaire du cancer de la thyroïde à l'aide de techniques moléculaires est importante pour le diagnostic et le traitement du cancer de la thyroïde. Ces connaissances devraient conduire à la découverte de nouvelles mutations et d'autres événements génétiques et épigénétiques dans le cancer de la thyroïde.

Mots clés : Cancer , thyroïde, épidémiologique, génétique.

## **Abstract**

Thyroid cancer is the most common malignancy of the endocrine organs, accounting for 10% of endocrinopathies. The initiation and progression of thyroid cancer involves multiple genetic and epigenetic alterations.

Papillary carcinoma is the most common histological type followed by vesicular carcinoma, medullary CMT and anaplastic carcinoma.

Thyroid cancer occupies the 5th place among the most common types of cancer in Algeria.

The aim of the study was to develop an epidemiological and genetic profile of thyroid cancers in our region. This part was not carried out following the pandemic.

Progress in the detection of molecular genetic alterations of thyroid cancer using molecular techniques is important for the diagnosis and treatment of thyroid cancer. This knowledge should lead to the discovery of new mutations and other genetic and epigenetic events in thyroid cancer.

Keywords : Cancer , thyroid, epidemiological, genetic.

## الملخص

يعد سرطان الغدة الدرقية أكثر أنواع الأورام الخبيثة شيوعاً في أعضاء الغدد الصماء ، حيث يمثل 10% من حالات اعتلال الغدد الصماء. ينطوي بدء الإصابة بسرطان الغدة الدرقية وتطوره على العديد من التغيرات الجينية والفوقية

.السرطان الحليمي هو النوع النسيجي الأكثر شيوعاً يليه سرطان حويصلي وسرطان النخاع وأخيراً سرطان الكشمي

.احتل سرطان الغدة الدرقية المرتبة الخامسة بين أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في الجزائر

.كان الهدف من الدراسة هو تطوير ملف وبائي وجيني لسرطان الغدة الدرقية في منطقتنا. هذا الجزء لم يكتمل نتيجة للوباء

يعد التقدم في اكتشاف التغيرات الجينية الجزئية في سرطان الغدة الدرقية باستخدام التقنيات الجزيئية أمراً مهماً لتشخيص

وعلاج سرطان الغدة الدرقية. يجب أن تؤدي هذه المعرفة إلى اكتشاف طفرات جديدة وأحداث وراثية وجينية أخرى في

سرطان الغدة الدرقية

.الكلمات المفتاحية: السرطان ، الغدة الدرقية ، الوبائية ، الوراثة

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>Partie 1 : Bibliographie</b> .....	2
<b>Chapitre I-LA GLANDE DE LA THYROÏDE</b> .....	3
1- Définition .....	3
2- Rappel Histologique .....	4
2-1 La Cellule Folliculaire .....	5
2-1- Les Cellules C .....	6
2- Rappel Physiologique .....	7
2-1 Hormonosynthèse .....	7
2-2 Régulation De L'hormonosynthèse .....	8
2-3 Rôle des Hormones Thyroïdiennes .....	9
<b>Chapitre II- ÉPIDEMIOLOGIE DE CANCER THYROÏDIEN</b> .....	10
1- Epidémiologie De Cancer Thyroïdien Dans le Monde .....	10
2- Epidémiologie De Cancer Thyroïdien En Afrique .....	11
3- Epidémiologie De Cancer Thyroïdien En Algérie .....	13
<b>Chapitre III-LES PATHOLOGIES DE LA THYROÏDE</b> .....	14
1- Thyroïdite .....	14
1-1 Classification des thyroïdites .....	15
1-1-1 Thyroïdite aigue infectieuse .....	15
1-1-2 Thyroïdite subaigue de De Quervain .....	15
1-1-3 Thyroïdites lymphocytaires auto-immunes .....	16
1-1-3-1 Thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant et l'adolescent .....	16
1-1-3-2 Thyroïdite atrophique .....	16
1-1-3-3 Thyroïdite silencieuse ou indolore .....	17
1-1-3-4 Thyroïdite de Hashimoto .....	17
1-2 Les anomalies courantes dans la production des hormones thyroïdiennes .....	17
1-2-1 L'hypothyroïdie .....	17
1-2-2 L'hyperthyroïdie .....	17
1-2-3 Maladie de basedow .....	18
1-3 Les anomalies dans les dimensions de la thyroïde .....	18
1-3-1 Le goitre .....	18



1-3-2 le nodule .....	18
2- Le cancer de la thyroïde .....	19
2-1 Les tumeurs malignes épithéliales ou carcinomes .....	19
2-1-a- Dérivées des cellules vésiculaires .....	19
2-1-a -1 Le cancer Papillaire .....	19
2-1-a -2Le cancer vésiculaire .....	20
2-1-a-3 les carcinomes indifférenciés ou anaplasiques .....	21
2-1-b- Dérivées des cellules C .....	21
2-1-b -1 Les cancers médullaires .....	21
2-2- Les tumeurs malignes non épithéliales .....	21
2-2-1 Lymphome .....	21
2-2-2 Sarcome .....	22
2-2-3- les métastases thyroïdiennes .....	22
<b>Chapitre IV- GENETIQUE ET EPIGENETIQUE DES TUMEURS THYROÏDIENS...</b>	<b>25</b>
1- Les anomalies génétiques .....	25
2- Les voies de signalisation dans le cancer de la thyroïde .....	26
2-1-La voie de MAPK .....	26
2-2- La voie PI3K-AKT .....	27
2-3- La progression de la tumorigenèse thyroïdienne pilotée par les Voies MAPK Et PI3K-AKT .....	29
3-La méthylation des gènes aberrants .....	30
4-Les miARN .....	31
<b>ChapitreIV-LES FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS THYROÏDIENS</b>	
1- l'irradiation .....	32
2- La Carence En Iode .....	32
3- La prédisposition génétique .....	32
4-Autres facteurs de risque .....	33
4-1. Goitre endémique .....	33
4-2 Antécédents de pathologie thyroïdienne bénigne.....	33
4-3 Facteurs hormonaux et reproduction.....	33
4-4 Polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne .....	33
<b>Chapitre VII- DIAGNOSTIC DU CANCER THYROÏDIEN</b> .....	<b>34</b>
1-Diagnostic .....	34

1-1 Examen clinique : palpation du cou .....	34
1-2 Examen paraclinique .....	34
1-2-1 Les hormones et leurs dosages .....	34
1-2-2 L'échographie .....	35
1-2-3 La cytoponction .....	35
1-2-4 La scintigraphie.....	36
2- Traitement .....	36
2-1 La chirurgie.....	36
2-2 La Radiothérapie par iode131 (irathérapie) .....	37
2-3- La Radiothérapie .....	37
2-4 L'Hormonothérapie .....	38
CONCMUSION.....	39
Références bibliographiques.....	40

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Anatomie de la thyroïde latéralement .....	4
<b>Figure 2</b> : Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde .....	5
<b>Figure 3</b> : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	8
<b>Figure 4</b> : Rétro-régulation de la sécrétion thyroïdienne.....	9
<b>Figure 5</b> : Situation de l'Algérie en Afrique pour le CT chez les 2 sexes.....	12
<b>Figure 6</b> : Situation de l'Algérie en Afrique du nord pour le CT chez la femme.....	12
<b>Figure 7</b> : Fréquence du CT chez la femme en Algérie .....	13
<b>Figure 8</b> : Epidémiologie de la mortalité des cancers chez hommes et les femmes.....	13
<b>Figure 9</b> : Micrographie du cancer papillaire.....	20
<b>Figure 10</b> : Micrographie du carcinome vésiculaire .....	20
<b>Figure 11</b> : Micrographie du cancer anaplasique.....	21
<b>Figure 12</b> : Micrographie de cancer médullaire.....	22
<b>Figure 13</b> : Le MAPK et les voies de signalisations associées dans le cancer de la thyroïde.....	27
<b>Figure 14</b> : Le PI3K-AKT et les voies de signalisation impliquée dans le cancer de la thyroïde.....	28
<b>Figure 15</b> : Modèle de la progression de la tumorigenèse thyroïdienne pilotée par les voies MAPK et PI3K-AKT.....	29

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableu1</b> : Classification des thyroïdites.....	15
<b>Tableau 2</b> : les gènes impliqués dans les cancers thyroïdienne.....	25

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : acide désoxyribonucléique.
- ARN** : acide ribonucléique.
- CMT** : carcinomes médullaires de la thyroïde.
- CPT** : cancer papillaire de la thyroïde.
- CTNNB1** : catenin (cadherin-associated protein) beta 1.
- CT** : calcitonine.
- CTD** : cancer de la thyroïde.
- CTF** : cancer folliculaire de la thyroïde.
- DIT** : Diiodotyrosine.
- I-**: Iodure.
- I2**: Iode.
- INF gamma** : Interferon gamma.
- MEK**: mitogen extracellular signal-regulated kinase.
- MIT** :Monoiodotyrosine.
- Mm** : millimètre .
- ml** : millilitre.
- MET**: met proto-oncogene (hepatocyte growth factor receptor).
- MTS**: multiple tumor suppressor.
- NF-!B**: nuclear factor kappa-B .
- PAX8**: paired domain transcription factor.
- PPAR $\gamma$ 1**: peroxisome-proliferator activated receptor  $\gamma$ 1.
- PTC**: papillary thyroid cancer.
- PTEN**: phosphatase and tensin homologue
- p53**: tumor suppressor gene.
- RAS** : rat sarcoma proto-oncogene.
- RET** : rearranged during transfection proto-oncogene.
- TBG**: Thyroxin-Binding Globulin.
- TPO** :thyroperoxydases.
- TRH** :Thyrotropin-releasing hormone.
- TSH** :Thyroid-stimulating-hormone.

**TRK** : tyrosine kinase receptor.

**Tg** : thyroglobuline.

**T3**: Triiodothyronine.

**T4**: Tétraiodothyronine.

**µg** : microgramme.

**%** : pour cent.

## INTRODUCTION

Le cancer de la thyroïde est la tumeur endocrine la plus fréquente et son incidence est en augmentation dans le monde. La grande majorité des tumeurs thyroïdiennes proviennent de cellules épithéliales folliculaires thyroïdiennes, tandis que 3 à 5% des cancers proviennent de cellules parafolliculaires ou C. Les cancers dérivés des cellules folliculaires sont en outre subdivisés en carcinome papillaire bien différencié et carcinome folliculaire, carcinome mal différencié et carcinome anaplasique.

En Algérie, le cancer thyroïdien occupé la 5e place parmi les types de cancer les plus répandus.

Le cancer thyroïdien peut survenir à tout âge, bien qu'il soit fréquent après 30 ans et significativement plus agressif chez les sujets âgés. Il est découvert dans la majorité des cas lors de la prise en charge d'un nodule thyroïdien. (Chabre, **2005**).

Durant les vingt dernières années, l'essor des moyens diagnostiques (échographie et cytoponction) et les modifications des pratiques de prise en charge des pathologies thyroïdiennes ont entraîné une augmentation des cancers. Mais cette augmentation suggère aussi le rôle de différents facteurs environnementaux et socio-économiques en raison des changements étant survenus sur les comportements des individus et de leur mode de vie.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, génétique et épigénétiques de cancer de la thyroïde, a permis d'améliorer considérablement le pronostic, réduisant ainsi le surcoût de la prise en charge thérapeutique et améliorant la survie à long terme des cancéreux.

En Algérie, peu d'études se sont sérieusement intéressées à la présentation épidémiologique et génétique du cancer thyroïdien ; d'où l'intérêt de notre projet de recherche de fin d'études et dans lequel on s'est intéressées à décrire le profil épidémiologique et génétique des cancers thyroïdiens dans la région de Sidi Bel Abbes.

# **BIBLIOGRAPHIE :**

## **I-LA GLANDE DE LA THYROÏDE :**

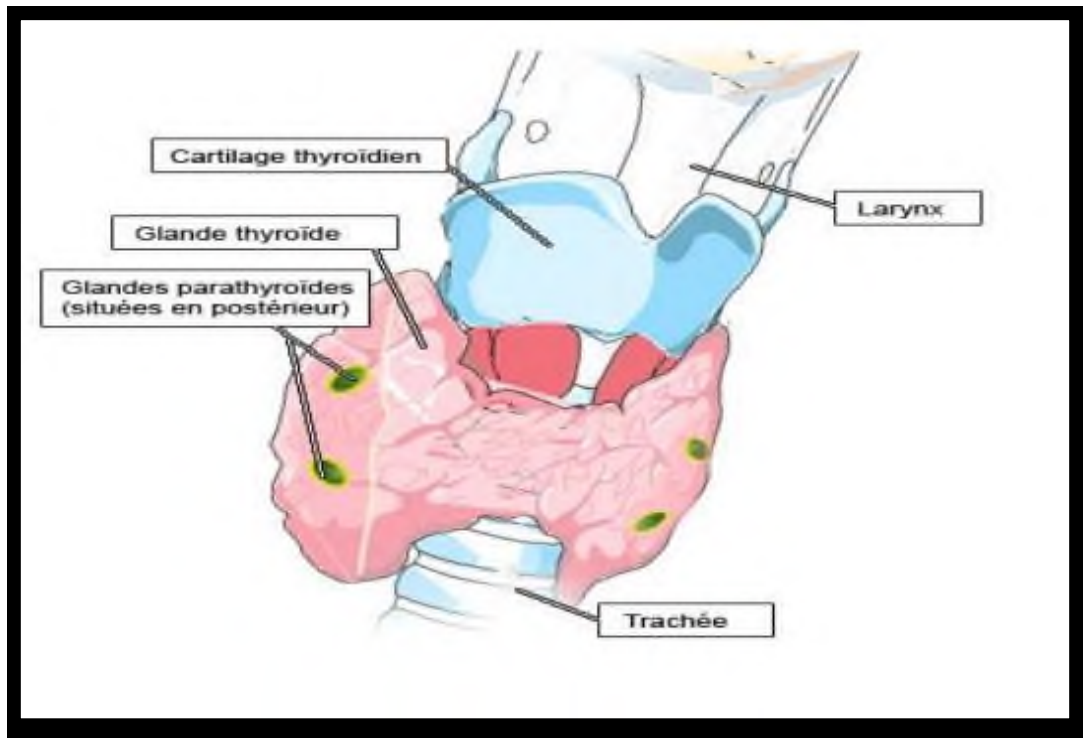
### **1- Définition :**



La glande thyroïde est une glande endocrine unique, située à la partie antérieure et médiane du cou. Elle est amarrée par de solides ligaments à la paroi antérieure de la trachée cervicale, conduit cartilagineux qui permet le passage de l'air entre les poumons et le larynx. Cet amarrage explique pourquoi la glande thyroïde ascensionne à la déglutition. Elle se situe en-dessous du cartilage thyroïde (pomme d'Adam), qu'elle recouvre latéralement (**Chevallier et Bonfils, 1998**)

La glande thyroïde est composée de deux lobes latéraux, réunis par un isthme médian, en avant de la trachée. En vue antérieure, l'ensemble de la glande ressemble grossièrement à un H ou à un papillon, concave en arrière. Chaque lobe a la forme d'une pyramide triangulaire, à sommet ou pôle supérieur effilé et à sommet ou pôle inférieur arrondi. L'isthme est aplati d'avant en arrière, avec un bord supérieur et un bord inférieur. C'est de son bord supérieur que se détache, à gauche de la ligne médiane en général, un prolongement de longueur variable : le lobe pyramidal ou pyramide de L'alouette. Ce lobe est un reliquat du tractus thyroglosse, tractus qui naît dans la langue (situation de la glande thyroïde chez l'embryon), puis s'allonge pour amener la glande thyroïde dans sa position définitive.

La glande thyroïde mesure en hauteur de 6 à 8 cm au niveau de ses lobes et de 1 à 2 cm au niveau de l'isthme. Elle pèse entre 20 et 30 grammes. Elle est naturellement plus volumineuse chez la femme que chez l'homme, augmente de volume durant la grossesse et diminue de volume chez le vieillard. Sa surface est irrégulière, sa consistance est molle, sa couleur varie du rose au violet clair (**Chapuis, 1997**).



**Figure 1** : Anatomie de la thyroïde latéralement (**Chevallier et Bonfils, 1998 ; Chapuis, 1997**)

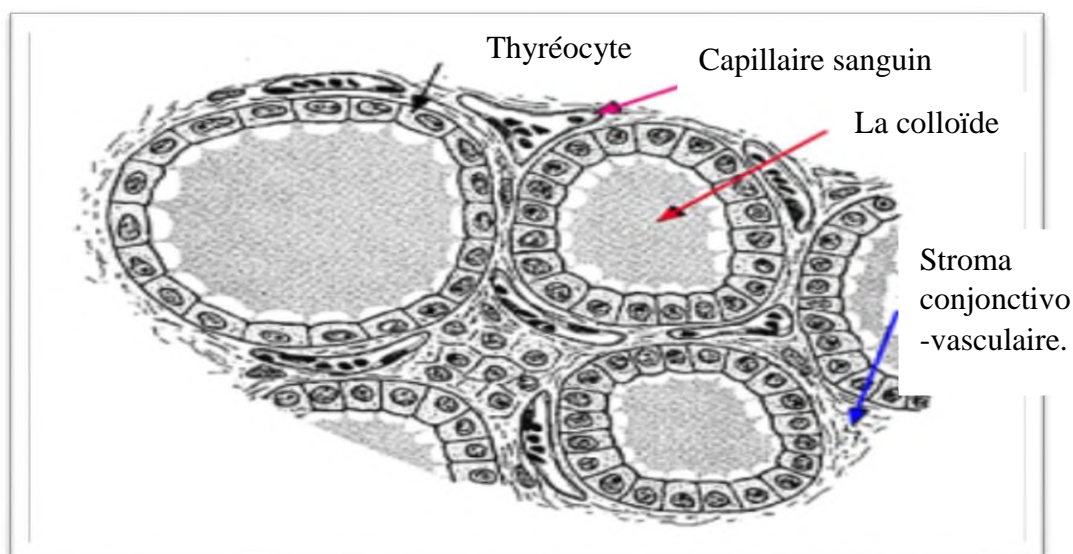
## **2- Rappel Histologique :**

La connaissance de l'histologie thyroïdienne est capitale pour la compréhension des différents processus pathologiques de la glande thyroïde notamment la pathologie cancéreuse (**Leclère et al., 2001**).

L'unité fondamentale de la thyroïde est le follicule. Il s'agit d'une structure sphérique creuse formée d'un épithélium uni stratifié reposant sur une lame conjonctive et limitant une lumière contenant une substance visqueuse : la colloïde.

Le follicule regroupe deux types de cellules (figure 2).

- 1- Les cellules folliculaires.
- 2- Les cellules C ou cellules à calcitonine (à l'origine des carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT)).



**Figure 2 :** Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde (Leclère et al ., 2001).

### **2-1 La Cellule Folliculaire :**

Appelée aussi cellule vésiculaire ou thyrocyte, d'origine endodermique. Elle représente 99,9% du parenchyme thyroïdien total. Elle est responsable de la production d'hormones thyroïdiennes iodées : triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4) (Leclère et al ., 2001).

- **En microscopie optique :**

Les cellules folliculaires montrent des variations de taille et de forme en rapport avec l'activité fonctionnelle de la glande. Le noyau est en position centrale dans les cellules au repos, parabasale dans les cellules actives. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse ou mottée. Le cytoplasme est faiblement éosinophile (Leclère et al ., 2001).

Il existe une polarité nettement définie de cette cellule folliculaire : le pôle apical est orienté vers la colloïde alors que le pôle basal, reposant sur la membrane collagène, est en contact avec le réseau sanguin.

- **En immunohistochimie :**

La cellule folliculaire est immuno-réactive avec la kératine de faible poids moléculaire, l'antigène épithéliale de membrane est occasionnellement la vicentine. Il a aussi été mis en évidence des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (**Leclère et al., 2001**).

- **En microscopie électronique :**

Les cellules folliculaires sont disposées en une assise unique autour de colloïde et reposent par leur pôle basal sur une membrane basale qui les sépare du stroma interstitiel. Le pôle apical est hérissé de multiples microvillosités émanant du cytoplasme et plongeant dans la colloïde. Les faces latérales sont pourvues de desmosomes et des systèmes de jonction notamment le système de polarité. Le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi, particulièrement développés, caractérisent ces cellules sécrétoires (**Leclère et al., 2001**).

### **2-1- Les Cellules C :**

Appelées aussi cellules parafolliculaires, cellules interstitielles ou cellules claires. Elles représentent moins de 0,1% du parenchyme thyroïdien. Elles proviennent du corps ultimo branchial d'où elles auraient migrées depuis la crête neurale. Elles sont situées préférentiellement à la partie postérolatérale de chaque lobe, à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen. [6]

- **En microscopie optique :**

Les cellules C sont difficiles à voir par la technique standard : il s'agit d'éléments plus volumineux que les cellules folliculaires, comportant un cytoplasme clair, finement granuleux et un noyau central ovalaire (**Leclère et al., 2001**).

- **Techniques spéciales, histochimiques et immuno-histochimiques :**

Elles permettent, d'une part de mieux visualiser les cellules C, et d'autre part de mettre en évidence leurs caractéristiques de cellules neuroendocrines.

A la coloration de Grimélius : les cellules C ont un caractère argyrophile. En immunohistochimie, les cellules C sont constamment positives aux marqueurs neuroendocriniens généraux : chromogranine, synaptophysine, neuron-specific-enolase. En revanche elles sont négatives pour les protéines des neurofilaments. Sur le plan fonctionnel, elles sont positives avec les anticorps anticalcitonine (**Leclère et al., 2001**).

- **Microscopie électronique :**

Toutes les cellules C sont situées à l'intérieur du follicule. Au sein du follicule, ces cellules ne sont jamais en contact avec la colloïde (**Leclère et al., 2001**).

## **2- Rappel Physiologique :**

Les thyrocytes et la colloïde interviennent dans la synthèse de la thyroglobuline(Tg) et des hormones thyroïdiennes, tandis que les cellules C secrètent la calcitonine (CT), hormone intervenant dans l'homéostasie calcique (**Perlemuter, 2003 ; Bernard et al., 2005**).

### **2-1 Hormonosynthèse :**

Elle commence par la captation active des ions iodures par les cellules thyroïdiennes. Cette capture est réalisée par des pompes à iodures qui captent également le Technétium 99m (Tc-99m) ce qui a un intérêt pour la scintigraphie. Après cette captation active des ions iodures, on assiste à la synthèse intracellulaire. Cette dernière commence par l'oxydation de ces iodures en iode organique par les TPO (thyroperoxydases) (figure 3) (**Elsevier Masson, 2011**).

Parallèlement, il y a la synthèse de la Tg. Puis, l'iode organique se fixe sur la Tg, ce qui forme des MIT (Monoiodotyrosine : fixation d'une seule molécule d'iode sur les tyrosines) et des DIT (Diiodotyrosine : fixation de 2 molécules d'iode sur les tyrosines) (**Leclère et al., 2001**).

Ensuite, le couplage oxydatif, sur la Tg, des iodures organiques entre eux permet de former la T3 et la T4. Cette Tg iodée est alors stockée dans la colloïde avant de passer dans la cellule thyroïdienne. Dans cette cellule, elle est hydrolysée en T3, T4, MIT et DIT. Les T3 et T4 sont sécrétées dans le sang, alors que les MIT et les DIT sont désiodés, ce qui permet le recyclage des iodures (**Elsevier Masson, 2011**).

Une fois dans le sang, la T3 et la T4 sont véhiculées vers tous les organes périphériques. La T4 est alors transformée en T3 qui est la forme active. En effet, les organes ont des récepteurs à T3 (**Elsevier Masson, 2011**).

Dans le sang, on retrouve les hormones thyroïdiennes sous 2 formes :

- sous forme libre et active : LT3, LT4 (effet sur les organes périphériques).
- sous forme inactive, liée à des protéines plasmatiques

## 2-2 Régulation De L'hormonosynthèse :

La régulation du taux plasmatique de T3 et T4 est essentielle pour maintenir un métabolisme cellulaire normal. Cette régulation se fait par l'axe hypothalamo-hypophysaire mais peut aussi se faire par la concentration en iodures (**Elsevier Masson, 2011 et Vlaeminck-Guillem, 2003**).

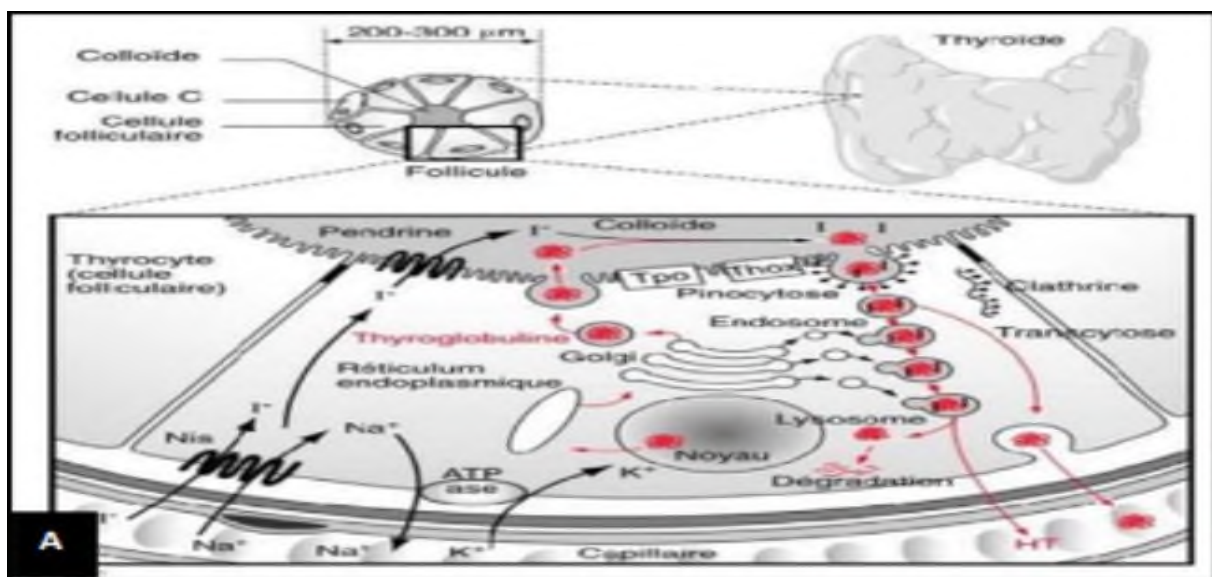
Axe hypothalamo-hypophysaire : Il y a une double régulation.

La TRH (Thyrotropin-releasing hormone), qui est hypothalamique, stimule la sécrétion de TSH (Thyroid-stimulating-hormone) par l'hypophyse. Elle subit un rétrocontrôle positif ou négatif par la TSH en fonction de son taux. La TSH agit à tous les niveaux de cette régulation. En effet, elle contrôle la sécrétion mais aussi la synthèse des hormones thyroïdiennes. De plus, elle a une action d'hyperplasie tissulaire et d'hypertrophie cellulaire au niveau de la thyroïde.

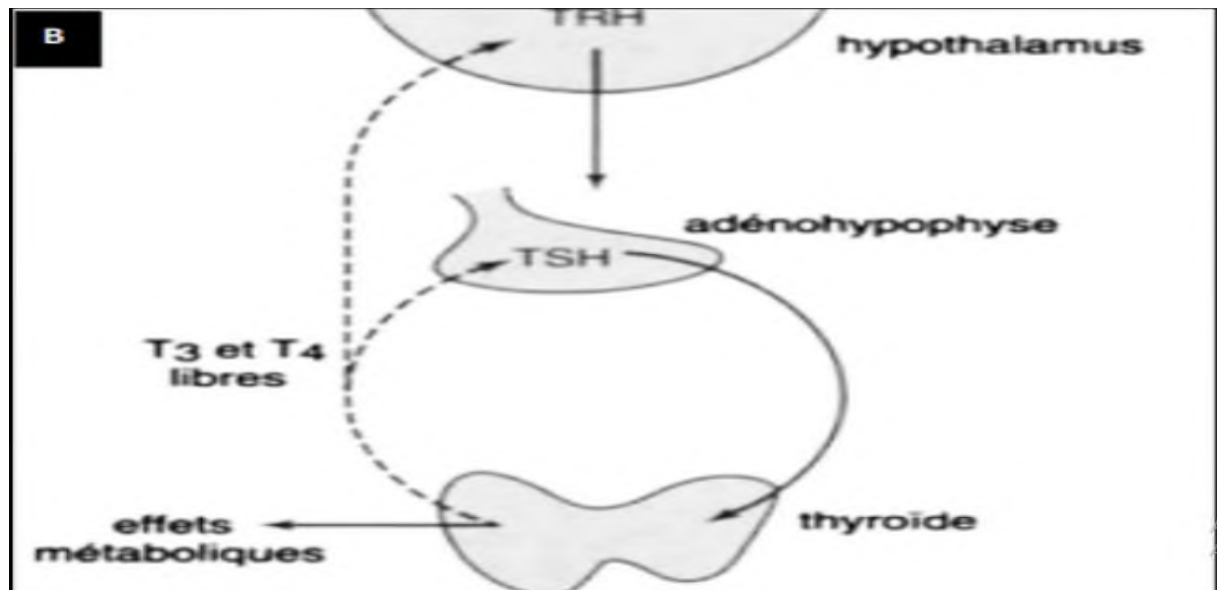
Quand T3 et T4 sont trop élevées, il y a un rétrocontrôle négatif, donc TSH diminue. Mais lorsqu'elles sont trop basses, on observe un rétrocontrôle positif ce qui augmente la TSH.

Les iodures à forte concentration La prise de certains médicaments comme le lithium, la Cordarone ou l'utilisation de produits de contraste iodés lors de scanners, peuvent entraîner une saturation à l'iode. A forte concentration, les iodures : bloquent la captation et la synthèse des hormones thyroïdiennes, bloquent la conversion de T4 en T3

Ces mécanismes peuvent engendrer des dysrégulations comme des hyper ou des hypothyroïdies à l'iode.



**Figure 3 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Elsevier Masson, 2011).**



**Figure 4** : Rétro-régulation de la sécrétion thyroïdienne (Elsevier Masson, 2011).

### 2-3 Rôle des Hormones Thyroïdiennes :

L'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, ses besoins sont évalués entre 100 et 150 µg par jour chez l'adulte et jusqu'à 300 µg par jour chez la femme enceinte. C'est un oligoélément rare dont les réserves sont faibles dans l'organisme (Ryndak-Swiercz, 2010).

Il est fourni dans notre alimentation par les poissons, crustacés et laitages et depuis 1952 par la supplémentation de certains sels de cuisine. L'iode subit également un recyclage interne par la protéolyse de la thyroglobuline.

### 2-4 Transport des Hormones Thyroïdiennes :

Dans le compartiment plasmatique, la fraction des hormones libres circulante est infime, représentant 0,02% de la T4 et 0,3% de la T3. Les hormones restantes sont liées aux protéines plasmatiques. Les trois principales sont la Thyroxine Binding Globulin (TBG), la transthyrétine et l'albumine qui assurent la stabilité des taux d'hormones libres plasmatiques par effet tampon. La TBG présente une forte affinité pour la T4, mais une faible capacité de liaison. La transthyrétine et l'albumine ont une affinité moindre mais une capacité de liaison bien meilleure. Lors du déficit congénital en TBG, la T4 totale est basse alors que le taux d'hormones libres est conservé grâce à l'action compensatrice de la transthyrétine et de l'albumine.



La grossesse, les œstrogènes, certains opiacés élèvent les niveaux de TBG. En conséquence, le taux de T4 totale est alors augmenté mais les fractions libres restent normales. A l'inverse, les androgènes et les glucocorticoïdes réduisent la TBG (**Ryndak-Swiercz, 2010**).

## II- ÉPIDEMIOLOGIE DE CANCER THYROÏDIEN

### 1- Epidémiologie De Cancer Thyroïdien Dans le Monde :

L'incidence du cancer thyroïdien augmente depuis une trentaine d'années telles que le reflète le taux d'incidence internationale ajusté sur l'âge qui a été multiplié par cinq chez l'homme et par dix chez la femme (**Kilfoy, 2009**).

#### ➤ Répartition géographique :

Aux ETATS UNIS (selon la base de données SEER program ) l'incidence a presque triplé au cours des 30 dernières années, On prévoit qu'il y aura 56780 nouveaux cas de cancer de la thyroïde en 2017, passant de 4,3 cas pour 100.000 personnes en 1973 à 11,1 cas pour 100.000 en 2006, L'incidence du cancer de la thyroïde avant le milieu des années 1990 était relativement stable, autour de 5/100 000. L'incidence est ensuite passée à 15,0 en 2014. Les femmes ont connu la plus forte augmentation de l'incidence, avec 22,2 nouveaux cas pour 100000 personnes diagnostiquées en 2014 (**Cancer FastStats National Cancer Institute, 2017**).

La croissance a été encore plus élevée pour le carcinome thyroïdien papillaire, qui a une augmentation de 3,2 fois dans la même période et représente actuellement 90% de toutes les tumeurs malignes de la thyroïde (**SEER, 2017**).

Au Brésil, pendant longtemps le cancer de la thyroïde n'a pas été parmi les plus fréquents, mais en 2012, il représentait 5% des cas diagnostiqués chez la femme (4ème plus fréquent) avec une estimation de 11 cas pour 100.000 femmes brésiliennes (**RENAN BEZERRA et al., 2014**).

Dans les 807 cas de cancer de la thyroïde traité inclus dans cette étude (BRESIL) les femmes ont été les plus touchés, avec 660 cas (82%) par rapport à 147 (18%) des hommes.

La moyenne l'âge au moment du diagnostic était de 44,5 ans (médiane 45), allant de 10 à 96. Parmi les facteurs de risque étudiés, l'exposition précédente à un rayonnement ionisant a été rapportée par 22 (3%) patients, et des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde par 89 (11%). De plus, 289 (36%) patients ont rapporté d'autres types de cancer de la Famille (**Office For National Statistics UK Census, 2011**).



En Angleterre, il y avait 2208 nouveaux cas de cancer de la thyroïde en 2010, avec des taux d'incidence ayant augmenté de plus de 150% depuis 1975 (**Finlayson et al., 2014**).

D'après une étude réalisée entre les différents groupes ethnique de GRANDE BRETAGNE, il a été trouvé qu'il y avait des différences significatives entre les différents groupes ethniques (sauf pour les Indiens) par rapport aux blancs.

Parmi les Sud-Asiatiques, les taux étaient statistiquement plus élevés chez les Pakistanais britanniques et Bangladais britanniques (incidence élevée des cancers thyroïdiens folliculaires et papillaires), mais pas chez les Indiens britanniques (faible incidence). Chez la population noire, l'incidence du cancer de la thyroïde a été statistiquement significativement plus élevée chez les Africains et Caribéens.

La tendance inverse a été observée chez les chinois, avec des taux d'incidence plus élevés pour le cancer papillaire plutôt que le cancer folliculaire, à nouveau avec une hétérogénéité significative entre les deux (**ALFRED et al., 2004**).

Toujours dans la population asiatique, le Hong Kong Repport (registre du cancer) en 2000 a révélé que l'incidence du cancer de la thyroïde était classé le 11e rang parmi tous les cancers chez les femmes de HONG KONG, et que ce dernier représentait 3,2% de tous les cancers nouvellement diagnostiqués (**Memon et al., 2002**).

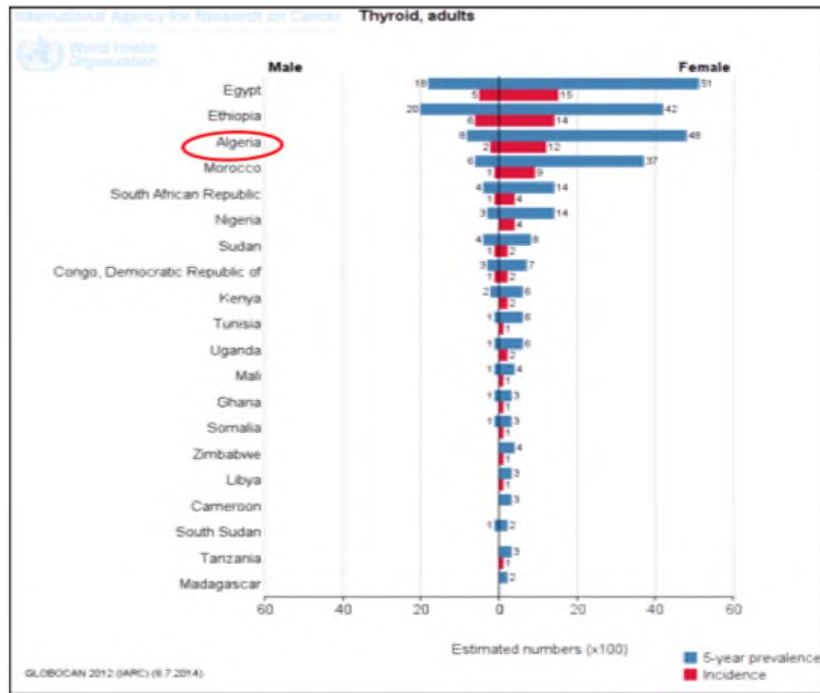
Au Koweït, le cancer de la thyroïde se classe deuxième, comprenant 8% de tous les cancers féminine (**Abdulmughni et al., 2004**).

Des résultats similaires ont été rapportés pour d'autres pays de la région du Golfe. Le cancer de la thyroïde est le quatrième cancer le plus commun et la comptabilité générale de 6,1% en Arabie Saoudite représentant 3,8% des hommes et 10,8% des tumeurs malignes féminines (**Leenhardt et al., 2004**).

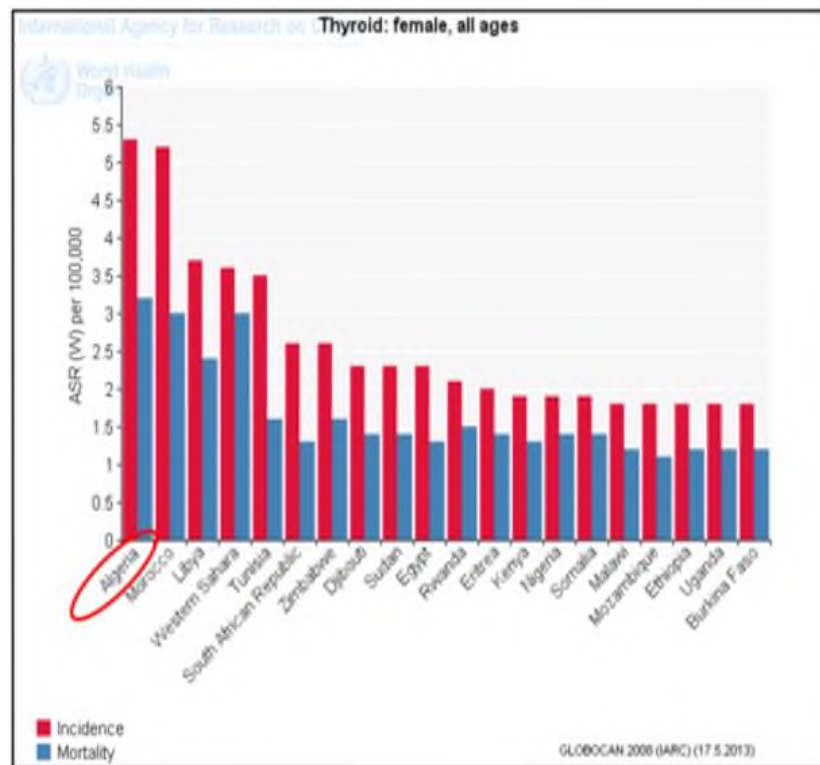
Aux Maroc une étude fait sur 102 cas de carcinomes de la thyroïde, la série comprend 76% de femmes et 24% d'hommes. La moyenne d'âge chez les hommes est de 56,33 ans, et de 42,42 ans pour les femmes. La moyenne d'âge dans les deux sexes est de 45,76 ans, avec des extrêmes allant de 27 à 69 ans (**Touati1 et al., 2015**).

## **2- Epidémiologie De Cancer Thyroïdien En Afrique :**

L'Algérie occupe la 3ème place, après l'Égypte et l'Éthiopie en 2012 avec un taux d'incidence de 12 par 100 000 pour les deux sexes. Cependant, l'Algérie occupe la première place en Afrique du Nord pour l'incidence selon le sexe féminin (**Ben Raïs Aouad et al., 2012**).



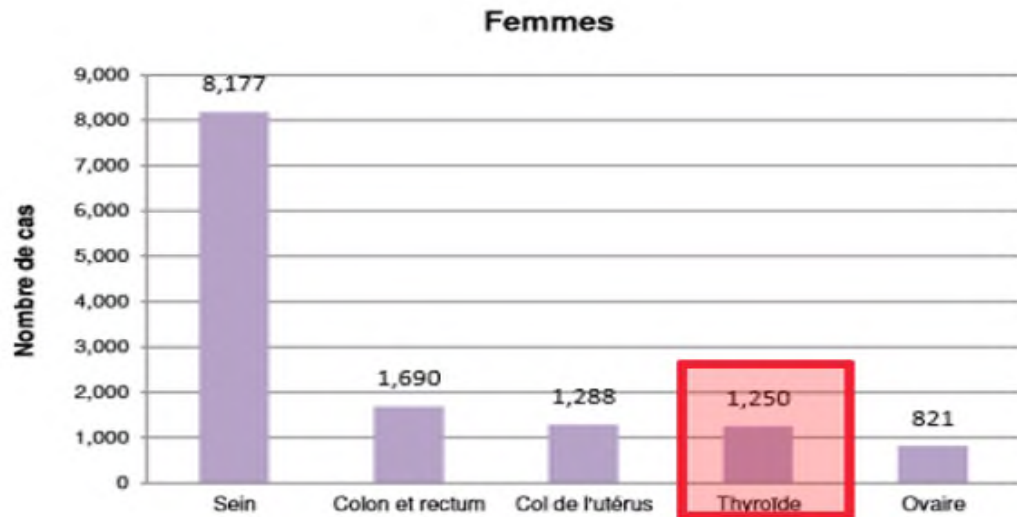
**Figure 5 :** Situation de l’Algérie en Afrique pour le CT chez les 2 sexes (International Regency for Research on Cancer.,2012).



**Figure 6 :** Situation de l’Algérie en Afrique du nord pour le CT chez la femme (International Regency for Research on Cancer., 2012).

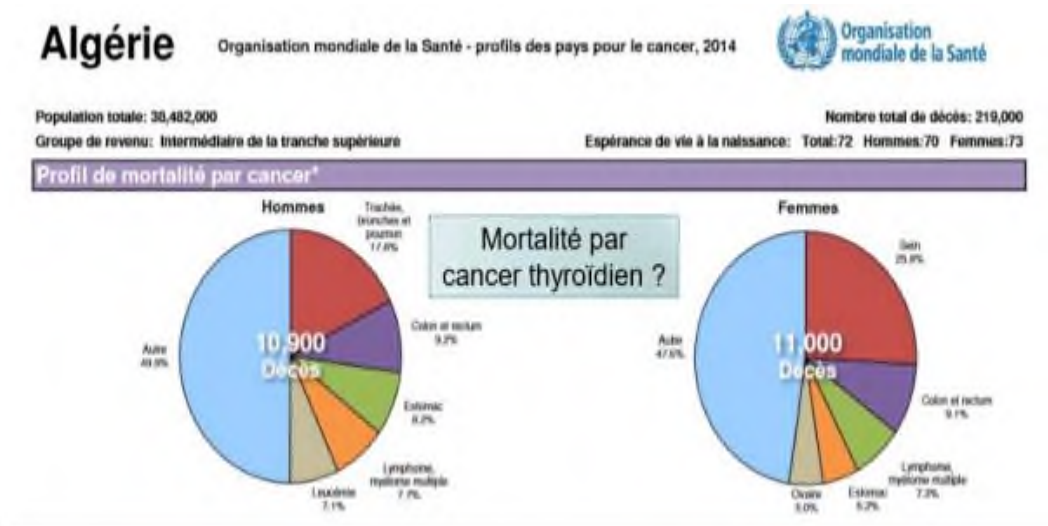
### 3- Epidémiologie De Cancer Thyroïdien En Algérie :

D'après le registre des cancers d'Alger, l'incidence brute du cancer thyroïdien rien que chez les femmes n'est passée de 8 en 2006, à 15.6 en 2014(Institut Nationale de la Santé publique.,2014).



**Figure 7 :** Fréquence du CT chez la femme en Algérie

(Ministère de la santé et de la population., 2012).



**Figure 8 :** Epidémiologie de la mortalité des cancers chez hommes et les femmes (Ministère de la santé et de la population. ; 2012).

En 2010, il est estimé que 8 600 nouveaux cas de cancers de la thyroïde ont été diagnostiqués dont 75 % chez la femme. La majorité des cancers de la thyroïde sont de bon pronostic. Leur survie relative à 5 ans, tous stades et tous types histologiques confondus, s'élève à 94 % [44] A l'ouest algérien, d'après une étude faite au CHU de Sidi Bel Abbés sur une période s'étalant de 2004 à 2013 ,78 Cas de cancers thyroïdiens ont été enregistré. Le type histologique le plus fréquemment retrouvé est le carcinome papillaire avec une fréquence de 62.5% ( **Bendouida et al.,2015**).

### **III-LES PATHOLOGIES DE LA THYROÏDE**

#### **1-THYROÏDITE :**

##### **Définition :**

Le terme « Thyroïdite» signifie « une inflammation de la thyroïde » il regroupe un grand nombre d'affection des mécanismes différent au cours des quelle l'inflammation stricto sensu n'est pas toujours évidente.

Les thyroïdites sont, avec les goitres, parmi l'affection endocrinienne Les plus fréquentes. à titre d'exemple, la seule thyroïdite chronique auto-immune dans sa forme mineure atteint 10 à15 % des femmes de la cinquantaine.

Sous le terme de thyroïdites, sont regroupées des affection thyroïdienne d'étiologie, de présentation clinique et d'évolution extrêmement variée (tableau 1) les circonstance de découverte sont également très diverses : goitre ou nodule, dysthyroidites parfois patentes sur le plants clinique ou à l'inverse peu asymptomatique et mise en évidence fortuitement par un dosage biologique, un syndrome infectieux, la surveillance de certaine thérapeutique. Il est primordial de poser un diagnostique étiologique précis pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée(**Graepi-Dulac et Orgiazzi .,2015**).

## **1-1 Classification des thyroïdites :**

**Tableau1** : Classification des thyroïdites (**Cardot-Bauters, 2010**).

Classification des principales thyroïdites
Thyroïdite aigue infectieuse
Thyroïdite subaigue de De Quervain
Thyroïdite lymphocytaire auto-immunes : <ul style="list-style-type: none"><li>- thyroïdite de Hashimoto</li><li>- thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant et de l'adolescence</li><li>- thyroïdite atrophique</li><li>- thyroïdite silencieuse</li></ul>

### **1-1-1 Thyroïdite aigue infectieuse :**

Elle est le plus souvent d'origine bactérienne, beaucoup plus exceptionnellement d'origine virale, mycosique ou parasitaire. Il s'agit d'une affection rare, touchant l'enfant et l'adulte jeune et pouvant être favorisée par un contexte d'immunodépression (hémopathie, sida, corticothérapie) ou une cause locale (cancer ORL, fistule développé à partir du sinus piriforme ou d'un vestige du canal thyroïdienne).

Le début est brutal, avec des douleurs cervicales antérieures intenses, un syndrome infectieux, des signes inflammatoires locaux, une masse thyroïdienne douloureuse, généralement unilatérale, parfois fluctuante.

Des irradiations otalgiques et une dysphagie exacerbée par la déglutition sont fréquentes. Une dyspnée et une dysphonie sont plus rarement observées.

### **1-1-2 Thyroïdite subaigue de De Quervain :**

La thyroïdite subaigue de De Quervain (thyroïdite granulomateuse de De Quervain, thyroïdite de Crile) représente un état inflammatoire de la thyroïde, réactionnel à une infection virale (Coxsackie virus, paramyxovirus, échovirus, adénovirus, virus d'Epstein Barr). Une liaison aux groupes tissulaires HLA (Human Leukocyte Antigen) B35 (plus rarement B67) qui prédispose aux maladies virales a été établie. La thyroïdite subaigue prédomine chez la femme de 30 à 35 ans.

Elle survient volontiers de façon saisonnière, souvent à la fin du printemps ou en été. Typiquement 2 à 6 semaines après un épisode infectieux rhinopharyngé parfois passé

inaperçue, apparaissent de douleurs cervicales antérieures souvent intenses, irradiant vers les mâchoires, les oreilles, les muscles cervicaux, s'accompagnent volontiers d'une dysphagie.

Il existe un contexte fébrile, une asthénie, parfois des signes cliniques modérés de thyrotoxicose. La thyroïde est hypertrophiée de façon diffuse, parfois un peu asymétrique, ferme, et surtout électivement douloureuse, difficilement palpable. L'érythème cervical et les adénopathies sont rares.

La thyroïdite subaiguë de De Quervain peut revêtir des aspects trompeurs : nodule thyroïdien isolé plus ou moins douloureux, forme à bascule avec atteinte initiale d'un seul lobe puis secondairement du lobe controlatéral, syndrome inflammatoire général atténué ou à l'inverse atteinte de l'état général au premier plan et ou formes localement évoluées pseudonéoplasiques (à distinguer des authentiques formes aiguës de cancer et notamment des pseudothyroïdites anaplasiques) (Cardot-Bauters, 2010).

### **1-1-3 Thyroïdites lymphocytaires auto-immunes :**

Les thyroïdites lymphocytaires auto-immunitaires constituent l'un des deux ensembles des maladies thyroïdiennes auto-immunitaires, l'autre correspondant à la maladie de Basedow. Elles représentent le versant hypothyroïdien, latent ou patent, des dysfonctionnements thyroïdiens d'origine auto-immunitaire.

Elles concernent diverses entités : thyroïdite de Hashimoto, thyroïdite lymphocytaire chronique de l'adolescent, thyroïdite atrophique notamment à distance des accouchements ou après la ménopause, thyroïdite silencieuse ou indolore surtout dans le post-partum ou le post-abortum, enfin thyroïdite auto-immune asymptomatique qui en est l'expression la plus fréquente.

Toutes ces thyroïdites ont en commun : un terrain familial, une prédisposition génétique (CTL4, HLA DR3, HLA DR4, HLA DR5, HLA B8), des facteurs favorisants environnementaux, la possibilité d'associations à d'autres maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques d'organe particulièrement dans le cadre des polyendocrinopathies auto-immunes, la présence d'un infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes parfois organisés en follicules à centre clair, enfin des taux accrus d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes thyroïdiens et en particulier la thyroperoxydase .

#### **1-1-3-1 Thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant et l'adolescent :**

Elle constitue une variante de la thyroïdite de Hashimoto. Elle se manifeste vers l'âge de 10 à 15 ans, par un goitre diffus et ferme et la présence d'anticorps antithyroperoxydase. (Cardot-Bauters, 2010).

#### **1-1-3-2 Thyroïdite atrophique :**

C'est la première cause des hypothyroïdies acquises de l'adulte. Elle survient électivement chez la femme après la ménopause, ou à distance des accouchements, mais n'épargne pas l'homme et l'enfant. Elle peut constituer l'évolution ultime d'une thyroïdite de Hashimoto passée initialement inaperçue. L'hormonothérapie thyroïdienne substitutive est indiquée à vie (Cardot-Bauters, 2010).

### **1-1-3-3 Thyroïdite silencieuse ou indolore :**

Elle survient préférentiellement chez la femme dans le post-partum, a aussi été décrite après avortements ou de survenue spontanée. Une thyroidite auto-immune asymptomatique préalable est habituel.

De même l'existence d'autre maladies auto-immunes, particulièrement un diabète de type 1, constitue un facteur favorisant. La prévalence de la thyroidite post-partum (TPP) est diversement appréciée selon les études : environ 5% des femmes seraient concernées mais la symptomatologie clinique est parfois fugace et peu intense, et l'affection peut passer inaperçue. **(Cardot-Bauters, 2010).**

### **1-1-3-4 Thyroïdite de Hashimoto :**

Il s'agit de la forme hypertrophique des thyroïdites lymphocytaires chroniques. Elle prédomine nettement chez la femme (9 cas sur 10), avec une incidence maximale entre 30 et 45 ans. Le goitre est constant, diffus, homogène, indolore, de consistance ferme (semblable à celle d'un pneu en caoutchouc), non compressif.

L'hypothyroïdie est souvent absente au moment du diagnostic mais s'installe inéluctablement de façon progressive au cours de l'évolution **(Wémeau, ,2010).**

## **1-2 Les anomalies courantes dans la production des hormones thyroïdiennes :**

### **1-2-1 L'hypothyroïdie :**

si la production d'hormones thyroïdiennes est insuffisante ; elle se traduit par une sorte de mise au ralenti de certaines fonctions : perte de mémoire, humeur dépressive, frilosité, constipation, ralentissement du rythme cardiaque ; elle est souvent due à un déficit en iode, mais peut également survenir avec la prise de certains médicaments ou traitements.

**1-2-2 L'hyperthyroïdie :** si la production d'hormones thyroïdiennes est excessive ; elle provoque des phénomènes inverses : nervosité, agressivité, sueurs, diarrhées, palpitations et accélération du rythme cardiaque.

### **1-2-3 Maladie de basedow :**

La maladie de basedow ou maladie de Graves, ou de Parry, ou de Flajani, est une affection multifocale associant une hyperthyroïdie et d'autres manifestations de fréquence variable, ophtalmopathie et myxoedèmeprétibial

### **1-3 Les anomalies dans les dimensions de la thyroïde :**

**1-3-1 Le goitre :** augmentation parfois très prononcée du volume de la thyroïde.

C'est la plus fréquente des pathologies de la thyroïde, affectant 10 % de la population adulte.

Le goitre simple désigne les hypertrophies thyroïdiennes diffuses normofonctionnelles (absence d'hyper- ou d'hypothyroïdie), non inflammatoires (sont exclues les thyroïdites), et non cancéreuses.

Constitués d'une hyperplasie thyroïdienne initialement homogène, cliniquement latente, les goitres tendent à se remanier par l'apparition de formations nodulaires. La majorité de ces nodules sont bénins, mais d'autres sont à risque de correspondre à des cancers ou de devenir hyperfonctionnels.

C'est seulement au stade multi-nodulaire que les goitres deviennent symptomatiques, et qu'apparaissent des risques de complications (**Jean-Louis,2010**).

### **1-3-2 le nodule :**

Augmentation localisée du volume thyroïdien sous forme de petites boules plus fermes.

Les nodules thyroïdiens peuvent être des adénomes hyperplasiques bénins, ou des lésions malignes (cancers), et peuvent provenir des cellules folliculaires ou des cellules C (**GUIDOUM,2015**).

La majorité des nodules thyroïdiens sont bénins et peuvent bénéficier de la surveillance, éventuellement de l'hormonothérapie frénatrice qui a pour intention de prévenir l'évolution vers le goitre multinodulaire.

La malignité (5 % des nodules environ) est à suspecter particulièrement chez les sujets irradiés, en cas de nodule dur, irrégulier, évolutif, à calcitonine très élevée (> 100 pg/ml). Certains aspects échographiques (hypoéchogène, vasculaire avec microcalcifications) et surtout cytologiques conduisent aussi à suspecter ou à affirmer la malignité, et à recommander la thyroïdectomie totale ( **Wémeau, 2008**).



## **2- LE CANCER DE LA THYROÏDE**

Le cancer thyroïdien est une tumeur maligne du corps thyroïde se présentant le plus souvent sous la forme d'un nodule. « Son diagnostic parfois difficile repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire de thyroïdectomie.

### **2-1 Les tumeurs malignes épithéliales ou carcinomes :**

Ces tumeurs sont responsables de 4 types de cancers dont les principaux groupes histologiques sont : les papillaires, les vésiculaires, les médullaires et les anaplasiques.

#### **2-1-a- Dérivées des cellules vésiculaires :**

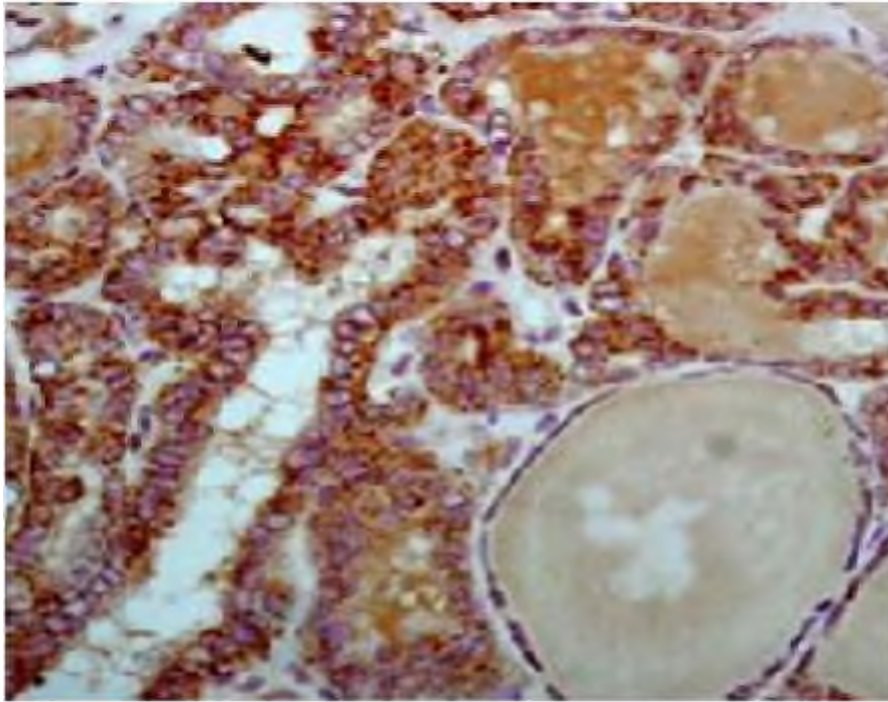
##### **2-1-a -1 Cancer Papillaire :**

Le cancer papillaire représente 70 % des cancers thyroïdiens, et il est donc le plus diagnostiqué. Les cellules tumorales ont des anomalies nucléaires caractéristiques, sur lesquelles repose le diagnostic.

Le tissu tumoral est généralement organisé en papilles (axe conjonctivo-vasculaire central, bordé d'une couche de cellules).

Le type papillaire est associé à une structure microscopique appelée psammome qui peut être calcifiée et apparaître comme une microcalcification à l'échographie. Une des caractéristiques du cancer thyroïdien papillaire est sa tendance à être multifocal (**Leux et Guenel, 2010 ; Leenhardt et al ,2004**).

Son évolution est généralement lente et loco-régionale : intra-thyroïdienne et lymphatique. Environ 65% des patients porteur d'un carcinome papillaire (>10mm) ont des métastases ganglionnaires cervicales lors du diagnostic. 2 à 10% ont des métastases à distance, le plus souvent : pulmonaires (**Leux et Guenel, 2010 ; Leenhardt et al ,2004**).

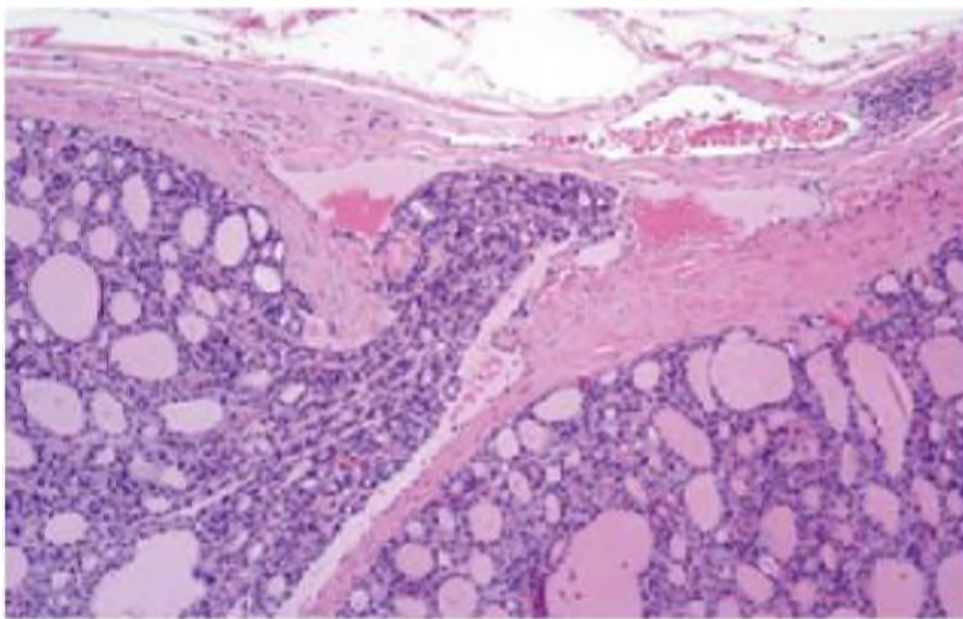


**Figure 9 :** Micrographie du cancer papillaire (G  $\times$ 200) (A-EL bdellah et Junaid, 2011) .

### **2-1-a -2 Cancer vésiculaire :**

Cancer vésiculaire représente 20 % des cancers thyroïdiens. Les anomalies nucléaires du cancer papillaire sont absentes, l'architecture est vésiculaire.

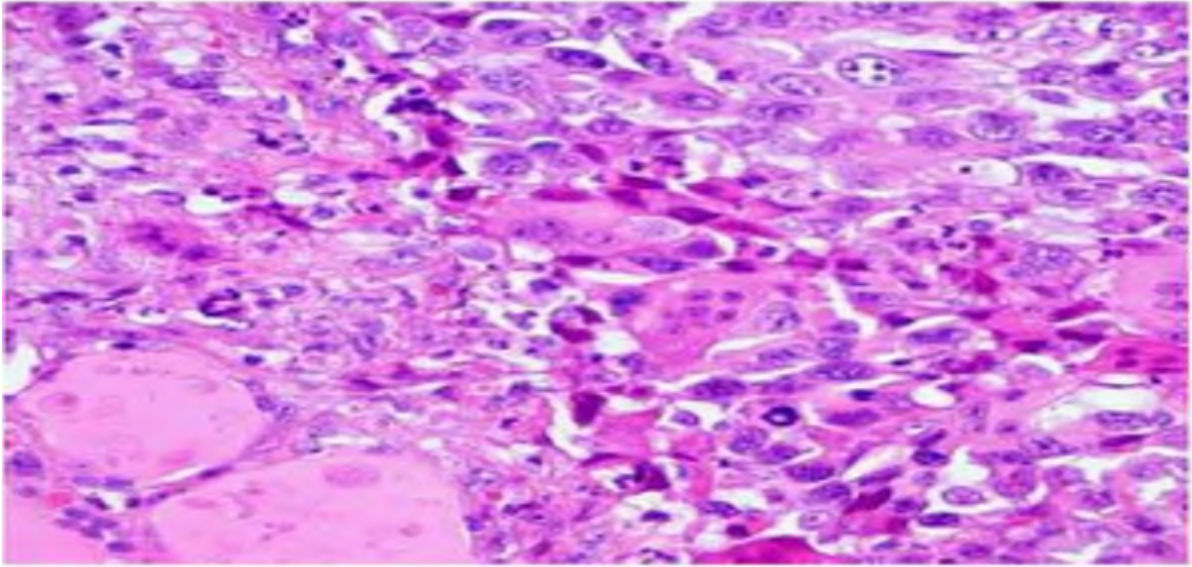
Le diagnostic différentiel avec l'adénome peut être difficile. La malignité est affirmée par le caractère invasif vis-à-vis de la capsule ou des vaisseaux thyroïdiens, ou par la présence de métastases. A l'opposé du cancer papillaire celles-ci se font fréquemment par voie hématogène (poumons, os, cerveau), plutôt que lymphatique.



**Figure 10 :** Micrographie du carcinome vésiculaire (HE G $\times$ 40) (Cooper et Durante, 2016)

### **2-1-a-3 Les Carcinomes Indifférenciés ou Anaplasiques:**

Ce sont des tumeurs rares (moins de 5 %). Certains considèrent ces tumeurs comme étant l'évolution naturelle des cancers différenciés. Il s'agit de tumeurs d'évolution particulièrement rapide, aussi bien locale que régionale, ganglionnaire ou métastatique.



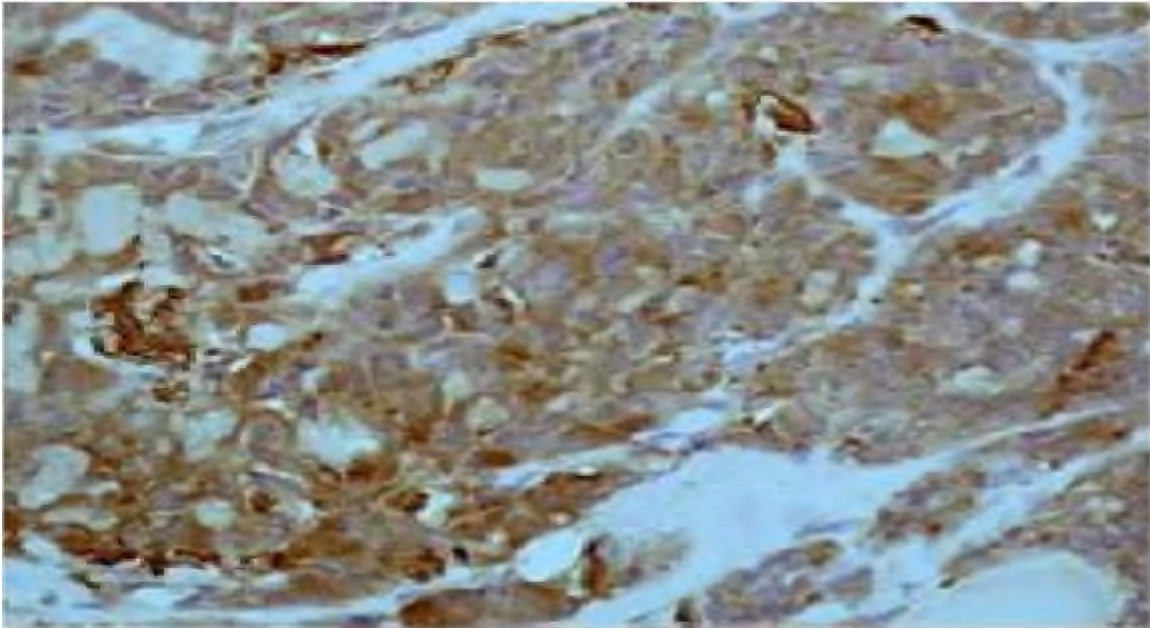
**Figure 11:** Micrographie du cancer anaplasique (HES au G  $\times 200$ )  
(EL-Abdellah et Junaid, 2011).

**2-1-b- Dérivées des cellules C :** représentées 5 à 10 % des cancers diagnostiqués.

#### **2-1-b -1 Les Cancers Médullaires:**

Il s'agit d'une entité qui correspond à une tumeur des cellules C ou para-folliculaires issues de la crête neurale. La fréquence est de l'ordre de 5 à 7 % mais les méthodes immunohistochimiques et le dosage des marqueurs tumoraux (ACE et Thyrocalcitonine) augmentent le nombre de cancers médullaires détectés. La plupart de ces tumeurs contiennent la substance amyloïde. Elles ne sont pas concernées par le métabolisme de l'iode. L'évolution se fait à la fois sur le plan loco-régional et métastatique à distance (BENSENANE et Bouteflika, 2008 ; Hou, Liu D et Xing ).





**Figure 12 :** Micrographie de cancer médullaire (G×200) (EL-Abdellah et Junaid, 2011).

## **2-2- Les tumeurs malignes non épithéliales :**

### **2-2-1 Lymphome :**

Ce type de cancer de la thyroïde représente de 2 à 4 % de tous les cancers de la thyroïde et moins de 2 % de tous les lymphomes qui se développent à l'extérieur des ganglions lymphatiques (extraganglionnaires).

Ils surviennent chez des sujets âgés (âge moyen 70 ans). Le lymphome peut se présenter comme une tuméfaction rapidement diffuse, sensible, évolutive, douloureuse, très hypoéchogène et hypervasculaire au sein d'un parenchyme thyroïdien remanié par une thyroïdite chronique marquée. Le diagnostic suggéré par la ponction cytologique doit être confirmé par un prélèvement biopsique qui permet l'étude de la population lymphoïde.

Le traitement dépend des critères histopronostiques du lymphome, de son degré d'extension, de l'état général du patient et fait appel à une chimiothérapie orale ou systémique, une irradiation cervicale. Certains cas de lymphome localisés ont pu être guéris par la chirurgie mais le traitement chirurgical n'est pas la règle (GREEN et MACK et PASIEKA JL, 2006).

### **2-2-2 Sarcome :**

Ce type de cancer de la thyroïde représente moins de 1 % de tous les cancers de la thyroïde.

Le sarcome de la thyroïde :

- a) se développe dans les tissus de soutien de la thyroïde
- b) a tendance à être agressif
- c) peut être traité par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie (**Société canadienne du cancer, 2016**).

### **2-2-3 Les Métastases Thyroïdiennes :**

Une récurrence survient chez environ un tiers des patients, et la plupart au cours des 10 années suivant le diagnostic. Le processus de métastase est la capacité qu'ont certaines cellules à se propager à partir de la thyroïde vers d'autres parties du corps, où elles peuvent former de nouvelles tumeurs. Elles sont aussi connues sous le nom de tumeurs secondaires.

Les sièges vers lesquels le cancer de la thyroïde se propage dépendent du type de cancer de la thyroïde.

En fait, jusqu'à 35 % des patients atteints d'un cancer thyroïdien bien différencié connaissent une récurrence dans les 40 ans qui suivent le traitement initial et uniquement deux tiers de ces récurrences ont lieu dans les 10 ans suivant le traitement.

La plupart des récurrences des cancers de la thyroïde ont lieu dans les premières années qui suivent le traitement initial du cancer. Comme pour le diagnostic initial du cancer thyroïdien bien différencié, le pronostic est amélioré si la récurrence est détectée tôt alors que la tumeur est petite et localisée (**Thyroïde Community, 2016**).

La réapparition de tumeurs cancéreuses peut se produire dans la région du cou – on parle alors de récurrences cervicales – ou dans des régions éloignées – on parle alors de métastases à distance.

- **Les récurrences cervicales**

Les récurrences cervicales se produisent surtout en cas de maladie initiale étendue avec tumeur thyroïdienne de volume important ou de métastases ganglionnaires multiples, ou encore si

l'intervention chirurgicale initiale n'a pas pu éliminer totalement les tissus thyroïdiens. Les récurrences cervicales siègent en général au niveau des ganglions du cou et sont mises en évidence par palpation ou par échographie. Le traitement repose sur l'iode 131, si celui-ci se fixe efficacement au niveau de la récurrence, et sur la chirurgie en cas de récurrence de grande dimension ou qui persiste après traitement par l'iode 131.

- **Les métastases à distance**

Les métastases à distance de cancer de la thyroïde siègent presque toujours au niveau des poumons ou des os. Les autres sites sont exceptionnels. En cas de fixation de l'iode 131 par ces métastases, le traitement consiste à administrer de fortes quantités d'iode 131 tous les 6 à 12 mois. Ce traitement est très efficace en cas de métastases de petites dimensions survenant chez les sujets âgés de moins de 45 ans et atteints de cancer bien différencié.

En cas de métastases osseuses, le traitement par l'iode 131 est associé à la chirurgie, lorsqu'elle est possible, et à la radiothérapie externe. La chimiothérapie cytotoxique est rarement indiquée. Notons qu'en cas de résistance au traitement par l'iode 131, d'autres techniques actuellement en développement peuvent être utilisées (thérapeutiques moléculaires ciblées). Ces nouvelles molécules sont administrées par voie orale et bloquent une anomalie spécifique à la cellule cancéreuse (**DURANTE et al ., 2006**).

Les facteurs favorisant la survenue des métastases sont l'âge supérieur à 45 ans, la taille ou l'extension tumorale locale et le caractère moins bien différencié de l'histologie tumorale.

Pour les cancers papillaires et médullaires qui essaient préférentiellement par voie lymphatique, une thyroïdectomie totale et la pratique d'un curage ganglionnaire diminuent le risque de reprise évolutive locale. En corollaire, la présence d'adénopathies au curage ganglionnaire inaugural augmente le risque de rechute locorégionale ou de non-guérison ultérieure. Pour les cancers vésiculaires moyennement ou peu différenciés, les métastases surviennent plus fréquemment en cas de rupture capsulaire tumorale franche et d'embolies vasculaires nombreux (**DURANTE et al ., 2006**).

#### IV- GENETIQUE ET EPIGENETIQUE DES TUMEURS THYROÏDIENS :

Les résultats des études de séquençage de l'ADN du cancer de la thyroïde ont révélé la base génétique de la plupart des cancers de la thyroïde. La plupart des cancers de la thyroïde présentent des mutations dans la voie de signalisation cellulaire MAPK (protéine kinase activée par les mitogènes). Cette voie transmet les signaux de croissance de la membrane plasmique au noyau et joue un rôle central dans la régulation de la prolifération cellulaire

##### 1- Les Anomalies Génétiques :

Quatre types de mutation représentent la grande majorité des mutations somatiques actuellement connues, ayant le plus grand impact pour le diagnostic et le pronostic des carcinomes folliculaires et papillaires de la thyroïde : il s'agit des mutations ponctuelles de BRAF et de RAS et des réarrangements de RET/PTC et de PAX8/PPAR $\gamma$ .

Les mutations ponctuelles de BRAFV600E, RAS et les réarrangements chromosomiques RET/PTC et PAX8/PPAR $\gamma$  représentent près de 70 % des anomalies connues dans le CT (**Pelizzo et al., 2014**).

Toutes ces mutations sont capables d'activer de façon constitutionnelle la voie de signalisation des MAPK régulant la prolifération et la différenciation cellulaire. Cette activation aberrante peut également être responsable de l'acquisition d'un statut réfractaire au traitement par iode radioactif en diminuant l'expression des gènes du symporteur Na<sup>+</sup> /Iode (NIS), de la thyroperoxydase (TPO), du récepteur de la TSH, ainsi que de la thyroglobuline (Tg) (**Romei et al., 2008**).

**Tableau 2** : les gènes impliqués dans les cancers thyroïdienne (**Leenhardt et al., 2004**).

	Gènes	Type d'anomalie	Fréquence
<b>Carcinome papillaire</b>	RET/PTC	Réarrangement	Adulte 20-30% Enfant 50-60%
	TRK	Réarrangement	10% (TRK/TPM3, TPR, TGF)
	RAS	Mutation ponctuelle	10-15% le plus souvent N-Ras codon 61
	BRAF	Mutation ponctuelle	36% des formes d'architecture papillaire
	CTNNB1	Mutation	-
	APC mutation	-	-
<b>Carcinome vésiculaire</b>	RAS (N-et H-RAS codon 61) par CGH : Autres anomalies constatées ; Chr 2, 3p, 6, 7q, 8,9, 10q ? 11, 17p, 22.	Mutations	20-50%
	Dérégulation p53, PTEN, bêta-caténine serait impliqué dans la dédiérenciation.	-	-
	PAX-8/PPARgamma	Réarrangement	25-50% et également dans certains adénomes
<b>Carcinome peu différencié</b>	N-et H-RAS codon 61	Mutation	50%
	CTNNB1	Mutation	0-30%

CTNNB1 : le gène codant pour la Beta -Caténine    CGH : hybridation génomique comparative

## **2- Les Voies de Signalisation dans le Cancer de la Thyroïde :**

### **2-1 1la voie de MAPK :**

La voie MAPK joue un rôle fondamental dans la régulation de la prolifération et de la survie des cellules et dans la tumorigenèse humaine (Figure 9). L'importance de cette voie a été bien établie dans la tumorigenèse thyroïdienne, en particulier pour la CPT (Xing, 2013).

La voie MAPK classique, qui est en général activée par le biais d'un récepteur membranaire, lui-même stimulé par mitogène qui, sans entrer dans la cellule, va transmettre le signal extracellulaire à l'intérieur de la cellule.

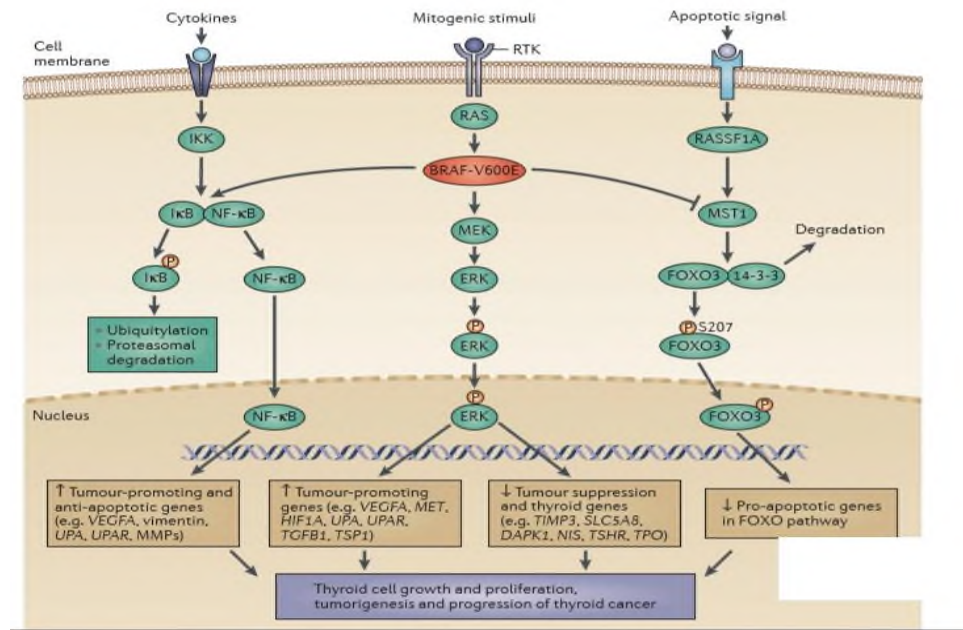
Les récepteurs membranaires a la particularité d'avoir une activité enzymatique de phosphorylation de résidus tyrosine, appelée « activité tyrosine-kinase » permettant l'activation du récepteur par autophosphorylation, et ainsi l'activation d'une cascade de phosphorylations de nombreuses protéines intracytoplasmiques RAS, la RAF (représentée par BRAF-V600E), la MEK et la ERK. L'ERK activée va pénétrer dans le noyau où elle régule à la hausse les gènes promoteurs de tumeurs et à la baisse les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de manipulation de l'iodure thyroïdien. Sur le côté gauche de la figure se trouve la voie du facteur nucléaire- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), dans laquelle des stimuli extracellulaires activent la voie en agissant sur les récepteurs de la membrane cellulaire, conduisant à l'activation de l'inhibiteur de la  $\kappa$ B (I $\kappa$ B) kinase (IKK), ce qui entraîne la phosphorylation de I $\kappa$ B. Le I $\kappa$ B phosphorylé se dissocie du NF- $\kappa$ B, qui est normalement lié au I $\kappa$ B dans un complexe et séquestré dans le cytoplasme. Le I $\kappa$ B phosphorylé subit une ubiquitylation et une dégradation protéasomique. La NF- $\kappa$ B libre pénètre ensuite dans le noyau pour favoriser l'expression des gènes promoteurs de tumeurs. Par un mécanisme indéfini et indépendant de la signalisation de la MEK, BRAF-V600E favorise la phosphorylation de I $\kappa$ B et la libération de NF- $\kappa$ B, activant ainsi la voie NF- $\kappa$ B. Sur le côté droit de la figure, on peut voir la voie RASSF1 , protéine kinase 1 (MST1) de mammifère de type STE20 , boîte à fourche O3 (FOXO3).

L'activation par des stimuli pro-apoptotiques extracellulaires par les récepteurs membranaires, le RASSF1A active la MST1. Le MST1 activé phosphoryle ensuite le FOXO3 sur Ser207.

Le FOXO3 phosphorylé qui en résulte se dissocie des protéines 14-3-3 dans le cytoplasme. Les protéines 14-3-3 subissent une dégradation protéasomique, et FOXO3 phosphorylé pénètre dans le noyau pour favoriser l'expression des gènes pro-apoptotiques dans la voie FOXO. BRAF-V600E interagit directement avec la MST1, il implique son inhibition et empêche son



activation par RASSF1A, supprimant ainsi la signalisation pro-apoptotique de la voie FOXO3. Par conséquent; le BRAF-V600E va impliquer un effet négatif sur les gènes pro-apoptotiques, qui sont normalement régulés à la hausse par la voie RASSF1A-MST1-FOXO3. Le triple couplage indépendant de BRAF-V600E avec les voies montrées ici représente un mécanisme unique et puissant de la tumorigénèse thyroïdienne induite par BRAF-V600E.

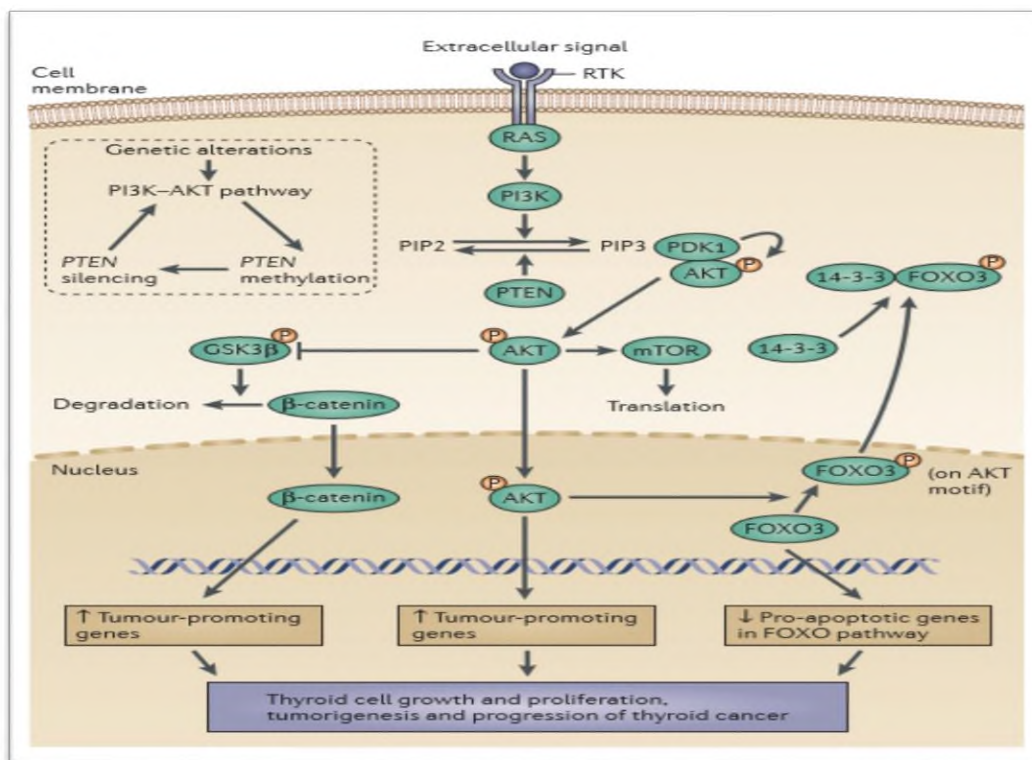


**Figure 13 :** Le MAPK et les voies de signalisations associées dans le cancer de la thyroïde (Xing, 2013).

## 2-2 La Voie PI3K-AKT :

Les signaux extracellulaires activent les récepteurs tyrosine kinases (RTK) dans la membrane cellulaire, ce qui entraîne l'activation du RAS et l'activation ultérieure de la PI3K. La PI3K activée catalyse la conversion du phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (PIP3). Le PIP3 active la protéine kinase 1 dépendante du 3-phosphoinositide (PDK1 ; également connue sous le nom de PDK1), qui s'associe donc à l'AKT et conduit à la phosphorylation (P) et à l'activation de l'AKT par la PDK1. L'AKT phosphorylée, qui est une forme activée de l'AKT, pénètre dans le noyau où elle induit l'expression des gènes promoteurs de tumeurs. Dans le cytoplasme, l'AKT phosphorylée active également d'autres molécules ou voies de signalisation, notamment la voie mTOR, qui joue un rôle important dans la tumorigénèse en favorisant la traduction. L'AKT peut également phosphoryler directement la glycogène synthase kinase 3β (GSK3β) et donc l'inactiver. GSK3β

inhibe normalement la  $\beta$ -caténine, l'effet de la phospho-AKT est donc de soulager la suppression de la  $\beta$ -caténine par GSK3 $\beta$ . Par conséquent, la  $\beta$ -caténine peut entrer dans le noyau où elle favorise l'expression des gènes promoteurs de tumeurs. Dans le noyau, l'AKT phosphorylée peut phosphoryler la boîte à fourche O3 (FOXO3) sur son motif spécifique à l'AKT. Cette FOXO3 phosphorylée est transférée du noyau au cytoplasme où elle se lie aux protéines 14-3-3 à séquestrer dans le cytoplasme, mettant ainsi fin aux activités pro-apoptotiques de la voie FOXO3. La flèche vers le bas pour FOXO activé dans le noyau dans la figure indique cet effet négatif de l'AKT sur les gènes pro-apoptotiques dans la voie FOXO, qui autrement seraient régulés à la hausse par la voie FOXO3. Ce couplage unique de l'AKT phosphorylée aux trois voies fournit une puissante force motrice pour la tumorigenèse thyroïdienne. Le principal mécanisme de régulation négative de la voie PI3K-AKT est le PTEN, une phosphatase qui convertit le PIP3 en PIP2, mettant ainsi fin à l'activation de la voie. L'encadré montre le mécanisme d'auto-amélioration de la signalisation PI3K-AKT, dans lequel l'activation de la voie par l'altération génétique provoque la méthylation et le silence de la PTEN, avec pour conséquence la perte de la terminaison de la signalisation, ce qui maintient la voie en pleine activation constitutive (Xing, 2013).

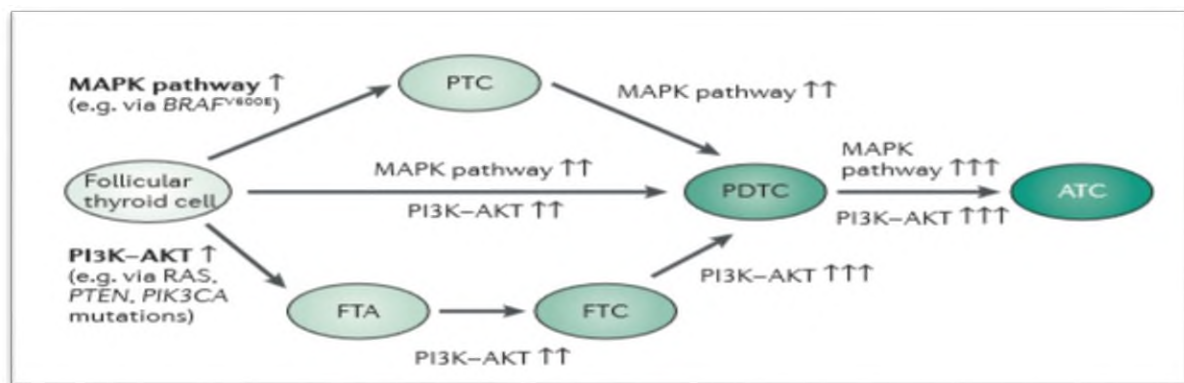


**Figure 14 :** Le PI3K-AKT et les voies de signalisation impliquée dans le cancer de la thyroïde

([www.nature.com/reviews/cancer](http://www.nature.com/reviews/cancer))

### 2-3 La Progression De La Tumorigenèse Thyroïdienne Pilotée Par Les Voies MAPK Et PI3K-AKT :

L'activation de la voie MAPK par des altérations génétiques, telles que la mutation BRAFV600E, entraîne principalement le développement d'un cancer papillaire de la thyroïde (CTP) à partir de cellules thyroïdiennes folliculaires. En revanche, l'activation de la voie PI3K-AKT par des altérations génétiques, telles que les mutations du RAS, de la PTEN et de la PIK3CA, entraîne principalement le développement d'un adénome folliculaire de la thyroïde (AFT) et d'un cancer folliculaire de la thyroïde (CFT) à partir des cellules folliculaires de la thyroïde. La conversion de l'adénome folliculaire de la thyroïde en cancer folliculaire de la thyroïde est en grande partie due à l'activation croissante de la voie PI3K-AKT. À mesure que les altérations génétiques s'accumulent et intensifient la signalisation de chacune des deux voies, le CTP et le CTF peuvent évoluer vers un cancer de la thyroïde mal différencié (CTPD). Lorsque les deux voies sont pleinement activées par l'accumulation d'altérations génétiques, la conversion du PDTC en cancer anaplasique de la thyroïde (CAT) est fortement facilitée. Il est également possible que le CTPD et l'CTA se développent tous deux de novo directement à partir des cellules thyroïdiennes folliculaires, et que l'ATC se développe à partir du CPT ou du CFT si des altérations génétiques appropriées surviennent. En outre, de nombreuses altérations moléculaires secondaires s'accumulent progressivement et entrent en synergie avec ces deux voies pour conduire la progression de la tumorigenèse thyroïdienne. Le nombre croissant de flèches verticales et l'intensité de la couleur des ovales symbolisent l'augmentation des altérations génétiques et la signalisation des deux voies à mesure que la tumorigenèse de la thyroïde progresse (**Association américaine pour la recherche sur le cancer 2007**)



**Figure 15** : Modèle de la progression de la tumorigenèse thyroïdienne pilotée par les voies MAPK et PI3K-AKT (**Xing, 2013**).

### **3-La Méthylation Des Gènes Aberrants :**

La méthylation des gènes aberrants est une caractéristique épigénétique du cancer humain, qui est également fréquente dans le cancer de la thyroïde (**Xing, 2007**), qui fait généralement taire un gène lorsqu'elle se produit dans les régions du promoteur.

.La mutation BRAFV600E s'est avérée associée à l'hyperméthylation de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs, notamment l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéases 3 (TIMP3), le SLC5A8, la protéine kinase 1 associée à la mort (DAPK1) et le récepteur de l'acide rétinoïque- $\beta$  (RAR $\beta$ ) (**Hu et al., 2006**).

Une récente étude par analyse de la méthylation d'ADN sur puce des gènes dans tout le génome, induite par la signalisation BRAF-V600E dans les cellules PTC. Il est intéressant de noter que cette étude a également révélé une large gamme des gènes dans tout le génome qui, entraînés par BRAF-V600E, sont devenus hypométhylés et donc surexprimés.

Ces gènes hyperméthylés ou hypométhylés ont des fonctions métaboliques et cellulaires très importantes. Ainsi, les altérations de la méthylation des gènes couplés au BRAF-V600E et probablement à d'autres oncoprotéines représentent un mécanisme épigénétique important dans la tumorigenèse thyroïdienne.

La méthylation du promoteur de la PTEN est également courante dans le FTC et l'ATC (**Hou, Liu et Xing, 2011 ; Hou, Ji et Xing 2008**), ce qui est cohérent avec la perte d'expression de la PTEN que l'on trouve dans un sous-ensemble de ces cancers de la thyroïde (**Schagdarsurenjin et al., 2006 ; Alvarez-Nuñez F et al., 2006**). La méthylation de la PTEN est associée à des altérations génétiques de la voie PI3K-AKT dans les tumeurs thyroïdiennes, y compris des mutations de diverses isoformes du RAS, la mutation et l'amplification de la PIK3CA et des mutations de la PTEN. Ceci est conforme à un modèle dans lequel l'activation aberrante de la voie PI3K-AKT, induite par l'activation des altérations génétiques, provoque une méthylation aberrante et donc une mise en sourdine de PTEN, qui à son tour conduit à l'échec de la terminaison de la signalisation PI3K – AKT et crée un auto-boucle d'amplification (**Bruni, et al 2000**).

Malgré l'identification de ces altérations génétiques courantes dans les cancers de la thyroïde, il est important de noter qu'environ 30 à 35 % des CTP ne présentent pas d'altérations génétiques

connues, et qu'il est donc nécessaire de poursuivre les recherches pour identifier les antécédents génétiques sous-jacents.

#### **4-Les miARN :**

Les micro ARN (miARN ou miR) sont de courts ARN régulateurs monocaténaux courts (16 à 24 nucléotides) non codants qui fonctionnent après la transcription pour supprimer l'expression génique en s'appariant avec des ARNm cibles dont ils sont partiellement complémentaires. Cette hybridation réprime la traduction de la protéine correspondante ou clive l'ARNm cible au milieu du site de fixation du microARN (**Bartel, 2004**)

Récemment, les miARN ont occupé le devant de la scène en oncologie moléculaire en raison de leur participation au développement et à la progression des néoplasmes humains, y compris les tumeurs thyroïdiennes.

Des études récentes sur la dérégulation des miARN ont démontré une augmentation de l'expression aberrante de miARN (en particulier, miR-222, miR-221 et miR-146b) dans les CTF par rapport à celle des tissus thyroïdiens normaux (**He et al.,2005; Chou et al.,2010**).

Une étude sur l'expression et le rôle clinicopathologique de miR146a dans le carcinome folliculaire thyroïdien indiquent que la régulation à la baisse de miR146a, inversement corrélée avec les caractéristiques clinicopathologiques des CTF au moment du diagnostic et suggèrent une possible implication de miR146a dans le développement de CTF. La surexpression d'IRAK1 (IL-1 receptor-associated kinase : le gène cible de miR146) dans CTF peut être liée au développement / progression de la tumeur (**Pignattim et al.,2019**).

## **IV-LES FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS THYROÏDIENS**

La cause exacte du cancer de la glande thyroïde n'est pas connue. Par contre, il existe certains facteurs de risque (**Sohie, 2007**).

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 (**Cancer info, 2013**).

### **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 (**Schlumberger, 2006**).

### **2- La Carence En Iode :**

L'iode est un micronutriment essentiel à la fonction thyroïdienne, il est indispensable à la fabrication des hormones thyroïdiennes (**Strobel, 2007**).

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 (**Rogel et al., 2010**).

### **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 atteints de cancer de la thyroïde ont un apparenté atteint lui-même d'un cancer de la thyroïde (**Schlumberger, 2010**). De plus, les facteurs de risque ne sont pas les mêmes suivant le type histologique.

Par exemple l'apport alimentaire en iode ne modifie pas le risque global de cancer de la thyroïde. (**Strobel, 2007**).les cancers folliculaires sont plus fréquents dans les régions de carence d'iodée avec goitres endémiques (**Schlumberger, 2007**). l'incidence des cancers papillaires est élevée lors de surconsommation d'iode (eau, aliments)( **Schweitzer , cabarrat , guimbaud et Moyale , 2003**).



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

#### **4-Autres facteurs de risque :**

D'autres facteurs en été évoqués comme causes possibles du cancer de la thyroïde tels que le goitre, les pathologies thyroïdiennes bénignes, les facteurs hormonaux et de reproduction ainsi que les polluants.

**4-1 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.

**4-2 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.

**4-3 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.

**4-4 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.

De nombreux polluants présents dans l'environnement sont soupçonnés de jouer un rôle essentiel dans l'apparition de tumeurs thyroïdiennes. Certains composés chimiques pourraient également affecter la tumorigenèse thyroïdienne (**Laanhardt et Gros Claude, 2014**).

D'autres facteurs pourraient être impliqués dans le développement des cancers de la thyroïde. Il est d'ores et déjà établi que 25 % des cancers médullaires de la thyroïde sont d'origine héréditaire. Plusieurs mutations génétiques ont été identifiées : celles des gènes RET, PTEN ou TSHR augmentent le risque de cancer de la thyroïde. Ces mutations peuvent être transmises de façon héréditaire et augmenter le risque de développer la maladie au sein d'une même famille. En pratique, les mutations de RET sont recherchées systématiquement lorsqu'un cancer médullaire de la thyroïde est diagnostiqué. Si le patient est porteur de la mutation, une

surveillance et/ou une prise en charge spécifique seront proposées au patient ainsi qu'à ses parents et enfants directs.

## **VII- DIAGNOSTIC DU CANCER THYROÏDIEN**

### **1-Diagnostic :**

Il existe de nombreux examens très précis pour dépister et diagnostiquer les maladies de la thyroïde : observation clinique, palpation du cou, dosages des hormones thyroïdiennes, cytoponction, techniques d'imagerie médicale (**Centre Paule Strauss, 2012**).

#### **1-1 Examen clinique : palpation du cou**

C'est le premier examen, le plus simple, le plus direct. Le médecin va pouvoir, en appliquant les doigts de ses deux mains sur la base de votre cou, apprécier les caractéristiques de la thyroïde et déceler un goitre ou la présence de nodule.

#### **1-2 Examen paraclinique :**

L'exploration biologique de la fonction thyroïdienne intervient en complément de l'examen clinique. Elle confirme et quantifie les situations d'euthyroïdie, d'hyper ou d'hypothyroïdie. Elle contribue à l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto-immune, iatrogène, génétique de l'affection.

Enfin elle intervient dans la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale.

Des outils performants, qui contribuent à ces objectifs, sont actuellement à la disposition de tous les praticiens. Il est de leur responsabilité de bien les utiliser, en connaissant les limites de leurs indications.

#### **1-2-1 Les hormones et leurs dosages :**

Les dosages actuels possèdent de très bonnes sensibilités et spécificités, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux et à l'amélioration des signes de détection. Les traditionnels dosages compétitifs radioactifs sont remplacés par des dosages immunométriques automatisés, utilisant des traceurs enzymatiques ou luminescents.



De préférence, les dosages sont réalisés sur sérum. Les hormones thyroïdiennes présentent une bonne stabilité. Il est possible de garder les sérums prélevés quelques jours à 4°C et quelques mois à -20°C, et ainsi de réaliser des explorations complémentaires de deuxième intention.

Le dosage des hormones thyroïdiennes contenues dans le sang permet de déterminer le fonctionnement de la glande de thyroïde qui peut être normal (euthyroïdie), augmenté (hyperthyroïdie) ou au contraire diminué (hypothyroïdie).

En pratique, la prise de sang ne nécessite pas d'être à jeun. Le résultat des dosages est obtenu dans la journée

### **1-2-2 L'échographie :**

Cet examen permet de mesurer de façon précise les dimensions de la thyroïde et de définir sa structure. Il détermine s'il existe ou non des nodules, et s'ils sont solides ou liquides (kystes). Ses performances permettent de détecter des lésions très petites, dès 2 à 3 mm.

L'échographie permet d'étudier également les régions autour de la thyroïde, notamment de préciser l'existence d'éventuels ganglions.

En pratique, l'examen est indolore et de courte durée. Après application d'un gel sur la base du cou, une sonde à ultrasons est appliquée sur la partie à explorer. Les échos sont enregistrés et recueillis sur un écran puis photographiés.

### **1-2-3 La cytoponction :**

Elle est effectuée pour compléter l'exploration de certains nodules ou pour vider des kystes. L'analyse au microscope des cellules prélevées permet de distinguer les nodules banals de ceux nécessitant impérativement un traitement chirurgical.

En pratique, cet examen est peu invasif avec peu de complications et bon marché. Il ne nécessite aucune préparation particulière sauf en cas de prise d'un traitement pour fluidifier le sang qu'il faudra interrompre quelques jours auparavant. Elle présente bonne fiabilité pour les cancers papillaires, médullaires et anaplasiques.

Une petite quantité de liquide qui contient des cellules est prélevée à travers la peau au moyen d'une aiguille très fine. Afin d'optimiser la qualité d'examen, trois à quatre ponctions différentes sont effectuées dans le nodule. La plupart du temps l'échographie est utilisée pour se repérer, il s'agit d'une ponction écho-guidée.

## **1-2-4 La scintigraphie**

Cet examen correspond à une image fonctionnelle de la thyroïde. Il montre si certaines zones de la glande fonctionnent plus que d'autres. Il est effectué essentiellement en cas d'hyperthyroïdie, notamment s'il y a un goitre ou des nodules.

En pratique, cet examen est indolore. Une très faible quantité de produit radioactif (technétium 99m) est administrée par voie veineuse au patient qui s'élimine rapidement de l'organisme (environ 48h).

La substance injectée n'est pas dangereuse et n'entraîne pas d'allergie. Le rayonnement reçu est comparable à celui d'une radiographie des poumons. Aucun malaise ni somnolence n'est ressenti. Des précautions doivent être prises en cas de grossesse ou allaitement.

Après un délai d'environ 30 min, un cliché de la thyroïde est réalisé au moyen d'un appareil appelé gamma-caméra.

## **2- Traitement :**

### **2-1 La chirurgie**

La chirurgie est le principal traitement proposé dans le cancer de la thyroïde, quelle que soit sa nature (papillaire, folliculaire, médullaire). Il a pour objectif de retirer le tissu tumoral et de réduire le risque de rechute (**Philippe Caron, 2018**).

#### **➤ en pratique :**

Même si le nodule ne concerne qu'un lobe, la thyroïde est généralement retirée entièrement ; on parle de thyroïdectomie totale. Cet acte préventif élimine le risque de développer ultérieurement un cancer dans l'autre lobe et optimise la surveillance des patients.

En pratique, l'intervention se déroule sous anesthésie générale. Le chirurgien incise le cou, en regard de la thyroïde, idéalement dans un pli du cou pour réduire les conséquences esthétiques ultérieures de l'opération. La taille de l'incision est fonction de la nature de l'ablation (un ou deux lobes) et de la nécessité ou non de retirer dans le même temps les ganglions. L'opération dure environ deux heures.

#### **➤ les conséquences :**

Deux principales conséquences découlent de la thyroïdectomie :

- Des conséquences esthétiques. La cicatrice prend l'aspect d'une fine ligne horizontale de quelques centimètres, parfois plus large lorsque les ganglions latéraux ont aussi été retirés ;
- Des conséquences fonctionnelles. La thyroïde ayant été retirée, les patients présentent ensuite une hypothyroïdie, c'est-à-dire d'une insuffisance en hormones thyroïdiennes. Cette pathologie impose un traitement à vie, par administration d'une hormone de substitution, la L-thyroxine ou lévothyroxine .

## **2-2 La Radiothérapie par iode131 (irathérapie) :**

Ce traitement est utilisé après la chirurgie chez les patients ayant un cancer au stade métastatique ou ayant un fort risque de rechute.

L'iode 131 (<sup>131</sup>I) est un iode faiblement radioactif. Son administration permet de compléter le traitement chirurgical des cancers thyroïdiens. L'iode 131 agit en détruisant les cellules thyroïdiennes qui auraient échappé à l'opération ; il élimine aussi les éventuelles cellules cancéreuses qui se seraient échappées de la tumeur pour se disséminer dans l'organisme.

Le mécanisme d'action de l'iode 131 est simple : les cellules thyroïdiennes Normales et les cellules tumorales captent rapidement l'iode. Elles intègrent immédiatement l'iode radioactif administré aux patients. L'iode 131 agit alors comme une radiothérapie interne : ses rayonnements détruisent les cellules dans lesquelles il se trouve. On l'appelle aussi irathérapie.

### ➤ les effets secondaires :

Les effets secondaires liés à l'administration d'iode radioactif sont peu nombreux car leur rayonnement est limité à quelques millimètres. Ils affectent donc peu les cellules autres que celles utilisant l'iode. Cependant, la perte du goût et de l'odorat peut survenir de façon transitoire. Les glandes salivaires peuvent aussi rester gonflées durant quelques semaines. Pour limiter ces risques, il est conseillé de boire du jus de citron, beaucoup d'eau et de mâcher des chewing-gums pendant toute la durée du traitement.

## **2-3- La Radiothérapie :**

La radiothérapie consiste à soumettre la tumeur à des rayons énergétiques puissants qui tuent les cellules anormales. Elle est rarement nécessaire dans les cancers de la thyroïde. Seuls les

patients qui ne peuvent pas être traités par iode 131 ou ceux chez qui l'irathérapie n'a pas été totalement efficace sont traités par radiothérapie. Les rayonnements sont dirigés sur la région de la thyroïde et la zone comprise entre les deux poumons (le médiastin).

➤ les effets secondaires :

Il est fréquent de ressentir de la fatigue au cours du traitement.

La radiothérapie peut aussi affecter la peau en regard de la zone irradiée.

Les muqueuses de la gorge peuvent aussi être affectées et entraîner des douleurs lors des déglutitions et une modification de la voix. Tous ces effets se dissiperont progressivement après la fin de la radiothérapie.

#### **2-4 L'Hormonothérapie :**

• La thyroïde ayant été retirée, il est nécessaire d'apporter à l'organisme un traitement substitutif pour pallier au déficit d'hormones thyroïdiennes : la lévothyroxine doit être prise quotidiennement, à vie.

Il est important de savoir que les besoins en hormones thyroïdiennes varient en fonction de certains paramètres : poids, âge du patient, traitements médicamenteux... Il est donc possible de voir apparaître des symptômes liés à un surdosage ou un sous-dosage en hormones thyroïdiennes au cours de la vie.

➤ les effets secondaires :

Un traitement hormonal substitutif n'entraîne pas d'effet secondaire puisqu'il remplace le taux dont l'organisme a normalement besoin. Cependant, des manifestations indiquant une hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie peuvent apparaître si la posologie est trop élevée ou insuffisante.

## Conclusion

Le cancer de la thyroïde est le plus souvent un cancer à croissance lente avec un pronostic favorable. Sa prise en charge pluridisciplinaire fait l'objet de recommandations régulièrement mises à jour. Le cancer thyroïdien est une maladie des cellules de la thyroïde. Il est rare, représente 1% de l'ensemble des cancers. Les carcinomes thyroïdiens épithéliaux de souche folliculaire représentent la très grande majorité des tumeurs thyroïdiennes. Les cancers médullaires développés à partir des cellules C représentent environ 5 à 8% des tumeurs thyroïdiennes.

Cette étude avait pour but de tracer un profil épidémiologique et génétique des cancers thyroïdiens dans la région de Sidi Bel Abbes par voie de la biologie moléculaire. Cette partie n'a pas été réalisée à la suite de la fermeture de la structure de santé au niveau de la faculté de médecine qui a bloqué la récolte des échantillons à la suite de la pandémie.

Les progrès dans la compréhension de la génétique moléculaire du cancer de la thyroïde vont probablement s'accélérer dans un proche avenir en raison de la disponibilité croissante des technologies de séquençage. Ces connaissances devraient conduire à la découverte de nouvelles mutations et d'autres événements génétiques et épigénétiques dans le cancer de la thyroïde.

Quatre types de mutation représentent la grande majorité des mutations somatiques actuellement connues, ayant le plus grand impact pour le diagnostic et le pronostic des carcinomes folliculaires et papillaires de la thyroïde : il s'agit des mutations ponctuelles de BRAF et de RAS et des réarrangements de RET/PTC et de PAX8/PPAR $\gamma$ , sont capables d'activer de façon constitutionnelle la voie de signalisation des MAPK régulant la prolifération et la différenciation cellulaire.

## Références bibliographiques

**Abdumughni YA, Al-Hureibi MA, Al-Hureibi KA, Ghafoor MA, Al-Wadan AH, Al-Hureibi YA.**,Thyroid Cancer in Yemen. Saudi Med J 2004, 25:55-9.

**36 ALFRED KY, Chung YL, Karen Siu LL.**Pathology and molecularbiology of malignant thyroid tumours . 2004.

**ALGERIE PRESSE SERVICE.** Lutte contre le cancer: une commission des affections de la thyroïde.. Publié Le : Samedi, 10 Février 2018. Disponible sur (<http://www.aps.dz/sante-science-technologie/69623-programme-national-de-lutte-contre-le-cancer-une-commission-des-affections-de-la-thyroïde> )

**Alvarez-Nuñez F, Bussaglia E, Mauricio D, Ybarra J, Vilar M, Lerma, Leiva E, Matias-Guiu X.** PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas. Thyroid 16, 17–23 (2006).

**Bartel D P.** MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004, 116, 281–297.

**Bendouida A.F · Moulessehoul S · Harir N · Rih A · M Diaf M · Belhandouze L.,**  
**Epidemiology, diagnosis and treatment of thyroid cancer in Western Algeria (Sidi bel Abbes region),** in **Journal africain du cancer.2015**

**BENSENANE N, Bouteflika M.** L'Apport de l'échographie dans le diagnostic précoce du nodule thyroïdien malin. UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD . FACULTE DE MEDECINE TLEMEN. Mars 2008 .

**Benmohammed K.** 15ÈME Congrès Maghrébin d'Endocrinologie – Diabétologie, COMMENT INTÉGRER LES RECOMMANDATIONS DE L'ATA 2016 DU CANCER DIFFÉRENCIÉ LA THYROÏDE DANS NOTRE PRATIQUE QUOTIDIENNE, constantine, 2017, 83p.

**Ben Raïs Aouad N, Ghfir I, Missoum F, Rahali J, Guerrouj H, Ksyar R S. Fellah, A. Bssis, I. Ech-Cherraq.,**Aspects épidémiologiques du cancer différencié de la thyroïde (médullaire exclu) au Maroc. MED NUCL. 2012; 32(11):580-4.

**Bernard .G, Michel .Z, Guy, S José. L .** Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde. Edition 2006;n41.J. Encycl Med ChirEndoc, 2005.2:10-009-A-1 12.

**Buffet C .**Anomalies moléculaires de la voie MAPK et cancer papillaire de la thyroïde: étude de deux phosphatases spécifiques de ERK, DUSP5 et DUSP6. Thèse de doctorat. Université René Descartes Paris (2014) V. Format PDF. Disponible sur <<https://core.ac.uk/download/pdf/52193033.pdf>> (Consulté le 20/06/2020).

**Bruni P, Boccia A, Baldassarre G, Trapasso F, Santoro N, Chiappetta G, Fusco A , Viglietto G.** PTEN expression is reduced in a subset of sporadic thyroid carcinomas: evidence that PTEN growth suppressing activity in thyroid cancer cells mediated by p27kip1. Oncogene 19, 3146–3155 (2000).

**Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux E, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M.** Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma : benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 ; 91 (8) : 2892-9.

**Cardot-Bauters C .** Thyroïdites . Les maladies de la thyroïde, chapitre 10, Elsevier Masson SAS, 2010, P 85-88.

**Chapuis Y.** Anatomie du corps thyroïde. *Encycl Méd Chir Endocrinol-Nutrition* 1997 ; 10,002-A-10 : 6p.

**Centre Paule Strauss.** Les examens diagnostiques, l'exploration thyroïdienne. [smedecinenucleaire@strasburg.unicancer.fr](mailto:smedecinenucleaire@strasburg.unicancer.fr), 2012. 1-12.

**Chou, C K. Chen, R.F.; Chou, F.F.; Chang, H.W.; Chen, Y.J.; Lee, Y.F.; Yang, K.D.; Cheng, J.T.; Huang, C.C.; Liu, R.T.** miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high risk features including extrathyroidal invasion and the BRAFV600E mutation. *Thyroid* 2010, 20, 489–494.

**Chevallier JM, Bonfils P.** Anatomie ORL. Flammarion. Paris :1998, p398. 5.

**Cooper D , Durante C,** *Thyroid Cancer :A Case-Based Approach.* edition Cosimo : paris .2016 p :189 .

**El-Abdallah A , Junaid T.** Overexpression of wild-type c-RET and zero prevalence of RET/PTC rearrangements are associated with papillary thyroid cancer (PTC) in Kuwait., national library of medicine.2011.

**Elsevier Masson.** Structure et physiologie thyroïdienne. 2011 SAS 10-002-B10.

**Finlayson A, Barnes I, Sayeed S, McIver B, Beral V, Ali R.** Incidence of thyroid cancer in England by ethnic group, 2001–2007. *British Journal of Cancer* (2014) 110, 1322–1327 .

**GUIDOUM M,** Biodiversité génétique, cancer de la thyroïde et environnement. UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA Faculté des sciences Département de Biologie. Juin 2015.

**Graepi-Dulac J . et Orgiazzi J.** Thyroïdites. EMC Endocrinologie-nutrition (Elsevier Masson SAS),10-008-A-40, 2015, 1-13

**GREEN LD, MACK L, PASIEKA JL.** Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma : a review of these rare thyroid malignancies. *J Surg Oncol.*2006 ; 94 (8) : 725-36.) .

**He H.; Jazdzewski, K.; Li, W.; Liyanarachchi, S.; Nagy, R.; Volinia, S.; Calin, G.A.; Liu, C.G.; Franssila, K.; Suster, S.** The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 19075–19080.

**Hou P, Liu D, Xing M.** Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer. *Cell Cycle* 6, 377–379 (2007).

**Hou P, Ji M et Xing M.** Association of PTEN genemethylationwithgeneticalterations in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signalingpathway in thyroidtumors. *Cancer* 113, 2440–2447 (2008).

**Hou P, Liu, D, Xing M.** Genome-widealterations in genemethylation by the BRAF V600E mutation in papillarythyroid cancer cells. *Endocr. Relat. Cancer* 18, 687–697 (2011).

**Hu S, Liu D, . Tufano R P, . Carson K A, Rosenbaum E, Cohen Y, . Holt E H, Kiseljak-Vassiliades K., Rhoden K J, Tolaney S, Condouris S, Xing M .** Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillarythyroid cancer. *Int. J. Cancer.* 119, 2322–2329 (2006).

**Kilfoy B A, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL, Rothman N, Zhang Y. .** International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control CCC* 2009;20:525- 31.

**Laurence L.** Cancer de la thyroïde. Service d'Endocrinologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Paris, 2014, 28p.

**Leenhardt L., Gros Claude P.** Epidémiologie des cancers thyroïdiens dans le monde, Elsevier Masson SAS France,2011.

**Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, NiccoliSire P, Nocaudie M, Orgiazzi J, Schlumberger M, Wémeau J L, Chérie-ChallineL, De Vathaire F.,** Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J EndocrinolEur Fed Endocr Soc* 2004;150:133-9.

**Leclère L, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger J.L, WémeauJ. L.** Histologie de la thyroïde. Elsevier. Paris: 2001,617p.

**Leux C, Guenel M.** Risk factors of thyroid tumors: Role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants, *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique* (2010) 358–359.

**Lira RB, Chulam TC, Kowalski LP.** Evolution in the profile of thyroid cancer cases treated in an oncologyreference service : whatchanged in the last 20 years .*Rev.Col.Bras.Cir*2014; 41(5) 320-324 .

**Memon A, Varghese A, Suresh A .**Benign thyroiddisease and dietary factors in thyroid cancer: a case-control study in Kuwait. *Br J Cancer* 2002, 86:1745-50.

**Ministère de la santé et de la population. Registre des tumeurs d'Alger.2006, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Registre des tumeurs d'Alger. 2012**

**Nikiforova, M.N. and. Nikiforov Y.E,** Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008. 8(1): p. 83-95.

**Pelizzo MR, Dobrinja C, Casal Ide E, Zane M, Lora O, Toniato A, Mian C, Barollo S, Izuzuiza M, Guerrini J.** The role of BRAF(V600E) mutation as poor prognostic factor for



the outcome of patients with intrathyroid papillary thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother.* 2014;68:413–417

**Perlemuter k.** *Endocrinologie. Abrégés, (ed. 5ème).* Paris : Masson,2003.

**Philippe Caron** , *Les cancers de la thyroïde, (CHU), Toulouse 2018, p19-26.*

**Pignattim E; Vighi E; Magnani; Kara E; Roncati L; Maiorana A; Santi D ; Madeo B; Cioni K; Carani C ; Rochira V; Simoni M ; Brigante G .** Expression and clinicopathological role of miR146a in thyroid follicular carcinoma. *Endocrine* 2019, 64, 575–583.

**Romei C, Ciampi R, Faviana P, Agate L, Molinaro E, Bottici V, Lora O.** BRAFV600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:511-20.

**Rogel A., Colonna M., Uhry Z., Lacour B., Schwartz C., Pascal L.** Evolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine- Bilan sur 25ans. *Saint-Maurice : institut de Veille sanitaires, 2010, 58p.*

**Ryndak-Swiercz A.** Ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. *Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson SAS, Chapitre 1, 2010, p 3-5.*

**Schagdarsurenin, U., Gimm, O., Dralle, H., Hoang-Vu, C. & Dammann, R. CpGisland** .methylation of tumor-related promoter occurs preferentially in undifferentiated carcinoma. *Thyroid* 16, 633–642 (2006).

**Schlumberger M .** Service de médecine nucléaire et de Cancérologie endocrinienne, Institut Gustave Roussy, Villejuif, février 2006, 22p.

**Strobel M.** Carence en iode-Iodure deficiency disorders (IDD), 2007, 17p

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

**Schlumberger M.** Cancers papillaires et vésiculaires de la thyroïde. *Traité d'Endocrinologie, chapitre 25, Flammarion Médecine-Science, 2007. P 176-181.*

**Schweitzer N.D., Cabarrat E., Guimbaud R., Moyale.** *Cancérologie Clinique, chap4: Cancer de la thyroïde, 2e Ed, MASSON Editeur 120, 2003, Boulevard Saint-Germain 75280 Paris, Belgique, 45-50.*

**SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014.** Bethesda: National Cancer Institute; 2017.

**Sohie G.M, .** *Troubles Thyroïdiens, 1-3.ed cosmo 2007 ,.paris p 206 .*

**Société canadienne du cancer** , *Tumeurs malignes de la glande thyroïde 2016 .*

**Thyroid Community, Société Genzyme 2003-2016.**

**Touati M, Aljalil A , Darouassi Y , Chihani M, Lahkim M, Fihri J, Bouaity1, Ammar B.**, Les carcinomes de la thyroïde: profils épidémiologique, clinique et thérapeutique, à propos de 102 cas., Pan African Medical Journal. 2015 ., disponible sur This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/21/59/full/>  
**Vlaeminck-Guillem .V** . Structure et physiologie thyroïdienne. Encyclopédie médicochirurgicale 10-002-B-10. 2003 Elsevier SAS.

**Wémeau, J L.** chapitre Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde . Les maladies de la thyroïde-édition Elsevier Masson 2010 .

**Wémeau J-L**, Métabolisme et nutrition , édition Elsevier Masson 2008.

**Xing M.** Gene methylation in thyroidtumorigenesis. Endocrinology 148, 948–953 (2007).

**Xing M** , Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer . NATURE REVIEWS cancers :63-74 (2013).

**Cancer.gov/faststats**

**Cancer info.fr**

**International Regency for Research on Cancer. World Health Organization. Globacon 2012.**

**Institut Nationale de la Santé publique , 2010. Plan national Cancer 2015-2019 , Octobre 2014.**

**Office For National Statistics UK Census.** Office For National Statistics (2011) Cancer StatisticsRegistratons, England, UK

**[www.nature.com/reviews/cancer](http://www.nature.com/reviews/cancer)**