



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie
Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master dans le domaine
SNV

Filière : Sciences Biologiques
Option : Biologie et Physiologie de la

Reproduction

Thème :

Étude rétrospective et prospective sur la préservation de la fertilité après traitement du cancer de la thyroïde par la radiothérapie chez des patientes suivis au niveau du centre « pierre et marie curie » CPMC d'Alger.

Présenté par :

* KERBOUCI Hayet

* SAIB Fahima

Date de soutenance prévu : 12/09/2022

Devant le jury :

Dr. AFRIT S.	Maître de conférences A	U.S.D. Blida 1	Président
Dr. ZATRA Y.	Maître de conférences B	U.S.D. Blida 1	Examinatrice
Dr.SAYAD M	Maître de conférences B	U.S.D. Blida 1	Promotrice
Dr.HASSEBELIAOUI F	Maître Assistante	CPMC d'Alger	Co- Promotrice

Promotion 2021/2022

REMECIEMENTS

الحمد لله

Toujours et à jamais qui nous a donné la capacité et le courage de mener à bien ce mémoire louange à dieu

*Nous remercions **Mme. AFRIT S** « maitre de conférence A, faculté science de la nature et de la vie, a université Saad dahleb Blida 01 », vous nous un grand bonheur en accepte la présidence de notre jury de soutenance.*

*Nous remercions **Mme. ZATRA Y** « maitre de conférence B, faculté science de la nature et de la vie, a université Saad dahleb Blida 01 », qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail.*

*Nous remercions plus particulièrement notre Promotrice **Mme. SAYAD M.** « maitre de conférence B, faculté science de la nature et de la vie, a université Saad Dahleb Blida 01 » Merci pour votre indéfectible disponibilité, sa grande gentillesse, pour l'intérêt qu'elle m'a porté et pour son implication exemplaire Merci pour vos conseils éclairés.*

*Nous remerciant vivement notre Co-encadreur, **Dr. HASSBELLAOUI F** « maitre de conférence A, CPMC ALGER » d'avoir encadré ce travail ; Merci pour votre rigueur scientifique, Merci pour votre judicieux conseils et sa gentillesse*

*Nous remercions également **ABDELLHUSSIN A** « maitre de conférence B, faculté science de la nature et de la vie, a université Saad dahleb Blida 01 » pour son aide.*

*Un grand merci à l'équipe du service anapath CHU Blida et tout particulièrement à **Pr Mme. MOULAI et Dr. MOSSAOUI** pour nous avoir fait bénéficier de votre aide.*

*En fin, nous ne pouvons achever ce mémoire sans exprimer notre gratitude à tous **les professeurs de faculté S.N.V. Université de BLIDA I** pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.*

DEDICACE

Par la seule grâce de Dieu, je pu terminer ce travail

dédie ce modeste travaille à

À mon chère mère

*Mon paradis, mon joie, mon source de vivre et la raison de mes
inspirations*

À mon cher père

Mon fierté, mon force, mon gloire

À mes sœurs et mes frères

À ma binôme Hayet

Pour tous leurs amours fraternels et tendresse

tous la famille sans exception

À tous mes amis

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sant', enclosed within a simple, hand-drawn oval shape.

DEDICACE

*Je dédie Ce modeste travail :
A mes parents, Je n'aurais pu réussir mes études sans eux, et
je tiens ici à les remercier.*

Merci beaucoup Yema hnounti

Il ne suffit pas de vous remercier

Merci beaucoup mon cher papa

À mes chères frères et sœurs

A ma binôme Fahima

tous mes amis

À Soade

À mon chat Popi

À tous ceux qui m'ont aidé à accomplir ce travail,

Même avec des prières.

Merci à tous.



Résumé :

Le cancer de la thyroïde est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez les adolescents et les jeunes adultes, avec une incidence en augmentation rapide au cours des trois dernières décennies. Le traitement standard pour les patients atteints de carcinome thyroïdien est la radiothérapie à l'I-131, toxiques pour les gonades provoquant ainsi une infertilité. L'objectif de notre travail est l'étude de cas de patiente atteinte de cancers de la thyroïde en âge de procréer et voir l'impact des traitements à l'iode radioactif sur la fertilité de ces patientes. Pour cela, une étude rétrospective de 16 ans et prospective sur 30 patientes mariées, de moins de 40ans, atteinte du cancer de la thyroïde a été effectuée avec suivi après traitement par l'iode radioactif.

Nos résultats ont montré que la classe d'âge la plus touchée est de [15-35ans [, avec 60% d'antécédent familiaux de la maladie. Le carcinome papillaire est observé dans l'étude anatomo-pathologique, avec 83%, au stade métastatique (curage ganglionnaire). Aussi, 14% des patientes avaient une HTA et 6% une obésité, conséquence de cette pathologie. Le traitement radio-actif à l'I-131 entraînait des anomalies transitoires de cycle pouvant durer jusqu'à un an. L'incidence globale des grossesses était significativement élevée, sachant que ces patientes étaient plus susceptibles d'utiliser une contraception. Le problème d'avortement est minimisé dans notre étude après le traitement par radiothérapie suite à la contraception recommandée par le médecin traitant.

***Mots clé :** Cancer de la thyroïde ; carcinome thyroïdien ; radiothérapie à l'I-131 ; carcinome papillaire.*

Abstract:

Thyroid cancer is one of the most commonly diagnosed cancers in adolescents and young adults, with a rapidly increasing incidence over the past three decades. The standard treatment for patients with thyroid carcinoma is radiation therapy with I-131, which is toxic to the gonads and thus causes infertility. The objective of our work is the case study of patients with thyroid cancer of childbearing age and to see the impact of radioactive iodine treatments on the fertility of these patients. For this, a 16-year retrospective and prospective study on 30 married patients, under 40 years old, suffering from thyroid cancer was carried out with follow-up after treatment with radioactive iodine.

Our results showed that the most affected age group is [15-35[years old, with 60% family history of the disease. Papillary carcinoma is observed in the anatomico-pathological study, with 83%, at the metastatic stage (lymph node dissection). Also, 14% of patients had hypertension and 6% obesity, a consequence of this pathology. Radioactive treatment with I-131 caused transient cycle abnormalities lasting up to a year. The overall incidence of pregnancy was significantly high, knowing that these patients were more likely to use contraception. The abortion problem is minimized in our study after radiotherapy treatment following the contraception recommended by the attending physician.

Keywords: Thyroid cancer; thyroid carcinoma; radiation therapy with I-131; papillary carcinoma.

ملخص :

يُعد سرطان الغدة الدرقية أحد أكثر أنواع السرطانات شيوعاً التي يتم تشخيصها بين المراهقين والشباب، وقد تزايدت معدلات الإصابة به بسرعة خلال العقود الثلاثة الماضية. العلاج القياسي لمرضى سرطان الغدة الدرقية هو العلاج الإشعاعي بـ I-131، وهو مادة سامة للغدد التناسلية وبالتالي تسبب العقم. الهدف من عملنا هو دراسة حالة مرضى سرطان الغدة الدرقية في سن الإنجاب ومعرفة تأثير علاجات اليود المشع على خصوبة هؤلاء المرضى. لهذا الغرض، أجريت دراسة استرجاعية واستباقية مدتها 16 عاماً على 30 مريضاً متزوجاً، تقل أعمارهم عن 40 عاماً، يعانون من سرطان الغدة الدرقية مع المتابعة بعد العلاج باليود المشع. أظهرت نتائجنا أن الفئة العمرية الأكثر إصابة هي [15-35 سنة]، مع 60% تاريخ عائلي من المرض. لوحظ سرطان حليمي في دراسة علم التشريح المرضي، بنسبة 83%، في المرحلة النقيلية (تسلخ العقدة الليمفاوية). كما أن 14% من المرضى يعانون من ارتفاع ضغط الدم و6% بدانة نتيجة لهذا المرض. تسبب العلاج الإشعاعي باستخدام I-131 في تشوهات دورة عابرة استمرت لمدة تصل إلى عام. كان معدل حدوث الحمل الإجمالي مرتفعاً بشكل ملحوظ، مع العلم أن هؤلاء المرضى كانوا أكثر عرضة لاستخدام وسائل منع الحمل. تم تقليل مشكلة الإجهاض في دراستنا بعد العلاج الإشعاعي باتباع موانع الحمل التي أوصى بها الطبيب المعالج.

الكلمات المفتاحية: سرطان الغدة الدرقية. سرطان الغدة الدرقية. العلاج الإشعاعي بـ I-131؛ سرطان حليمي

Table des matières

	Introduction générale.....	1
CHAPITRE I : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE		
I.1.	Anatomie de la glande thyroïde	2
I.2.	Organogénèse de la thyroïde.....	2
I.3.	Vascularisation et innervation	3
I.3.1.	Les artères et les veines	3
I.3.2.	Lymphatiques	3
I.3.3.	Les nerfs :	3
I.4.	Histologie de la thyroïde.....	5
I.4.1.	Les cellules folliculaires.....	5
I.4.2.	Les cellules C ou para folliculaires.....	5
I.5.	Hormonosynthèse.....	6
I.5.1.	Thyroglobuline	7
I.6.	La régulation de la fonction thyroïdienne par TSH.....	8
I.7.	Action physiologique des hormones thyroïdiennes.....	9
I.7.1.	Effets sur la croissance et le développement.....	9
I.7.2.	Effets métaboliques.....	9
I.7.3.	Effets spécifiques d'organes.....	10
I.7.4.	Effets sur le système reproducteur.....	10
I.8.	Les anomalies de la fonction de la thyroïde.....	11
I.8.1.	Hypothyroïdie	11
I.8.2.	Hyperthyroïdie	11
CHAPITRE II : CANCER THYROÏDE ET REPRODUCTION		
I.8.3.	Cancer de la thyroïde.....	11
II.1.	Définition	12
II.2.	Epidémiologie	12

SOMMAIRE

II.3.	Pronostic.....	12
II.3.1.	Facteurs de mauvais pronostic des cancers thyroïdiens.....	12
II.5.	Les facteurs de risque de cancer de la thyroïde.....	13
II.5.1.	Irradiation.....	13
II.5.2.	Alimentation	13
II.5.3.	Facteurs hormonaux et reproduction	14
II.6.	Diagnostic.....	14
II.6.1.	Examen clinique.....	14
II.6.2.	Bilan biologique	14
II.6.3.	Examens complémentaires.....	15
II.7.	Les variétés histologiques des cancers thyroïdiennes	15
II.7.1.	Carcinomes bien différenciés.....	15
II.7.1.1.	Le carcinome papillaire.....	15
II.7.1.2.	Le carcinome vésiculaire (folliculaire).....	15
II.7.2.	Carcinome indifférencié appelé ainsi le carcinome anaplasique	16
II.7.3.	Carcinome médullaire.....	16
II.8.	La classification TNM.....	16
II.9.	Traitement	18
II.9.1.	La chirurgie.....	18
II.9.2.	Totalisation isotopique par iode 131 (ou radiothérapie) à l'iode 131.....	18
II.9.2.1.	Conditions de réalisation de l'iode 131	18
II.9.2.2.	Modalité d'administration	19
II.9.3.	L'hormonothérapie	20
II.9.4.	Le suivi de cancer de la thyroïde après traitement.....	21
II.10.	Traitement à l'I-131 et fertilité	22
II.10.1.	I-131 et fonction gonadique	22
II.10.2.	I-131 et résultats de grossesse	23
II.10.3.	I-131 et réserve ovarienne.....	23

CHAPITRE III : MATÉRIELS ET MÉTHODES

III.1.	Lieu et type de l'étude	24
III.2.	Matériel	24

SOMMAIRE

III.2.1. Population étudiée et matériel biologique.....	24
III.2.1.1. Facteurs d'inclusion	24
III.2.1.2. Facteurs d'exclusion	24
III.2.2. Matériel non biologique	25
III.3. Méthodes	25
III.3.1. La cytoponction	25
III.3.1.2. Principe	25
III.3.1.3. Mode Opérateur	25
III.3.1.4. Interprétation des résultats.....	26
III.3.2. La cytologie	26
III.4. L'histologie.....	27
III.4.1. Identification des prélèvements.....	27
III.4.2. Réception et enregistrement des prélèvements.....	27
III.4.3. Conservation des échantillons.....	28
III.4.4. Fixation des prélèvements.....	28
III.4.5. Technique et prélèvements	28
III.4.6. La macroscopie	28
III.4.7. La Coupage	28
III.4.8. Déshydrations	29
III.4.8.1. La déshydratation.....	29
III.4.8.2. La désalcoolisation	29
III.4.8.3. L'inclusion.....	29
III.4.9. Enrobage	30
III.4.10. La coupe	30
III.4.11. Déparaffinage	31
III.4.12. Coloration (HE).....	31
III.5. Observation optique	32
III.6. Une analyse descriptive :.....	32

RÉSULTATS

IV.1. Description de la population d'étude	33
IV.1.1. Répartition des patientes atteintes du cancer de la thyroïde selon l'âge	33
IV.1.2. Origine des patientes de notre série par wilaya de provenanceWilaya.....	34

SOMMAIRE

IV.1.3.	Répartition des patientes atteintes du cancer de la thyroïde selon l'origine du cancer	34	
IV.1.4.	Les traitements préconisés	35	
IV.1.5.	La répartition des patientes atteintes du cancer de la thyroïde selon l'association à d'autres maladies	35	
IV.1.6.	Répartition selon la présence des métastases	36	
IV.1.7.	Répartition selon le cycle menstruel après l'ira thérapie	36	
IV.1.8.	Effet de traitement cancer de thyroïde sur la grossesse	37	
IV.1.9.	Représentation microscopique des différentes variétés histo-cytologique.....	38	
IV.1.10.	Métastase ganglionnaire.....	39	
IV.2.	Examen biologique	39	
IV.2.1.	Taux de TG	39	
IV.2.2.	Taux de TSH	40	
DISCUSSIONS			
V.1.	Répartition selon l'âge	42	
V.2.	Répartition selon le lieu de résidence.....	42	
V.3.	Répartition selon l'origine de cancer	42	
V.4.	Répartition selon d'autre maladie.....	43	
V.5.	Répartition selon la métastase	44	
V.6.	Selon le traitement	44	
V.7.	Selon le bilan hormonal.....	44	
V.8.	Effet du traitement à l'I131 sur la grossesse	45	
V.9.	Répartition selon cycle menstruelle	46	
V.10.	Répartition selon la présence de grossesse	47	
CONCLUSION GÉNÉRALE			48
En perspectives :			48

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Anatomie de la glande thyroïde	2
Figure 2. Vascularisation thyroïdienne (vue antérieure).....	4
Figure 3. Follicules thyroïdiens.....	5
Figure 4. Follicules au repos et en activité (Jussieu).....	6
Figure 5. La synthèse des hormones thyroïdiennes.....	7
Figure 6. La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes	8
Figure 7. Action de thyroïde	9
Figure 8. Le traitement par l'iode radioactif	20
Figure 9. Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif.....	22
Figure 10. L'étalement sur lame de verre	27
Figure 11. La face avant et derrière d'une thyroïdectomie totale mesurant 10*5*3 Cm	28
Figure 12. La procédure de coupe de thyroïde en petite morceaux.....	29
Figure 13. Traitement par L'automate	29
Figure 14. Traitement par inclusion.....	30
Figure 15. Technique de coupe.....	30
Figure 16. Technique de déparaffinage par l'étuve.....	31
Figure 17. Méthode de coloration.....	31
Figure 18. Répartition des patients selon l'âge	33
Figure 19. Répartition de patients par wilaya.....	34
Figure 20. Répartition de patients selon l'origine de cancer.....	34
Figure 21. Répartition des patients selon d'autre malade	35
Figure 22. Répartition selon la présence des métastases.....	36
Figure 23. Répartition selon le cycle menstruel après l'ira thérapie	37
Figure 24. Répartition les patientes selon l'année de grossesse après le traitement.....	37

LISTE DES FIGURES

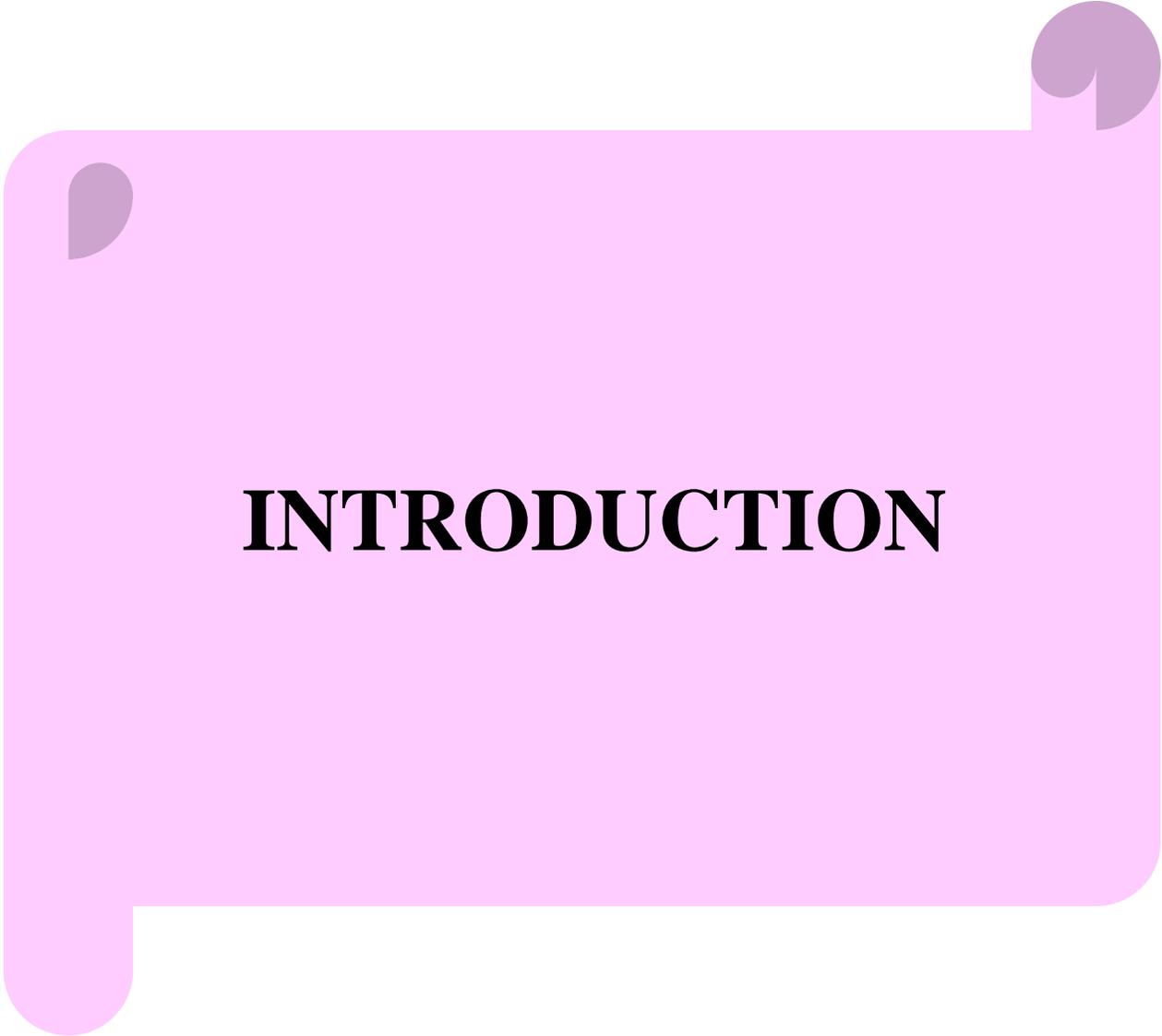
Figure 25. Des coupes d'un carcinome papillaire.....	39
Figure 26. Coupe histologique d'une métastase dans le ganglion lymphatique cervicale.....	39
Figure 27. Comparaison de taux de tg après avant l'iratherapie et sans LT4.....	40
Figure 28. Comparaison de taux de TSH après et avant le traitement.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification TNM actualisée en 2009	17
Tableau 2 : Rapport détaille de patiente selon l'âge	33
Tableau 3 : Analyse de variance de tg	39
Tableau 4 : Analyse de variance de TSH	40

Liste des Abréviations

ACS	Anticorps
AMH	Hormone Anti Mullérienne
CDT	Cancer Thyroïdien Différencie
DIT	Diodothyrosine
FSH	Hormone De Stimulation Folliculaire
FT3	Triiodothyronine Libre
FT4	Thyroxine Libre
HAS	Autorite publique indépendante qui contribue à la régulation du système de santé par la qualité
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
HT	Hormone Thyrodien
HTA	L'hypertension Artirielle
INC	Institut Nationale Du Cancer
LT4	Livothyroxine
MIT	Monoiodotyrosine
MGG	May Grunwald Giems
NIS	Symporteur Iodure Sodium
OMS	Organisation Mondiale De Santé
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TBG	Thyroxine Binding Globuline
TBPA	Thyroxine Binding Globuline Pré-albumine
TG	Thyroglobuline
TMRA	Immuno- Radiométrique
TPO	Thyropoxydase
TRH	Thyrotropine Releasing Horm
TSH	Thyrotropine Stimulating Hormone
TPO	Thyropoxydase

A pink sticky note graphic with rounded corners and a tab at the bottom left. It features two dark purple circular marks at the top corners, suggesting it's been pinned. The word "INTRODUCTION" is centered on the note in a bold, black, serif font.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La thyroïde est une glande endocrine qui sécrète des hormones servant à réguler le développement et le fonctionnement d'autres parties du corps. Elle joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme, de la production d'énergie, de la consommation d'oxygène et des niveaux hormonaux, elles sont aussi essentielles pour la grossesse. En effet, elles entrent dans la régulation de l'ovulation et la prévention des fausses couches (**Vitanova . 2022**)

La pathologie thyroïdienne est la deuxième endocrinopathie la plus fréquente au cours de la grossesse, après le diabète. Si la thyroïde est hyperactive ou hypoactive, cela peut impacter la régulation de l'ovulation et réduire la fertilité. Aussi, le cancer de la thyroïde est, comparativement aux autres types de cancers, une pathologie ayant un pronostic vital nettement meilleur avec des taux de survie relatifs à 5 ans pouvant atteindre presque 100% pour les stades précoces des formes bien différenciées chez les jeunes. Par ailleurs, les traitements de choix pour la grande majorité des cas, à savoir la thyroïdectomie et l'iode radioactif (**Maso et al., 2017**).

Le traitement par l'iode radioactif est conseillé chez les patients à haut risque et nécessite un taux élevé de Thyroid Stimulating Hormone (TSH) pour être efficace. Par la suite, la patiente doit être mise sous hormonothérapie thyroïdienne substitutive à vie (**Schneiter et al., 2014**). Ce traitement peut constituer donc un risque pour la fertilité de la patiente en question. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi le thème de notre étude portant sur la préservation de fertilité après le traitement du cancer de la thyroïde chez des patientes suivies au niveau du Centre « Pierre et Marie-Curie » CPMC d'Alger. Notre étude a donc pour objectif l'étude de cas de patiente atteinte de cancers de la thyroïde en âge de procréer et voir l'impact des traitements à l'iode radioactif sur la fertilité de ces patientes.

Pour cela, nous avons effectué une étude rétrospective de 16 ans et prospective sur 30 patientes mariées, de moins de 40ans, atteinte du cancer de la thyroïde sous traitement par l'iode radioactif. Un protocole d'étude a été effectué pour chaque patiente qui est détaillé dans la partie matériel et méthode.

A pink sticky note graphic with rounded corners and a tab at the top right. The text is centered on the note.

**RAPPEL
BIBLIOGRAPHIQUES**

I.1. Anatomie de la glande thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située à la face antérieure du cou, en regard des deuxièmes et troisièmes anneaux trachéaux, auxquels elle est rattachée par le ligament de Gruber (figure 1).

Elle comporte deux lobes latéraux réunis ensemble par un isthme d'où naît de manière inconstante le lobe pyramidal (ou lobe de La louette) sous forme d'un prolongement supérieur un peu latéralisé à gauche et suivant le tractus thyroéglotte (Wémeau, 2010).

La forme habituelle de la glande thyroïde est celle d'un H ou d'un papillon, Son poids est d'environ 15 à 20g chez la femme. Son volume est sujet à de grandes variations individuelles liées au morphotype, à l'âge, au sexe et à la charge en iode et La consistance de la glande est souple et élastique, sa couleur rougeâtre (Leclère et al., 2001).

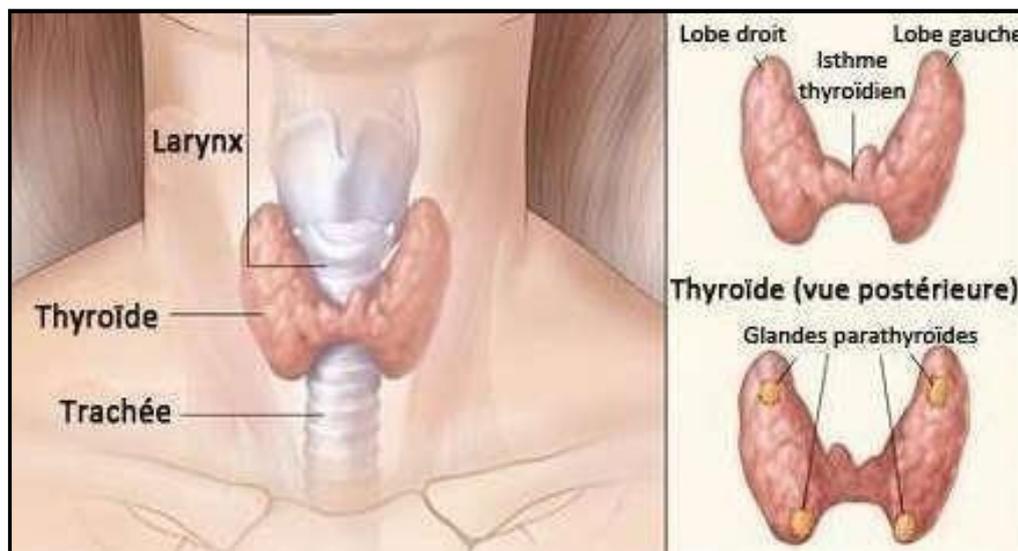


Figure 1. Anatomie de la glande thyroïde (Wémeau, 2010).

I.2. Organogénèse de la thyroïde

La glande thyroïde résulte de la fusion de deux ébauches embryonnaires endoblastiques : le tubercule thyroïdien et les corps ultimo branchiaux. Le tubercule thyroïdien est une zone épaisse d'épithélium au milieu du plancher pharyngien fœtal ; pendant le développement fœtal, ce tubercule s'étend jusqu'à la limite terminale du sac aortique et des cellules bourgeonnent latéralement au sac aortique faisant saillie dans la cavité pharyngienne. Les attaches du tubercule thyroïdien au plancher pharyngien deviennent de plus en plus ténues jusqu'à n'être constituées

que d'une couche cellulaire qui peut former, chez certains individus, une cavité appelée conduit thyroglosse (**Park et al., 2005**).

I.3. Vascularisation et innervation

I.3.1. Les artères et les veines

La vascularisation de la glande thyroïdienne est assurée par l'artère thyroïdienne supérieure (première branche de la carotide externe), l'artère thyroïdienne inférieure (issue du tronc thyro-cervical de l'artère sous-clavière) et parfois de l'artère thyroïdienne moyenne (branche de l'artère brachio-céphalique)

Le drainage veineux thyroïdien est essentiellement assuré par la veine jugulaire interne qui reçoit le tronc thyro-linguo-facial dans lequel se déverse la veine thyroïdienne supérieure. Celle-ci suit globalement le même cheminement que l'artère thyroïdienne supérieure. Latéralement au lobe naît la veine thyroïdienne moyenne se jetant elle aussi dans la veine jugulaire interne. Les veines thyroïdiennes inférieures drainent la partie inférieure des lobes et de l'isthme et gagnent le tronc veineux brachio céphalique (**Tavergnier, 2013**).

I.3.2. Lymphatiques

D'un réseau capillaire très fin, situé à la périphérie des vésicules thyroïdiennes, naît un réseau sous capsulaire d'où partent les troncs collecteurs, les uns médians, les autres latéraux.

Dans l'ensemble ces troncs collecteurs sont satellites des veines thyroïdiennes.

Ils confinent à deux groupes ganglionnaires principaux :

- Les ganglions latéraux et antérieurs de la chaîne jugulaire interne.
- Les ganglions pré- trachéaux et récurrentiels droits et gauches.

Le drainage lymphatique est caractérisé par son externe diffusion cervicale et médiastinale.

I.3.3. Les nerfs :

- Une innervation sympathique à partir des ganglions cervicaux supérieurs et moyens.
- Une innervation parasympathique par des filets des nerfs laryngés supérieurs et inférieurs (Voir figure 2).

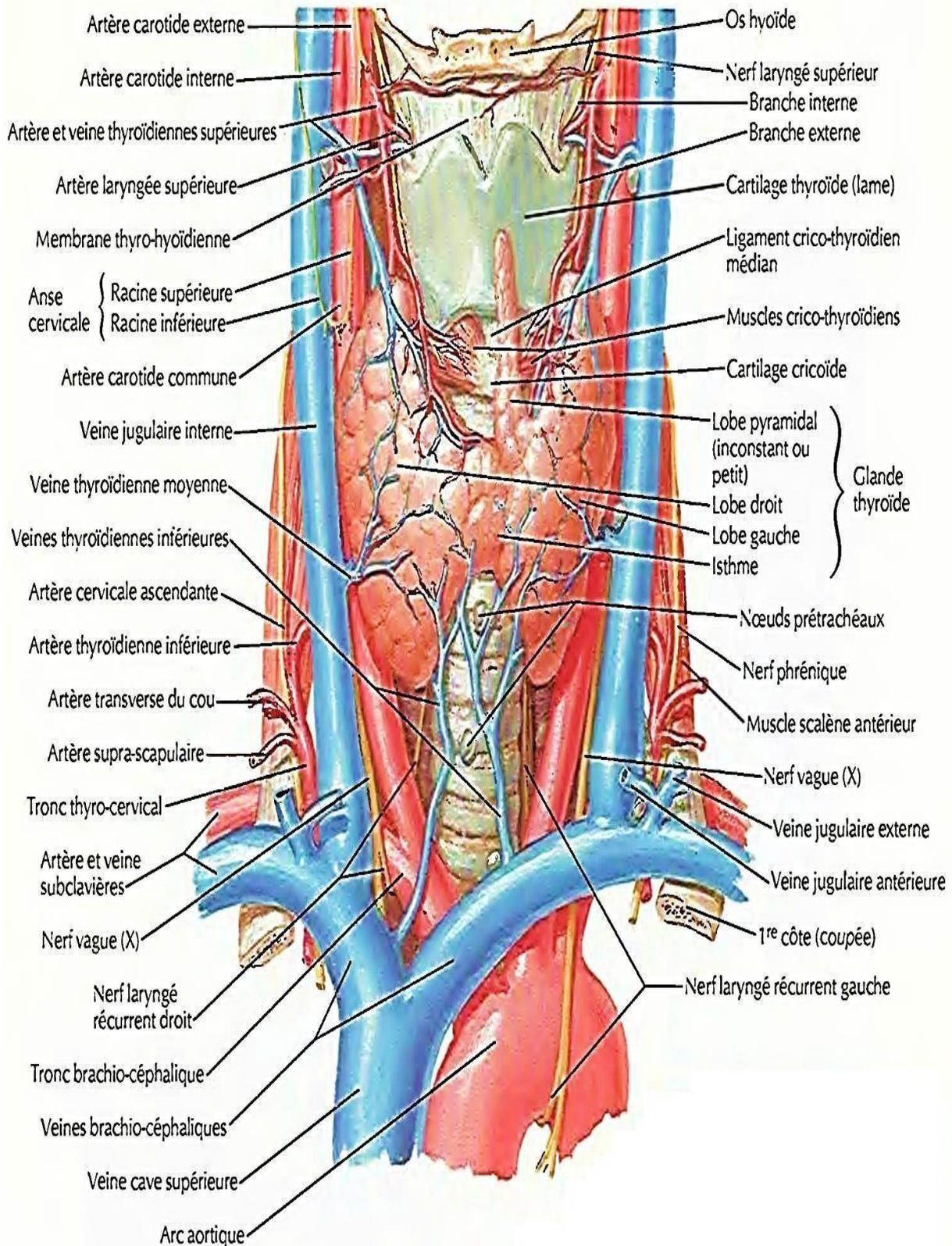


Figure 2. Vascularisation thyroïdienne (vue antérieure) (Attie, 1960).

I.4. Histologie de la thyroïde

La thyroïde est constituée de lobules, eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules. Ce follicule thyroïdien, ou vésicule, est l'unité anatomique et fonctionnelle. Ces follicules sont constitués d'une paroi épithéliale délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée colloïde. Deux types de cellule composent l'épithélium :

- Les cellules folliculaires ou thymocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes.
- Les cellules C ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine.

I.4.1. Les cellules folliculaires

Les cellules folliculaires sont maintenues entre elles par des jonctions serrées, délimitant un compartiment étanche appelé lumière folliculaire. Ces jonctions ne sont retrouvées que du côté apical. Ce sont des cellules qui synthétisent les hormones thyroïdiennes. Leur taille et leur morphologie varient selon l'activité de la glande : une cellule plate est relativement inactive, et une cellule cubique active. (Figures 3 et 4)

I.4.2. Les cellules C ou para folliculaires

Ces cellules sont beaucoup moins nombreuses que les thymocytes (moins de 0,1% de parenchyme thyroïdien). Non concernées par l'activité thyroïdienne. Elles sécrètent une hormone appelée calcitonine, qui a une action hypocalcémiante. Ce taux de calcitonine est utilisé comme un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde (**Brouet, 2011**) (figure 4).

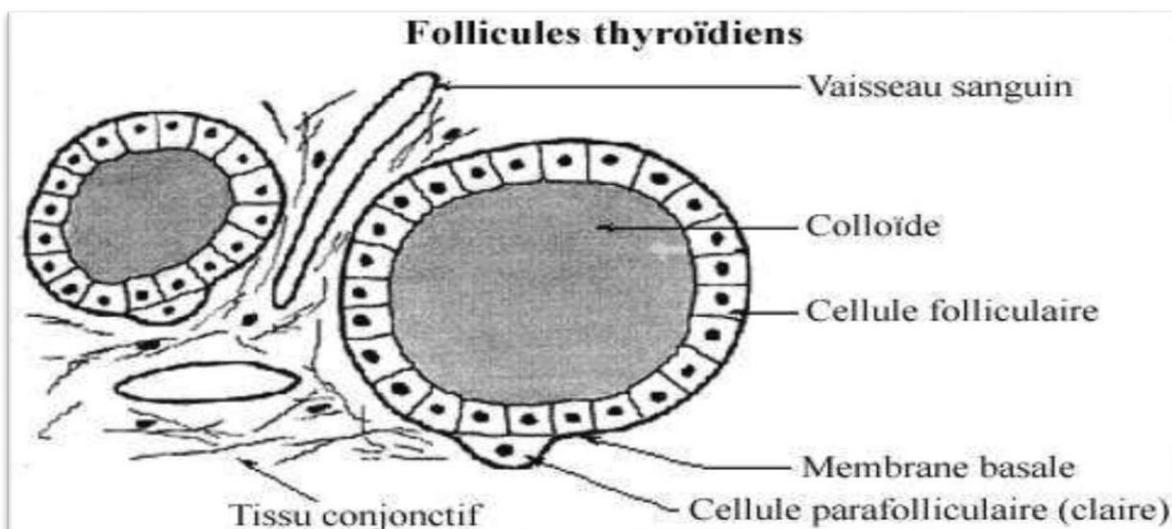


Figure 3. Follicules thyroïdiens (**Duron 2006**).

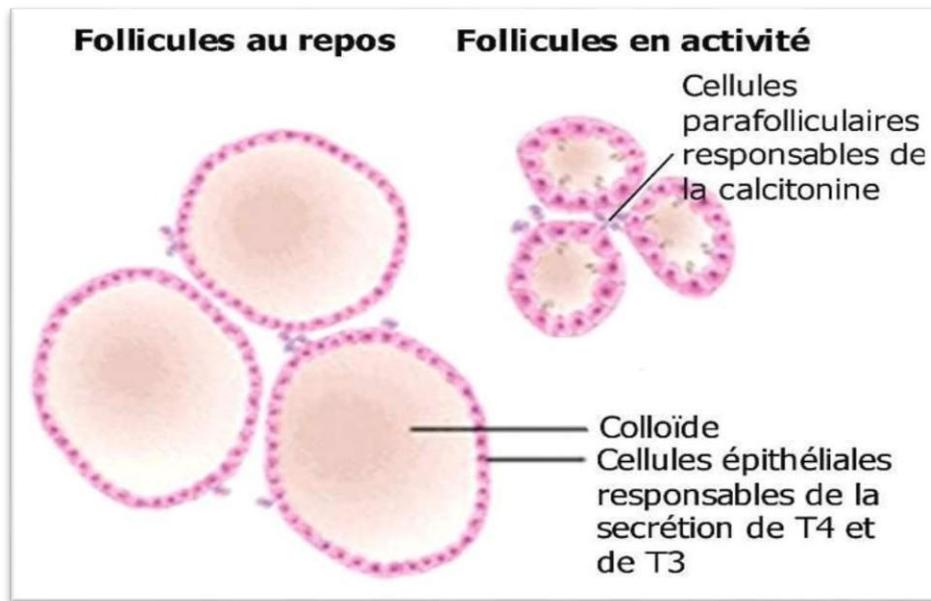


Figure 4. Follicules au repos et en activité (**Duron 2006**).

I.5. 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).

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).

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 le 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 (Voir la figure 5)

Une fois dans le sang, la T3 et la T4 sont véhiculées vers tous les organes périphériques. La T4 est alors déiodée en T3 qui est la forme active. En effet, les organes ont des récepteurs à T3.

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 :
 - ✓ TBG : Thyroxine Binding Globulin.
 - ✓ TBPA : Thyroxine Binding Pré-albumine.
 - ✓ Albumine et autres lipoprotéines (Vlaeminck-Guillem, 2011).

I.5.1. Thyroglobuline

La Tg est une protéine spécifiquement produite par la Thyroïde. Cette particularité est utilisée pour la surveillance des cancers thyroïdiens différenciés opérés. Des taux élevés de la Tg après thyroïdectomie est un signe d'une persistance tumorale. La Tg se présente sous la forme d'une protéine homo dimérique de 600 kDa à la fois glycosylée, phosphorylée et sulfatée. Elle contient deux sous-unités identique comportant chacune 2749 acides aminés .Sa capacité d'iodation dépend de la présence de 134 résidus Tyrosine dont seulement 5 à 16 participent réellement à la synthèse hormonale. (Vlaeminck-Guillem, 2011).

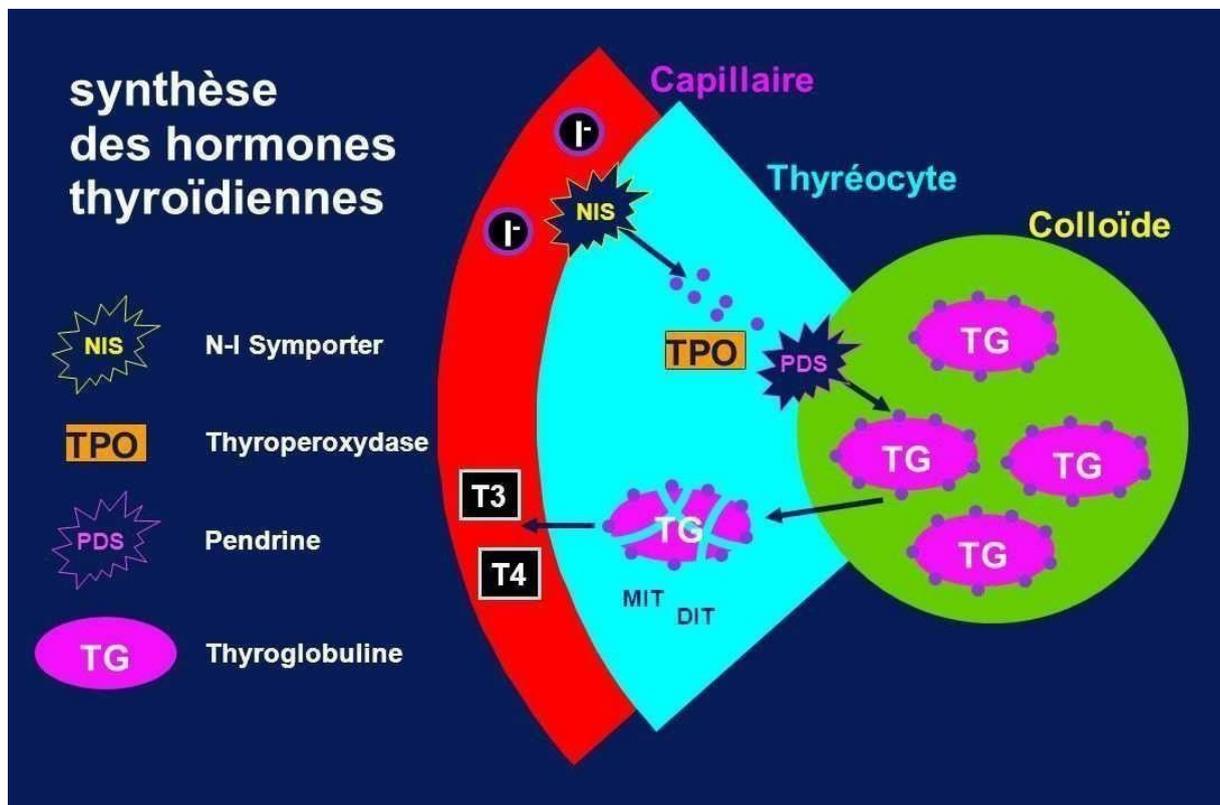


Figure 5. La synthèse des hormones thyroïdiennes (Ingrand, 2002).

I.6. La régulation de la fonction thyroïdienne par TSH

L'activité de la glande thyroïdienne est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète thyroélibérine TRH (thyrotropine releasing hormone) qui agit sur l'adénohypophyse en stimulant la sécrétion des thyrotropine TSH, dont le nom complet est thyrostimuline (Thyroïde Stimulating Hormone). La TSH humaine est une glycoprotéine qui contient 211 acides aminés, elle est formée de deux sous-unités, appelées alpha et Béta. C'est la sous-unité Béta de la TSH qui lui confère sa spécificité fonctionnelle (Sanlaville *et al.*, 2012)

La TSH agit directement sur la thyroïde et stimule la sécrétion T3 et T4. Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions de TRH et TSH.

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

L'accroissement des besoins énergétiques (grossesse, froid prolongé...etc) stimule la sécrétion de TRH par l'hypothalamus, laquelle entraîne la libération de TSH. Dans de telles conditions la TRH surmonte la rétro-inhibition ce qui provoque la libération d'une quantité accrue d'hormone thyroïdienne. (Zaydfudin *et al.*, 2008) (voir figures 6 et 7).

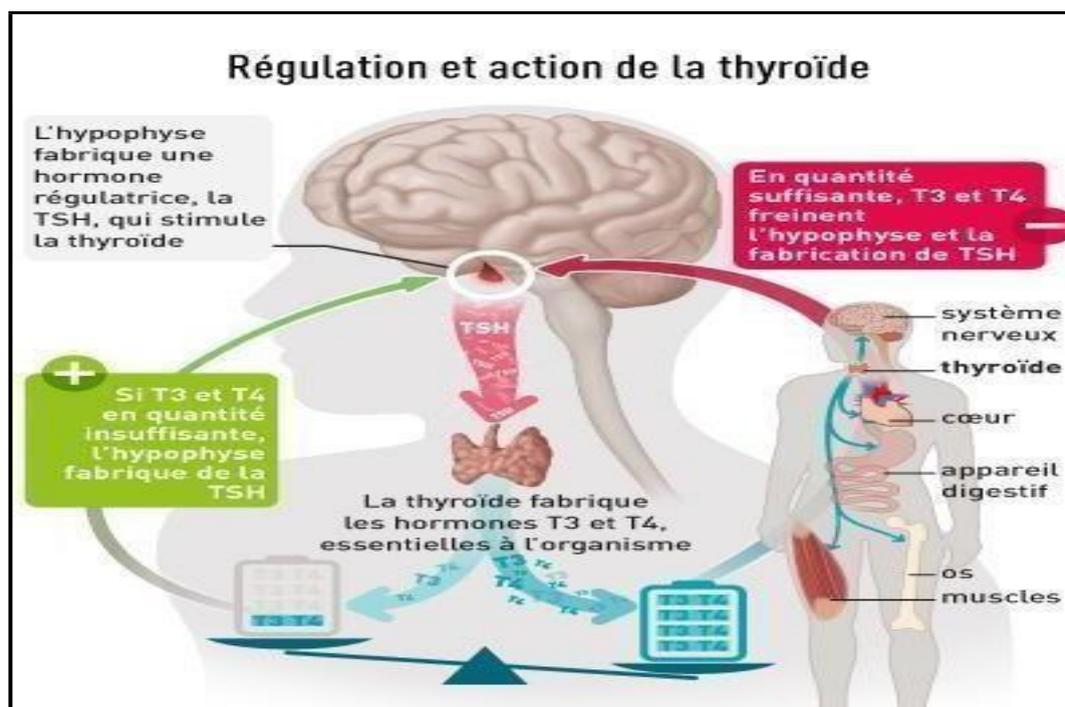


Figure 6. La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Daughaday, 2000).

I.7. Action physiologique des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont un large spectre d'action au niveau de l'organisme entier. Elles sont essentielles à la croissance et au développement normal. L'effet général des hormones est de stimuler le métabolisme énergétique cellulaire, augmentant la consommation d'oxygène et la production de chaleur de presque tous les tissus (voir figure 7) (Pérez- Martin, 2007).

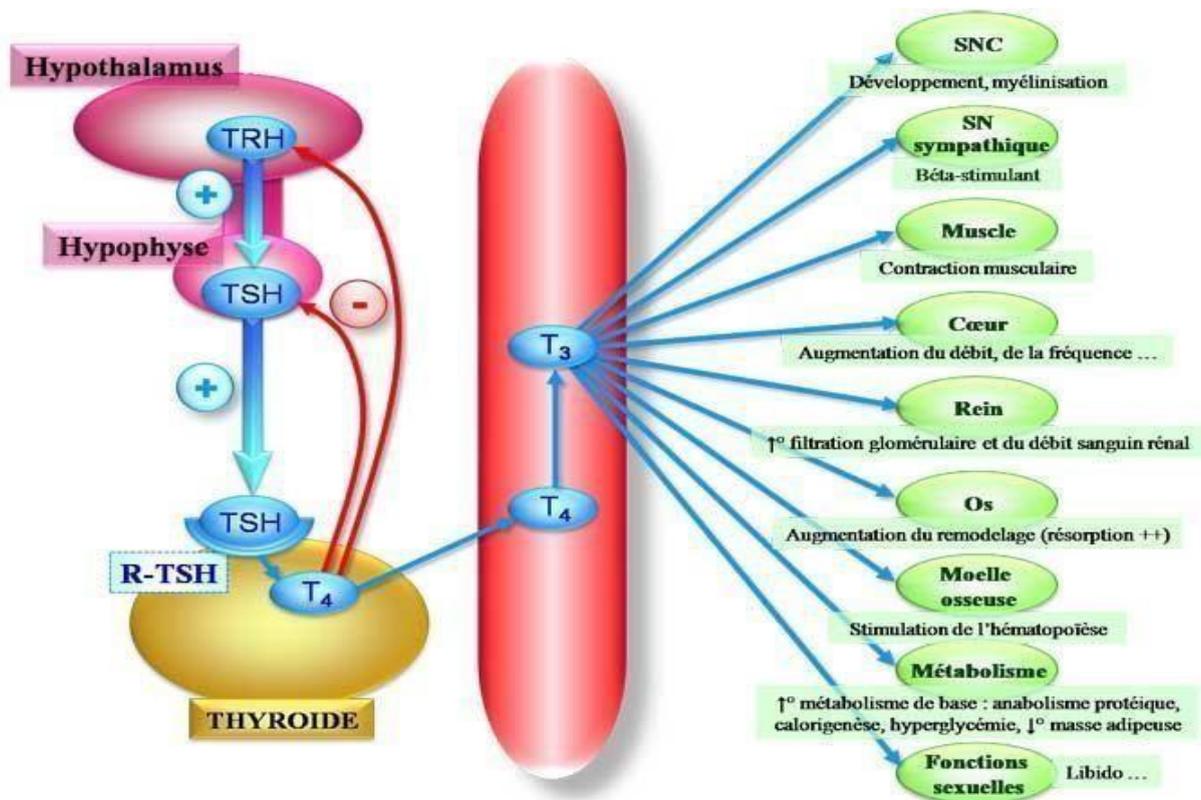


Figure 7. Action des hormones thyroïdiennes (Rima, 2019).

I.7.1. Effets sur la croissance et le développement

Le rôle des HT est important au niveau de la croissance osseuse et surtout de la maturation nerveuse. Tout déficit dû à une carence maternelle ou embryonnaire peut se manifester par un retard de développement psychomoteur (Tramalloni et al., 2013).

I.7.2. Effets métaboliques

Les HT augmentent tous les métabolismes, elles sont de ce fait :

- Hyperglycémiantes

- Hypolipidémiantes
- Protéolytiques
- Ostéolytiques

I.7.3. Effets spécifiques d'organes

Les hormones thyroïdiennes agissent sur tous les muscles et en particulier le myocarde. L'effet chronotrope positif est le plus connu (tachycardie des hyperthyroïdiens). Elles accélèrent le transit intestinal (**Tramalloni et al., 2013**).

I.7.4. Effets sur le système reproducteur

L'hormone thyroïdienne joue un rôle essentiel dans l'implantation et le développement précoce du fœtus par des actions sur le placenta et l'endomètre (**Colicchia et al., 2014**) y compris la régulation du caractère invasif des trophoblastes extravillositaires (**Oki et al., 2004**).

Une revue de **2015** écrite par **Vissenberg et collaborateurs** résumait clairement l'état des connaissances concernant l'expression des protéines liées à la thyroïde dans les tissus reproducteurs et a examiné les données montrant l'expression des récepteurs thyroïdiens, des déiodinases et des transporteurs d'hormones thyroïdiennes dans les ovocytes, l'endomètre, le placenta et les tissus fœtaux.

En outre, de multiples effets de l'hormone thyroïdienne ont été examinés, tels que son action synergique avec la FSH pour favoriser la prolifération des cellules de la granulosa, l'amélioration du potentiel invasif du trophoblaste extravilloux par des effets sur l'expression de la métalloprotéinase matricielle et l'amélioration de la réceptivité de l'endomètre pendant la fenêtre d'implantation (**Visseberg et al., 2015**).

Bien qu'il ait été démontré que les hormones thyroïdiennes affectent les tissus reproducteurs, la thyroïde est également régulée par les hormones reproductives. L'exemple le plus notable est la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), qui, par sa forte homologie avec la TSH, réagit de manière croisée avec le récepteur de la TSH, entraînant une association linéaire de l'hCG avec la thyroxine libre (fT4) et, par la suite, une association inverse de l'hCG avec des niveaux de TSH pendant la grossesse (**Glinoeer et al., 1990**). **Korevaar et collaborateurs (2017)** ont récemment montré que cette relation est altérée en présence d'auto-immunité thyroïdienne.

I.8. Les anomalies de la fonction de la thyroïde

I.8.1. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une insuffisance de fabrication d'hormones thyroïdiennes. Elle est le plus souvent due à une atteinte primitive de la glande thyroïde (hypothyroïdie primaire ou périphérique). Plus rarement, il s'agit d'une insuffisance d'origine centrale d'origine hypophysaire (trouble de la commande et de la régulation de la thyroïde). Le manque d'hormones thyroïdiennes a de multiples effets tissulaires et métaboliques dans l'organisme.

I.8.2. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est définie par la sécrétion d'une trop grande quantité d'hormones thyroïdiennes dans l'organisme : thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3) (**Nizzar, 2015**).

I.8.3. Cancer de la thyroïde

Les cancers de la thyroïde se manifestent principalement par un nodule, le plus souvent découvert à la palpation du cou ou lors d'examens d'imagerie. Ce nodule est généralement indolore et non gênant. Dans certains cas, il peut modifier la voix qui devient alors rauque. Il peut aussi être responsable de la formation d'un goitre.

En pratique, les cancers papillaires s'étendent facilement aux ganglions mais ils ne conduisent que rarement à la formation de métastases. Les cancers folliculaires donnent surtout des métastases osseuses et pulmonaires.

Nous développeront plus en détail le cancer de la thyroïde dans le chapitre II qui porte son nom.

II.1. Définition

Le cancer de la thyroïde est une multiplication anormale, anarchique et permanente des cellules de la glande thyroïde, qui finissent par la formation d'une masse appelé tumeur maligne. Ces cellules nocives peuvent migrer vers d'autres tissus en formant des tumeurs dites : Métastases.

Ce cancer peut prendre plusieurs formes selon le type des cellules touchées, Ces cancers sont associés à une sécrétion accrue de la Tg (**Viudez et al., 2013**).

II.2. Epidémiologie

Les cancers de la thyroïde sont relativement peu fréquents dont elles représentent 1 % de l'ensemble des tumeurs malignes (**Leenhardt et al., 2005 ; Boumanssour, 2014**). De façon générale, la prévalence des cancers thyroïdiens dans le monde est faible, allant de 0,1 à 3,7 pour 100 000 chez l'homme, et de 0,4 à 9,6 pour 100 000 chez la femme (**Rakotoarisoa et al., 2010**).

Le cancer de la thyroïde occupe une place intermédiaire entre les pays de l'Europe et de l'Amérique du Nord et les pays de l'Asie. Au Maghreb, le taux d'incidence est similaire au Maroc mais plus important que les autres pays, Tunisie, Lybie et l'Egypte. (**Hamdi-Cherif et al., 2014**).

II.3. Pronostic

Le cancer de la thyroïde est globalement de très bon pronostic. Tous stades et tous types histologiques confondus, la survie brute à un an est de 92 % et la survie relative de 94 % ; à cinq ans, elles sont respectivement de 87 % et 93 %.

Il existe néanmoins des disparités importantes entre les cancers papillaires qui sont de très bon pronostic (survies brute et relative à cinq ans respectivement de 94 % et 99 %) et les cancers anaplasiques qui sont de très mauvais pronostic (survies brute et relative à cinq ans respectivement de 10 % et 15 %) (**Colonna et al., 2006**).

II.3.1. Facteurs de mauvais pronostic des cancers thyroïdiens

Les principaux facteurs de mauvais pronostic des carcinomes thyroïdiens de souche vésiculaire sont :

- L'âge : <16 ans ou >45 ans ;
- La taille tumorale : >4 cm ;

- L'extension extra-thyroïdienne, l'envahissement ganglionnaire massif, la présence de métastases
- Une histologie défavorable (**Brierley et al., 1997 ; Shaha, 2006**).

II.4. Le développement d'une tumeur sur la thyroïde

Lorsqu'un cancer apparaît, les cellules cancéreuses sont d'abord peu nombreuses et limitées à la thyroïde. Avec le temps, la tumeur peut grossir et s'étendre au-delà de la thyroïde. Parfois, plusieurs tumeurs se développent en même temps sur la thyroïde.

Des cellules cancéreuses peuvent aussi se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux lymphatiques ou sanguins pour aller s'installer dans d'autres parties du corps :

- Les ganglions lymphatiques situés dans le cou, le thorax ou le médiastin ; on parle de métastases ganglionnaires ou d'envahissement ganglionnaire ;
- Vers d'autres organes, notamment vers les poumons, les os, etc. Les nouvelles tumeurs formées s'appellent des métastases. On parle de métastases à distance (**Berger et al., 1998**).

II.5. Les facteurs de risque de cancer de la thyroïde

II.5.1. Irradiation

L'exposition aux rayonnements ionisants, pendant l'enfance ou l'adolescence, externe ou interne, ainsi que chez les personnes ayant déjà été traitée par radiothérapie, peut aboutir à un cancer thyroïdien. Le facteur d'augmentation est de 80 % pour une dose d'irradiation de 1000 mSv, les filles sont deux à trois fois plus sensibles que les garçons. Ce risque devient faible vers l'âge adulte et disparaît vers 35 ans (**Bataille et Revol, 2001 ; Schlumberger, 2002**).

II.5.2. Alimentation

L'iode joue un rôle important dans le fonctionnement de la glande thyroïde, elle est la principale composante des hormones thyroïdiennes et est essentielle à leur production (**Schlienger et al., 1997 ; Viudez et al., 2013**).

La carence en iode est considérée comme un facteur établie 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**).

Selon **Schlumberger (2007)**, Les carcinomes folliculaires sont plus fréquents en cas d'une carence en iode.

Cette dernière peut aboutir aussi à la survenue des carcinomes anaplasiques (**Wemeau et Do Cao, 2008**). Alors que le taux élevés d'iode constitue un risque d'apparition d'un carcinome papillaire thyroïdien (**Berger et al., 2010**).

II.5.3. Facteurs hormonaux et reproduction

Chez la femme sont suspectés depuis longtemps de jouer un rôle dans le cancer de la thyroïde, du fait de l'incidence plus élevée de ce cancer chez la femme que chez l'homme.

L'allaitement a aussi été mis en cause, et pourrait jouer un rôle propre dans l'augmentation transitoire du risque de cancer thyroïdien (**Leenhardt et al., 2005**).

Autres facteurs : le goitre endémique et l'apport iodé, les facteurs ethniques, et les polluants perturbateurs de la fonction thyroïdienne, résidence en zone d'endémie goitreuse, polluants environnementaux chimiques (pesticides), susceptibilités génétiques (**Leenhardt et Grosclaude, 2012**).

II.6. Diagnostic

D'après **la HAS et l'INCa (2010)**, le diagnostic des cancers thyroïdiens comprend :

II.6.1. Examen clinique

Se fait par un médecin qui, après avoir posé des questions en relation avec la maladie, palpe et ausculte le patient ;

II.6.2. Bilan biologique

Qui se repose à des prises de sang TSH, FT3 et FT4 est systématique, pour évaluer la fonction thyroïdienne et confirmer que le patient est en euthyroïdie, mais il n'a aucune utilité pour le diagnostic de malignité.

Si la TSH est bloquée, une scintigraphie doit être effectuée pour déterminer si le nodule est hyperfonctionnel ou non. Comme les nodules hyperfonctionnels se cancérisent rarement, aucune évaluation cytologique n'est nécessaire.

Le dosage de la thyroglobuline(Tg) sérique est inutile dans l'évaluation initiale, et n'informe pas sur la nature du nodule. Par contre il peut être utile dans la surveillance postopératoire d'une thyroïdectomie pour carcinome thyroïdien, dont l'augmentation est en faveur d'une

récidive ; Comme il peut être utile aussi dans un contexte de maladie métastatique à point de départ inconnu. Un taux de thyroglobuline (Tg) sérique très élevée (> 1 500 ng/ml), confirme l'origine thyroïdienne des métastases (**Lebastchi et Callender, 2014 ; Stinchcombe, 2011 ; Alavi, 2016**)

II.6.3. Examens complémentaires

Qui rassemblent :

- Une échographie cervicale.
- Une échographie cervicale.
- Une scintigraphie (**la HAS et l'INCa, 2010**).

II.7. Les variétés histologiques des cancers thyroïdiens

On utilise la classification histologique des tumeurs de la thyroïde de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) réactualisée en 2004

Ils se distinguent selon leur degré de différenciation, par fréquence décroissante, en :

II.7.1. Carcinomes bien différenciés

Issus des cellules folliculaires, et rassemblant :

II.7.1.1. Le carcinome papillaire

Tumeur de souche vésiculaire, constituée de papilles et de vésicules en proportions variables et présentant des caractéristiques cytonucléaires propres. Les critères nucléaires ont une importance diagnostique supérieure à la structure papillaire elle-même.

C'est le cancer le plus fréquent puisqu'il représente 90 % des cancers thyroïdiens, il se caractérise par la survenue des anomalies nucléaires au niveau des cellules tumorales sur lesquelles repose le diagnostic ainsi que la particularité d'une évolution lente.

II.7.1.2. Le carcinome vésiculaire (folliculaire)

Tumeur maligne d'architecture vésiculaire (folliculaire) différenciée, n'ayant pas les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire.

Le diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence d'une invasion capsulaire et/ou vasculaire, qui ne peut être identifiée que par l'examen histologique (pas de diagnostic cytologique).

Ce carcinome représente environ 5 à 10 % des cancers thyroïdiens.

II.7.2. Carcinome indifférencié appelé ainsi le carcinome anaplasique

Tumeur hautement maligne dont une partie exprime une différenciation épithéliale. Classiquement, trois variantes morphologiques : épithélioïde, sarcomatoïde, à cellules géantes, parfois ces variantes sont intriquées.

Représente 1 à 2 % des cancers thyroïdiens qui sont développées à partir des cellules folliculaires. C'est une tumeur du sujet âgé et représente probablement l'évolution d'un carcinome papillaire non traité (**Berger et al., 2010**).

II.7.3. Carcinome médullaire

Les arguments en faveur du carcinome médullaire sont l'existence d'un aspect infiltrant, d'un stroma fibreux, ou amyloïde (**Berger et al., 2010**).

C'est le plus rare des cancers thyroïdiens, il se développe à partir des cellules C de la thyroïde (**Leboulleux, 2013**).

Il représente 5 à 10 % de l'ensemble des cancers qui touchent la glande thyroïde (**Niccoli-Sire et Conte-Devolx, 2007**).

En plus de ces types, il existe d'autres types histologiques plus rares spécifiques de la glande thyroïde (voir tableau I en annexe).

II.8. La classification TNM

Été établi dans le but de décrire les types histologiques, le stade de la tumeur, la présence ou non d'adénopathies envahies ainsi que des métastases à distance et pour prendre les décisions concernant le traitement et les modalités de suivi.

Tableau 1 : Classification TNM actualisée en 2009 (Institut national du cancer 2010, Réseau National de prise en charge des tumeurs 2009).

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

II.9. Traitement

II.9.1. La chirurgie

C'est la première étape du traitement, elle a pour but d'enlever la tumeur primaire dans sa totalité ainsi que toute extension hors de la thyroïde et les ganglions lymphatiques cervicaux atteints ou suspects de l'être.

Selon le stade préopératoire de la tumeur déterminé par ultrason et éventuellement par ponction à l'aiguille fine de ganglions suspects, la chirurgie peut aller de la lobectomie à la thyroïdectomie totale avec ou sans curage ganglionnaire.

On obtient un stade local définitif par analyse histologique de la pièce opératoire. Toutes ces informations permettent une stratification du risque, une évaluation du pronostic et finalement une prise de décision pour la suite des traitements (Vantighem *et al.*, 2007).

II.9.2. Totalisation isotopique par ira thérapie (ou radiothérapie) à l'iode 131

Le traitement à l'iode radioactif (iode 131), aussi appelé ira thérapie, est effectué dans les mois suivant la chirurgie. Est basée sur l'administration de l'iode radio actif (I131). Elle a été préconisée de façon systématique en post-opératoire précoce après thyroïdectomie totale.

L'I131 est un isotope radioactif qui émet des rayonnements α et β à l'intérieur de l'organisme. Il se comporte de la même façon que l'iode stable qui se trouve dans la nature et se fixe dans les tissus thyroïdiens.

L'ira thérapie a :

- Un intérêt thérapeutique en détruisant les microfoyers de carcinome dans les résidus parenchymateux.
- Un intérêt diagnostique par la réalisation d'une scintigraphie post- thérapeutique (très sensible pour la détection de foyers résiduels et d'éventuelles métastases à distance).
- Un intérêt dans la surveillance postopératoire du patient : par destruction de tissus thyroïdiens normaux qui peuvent subsister après la chirurgie, ce qui augmente la sensibilité des examens de surveillance ultérieure.

II.9.2.1. Conditions de réalisation de l'ira thérapie

Pour que l'administration d'I 131 soit efficace, il faut veiller à obtenir une fixation importante de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien grâce à une stimulation intense par la TSH.

L'élévation de la TSH peut être réalisée par l'une des deux méthodes suivantes :

- Mettre l'organisme en hypothyroïdie pendant un mois après la chirurgie (arrêt de la prise d'hormones thyroïdiennes de synthèse). On parle aussi de défrénation ou de sevrage.
- Utiliser un médicament la TSH recombinante humaine « rhTSH » (2 injections intramusculaires de TSH, appelée TSH recombinante qui permet d'obtenir le même effet sans interrompre le traitement par la thyroxine.

La grossesse et l'allaitement constituent des contre-indications absolues. Pour éviter tout risque, il est recommandé d'espacer le délai entre le traitement et la grossesse de plus de 6 mois et une fois l'équilibre hormonal obtenu.

II.9.2.2. Modalité d'administration

L'administration 4 à 6 semaines après la chirurgie d'une gélule par voie orale de 3,7GBq (100mCi) d'I131 (sous forme d'iodure de sodium) Une fois avalée, elle passe dans le sang. Les cellules thyroïdiennes captent cet iode en circulation, qu'il s'agisse de cellules normales restantes après la thyroïdectomie ou de cellules cancéreuses. Les rayons émis par l'iode radioactif endommagent les cellules thyroïdiennes qui finissent, au bout de plusieurs semaines ou mois, par être détruites. est un moyen thérapeutique très efficace, permettant de détruire tout tissu thyroïdien restant, métastatique ou non (voir figure 8)

Le traitement par l'I131 nécessite un isolement de deux à six jours en chambre protégée avec hydratation pour favoriser l'élimination urinaire et limiter la rétention d'iode radioactif par les tissus sains. Et de préférence il faut prendre des laxatifs, des jus de citron et mâcher les « chwing-gum » pour protéger les glandes salivaires.

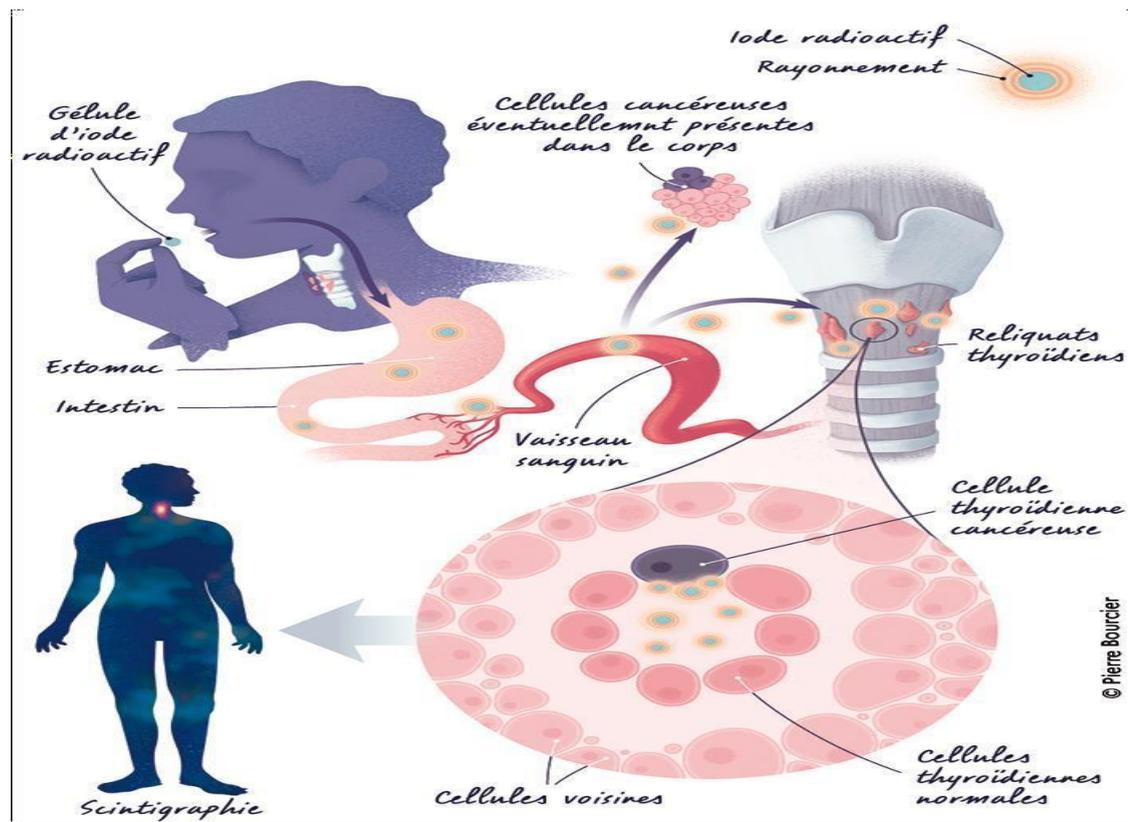


Figure 8. Le traitement par l'iode radioactif (La HAS et l'INCa, 2021).

II.9.3. L'hormonothérapie

Il est indispensable quel que soit le type de chirurgie retenu. Les objectifs de ce traitement frénateur sont :

- Assurer la substitution hormonale après thyroïdectomie.
- Supprimer toute stimulation éventuelle de cellules tumorales résiduelles en abaissant le taux de TSH.

Les hormones thyroïdiennes sont au nombre de deux, la thyroxine (T4) et la tri-iodothyronine (T3). Mais il suffit en général de prendre la T4, car celle-ci est normalement transformée par l'organisme en T3.

Le traitement repose sur la prise de L-thyroxine (LT4) : environ 150 à 200 µg /jour et il doit être pris 3 jours après l'administration du traitement par l'I131. En l'absence d'irathérapie le traitement hormonal est débuté dès le lendemain de la chirurgie.

L'efficacité du traitement doit être contrôlée par le dosage de T4 et TSH 4 à 6 semaines après le début du traitement. La dose doit être à la fois substitutive et suppressive, donc il faut maintenir la TSH à un niveau très bas.

Parfois le niveau de freinage doit être défini selon la gravité et le type du cancer. En effet, doit être freinatrice (TSH entre 0,1 et 0,5 mU/l, limite inférieure des normes) pour les cancers de bon pronostic et très freinatrice (TSH \leq 0,1 mU/l) en cas de cancer de moins bon pronostic. A distance, elle peut être substitutive (TSH entre 0,3 et 2 mU/l, dans les normes) (**Leenhardt et al., 2005 ; Schlienger, 2005 ; Schlumberger, 2007 ; Corone, 2003**).

II.9.4. Le suivi de cancer de la thyroïde après traitement

Le suivi après le traitement est une composante importante des soins apportés aux personnes atteintes de cancer.

Des visites de suivi sont obligatoires et doivent être régulières, généralement pendant les 10 années suivant la fin de traitement, ainsi que des bilans sanguins et des examens complémentaires (échographie, scintigraphie,...etc) doivent être effectués dans cette période

Ce suivi englobe un certain nombre d'objectifs, dont il permet de vérifier l'efficacité à long terme des soins, savoir si le traitement hormonal est bien adapté et détecter le plus tôt possible les signes d'une éventuelle rechute (**La HAS et l'INCa, 2010**).

La stratégie est résumée dans l'arbre décisionnel suivant (voir figure 9).

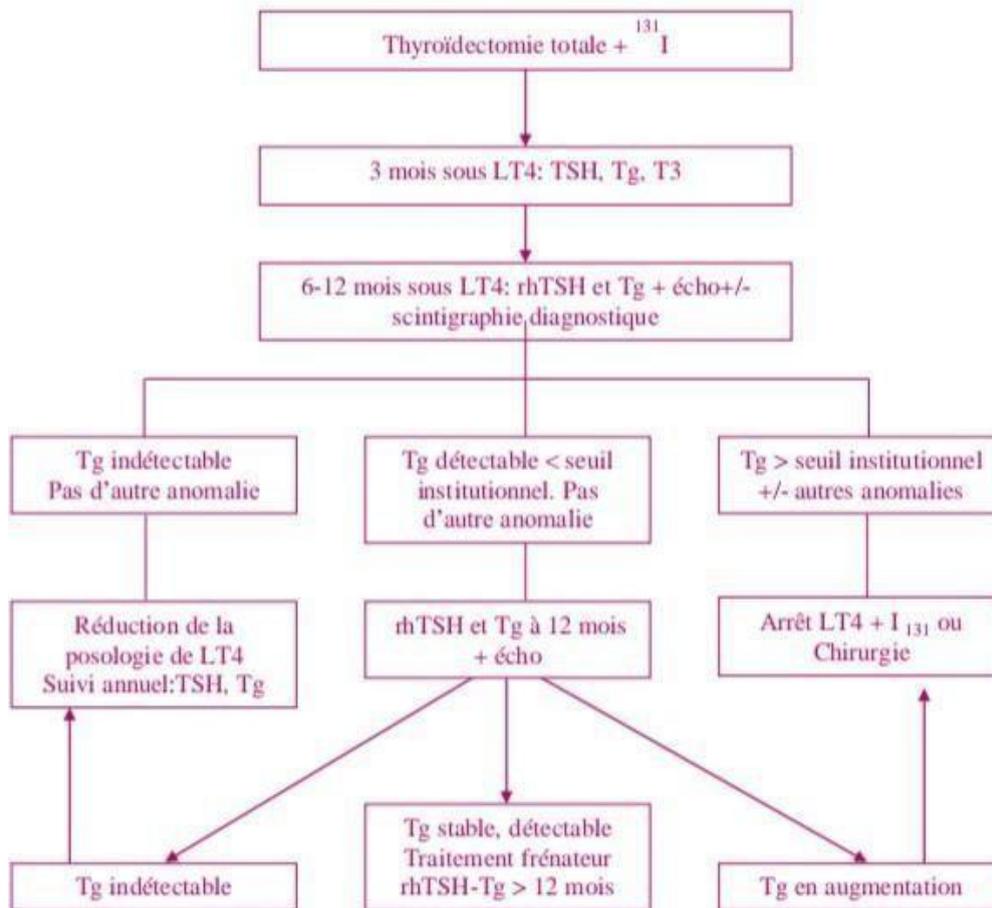


Figure 9. Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif (Vantghem, 2007).

II.10. Traitement à l'I-131 et fertilité

II.10.1. I-131 et fonction gonadique

Des études montrent des conséquences court et à long terme :

- L'absence transitoire de menstruations au cours de la première année suivant la radiothérapie, en particulier chez les femmes âgées.
- La ménopause à un âge légèrement plus jeune que celles qui n'ont pas reçu de traitement à l'I-131 (Ceccarelli et al., 2001 ; Souza et al., 2006).
- Peut contribuer à l'atrésie folliculaire et peut induire une ménopause précoce (Ceccarelli et al., 2001).
- Des irrégularités du cycle menstruel et/ou des menstruations après un traitement à l'I131 (Sioka et al., 2006).

- Aménorrhée au cours de la 1ère année, et les niveaux élevés de FSH (**azuor et al., 2005**).

II.10.2. I-131 et résultats de grossesse

Il n'y a aucune preuve que l'exposition à l'iode radioactif affecte les résultats des grossesses ultérieures et de la progéniture (**Garsi et al., 2008**). La question est de savoir si les incidences des malformations et des cancers thyroïdiens et non thyroïdiens sont-ils liées à l'irradiation gonadique ?

II.10.3. I-131 et réserve ovarienne

L'AMH est produite dans les cellules granuleuses des follicules ovariens en croissance, en particulier dans les follicules préantraux et les petits follicules antraux, empêchant le développement d'autres follicules plus petits.

Les niveaux d'AMH montrent une diminution progressive tout au long de la vie reproductive à mesure que la réserve folliculaire diminue, devenant finalement indétectable peu de temps avant la ménopause (**Dewailly et al., 2014 ; Tal et Seifer, 2017**). Bien qu'il se soit imposé comme un marqueur pertinent.

Il existe peu de données dans la littérature sur les valeurs normales d'AMH dans la population en bonne santé, par rapport aux femmes qui fréquentent les cliniques de fertilité.

L'étude a révélé des valeurs moyennes d'AMH nettement inférieures chez les femmes exposées à l'iode (**Acibucu et al., 2016**).

A pink sticky note graphic with rounded corners and a tab at the top right. The text is centered on the note.

**MATERIEL
ET
METHODES**

III.1. Lieu et type de l'étude

Nous avons effectué une étude rétrospective, descriptive, réalisée au niveau du bureau d'archives du service d'endocrinologie du centre hospitalo-universitaire de Mustafa bacha (Alger), les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patientes atteintes

Notre travail portant sur l'étude rétrospective (sur 16ans) et prospective (sur 6mois, allant de Janvier 2022 à Juin 2022) portant sur la préservation de fertilité après le traitement du cancer de la thyroïde chez des patientes suivis au niveau du Centre « Pierre et Marie-Curie » CPMC d'Alger (Ex maillot). Il porte sur 30 patientes atteintes du cancer de la thyroïde, suivant ou ayant suivis un traitement à l'I-131 radioactif. Les données ont été récoltées à partir des dossiers médicaux des patientes, des fiches de surveillance, du compte rendu opératoire et des comptes rendus anatomopathologiques de la résection opératoire.

III.2. Matériel

III.2.1. Population étudiée et matériel biologique

La population étudiée est constituée de 30 patientes atteints des cancers thyroïde, chez les femmes suivis au niveau du service d'endocrinologie du Centre « Pierre et Marie-Curie » CPMC d'Alger, durant la période allant de **2005** jusqu'à **2022**.

Une fiche clinique a été remplie pour chaque patiente à partir de leurs dossiers médicaux et des fiches de suivis. La fiche clinique établie a permis de recueillir des données relatives aux sujets telles que l'âge ; l'âge de diagnostic ; le type de traitement ; la grossesse après traitement.

III.2.1.1. Facteurs d'inclusion

Cette analyse c'est basée sur des critères d'inclusion :

- Patientes atteinte du cancer de la thyroïde,
- Ayant un âge < 40ans ;
- Il s'agit de patientes mariées ;
- Ont toutes subit une radiothérapie à l'I-131

III.2.1.2. Facteurs d'exclusion

On a exclu les femmes de >40ans, atteintes d'autre maladie grave, et celle qui n'ont pas été traité par la radiothérapie.

III.2.2. Matériel non biologique

Représentée par les instruments et les réactifs utilisés dans cette étude (réactifs/Appareillages) (voir L'annexe).

III.3. Méthodes

III.3.1. La cytoponction

La cytoponction est effectuée avec ou sans échographie, à l'aide des aiguilles de 22 à 25 gauge, qui consiste à prélever par capillarité ou aspiration douce un échantillon de cellules dont on fait un frottis monocouche (Sadaoui et al, 2015).

III.3.1.1. Dosage de la Tg (technique immuno-radiométrique IRMA)

Le dosage de la Tg va s'effectuer à partir de produit de cytoponction ganglionnaire qui a été rincée dans le tube contenant 1ml de sérum salé.

III.3.1.2. Principe

La méthode *immuno-radiométrique* (IRMA) est une méthode quantitative en phase hétérogène avec excès de réactif, dans laquelle un mélange de quatre anticorps monoclonaux anti-thyroglobuline humaine est fixé sur la paroi des tubes, un cinquième anticorps monoclonal marqué à l'iode 125 reconnaissant une épitope différente de ceux reconnus par les anticorps fixés sur les tubes, est utilisé comme traceur. Ces anticorps sont dirigés contre des zones épitopiques non reconnues par la majorité des auto-anticorps anti-thyroglobuline présents dans nombreuses pathologies thyroïdiennes, formant ainsi un « sandwich », la quantité d'anticorps marqué fixé est proportionnelle à la quantité d'antigène à mesurer (Bertherat , 2004) .

III.3.1.3. Mode Opérateur

- Distribuer un volume de 100µL de standards, de contrôle dans chaque doublet des tubes revêtus.
- Déposer un volume de 100µl l'échantillon à dosé (liquide de ponction+1ml de sérum salé) dans les tubes revêtus correspondants.
- Distribuer 400µl de traceur I125 est ajouté dans tous les tubes.
- Agiter brièvement sur un agitateur.
- Recouvrir les tubes d'un film plastique après incubation pendant (16-20) heures à température ambiante (18-25°C) sans agitation à l'abri de la lumière.
- Deux lavage sont effectués (premier lavage par tampon imidazole et deuxième lavage

par tampon phosphate azote de sodium), ajouter 2ml de solution de lavage dans chaque tube revêtus entre chaque lavage aspirer les tubes, afin d'éliminer tous les ACs qui n'ont pas été fixés.

- Placer les tubes revêtus (patients + 2 contrôle) dans des racks.

III.3.1.4. Interprétation des résultats

Selon la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) :

- Si $Tg < 1$ ng /ponction : négatif.
- Si $1 < Tg < 10$ ng /ponction : résultat à confronter avec la cytologie.
- Si $Tg > 10$: forte suspicion de métastase.

III.3.2. La cytologie

Il s'agit de l'étude des cellules normales ou pathologiques, ainsi que leur morphologiques ou biochimiques la cytologie est sous forme liquide ou bien lame étalé lorsque s'ils arrivent préparés nous les mettons directement dans le panier quand ils arrivent un liquide, on fait une centrifugation, donc on en met une goutte du liquide dans la lame, puis on fait un étalement par un angle de 45° puis on le met à sécher après séchage.

La lame doit être placée dans le même panier avec les lames préalablement préparées il y'a 3 étapes : le panier est inséré dans le premier bécher contient 250 ml du réactif appelé (**May Grûnwald**), pour 5 min après la fin des cinq minutes, le panier est retiré de la premier bécher et placé directement dans le deuxième bécher de sorte que le deuxième contient 50% d'eau et 50% du même réactif (**May Grûnwald**) entre le premier et le deuxième il n'y a pas de rinçage le troisième bécher contient un nouveau réactif appelé (**Giemsa**) pour sortir de réactif et entrer dans un nouveau réactif qui nécessite rinçage. Le panier est inséré dans le troisième pendant une durée de 45min.

Au bout de 45min, on fait le rinçage pour la deuxième fois à l'eau, puis on met à sécher après cela, chaque lame est attachée au fiche de chaque patient par le numéro qui est commun entre la lame et l'affiche (voir la figure 10).

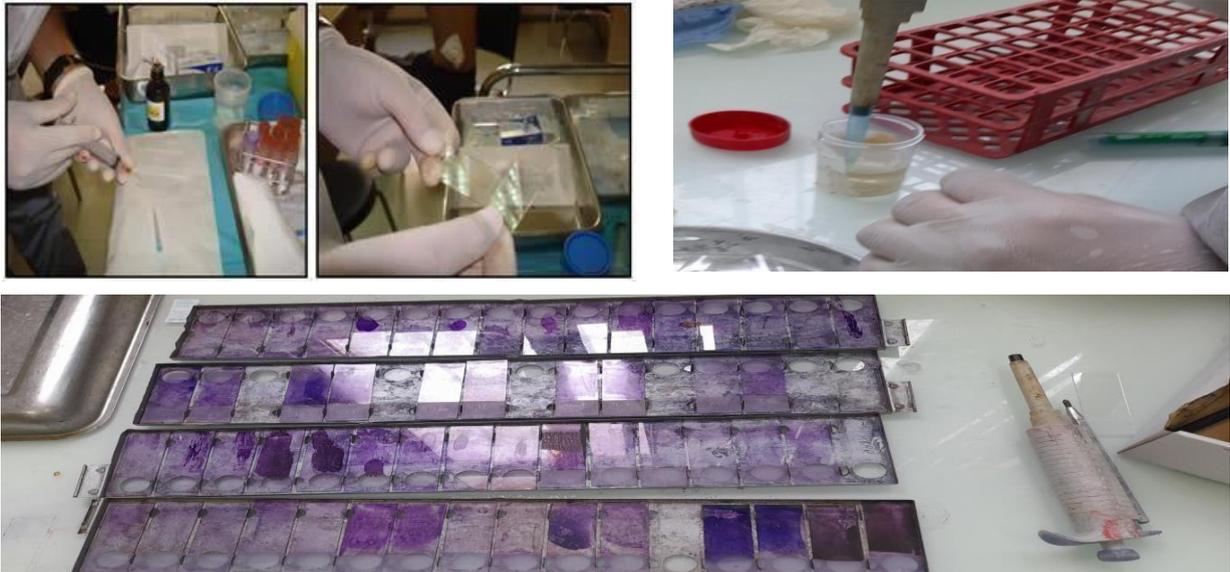


Figure 10. L'étallement sur lame de verre.

III.3.2.1. Interprétation des résultats : (selon le système de Bethesda 2010)

Les résultats ont été divisés en trois catégories de diagnostic :

A/ Non diagnostic ou insatisfaisant : constitué de globules rouges sans matériel lymphoïde ni cellules épithéliales. Contrôle dans 3 mois ré-ponctionner.

B/ Bénin /adénopathie réactionnelle (cytologie négative) → présence de lymphocytes, des macrophages et des plasmocytes sans cellules épithéliales.

C/Malin /adénopathie maligne (cytologie positive) → présence de cellules épithéliales malignes avec des caractéristiques cytologiques (cellules de grandes de tailles, noyau volumineux, cytoplasme réduit).

III.4. L'histologie

III.4.1. Identification des prélèvements

Tout prélèvement doit être correctement identifié :

- Nom, prénom, sexe et date de naissance du patient.
- Adresse du patient ou service de consultation ou d'hospitalisation.
- Type de prélèvement.
- Date du prélèvement.

III.4.2. Réception et enregistrement des prélèvements

Chaque prélèvement reçu a un numéro (alphabétique ou numérique) d'identification qui le suit durant toutes les étapes techniques et de lecture jusqu'à l'archivage.

III.4.3. Conservation des échantillons

Préserver et conserver dans les meilleures conditions possibles pour bien les visualiser les structures.

III.4.4. Fixation des prélèvements

Ici on parle de Fixateur aqueux ou bien c'est : Le formaldéhyde. Pour bien préserver les structures tissulaires pour l'étude morphologique des échantillons.

III.4.5. Technique et prélèvements

Il s'agissait principalement de prélèvements de thyroïdectomie contenus dans des flacons et immergés dans du formol pour leur fixation. Ici on parle de Fixateur aqueux ou bien c'est le formaldéhyde. Pour bien préserver les structures tissulaires pour l'étude morphologique des échantillons. Ils ont ensuite été envoyés au laboratoire pour examen anatomopathologique.

III.4.6. La macroscopie

Le bilan macroscopique déterminait le nombre, le siège et l'aspect des lésions observées, et permettait aussi la réalisation des prélèvements nécessaires à l'examen microscopique (Figure 11).

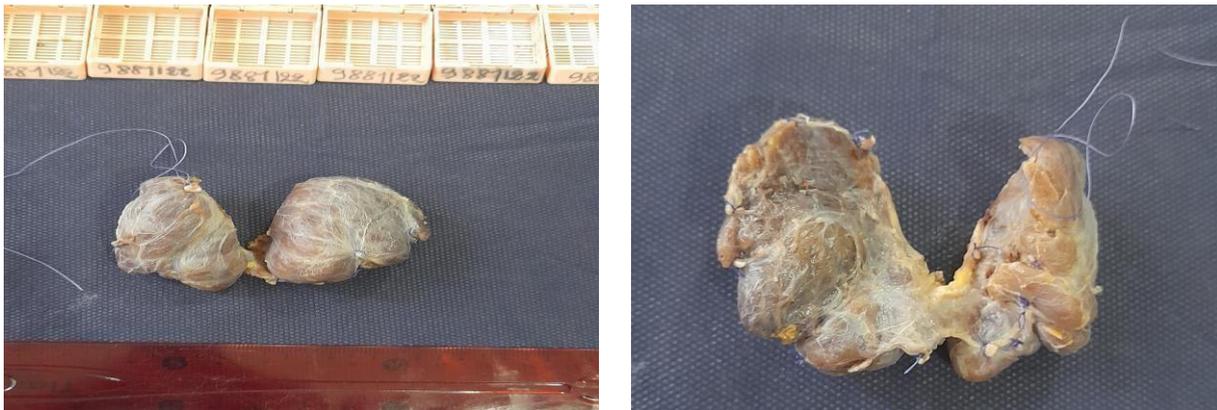


Figure 11. La face avant et derrière d'une thyroïdectomie totale mesurant 10*5*3 Cm.

III.4.7. La Coupage

Découper les prélèvements en tranches fines de 2 à 3 mm sur 1 à 2 cm et les placer dans des cassettes spéciales en plastique bien immatriculées selon le numéro d'examen, puis les plonger dans un bac à formol. (Voir figure 12)



Figure 12. La procédure de coupe de thyroïde en petite morceaux.

III.4.8. Déshydrations

C'est une étape qui s'effectue automatiquement à l'aide d'un appareil de traitement des tissus (appareil de déshydratation figure 13), qui est réglé sur un cycle d'environ 18 heures.

Cet appareil de traitement fonctionne en trois étapes successives :

III.4.8.1. La déshydratation

Les prélèvements mis dans des cassettes, contiennent de grandes quantités d'eau intra et extracellulaire, vont passer successivement dans 7 bacs d'alcool éthylique à titrage croissant de 70°C à 100°C pour réaliser une déshydratation en douceur.

III.4.8.2. La désalcoolisation

Les prélèvements sont ensuite plongés dans trois bacs de xylène dans le but d'éliminer toute trace d'éthanol utilisé lors de la déshydratation, puisque celui-ci n'est pas miscible à la paraffine, et d'autre part, pour éclaircir les pièces.

III.4.8.3. L'inclusion

Consiste à faire pénétrer les prélèvements après désalcoolisation dans 2 bacs de paraffine chaude à température de 56°C.



Figure 13. Traitement par L'automate

III.4.9. Enrobage

C'est une étape qui suit la déshydratation, et qui consiste à mettre les prélèvements dans des moules et les remplir de paraffine, le résultat est l'obtention de blocs de paraffine.



Figure 14. Illustration des étapes de la succession de l'enrobage.

III.4.10. La coupe

La coupe se fait à l'aide d'un microtome, qui permettra la réalisation de fines coupes tissulaires des blocs (3 à 5 μm), et les mettre dans un bain marie d'eau distillée, (Figure. 15).



Figure 15. Technique de coupe.

III.4.11. Déparaffinage

Nécessite la présence d'une appareil spéciale connu sous le nom (étuve) (Figure.16) L'objectif de déparaffinage est l'élimination de paraffine des prélèvements. Alors les prélèvements sont mis dans l'étuve en 50°degré pendant 30 minutes, l'image suivante montre la forme d'étuve



Figure 16. Technique de déparaffinage par l'étuve

III.4.12. Coloration (HE)

C'est la dernière étape de la technique d'histologie, caractérisé par la présence de plusieurs colorants, dans laquelle le prélèvement est inséré directement après la sortie de l'appareille d'étuve, de sorte que chaque colorant à sa propre fonction, jusqu'à un seul résultat final, et donc de bon observation au microscope.

Tous d'abord, le prélèvement est inséré dans les colorants dans l'ordre suivant :

4 xylènes : pour le déparaffinage

3 alcools : pour la coloration du noyau

Eau : pour le rinçage

Acide ammoniaque : pour éliminer l'excessif de hématoxyline et pour bleuir la coloration

Éosine : pour la coloration du cytoplasme

3 xylènes : pour le rinçage

Une fois le prélèvement traité avec tous les colorants, nous obtenons les lames suivantes (Figure 17).



Figure 17. Méthode de coloration

III.5. Observation optique

Lecture microscopique des lames est un examen qui permet de juger si l'interprétation des coupes colorées par l'HE est suffisante pour établir le diagnostic ou s'il doit être complété par autre technique comme : l'immunohistochimie.

III.6. Une analyse descriptive :

- ✓ La population étudiée
- ✓ Les caractéristiques histologiques du cancer différencié
- ✓ Le taux de TG et TSH grâce à Excel 2007
- ✓ Test d'ANOVA ; pour comparer entre le taux de la TG et TSH après et avant le traitement grâce à Excel 2007.
 - ◆ Si $P > 0,05$: la différence n'est pas significative.
 - ◆ Si $0,01 < P < 0,05$: elle est significative (*).
 - ◆ Si $P < 0,001$: elle est hautement significative (***)

Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme de pourcentages et de graphes.

A pink sticky note graphic with rounded corners and a tab at the top right. The word "RESULTATS" is written in bold black capital letters in the center.

RESULTATS

IV.1. Description de la population d'étude

IV.1.1. Répartition des patientes atteintes du cancer de la thyroïde selon l'âge

Selon le tableau II, notre série comprend 30 patientes atteintes du cancer de la thyroïde, d'âge moyen de 25 ans (± 6 ans) avec des extrêmes allant de 14 et 37 ans.

Tableau 2 : Rapport détaillé de patientes atteintes du cancer de la thyroïde selon l'âge.

Sexe	Effectif	Fréquence relative(%)	Moyenne d'âge(ans)	Ecart-type
féminin	30	100%	25	6

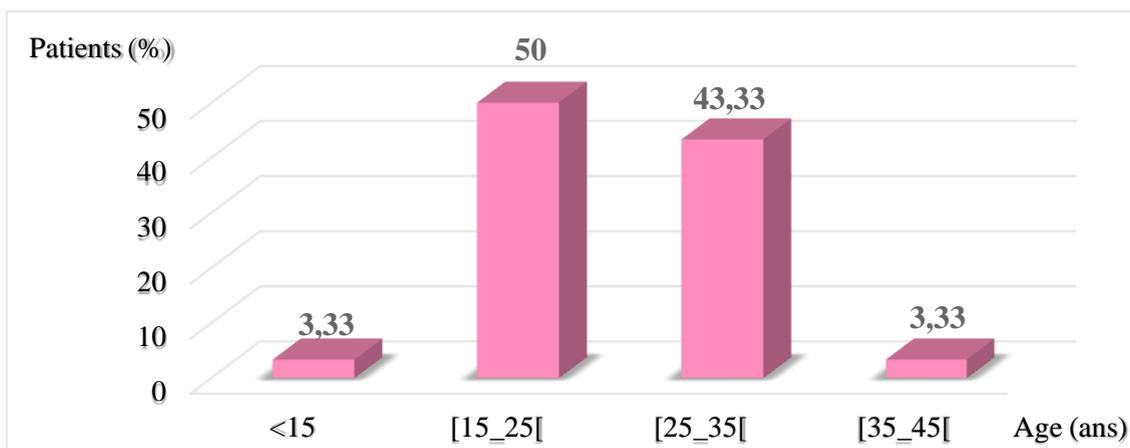


Figure 18. Répartition des patientes atteintes du cancer de la thyroïde selon les classes d'âge.

Selon la figure 18, la tranche d'âge la plus touchée étant celle comprise entre 15 et 25ans avec un pic de 50%. Vient ensuite la classe d'âge entre 25 et 35ans avec 43%. Les classes d'âge les moins représentatifs sont ceux inférieurs à 15ans et supérieur à 35ans par pic de 3,33%.

IV.1.2. Origine des patientes de notre série par wilaya de provenance

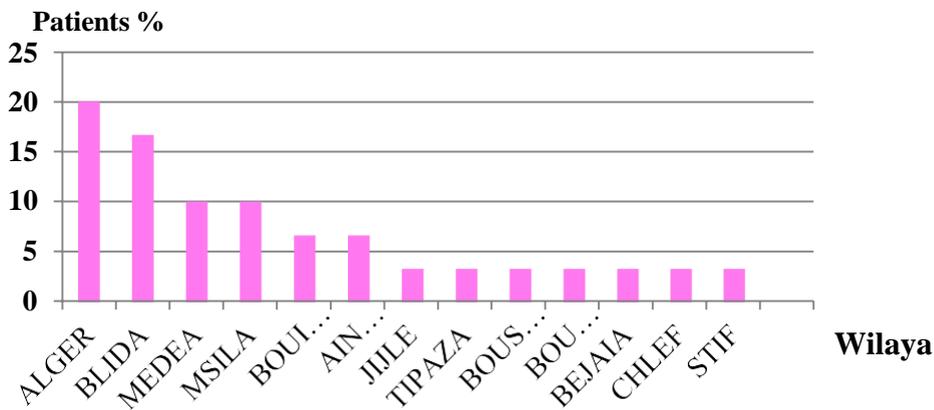


Figure 19. Répartition des patientes atteintes du cancer de la thyroïde par wilaya de provenance.

Selon la figure 19, nous constatons la majorité des cas de cancers thyroïdiens collectés dans notre série ont pour origine de la wilaya d’Alger et Blida avec 20% et 17% successivement.

IV.1.3. Répartition des patientes atteintes du cancer de la thyroïde selon l’origine du cancer

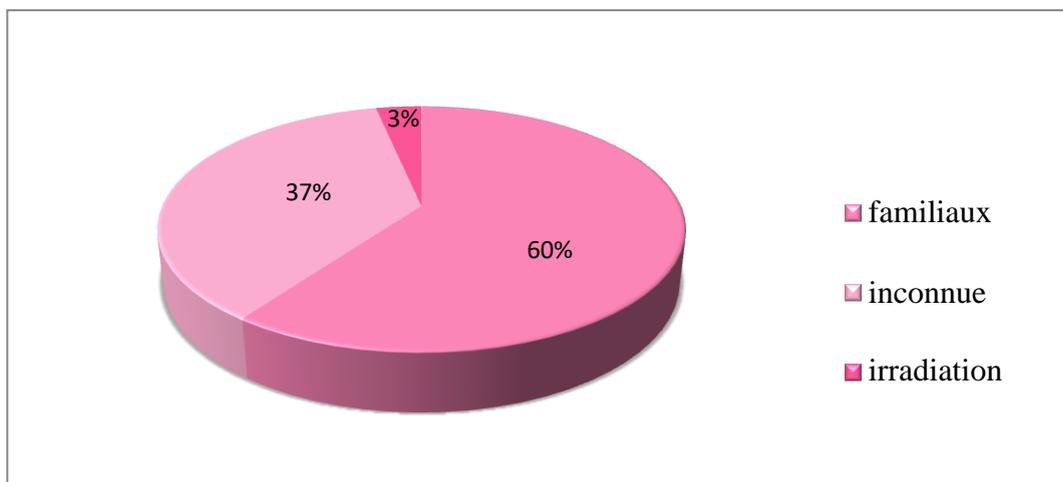


Figure 20. Répartition de patientes atteintes du cancer de la thyroïde selon l’origine de cancer.

La figure 20 montre que 60% des patientes ayant des antécédents familiaux du cancer de la thyroïde, donc c’est une cause très fréquente. Néanmoins, 37% des cas sont à causes inconnue alors que l’irradiation concerne un petit pourcentage de 3%.

IV.1.4. Les traitements préconisés

Selon notre étude, le traitement du cancer de la thyroïde dépend du type de cancer de la thyroïde dont elles souffrent et de son étendue.

Les principaux traitements sont :

- Une thyroïdectomie - chirurgie pour enlever une partie ou la totalité de la thyroïde.
- Radiothérapie à l'iode radioactif -une substance radioactive qui se déplace dans le sang et tue les cellules cancéreuses.
- Médicament de LT4 à vie.

Les 30 patientes ont subi ses types de traitements à différent intervalle de temps, suivi par des soins continus après le traitement pour vérifier et prévenir tout autre problème.

- Toutes ces 30 patientes ont utilisé des médicaments de contraception pendant la période de traitement par radiothérapie.

IV.1.5. La répartition des patientes atteintes du cancer de la thyroïde selon l'association à d'autres maladies

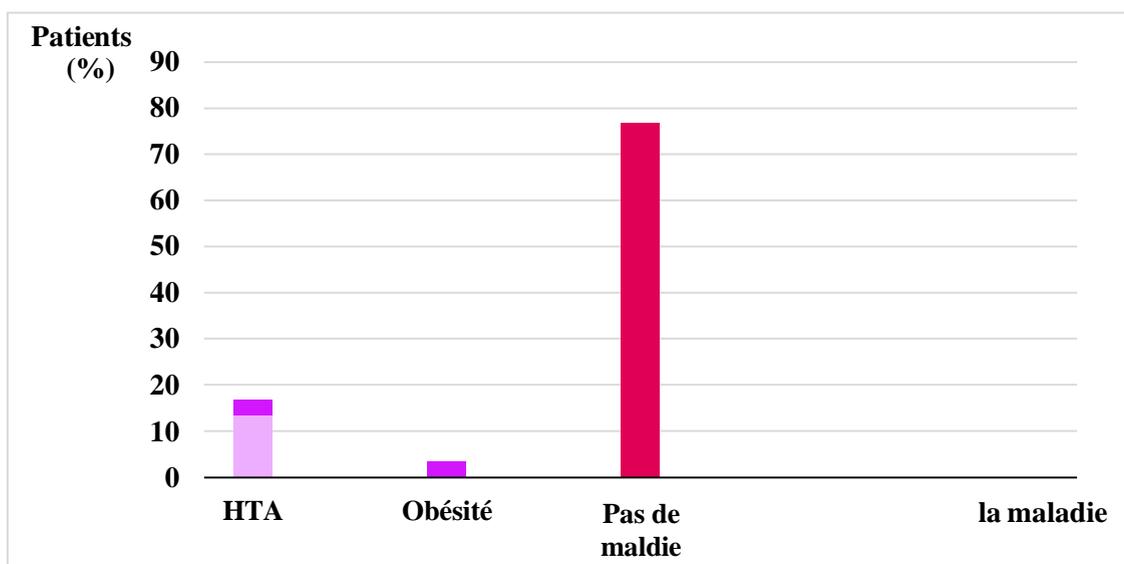


Figure 21. Répartition des patientes atteintes du cancer de la thyroïde selon qu'elles soient atteintes d'autre maladie.

Dans notre série, selon la figure 21, nous constatons que la majorité des cas de cancers thyroïdiens n'étaient pas atteints d'autres maladies (77%). Néanmoins, nous constatons que 14% d'entre-elles avaient de l'HTA, et seulement 4% des patientes sont obèses.

IV.1.6. Répartition selon la présence des métastases

Les cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur initiale thyroïdienne, emprunter les vaisseaux lymphatiques ou sanguins pour aller s'installer dans d'autres parties du corps et former des métastases. Des métastases régionales de type ganglionnaire sont observées uniquement chez les cas qui ont subi une thyroïdectomie complétée d'un curage ganglionnaire.

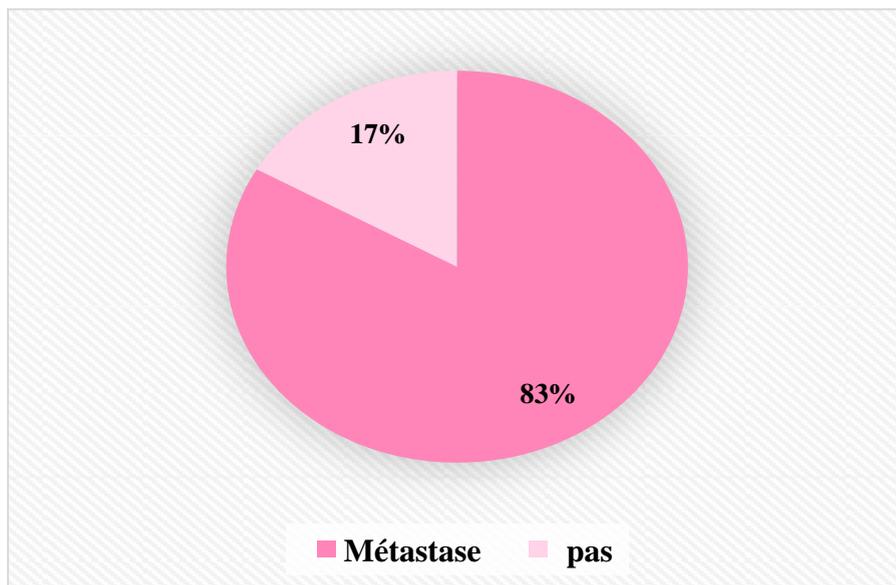


Figure 22. Répartition selon la présence des métastases.

Selon cette figure, nous avons la plupart des patientes soit 83% sont au stade métastatique, (fait effectivement un curage ganglionnaire) et reste 17% qui ne le sont pas.

IV.1.7. Répartition selon le cycle menstruel après l'ira thérapie

La figure ci-dessous montre la répartition des patients selon leur cycle menstruel.

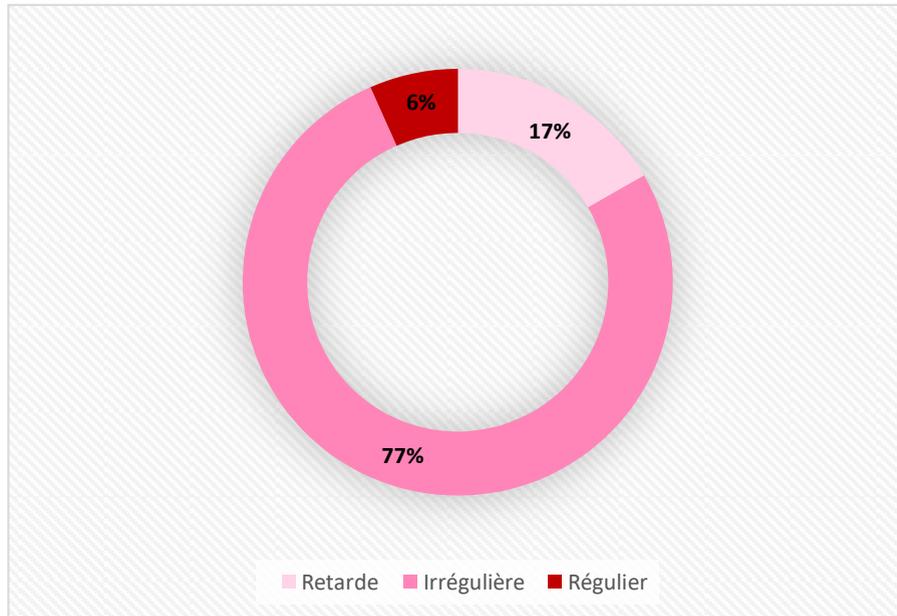


Figure 23. Répartition selon le cycle menstruel après l’ira thérapie

Nous avons ici 77% (23 femmes) qui avaient des règles irrégulières (pendant quelque mois). D’autres patientes, soit 17% (5 femmes), ont eu un retard de règles. Seulement 2 femmes (6%) ont retrouvé leur cycle menstruel régulier.

IV.1.8. Effet de traitement cancer de thyroïde sur la grossesse

Toutes les patientes de notre série sont tombées enceint après l’ira thérapie, mais à différente période.

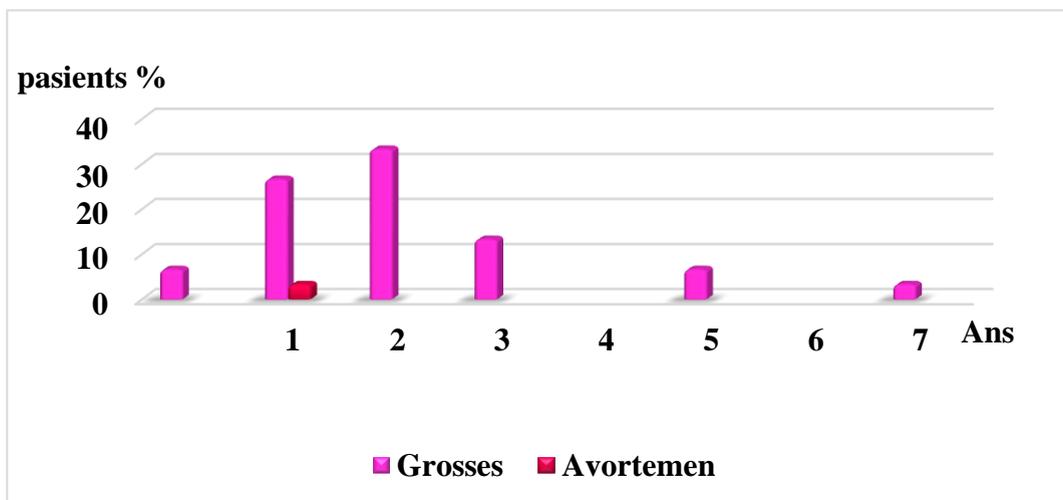


Figure 24. Répartition les patientes selon l’année de grossesse après le traitement.

Dans notre série, nous constatons la majorité des grossesses après la cure d'I131 soit une à trois années plus-tard. Il y a possibilité de grossesse jusqu'à 7ans après traitement. Notant aussi que 4% de ces patientes ont avorté après une année de traitement à l'I-131.

IV.1.9. Représentation microscopique des différentes variétés histo-cytologique

Le type de cancer de la thyroïde dans notre série est le carcinome papillaire. C'est le cancer thyroïdien le plus fréquent.

- **Microscopie** (figure 25) : Le diagnostic repose sur des anomalies nucléaires pathognomoniques.
 - Noyaux d'aspect « verre dépoli », incisions nucléaires (en grain de café), empilement des noyaux (chevauchements), pseudo-inclusions nucléaires, clarification des noyaux et une membrane nucléaire épaisse.

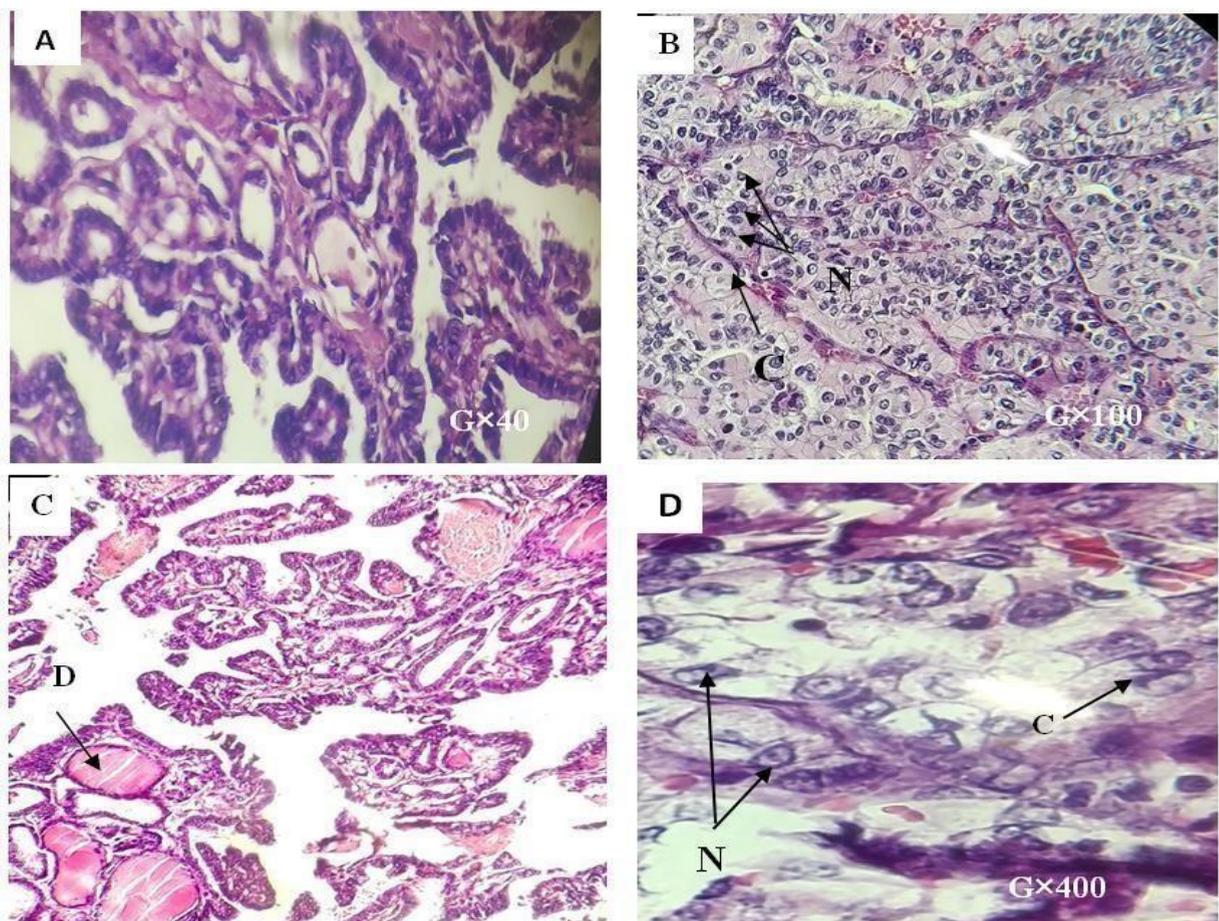


Figure 25. Observation microscopique des coupes d'un carcinome papillaire. A, B, D des coupes histologiques. C(MGG×400) Coupe cytologique.

(C) Cytoplasme ; (N) Noyau ; (D) colloïde.

IV.1.10. Métastase ganglionnaire

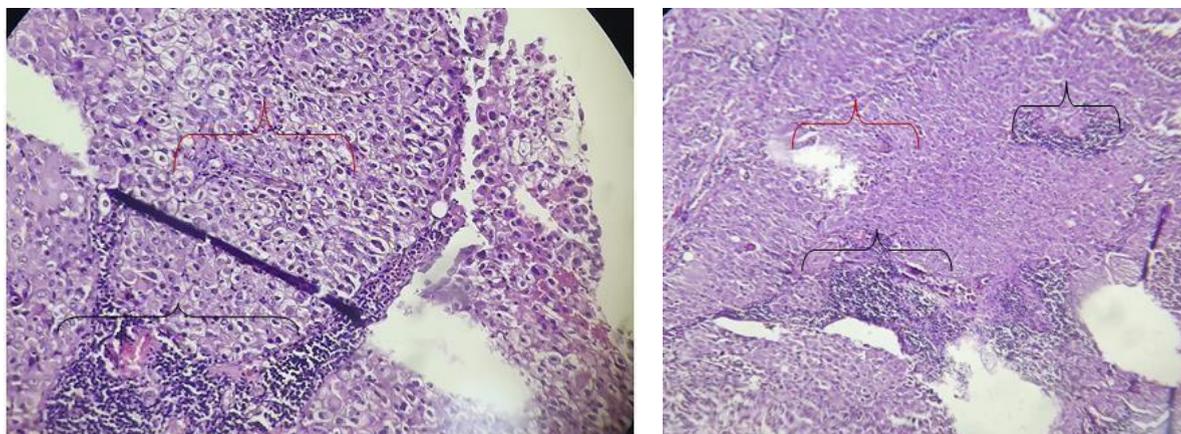


Figure 26. Coupe histologique d'une métastase dans le ganglion lymphatique cervicale

⎓ Cellules malignes ; ⎓ Des lymphocytes

C'est une diffusion lymphatique régionale, cervicales et sus-claviculaires. Les métastases systémiques sont rares.

IV.2. Examen biologique

Il s'agit de taux de TG thyroglobuline (ng /ml) et de TSH thyrotropine(MU/l) avant et après le traitement de radiothérapie et (LT4) lévothroxine.

IV.2.1. Taux de TG

Tableau 3 : Analyse de variance de TG dans notre série de patientes.

RAPPORT DÉTAILLÉ					
Groupes	Nre d'échanti	Somme	Moyenne	Variance	Écart-type
TG avant IR	25	162,549	6,50	309,817533	17,9525784
TG après IR	27	11,76	0,44	0,59153333	0,78135622
TG sans LT4	21	425,76	20,27	442,967706	21,4759398

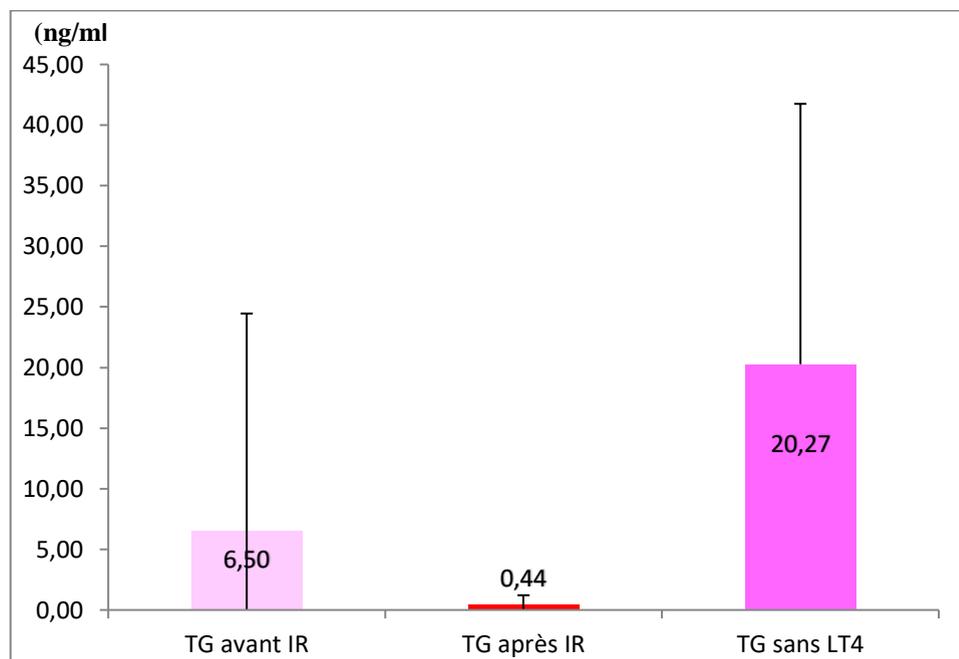


Figure 27. Comparaison de taux de tg après avant l'ira thérapie et sans LT4.

La valeur moyenne de TG est diminuée par a pour la normalité de 6.5 avant l'ira thérapie de 20.27 sans LT4 à 0.44 après l'ira thérapie. Donc, il y a une différence très hautement significative ($p < 0.05$) entre la moyenne de taux de TG après et avant le traitement.

IV.2.2. Taux de TSH

Tableau 4 : Analyse de variance de TSH.

RAPPORT DÉTAILLÉ					
Groupes	Nre d'échanti	Somme	Moyenne	Variance	Écart-type
TSH avant IR	26	74,375	2,86	81,1126136	2,03872088
TSH après IR	27	14,669	0,54	0,61068906	0,78146597
TSH sans IR	26	1858,77	71,49	687,585251	26,2218468

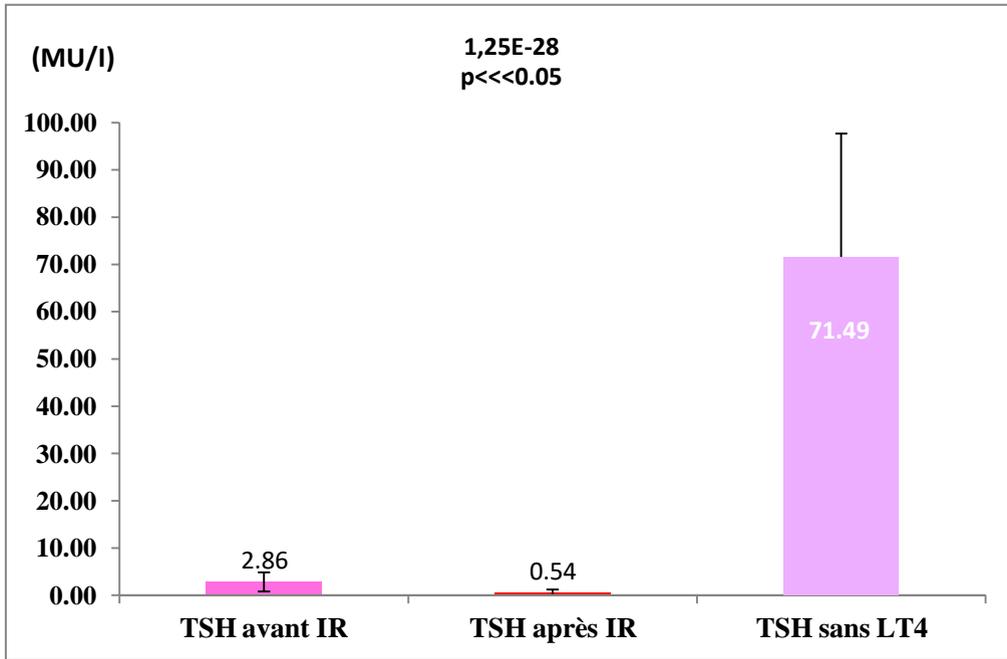


Figure 28 : Comparaison de taux de TSH après et avant le traitement

La valeur de moyenne de TSH est diminuée par a pour la normalité de 2.86 avant l'ira thérapie 71.9 sans LT4, à 0.54 après l'ira thérapie. Il y a une différence très significative entre les moyennes des taux de TSH ($p \lll 0.5$).

A pink sticky note with a white border and a white tab at the top right. The word "DISCUSSION" is written in bold, black, serif capital letters in the center of the note.

DISCUSSION

V.1. Répartition selon l'âge

Il faut savoir qu'en Algérie, d'après le registre des cancers d'Alger, l'incidence brute du cancer thyroïdien ; rien que chez les femmes est passée de 8 en 2016, à 21 en 2018 par 100.000 pour les deux sexes (selon le **registre des tumeurs d'Alger 2016, ministère de la santé 2012**) et il occupe la 7ème place dont les 10 cancers les plus fréquents selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). En Afrique, l'Algérie occupe la 2ème place avec un taux 7.0 par 100.000 pour les deux sexes, et un taux de 11,6 pour le sexe féminin seul.

L'âge moyen dans notre série est de 25 ± 6 ans avec des extrêmes allant de 14 à 37ans. D'après la **Société Américaine du cancer (2017)**, l'incidence du cancer de la thyroïde a augmenté ces dernières années et le cancer de la thyroïde est le cancer le plus fréquent chez les femmes âgées de 20 à 39 ans. Autre étude réalisée par **Causeret et collaborateurs (2004)**, où ils ont rapporté qu'entre 1995 et 2002, 74 patients de moins de 20 ans ont été opérés d'un cancer différencié de la thyroïde.

La classe d'âge la plus représentée dans notre série est celle de 15 à 35 ans. Ces résultats sont proches de ceux obtenus par **Boumansour (2014)**, car la tranche d'âge la plus touchée dans sa série est de 30 à 40 ans. Il faut rappeler aussi que dans notre étude, nous nous sommes basés sur les femmes en âge de procréer (<40ans), c'est ce que l'objectif de notre étude exige.

V.2. Répartition selon le lieu de résidence

Il y a une répartition majoritairement représentée par Alger et Blida, ce qui est logique car le Centre « Pierre et Marie-Curie » CPMC dessert les wilayats limitrophes. D'autres parts, cela nous renseigne sur la concentration des centres hospitaliers disposants de ce traitement au centre du pays.

V.3. Répartition selon l'origine de cancer

Dans notre étude, nous avons 60% des cas d'antécédent familiaux de la maladie. En effet, d'après **Mighri et collaborateurs (2007)**, l'hérédité est considérée comme un facteur non négligeable dans la pathologie thyroïdienne vu que les membres de certaines familles de goitreux connus peuvent être atteints même s'ils vivent en dehors des lieux et des circonstances réputés goitrigènes. Selon **TissiV (1998)**, le cancer papillaire est le plus

souvent sporadique mais des formes familiales ont également été décrites. Ces formes concerneraient 3 à 5 % des patients atteints d'un cancer papillaire de la thyroïde. Le mode de transmission est autosomique dominant avec pénétrance variable.

Nous avons aussi 37% des patientes qui ignorent les causes de leur maladie. Nous pensons que cela peut être dû à des facteurs hormonaux. En effet, d'après plusieurs études, notamment celle de **Berger et collaborateurs (2010)**, l'incidence des carcinomes papillaires augmente au moment de la puberté et pendant la période d'activité génitale féminine, fait supposer un rôle aux œstrogènes, mais sans preuve formelle.

V.4. Répartition selon d'autre maladie

Dans notre série, nous avons constaté que la plupart des cas n'avaient pas d'autre maladie (soit 77%), avec seulement 14% HTA et 6% obésité. Selon **Berta et collaborateurs (2019)**, l'hyperthyroïdie entraîne une augmentation du métabolisme et entraîne généralement une augmentation de la pression artérielle. En revanche, l'hypothyroïdie est généralement associée à une pression artérielle normale, mais elle peut provoquer une pression artérielle basse ou une pression artérielle élevée. Tous les cancers de la thyroïde peuvent augmenter ou diminuer la production des hormones thyroïdiennes. Peut être associé à des symptômes ou au développement d'une hyperthyroïdie plutôt qu'à une hypothyroïdie. Nous référons cette maladie par le remplacement des hormones thyroïdiennes visant à atteindre une fonction thyroïdienne optimale. Cependant, un remplacement excessif d'hormones thyroïdiennes peut induire une hypertension, tandis que des niveaux inadéquats de remplacement d'hormones thyroïdiennes peuvent entraîner une surcompensation de votre corps, produisant éventuellement des hormones qui déclenchent l'hypertension.

Selon **Gazdag et collaborateurs (2015)**, ils ont constaté chez les patients ayant subi une thyroïdectomie pour un cancer différencié de la thyroïde, une augmentation de la rigidité aortique et une altération de la fonction diastolique qui peuvent être détectées lors d'une hypothyroïdie manifeste induite, qui fait partie de la procédure de suivi diagnostique.

L'étude de **Rinaldi et collaborateurs (2012)** ont étudié 343 765 femmes et 146 824 hommes, avec 566 cancers de la thyroïde incidents, démontrant une association entre l'obésité et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes. Aussi, **England et collaborateurs (2006)** ont analysé une très large cohorte de sujets (2 000 947) suivis pendant 23 ans en moyenne, où au cours de cette période, 3046 cas de cancer de la thyroïde ont été diagnostiqués et 1415 d'entre eux étaient en surpoids ou obèses. Les auteurs ont vérifié que les

femmes obèses présentaient un risque plus élevé de PTC, ce qui indique que l'adiposité centrale pourrait exercer un effet sur l'équilibre hormonal et le métabolisme, ce qui pourrait augmenter le risque de cancer de la thyroïde.

V.5. Répartition selon la métastase

Dans notre série d'étude, le type de cancer de la thyroïde est le carcinome papillaire. C'est le cancer thyroïdien le plus fréquent, qui est confirmé par notre étude anatomo- pathologique. La plupart des patientes, soit 83%, sont au stade métastatique, (curage ganglionnaire) contre 17% qui ne le sont pas. L'étude de **Fauconnier (2006)** a montré que sur 155 cas étudiés avec présence d'information sur l'envahissement tumoral : 5% des cas ont une métastase viscérale et 25 % ont une métastase ganglionnaire. L'étude de **Keita (2007)** a enregistré 8.3% de métastase ganglionnaire et 2,8% de métastase pulmonaire. Aussi, et selon le travail de **Moussaoui (2009)**, les patients admis au stade de métastases révélant le primitif thyroïdien ont été au nombre de 9. Les signes fonctionnels étaient en rapports avec des localisations osseuses, pulmonaires et cérébrales.

V.6. Selon le traitement

Le traitement définitif du carcinome thyroïdien différencié est la thyroïdectomie chirurgicale, associée à un traitement à l'I-131 pour le traitement des tumeurs résiduelles, non résécables et métastatiques (**Gilliland et al., 1997 ; Schlumberger et al., 1998**). L'I-131 est utilisé depuis plus de 50 ans pour le traitement post-chirurgical du carcinome différencié de la thyroïde. Les jeunes femmes constituent la majorité des patients atteints d'un carcinome thyroïdien bien différencié (**Lin et al., 1998 ; Balan et al., 1992**). La plupart des survivants d'un carcinome thyroïdien différencié ont une longue espérance de vie en utilisant ce traitement (**Eustatia-Rutten et al., 2006**).

V.7. Selon le bilan hormonal

Les concentrations de **Tg** ont diminué significativement dans le sérum de tous les patients atteints de DTC après le traitement à l'iode radioactif. En effet, d'après **Baudin et collaborateurs (2003)**, ont montré qu'après le traitement à l'iode radioactif de leurs patients avec DTC, les concentrations sériques de **Tg** étaient plus faibles aux deux intervalles de test. La diminution de tg dans le sérum après traitement à l'I131 indique l'efficacité de traitement.

Aussi, **Olgica et collaborateurs (2011)** ont trouvés dans l'analyse des résultats individuels des patients DTC que la concentration de **Tg** était plus faible 3 et 6 mois après le traitement à

l'I131 chez tous les sujets. Le test de paires appariées de Wilcoxon a trouvé une différence statistiquement significative entre le taux de **Tg** sérique 6 mois après le traitement à l'I131 par rapport à la valeur mesurée 3 mois après le traitement ($P < 0,002$). Bien que les concentrations de **Tg** 3 et 6 mois après traitement thérapeutique à l'I131 aient été significativement inférieures aux valeurs initiales. Ces concentrations ne sont pas comparables aux valeurs initiales, car les valeurs avant traitement au I131 ont été obtenus dans des conditions de stimulation par la **TSH** endogène (**TSH** > 25 mUI/L), tandis que les valeurs après traitement ont été obtenues dans des conditions de suppression du traitement substitutif par la lévothyroxine (**TSH** < 0,15 UI/L), qui affecte la sécrétion de **Tg**.

V.8. Effet du traitement à l'I131 sur la grossesse

Alexander et collaborateurs (2017) ont montrés que chez les femmes souhaitant une grossesse par le biais de techniques de procréation assistée, les lignes directrices recommandent un traitement par la lévothyroxine (LT4) de l'hypothyroïdie subclinique, définie comme une **TSH** > 2,5 mUI/L dans de nombreuses études, avec un objectif de **TSH** < 2,5 mUI/L. Deux études ont récemment évalué l'effet d'une légère élévation de la **TSH** sur les résultats de la grossesse. L'étude de **Tuncay et collaborateurs (20018)** portant sur une cohorte rétrospective de 302 femmes subissant une insémination intra-utérine (IIU) pour la première fois, quelle que soit la cause de l'IIU, a montré que les résultats des fausses couches, des grossesses cliniques et des taux de naissances vivantes n'étaient pas différents chez les patientes ayant des taux de **TSH** de 2,5–5 mUI/L par rapport à **TSH** 0,4–2,5 mUI/L. Les anticorps antithyroïdiens n'ont pas été déterminés.

Dans une étude transversale portant sur 239 femmes infertiles, les femmes atteintes d'infertilité inexplicée avaient des taux de **TSH** légèrement plus élevés que celles dont les partenaires souffraient d'infertilité masculine grave (1,95 contre 1,66 mUI/L). De plus, le pourcentage de femmes ayant une **TSH** > 2,5 était deux fois plus élevé dans le groupe d'infertilité inexplicée que dans le groupe d'infertilité masculine (26,9% contre 13,5%) (**Orouji Jokar et al., 2018**). Néanmoins, on peut se demander si une si petite différence de **TSH** dans la plage de référence a un impact significatif sur les résultats.

Dans une analyse transversale d'une cohorte belge prospective de 1321 femmes enceintes euthyroïdiennes sans auto-immunité thyroïdienne, une **TSH** \geq 2,5 mUI/L (moyenne **TSH** 2,98 mUI/L) n'a pas été associée à des issues de grossesse défavorables par rapport à des taux de **TSH** < 2,5 mUI/L (moyenne **TSH** 1,31 mUI/L) (**Veltri et al., 2018**).

En ce qui concerne le traitement, **Maraka et collaborateurs (2017)** ont étudié les résultats obstétricaux dans une vaste cohorte rétrospective de 5405 femmes aux États-Unis atteintes d'hypothyroïdie subclinique, dont 16% ont été traitées avec de la lévothyroxine. Le bénéfice du traitement à la lévothyroxine en termes de réduction du risque de fausse couche dépendait de la **TSH** avant le traitement. Les sujets avec une **TSH** avant traitement de 4,1 à 10 mUI/L présentaient une réduction de 55 % du risque de fausse couche, tandis que les patients avec une **TSH** avant traitement dans la plage de **2,5 à 4,0** mUI/L n'ont pas bénéficié d'une réduction des taux de fausse couche. Il convient de noter que l'auto-immunité thyroïdienne n'a pas été évaluée. Cette étude a confirmé les résultats antérieurs d'une vaste étude rétrospective au Royaume-Uni montrant une réduction des fausses couches avec la lévothyroxine chez les patients ayant une **TSH > 4** mU/L, mais pas chez ceux ayant une **TSH** de **2,5 à 4** mU/L (**Taylor et al., 2014**). Le traitement à la lévothyroxine, cependant, était associé à des taux plus élevés de pré-éclampsie par rapport aux témoins (**Veltri et al., 2018**).

En résumé, de petites études observationnelles récentes portant sur l'impact des élévations de la **TSH** pendant la grossesse n'ont pas réussi à montrer de manière concluante une relation entre la **TSH** dans la plage de 2,5 à 5 mUI / L et une altération de la fertilité. Une vaste étude de cohorte rétrospective a cependant montré que le traitement à la lévothyroxine diminuait les taux de fausses couches chez les patientes ayant des taux de **TSH** compris entre 4,1 et 10 mUI/L, mais pas chez celles ayant une **TSH** de 2,5 à 4 mUI/L, confirmant les résultats antérieurs.

V.9. Répartition selon cycle menstruelle

Dans notre série, 77% des femmes avaient des règles irrégulières (pendant quelque mois) contre 17% ont eu un retard de règles et 6% ont retrouvé leur cycle menstruel régulier. Selon la littérature, dans la revue systématique de 16 articles, contenant des données de 3023 femmes ou adolescentes atteintes d'un carcinome thyroïdien différencié, examinant les effets gonadiques et reproductifs de la thérapie à l'I-131 a été analysée. Selon **Sawka (2008)**, l'absence transitoire de menstruations s'est produite chez 8 % à 27 % des femmes au cours de la première année suivant la radiothérapie. **Sioka et collaborateurs (2006)** ont étudié 45 femmes en âge de procréer atteintes d'un cancer de la thyroïde par rapport à 83 femmes témoins appariées selon l'âge et ont signalé une augmentation significative du nombre de patientes présentant des irrégularités du cycle menstruel et/ou des menstruations après un traitement à l'I-131. Ceci est cohérent avec nos femmes d'étude on 23 femmes ont cycle irrégulier pendant quelque mois et 5 a un retard.

V.10. Répartition selon la présence de grossesse

Dans notre étude, toutes les femmes sont tombées enceintes après avoir subi la thérapie (soit 100% des patientes) pendant une période qui varie de 1 à 7 ans, parmi elles nous avons enregistré un cas d'avortement (4%). Notre étude se rapproche de celle de **Garsi et collaborateurs** qui ont trouvé sur 2673 grossesses chez des femmes traitées pour un carcinome thyroïdien, que l'incidence des avortements spontanés était de 10 % avant tout traitement, de 20 % après la chirurgie uniquement et de 19 % après le traitement à l'I-131. Les avortements spontanés n'étaient pas significativement plus fréquents chez les femmes ayant reçu un traitement à l'I-131 au cours de l'année précédant la conception, même chez les femmes ayant reçu plus de 370 MBq d'I-131 au cours de cette année.

Les incidences de mortinaissances, de naissances prématurées, de faible poids à la naissance, de malformations congénitales et de décès au cours de la 1ère année de vie n'étaient pas significativement différentes avant ou après le traitement à l'I-131 (**Garsi et al., 2008**) De même, plusieurs études ont conclu qu'il n'y avait aucune preuve d'effets indésirables de la thérapie I-131 sur le taux d'accouchement réussi, la démographie des naissances vivantes et le risque d'anomalies congénitales. (**Rosario et al., 2006 ; Chow et al., 2004**)

D'autre part, dans une étude récente, **Wu et al (2015)** a analysé 18 850 femmes traitées pour un cancer de la thyroïde bien différencié et a démontré une réduction significative de 29% du taux de natalité chez les femmes âgées de 20 à 39 ans ayant reçu un traitement à l'I-131. Les résultats de cette étude ont révélé que les patients ayant reçu un traitement à l'I-131, en particulier les patients âgés de 25 à 34 ans, avaient des taux d'accouchement réussis inférieurs à ceux qui n'avaient pas reçu de traitement à l'I-131. L'étude de **Kuan-Yin Ko et collaborateurs (2016)** montrent une incidence globale des grossesses qui était significativement plus faible dans la cohorte I-131 que dans la cohorte non I-131. Les patientes âgées de 25 à 39 ans qui ont reçu un traitement à l'I-131 ont eu des taux de réussite inférieurs pour obtenir une grossesse.

Il faut savoir aussi que le retard de procréation par les contraceptions est en raison de la recommandation du médecin selon leur état de santé se qui a minimisé le problème d'avortement après le traitement anti-cancéreux.



CONCLUSION

CONCLUSION GÉNÉRALE

Notre étude rétrospective et prospective sur la préservation de la fertilité après traitement du cancer de la thyroïde chez des patientes suivies au niveau du centre « Pierre et Marie-Curie » CPMC nous ont amené à faire les conclusions suivantes :

- La classe d'âge la plus touchée dans notre série est de 15 à 35 ans, toute en sachant qu'il y a eu sélection de ces patientes qui est basée sur les femmes en âge de procréer (<40ans) ;
- Nous avons trouvé que 60% des cas de patientes atteintes de cancer de la thyroïde sont avec antécédent familiaux de la maladie. Il est connu dans la littérature que le mode de transmission est autosomique dominant avec pénétrance variable. Les 37% des patientes restantes qui ignorent les causes de leur maladie, pourraient être dû à des facteurs hormonaux d'origine oestrogénique.
- Le type de cancer de la thyroïde observé dans l'étude anatomo-pathologique est le carcinome papillaire. La plupart des patientes, soit 83%, sont au stade métastatique, (curage ganglionnaire).
- Nous avons constaté que 14% des patientes avaient une HTA et 6% une obésité, sachant que l'hyperthyroïdie entraîne une augmentation du métabolisme et entraîne généralement une augmentation de la pression artérielle.
- Nos résultats indiquent que le traitement anti-cancéreux entraînait des anomalies transitoires de cycle pouvant durer jusqu'à un an. L'incidence globale des grossesses était significativement élevée, sachant que ces patientes étaient plus susceptibles d'utiliser une contraception. Les directives internationales de pratique clinique pour la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde recommandent aux femmes qui reçoivent un traitement à l'I-131 d'attendre au moins 6 à 12 mois avant d'essayer de concevoir. Ainsi, cette recommandation peut réduire les taux de grossesse.
- Notre étude montre que le problème d'avortement est minimisé après le traitement par radiothérapie suite à cette contraception recommandée, on peut dire donc qu'il y a préservation de la fertilité et viabilité des grossesses après le traitement à l'I-131.

En perspectives :

Une série plus grande des patientes atteintes de cette maladie avec un suivi de traitement par radiothérapie plus longue, pourra mieux nous préciser les conséquences de ce dernier. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux délimiter les voies pertinentes et identifier les femmes susceptibles de bénéficier d'un traitement à la lévothyroxine. L'impact du RAI sur la fécondité mérite également une étude plus approfondie.

A pink sticky note graphic with rounded corners and a tab at the top right. The text is centered on the note.

LES REFERENCES

- **Acibucu F, Acibucu DO, Akkar ÖB, Dokmetas HS. (2016).** Évaluation de la réserve ovarienne avec le niveau d'AMH dans Patients atteints d'un cancer de la thyroïde bien différencié recevant un traitement d'ablation à l'iode radioactif. *Exp Clin Endocrinol Diabète.* 124(10) :593-596. doi : 10.1055/s-0042-115639.
- **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. (2017).** Lignes directrices 2017 de l'American Thyroid Association pour le diagnostic et la prise en charge des maladies thyroïdiennes pendant la grossesse et le post-partum. *Thyroïde* 27 :315–389.
- **Alavi Z. (2016).** Thyroid Cancer. *Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice.* Cham : Springer International Publishing. p. 253-62.
- **Attie J N. (1960).** the use of radioactive in the evaluation of thyroid ndules. *surgery,47,611-622.*
- **Balan KK, Critchley M. (1992)** Résultat de la grossesse suite au traitement d'un cancer de la thyroïde bien différencié avec de l'iode 131. *Br J Obstet Gynaecol ; 99 :1021–1022.*
- **Bataille CH et Revol H. (2001).** Les incidences environnementales et sanitaires des essais nucléaires effectués par la France entre 1960 et 1996 et éléments de comparaison avec les essais des autres puissances nucléaires. Rapport, office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Sénat et Assemblée nationale, p. 248.
- **Berger F, Berger N, Borda A, Decaussin-Petrucci M, Loghin A. (2010).** *Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne.* France : Sauramps médical. 366 p.
- **Berger N, Borda A, Bizollon MH. (1998).** Le carcinome papillaire de la thyroïde et ses variantes. Expansion scientifique publications, *Arch. Anat. Cytol. Pathol., vol. 46 ; n°1- 2 : pp. 45 – 61*
- **Bertherata.G, Assié A, L. Nonnemacher C, E. Clauser b. J. (2004).** Biochemistry of hormones and their mechanisms of action. Methods of dosage, molecular biology, and endocrine pharmacology. *EMC-Endocrinologie ;1 :93-105.*
- **Boumansour N., Beldjilali H., Agag F., Ouhaj L., Tidjani R et Midoun N. (2014).** **Profil** épidémiologique des cancers thyroïdien à l'ouest algérien. *Revue d'épidémiologie et de santé publique, 62 (5) : 214.*
- **Baudin E, Do Cao C, Cailleux UN F, et coll. (2003).** Valeurs prédictives positives des taux sériques de thyroglobuline, mesurées au cours de la première année de suivi après le

sevrage des hormones thyroïdiennes chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 :1107–1111.

- **Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. (1997).** A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 15 ;79(12) :2414-23.
- **Brouet C. (2011).** Les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des Patients. Thèse de médecine.” Université d’Henri Poincaré-Nancy1.110.
- **Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, et al., (2001).** La thérapie à l'¹³¹I du cancer différencié de la thyroïde entraîne une ménopause plus précoce: résultats d'une étude rétrospective...*J Clin Endocrinol Metab* ; 86 :3512–3515
- **Chapuis Y.** Anatomie du corps thyroïde. EMC, endocrinologie-nutrition, 10- 002-10.
- **Chow SM, Yau S, Lee SH, et al. (2004).** Issue de grossesse après diagnostic de carcinome thyroïdien différencié : pas d'effet délétère après traitement à l'iode radioactif. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* ; 59 :992–1000.
- **Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. (2014).** Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update* 20 :884–904.
- **Colonna M, Grande E, Jonasson JG, Eurocare Working G. (2006).** Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe : results from the analysis on 21 countries over the period 1983-1994 (Eurocare-3-study). *Eur J Cancer* 2006 ;42 :2598-608.
- **Corone. (2003).** Cancer de la thyroïde et iode 131 Eurocancer: 227-8.
- **Daughaday W H. (2000).** growth hormone axis overview-somatomédines hypothesis box157, balboa island, ca 92662, usa, 14:537-540.
- **Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al., (2014).** La physiologie et l'utilité clinique de l'hormone anti-mullérienne chez les femmes [la correction publiée apparaît dans *Hum Reprod Update.* septembre-octobre;20(5):804]. Mise à jour *Hum Reprod.* ;20(3):370-385. doi:10.1093/humupd/dmt062.
- **Do Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, et al., (2006).** Malformations chez les descendants de femmes atteintes d'un cancer du thyroïde traité à l'iode radioactif pour l'ablation des restes thyroïdiens. *Arq Bras Endocrinol Metabol* ; 50 :930–933.
- **Duron F & Coll. (2006).** Endocrinologie.Disponible sur : en ligne sur <http://www.chups.jussieu.fr/polyps/histo/histoP2/references.html>
<http://coursweb.edteched.uottawa.ca/medicine-histology/>
- **Elsevier. (2011).** Structure et physiologie thyroïdienne. SAS 10_002_B10

- **Engeland A, Tretli S, Akslen LA & Bjorge T. (2006).** Taille corporelle et cancer de la thyroïde chez deux millions d'hommes et de femmes norvégiens. *Journal britannique du cancer* 95:366–370. (doi: 10.1038/sj.bjc.6603249).
- **Esfahani AF, Eftekhari M, Zenooz N, et al. (2004).** Fonction gonadique chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde traités par (131) I. *Enfer J Nucl Med*; 7: 52–55.
- **Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, et al., (2006).** Causes de survie et de décès dans le carcinome thyroïdien différencié. *J Clin Endocrinol Metab* ; 91 : 313–319.
- **Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, et al., (2008).** Administration thérapeutique de 131I pour le cancer différencié de la thyroïde : dose de rayonnement aux ovaires et issue des grossesses. *J Nucl Med* ; 49 :845–852.
- **Gazdag A, Nagy EV, Erdei A, Bodor M, Berta E, Szabó Z, et al., (2015).** Raideur aortique et fonction ventriculaire gauche chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde. *J Endocrinol Invest.* (2015) 38 :133–42. 10.1007/s40618-014-0143-0
- **Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM., et al. (1997).** Facteurs pronostiques du carcinome thyroïdien. Une étude basée sur la population de 15 698 cas du programme Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) 1973–1991. *Cancer* 1997 ; 79 : 564–573.
- **Glinoeur D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. (1990).** Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 71 :276–287.
- **Hamdi-Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Laouamri S, Zaidi Z, et al., (2014).** Le cancer à Sétif, Algérie, 1986–2010. *Journal Africain du Cancer* ;6(3) :166-73.
- **Ingrand J.2002.** À propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne About thyroid assays. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 165–171.
- **Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, Jaddoe VW, Medici M, Visser TJ, Tiemeier H, Peeters RP. (2017).** Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab* 102 :69–77.
- **LaHAS et l'INCa . (2010/2021).** Haute Autorité de Santé et Institut National du Cancer. Guide Affection de longue durée, Cancer de de la thyroïde. En ligne sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-thyroïde/Traitement-a-l-iode-radioactif?fbclid=IwAR1ktxnjMGJvsCcy2GPmySY4ADNG5uH-V1LsHhyCEFjJ-12SBHIWbxDBYnw>

- **Lebastchi AH, Callender GG. (2014).** Thyroid cancer. *Current Problems in Cancer.* ;38(2) :48-74.)
- **Leboulleux S. (2013).** *Le cancer médullaire de la thyroïde.* Paris : Gustave Roussy. 15 p.
- **Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL. (2001).** Hypothyroïdie de l'adulte. In *La thyroïde.* Elsevier ; Paris. p. 440-6.
- **Leenhardt L, Grosclaude P. (2012).** Épidémiologie et facteurs de risque des cancers thyroïdiens. *Medecine nucléaire.*36(1) :3-12.
- **Leenhardt L., Ménégaux F., Franc B., Hoang C., Salem S., Bernier M.O., Dupasquier-Fédiaevsky L., Le Marois E., Rouxel A et al., (2005).** Cancer de la thyroïde. *EMC-Endocrinologie,* 2 (1) : 1-38.
- **Lin JD, Wang HS, Weng HF, et al., (1998).** Issue de grossesse après traitement à l'iode radioactif pour carcinomes thyroïdiens bien différenciés. *J Endocrinol Invest.* 21 : 662–667.
- **Manuel Garcia-Quiros Munoz J, Martin Hernandez T, Torres Cuadro A, et al., (2010).** L'âge de la ménopause chez les patientes atteintes d'un cancer différencié du thyroïde traité par l'iode radioactif. *Endocrinol Nutr ;* 57 : 105–109.
- **Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, O'Keefe DT, De Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Coddington CC, Stan MN, Brito JP, Montori VM. (2017).** Traitement hormonal de la thyroïde chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie subclinique: évaluation nationale américaine. *BMJ* 356: i6865.
- **Maso LD, Tavilla A, Pacini F, Serraino D, Dijk BAC van, Chirlaque MD, et al., (2017).** Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5. *Eur J Cancer.* May 1; 77:140–52.
- **Mighri K, Lahmar L, Fdhila R, Harzallah M, Ben hmida A, Sfar R, Jerbi S, Driss N. (Juin 2007).** Facteurs prédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien. *J. Tun ORL.*
- **Niccoli-Sire P et Conte-Devolx B. (2007).** Cancer médullaire de la thyroïde. *Annales d'endocrinologie,* 68 : 325-331.
- **NIZZAR A. (2015).** Biologie moléculaire et cancer de la Thyroïde *Molecular biology and Thyroid cancer,* service de médecine Nucléaire, centre Anticanceruse Batna, Algérie, 13p.
- **Oki N, Matsuo H, Nakago S, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Maruo T. (2004).** Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5213–5221.
- **Olgica B. Vrndic, Svetlana B. Savin, Ljiljana C. Mijatovic, Aleksandar A. Djukic, Ilija D. Jeftic, Snezana T. Zivancevic Simonovic .(2011).** *Médecine de*

laboratoire , volume 42, numéro 1, janvier 2011, pages 27 à 31, <https://doi.org/10.1309/LMNC7I58JNJMC PKW>

- **Orouji Jokar T, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli PK. (2018).** Des taux de TSH plus élevés dans la plage normale sont associés à une infertilité inexplicée . *J Clin Endocrinol Metab* 103 :632–639.
- **Park, Jin-Woo, Rasa Zarnegar, Hajime Kanauchi, Mariwil G. Wong, William C. Hyun, David G. Ginzinger, Margaret Lobo, Philip Cotter, Quan-Yang Duh, and Orlo H. Clark.(2005).** "Troglitazone, the peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, induces antiproliferation and redifferentiation in human thyroid cancer cell lines." *Thyroid* 15, : 222-231.
- **Pérez-Martin A. (2007).** Physiologie de la glande thyroïde, Montpellier, Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes, PCEM2 ,1-9.
- **Rakatoarisoa A H N, Ralmboson S A, Rakotoarivelo R A, Raharisolo C V, Rakouth A, Ramiandrasoa A L et al., (2010).** Les cancers de la thyroïde à Madagascar. *Springer*, 103 : 233-237.
- **Rima. (2019).** Fichier : Rima action thyr.jpg (en ligne) sur https://didaquest.org/wiki/Fichier:Rima_action_thyr.jpg#file.
- **Rinaldi S, Lise M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guillas G, et al., (2012).** Taille corporelle et risque de carcinomes thyroïdiens différenciés : résultats de l'étude EPIC. *Journal international du cancer*131E1004–E1014. (doi :10.1002/ijc.27601).
- **Rogel A, Colonna M., Uhry Z., Lacour B., Schwartz C., Pascal L. (2010).** Evolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine- Bilan sur 25ans.Saint-Maurice : institut de Veille sanitaires, 58p.
- **Ryndak-Swiercz A. (2010).** Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde ,1-11.
- **Sanlaville CH, Bensimon CH, Juillet. (2012).** Physiologie médicale, 3eEd, Chap. IV : la physiologie endocrinienne et reproductrice, la glande thyroïde, la Tipografica Varese S.P.A, Italie, 301-315.
- **Schlienger J.L., Goichot B et Grunenberger F. (1997).** Iode et fonction thyroïdienne. *La Revue de Médecine Interne*, 18 (9) : 709-716.
- **Schlienger J.L.2005.** Cancer thyroïdien papillaire et/ou vésiculaire : le pér et le post opératoire. *Ann. Endocrinol* ; 66 ; 1 : 81-3.
- **Schlumberger M. (2002).** Conséquences de l'irradiation de la thyroïde. *Médecine nucléaire*, 26 (3) : 156-159.

- **Schlumberger M. (2007).** Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Annales d'endocrinologie*, 68 : 120-128.
- **Schlumberger MJ. (1998).** Carcinome thyroïdien papillaire et folliculaire. *N Engl J Med* ; 338 : 297–306.
- **Schneiter R, Weber M, Zulewski H, Meier CA. (2014).** Diagnostic et traitement du cancer différencié de la thyroïde. *Forum Med Suisse* ;14(9):171–176
- **Shaha A. (2006).** Treatment of thyroid cancer based on risk groups. *J Surg Oncol* 15 ;94(8) :683- 91.
- **Sioka C, Fotopoulos A. (2011).** Effets de la thérapie I-131 sur les gonades et l'issue de la grossesse chez les patientes atteintes d'un cancer de la thyroïde. *Fertil Steril* 95 :1552–1559.
- **Sioka C, Kouraklis G, Zafirakis A, et al., (2006).** Troubles du cycle menstruel après ..traitement à l'iode-131. *Fertil Steril* 2006; 86: 625–628
- **Société américaine du cancer.** Faits et chiffres sur le cancer **2017** . Disponible sur <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf> (consulté 26 mars 2019).
- **Souza Rosario PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes A, et al., (2006).** Thérapie à l'iode radioactif et âge à la ménopause chez les patientes atteintes d'un cancer de la thyroïde. *Clin Endocrinol*; 64: 225–226.
- **Souza Rosario PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, et al.,(2005).** Fonction ovarienne après traitement à l'iode radioactif chez les patientes atteintes d'un cancer de la thyroïde. *Exp Clin Endocrinol Diabète*..333–331: 113 ;
- **Stinchcombe TE. (2011).** Cancer de la thyroïde. Médecine interne de Netter. Paris : Elsevier Masson ; 2011. p. 680-6.
- **Tal R, Seifer DB. (2017).** Test de réserve ovarienne : guide de l'utilisateur. *Suis J Obstet Gynecol*. 217(2) : 129-140.doi : 10.1016/j.ajog.2017.02.027.
- **Tavergnier C. (2013).** Etude pronostique des nodules thyroïdiens de cytologie indéterminée à suspecte. Thèse de doctorat en médecine, université de Toulouse.
- **Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W, Dunlop D, Robinson A, Vaidya B, Lazarus JH, Thomas S, Dayan CM, Okosieme OE. (2014).** Niveaux de TSH et risque de fausse couche chez les femmes sur lévothyroxine à long terme : une étude communautaire. *J Clin Endocrinol Metab* 99 :3895–3902.
- **Tramalloni J, Monpeyssen H, Poirée S, Hélénon O, and Correas J-M. (2013).** "Elastography of the thyroid." *Diagnostic and interventional imaging* 94, no. 5 (2013): 535-544

- **Tuncay G, Karaer A, İnci Coşkun E, Baloğlu D, Tecelliöğlü AN. (2018).** L'impact des niveaux d'hormone stimulant la thyroïde chez les femmes euthyroïdiennes sur les résultats de l'insémination intra-utérine. *Santé des femmes BMC* 18 :51.
- **Vantygghem et al. (2007).** Société française d'endocrinologie : Vantygghem M.-C., et al. Recommandations pour la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. *Ann Endocrinol* ;68(2) : S53-S94.
- **Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Salajan A, Rozenberg S, Pepersack T, Poppe K. (2018).** Les résultats de la grossesse ne sont pas modifiés par une variation de la fonction thyroïdienne dans la plage normale chez les femmes sans maladie thyroïdienne . *Eur J Endocrinol* 178 :189–197.
- **Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al., (2015).** Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update* 21 :378–387.
- **Visset J.Chigot JP. (Oct1998).** Le traitement du cancer du corps thyroïde. Rapport présenté au 100 ème congrès français de chirurgie. Paris 5-7
- **Vitanova. (2022).** en lign sur <https://www.vitanova.dk/fr/pathologies/hyperthyroidie-etfertilit#::~:~:text=Les%20hormones%20thyro%C3%AFdiennes%20sont%20s%C3%A9cr%C3%A9t%C3%A9es,ovulation%20et%20r%C3%A9duire%20la%20fertilit%C3%A9>.
- **Viudez N., Delavigne V., Duperray M et Mazeau-Woynar V. (2013).** *Les traitements des cancers de la thyroïde*. France : Institut National du Cancer. 82 p.
- **Vlaeminck- Guillem. (2011).** Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10.
- **Wemeau J.L et Do Cao C. (2008).** Cancers anaplasiques de la thyroïde. *Annales d'endocrinologie*, 69 : 174-180.
- **Wémeau JL. (2010).** Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris, 186 pages, isbn 9782294074646.
- **Wu JX, Young S, Ro K, et al., (2015).** Résultats en matière de reproduction et complications non oncologiques après ablation à l'iode radioactif pour un cancer de la thyroïde bien différencié. *Thyroïde* ; 25 :133–138.
- **Zaydfudin V, Fevrer I D, Griffin M R, et al., (2008).** The impact of lymph node involment on survivalin patients with papillary and follicular thyroid carcinomas, *Surgery*.144 :1070-1078.

Tableau 01 : Classification des cancers thyroïdiens selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2004) (**Berger et al. 2010**)

Tumeurs thyroïdiens maligne selon la classification de l'OMS 2004		
Tumeurs épithéliales	Carcinome vésiculaire	CV à invasion minimale CV largement invasif CV à cellules claires CV oncocytaire
	Carcinome papillaire	Microcarcinome Papillaire CP à forme vésiculaire CP à cellules hautes CP sclérosant diffus CP oncocytaire
	Carcinome peu différencié	C insulaire C trabéculo-vésiculaire
	Carcinome indifférencié ou anaplasique	
	Carcinome Médullaire	Sporadique Familial
	Mixte, Papillo-vésiculaire et Médullaire	
	Autres tumeurs épithéliales	Thymome Téatome C épidermoïde C muco-épidermoïde
Tumeurs non épithéliales	Lymphomes Sarcome Paragangliome	
Métastases intrathyroïdiennes	Mélanome Adénocarcinome rénal Adénocarcinome mammaire Adénocarcinome pulmonaire	

Tableau (02) : Matériels utilisé dans la technique histologique.

Matériels	Solution utilisé	appareils
<ul style="list-style-type: none"> • Les Gants+bavettes • Ciseaux • Cassettes. • Plaque chauffante • Compresse • Cuves à coloration. • Lamelles +Lames • Moules métalliques. • Aiguilles. • Plateau inox • Pincés. • Porte lames 	<ul style="list-style-type: none"> • Formol (fixateur) Bain d'éthanol(alcool) Bain de Toluène (xylène) • Bain d'acétone • Paraffine Bain d'hématoxyline (pour coloration He) • Eau distillée L'eukitt (pour le montage entre lame et lamelle) . 	<ul style="list-style-type: none"> • Microtomie • Etuve • Appareil d'inclusion • Réfrigérateur • Microscope optique

Les colorations histologiques : sont très nombreuses, la coloration utilisée au niveau de laboratoire est la coloration par l'hématoxyline éosine, qui se résume en :

1. Xylène.....10 mn } Pour déparaffiner
2. Xylène.....10 mn }
3. Alcool 100°C.....3 mn } Pour enlever l'excès
4. Alcool 100°C.....3 mn } du xylène
5. Eau courante.....blanchissement (faire disparaître la couleur jaune des lames)
6. Hématoxyline de Harris.....3 mn
7. Eau courante.....jusqu'à disparition de la couleur bleu des bords des lames
8. Eosine.....2 mn
9. Eau courante.....jusqu'à disparition de la couleur rouge sur les bords des lames
10. Alcool 100°C.....1,5 mn
11. Alcool 100°C.....1,5 mn
12. Xylène.....5 mn
13. Xylène.....5 mn } éclaircissement
14. Xylène.....5 mn } des lames