

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNÉE 2000

THÈSE N° 123/1

**LES CANCERS FAMILIAUX PAPILLAIRES
DE LA THYROÏDE**

THÈSE

POUR LE

**DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 30 mai 2000

par

Nathalie PAPPO épouse CUEILLE

née le 26 juin 1970, à Limoges (Haute-Vienne)



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD PRÉSIDENTE
Monsieur le Professeur F. LABROUSSE JUGE
Monsieur le Professeur D. VALLEIX JUGE
Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX JUGE
Madame le Docteur G. LAROUMAGNE MEMBRE INVITÉ

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

DOYEN DE LA FACULTÉ:

Monsieur le Professeur **PIVA** Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur **VANDROUX** Jean-Claude

Monsieur le Professeur **DENIS** François

Monsieur le Professeur **GASTINNE** Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS:

ACHARD Jean Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S) *	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NÉPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MÉDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGÉNÉTIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien	CLINIQUE MÉDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THÉRAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HÉMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PÉDIATRE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique Médicale
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CHARISSOUX Jean-Louis	ORTHOPEDIE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PÉDIATRE
DENIS Francois (C.S)	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MÉDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
FEISS Pierre	ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION MÉDICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PÉDOPSYCHIATRE
GASTINNE Hervé (C.S)	RÉANIMATION MÉDICALE
LABROUSSE Claude	RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NÉPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE OTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION CHIRURGICALE

PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MÉDECINE LÉGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HÉMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
ROUSSEAU Jacques	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
SALLE Jean Yves	MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHYNO-LARYNGOLOGIE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole(C.S)	CANCÉROLOGIE
VALLAT Jean Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	ÉPIDÉMIOLOGIE-ÉCONOMIE DE LA SANTÉ-PRÉVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MÉDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	RÉANIMATION MÉDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIE INFECTIEUSES

MAÎTRE DE CONFÉRENCE ASSOCIÉ A MI-TEMPS

BUCHON Daniel MÉDECINE GÉNÉRALE

SECRETAIRE GÉNÉRAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* (C.S) = Chef de Service

Je dédie cette thèse:

A ma maman, pour tout son amour et sa confiance.

A François et Mathilde, pour tout le bonheur qu'ils m'apportent.

A mes grands-parents.

A mes beaux-parents.

A mes oncles et tantes.

A mes cousines.

A mes amis, pour leur soutien si précieux dans les moments les plus importants de la vie.

A Florence et Rodolphe, pour leur aide et leur participation active à ce travail.

A Alain, pour sa disponibilité et son travail inestimable.

A Pierre-Hervé, qui a su faire naître en moi une vocation.

A notre président de thèse :

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD

Professeur des universités de Médecine Interne.

Médecin des Hôpitaux.

Chef de service.

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Nous vous remercions pour l'aide que vous nous avez apportée tout au long de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

A nos juges:

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Professeur des universités d'Anatomie Pathologique.

Praticien Hospitalier.

Chef de Service.

Vous avez eu la gentillesse de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect.

Monsieur Le Professeur VALEIX

Professeur des Universités d'Anatomie.

Chirurgien des Hôpitaux.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur Le Professeur VANDROUX

Professeur des universités de Biophysique et Traitement de l'Image.

Biologiste des Hôpitaux.

Chef de Service.

Vous nous avez aidé dans l'élaboration de cette thèse.

Nous vous remercions d'avoir accepté de la juger.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Madame le Docteur LAROUMAGNE

Médecin des Hôpitaux.

Chef de Service.

Vous nous avez confié ce travail et accepté avec gentillesse de le juger.

Vous nous avez accueilli dans votre service et fait bénéficier de votre savoir.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Je remercie:

Tous ceux et celles qui m'ont enseigné la Médecine et qui m'ont aidée tout au long de mes études.

Tous ceux et celles qui m'ont assistée dans la réalisation de cette thèse.

PLAN

	<i>Page</i>
Chapitre I CANCERS DE LA THYROÏDE	9
Chapitre II CANCERS PAPILLAIRES	14
Chapitre III EXPLORATION DES CANCERS PAPILLAIRES	34
Chapitre IV TRAITEMENT	46
Chapitre V HORMONOTHÉRAPIE FRÉNATRICE	59
Chapitre VI SURVEILLANCE	63
Chapitre VII ÉTUDE	66
Chapitre VIII DISCUSSION	92
Chapitre IX CONCLUSION	99
Chapitre X BIBLIOGRAPHIE	100
Chapitre XI TABLE DES MATIÈRES	104

Chapitre I

CANCERS DE LA THYROÏDE

I . 1 - FRÉQUENCE

Bien qu'étant le cancer le plus fréquent du système endocrine, le cancer thyroïdien reste rare, surtout en comparaison avec les affections bénignes qui touchent cette glande.

Il représente 0,5 à 1 % de tous les cancers traités, mais cette fréquence est cependant plus élevée lors des autopsies systématiques, avec découverte d'environ 1% de cancers occultes dans des thyroïdes apparemment normales. [2-13]

En raison de son caractère souvent indolent, les données sur l'incidence du cancer de la thyroïde dépendent des efforts faits pour son dépistage et des techniques employées.

I . 2 - AGE ET SEXE

L'âge de prédilection est situé entre 40 et 60 ans, mais toutes les tranches d'âges sont intéressées, avec une augmentation relative de fréquence du cancer dans les deux premières et les dernières décennies. [2-13]

C'est en effet un des cancers les plus fréquents de l'enfant et de l'adolescent, d'où la règle formelle de tenir pour très suspect tout nodule solitaire survenant dans l'enfance ou l'adolescence. [2]

Le cancer reste fréquent chez l'homme jeune : 20% avant 40 ans.

Par contre, c'est après 60 ans que se développe la quasi-totalité des cancers anaplasiques regroupant 10 à 15% des cancers de la thyroïde. [13]

Les cancers thyroïdiens prédominent largement dans le sexe féminin (sexe ratio 3/1), mais forment l'affection thyroïdienne la plus fréquente chez l'homme.

L'incidence en France est de :

- 1,9/100 000 habitants/ans chez l'homme,

- 3,4/100 000 habitants/ans chez la femme.

La fréquence augmente avec l'âge, avec un pic chez la femme entre 25 et 50 ans. [3]

I. 3 - FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DE LA THYROÏDE

Les principaux facteurs de risque du cancer de la thyroïde mis en évidence dans les études épidémiologiques sont les suivants :

- ♦ antécédent d'irradiation externe préalable de la tête et du cou, en particulier chez l'enfant :
 - radiothérapie pour papillome du larynx, adénopathies cervicales, hypertrophie amygdalienne, végétations adénoïdes, hypertrophie thymique...

Cette irradiation externe fut ensuite accusée par de nombreux auteurs de causer, dans les années suivantes, des cancers thyroïdiens. HEMPELMANN démontrait l'existence d'une relation linéaire entre la dose de radiation reçue par le corps thyroïde avant l'âge de 10 ans et la survenue ultérieure de nodules puis de cancers.

Il est désormais de règle de considérer comme cancéreux, jusqu'à preuve du contraire, tout nodule thyroïdien survenant chez un adolescent ayant reçu dans l'enfance une radiothérapie cervicale. [2]

Chez l'adulte, le rôle des irradiations ne se discute que dans deux cas :

- irradiation nucléaire massive (bombe atomique ou accident du travail),
- irradiation thérapeutique des hyperthyroïdies, mais aucune filiation certaine n'a pu être mise en évidence entre la radiothérapie cervicale externe puis, surtout, l'iode radioactif administré pour les hyperthyroïdies et la survenue ultérieure de néoplasies thyroïdiennes.

Il convient cependant de réserver les traitements par l'iode radioactif aux adultes de plus de 40 ans. [2]

- ♦ anomalies thyroïdiennes sous-jacentes :
 - le pourcentage de cancers parmi les nodules hypofixants isolés de la thyroïde est variable selon les auteurs (15 à 20% en moyenne), [2-13]
 - l'existence d'un goitre, et singulièrement d'un goitre endémique, augmente classiquement la fréquence du cancer vésiculo-papillaire chez l'adulte jeune, anaplasique chez le sujet âgé. [2] DE VISCHER et BECKER évoquent le rôle d'une étiologie commune au goitre et au cancer, qui serait liée à la stimulation du parenchyme thyroïdien par la TSH [13], de façon importante et prolongée, [33]

- le cancer associé à une hyperthyroïdie est très rare (1 cas sur 5887 goitres exophtalmiques, rapporté par HERBST), [13]
- les thyroïdites, et surtout la thyroïdite de HASHIMOTO, ont été mises en cause et, pour certains auteurs, la coexistence de ces deux affections pourrait excéder le simple hasard et faire le lit du cancer. [2]

A l'inverse des autres cancers, le pronostic est ici d'autant meilleur que le sujet est plus jeune. Bien que regroupant des affections d'origines et de pronostics différents, la précocité de leur diagnostic et de leur traitement sont les gages d'excellents résultats thérapeutiques dans la majorité des cas. Toutes les anomalies thyroïdiennes doivent donc les faire évoquer de principe.

La structure anatomo-pathologique des cancers thyroïdiens conditionne, pour une large part, leurs aspects cliniques et représente un facteur pronostique important. La classification des cancers thyroïdiens repose sur les données morphologiques et donc histologiques et a été publiée par l'organisation mondiale de la santé en 1988, sous l'égide de HEDINGER.

I . 4 - ANATOMO-PATHOLOGIE ET CLASSIFICATION

Les cancers thyroïdiens sont avant tout des épithéliomas glandulaires que l'on peut classer par ordre de différenciation croissante, en épithéliomas indifférenciés ou différenciés, vésiculaires et papillaires. A coté de ces épithéliomas glandulaires, citons les cancers médullaires, les formes rares de sarcomes, de cancers malpighiens et de métastases intrathyroïdiennes (cf. tableau page 12).

La fréquence de ces différents types varie d'un auteur à l'autre, comme en témoigne l'étude suivante. [13]

		WOOLMER USA	CHAUMETTE France	R. TUBIANA INSTITUT G. ROUSSY
PAPILLAIRES		62,3%	40-42%	60%
VÉSICULAIRES	Bien différenciés	17,6%	38%	6,8%
	Moyennement différenciés	21,5%
INDIFFÉRENCIÉS		13,6%	6,7%
MÉDULLAIRES		6,5%	8-10%	11,6%
FORMES RARES		3%

La différence entre les diverses études s'explique par la difficulté de classer certaines tumeurs. Des cancers papillo-vésiculaires ont été classés par WOOLMER dans les cancers papillaires car, dès qu'un cancer possède une structure papillaire, même s'il est à 90% vésiculaire, il partage le pronostic et l'évolution des cancers papillaires.

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS DU CORPS THYROÏDE
OMS 1988

1 - TUMEURS ÉPITHÉLIALES

A/ Bénignes

- 1 - Adénome vésiculaire
- 2 - Autre

B/ Malignes

- 1 - Carcinome vésiculaire
- 2 - Carcinome papillaire
- 3 - Carcinome médullaire
- 4 - Carcinomes indifférenciés
 - à cellules fusiformes
 - à cellules polygonales
 - à cellules géantes
- 5 - Autres carcinomes
 - cellules mucosécrétantes
 - cellules épidermoïdes
 - cellules mucoépidermoïdes

2 - TUMEURS NON-ÉPITHÉLIALES

A/ Bénignes

B/ Malignes

- 1 - Sarcome
- 2 - Autres (hémangioendothéliome)

3 - LYMPHOMES MALINS

A/ Primitif

B/ Secondaire

4 - TUMEURS DIVERSES

A/ Parathyroïde incluse

B/ Paragangliome

C/ Tératome

5 - TUMEURS SECONDAIRES

6 - TUMEURS NON CLASSÉES

7 - LÉSIONS PSEUDO-TUMORALES

Chapitre II

CANCERS PAPILLAIRES

II . 1 - GÉNÉRALITÉS

II . 1 . 1 - Définition

Les cancers papillaires sont définis par l'OMS comme “ des tumeurs épithéliales, manifestement de souche vésiculaire, typiquement constituées de formations papillaires et vésiculaires et comportant des modifications nucléaires caractéristiques ”. [11]

II . 1 . 2 - Epidémiologie

Dans la plupart des séries étudiées, le carcinome thyroïdien, qui a une structure uniquement ou en majeure partie papillaire, est de loin le plus courant des cancers thyroïdiens : 60 à 70% des différentes formes de cancers. [2]

Les carcinomes papillaires peuvent apparaître à tout âge mais on les rencontre plus souvent que les autres types de lésions malignes thyroïdiennes chez l'enfant et l'adulte jeune.

Ils surviennent de façon exceptionnelle chez l'enfant avant l'âge de 10 ans, mais représentent cependant 80% des cancers primitifs de la thyroïde de l'enfant.

Ils apparaissent généralement avant 40 ans, dans 50% des cas, touchant la femme 2 à 3 fois plus souvent que l'homme. [2-38]

II . 1 . 3 - Facteurs favorisants

♦ Radiations ionisantes

Le rôle favorisant de l'irradiation externe est connu depuis longtemps. En effet, à partir de 1920, des affections bénignes de l'enfant ont été traitées par des rayons X (acné, hypertrophie amygdalienne, végétations, adénopathies...) et l'augmentation consécutive du nombre de cancers thyroïdiens a été démontrée. Une étude américaine de 1970, réalisée par WINSHIP, indique que 76% des enfants atteints de cancers thyroïdiens avaient été antérieurement irradiés. [4]

▪ L'irradiation peut être due à l'injection, l'ingestion ou l'inhalation d'isotopes radioactifs. L'irradiation par l'iode 131 à visée médicale n'a provoqué aucune augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens. En revanche, l'incidence du cancer thyroïdien (comme celle d'autres cancers ou leucémies) a été accrue après les explosions atomiques au Japon en 1945, avec des délais d'apparition de 5 à 30 ans. Il en a été de même après l'accident nucléaire des îles Marshall en 1954. Les iodures 132, 133, 135, à débit de doses plus élevé, contribuaient à l'irradiation dans des proportions plus importantes que l'iode 131. [4]

▪ L'augmentation de l'incidence des nodules thyroïdiens après irradiation concerne du tissu bénin dans 2/3 des cas, et un développement néoplasique dans 1/3 des cas, pour la plupart papillaires (environ 90% des formes), avec, au niveau des caractéristiques du cancer, une augmentation de fréquence de

- taille plus grande,
- caractère multicentrique et bilatéralité du cancer.

▪ L'incidence est maximale 10 ans après l'explosion et le reste pendant 40 ans, d'où l'intérêt d'un suivi prolongé. [4]

▪ Une augmentation du risque est retrouvée pour des doses absorbées par la thyroïde supérieures à 50 cGy, mais des doses plus faibles, de 6 à 24 cGy, sont aussi incriminées. [4]

▪ La relation dose-effet est linéaire pour des doses inférieures à quelques grays alors que pour des doses importantes, entraînant une mort cellulaire, il n'existe plus de linéarité dans cette relation. [4]

▪ Outre la dose absorbée, le débit de dose compte aussi les isotopes à demi vie brève, qui sont responsables d'une irradiation plus importante. [4]

▪ Enfin, l'âge lors de l'irradiation joue un rôle fondamental ; le jeune âge étant corrélé avec un risque supérieur de développer un cancer thyroïdien. [4]

La thyroïde de l'enfant est plus sensible que celle de l'adulte pour une même dose d'irradiation (taille plus faible donc dose délivrée proportionnellement plus importante).

De plus, les phénomènes de cancérogenèse sont favorisés par l'état prolifératif intense du tissu en pleine croissance, avec une susceptibilité accrue pour le sujet de sexe féminin.

♦ Tchernobyl

Après l'explosion survenue sur le site nucléaire de Tchernobyl en 1986, des quantités importantes d'isotopes radioactifs (iode 131, 132, 133) ont été libérées dans l'atmosphère. On a alors constaté une augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens, ceci notamment chez l'enfant dont l'exposition interne était 3 à 10 fois plus forte que chez l'adulte car liée à l'absorption par l'alimentation (nourriture et eau) et par inhalation.

La contamination radioactive entraînée par le vent du sud a principalement frappé le nord de l'Ukraine, le sud de la Biélorussie et le sud de la Russie. Dans ces régions, depuis 1986, l'incidence du cancer thyroïdien a été multipliée par 10 chez l'enfant et seulement par 2 chez l'adulte (la quasi-totalité des enfants avait moins de 9 ans lors de l'accident, certains étaient nouveau-nés, voir in-utero, lors de l'explosion).

Ces cancers sont en large majorité papillaires (de 84 à 93% selon les séries), de taille importante, avec une extension aux tissus péri-thyroïdiens et aux ganglions cervicaux, retrouvée dans 50% des cas. Dans 76 à 80% des cas, l'étude anatomo-pathologique révèle un contingent folliculaire solide, différent de la forme papillaire classique. Enfin, des métastases pulmonaires ont été mises en évidence chez 5 à 32% des enfants examinés.

Ces cancers thyroïdiens présentent des caractéristiques inhabituelles par rapport aux autres cancers thyroïdiens radio-induits. On constate une survenue précoce et une agressivité qui contraste avec la latence prolongée et le pronostic favorable des cancers thyroïdiens radio-induit précédemment décrits. Ceci est en rapport avec la libération massive d'une quantité d'isotope à demi-vie courte, entraînant des pathologies thyroïdiennes d'autant plus importantes que le volume tissulaire thyroïdien initial était faible. De ce fait, devant l'augmentation importante chez l'enfant de l'incidence d'une pathologie cancéreuse, invasive, de l'innocuité de l'iodure de potassium, il doit être mis en place, de façon précoce, des mesures prophylactiques, non seulement dans la zone de contamination mais aussi dans celles susceptibles d'être touchées selon le vent et le relief, associant supplémentation et restriction alimentaire. [4-10]

MESURE PROPHYLACTIQUE EN CAS D'ACCIDENT NUCLÉAIRE

	ENFANTS < 3 ans	ENFANTS de 3 à 13 ans	ADULTES + FEMMES ENCEINTES
IODURE	25 mg	50 mg	100 mg

Cette prophylaxie est à instaurer dès que la dose susceptible d'être reçue par la thyroïde est supérieure à 50 cGy. Appliquées de façon rapide et adéquate, ces mesures permettront de diminuer l'irradiation de la thyroïde de 98%.

♦ Cancers papillaires associés à d'autres pathologies

- Syndrome de GARDNER ou polypose adénomateuse familiale (FAP).

Il s'agit d'une pathologie à transmission autosomique dominante, liée à des délétions plus ou moins étendues sur le gène APC situé sur le chromosome 5.

En 1951, GARDNER décrit, en association à cette pathologie des ostéomes, des kystes épidermoïdes et des fibromes cutanés et sous-cutanés.

Le syndrome de GARDNER inclut d'autres lésions extra coliques comme des rétinites pigmentaires, des tumeurs desmoïdes, des adénomes ou adénocarcinomes gastriques et intestinaux, des adénomes pancréatiques, des hépato-carcinomes et des anomalies dentaires. [5]

- Syndrome de PEUTZ-JEGHERS

Il s'agit d'une pathologie à transmission autosomique dominante, décrite comme étant une polypose atteignant principalement le grêle, mais aussi colon et estomac. Les tumeurs sont des hamartomes caractérisés par la présence de musculaire-muqueuse dans chaque axe conjonctif séparant les glandes hypersécrétantes. Il s'y associe une lentiginose cutanéomuqueuse, faite de petites taches brunes prédominantes autour des lèvres et des narines et retrouvées aussi sur les extrémités. [5]

- Syndrome "ataxie-télangectasie" ou syndrome de LOUIS BAR.

Il s'agit d'un syndrome progressif comprenant principalement des télangectasies capillaires, cutanées et conjonctivales symétriques, des troubles cérébelleux et un déficit immunitaire responsable d'infections récidivantes.

On note l'existence de manifestations néoplasiques dans 15% des cas, lymphomes leucémies, lymphoblastiques, mais aussi cancers de la thyroïde. [5]

- Maladie de COWDEN, ou maladie des hamartomes multiples.

Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante, touchant les femmes jeunes (39 ans), de race blanche, associant :

- des lésions cutanées similaires à celles du syndrome de PEUTZ-JEGHER,
- des lésions muqueuses à types de papillomatose (surtout de la langue),
- des lésions néoplasiques mammaires,
- un trouble du cycle menstruel,
- des lésions gastro-intestinales à type polypes hamartomateux multiples,

et, dans 67% des cas, des lésions thyroïdiennes (goitre simple et adénomes thyroïdiens, plus rarement thyroïdites et cancers papillaires).

Il semble exister une corrélation entre maladie de COWDEN et cancer thyroïdien papillaire, où le rôle de l'hérédité clairement démontré pour les cancers médullaires peut-être évoqué pour les cancers papillaires et sur lesquels nous reviendrons plus amplement ultérieurement. [5]

- Pathologies thyroïdiennes bénignes.

Le cancer thyroïdien est souvent précédé d'anomalies thyroïdiennes bénignes et il serait intéressant de savoir, de part la fréquence de ces désordres, si ceux-ci prédisposent ou non aux cancers. La question reste posée, ces données apparaissant contradictoires, de savoir si le dépistage d'un éventuel carcinome ne serait pas favorisé par la prise en charge de ces affections thyroïdiennes.

- Apport alimentaire en iode.

La prévalence des nodules thyroïdiens est plus élevée et leur taux de malignité est plus faible dans les régions carencées en iode que dans les régions où l'apport alimentaire en iode est suffisant. Dans les régions où persiste une carence en iode avec goitre endémique, les histologies vésiculaires ou anaplasiques sont plus fréquentes par

rapport aux papillaires que dans les régions où l'apport en iode est normal, voire élevé, comme en témoignent les populations du Japon, de la Norvège, de l'Islande et des îles d'Hawaii.

D'ailleurs, la prophylaxie iodée a provoqué une augmentation de la proportion des cancers papillaires, comme en Suisse, alors qu'il était noté une diminution des cancers vésiculaires et anaplasiques.

II . 1 . 4 - Anatomico-pathologie

Rappelons la définition de l'OMS à propos des cancers papillaires “ *tumeur maligne épithéliale, manifestation de souche vésiculaire, typiquement constituée de formations papillaires et vésiculaires et comportant des modifications nucléaires caractéristiques* ”.

La macroscopie de ces tumeurs est très variable. Typiquement, c'est un nodule blanchâtre à contours polycycliques parfois semé de microcalcifications, de consistance dure. Parfois il peut s'agir d'un nodule nécrosé, ailleurs on est devant une forme kystique. Il existe souvent des micronodules à distance de la tumeur principale car la dissémination intra glandulaire des carcinomes papillaires est précoce, ce qui donne cet aspect pseudo-plurifocal, mais l'envahissement capsulaire et péri-thyroïdien est assez tardif. [2-13]

Au microscope, les papilles sont constituées par de grêles axes conjonctivo-vésiculaires supportant les cellules épithéliales. Leur stroma fibreux est abondant et il existe de petites calcifications feuilletées : les psammomes ou calcosphérites (faits qui peuvent être inconstants).

Par contre les noyaux ont des aspects particuliers et caractéristiques, quelle que soit l'architecture. Ils sont allongés, chevauchés, dits “ empilés en tuiles de toit ” aux contours sinueux, vitreux en leur centre, dits “ en verre dépoli ” et peuvent paraître comme fendus “ en grain de café ”.

Il conviendra de confronter son diagnostic par l'analyse des autres critères : invasion, architecture de type papillaire et non macropapillaire, comme on peut en rencontrer dans les goitres, certains adénomes ou maladie de BASEDOW et, surtout, par rapport à la taille et donc à l'estimation de la masse tumorale.

A ces aspects papillaires se mêlent d'autres architectures : vésiculaires, trabéculaires, lobulaires, ou également phénomènes de métaplasie malpighienne.

Ces intrications architecturales ne justifient pas de diagnostic différent, ces tumeurs se comportant de la même façon avec un important tropisme ganglionnaire, parfois des métastases à distance, le plus souvent pulmonaires, probablement liées à une dissémination lymphatique. [2]

Ce polymorphisme constitue tant de pièges diagnostiques qu'il est parfois difficile de distinguer un cancer vésiculaire d'un cancer papillaire, surtout lorsque ce dernier est essentiellement solide ou renferme quelques structures vésiculaires. La présence de noyaux en verre dépoli devrait aider au diagnostic.

Une série de variantes doit être individualisée :

- soit parce que celles-ci correspondent à des comportements différents.

On oppose ainsi le microcarcinome papillaire (de taille inférieure à 1 cm de diamètre) de découverte fortuite, d'excellent pronostic si unifocal, et le cancer papillaire sclérosant diffus, avec extension à tout un lobe thyroïdien ou plus et métastases pulmonaires d'emblée. On note une importante réaction fibreuse et lymphocytaire le long de la tumeur, des métaplasies malpighiennes, des psammomes et une survenue fréquente chez les sujets jeunes. Il est mis à part le cancer papillaire encapsulé, rare, qui serait moins métastasiant, parfois de diagnostic difficile et donc offrant de meilleurs pronostics, [2]

- soit parce que leurs morphologies sont plus particulières :

- * c'est le cas du cancer papillaire à forme purement vésiculaire. La tumeur est composée uniquement de vésicules. Elle peut être très adénomorphe, surtout si elle est encapsulée. Les noyaux et son comportement sont ceux des cancers papillaires,

- * c'est aussi celui du cancer papillaire à cellules oxyphiles, rare, ou une telle entité ne peut être affirmée que si la tumeur est d'architecture papillaire bordée de cellules à caractéristiques oxyphiles. Avant de porter un tel diagnostic, il faut éliminer un adénome à cellules oxyphiles présentant des macropapilles et de faux calcophérites par condensation de la colloïde. [2]

II . 2 - ÉTUDE CLINIQUE

II . 2 . 1 - Circonstance de découverte

♦ La circonstance de **découverte la plus fréquente** correspond, dans 2/3 des cas, à la mise en évidence d'un nodule thyroïdien isolé, posant le problème majeur qui est la distinction entre un nodule malin et un nodule bénin. Actuellement, la cytoponction à l'aiguille fine résout en partie cette question, dont la pratique en routine clinique a permis de diminuer le nombre de nodules opérés. Lorsque ces nodules doivent être opérés, cet examen permet alors de prévoir la chirurgie à effectuer.

Il existe des arguments cliniques en faveur du caractère malin d'un nodule thyroïdien. [33]

ANTÉCÉDENTS :

- irradiation cervicale pendant l'enfance,
- antécédents familiaux de cancers médullaires de la thyroïde,
- âge inférieur à 20 ans ou supérieur à 60 ans,
- sexe masculin.

NODULE THYROÏDIEN :

- augmentation de taille, notamment pendant le traitement par LT4,
- consistance ferme ou dure,
- fixation aux tissus environnants.

AUTRES :

- adénopathies cervicales,
- dysphagie, voix rauque.

Il existe un protocole de diagnostic défini, utilisé en cas de nodule thyroïdien clinique, où les examens effectués en première intention dépendent des habitudes de chaque équipe et de la possibilité de les effectuer. [33]

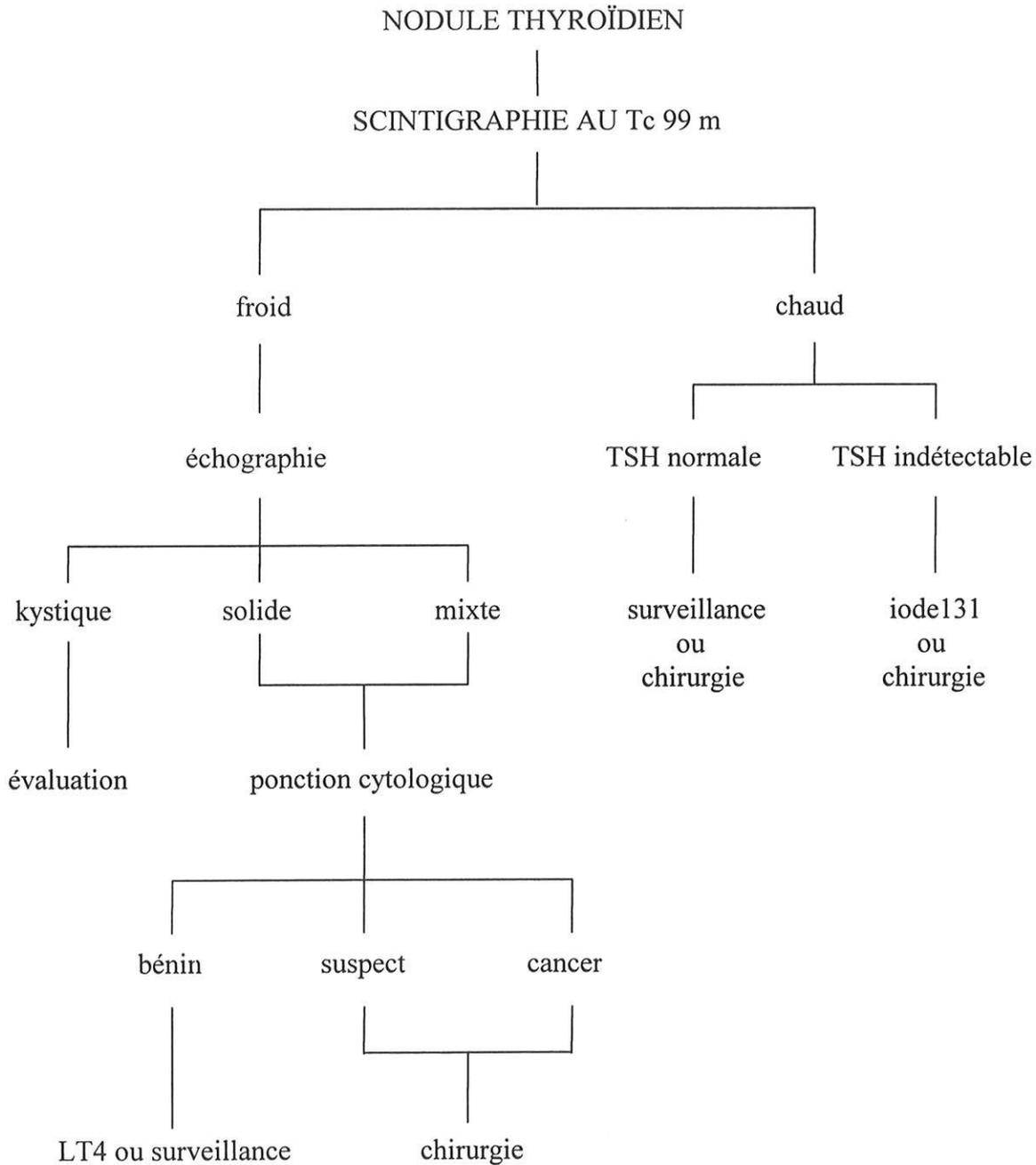
En pratique, le dosage de la TSH avec une technique ultrasensible, l'échographie et la scintigraphie de la thyroïde, sont pratiqués en première intention.

Si le nodule est chaud en scintigraphie, l'attitude dépend de la présence de signes cliniques et/ou biologiques de thyrotoxicose et de la taille du nodule.

Si le nodule est froid, purement kystique, la ponction a un intérêt thérapeutique (évacuation du liquide) et diagnostique par examen cytologique sur liquide filtré.

Si le nodule est froid, solide ou en partie kystisé, les décisions thérapeutiques dépendent des résultats de la ponction cytologique.

Rappelons que lorsque le nodule est purement kystique à l'échographie, la scintigraphie n'est pas nécessaire.



La circonstance de **découverte la plus classique** est l'apparition, dans 10% des cas, d'une adénopathie cervicale isolée, imposant une recherche patiente et méthodique d'une origine thyroïdienne sous forme d'un nodule unique et de petite taille.

Toutefois, si la coexistence d'un nodule thyroïdien et d'un ganglion cervical évoque en premier lieu un cancer de la thyroïde, il ne s'agit pas d'une règle absolue.

Il faut retenir simplement que l'association nodule thyroïdien/adénopathie satellite appartient trois fois sur quatre au cancer.

La circonstance de **découverte la plus rare** est l'apparition d'une masse tumorale massive évoquant deux situations distinctes :

- un cancer découvert tardivement, alors volumineux, bosselé, très dur, enserrant le cou, comprimant plus ou moins l'œsophage, la trachée, les nerfs récurrents, le plexus veineux. Ces phénomènes de compression apparaissent souvent lors d'une poussée aiguë ou subaiguë, correspondant parfois à une transformation aiguë indifférenciée d'un cancer jusque là différencié et d'évolution torpide.

- un cancer d'évolution subaiguë (10 à 15% des cas) rencontré chez un sujet de la soixantaine ou bien un goitre simple ou nodule ancien qui devient en quelques jours douloureux, irradiant vers les oreilles. Localement, le goitre grossit rapidement avec apparition de signes inflammatoires locaux, compression des organes de voisinage et apparition d'adénopathies cervicales. Les métastases osseuses, hépatiques, pulmonaires, cérébrales sont rares dans ces formes, car elles n'ont pas le temps d'apparaître étant donné la brève survie. Des signes généraux accompagnent souvent un tel cancer (fièvre à 39°, amaigrissement, vitesse de sédimentation élevée, anémie). Ces cancers aigus ou subaigus sont rencontrés chez les sujets âgés de la soixantaine, avec prédominance pour le sexe féminin et sont l'apanage des cancers indifférenciés.

[2-13]

Enfin la circonstance de **découverte la plus grave** reste la mise en évidence d'une métastase osseuse, pulmonaire et/ou cérébrale.

II . 2 . 2 - Caractéristiques générales du cancer papillaire

◆ Atteinte du sujet jeune

Il prédomine dans la troisième et quatrième décade et dans le sexe féminin. Chez l'enfant, bien que peu répandu, il constitue la forme histologique prédominante (80% des cas) et présente certains caractères particuliers [6-38] :

- sexe ratio de 2/1 pour les filles, montrant par rapport au sujet adulte une diminution de la prépondérance du sexe féminin,
- des taux de multifocalité et lymphophilie plus élevés,
- augmentation de la fréquence des métastases extra-ganglionnaires,
- un pronostic très favorable grâce au traitement.

◆ Multifocalité

Les localisations intra-glandulaires multiples sont fréquentes de façon homo ou controlatérale. On les retrouve dans 20 à 88% des cas. [6-38]

◆ Lymphophilie

L'envahissement ganglionnaire est rencontré dans 50% des cancers papillaires de l'adulte et près de 80% de ceux de l'enfant. Des examens histologiques approfondis ont décelé dans certains cas des atteintes microscopiques parmi 90% des ganglions régionaux. Elles semblent responsables d'une augmentation des récurrences et des métastases pulmonaires, surtout en cas de localisation médiastinale ou d'invasion massive des chaînes récurrentielles ; elles ne modifient pas la survie des malades. [6-38]

◆ Hormono-dépendance

La TSH se comporte comme un facteur de croissance du tissu néoplasique, localement et à distance. L'hormonothérapie substitutive post-opératoire a pour but d'abaisser la sécrétion de TSH, permettant ainsi de bloquer l'évolution et de diminuer les rechutes de la maladie. [7-13]

◆ Evolution lente et locorégionale

L'histoire naturelle du cancer papillaire, en raison de sa vitesse de croissance très lente, s'étend sur plusieurs décennies et les métastases peuvent n'apparaître qu'après 20 ou 30 ans d'évolution. [6-38]

Face à cette évolution remarquablement lente, il faut disposer d'un recul très long pour juger du devenir du malade. La propagation de l'affection se fait par voie lymphatique.

Localement, l'envahissement de la glande se fait au travers de l'isthme puis évolue vers l'atteinte capsulaire et l'atmosphère périthyroïdienne (muscles, vaisseaux, trachée, œsophage ...). L'extension locorégionale massive demeure rare, mais de mauvais pronostic. La dissémination lymphatique représente la voie de production des métastases ganglionnaires proximales, distales, ainsi que des métastases pulmonaires et osseuses (sternum, base du crâne). Sur le plan histologique, les métastases adoptent parfois une structure moins différenciée que la tumeur primitive, expliquant ainsi leur évolution rapide. Toutefois, la situation inverse peut se rencontrer.

Les métastases pulmonaires les plus fréquentes se développent principalement chez les sujets de moins de 50 ans. Elles bénéficient, par rapport aux autres métastases, de meilleures chances de survie. Presque toujours silencieuses, elles revêtent soit la forme miliaire, soit surtout la forme micro et macro-nodulaire disséminée dans les deux champs pulmonaires. Cependant, elles peuvent parfois se montrer très agressives et être à l'origine du décès du patient par détresse respiratoire.

Les métastases osseuses demeurent tout de même l'apanage du carcinome vésiculaire (80% des cas), apparaissant dans 1 à 7% des cancers papillaires, et prédominant dans le sexe masculin. Leur risque d'éclosion augmente régulièrement avec l'âge pour apparaître maximal au cours de la sixième décennie. [20]

La dissémination métastatique se fait presque exclusivement par voie hématogène. Ces métastases sont classiquement ostéolytiques, se manifestant par des douleurs importantes, souvent à recrudescence nocturne, avec un caractère tenace, résistant aux antalgiques banaux. Elles sont également à l'origine de fractures spontanées, de tassements vertébraux avec risque de compression médullaire, de tuméfactions superficielles des os et de signes pseudo-anévrismaux.

Enfin, dans moins de 10% des cas, les métastases se développent sur des sites très variés, autres que pulmonaires et osseux (cerveau, rein, orbite, foie, myocarde, rate, corticosurrénale, pancréas, muscles, tissus mammaires...). Elles occasionnent des symptomatologies très variées, directement corrélées à leur localisation. L'origine thyroïdienne de ces métastases

atypiques peut être confirmée grâce à des études immuno-histochimiques à l'aide d'anticorps monoclonaux antithyroglobuline. [20]

En cas d'apparition isolée, elles peuvent bénéficier d'un traitement curatif reposant sur la chirurgie, parfois complété par un traitement isotopique.

Survenant le plus souvent dans le cadre d'une dissémination métastatique et à un stade terminal de l'affection, elles demeurent alors au-delà de toute ressource thérapeutique.

II . 2 . 3 - Facteurs pronostiques

Le pronostic souvent excellent des carcinomes thyroïdiens différenciés présente d'importantes variations liées à un ensemble de facteurs dont la valeur respective est difficile à évaluer.

Cependant, il existe pour certains patients un risque de rechute ou même de décès qu'il convient d'individualiser dès le diagnostic, grâce aux facteurs pronostiques établis, permettant ainsi de choisir le traitement initial le plus approprié et de définir le protocole de surveillance ultérieur.

Les systèmes de score pronostique facilitent l'utilisation clinique de ces facteurs indépendants, en distinguant parmi les patients des groupes d'individus ayant le même pronostic, pronostiques qui sont par ailleurs très différents d'un groupe à l'autre. La détermination du groupe auquel appartient l'individu permet de mieux orienter le traitement de sa maladie. [33]

Cependant, trois facteurs pronostiques principaux apparaissent : l'âge, le type histologique de la tumeur de la thyroïde et la masse tumorale. [20-27-30-33]

◆ Age

Tous les auteurs le considèrent comme un facteur pronostique fondamental. Il semble que la mortalité s'élève de manière significative au-delà d'une période charnière située entre 40 et 45 ans. Les tumeurs de même type histologique, de même stade évolutif, auraient une évolution moins favorable que chez le sujet plus jeune.

Cependant, plus les patients sont âgés, plus le néoplasme apparaît étendu au moment du diagnostic initial et présente un risque élevé de transformation anaplasique et d'éclosion de métastases extra-ganglionnaires. Inversement, chez le sujet jeune et même en présence d'une diffusion métastatique, le pronostic demeure à long terme très favorable.

◆ Sexe

Ce facteur est très controversé, mais il semble que pour de nombreux auteurs, la survie soit nettement meilleure chez les femmes, nous permettant de considérer le sexe féminin comme un élément de pronostic favorable du cancer thyroïdien. Il est suggéré que les hormones sexuelles masculines aient un rôle permissif dans la survenue des cancers de la thyroïde. [33]

◆ Masse tumorale

L'estimation de la masse tumorale constitue dans la plupart des travaux un facteur pronostique déterminant, qui doit être apprécié au moment du diagnostic, localement, dans le parenchyme thyroïdien, au niveau des ganglions régionaux et à distance.

▪ Taille

La tumeur de la thyroïde peut mesurer moins d'un centimètre, alors appelée **microcancer**, mais peut aussi mesurer jusqu'à 6 centimètres ou davantage. Ces microcancers ont un pronostic excellent, à la fois en terme de survie globale et de survie sans rechute. Ils sont de plus en plus dépistés grâce à l'utilisation de l'échographie en routine clinique et classés comme cancer après ponction à l'aiguille fine et examen cytologique. De nombreuses séries de cancer thyroïdien montrent que le risque de décès par cancer de la thyroïde, de rechutes locorégionales et de métastases à distance, augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne. Une relation linéaire entre la taille de la tumeur et le risque de décès par cancer a été décrite et il apparaît que, pour les cancers papillaires, la taille a une valeur prédictive. [33]

▪ Encapsulation

La limitation des tumeurs intra-thyroïdiennes influence plus encore leur évolution que leur taille. Les cancers papillaires récidivent localement dans plus de 10% des cas quand ils sont invasifs, jamais quand ils sont encapsulés.

- Multifocalité

La multifocalité des cancers papillaires au niveau de la thyroïde est retrouvée dans des proportions très variables, environ 30% des cas, et n'influence que de peu le pronostic vital.

- Extension aux tissus péri-thyroïdiens

Elle est très péjorative mais exceptionnelle du fait du diagnostic précoce.

- Métastases ganglionnaires

Elles n'influencent pas classiquement l'évolution mais sont fréquentes, de l'ordre de 35 à 65 %, selon les séries. [4]

- Métastases à distance

Elles sont plus fréquentes dans les carcinomes vésiculaires et représentent évidemment un critère plus péjoratif. Par contre, les analyses univariées ont montré qu'en cas de découverte de métastases à distance, les facteurs suivants sont associés à un pronostic favorable : âge jeune, histologie bien différenciée, siège pulmonaire (et non osseux), petite taille, fixation d'iode 131.

- ◆ Le grade histologique tumoral

Dans le cancer papillaire pur on enregistre une excellente survie, mais ce dernier est rarement pur. Ses variantes individualisées dans la classification de l'OMS conservent une structure bien différenciée et répondent au même pronostic. L'influence du degré de différenciation histologique dans la mauvaise évolution des cancers papillaires a été soulignée par HEDINGER dès 1988, avec une survie plus modeste des cas où les cancers sont moins bien différenciés.

Un cancer papillaire bien différencié a une survie à 20 ans de 95%. Par contre, la présence au sein de la tumeur de zones indifférenciées aggrave le pronostic. Ces dernières se rencontrent souvent chez le sujet âgé et font évoquer un mécanisme de vieillissement des lésions papillaires, responsable du passage à la forme anaplasique. Typiquement, on assiste dans ce cas à une rapide dissémination locorégionale et, à distance, d'un carcinome, jusqu'alors bien différencié et connu depuis de nombreuses années.

♦ Influence du traitement

Pour ces cancers, une intervention radicale suivie par l'administration de radio-isotopes offre d'excellents résultats.

Plusieurs systèmes de score pronostic ont été décrits, nous ne citerons que [33] :

- la classification TNM,
- les systèmes AGES et MACIS.

* La classification TNM de l'Union Internationale contre le Cancer a été introduite en 1987, révisée en 1993, puis reconnue au plan international comme système de référence.

Dans le système TNM, les cancers différenciés de la thyroïde sont classés différemment des cancers médullaires et anaplasiques. Ce système est basé sur trois facteurs analysés par rapport à l'âge :

→ les caractéristiques de la tumeur (T) prenant en compte sa taille :

- taille inférieure ou égale à 1 cm : T1,
- taille comprise entre 1 à 4 cm : T2,
- taille supérieure à 4 cm : T3,
- envahissement extra-thyroïdien : T4,

→ l'existence éventuelle de ganglions métastatiques (N),

→ l'existence éventuelle de métastases à distance (M).

Ces facteurs définissent quatre stades de gravité croissante.

STADE	PAPILLAIRE OU VÉSICULAIRE		MÉDULLAIRE	ANAPLASIQUE
	Age inférieur à 45 ans	Age supérieur à 45 ans		
I	M0	T1	T1	
II	M1	T2 - T3	T2 - T3 - T4	
III		T4 ou N1	N1	
IV		M1	M1	Tous les patients

* Les systèmes AGES et MACIS

Le système AGES a été décrit en 1987 à partir des cancers papillaires traités à la MAYO CLINIC, où quatre variables sont prises en compte : l'âge, le degré de différenciation tumoral (d'après la classification de BRODER), l'étendue de la tumeur (envahissement local et métastases à distance) et la taille de la tumeur. [33]

Ce système permet de définir, à partir de score pronostique, quatre types de patients ayant un pronostic à long terme très différent :

- groupe 1 : score inférieur à quatre, mortalité liée au cancer de 1% à 25 ans (concerne 86% des patients),
- groupe 2 : score compris entre quatre et cinq, mortalité liée au cancer de 24% à 25 ans,
- groupe 3 : score compris entre cinq et six, mortalité liée au cancer de 49% à 25 ans,
- groupe 4 : score supérieur à six, mortalité liée au cancer de 93% à 25 ans.

En 1993, les mêmes auteurs ont proposé le système MACIS ne prenant pas en compte le degré de différenciation cellulaire mais le caractère complet de l'exérèse chirurgicale, associé à l'existence de métastases à distance, à l'âge, à l'envahissement du tissu extra-thyroïdien et à la taille de la tumeur.

	SCORE < 6	6 < SCORE < 6,99	7 < SCORE < 7,99	SCORE > 8
Survie à 20 ans	99%	89%	56%	24%

SYSTÈME AGES (MAYO CLINIC)

- 0,05 x âge en année (si supérieur à 40 ans),
- + 0,2 x diamètre le plus grand de la tumeur,
- + 1 si le degré de différenciation tumoral est égal à 2,
- ou
- + 3 si le degré de différenciation tumoral est égal à 3 ou 4,
- + 1 si envahissement extra-thyroïdien,
- + 3 si métastase à distance.

SYSTÈME MACIS (MAYO CLINIC)

- 3,1 (si âge < ou = 39 ans) ou 0,08 x âge (si âge > ou = 40 ans),
- + 0,3 x diamètre de la tumeur exprimé en centimètre,
- + 1 si résection incomplète,
- + 1 si envahissement extra-thyroïdien,
- + 3 si métastases à distance.

Facteurs associés à un pronostic défavorable :

Age élevé lors du diagnostic

Sexe masculin

Type histologique

Grande taille de la tumeur thyroïdienne

Multicentricité

Envahissement extra-thyroïdien

Métastases ganglionnaires

Métastases à distance

Etude de l'ADN ou ploïdie

Traitement chirurgical incomplet

Absence d'administration d'iode en post-opératoire

Taux de thyroglobuline élevé à distance de l'opération.

II . 2 . 4 - Oncogènes et cancérogenèse

La prolifération des cellules vésiculaires thyroïdiennes normales est contrôlée par des facteurs de croissance extra-cellulaires, qui agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires et modifient ainsi l'action des voies de transmission intra-cellulaires du signal. Dans la cellule vésiculaire, le principal facteur de régulation de la prolifération est la TSH.

La croissance tumorale est liée à un déséquilibre irréversible de ces voies de régulation. Elle peut être due soit à une augmentation de l'activité des voies de stimulation, soit à une perte de l'activité des contrôles inhibiteurs.

Il peut donc s'agir de l'activation d'un oncogène ou de l'inactivation d'un anti-oncogène.

Plusieurs anomalies génétiques ont été mises en évidence au niveau des gènes **ras**, **gsp**, récepteur de la TSH (TSH.R), **ret**, **trk** et de l'anti-oncogène p53. [6-33]

En effet, des réarrangements intra ou inter chromosomiques de **ret** et **trk**, proto-oncogènes de la famille des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase, sont fréquemment associés à ce type de cancer.

Dans le thyrocyte normal, l'expression de **ret** est inhibée. Le réarrangement chromosomique Ret/PTC place le domaine tyrosine kinase de **ret** sous la dépendance d'un promoteur ubiquitaire et **ret** se retrouve donc exprimé de façon anormale. L'expression de l'oncogène Ret/PTC inhibe certains facteurs de transcription impliqués dans la régulation des fonctions thyroïdiennes différenciées et, par ce biais, serait responsable de la transformation néoplasique. [6-33]

Ce réarrangement Ret/PTC est retrouvé dans plus d'un tiers des cancers papillaires et plus de 40% des microcancers papillaires. Il représente un événement précoce dans la tumérogenèse de ce type de tumeur et est corrélé à la morphologie tumorale. [6-26]

Chez les adultes, et dans les tumeurs secondaires à une irradiation thérapeutique, la translocation de **ret** la plus fréquente est Ret/PTC1, où le domaine intra-cellulaire à activité tyrosine kinase du gène **ret** fusionne avec le domaine 5', terminal du gène H4 situé en 10q21, dont la fonction est inconnue. [6-7-16]

COSCI et al. ont décrit le premier variant de ce réarrangement Ret/PTC1, observé dans un cancer papillaire post-Tchernobyl appelé Ret/PTC2 (où **ret** fusionne avec le gène de la sous-unité Alpha 1, régulatrice de la protéine kinase A [RI Alpha] située en 17q23). [6-34]

Dans les cancers papillaires survenant chez les enfants exposés à l'accident de Tchernobyl, des formes Ret/PTC3 ont été décrites dans plus de deux tiers des cas (**ret** fusionne avec le gène ELE 1 situé en 10q11.2) et Ret/PTC4 (où **ret** fusionne en un autre point du gène ELE 1). Le réarrangement chromosomique Ret/PTC3 semble lié à un phénotype tumoral plus agressif que Ret/PTC1. [6-7-8-10]

Enfin, la seule anomalie cytogénétique retrouvée à plusieurs reprises dans les cancers papillaires est une inversion du chromosome 10 au locus 10q11.2, locus connu pour porter le proto-oncogène **ret**.

Ces formes arrangées du gène **ret**, Ret/PTC1... conduisent à la synthèse de protéines chimères ayant une activité oncogénique.

Des réarrangements activateurs du proto-oncogène **trk**, une surexpression de l'oncogène **met**, des mutations de **ras** sont observés dans les cancers papillaires.

Chapitre III

EXPLORATION DES CANCERS PAPILLAIRES

III . 1 - EXPLORATION FONCTIONNELLE

III . 1 . 1 - Biologie : la thyroglobuline

♦ Présentation

La thyroglobuline se définit comme une glycoprotéine spécifique, immunogène, de masse moléculaire à 600 000 daltons, de vitesse de sédimentation à 19 svedberg, exclusivement synthétisée par la cellule thyroïdienne et stockée dans la colloïde. Elle représente la forme de stockage des hormones thyroïdiennes en intra-thyroïdien. Elle circule dans le plasma à faible dose, où elle est dosable. Son taux ne varie pas avec l'âge et elle demeure un marqueur évolutif du carcinome, même pendant la grossesse.

Sa synthèse est stimulée par la TSH exogène et endogène. Sa spécificité envers le tissu thyroïdien permet de confirmer ses propriétés de marqueur tumoral, mais son augmentation dans le sérum ne permet pas de faire la distinction entre le tissu sain ou de nature néoplasique, cette dernière n'étant pas altérée par la pathologie. Cependant, son taux peut être augmenté dans de nombreuses situations comme les goitres non toxiques, les inflammations (thyroïdites), la maladie de BASEDOW et les états d'hyperstimulation de la thyroïde (adénome thyroïdien). [5-7-13-20]

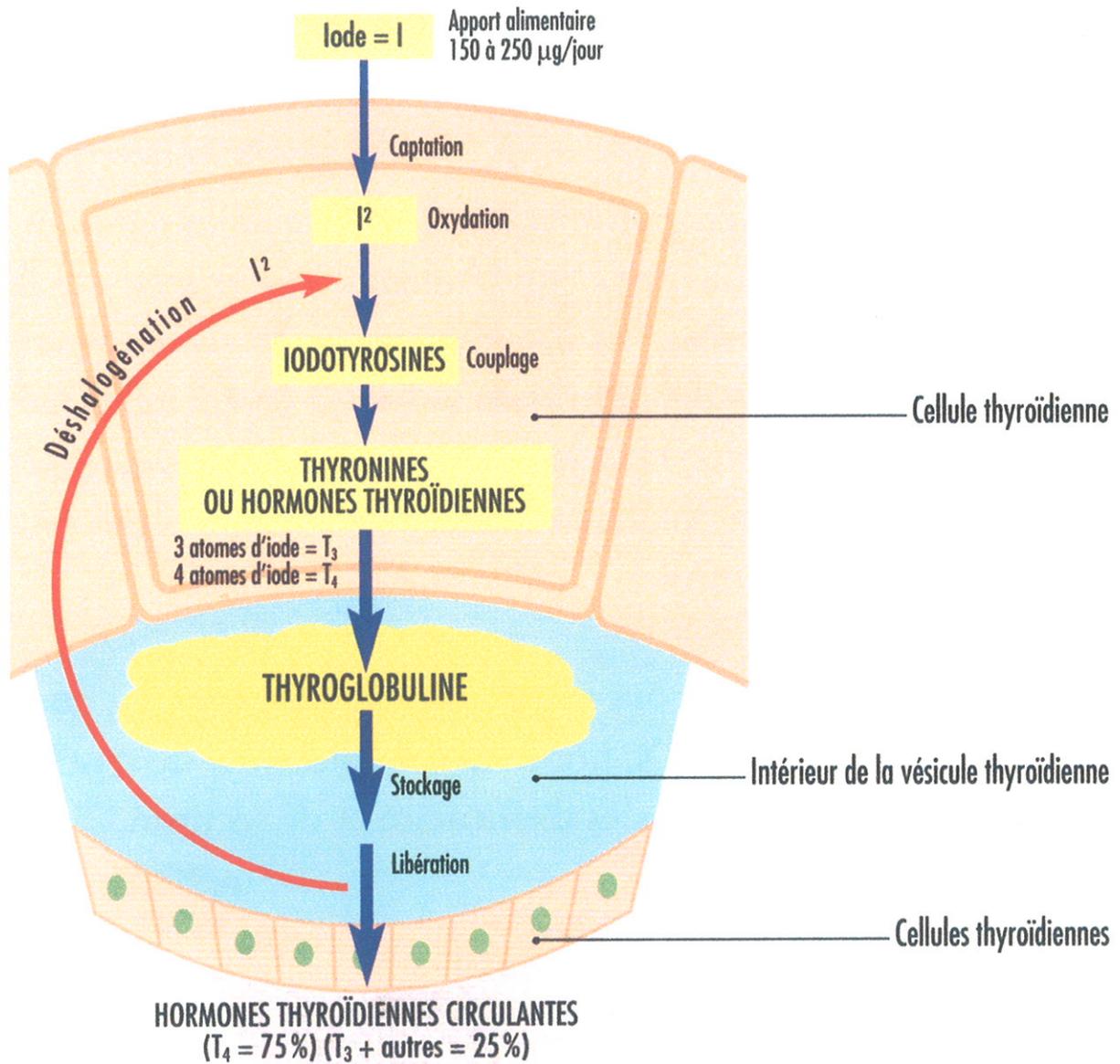
III . 1 . 2 - Dosage et interprétation

Habituellement, pour le dosage et l'interprétation, on utilise la méthode immunologique à double anticorps, dérivée de celle de VAN HERLE et modifiée par SCHNEIDER. La limite du dosage est fixée à deux ng par ml. [20] Après thyroïdectomie totale, suivie d'une stérilisation isotopique des résidus, la thyroglobuline devient indétectable. Plusieurs facteurs sont à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats :

- l'extension du geste chirurgical.

La fiabilité du dosage de la thyroglobuline pour la surveillance des carcinomes différenciés de la thyroïde est optimale après thyroïdectomie totale, stérilisation

SYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES



isotopique des résidus post-opératoires, permettant ainsi une suppression totale du tissu thyroïdien. Son élévation fait craindre la persistance d'un reliquat thyroïdien ou la survenue de métastases.

- l'existence d'un traitement substitutif.

Le dosage de thyroglobuline en terme de sensibilité et spécificité doit se faire en situation d'hypothyroïdie, après sevrage en hormones thyroïdiennes. La thyroglobuline pouvant être produite par le tissu thyroïdien tumoral ou normal et sa production étant stimulée par la TSH, le taux de thyroglobuline doit être interprété en fonction du taux de TSH mesuré simultanément, mais également en fonction de l'existence de reliquats thyroïdiens non tumoraux.

- la présence d'auto-anticorps.

La présence d'auto-anticorps antithyroglobuline circulants rend le dosage de la thyroglobuline ininterprétable. La mise en évidence éventuelle de ces substances interférentes est réalisée par un test, appelé test de recouvrement. Il consiste à rajouter une quantité connue de thyroglobuline et à réaliser un nouveau dosage. Le fait de retrouver au moins 70% de la thyroglobuline ajoutée valide le dosage de thyroglobuline du sérum. [20-33]

III . 1 . 3 - Indication et limite de la méthode

Après thyroïdectomie totale, suivie d'une carte blanche isotopique, la thyroglobuline apparaît indétectable. Dès lors, son dosage est particulièrement intéressant dans la surveillance des cancers différenciés traités, permettant de craindre une récurrence loco-régionale ou l'apparition de métastases.

Après thyroïdectomie partielle, la persistance de tissu thyroïdien gêne l'interprétation du dosage. Il est alors fixé une valeur seuil plus élevée, permettant ainsi à la surveillance d'avoir lieu en suivant l'évolution des concentrations de thyroglobuline, à partir d'une valeur initiale sous traitement.

Dans de rares cas, des dosages faussement positifs ou faussement négatifs ont été rapportés. Ils pourraient être liés à une insuffisance de sensibilité ou de spécificité de la technique employée, notamment dans les valeurs faibles, à un bilan insuffisant ou à une mauvaise interprétation des autres paramètres du bilan. TOURNAIRE considère, lui, que les faux

positifs n'existent pas et que toute augmentation de la thyroglobuline laisse prévoir à terme la révélation secondaire d'une récurrence. [20]

Rappelons que, d'une façon générale, le taux des hormones thyroïdiennes T3 et T4 ainsi que TSH est normal.

III . 2 - LA SCINTIGRAPHIE

III . 2 . 1 - Présentation

Elle utilise la propriété du tissu thyroïdien à fixer l'iode et, de ce fait, l'évaluation fonctionnelle des lésions à la scintigraphie oriente vers " nodule chaud ou nodule froid ". Cependant, aucun critère scintigraphique ne permet d'affirmer le caractère bénin ou malin de la lésion.

Les deux isotopes principalement utilisés sont l'iode 131 et le technetium 99. [7-13-20-33]

▪ Technétium 99m .

Emetteur gamma pur de période courte entraînant une faible irradiation, il est fixé à la surface de la cellule thyroïdienne sans y être incorporé. Il procure une image fonctionnelle de qualité moyenne et on observe de façon rare (moins de 5% des cas) certaines discordances. Il représente l'isotope le plus employé pour les cartographies à visée diagnostique. Enfin, la capacité de fixation de la thyroïde par rapport à l'iode 131 et le technétium 99 est identique, mais ne participe à l'hormonogénèse.

▪ L'iode 131 .

Emetteur bêta et gamma, le rayonnement bêta justifiant seul son indication en thérapeutique, il procure un contraste optimal et donne une meilleure représentation de l'activité fonctionnelle. La dose d'irradiation assez élevée limite son indication à la surveillance des cancers opérés. Soixante-douze heures après l'administration de l'isotope radioactif, suivant le même métabolisme que l'iode naturel, on réalise des scintigraphies de la région cervicale et du corps entier. Les sites de fixation sont détectés par la caméra grâce à leur activité hyperfonctionnelle.

Les activités administrées pour l'adulte sont de 5 mCi (185 mBeq) et, pour l'enfant, calculées selon le poids. L'absence de saturation iodée préalable est indispensable à la

réalisation de l'examen. Il faut donc s'assurer de l'absence de prise de produit de contraste et de médicaments iodés depuis trois mois.

La TSH endogène doit être supérieure à un taux minimal de 30 $\mu\text{UI/ml}$ afin d'optimiser la captation de l'iode radioactif. Cette élévation est obtenue par un arrêt de l'hormonothérapie substitutive pendant une période variable selon les spécialités utilisées (arrêt du traitement frénateur thyrotrope par la L thyroxine pendant un mois et celui par la triiodothyronine pendant 15 jours). Mais cette interruption du traitement génère l'apparition de symptômes d'hypothyroïdie plus ou moins gênants et variables d'un malade à l'autre, avec également un risque d'évolution du tissu néoplasique résiduel.

D'autres isotopes peuvent être employés pendant le traitement par levothyroxine :

- un analogue de la somatostatine marqué à l'indium 111 (Octreoscan, Mallinckrodt), dont la fixation est observée chez 75% des patients ayant des métastases qui ne fixent pas l'iode 131. Toutefois, cette fixation est peu intense et a été observée au niveau des lésions volumineuses. De plus, elle n'est pas spécifique et peut s'observer au niveau de foyers inflammatoires ou d'autres pathologies. [33]
- le technétium 99m Tétrofosnim, dont l'intérêt a été récemment souligné. [33]
- le 18 fluorodésoxyglucose, qui permet de visualiser la majorité des lésions qui ne fixent pas l'iode 131 et qui produisent l'augmentation du taux de thyroglobuline. Cette technique est coûteuse et nécessite une caméra à positrons. [7-33]

III . 2 . 2 - Indication

♦ A visée diagnostique.

Réalisée six semaines après l'intervention chirurgicale et en l'absence d'hormonothérapie substitutive, la scintigraphie permet le dépistage des reliquats thyroïdiens. Elle complète le bilan d'extension à la recherche de métastases ganglionnaires et viscérales.

C'est l'examen clé, avec le dosage de la thyroglobuline, de la surveillance à long terme des cancers de la thyroïde différenciés, permettant de dépister les récurrences locorégionales et les métastases à distance. Ce dépistage très précoce, si possible à un stade infra-clinique et infra-

radiologique, permet d'améliorer le pronostic de l'affection en proposant un traitement plus efficace. Plusieurs éléments influencent la qualité de la détection isotopique :

- l'augmentation de la TSH endogène résultant d'un arrêt du traitement substitutif et qui stimule la croissance des métastases,
- la suppression des reliquats thyroïdiens, car ces derniers captent la plus grande partie de l'iode administré au dépend des métastases, le tissu thyroïdien possédant une fixation supérieure au tissu pathologique,
- l'activité administrée, qui joue un rôle très important dans la détection des métastases. Parmi les patients chez qui on enregistre une augmentation de la thyroglobuline alors que la scintigraphie à 5 mCi apparaît normale, l'administration d'une activité thérapeutique de 100 mCi peut permettre la mise en évidence et le traitement conjoint de métastases ganglionnaires ou viscérales. SCHLUMBERGER estime à 10 à 15% le nombre de patients n'ayant plus de reliquat thyroïdien.

Enfin, l'examen peut être utilisé dans la détection per-opératoire grâce à l'emploi de sonde de détection à l'iode 125.

♦ A visée thérapeutique.

On utilise des activités thérapeutiques de 100 mCi chez l'adulte et de 1 mCi par poids corporel chez l'enfant et on traite jusqu'à disparition de toute fixation. Les indications sont les suivantes :

- la stérilisation des résidus ou des foyers inopérables en cas de chirurgie incomplète afin d'améliorer le rendement des examens de surveillance post-opératoires,
- le traitement des récidives locorégionales. La scintigraphie doit précéder la chirurgie permettant alors un bilan pré-opératoire précis ainsi que l'évaluation du caractère complet de l'exérèse chirurgicale, grâce à l'activité résiduelle en post-opératoire.

La radiothérapie métabolique constitue le principal traitement des métastases fixantes lorsque la chirurgie n'offre plus d'indication. Son efficacité est majorée par le caractère fonctionnel et le petit volume des métastases, mais aussi par le jeune âge du patient et par l'histologie tumorale bien différenciée.

III . 3 - LA TSH RECOMBINANTE

III . 3 . 1 - Présentation

Vingt après une intervention chirurgicale, 90% des patients atteints d'un cancer papillaire survivent. Les récurrences pouvant apparaître des décennies après le traitement initial, une surveillance prolongée est donc nécessaire.

Les deux techniques utilisées à cette fin sont le dosage de la thyroglobuline circulante et la scintigraphie totocorporelle, où une stimulation optimale du tissu thyroïdien résiduel est souhaitable.

Nous avons vu précédemment que cela impose l'arrêt du traitement frénateur thyroïdien, provoquant des symptômes d'hypothyroïdie, altérant la qualité de vie du patient et l'exposant à une éventuelle aggravation de sa maladie.

La stimulation thyroïdienne, pour éviter ces deux effets, peut être provoquée par injection de TSH exogène. On a initialement utilisé de la TSH bovine, mais les injections répétées provoquaient l'apparition d'anticorps diminuant l'activité de la TSH ainsi que des effets secondaires de type allergique sévères et fréquents. La TSH bovine a alors été retirée du marché.

L'extraction de TSH humaine à partir de sujets décédés a été refusée de part la difficulté du recueil et du risque potentiel de maladie de CREUTZFELD-JAKOB.

Dès lors, les sous-unités alpha puis bêta de la TSH ont été clonées, la synthèse de TSH humaine par génie génétique devenait alors possible, ouvrant de nouveaux horizons. [5-6]

III . 3 . 2 - Intérêt de la TSH recombinante (Rh TSH) et perspectives

♦ TSH recombinante et surveillance des cancers thyroïdiens.

Les scintigraphies réalisées après TSH recombinante et après sevrage sont concordantes dans 89% des cas. La fixation scintigraphique la plus forte est obtenue après Rh TSH et dans 8% des cas après sevrage. [6]

SPENCER et al. ont rapporté l'effet de la Rh TSH sur les taux de thyroglobuline circulante. Que ce soit après sevrage en hormone thyroïdienne ou soixante-douze heures après administration de Rh TSH, la stimulation des tissus thyroïdiens normaux ou provenant de cancers différenciés entraîne une élévation du taux de thyroglobuline d'environ 10 à 20 fois supérieur au taux basal. En présence de tumeurs métastatiques peu différenciées, caractérisées par une diminution de la fixation de l'iode, cette élévation est plus faible de l'ordre de trois fois, malgré des taux de TSH identiques. [6]

♦ TSH recombinante et augmentation d'efficacité de l'irradiation ablative.

Après vingt ans d'évolution, le taux de survie est significativement plus élevé chez les patients pour lesquels l'irradiation initiale a permis d'éradiquer tous les foyers d'hyperfixation résiduels. Lorsqu'une administration de TSH recombinante est réalisée avant l'irradiation ablative, les taux de TSH observés sont multipliés par 300 environ par rapport aux taux secondaires de l'hypothyroïdie post-opératoire seule. La fixation radio-iodée se trouve également augmentée après Rh TSH (fixation 11,5% vs 6% en cas d'hypothyroïdie isolée). [6]

♦ TSH recombinante et mise en évidence de la persistance et/ou récurrence du cancer.

L'administration de Rh TSH pourrait être intéressante chez les patients où il existe une forte probabilité de tissu thyroïdien résiduel et/ou de métastases sur les examens morphologiques et qui présentent un taux de thyroglobuline inférieur à 1,5 ng/ml sous traitement frénateur.

Si le contrôle de la thyroglobuline après injection de Rh TSH est indétectable, la scintigraphie totocorporelle est inutile. Par contre, si ce taux est détectable, il faut effectuer une scintigraphie diagnostique et/ou thérapeutique. [6]

♦ TSH recombinante et traitement des métastases autonomisées.

Les métastases autonomisées inhibent l'élévation de la TSH endogène lors du sevrage en L thyroxine, ce qui réduit l'efficacité du traitement par iode radioactif. F. PACINI puis BIONDI et al. ont utilisé la TSH recombinante suivie d'une dose thérapeutique d'iode, mettant en évidence une fixation iodée sur la scintigraphie considérablement augmentée au niveau des différents sites métastatiques. [6]

♦ TSH recombinante et traitement des patients à risque lors du sevrage.

La TSH recombinante pourra être également utile pour obtenir la fixation radioiodée dans les tissus tumoraux lors du traitement par 100 mCi d'iode radioactif, chez les patients pour lesquels un sevrage en levothyroxine risque d'être délétère. Ceci concerne les patients âgés, cardiaques, tolérant mal l'hypothyroïdie ou encore les patients présentant de volumineuses métastases, dont le sevrage risque d'accélérer la croissance tumorale. [6]

Enfin, l'utilisation de la TSH recombinante présenterait un intérêt indéniable en l'absence de défréation de la TSH en cas de panhypopituitarisme. [6]

En conclusion, la TSH recombinante permet d'augmenter la fixation de l'iode dans les foyers cancéreux primitifs et métastatiques.

En augmentant la sensibilité de la scintigraphie diagnostique et le dosage de la thyroglobuline, elle permet d'éviter le sevrage en L thyroxine et ses conséquences néfastes et donc d'améliorer la qualité de vie des patients. De plus, le risque de croissance tumorale est limité à quelques jours.

Elle permettra à l'avenir d'effectuer un suivi simple, fondé sur les dosages de thyroglobuline, et au cours duquel le nombre de scintigraphies diagnostiques pourrait être restreint.

Les indications de la TSH recombinante seront mieux cadrées au cours des prochaines années.

III . 4 - EXPLORATION MORPHOLOGIQUE

III . 4 . 1 - L'échographie

L'échographie constitue une méthode d'exploration simple, dénuée de complication, permettant en pré-opératoire la détection des nodules thyroïdiens. Même si les données échographiques restent aléatoires quant à la définition de la lésion nodulaire, elles permettent d'en suivre l'évolution, d'apprécier la taille, les extensions ganglionnaires, la multifocalité des lésions et de guider l'aspiration à l'aiguille fine. [7-33]

Elle assure une bonne étude topographique et permet ainsi de distinguer l'aspect liquide et bénin d'un nodule à l'aspect solide, tissulaire et hypoéchogène plus suspect.

Cependant, on constate que :

- 63% des lésions hypoéchogènes sont malignes et que seulement 4% des lésions hyperéchogènes considérées bénignes sont malignes, [7]

- 6% des nodules avec un halo total sont malins, 16% des nodules avec un halo partiel sont malins, [7]
- les calcifications intra-parenchymateuses sont potentiellement suspectes, par opposition aux calcifications extra-parenchymateuses suggérant une forme bénigne.

L'association de l'échographie au doppler permet de trouver, dans la plupart des cas, un nodule solide, hypoéchogène, dyshomogène, avec des calcifications extra-parenchymateuses, une vascularisation extra et intra nodulaire avec un flux artériel élevé.

En post-opératoire, l'échographie s'intègre parmi les examens de dépistage des récurrences tumorales locorégionales, suspectées lors de l'examen clinique de la région cervicale.

III . 4 . 2 - Ponction cytologie

La cytoponction par aspiration à l'aiguille fine tend à devenir l'examen de référence et devrait être considérée en pré-opératoire comme l'investigation spécifique et sélective de la caractérisation d'un nodule thyroïdien.

En effet, on lui attribue une sensibilité de 83%, une spécificité de 92%, avec un taux faible de faux négatifs et environ 1% de faux positifs. [7-33]

Une cytoponction guidée sous échographie, effectuée par un opérateur entraîné, apporte des arguments histologiques et architecturaux permettant le diagnostic de cancer papillaire devant la mise en évidence de psammomes, de noyaux allongés, empilés en "tuiles de toit", aux contours sinueux, vitreux en leur centre, avec un aspect de "grain de café".

D'une façon générale, cet examen a permis de diminuer de moitié le nombre de lésions bénignes opérées d'après des caractères échographiques non spécifiques, l'absence de radio-éléments à la scintigraphie (définissant "un nodule froid") révolutionnant ainsi l'attitude moderne face à un nodule.

La cytoponction à l'aiguille fine reste un examen [7-33] :

- non invasif, sans risque,
- sans complication,
- de coût faible, pouvant être renouvelé,
- apportant des éléments faibles mais devant être effectuée par un opérateur entraîné.

En fait, la principale limite de cet examen est représentée par des prélèvements non contributifs, dont la fréquence est variable selon les séries, mais en général comprise entre 15 et 20%. La ponction doit alors être refaite soit immédiatement soit ultérieurement si la lésion n'a pas été opérée. [7-33]

III . 4 . 3 - La radiographie

La radiographie de la région cervicale avec des rayons mous peut révéler des microcalcifications très spécifiques des cancers papillaires alors que les tomographies de face et de profil peuvent objectiver une déviation trachéale, une compression et, surtout, l'envahissement par un bourgeon néoplasique saillant dans la lumière trachéale.

La radiographie du thorax présente l'intérêt de déceler un goitre plongeant et d'éventuelles métastases pulmonaires, micro et macro nodulaires, mais ne décèle pas les métastases de moins d'un centimètre de diamètre.

Elle est systématiquement prescrite lors du bilan pré-opératoire. Pendant le suivi du malade, ces indications sont guidées par le résultat de la scintigraphie et le dosage de la thyroglobuline.

Enfin, pour le dépistage des métastases osseuses, la radiographie se montre performante lorsqu'elle est réalisée en présence de signes fonctionnels évocateurs, mettant alors en évidence des lésions osseuses, presque exclusivement de type ostéolytique.

III . 4 . 4 - Tomodensitométrie thoracique

Grâce à un seuil de visibilité compris entre deux et cinq millimètres, elle représente la méthode radiologique la plus sensible pour identifier les métastases pulmonaires. Ses indications restent posées au cas par cas. Réalisée le plus souvent devant une image d'hyperfixation scintigraphique, avec cliché du thorax normal, elle permet alors de confirmer la présence de métastases micro-nodulaires et de retrouver d'éventuelles adénopathies médiastinales.

Comme le souligne PIEKASKI, elle apparaît comme la seule méthode de dépistage en cas de suspicion de métastases indétectables par la radiographie et la scintigraphie. [7]

III . 4 . 5 - IRM et nouvelles techniques

L'IRM offre l'avantage d'une meilleure définition au niveau des tissus mous. Elle ne nécessite pas l'utilisation d'iode radioactif et permet d'apprécier l'extension des métastases particulièrement osseuses situées au niveau de la base du crâne et du rachis.

Les deux dernières découvertes ayant un intérêt pour la mise en évidence des néoplasmes thyroïdiens sont [7] :

- la tomographie avec émission de positrons (PET),
- la tomographie numérisée avec émission de photons simples (SPECT).

Le PET, par opposition au SPECT, donne de façon quantitative des images avec une meilleure résolution spatiale. Rappelons que les produits de contraste utilisés sont le carbone 11, le nitrogène 13, l'oxygène 18, le 18 fluorodésoxyglucose et l'iode 124.

Les tomographies axiales numérisées (CAT) et l'IRM rendent des images de type anatomiques, trouvant ainsi leurs indications dans [7] :

- l'étude des masses de la région supérieure du médiastin, comme les goitres intra-thoraciques,
- l'évaluation pré-opératoire et la classification des néoplasmes thyroïdiens, quand ils sont profonds et de grande taille,
- la recherche d'une possibilité de tissu résiduel après chirurgie ou radiothérapie et la différenciation entre du tissu cicatriciel ou une récurrence du néoplasme,
- enfin, l'étude des patients où la croissance tumorale a été rapide, avec ou sans signe compressif sur le tractus respiratoire.

Chapitre IV

TRAITEMENT

Le bon pronostic, communément lié au cancer thyroïdien différencié, ne doit pas freiner une stratégie thérapeutique entreprenante, raisonnée et adaptée à chaque malade.

Le traitement est avant tout chirurgical, mais ne saurait être isolé d'une hormonothérapie et des techniques complémentaires d'irradiation par l'iode radioactif, dont les indications sont clairement établies.

IV . 1 - CHIRURGIE

La chirurgie représente le traitement essentiel de ces cancers. Ce n'est que lorsque leur extension est telle que l'exérèse chirurgicale est impossible ou ne peut avoir été complète, que les agents physiques jouent un rôle important.

Si l'accord est réalisé sur le rôle prioritaire de la chirurgie, des divergences existent entre les différentes écoles en ce qui concerne l'étendue de l'exérèse, tant sur le plan thyroïdien qu'au niveau ganglionnaire.

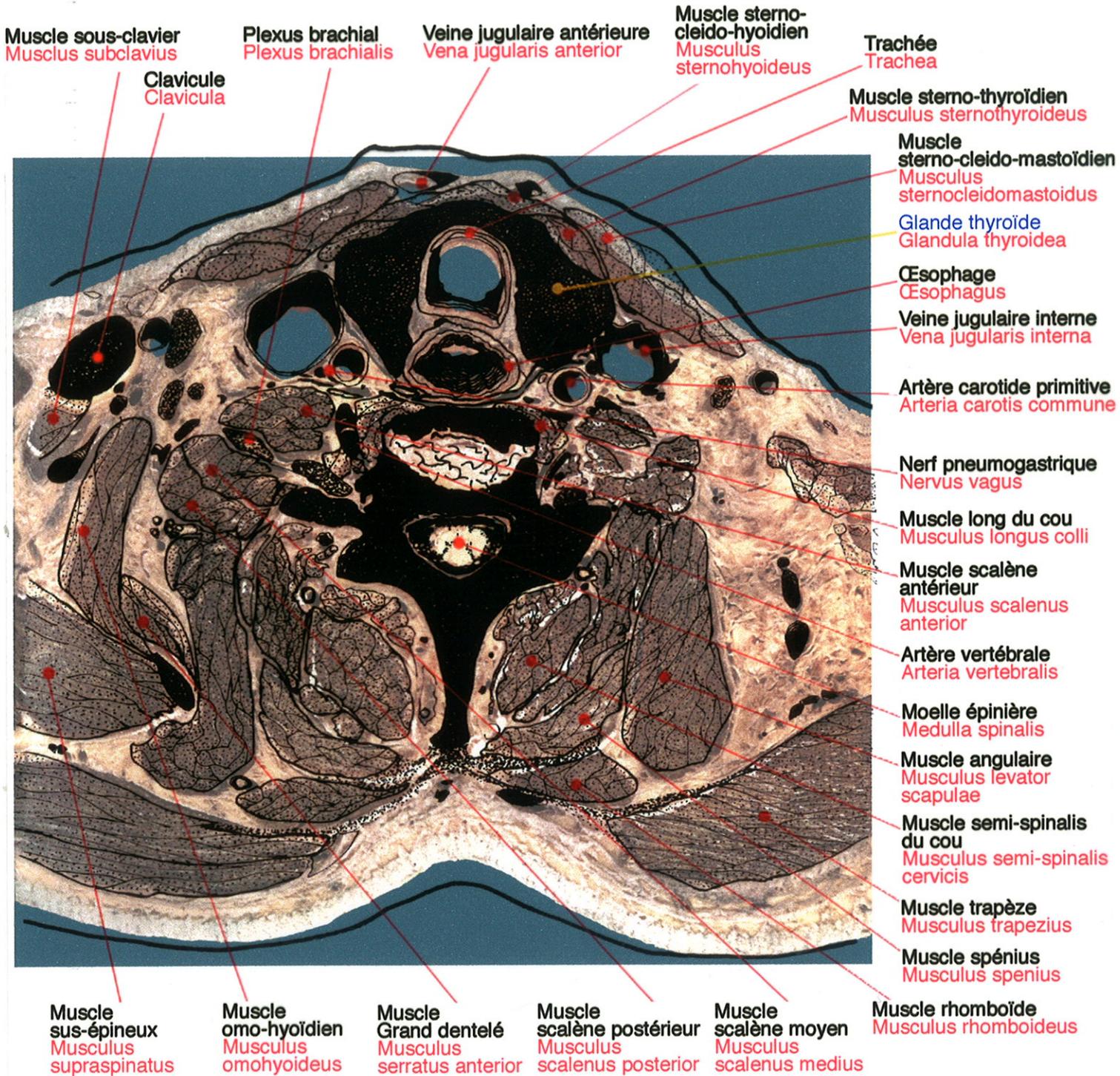
D'une façon générale, l'étendue de l'exérèse sera adaptée à l'étendue réelle des lésions, telle qu'elle peut être précisée par l'examen histologique extemporané de la thyroïde et des ganglions. Celui-ci a en outre l'avantage d'affirmer le diagnostic de cancer qui n'est que suspecté par les différents examens cliniques et para-cliniques et d'en préciser la variété histologique.

D'interprétation difficile, il requiert une grande expérience d'anatomopathologiste et l'utilisation d'une technique de coupes cryostat, permettant toutes les colorations habituelles. Ainsi, dans ces conditions, la fréquence des n'excède pas + ou - 3%. Il existe actuellement un consensus général sur la chirurgie tant de la thyroïde que des ganglions.

IV . 1 . 1 - Chirurgie de la thyroïde

La **tumorectomie** et la **lobectomie partielle** sont des interventions insuffisantes car elles exposent à un risque élevé de rechute dans le reliquat thyroïdien homolatéral et à une morbidité plus élevée en cas de réintervention. [27-33]

ANNEXE A



Coupe transversale
passant par la sixième vertèbre cervicale

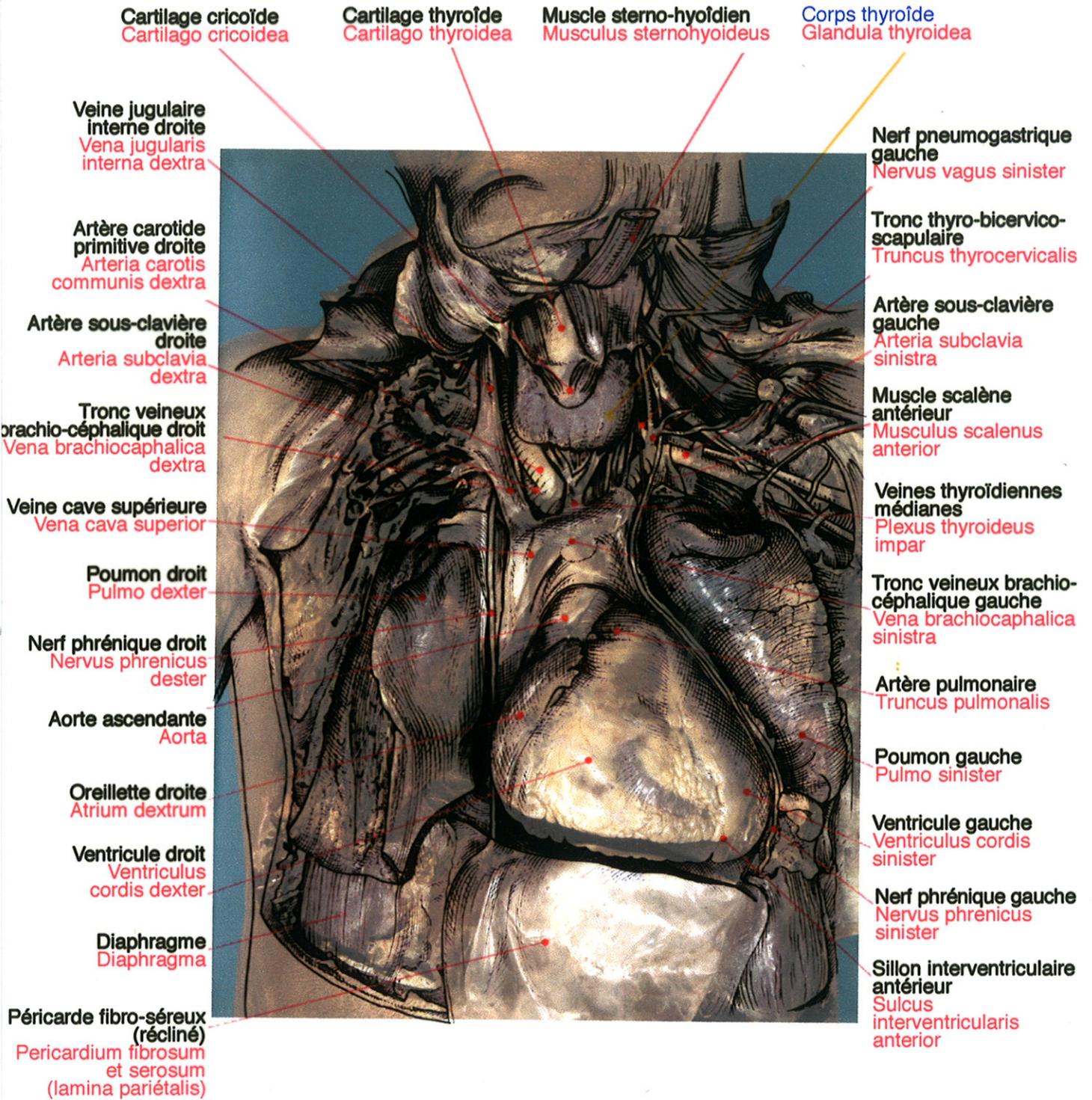
L'étendue minimale de l'exérèse chirurgicale pour tout nodule thyroïdien est la **lobectomie totale**, complétée par l'ablation de l'isthme, du tiers interne du lobe opposé et du tractus thyroïdienne. L'examen histopathologique extemporané permet de vérifier le type histologique de la tumeur, son extension dans le lobe et au niveau de l'isthme. Le nerf récurrent est identifié, respecté, tout comme les glandes para-thyroïdes qui peuvent aussi être transplantées.

La **thyroïdectomie totale** est effectuée chez la plupart des patients présentant un cancer clinique. L'intervention débute par une lobectomie du côté du nodule suspect. Si l'examen cytologique pré-opératoire du produit de ponction a montré des aspects de cancer papillaire et/ou si l'examen histologique extemporané établit le diagnostic du cancer, une lobectomie controlatérale est pratiquée, associée à un curage ganglionnaire homolatéral. Le curage ganglionnaire controlatéral ne sera effectué que si l'examen histologique extemporané du lobe controlatéral indique un envahissement néoplasique. Les nerfs récurrents sont identifiés et respectés. Les glandes parathyroïdes sont excisées, examinées en extemporané puis découpées en lamelles d'un millimètre d'épaisseur et auto-transplantées dans des logettes du muscle sternocléidomastoïdien. [33]

Quatre types d'arguments plaident en faveur de la thyroïdectomie totale [33] :

- la morbidité est faible quand l'intervention est pratiquée par un chirurgien expérimenté,
- le traitement par L thyroxine est indispensable à vie, même quand il est pratiqué une chirurgie limitée type lobectomie,
- de plus, dans environ 20% des cas lorsqu'il s'agit d'examens de routine, et jusqu'à 80% des cas lorsqu'il s'agit d'une recherche systématique par coupes millimétriques, le cancer papillaire clinique de la thyroïde est multifocal et bilatéral. La thyroïdectomie totale diminue le risque de rechute controlatérale par rapport à des exérèses thyroïdiennes moins étendues. Ainsi, dans la série des cancers papillaires de la MAYO clinic, des rechutes pendant les deux premières années sont quatre fois plus fréquentes après lobectomie qu'après thyroïdectomie totale (26% contre 6%),

ANNEXE B



Région cervico-thoracique antérieure
Dissection du plan viscéral

- la surveillance post-opératoire et la découverte précoce des rechutes sont favorisées par la thyroïdectomie totale, surtout quand elle est suivie par l'ablation des reliquats thyroïdiens par l'iode 131.

Il faut cependant noter que pour les microcancers, dont la taille est inférieure ou égale à un centimètre, le plus souvent d'origine papillaire, la thyroïdectomie totale n'est pas impérative. Les rechutes sont rares, de l'ordre de 3 à 5 %, et sont le plus souvent curables .[33]

Elle sera donc indiquée en cas de cancers papillaires mesurant plus d'un centimètre, alors que la lobectomie avec isthméctomie est considérée comme suffisante dans le cas d'un microcancer unifocal et intra thyroïdien.

Par contre, si un microcancer est multifocal avec effraction capsulaire ou métastases, la thyroïdectomie totale est indiquée.

IV . 1 . 2 - Chirurgie sur les chaînes ganglionnaires

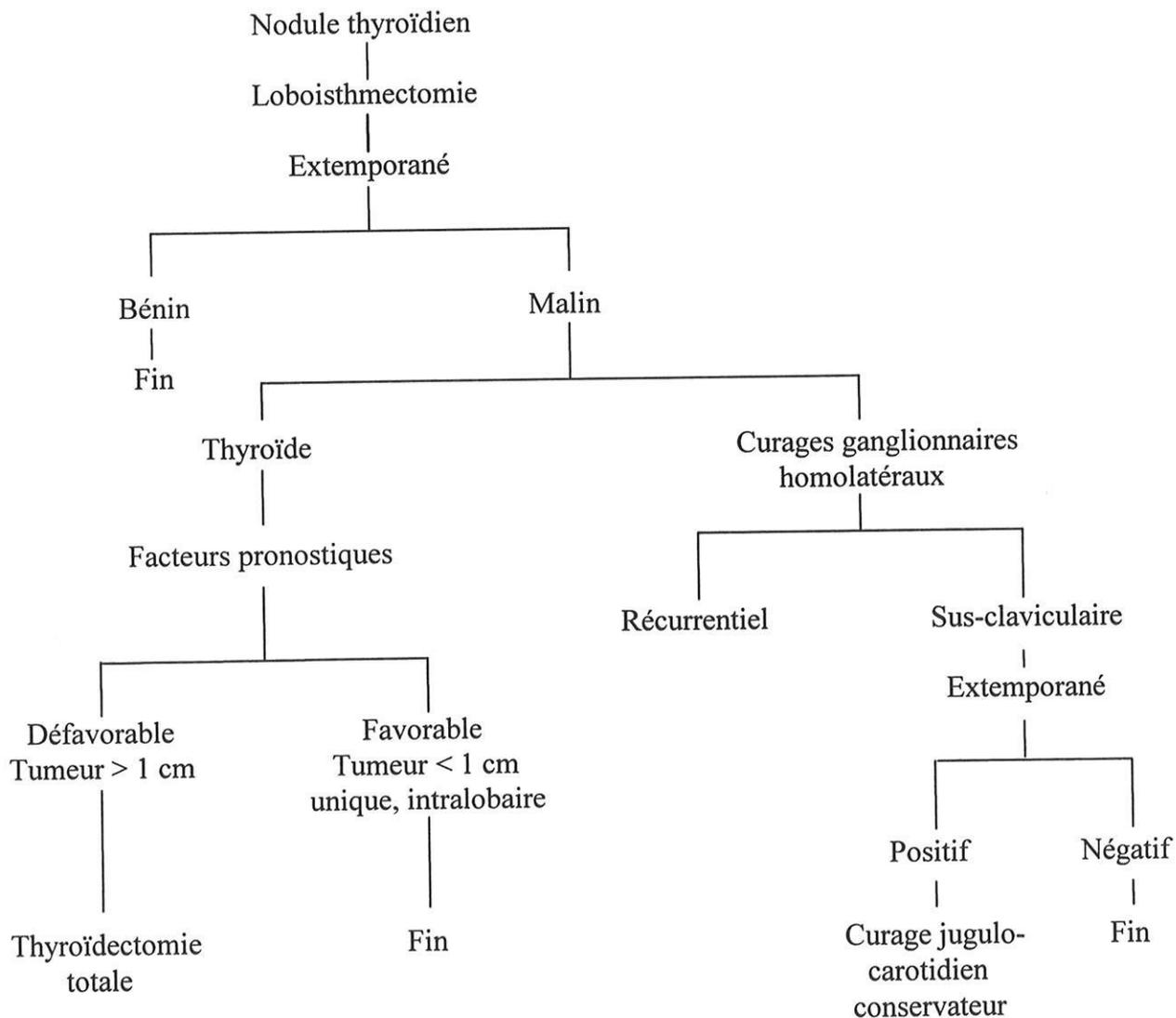
Il est actuellement établi qu'il n'existe pas d'indication à un curage de principe dans les cancers différenciés de la thyroïde. En cas de cancer papillaire, les métastases ganglionnaires sont retrouvées dans 35 à 65% des cas et peuvent exister, même en cas de microcancer. Le geste sur les chaînes ganglionnaires dépend de la découverte de métastases ganglionnaires suspectées macroscopiquement et confirmées par l'examen histologique extemporané. [33]

- En cas de métastases ganglionnaires du compartiment central (délimité en dehors par la carotide, en dedans par l'axe trachéo-oesophagien, en haut par le cartilage thyroïde, en bas par le médiastin supérieur) un curage central est proposé.
- En cas de métastases ganglionnaires du compartiment latéral (en dehors de la carotide), il faut proposer un curage conservateur qui enlève toute l'atmosphère cellulo-graisseuse et lymphatique, en préservant le muscle sternocléidomastoïdien, la veine jugulaire interne, le nerf pneumogastrique et le nerf spinal. La dissection au dessus de l'os hyoïde est rarement nécessaire, de même que celle du triangle sous-maxillaire.
- En cas de localisation isthmique du cancer thyroïdien, le geste ganglionnaire est bilatéral.

Toutefois, le traitement chirurgical des métastases ganglionnaires est justifié par les arguments suivants :

- il constitue le traitement le plus efficace des métastases ganglionnaires,
- lors du suivi, les métastases ganglionnaires de siège récurrentiel ou rétrovasculaire sont de diagnostic difficile,
- le curage ganglionnaire permet d'effectuer un bilan d'extension précis et d'orienter les traitements et les surveillances ultérieures,
- enfin, les réinterventions sont techniquement difficiles, surtout quand il s'agit du compartiment central du cou. Elles sont associées à une morbidité élevée.

L'Institut Gustave Roussy a mis en place le protocole chirurgical suivant [33] :



IV . 1 . 3 - Complications

Nous avons vu que la chirurgie d'exérèse tumorale thyroïdienne avait pour but d'enlever la tumeur en passant au large des lésions, s'appuyant sur les données de l'examen histopathologique extemporané, mais en respectant au maximum les parathyroïdes et les nerfs récurrents. C'est pour cela qu'il n'est pas fait d'énucléation mais au minimum une lobectomie ou une thyroïdectomie totale en un ou deux temps, avec un curage ganglionnaire guidé par les données histologiques. On peut cependant assister à l'apparition des complications suivantes :

IV . 1 . 3 . a - Paralysie récurrentielle

Unilatérale, elle est sans gravité particulière. Elle peut être transitoire si le nerf a été intégralement conservé, mais le nerf récurrent est un nerf fragile et il n'est pas exceptionnel d'observer des paralysies récurrentielles après un curage, même si le nerf a été manipulé avec douceur. La paralysie est définitive lorsque le sacrifice du nerf a été rendu nécessaire par l'extension des lésions.

Bilatérale, elle est beaucoup plus gênante et peut, à l'extrême, nécessiter une trachéotomie.

IV . 1 . 3 . b - Insuffisance parathyroïdienne

Elle constitue la complication majeure de la thyroïdectomie totale, elle est observée dans environ 10% des cas selon TUBIANA. [2] Il existe un risque accru lorsqu'un curage ganglionnaire extensif est imposé par une atteinte des structures du voisinage thyroïdien. Elle est d'autant plus gênante que son traitement est difficile. De ce fait, lorsque la préservation des parathyroïdes s'avère impossible, le chirurgien peut, grâce à la technique de WELLESS, les réimplanter dans un corps musculaire. Le fonctionnement glandulaire normal est obtenu dans des délais variables et nécessite une étroite surveillance clinique et biologique.

L'hypoparathyroïdie peut être transitoire, de traduction purement biologique après une thyroïdectomie totale ou subtotale et régresse en quelques jours après un traitement médical approprié.

Elle peut être prolongée, résultat d'un traumatisme des parathyroïdes ou de leur vascularisation, disparaissant là encore avec un traitement médical bien conduit.

IV . 1 . 3 . c - Atteinte du nerf spinal

Le plus souvent secondaire à un curage jugulocarotidien, elle peut être à l'origine de séquelles douloureuses de l'épaule et d'une atrophie du muscle trapèze.

IV . 1 . 3 . d - Syndrome de Claude-Bernard HORNER

Il peut survenir en cas de lésion accidentelle du nerf sympathique cervical.

IV . 1 . 3 . e - Lésion du canal thoracique

Survient après un curage ganglionnaire étendu sur le côté gauche.

IV . 1 . 3 . f - Complications propres à toute chirurgie

- hématomes parfois responsables d'un retentissement respiratoire sévère,
- phlébites, mais reste rare dans cette chirurgie.

IV . 1 . 4 - Chirurgie des métastases à distance

Elle bénéficie depuis quelques années d'un intérêt croissant et s'intègre dans une approche thérapeutique multidisciplinaire, en association avec l'iode radioactif et parfois la radiothérapie externe. Ses indications se résument à deux objectifs :

▪ chirurgie à visée radicale

Ses indications préférentielles sont représentées par les métastases osseuses et les métastases pulmonaires macronodulaires isolées ;

▪ chirurgie à visée palliative

Ses indications sont de nature :

- mécanique, grâce aux interventions de décompression médullaire,
- fonctionnelle, par la prévention des fractures pathologiques,
- antalgique.

**AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS RESPECTIFS
DE LA LOBECTOMIE ET THYROÏDECTOMIE TOTALE
DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DIFFÉRENCIÉS**

	LOBECTOMIE	THYROÏDECTOMIE TOTALE
AVANTAGES	<p>Ramène à zéro le risque de paralysie récurrentielle bilatérale et d'hypoparathyroïdie définitive.</p> <p>Suffisante pour les microcancers papillaires unilatéraux intralobaires.</p>	<p>Eradication de tous les foyers microscopiques bilatéraux.</p> <p>Possibilité d'utiliser la thyroglobuline comme marqueur tumoral.</p> <p>Contrôle scintigraphique des métastases et récidives.</p> <p>Traitement des métastases par iode radioactif.</p>
INCONVÉNIENTS	<p>Persistance éventuelle d'un microfoyer tumoral controlatéral.</p> <p>Gêne à la détection des métastases par dosage séquentiel de la thyroglobuline et rend impossible le traitement par l'iode 131.</p> <p>Ne dispense pas de l'hormonothérapie substitutive.</p>	<p>Risque récurrentiel et parathyroïdien accru.</p> <p>Astreinte absolue de l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive pour éviter une élévation délétère de la TSH.</p>

IV . 2 - TRAITEMENTS ADJUVANTS

IV . 2 . 1 - Iode radioactif

La radiothérapie métabolique bénéficie de plusieurs indications pour la prise en charge des cancers papillaires. Rappelons qu'il est nécessaire que le tissu thyroïdien soit fonctionnel ou rendu fonctionnel avec une TSH élevée.

Trois circonstances sont particulièrement intéressantes.

IV . 2 . 1 . a - Traitement post-chirurgical

On l'emploie pour stériliser les reliquats thyroïdiens après thyroïdectomie totale ou les foyers inopérables après exérèse incomplète. L'intérêt de cette application thérapeutique réside dans l'optimisation des examens de dépistages ultérieurs représentés par le dosage de la thyroglobuline et la scintigraphie. Elle permet une détection précoce des récurrences loco-régionales et/ou des métastases, améliorant ainsi les chances de guérison. [20]

IV . 2 . 1 . b - Traitement des récurrences loco-régionales

Ces récurrences loco-régionales dépendent du type d'intervention qui a été pratiqué et sont d'autant plus fréquentes que le geste initial a été plus limité. Si elles sont décelées lorsque leur taille est modeste, elles restent accessibles à une réintervention, et même curables. La fréquence des récurrences dans le lobe opposé est de l'ordre de 10% après hémithyroïdectomie et elles peuvent survenir dans les 10 ans qui succèdent à l'intervention.

Les récurrences ganglionnaires sont fréquentes (10 à 25% des malades selon les auteurs), soit dans les territoires ayant fait l'objet d'une exérèse, soit au niveau des autres chaînes cervicales (scaléniques). Ces récurrences locales peuvent être découvertes à l'examen clinique et/ou isotopique. [20-33]

Le traitement des rechutes, lorsqu'elles sont palpables ou objectivées par des examens morphologiques, est chirurgical. Le bilan pré-opératoire comprend alors un examen clinique, une échographie cervicale et l'administration d'une activité thérapeutique de 100 mCi d'iode ¹³¹. Un examen scintigraphique permettant de localiser avec précision les foyers fixants est pratiqué quatre jours plus tard et la reprise chirurgicale a lieu le lendemain. Effectuée avec une

sonde de détection per-opératoire, des foyers fixants de siège inhabituel ou situés dans un tissu cervical sclérosé seront localisés avec précision et disséqués. Un nouveau contrôle scintigraphique sera effectué deux jours plus tard grâce à l'activité résiduelle.

Le traitement des récurrences loco-régionales fixantes peut aussi se faire à l'aide de l'iode radioactif par une scintigraphie corps entier à activité thérapeutique révélant et assurant le traitement des reliquats, des récurrences loco-régionales et des métastases ganglionnaires.

IV . 2 . 1 . c - Traitement des métastases

L'iode radioactif occupe une place essentielle dans le traitement des métastases lorsque leur exérèse chirurgicale s'avère impossible. Leur présence grève le pronostic, mais, même dans ce cas, celui-ci reste relativement favorable par rapport à celui des métastases d'autres origines.

Le traitement se fait jusqu'à disparition de toute fixation dans la limite d'une activité totale administrée située entre 700 et 1000 mCi. Il nécessite l'emploi de plusieurs activités administrées à quelques mois d'intervalle, après contrôle de l'effet thérapeutique. La fréquence d'administration dépend de l'importance de la fixation métastatique.

L'efficacité thérapeutique est augmentée par le caractère fonctionnel, jugée par la capacité de fixation de l'iode ¹³¹, le faible volume des métastases, l'âge (moins favorable chez les malades de plus de 40 ans), le caractère histologique tumoral bien différencié et le siège de la métastase, essentiellement poumon et os. [20]

La radiothérapie métabolique constitue le traitement exclusif des métastases pulmonaires fixantes. Les meilleurs résultats sont obtenus sur les métastases miliaires ou micronodulaires infra-radiologiques, pour lesquelles on enregistre dans plusieurs séries des taux de guérisons de plus de 90%. [20]

Au niveau de l'os, l'irradiation métabolique est hétérogène d'un point à l'autre. L'iode radioactif seul permet difficilement de guérir les métastases osseuses. Leur traitement apparaît multidisciplinaire et associe la chirurgie à l'iode radioactif. La radiothérapie métabolique procure au patient un effet antalgique et une amélioration du confort de vie. Certaines localisations osseuses (sternum, base du crâne), en raison de leur propagation par la voie lymphatique, répondraient plus favorablement au traitement isotopique. Les métastases

osseuses de découverte scintigraphique pure en constituent l'indication thérapeutique préférentielle alors que les métastases osseuses radiologiquement visibles ne guériraient jamais par l'iode seul.

La radiothérapie métabolique présente les complications suivantes :

- l'apparition de nausées,
- la survenue d'un gonflement douloureux des glandes salivaires, évitable par une hydratation suffisante et l'absorption de jus de citron,
- l'existence possible d'asialie après des traitements répétés d'iode,
- la thyroïdite radique débute trois ou quatre jours après l'administration de l'iode, l'intensité des symptômes (douleur à la déglutition, œdème cervical) est proportionnelle au volume des reliquats et nécessite parfois le recours aux corticoïdes,
- des pneumopathies post-radiques et des fibroses pulmonaires ont été décrites après des activités massives d'iode 131, lors de chaque prise, mais ne se rencontrent plus depuis l'emploi d'activité de 100 mCi (3700 mBeq), [20]
- après l'administration de multiples traitements, notamment pour les métastases osseuses, on observe assez fréquemment l'apparition de pancytopénies modérées,
- le risque de leucémie aiguë demeure très faible et ne concerne que moins de 1% des patients ayant été traités par de l'iode 131,
- un risque gonadique. La dose absorbée est estimée à 0,032 mGy/mBeq par l'ovaire et 0,023 mGy/mBeq par le testicule. Chez l'homme, on observe une dépression dose-dépendante de la spermatogenèse associée à une élévation de la FSH sérique. Ces effets sont cependant réversibles. Enfin, aucune étude n'a montré d'augmentation significative des taux de stérilité, de fausses couches, de prématurité ou d'anomalie congénitale après un traitement par l'iode radioactif. Il faudra tout de même attendre deux ans avant de débiter une grossesse. [20]

IV . 2 . 2 - Radiothérapie externe

Elle est indiquée lorsque l'exérèse du tissu néoplasique se révèle impossible ou demeure incomplète et lorsque ce dernier ne fixe pas l'iode. L'irradiation englobe la totalité du cou et le médiastin. On doit délivrer une dose minimale de 50 Gy, répartie en 25 séances sur 5 semaines. L'existence de volumineux reliquats nécessite une majoration de la dose de 5 Gy.

Le traitement est surtout indiqué à titre palliatif sur les métastases extra-ganglionnaires fixant peu ou pas l'iode. On l'utilise en association avec l'iode radioactif pour les métastases osseuses dont l'exérèse s'avère impossible. Son action s'exerce essentiellement à titre antalgique. L'effet secondaire le plus couramment observé est la sclérose des tissus irradiés qui pourra constituer une gêne à d'éventuelles interventions chirurgicales ultérieures.

Les complications tardives sont rares et représentées par :

- la lésion du plexus brachial,
- la sécheresse de la bouche,
- la sténose trachéale,
- le cancer radioinduit,
- l'obstruction de la carotide,
- la nécrose laryngo-trachéale.

Chapitre V

HORMONOTHÉRAPIE FRÉNATRICE

Que la thyroïdectomie ait été partielle ou totale, complétée ou non par l'administration d'iode radioactif, le but de l'hormonothérapie frénatrice dans le cancer thyroïdien est de déprimer la sécrétion thyroïdienne. En effet, les tumeurs thyroïdiennes sont pourvues de récepteurs pour la TSH et celle-ci stimule leur croissance.

La prescription de Lévothyroxine (Lévothyrox, Thyroxine Roche) est donc absolument indispensable, ayant pour double but de suppléer au déficit hormonal et de freiner complètement la sécrétion de TSH.

V . 1 - PRESCRIPTION – LA LEVO-THYROXINE (LT4)

V . 1 . 1 - Posologie

La posologie de LT4 requise pour un freinage correct de la sécrétion thyroïdienne est variable selon les auteurs. SCHLUMBERGER préconise 2,4 microg/kg/jour, BARTALENA 2,7 microg/kg/jour et HOFFMAN 3,2 microg/kg/jour. Les doses quotidiennes de LT4 sont en moyenne de 120 à 150 microg/jour. [4-33]

V . 1 . 2 - Biodisponibilité

Seulement 80% de la dose de LT4 ingérée est absorbé par le tractus digestif. De plus, de nombreux médicaments altèrent son absorption [33] :

♦ substances qui diminuent l'absorption intestinale de la Lévothyroxine

- médicaments :
 - cholestyramine,
 - diphénylhydantoïne,
 - propranolol,
 - hydroxyde d'alumine,
 - charbon activé,
 - sucralfate,
 - sulfate ferreux,

- ♦ inducteurs enzymatiques :
 - diphénylhydantoïne,
 - phénobarbital,
 - rifamycine,
- ♦ modification de la lésion avec les protéines de transport :
 - oestroprogestatifs de synthèse,
- ♦ inhibition de la conversion de T4 en T3 :
 - amodiarone,
 - déficit en sélénium.

En cas de prise concomitante avec la lévothyroxine, un délai de 2 à 4 heures est souhaitable entre les prises de ces médicaments et la LT4. Une éventuelle augmentation de LT4 pourra être nécessaire.

V . 2 - CONTRÔLE D'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT FRÉNATEUR

Un consensus existe pour prescrire un traitement frénateur visant à obtenir une TSH inférieure à 0,01 mU/l chez les patients à haut risque de récurrence tumorale. Dans les autres formes, une valeur de TSH comprise entre 0,05 et 0,1 mU/l suffirait. [4]

Lorsque le freinage est efficace, la thyroxinémie libre est généralement inférieure à 20 pmol/l et peut s'élever jusqu'à 40 pmol/l, la triiodothyroninémie restant dans les limites de la normale. Une prudence particulière s'impose en fonction du contexte étiologique, impliquant une fragilité cardio-vasculaire ou osseuse (antécédent d'hyperthyroïdie, carence oestrogénique..., où l'on doit considérer l'intérêt des mesures prophylactiques pouvant associer la prescription concomitante d'oestrogène ou de Bêtabloquants).

En effet, cet état d'hyperthyroïdie infraclinique soulève la question d'éventuels effets délétères du traitement frénateur.

V . 3 - EFFETS DÉLÉTÈRES POTENTIELS

V . 3 . 1 - Au niveau cardio-vasculaire

Les hormones thyroïdiennes ont une action directe sur le myocarde, un retentissement sur le secteur vasculaire et entraînent une hyperactivité catécholergique en l'absence d'augmentation des catécholamines. On note un effet inotrope et chronotrope positif, lui même dû à une augmentation de l'excitabilité auriculaire.

On observe une diminution des résistances vasculaires périphériques, attribuée à l'ouverture des shunts artério-veineux entraînant une vasodilatation périphérique. Cette diminution, provoquée par les hormones thyroïdiennes, concourt à l'augmentation du débit cardiaque.

Enfin, l'hyperthyroïdie induit un état d'hyperactivité des catécholamines dû à une potentialisation de leurs effets, une augmentation de la sensibilité et du nombre de leurs récepteurs.

Une conséquence anatomique importante est l'hypertrophie du ventricule gauche, associée à une augmentation de la fréquence cardiaque et à une hyperexcitabilité auriculaire.

Ces conséquences induites par la LT4 peuvent être corrigées par la prescription de Bêtabloquants. [4-20]

V . 3 . 2 - Au niveau du squelette

Nous savons que les hormones thyroïdiennes régulent, au niveau du squelette, la maturation et la croissance de l'os, par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires présents dans les cellules osseuses.

En cas d'hyperthyroïdie, on observe une stimulation globale du renouvellement osseux avec résorption osseuse accélérée de l'os cortical et trabéculaire et réduction de la densité osseuse.

Plusieurs marqueurs biologiques permettent d'évaluer le " turn-over " osseux :

- l'ostéocalcine et les phosphatases alcalines témoignent de l'activité ostéoblastique,
- l'hydroxyproline et la désoxypyridoline urinaires témoignent de l'activité ostéoclastique,

- la balance calcique est retrouvée négative,
- la densitométrie effectuée en divers sites (bassin, col fémoral, rachis lombaire) permet d'évaluer l'ostéopénie et d'apprécier le risque fracturaire en fonction de la diminution de la densité osseuse,
- l'hyperthyroïdie provoquerait une diminution significative du contenu minéral osseux, préférentiellement de l'os cortical. Le risque induit par un traitement frénateur de TSH est sujet à controverse mais, d'une façon générale, il faut retenir qu'il existe une aggravation du risque d'ostéopénie rachidienne et fémorale chez la femme ménopausée et non chez la femme avant ménopause ou chez l'homme, d'où l'intérêt de prévenir une carence oestrogénique par un traitement substitutif. [4-20]

Chapitre VI

SURVEILLANCE

Cette surveillance a trois buts :

- le contrôle de l'efficacité du traitement hormonal suppressif,
- le dépistage des récives locales et des métastases ganglionnaires,
- le dépistage des métastases à distance.

Cette surveillance doit être maintenue à vie car les rechutes tardives ne sont pas rares. Par ailleurs, le volume des métastases lors de leur découverte est un facteur pronostic essentiel : il importe donc de les découvrir à un stade infra-radiologique grâce aux techniques spécifiques et sensibles que sont le dosage de la thyroglobuline et la scintigraphie totocorporelle.

D'un point de vue pratique, on distinguera la période initiale pendant laquelle les examens vérifient le caractère complet du traitement initial et déterminent la posologie optimale de L-thyroxine puis la période ultérieure.

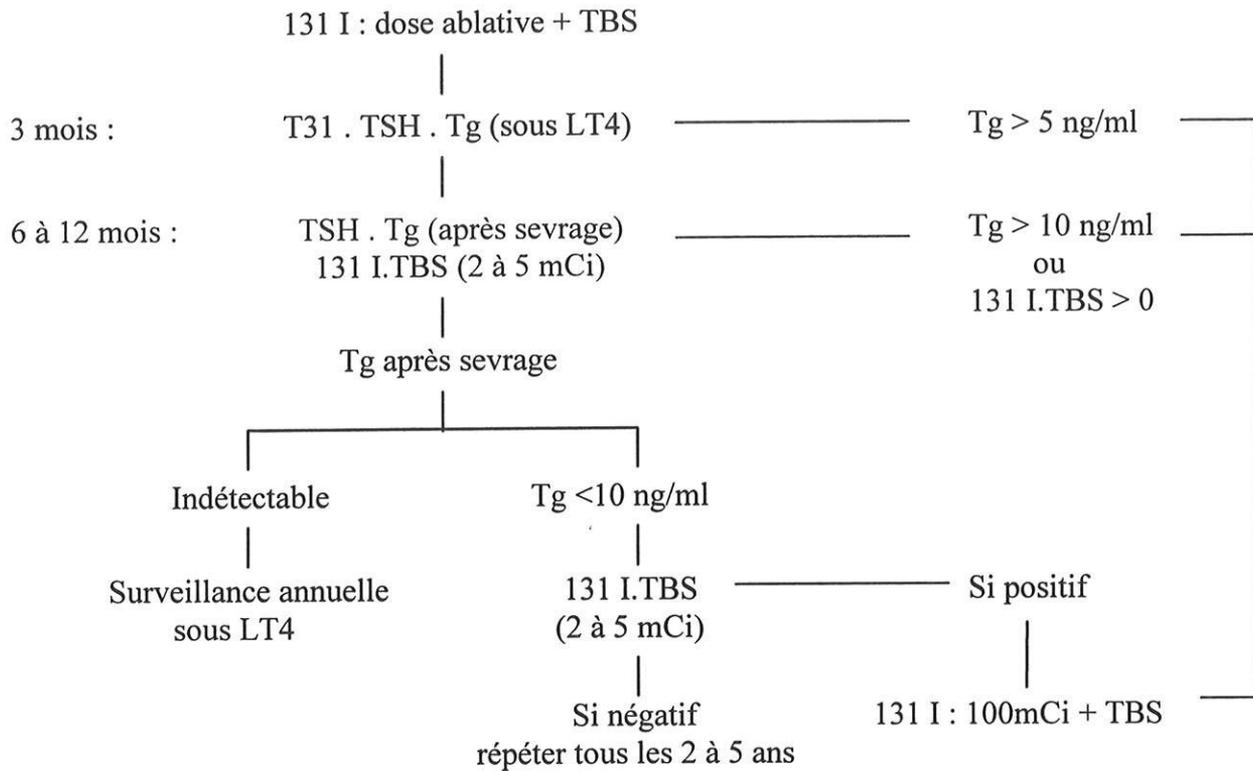
VI . 1 - PÉRIODE INITIALE

- ♦ Un examen scintigraphique du corps entier à l'iode 131 est pratiqué 4 à 7 jours après l'administration d'iode 131 à visée ablative. Un traitement par L-thyroxine est prescrit. [33]
- ♦ En l'absence de maladie résiduelle connue, un bilan clinique et biologique est effectué trois mois plus tard sous L-thyroxine.
- ♦ Six à douze mois après le traitement initial, un examen scintigraphique du corps entier de contrôle est réalisé avec une activité de 2 à 5 mCi, s'assurant de la disparition de tout foyer de fixation. Le taux de thyroglobuline est mesuré sous L-thyroxine et après sevrage en hormones thyroïdiennes, lors de la réalisation de la scintigraphie. [33]

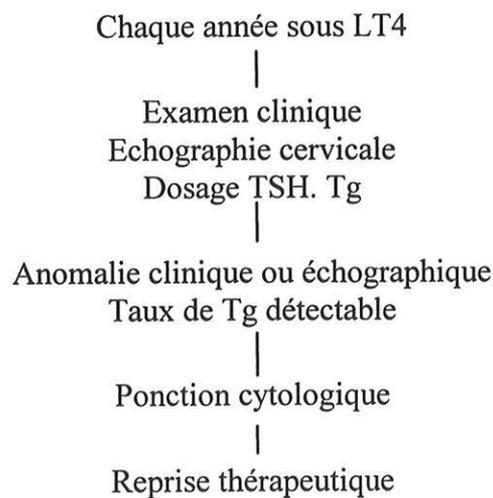
VI . 2 - SUIVI ULTÉRIEUR

Il sera adapté à chaque patient, en fonction des facteurs pronostiques et du taux de thyroglobuline pendant la période initiale.

La surveillance après thyroïdectomie totale, en l'absence de métastases connues, peut se faire selon le protocole défini dans le schéma ci-dessous (les valeurs de thyroglobuline sont données à titre indicatif. Le sigle ^{131}I .TBS définit la scintigraphie du corps entier à l'iode ^{131}I) [33] :



Après lobectomie pour microcancer papillaire, unifocal, sans effraction capsulaire ni métastase ganglionnaire, le schéma de surveillance est le suivant [33] :



Dans ce cas-là, l'examen scintigraphique est peu sensible.

D'une façon générale, la thyroglobuline constitue le marqueur indispensable pour le suivi des cancers différenciés de la thyroïde, le plus sensible de la persistance ou de l'absence de la maladie. Son utilisation en routine a permis de réduire le nombre d'examens scintigraphiques du corps entier pratiqués avec l'iode 131, tout en permettant une détection plus précoce des rechutes.

Chapitre VII

ÉTUDE

VII . 1 - INTRODUCTION

Les cancers médullaires de la thyroïde peuvent être de deux types, sporadiques ou familiaux. La forme familiale est liée à une transmission autosomique dominante, apparaissant de façon isolée ou s'intégrant dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type IIa ou IIb. [17-24]

Au fil des années, de nombreux auteurs ont rapporté des cas de cancers différenciés, familiaux, non médullaires, de la thyroïde.

Ces descriptions ont donné lieu à de nombreux débats pour tenter de définir qu'elles étaient les parts respectives de la prédisposition génétique, des facteurs environnementaux mais aussi du hasard dans ces néoplasies thyroïdiennes familiales.

Le cancer papillaire présente habituellement une distribution sporadique, hormis dans certaines familles ayant comme antécédents une exposition radioactive ou, comme facteur de risque, un syndrome de GARDNER ou un syndrome de COWDEN.

Le cancer papillaire de la thyroïde d'origine familiale, indépendamment de ces différents éléments, a été initialement décrit par LATOUR et al. en 1973, dans la littérature française, à propos d'un père et sa fille. En 1975, NEMEC et al. ont décrit dans la littérature anglaise un cas à propos d'une mère et son fils. [24]

Depuis, différents rapports de cancers familiaux papillaires de la thyroïde se sont multipliés.

Notre étude porte sur sept cas familiaux de cancers papillaires, un cas de cancer vésiculaire, répartis dans quatre familles différentes. Les dosages hormonaux cités dans l'étude doivent être interprétés par rapport aux normes suivantes :

- thyroglobuline comprise entre 0 et 30 ng/ml,
- TSH (hypersensible) comprise entre 0,2 et 4 μ U/ml.

Pour que la thyroglobuline mesurée en défrénation (opothérapie substitutive interrompue) soit interprétable, il faut que le taux de TSH soit supérieur à 25 μ U/ml.

VII . 2 - OBSERVATIONS

VII . 2 . 1 - Observation n° 1

FAMILLE A

Madame Monique V, alors âgée de 46 ans, a bénéficié d'une thyroïdectomie totale en deux temps, pour un adénocarcinome papillaire à différenciation vésiculaire encapsulé avec invasion minime, en novembre 1996, puis en février 1997.

ANTÉCÉDENTS

Personnels : angiome opéré.

Familiaux : mère décédée d'un cancer thyroïdien, diagnostiqué en 1991 sur des métastases osseuses, alors que celle-ci avait bénéficié d'une thyroïdectomie totale pour goitre multinodulaire en 1986 (observation n°2).

HISTOIRE DE LA MALADIE

- **En novembre 1996**, devant la mise en évidence clinique et la confirmation échographique et scintigraphique d'un nodule thyroïdien froid médiolobaire droit et d'un nodule gauche, il est pratiqué une thyroïdectomie de réduction, type lobectomie droite et nodulectomie gauche. Les suites opératoires sont simples. L'examen anatomo et cyto-pathologique des pièces opératoires conclura à la présence, dans le lobe droit, d'un nodule encapsulé de 8 mm de diamètre, atypique, correspondant à un adénocarcinome papillaire à différenciation vésiculaire avec invasion minime de la capsule. Le petit fragment du lobe gauche ne contenait que des lésions dystrophiques. L'étude immunohistochimique retrouvait des cellules tumorales positives pour la thyroglobuline.

Selon la classification TNM, il s'agit d'un stade I, T₁N₀M₀.

- **En février 1997**, il est alors décidé une totalisation de thyroïdectomie par lobectomie gauche et curage jugulocarotidien droit. L'examen anatomo et cyto-pathologique, comme l'examen

extemporané histo-pathologique, confirmera l'absence de localisation tumorale au sein d'une thyroïde dystrophique, avec peut-être des signes de thyroïdite lymphocytaire. Le curage ganglionnaire est resté négatif, les suites opératoires sont simples. Le bilan phosphocalcique montrant une hypocalcémie postopératoire justifiera une thérapeutique transitoire par OROCAL, à adapter secondairement au bilan biologique, tout comme la substitution thyroïdienne mise en place à dose progressive.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE

- **Le 7 mai 1997**, compte tenu du contexte familial (mère décédée d'un cancer thyroïdien), il est prévu une irradiation de complément de 100 mCi. La cartographie corps entier à l'iode 131 post-thérapeutique révèle la présence d'un résidu cervical, dont une partie peut être d'origine ganglionnaire.

Sur le plan biologique, le taux de thyroglobuline, mesurée en défrénation, est à 2,2 ng/ml, les anticorps antithyroglobuline indétectables et la TSH à 115 μ U/ml.

- **En novembre 1997**, le contrôle scintigraphique de la région cervicale et corps entier effectué est normal, sans signe d'hyperfixation, tout comme les autres scintigraphies effectuées à ce jour.

Nous notons de même que la thyroglobuline mesurée en défrénation avec une TSH à 105 μ U/ml est à 0,7 ng/ml et les anticorps antithyroglobuline indétectables. L'opothérapie frénatrice est adaptée régulièrement afin de maintenir l'hormonémie thyroïdienne à la limite de l'hyperthyroïdie.

- **En 1999**, l'état clinique de Mme V est stable, ainsi que la surveillance de thyroglobuline.

VII . 2 . 2 - Observation n° 2

FAMILLE A

Mme Louise S a été suivie pour un adénocarcinome vésiculaire bien différencié, plurimétastatique, de stade IV selon la classification TNM.

ANTÉCÉDENTS

Personnels : hypertension,
maladie de HORTON traitée par corticoïdes.

Familiaux : fille opérée d'une thyroïdectomie en deux temps pour un adénocarcinome papillaire à différenciation vésiculaire encapsulé avec invasion minime (observation n°1).

HISTOIRE DE LA MALADIE

En octobre 1986, Mme S, alors âgée de 65 ans, subit une thyroïdectomie totale pour goitre plongeant avec compression trachéale et œsophagienne exercée par le lobe gauche, multihétéronodulaire avec hyperthyroïdie, imposant un traitement médical préopératoire afin de rétablir un état d'euthyroïdie. L'examen anatomo-pathologique conclut à une hyperplasie multinodulaire avec un nodule présentant des signes de sécrétion sans signe de malignité.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE

- Le 3 janvier 1991, Mme S bénéficie d'un enclouage centromédullaire de type RUSSEL-TAYLOR pour métastases de la diaphyse fémorale droite, dont l'examen histo-anatomo-pathologique retrouve une localisation secondaire d'un adénocarcinome vésiculaire thyroïdien bien différencié.

- Le 7 janvier 1991, une reprise chirurgicale s'imposera suite à une fracture basi-cervicale droite au ras du clou de RUSSEL-TAYLOR.

- **En mars 1991**, il est décidé, de part la scintigraphie et l'échographie cervicales, une reprise chirurgicale de la loge thyroïdienne, devant un résidu thyroïdien à gauche au niveau du pôle supérieur et la nature histologique des métastases osseuses. L'étude anatomo-pathologique ne confèrera aucun signe de malignité, juste de très discrets remaniements adénomateux.

Une irradiation de 150 mCi d'iode 131 est pratiquée en postopératoire avec une scintigraphie corps entier, révélant ces multiples foyers d'hyperfixation : fémur droit, humérus droit, clavicule droite, cheville gauche et partie basale du thorax gauche.

Un traitement substitutif frénateur sur l'axe thyroïdienne est instauré.

- **D'avril à juin 1991**, une radiothérapie externe transcutanée est effectuée sur divers sites métastatiques, permettant une régression du taux de thyroglobuline sous L. Thyroxine (avril : 17 472 ng/ml – juin : 14 412 ng/ml).

- **En janvier 1992**, une deuxième radiothérapie métabolique de 150 mCi d'iode 131 est pratiquée.

Une scintigraphie corps entier, effectuée après la prise d'iode, retrouvera les mêmes zones de fixation métastatique qu'auparavant.

- **Au cours de l'année 1992**, l'évolution est sans grande particularité, tant sur le plan clinique, biologique que radiographique. On note une discrète régression de certaines localisations métastatiques au niveau pulmonaire comme au niveau de l'épaule et de l'humérus droit.

- **En avril 1993**, une troisième dose de 150 mCi d'iode 131 est administrée dans un but thérapeutique et diagnostique, devant un taux de thyroglobuline à 9 031 ng/ml, mesurée en défrénation.

- **En avril 1994**, devant l'existence d'une anémie inflammatoire et dans la crainte d'une reprise de sa maladie de HORTON, Mme S est hospitalisée en médecine interne où les différents bilans effectués infirmeront le diagnostic, confirmeront la régression de certaines localisations métastatiques mais diagnostiqueront la présence d'une métastase médullaire qui motivera une nouvelle prise d'iode 131 de 150 mCi.

La scintigraphie corps entier effectuée suite à l'injection d'iode mettra en évidence de multiples hyperfixations intéressant notamment le fémur droit, les deux hémibassins, l'humérus droit ainsi qu'une côte gauche. La thyroglobuline, mesurée en défréation est à 6000 ng/ml.

- **En juin 1995**, l'élévation majeure du taux de thyroglobuline à 27 004 ng/ml en défréation motivera une nouvelle prise de 150 mCi d'iode 131, au décours de laquelle la scintigraphie totocorporelle réalisée montrait des images sensiblement similaires à la précédente.

- **En février 1996**, malheureusement, Mme S décédera des suites de son adénocarcinome thyroïdien vésiculaire métastatique aux niveaux osseux, pulmonaire et médullaire.

VII . 2 . 3 - Observation n° 3

FAMILLE B

Mme Bernadette M, alors âgée de 50 ans, a bénéficié d'une thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire associé, pour un adénocarcinome papillaire multifocal le 21 juin 1990.

ANTÉCÉDENTS

Personnels: trois grossesses sans particularité.

Familiaux: - père traité par I 131 pour maladie de Basedow,
- sœur suivie pour un carcinome papillaire du lobe thyroïdien droit ayant motivé une thyroïdectomie totale (observation n°4).

HISTOIRE DE LA MALADIE

- **En mai 1990**, dans un contexte d'asthénie et de toux persistante, il est pratiqué un bilan thyroïdien retrouvant un goitre multinodulaire non plongeant, préexistant probablement à ses trois grossesses, sur une normo-thyroïdie clinique. L'échographie et la scintigraphie affirmeront l'existence d'un nodule thyroïdien fixant au niveau du pôle inférieur gauche, assez volumineux, et celle d'un de plus petite taille au niveau du pôle inférieur droit, hypofixant, avec un aspect hypoéchogène (GNM).

- **En juin 1990**, Mme M va bénéficier d'une thyroïdectomie totale avec conservation des deux parathyroïdes, sans curage ganglionnaire. L'examen anatomo-pathologique confirmera le diagnostic de l'examen histo-pathologique extemporané avec présence d'un nodule thyroïdien au pôle inférieur gauche, correspondant à un adénome micro-vésiculaire sans aucun signe de malignité. L'examen du lobe gauche retrouve la présence d'un petit foyer adénocarcinomateux papillaire au sein de remaniements adénomateux multi-nodulaires de 0,5 cm de diamètre. Il existe au sein du nodule thyroïdien du pôle inférieur droit un adénocarcinome papillaire de 0,5 cm de diamètre. Selon la classification TNM, il s'agit d'un stade I, T₁N₀M₀, avec un adénocarcinome papillaire multifocal et bilatéral.

- **En juillet 1990**, Mme M bénéficie d'une irradiation métabolique à 100 mCi d'iode 131, dont le contrôle scintigraphique post-thérapeutique révèle la présence d'un résidu au niveau cervical, qui n'est pas ganglionnaire et qui sera stérilisé par la dose d'iode radioactif. Sur le plan biologique, le taux de thyroglobuline, mesurée en défréation avec une TSH à 55 μ U/ml, est à 1,9 ng/ml et les anticorps antithyroglobuline indétectables. Une hormonothérapie substitutive frénatrice sur l'axe thyroïdien est mise en place par LEVOTHYROXINE à dose progressive, adaptée régulièrement à l'état clinique et aux résultats biologiques de l'hormonémie thyroïdienne, plaçant la patiente à la limite de l'hyperthyroïdie. Le contrôle du taux de thyroglobuline sera effectué tous les six mois.

Enfin, devant une aménorrhée persistante, un bilan hormonal confirmera une ménopause débutante, imposant la mise en place d'un traitement substitutif.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE

- **En février 1991**, lors d'une consultation de routine, Mme M se plaint d'une douleur sous-maxillaire gauche évoluant depuis deux mois alors que l'examen clinique s'avère strictement normal.

- **En avril 1991**, dans la crainte d'une récurrence néoplasique, il est pratiqué un contrôle scintigraphique de la région cervicale et corps entier ne retrouvant aucun signe d'hyperfixation, cette douleur semble être liée à une inflammation des glandes sous-maxillaires. Le taux de thyroglobuline en défréation est à 0 ng/ml, la TSH à 35 μ U/ml. La radiographie pulmonaire est normale.

- **Sur ces dix dernières années**, l'évolution est tout à fait rassurante. En effet, le suivi médical est rythmé par une consultation avec examen clinique et radio pulmonaire annuels, strictement normaux, un contrôle de la TSH tous les trois mois, de la thyroglobuline tous les six mois, avec des anticorps antithyroglobuline indétectables. Ces résultats biologiques étant satisfaisants, la scintigraphie de la région cervicale et corps entier est pratiquée tous les cinq ans et n'a pas permis à ce jour de révéler de signe d'hyperfixation (a eu lieu en 1993 et 1998). La thyroglobuline mesurée en défréation avec une TSH à 33 μ U/ml est à 0,1 ng/ml.

Enfin une échographie de la loge thyroïdienne est pratiquée tous les deux ans, avec des résultats normaux à ce jour. On notera simplement l'apparition en 1995, d'une hypertension artérielle pouvant être favorisée par cet état à la limite de l'hyperthyroïdie, imposant une modification du traitement hormonal substitutif qui reste toujours adapté tant à l'état clinique qu'à l'équilibre hormonal.

VII . 2 . 4 - Observation n° 4

FAMILLE B

Mme Thérèse M, alors âgée de 45 ans, a subi une thyroïdectomie totale pour un carcinome papillaire du lobe droit en février 1992.

ANTÉCÉDENTS

Personnels : quatre grossesses.

Familiaux : sœur ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire associé, pour un adénocarcinome papillaire multifocal (observation n°3).

HISTOIRE DE LA MALADIE

- **En décembre 1991**, Mme M est adressée pour réalisation d'une scintigraphie thyroïdienne mettant en évidence deux nodules chauds éteignant le reste du parenchyme, un situé au niveau du pôle inférieur du lobe droit et l'autre au niveau du pôle supérieur du lobe gauche. Cette pathologie nodulaire avait été mise en évidence par une échographie thyroïdienne, réalisée devant une augmentation de volume de la thyroïde à la palpation clinique.

- **En février 1992**, une thyroïdectomie totale conclut à un carcinome papillaire du lobe droit bien limité, mesurant quatre millimètres, associé à deux adénomes vésiculaires avec phénomène dystrophique, correspondant aux deux nodules chauds visualisés lors de la scintigraphie, et un important remaniement inflammatoire du parenchyme thyroïdien dans son ensemble. Il n'est pas effectué de curage ganglionnaire. Un traitement substitutif frénateur sur l'axe thyroïdien est instauré, type LEVOTHYROX, 100 µg par 24 heures. Selon la classification TNM, il s'agit d'un stade I, T₁N₀M₀.

- **En avril 1992**, une scintigraphie postopératoire note un reliquat de cellules thyroïdiennes dans la région médiane isthmique, l'échographie ne mettant pas en évidence d'adénopathie.

La thyroglobuline mesurée en défréation avec une TSH à 58 $\mu\text{U/ml}$, est inférieure à 0,1 ng/ml.

- **En mai 1992**, une irradthérapie à 100 mCi est pratiquée. La cartographie corps entier met en évidence un reliquat cervical relativement important.

- **En juillet 1993**, lors d'un contrôle cartographique, il est visualisé un nouveau résidu cervical motivant une deuxième dose d'iode à 100 mCi. La TSH est à 40 $\mu\text{U/ml}$ et la thyroglobuline en défréation est inférieure à 0,1 ng/ml.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE

- **En juillet 1994**, une scintigraphie de la région cervicale et corps entier, après absorption de 5 mCi d'iode 131, ne retrouve pas de zone d'hyperfixation permettant d'affirmer la stérilisation du reliquat cervical. La thyroglobuline en défréation est inférieure à 0,1 ng/ml, le test de surcharge satisfaisant, les anticorps antithyroglobuline indétectables la TSH à 74 $\mu\text{U/ml}$.

- **En 1999**, l'état clinique de Mme M est stable, les résultats des examens complémentaires normaux et l'opothérapie substitutive adaptée aux différentes constantes.

VII . 2 . 5 - Observation n° 5

FAMILLE C

Mme Sylviane M, alors âgée de 47 ans, a bénéficié, en juillet 1996, d'une thyroïdectomie totale avec grand évidement cellulo-ganglionnaire cervical bilatéral et récurrentiel pour un adénocarcinome papillaire multifocal et métastatique.

ANTÉCÉDENTS

Personnels : pyélonéphrite, ménométrorragie traitée par SURGESTONE 500.

Familiaux : frère ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale à l'âge de 25 ans avec évidemment sus-claviculaire gauche pour un carcinome thyroïdien de type papillaire.

HISTOIRE DE LA MALADIE

- **Le 4 juin 1996**, devant la découverte d'une masse cervicale droite, est pratiqué un scanner cervical avec injection de produit de contraste affirmant la présence d'une adénopathie jugulo-carotidienne droite d'aspect nécrotique.

- **Le 18 juin 1996**, il est réalisé une adénectomie jugulo-carotidienne spinale droite dont l'examen anatomo-cyto-pathologique révèle l'existence d'une métastase ganglionnaire spinale droite d'un carcinome thyroïdien de type papillaire.

- **En juillet 1996**, dans un contexte d'euthyroïdie clinique et biologique, une thyroïdectomie totale avec grand évidement cellulo-ganglionnaire bilatéral est pratiquée, avec préservation des glandes parathyroïdes. L'examen anatomo-pathologique conclura à un carcinome thyroïdien papillaire multifocal avec plusieurs foyers au niveau du lobe droit, dont le plus gros mesurait 1,5 cm, associé à un microfoyer carcinomateux (papillaire et oxyphile) dans le lobe gauche, métastatique avec adénopathie récurrentielle droite sans rupture capsulaire et adénopathie adhérente au pôle supérieur du lobe thyroïdien droit avec rupture capsulaire. Selon la classification TNM, il s'agit d'un stade III, T₂N₁M₀. Un traitement substitutif

fréteur sur l'axe thyroïdienne par LEVOTHYROX est mis en place à une dose de 150 µg par 24 heures.

- **En août 1996**, Mme M bénéficiera d'une irradiation de 100 mCi d'iode 131 mettant en évidence un petit reliquat cervical sans autre image d'hyperfixation sur le reste du corps entier. Ce dernier était stérilisé par la radiothérapie métabolique dont l'exploration six mois plus tard par une nouvelle scintigraphie corps entier, s'avérait négative. La thyroglobuline mesurée en défréation avec une TSH à 198 µU/ml était à 1,3 ng/ml et les anticorps antithyroglobuline indétectables.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE

- **En février 1997**, Mme M a bénéficié d'une scintigraphie de la région cervicale et corps entier avec prise de 5 mCi d'iode 131, s'avérant strictement normale, sans aucune image d'hyperfixation. La thyroglobuline, mesurée en défréation avec une TSH à 182 µU/ml était à 1,6 ng/ml et les anticorps antithyroglobuline indétectables. L'opothérapie frénatrice est adaptée aux résultats de l'hormonémie thyroïdienne.

Sauf événement intercurrent, il est décidé que le suivi clinique comporterait un dosage de la thyroglobuline semestriel puis annuel, un examen clinique annuel et une scintigraphie corps entier tous les cinq ans.

- **En avril 1998**, la consultation de routine retrouvera un examen clinique parfait, un état hormonal équilibré, une thyroglobuline basse et des anticorps antithyroglobuline indétectables.

- **En octobre 1999**, lors d'une consultation de routine, devant la présence de quelques ganglions cervicaux, alors que le bilan hormonal tout comme la thyroglobuline et les anticorps antithyroglobuline restent inchangés (thyroglobuline sans L thyroxine inférieure à 0,3 ng/ml), un PETSCAN cervical est réalisé après injection de 266 mBeq (7,2 mCi) de 18 fluorodésoxyglucose ne mettant en évidence aucun foyer hyper-métabolique pathologique.

- **A ce jour**, l'état clinique de Mme M est parfaitement stable sur le plan thyroïdien.

VII . 2 . 6 - Observation n° 6

FAMILLE C

M. Dominique P, alors âgé de 25 ans, a subi une thyroïdectomie totale avec évidement sus-claviculaire gauche pour un carcinome thyroïdien de type papillaire en juin 1972.

ANTÉCÉDENTS

Personnels : goitre thyroïdien évoluant depuis deux ans.

Familiaux : - sœur ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec grand évidement cellulo-ganglionnaire bilatéral et récurrentiel pour un adénocarcinome papillaire, multifocal et métastatique (observation n°5),
- mère et grand-mère porteuses d'un goitre.

HISTOIRE DE LA MALADIE

- **En juillet 1972**, devant une volumineuse masse cervicale gauche évoluant depuis deux ans, manifestement d'origine thyroïdienne et accolée à une adénopathie mobile très dure, corroborée par une scintigraphie non-iodofixante, est pratiquée une thyroïdectomie totale avec évidement sus-claviculaire gauche, et ce dans un contexte d'euthyroïdie. Il est laissé en place un implant trachéal de tissu thyroïdien. Il est découvert, lors de l'intervention, de nombreuses adénopathies. L'examen anatomo-pathologique révèle qu'il s'agit d'un adénocarcinome papillaire de la thyroïde avec foyer folliculaire associé à de nombreuses métastases ganglionnaires. Il s'agit d'un stade III, T₂N₁M₀, avec un adénocarcinome papillaire qui est bilatéral, multifocal et métastatique au niveau ganglionnaire.

Une irradiation à 100 mCi d'iode 131 postopératoire retrouve un foyer de fixation dans la région thyroïdienne droite, pouvant correspondre à l'implant trachéal laissé en place, sans autre zone d'hyper-fixation sur le reste du corps. Un traitement substitutif est alors mis en place à base de THYROBOLINE (10 cg) et CALCAMINE devant une hypocalcémie.

- **En octobre 1972**, une irradthérapie à 80 mCi est réalisée devant un important reliquat de tissus thyroïdiens en région cervicale, détecté lors de la première cartographie.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE

- **En janvier 1973**, une scintigraphie montre la persistance de zones de fixation de l'iode radioactif dans la région cervicale, laissant suspecter la présence d'îlots néoplasiques, imposant une nouvelle prise de 100 mCi d'iode radioactif.

- **En février 1973**, une nouvelle cartographie thyroïdienne (sans ingestion d'iode) montre un reliquat thyroïdien droit assez actif et une plage de fixation modérée dans la partie cervicale gauche, correspondant à une adénopathie.

- **En mars 1973**, il est administré une dose de 250 mCi d'iode 131 avec, par ailleurs, un examen clinique et un bilan hormonal normal.

- **En août 1973**, un contrôle tant sur le plan scintigraphique, où l'on note la disparition des reliquats thyroïdiens, que sur le plan hormonal, où l'opothérapie frénatrice confère un équilibre hormonal parfait, s'avère très satisfaisant.

Au cours des années 1974 à 1977 l'évolution reste sans particularité, tant sur le plan clinique, hormonal que scintigraphique. La radio pulmonaire est normale (la TSH est inférieure à 1,1 μ U/ml sous opothérapie frénatrice).

- **En septembre 1977**, une scintigraphie de la région cervicale et corps entier met en évidence quelques plages fixant l'iode en région cervico-médiastinale, imposant la réalisation d'une nouvelle radiothérapie métabolique par l'absorption de 100 mCi d'iode 131.

- **En avril 1978**, le contrôle scintigraphique s'avère strictement normal, sans image d'hyperfixation.

- **En avril 1981**, le taux de thyroglobuline sous L thyroxine est à 6 ng/ml.

- **A ce jour**, sur le plan thyroïdien, l'évolution est tout à fait satisfaisante, tant sur le plan clinique que biologique, où le taux de thyroglobuline, mesurée sous L thyroxine avec une TSH à 0,003 μ U/ml était à 0,9 ng/ml en juillet 1999 et les anticorps antithyroglobuline indétectables. L'opothérapie frénatrice est adaptée à l'hormonémie thyroïdienne et à l'état clinique du patient. Les contrôles scintigraphiques effectués annuellement jusqu'en 1987, puis tous les cinq ans, restent inchangés, sans image d'hyper-fixation. La radio pulmonaire est normale.

- **En décembre 1992**, il a été découvert une érythrocytose pure, sans traduction clinique, en abstention thérapeutique, stabilisée par un régime comprenant un apport très important de boisson.

VII . 2 . 7 - Observation n° 7

FAMILLE D

Mme Jeanne B, alors âgée de 48 ans, a subi une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire pour adénocarcinome vésiculo-papillaire du lobe inférieur gauche avec métastases ganglionnaires.

ANTÉCÉDENTS

Personnels : 3 enfants,
ménopausée depuis l'âge de 45 ans,
HTA,
surdité,
vertige de Ménière,
tendance dépressive.

Familiaux : - HTA,
- fils ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire jugulo-carotidien bilatéral et médiastinal haut, pour un adénocarcinome papillaire polaire supérieur droit mal limité (observation n° 8).

HISTOIRE DE LA MALADIE

- **En septembre 1975**, Mme B, porteuse d'un goitre progressant depuis 15 ans avec volumineux nodule au niveau du lobe gauche, normo fixant, évoluant dans un contexte d'euthyroïdie, subit une première intervention de type thyroïdectomie subtotale et curage ganglionnaire. L'examen anatomo-pathologique révèle la présence d'un épithélioma acineux de la thyroïde avec métastases du ganglion sous isthmique. Selon la classification TNM, il s'agit d'un stade III, T₀N₁M₀.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE

- **En novembre 1975**, une scintigraphie thyroïdienne révèle la présence d'un important reliquat de tissu thyroïdiens, imposant une reprise chirurgicale. Il est fait une thyroïdectomie totale, avec curage ganglionnaire, dont l'examen anatomo-pathologique ne retrouve pas de signe de malignité au niveau du reliquat thyroïdien mais un envahissement adénocarcinomateux vésiculo-papillaire sur les ganglions prélevés. Les suites opératoires sont simples.

- **En décembre 1975**, il est décidé d'effectuer une radiothérapie métabolique de 100 mCi d'iode 131 en complément du traitement chirurgical devant la persistance de reliquats thyroïdiens constatés lors de la scintigraphie post opératoire. Un traitement substitutif frénateur sur l'axe thyroïdienne est instauré et sera adapté à l'état clinique de la patiente et aux différents dosages hormonaux.

- **Jusqu'en 1983** l'évolution est tout à fait satisfaisante avec une scintigraphie de la région cervicale et corps entier effectuée annuellement ne retrouvant pas de signe d'hyperfixation. Le taux de thyroglobuline est inférieur à 6,25 ng/ml sans traitement frénateur avec une TSH à 1,7 μ U/ml. Les anticorps sont antithyroglobuline indétectables. L'opothérapie substitutive est régulièrement adaptée à la clinique et à la biologie.

- **En janvier 1983**, Mme B, devant l'existence d'un syndrome inflammatoire, d'une adénopathie sous digastrique et de plaintes fonctionnelles multiples, bénéficie d'une consultation ORL. L'intervenant conclut à l'existence d'une amygdalite banale. Le dosage de la thyroglobuline est normal.

- **En juillet 1983**, la cartographie cervicale réalisée devant la persistance de deux nodules latéraux cervicaux mobiles symétriques, qui avaient augmenté de volume progressivement, semblent en fait correspondre aux glandes salivaires. Mais elle révèle la présence d'une zone fixante arrondie, sus-claviculaire gauche, qui va motiver une nouvelle radiothérapie métabolique de 100 mCi, malgré une thyroglobuline mesurée en défréation avec une TSH à 36,5 μ U/ml s'avérant inférieure à 1,0 ng/ml et des anticorps antithyroglobuline indétectables.

- **En février 1984**, le contrôle scintigraphique de la région cervicale post irradiation permet d'apprécier la stérilisation du foyer cervical. La thyroglobuline est indétectable sous opothérapie frénatrice et inférieure à 1,0 ng/ml en défréation.

- **En 1999**, l'évolution sur ces quinze dernières années est caractérisée par un état clinique stable, avec un examen normal, une radiographie pulmonaire normale, une cartographie cervicale et corps entier sans signes d'hyperfixation, des anticorps antithyroglobuline indétectables et une thyroglobuline normale indétectable sous L thyroxine.

L'opothérapie substitutive a été régulièrement adaptée à la clinique et à la biologie avec, actuellement, un traitement par LEVOTHYROX.

VII . 2 . 8 - Observation n° 8

FAMILLE D

M. Michel B, alors âgé de 39 ans, a bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire jugulo-carotidien bilatéral et médiastinal haut pour un adénocarcinome papillaire polaire supérieur droit mal limité.

ANTÉCÉDENTS

Personnels : néant

Familiaux : mère ayant bénéficiée d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire pour un adénocarcinome vésiculo-papillaire du lobe inférieur gauche avec métastases ganglionnaires (observation n° 7).

HISTOIRE DE LA MALADIE

- **Le 17 septembre 1986**, M. B subit une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire jugulo-carotidien bilatéral et médiastinal haut. L'examen anatomopathologique confirmera le diagnostic de l'examen extemporané quant à l'existence d'un adénocarcinome papillaire situé à la partie interne et supérieure du lobe droit, de 1 cm de diamètre, mal limité, avec plusieurs extensions tumorales infiltrant le parenchyme, au pourtour du foyer principal. On note une atteinte de la surface du lobe. Trois ganglions métastatiques sont retrouvés dans les différents curages effectués avec présence d'embols adénocarcinomateux dans les tissus cellulaires voisins. Au cours de l'intervention le canal thoracique gauche se trouvera blessé. Un traitement par LEVOTHYROX sera instauré. Selon la classification TNM, il s'agit d'un stade III, T₁N₁M₀.

- **Le 15 octobre 1986**, il bénéficie d'une irradiation de 100 mCi, au décours de laquelle est effectuée une scintigraphie corps entier retrouvant un reliquat thyroïdien correspondant au lobe droit et un autre reliquat sus-mandibulaire. La thyroglobuline mesurée en défréonisation avec TSH à 86,7 µU/ml est à 20,4 ng/ml.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE

- **En juin 1987**, une deuxième radiothérapie métabolique de 100 mCi d'iode 131 est effectuée de part le reliquat thyroïdien du lobe droit et ce malgré un dosage de thyroglobuline normal.
- **En juillet 1987**, afin de rassurer le patient, une intervention chirurgicale est décidée devant une adénopathie cervicale droite palpable cliniquement, iodo négative, dont l'examen histologique permet d'éliminer une origine papillaire. En octobre 1987, la thyroglobuline sous L Thyroxine avec une TSH à 0,4 μ U/ml est inférieure à 6,25 ng/ml.
- **En mai 1988**, une cartographie de la région thyroïdienne et corps entier après ingestion de 5 mCi d'iode 131 est réalisée. Elle s'avère strictement normale, sans hyperfixation sur l'ensemble du corps, le taux de thyroglobuline, mesurée en défrénation avec une TSH à 86,5 μ U/ml, était inférieure à 1,0 ng/ml, avec des anticorps antithyroglobuline indétectables.
- **En 1989**, M. B subit une cervicotomie exploratrice de la chaîne spinale droite avec curage ganglionnaire, dont l'examen anatomo-pathologique est élimine une origine métastatique papillaire de ces adénopathies persistantes, ayant motivé la réalisation de cette intervention. Le bilan biologique effectué tous les six mois, puis tous les ans, retrouve une thyroglobuline normale, des anticorps antithyroglobuline indétectables, une hormonémie thyroïdienne avec des résultats à la limite de l'hyperthyroïdie grâce à l'opothérapie frénatrice.
- **En 1999**, M. B bénéficie d'un suivi clinique et échographique pour des adénopathies cervicales multiples tantôt évolutives tantôt régressives.
- **En novembre 1999**, le contrôle de la thyroglobuline mesurée sous L thyroxine, avec une TSH à 1,3 μ U/ml, était inférieur à 0,78 ng/ml. Les anticorps antithyroglobuline étaient indétectables.

VII . 3 - RÉSULTATS

Notre étude a donc porté sur quatre familles de cancers familiaux non médullaires de la thyroïde. Dans toutes les observations il s'agissait de cancers papillaires de la thyroïde sauf dans la famille A où coexistaient forme papillaire (observation n° 1) et forme vésiculaire (observation n° 2).

VII . 3 . 1 - Degré de parenté

- Famille A : fille/mère.
- Famille B : soeur/soeur.
- Famille C : soeur/frère.
- Famille D : mère/fils.

Il est suggéré une “ transmission verticale ” au sein des différentes fratries, avec “ une parenté horizontale ”.

VII . 3 . 2 - Age au moment du diagnostic

L'âge médian de découverte du cancer est 43 ans (le plus jeune 25 ans [observation n° 6], la plus âgée 65 ans [observation n° 2]).

VII . 3 . 3 - Sexe

On constate une nette prédominance du sexe féminin, six cas sur huit (75%).

VII . 3 . 4 - Antécédents

Un élément fondamental se dégage de ces huit cas cliniques : l'absence d'antécédent d'irradiation externe et/ou de facteur de risque, tels les syndromes de GARDNER ou COWDEN.

Par contre, un fait marquant est l'existence d'un goitre multinodulaire chez sept cas sur huit (87,5%). Tous ces patients présentent la même origine géographique (Limousin). Ces deux éléments suggèrent un rôle environnemental.

Enfin, dans deux des quatre fratries, un autre membre de la famille souffrait d'une pathologie thyroïdienne :

- famille B : père porteur d'une maladie de Basedow,
- famille C ; mère et grand-mère porteuses d'un goitre.

VII . 3 . 5 - Intervention

Nos huit cas cliniques ont tous bénéficié d'une thyroïdectomie totale. Dans quatre cas sur huit (observations n° 1-2-3-4) l'intervention n'a pas été associée à un curage ganglionnaire. Un curage jugulo-carotidien unilatéral (observation n° 6) ou bilatéral (observations n° 5-7-8) a été pratiqué quand l'envahissement ganglionnaire local le justifiait.

VII . 3 . 6 - Caractéristiques de la tumeur

♦ Pour l'observation n° 2, l'examen histopathologique de la thyroïde en postopératoire indique l'existence d'une hyperplasie multinodulaire avec nodule hypersécrétant, sans signe de malignité. Le diagnostic de cancer vésiculaire de la thyroïde est porté après examen des éléments de ponction des métastases osseuses.

♦ Pour l'observation n° 3, la pièce opératoire de thyroïdectomie s'avère saine et le diagnostic de cancer papillaire de la thyroïde est affirmé après examen histopathologique des ganglions réséqués.

♦ Dans les six autres cas, il s'agit d'un cancer papillaire de la thyroïde (observations n° 1-3-4-5-6-8) de taille inférieure à 1 cm (observations n° 1-3-4-8) ou de taille supérieure à 1 cm (observation n° 5-6).

♦ Dans trois cas sur six, on note le caractère unifocal (observations n° 1-4-8) ou multifocal et bilatéral (observations n° 3-5-6) de la tumeur papillaire de la thyroïde associée à une atteinte ganglionnaire (observations n° 5-6-7-8) dans quatre cas sur sept.

Des métastases ne sont rencontrées que dans le cas du cancer vésiculaire de la thyroïde (observation n° 2).

♦ La classification TNM permet de répertorier nos huit observations selon un stade défini par la masse tumorale et l'âge au moment du diagnostic :

- stade I = $T_1N_0M_0$ \Leftrightarrow observations n° 1-3-4,
- stade III = $T_2N_1M_0$ \Leftrightarrow observations n° 5-6,
 = $T_0N_1M_0$ \Leftrightarrow observation n° 7,
 = $T_1N_1M_0$ \Leftrightarrow observation n° 8,
- stade IV = $T_0N_0M_1$ \Leftrightarrow observation n° 2,

VII . 3 . 7 - Irrathérapie

Une irrathérapie à dose ablative (100 mCi) est effectuée de façon systématique chez tous les patients. Elle a été renouvelée quand la dose initiale s'avérait insuffisante (observation n° 4) et/ou devant l'existence de récurrences (observations n° 2-6-7).

VII . 3 . 8 - Evolution

- ♦ Deux cas présentent des récurrences locales au niveau de la région cervicale, à 5 ans (observation n° 6) et à 8 ans (observation n° 8).
- ♦ Dans le cas de l'observation n° 2, le diagnostic des métastases osseuses et pulmonaires est effectué 5 ans après l'intervention chirurgicale et 6 ans pour la métastase médullaire.
- ♦ L'évolution pour les sept cas de cancers papillaires de la thyroïde est tout à fait favorable, que l'atteinte initiale du parenchyme ait été unifocale, multifocale et bilatérale, avec ou sans extension ganglionnaire, même en présence de récurrences. Le taux de thyroglobuline, mesurée en défréonisation, reste inférieur aux valeurs seuil de référence.
 Seul le cas n° 2 est décédé, mais il s'agissait d'un type vésiculaire sur le plan histologique, par rapport aux sept autres rapports de type papillaire.
- ♦ Nous avons pu juger de l'évolution avec un recul moyen de 12 ans depuis la découverte de la pathologie, en sachant que certains cas sont suivis depuis 25 ans (observations n° 6-7) et d'autres depuis 3 ans (observations n° 1-5).

	FAMILLE A		FAMILLE B		FAMILLE C		FAMILLE D	
	Observation 1	Observation 2	Observation 3	Observation 4	Observation 5	Observation 6	Observation 7	Observation 8
Parenté	filles	mère	soeur	soeur	soeur	frère	mère	frère
Age de diagnostic	46 ans	65 ans	50 ans	45 ans	47 ans	25 ans	48 ans	41 ans
Sexe	féminin	féminin	féminin	féminin	féminin	masculin	féminin	masculin
Origine géographique	Limousin	Limousin	Limousin	Limousin	Limousin	Limousin	Limousin	Limousin
Personnels	angiome	HTA M de Horton	3 grossesses	4 grossesses	pyélonéphrite, ménométrorragie	goitre	3 grossesses, HTA, vertiges de Ménière
Familiaux thyroïdiens	père, maladie de Basedow	père, maladie de Basedow	mère + grand-mère goitre	mère + grand-mère goitre
Irradiation
S. de Cowden	non	non	non	non	non	non	non	non
S. de Gardner	non	non	non	non	non	non	non	non
Autre	non	non	non	non	non	non	non	non
Types de lésions initiales	goitre multinodulaire	goitre multinodulaire hétérogène hypersécrétant	goitre multinodulaire	goitre multinodulaire	métastase ganglionnaire jugulocrotidienne droite	goitre + adénopathies	goitre multinodulaire	goitre multinodulaire

	FAMILLE A			FAMILLE B			FAMILLE C			FAMILLE D		
	Observation 1	Observation 2	Observation 3	Observation 4	Observation 5	Observation 6	Observation 7	Observation 8	Observation 9	Observation 10	Observation 11	
	thyroïdectomie totale	thyroïdectomie totale	thyroïdectomie totale	thyroïdectomie totale	thyroïdectomie totale + curage	thyroïdectomie totale + curage	thyroïdectomie totale + curage	thyroïdectomie totale + curage	thyroïdectomie totale + curage	thyroïdectomie totale + curage	thyroïdectomie totale + curage	
Type d'intervention												
Caractère de la tumeur	<ul style="list-style-type: none"> • papillaire à différenciation vésiculaire • 0,8 mm • invasion capsulaire • unifocal 	<ul style="list-style-type: none"> • hyperplasie multinodulaire avec nodule hypersécrétant sans signe de malignité 	<ul style="list-style-type: none"> • papillaire • 0,5 cm de diamètre • multifocal • bilatéral 	<ul style="list-style-type: none"> • papillaire • 4 mm de diamètre • unifocal 	<ul style="list-style-type: none"> • papillaire • 1,5 cm de diamètre (pour le plus gros) • multifocal • bilatéral 	<ul style="list-style-type: none"> • papillaire + foyers folliculaires 	<ul style="list-style-type: none"> • thyroïde saine 	<ul style="list-style-type: none"> • papillaire • 1,0 cm de diamètre • effraction capsulaire • unifocal 				
Atteinte ganglionnaire	-	-	-	-	+	+	+	+				
Métastases	-	multiples	-	-	-	-	-	-				
Classification TNM	T ₁ N ₀ M ₀	T ₀ N ₀ M ₁	T ₁ N ₀ M ₀	T ₁ N ₀ M ₀	T ₂ N ₁ M ₀	T ₂ N ₁ M ₀	T ₀ N ₁ M ₀	T ₁ N ₁ M ₀				
Stade	I	IV	I	I	III	III	III	III				
Irradiation	100 mCi	700 mCi	100 mCi	200 mCi	100 mCi	550 mCi	200 mCi	200 mCi				
Récidives	non	oui à 5 ans	non	non	non	oui à 5 ans	oui à 8 ans	non				
Thyroglobuline en défréation	normale	augmentée	normale	normale	normale	normale	normale	normale				
Evolution	favorable	décédée	favorable	favorable	favorable	favorable	favorable	favorable				

Chapitre VIII

DISCUSSION

Le cancer papillaire a habituellement une répartition sporadique au sein de la population générale, touchant préférentiellement les femmes jeunes. La thyroïde présente souvent une atteinte tumorale multifocale et/ou bilatérale, avec ou sans extension ganglionnaire. On note rarement des métastases à distance.

Son pronostic est très favorable après traitement chirurgical et irradiation à dose ablative (100 mCi).

La relation entre cancers thyroïdiens non familiaux et irradiation au niveau de la thyroïde, que ce soit par radiothérapie externe ou par ingestion ou inhalation d'isotopes radioactifs, est bien établie.

Plusieurs membres d'une même famille peuvent alors souffrir d'un cancer papillaire thyroïdien. C'est ainsi que, lorsque l'on étudie des familles de cancer papillaire, on retrouve dans environ 9,5% des cas la notion d'irradiation dans l'enfance ou l'adolescence [5] ; c'est dire le rôle primordial du facteur environnemental dans le développement de plusieurs cancers papillaires de la thyroïde au sein d'une même famille.

VIII . 1 - CANCERS FAMILIAUX PAPILLAIRES ASSOCIÉS A D'AUTRES PATHOLOGIES

▪ Le syndrome de Gardner, ou polypose adénomateuse familiale, peut s'accompagner de tumeurs extra coliques, dont les tumeurs thyroïdiennes. Dans 88,5% des cas, il s'agit d'un cancer papillaire ayant des particularités histologiques qui le distingue des formes sporadiques [5]. On peut aussi rencontrer des rétinites pigmentaires, des tumeurs desmoïdes, des adénomes ou des adénocarcinomes gastriques et intestinaux, des adénomes pancréatiques, des hépatocarcinomes et des anomalies dentaires. [5]

Il semblerait qu'il existe un phénotype histologique spécifique des cancers thyroïdiens associés à une polypose adénomateuse familiale (PAF). [5-12-29]

Une revue de la littérature fait état de 63 cas publiés concernant une telle association. [29]

Les premiers cas de cancers familiaux non médullaires de la thyroïde s'intégrant dans ce syndrome furent décrits par CAMIEL et al. en 1968. [19]

Depuis, une étude de PLAÏL et al. a montré que, sur 998 patients ayant un syndrome de GARDNER, une jeune femme avec une polypose familiale avait un risque 160 fois supérieur de développer un cancer thyroïdien avant l'âge de 35 ans et que ce risque était 100 fois plus élevé que dans la population générale. [9-14-17-19-29]

L'analyse de ces cas de cancers thyroïdiens associés à une PAF met en évidence quelques faits marquants [14-32-38] :

- type papillaire du cancer (89%), type vésiculaire (11%),
- prédominance féminine plus marquée que dans les cas sporadiques (8/1 vs 3/1) (94%),
- âge moyen plus bas (30 vs 45 ans) (78%),
- multifocalité (64%),
- pronostic toujours favorable,
- caractéristiques histologiques. En effet, à côté des particularités classiques des cancers papillaires, on retrouve des plages d'architecture compacte ; les cellules sont souvent fusiformes et forment des faisceaux ou des enroulements. Des zones d'architecture cribriforme ont été décrites,
- enfin, survenue indépendante de la PAF, les cancers pouvant même être découverts avant.

▪ On sait que la PAF obéit à une transmission autosomique dominante, liée à des délétions plus ou moins étendues du gène APC situé sur le bras long du chromosome 5.

Il a été démontré que le gène APC était exprimé dans le tissu thyroïdien normal, dans les adénomes thyroïdiens et dans les lignées cancéreuses thyroïdiennes humaines.

Il ne semble pas impliqué dans le développement de la majorité des tumeurs sporadiques de la thyroïde ; ceci n'exclut toutefois pas la possibilité qu'il puisse jouer un rôle dans la survenue des cancers de la thyroïde associés à une polypose adénomateuse familiale. Cependant, la localisation de la mutation constitutionnelle le long de la séquence codante du gène APC n'a pas d'influence sur la survenue du cancer thyroïdien. En effet, des mutations différentes ont été identifiées, siégeant respectivement dans l'exon 14, au début de l'exon 15 et en dehors de la séquence codante. [14-29]

- Compte tenu de la fréquence des cancers thyroïdiens chez les patients ayant un syndrome de GARDNER, de nombreux auteurs conseillent une palpation thyroïdienne systématique, une échographie et une cytoponction à l'aiguille fine de toutes les lésions palpables. [5-9]
- La découverte d'un cancer thyroïdien chez un patient ayant une PAF doit mener à une thyroïdectomie totale, vu la grande fréquence des cancers multifocaux. [5-9]
- Enfin, comme 30% des patients développent un cancer thyroïdien avant la PAF, les praticiens doivent s'astreindre, en particulier chez les femmes jeunes ayant un cancer thyroïdien multifocal, à rechercher des signes digestifs à type de douleurs abdominales et de rectorragies. [5-9]
- Par ailleurs, la maladie de Cowden, ou maladie des hamartomes multiples, qui est liée à une transmission autosomique dominante touchant les jeunes femmes (39 ans) de race blanche, associe :
 - des lésions cutanées,
 - des lésions muqueuses à type papillomatose,
 - des lésions néoplasiques mammaires,
 - un trouble du cycle menstruel,
 - des lésions intestinales à type de polypes hamartomateux multiples,
 - et, dans 67% des cas, des lésions thyroïdiennes (goitre simple et adénomes thyroïdiens, plus rarement thyroïdites et cancers papillaires). Il semble exister une corrélation particulière entre maladie de Cowden et cancer papillaire de la thyroïde où, la aussi, les facteurs génétiques auraient un rôle primordial. [5]

VIII . 2 - CANCERS FAMILIAUX PAPILLAIRES ISOLÉS

VIII . 2 . 1 - Fréquence

La fréquence des cancers familiaux papillaires de la thyroïde est loin d'être négligeable. Il est en effet reconnu que 3,5 à 6,2% des patients porteurs d'un cancer thyroïdien auront au moins un parent du premier degré porteur d'un cancer thyroïdien. [19-32-35-38]

En 1989, sur une série de 373 cancers thyroïdiens papillaires opérés entre 1955 et 1984, HRAFNKELSSON et al. retrouvent 3,8% de cancers thyroïdiens chez un parent du premier degré ; 1,4% de leurs patients ont deux parents au premier degré atteints d'un cancer thyroïdien. [5]

VIII . 2 . 2 - Mode de transmission

La plupart des rapports concernant ces cancers familiaux papillaires de la thyroïde suggèrent une transmission sur un mode autosomique dominant, avec une faible pénétrance [5-31]. Ceci suppose que, même dans les cas apparemment sporadiques, on ne peut exclure totalement l'hypothèse qu'une certaine proportion de ces cas soit associée à une prédisposition familiale [31]. Cette transmission verticale à travers les générations apparaît clairement dans l'étude de nos quatre fratries.

VIII . 2 . 3 - Age

Le cancer papillaire, dans sa forme familiale, est découvert à un âge plus précoce que la forme sporadique (34,3 ans + ou - 17,8 ans).

VIII . 2 . 4 - Type histologique

Au sein d'une même famille, comme en témoigne notre famille A, l'histologie peut varier :

- observation n° 1 : cancer papillaire de la thyroïde chez la fille,
- observation n° 2 : cancer vésiculaire de la thyroïde chez la mère.

Ainsi, GALANTI et al. rapportaient un cas de cancer vésiculaire chez le père et de cancer papillaire chez l'enfant. [5]

KOBAYASHI et al. décrivaient une famille avec des cancers papillaires chez le père et les deux filles et un cancer vésiculaire chez le grand-père. [5]

VIII . 2 . 5 - Physiopathologie

♦ La carence en iode, cause de goitre endémique, apparaît comme un stimulus environnemental pouvant être lié à la cancérogenèse thyroïdienne.

Le rapport entre le goitre et le cancer non médullaire familial de la thyroïde n'est pas encore totalement éclairci, mais les antécédents de maladie thyroïdienne bénigne constituent un facteur de risque fort de cancers thyroïdiens [3-31]. Ainsi, dans nos huit observations, sept cas présentent un goitre multinodulaire. Tous vivaient en Limousin.

On peut, cependant, observer des familles à récurrence de goitres multinodulaires, même dans les zones où l'apport en iode est suffisant.

♦ Par ailleurs, ROBINSON et ORR furent les premiers à décrire dans la littérature un cancer papillaire de la thyroïde chez des jumelles monozygotes, diagnostiqué conjointement à l'âge de 24 ans.

Il n'existait pas d'antécédent d'irradiation chez aucune des deux soeurs. [32]

M. AUSTONI a, lui aussi, effectué une étude chez des jumelles monozygotes présentant chacune un cancer papillaire de la thyroïde de type $T_3N_0M_0$, sans antécédent ou facteur de risque spécifique [1]. Il semble que monozygotisme et cancer papillaire soient dûs plus qu'à un simple hasard. Ces jumelles présentaient le même phénotype HLA B35.DRW1, dont l'association pourrait être corrélée à l'existence d'une infiltration lymphocytaire autour de la tumeur.[1]

♦ OZAKI et al. mettaient en évidence que les phénotypes HLA B7 et DR1 étaient plus fréquents dans les formes familiales que sporadiques et que dans la population générale. [5-18]

♦ Par ailleurs, comme nous l'avons vu précédemment, des formes réarrangées du gène RET, appelées RET/PC1, RET/PC2, RET/PC3 et RET/PC4, conduisant à la synthèse de protéines chimères ayant une activité oncogénique, sont mises en évidence dans les cancers papillaires de la thyroïde.

Des arrangements RET/PTC ont aussi été retrouvés dans les goitres multinodulaires.

Or, on sait que ces réarrangements existent dans plus d'un tiers des cancers papillaires et plus de 40% des microcancers papillaires.

Des études récentes ont mis en évidence deux gènes, MNG₁ et TCO, jouant un rôle dans le développement d'une forme familiale du goitre multinodulaire et dans une variante du cancer papillaire de la thyroïde associé à un goitre multinodulaire.

Les gènes MNG₁ et TCO ont, respectivement, été isolés sur les chromosomes 14q31 et 19q13.2.

Il semblerait que trois gènes, RET, MNG₁ et TCO, soient responsables des formes familiales de goitres multinodulaires, de cancers papillaires de la thyroïde, de cancers non médullaires de la thyroïde et que chacun coderait pour une variante phénotypique. [25]

Des liens étroits entre facteurs génétiques et environnementaux seraient à l'origine de l'émergence de ces cancers papillaires familiaux. [24]

VIII . 2 . 6 - Étude clinique

▪ L'étude des caractéristiques cliniques de nos différentes observations rappelle la présentation clinique des formes sporadiques :

- prédominance féminine,
- âge au diagnostic (40 ans, + ou - 15 ans),
- rémission après thyroïdectomie totale et irradiation à dose ablative.

On constate qu'il existe des particularités communes aux tumeurs développées chez les membres d'une même famille :

- fratrie C : atteinte multifocale et bilatérale de la thyroïde et extension ganglionnaire moment du diagnostic,
- fratrie D : atteinte ganglionnaire initiale multiple.

Ces différents éléments laissent supposer qu'il existe un comportement variable d'une famille à l'autre, homogène au sein d'une même fratrie.

Dans la plupart des observations de notre étude de cas et ainsi que le rapportaient OZAKI et al. en 1988, les cancers papillaires thyroïdiens familiaux sont caractérisés par [17-18-28-36-37-38] :

- une découverte à un âge plus précoce (34,3 ans, + ou - 17,8 ans),
- une fréquence plus élevée des cancers multifocaux (observation n° 3-5-6),
- un développement très souvent extrathyroïdien avec diffusion ganglionnaire (observations n° 5-6-7-8) précoce,
- la fréquence des récurrences après thyroïdectomie supérieure à la moyenne (observations n° 6-7),
- une transmission verticale à travers les générations,
- une tumeur primitive de petite taille (observations n°1-3-4-8),

- pas de modification de pronostic,
- pas de risque prépondérant vers une forme dédifférenciée.

Tous ces résultats plaident pour l'existence d'une authentique forme familiale des carcinomes papillaires, au comportement tumoral différent des formes sporadiques, caractérisée par une agressivité plus importante. [17-21-23-37-38]

- Toutes ces données renforcent la nécessité d'une étude génétique des formes familiales de carcinomes papillaires [21] et l'importance de constituer des arbres généalogiques. Cette approche ne se limite plus à celle des carcinomes médullaires de la thyroïde.

L'incidence familiale du cancer papillaire de la thyroïde est plus qu'une coïncidence. Elle répond probablement à un héritage polygénique associé à des facteurs environnementaux. Il semble enfin difficile de donner des conclusions définitives.

Chapitre IX

CONCLUSION

Une revue de la littérature associée à l'étude de nos quatre familles permet quelques recommandations quant à l'approche et à la prise en charge de ces cancers familiaux papillaires de la thyroïde.

- Devant un cancer thyroïdien différencié multifocal, survenant chez un sujet jeune, plus particulièrement s'il s'agit d'une femme, il faut se poser la question du caractère familial de ce cancer et ceci d'autant plus s'il s'agit d'un cancer papillaire et qu'il existe des antécédents familiaux de goitre.
- Il existe une nécessité d'effectuer une enquête familiale approfondie chez tous les patients atteints d'un cancer papillaire de la thyroïde, du fait que 3,5 à 6,2% des patients auront un autre membre de famille atteint.
- Quand au moins deux personnes d'une même famille ont un cancer papillaire de la thyroïde, tous les parents du premier et deuxième degré doivent bénéficier d'une palpation thyroïdienne et, si anomalie, d'une échographie.
- Malgré une tumeur primitive de petite taille, mais devant une multifocalité fréquente, une thyroïdectomie totale est préconisée comme type d'intervention.
- Les familles où au moins deux personnes sont atteintes d'un cancer papillaire de la thyroïde doivent être explorées, à la recherche d'un cancer colique, particulièrement après 40 ans.
- Il existe une sous-estimation des formes familiales dans les cas dits "sporadiques".
- Enfin, quant aux facteurs étiologiques des cancers thyroïdiens non médullaires familiaux, des études plus approfondies sont nécessaires, mais il semble bien que des facteurs génétiques et environnementaux soient intriqués.

Chapitre X

BIBLIOGRAPHIE

- 1) **AUSTONI M.** - Thyroid papillary carcinoma in identical twins. *Lancet*, May 1988, 8594,1, p 1115.
- 2) **BRICAIRE H., JOLY J., GERARD MARCHAND R., TUBIANA M., LACOUR M., BOK B.** - Cancer de la thyroïde (à l'exception du carcinome médullaire) *Edition Technique Encyclopédie Médico Chirurgicale (Paris, France) Endocrinologie Nutrition*, 1975, 7, 1008 A 50, p 4-20.
- 3) **BURGESS JR., DUFFIELD A., WILKINSON SJ., WARE R., GREENAWAY TM., PERCIVAL J., HOFFMAN L.** - Two families with an autosomal dominant inheritance pattern for papillary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997 Feb, 82, 2, p 345-348.
- 4) **CLUB THYROID.** *Symposium*. 4. Toronto 1995. Cancer Thyroïdien. 47 p.
- 5) **CLUB THYROID.** *Symposium*. 5. Munich 1997. Les Cancers Thyroïdiens : différenciés rares et familiaux non médullaires. La Thyroglobuline. La THS Recombinante. 32 p.
- 6) **CLUB THYROID.** *Symposium*. 7. Milan 1999. Cancers Thyroïdiens Différenciés : Carcinogénèse Thyroïdienne et Actualités Sur Les Troubles Génétiques Acquis-Surveillance Et Traitement (Perspectives). 54 p.
- 7) **DANESE D., CENTANNI M., FARSETTE A., ANDREOLI M.** - Diagnosis of thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 1997 SEP, 16,3, p 337-347.
- 8) **DECKER RA.** - Expression of papillary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 2a. *Surgery* 1993, 114, 6, p 1059-1063.
- 9) **DE MESTIER P.** - Thyroid cancer and familial rectocolonic polyposis. *Chirurgie* 1990, 116, 6-7, p 514-516.
- 10) **FAGEN JA.** - Familial non medullary thyroid carcinoma : the case for genetic susceptibility. *J Clinic Endocrino Metab*, 1997, Feb, 82, 2, p 342-344.

- 11) **FRANC B.** - Cancers de la thyroïde. *La thyroïde*, Ed Expansion Scientifique Française. (PARIS) 573 p.
- 12) **GORSON D.** - Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Thyroid*, 1992, 2, 2, p 131-132.
- 13) **HAZARD J., PERLEMUTER L.** - Cancer de la thyroïde. *Endocrinologie*. Ed Masson.
- 14) **HIZAWAK., LIDA M., AOYAGI K., YAO T., FUJISHIMA M.** - Thyroid neoplasia and familial adenomatous polyposis / GARDNER'syndrome. *J Gastro-enterol*, 1997 Avril, 32, 2, p 196-199.
- 15) **HRAFNKELSSON J., TULINIUS H., JONASSON JG.** - Papillary thyroid carcinoma in Iceland. A study of the occurrence in families and the coexistence of other primary tumours. *Acta Oncol*, 1989, 28, 6, P 785-788.
- 16) **JHIANG S., SAGARTZ J., TONG Q., PARKER THONBURG J., CAPEN C., CHO J., XING S., LEDENT C.** - Targeted expression of the RET / PTC1 Oncogene induces thyroid carcinomas. *Endocrinology* 1996, 137, 1, p 375-378.
- 17) **KOBAYASHI K., TANAKA Y., ISHIGURO S., MORI T., MITANI Y.** - Family with non medullary thyroid neoplasms. *J Surg Oncol*, 1995 Avril, 58, 4, p 274-277.
- 18) **KRAIMPS JL., BOUIN PINEAU MH., AMATI P., MOTHES D., BONNEAU D., MARECHAUD D., BARBIER J.** - Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Surgery*, 1997 juin, 121, 6, p 715-718.
- 19) **KWOK CG., Mc DOUGALL IR.** - Familial differentiated carcinoma of the thyroid : report of five pair of siblings. *Thyroid*, 1995 oct, 5, 5, p 395-397.
- 20) **LEFEBVRE F.** - Cancers papillaires de la thyroïde métastatiques et létaux : à propos de 14 observations. *Thèse de Médecine Générale*. Lille 2, 1994.
- 21) **LEPRAT F.** - Carcinomes papillaires familiaux de la thyroïde : analyse de 4 familles. " rés ".
- 22) **LINQUETTE M.** - Cancers da la thyroïde. *Précis d'endocrinologie*. Edit Masson, 1973.

- 23) **LOH KC.** - Familial non medullary thyroid carcinoma : a meta review of case series. *Thyroid*, 1997 fev, 7, 1, p 107-113.
- 24) **LOH KC., LO JC., GREENSPAN FS., MILLER TR., YEO PP.** - Familial papillary thyroid cancer : a case report. *Ann Acad Med Singapore*, 1997 jul, 26, 4, p 503-506.
- 25) **Mc KAY JD., WILLIAMSON J., LESVEUR F., DUFFIELD A., CANZIAN F., ROMEO BG., HOFFMAN L.** 6 At least genes account for familial papillary thyroid carcinoma : TCO and MNG1 excluded as a susceptibility loci from a large Tasmanian family. *European Journal of Endocrinology*, 1999, 141, p 122-125.
- 26) **MINJING ZOU., YUFEI SHI., NADIR R.** - Low rate of ret Proto-Oncogene. Activation (PTC/ ret) in papillary carcinoma. Thyroid carcinomas from Saudi Arabia. *Cancer*, 1994, jan, 73, 1, p 176-180.
- 27) **MOGOS V., ZBRANCA E., STRAT V., CHIFAN M.** - Thyroid cancers. *Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi*, 1995 jan-jun, 99, 1-2, p 72-81.
- 28) **OZAKI O., ITO K., KOBAYASHI K., SUZUKI A., MANABE Y.** - Familial occurrence of differentiated non medullary thyroid carcinoma. *World J Surg*, 1988 aout, 12, 4, p 561-571.
- 29) **PARAF F., OLSCHIWANG S., NIHOUL FEKETE C., KAZANDJIAN V., BROUSSE N., SCHIMTZ J.** - Familial adenomatous polyposis and thyroid cancer. *Gastroenterol Clin Biol*, 1997, 21, 1, p 74-77.
- 30) **PATEY M., MENZIES D., THEOBALD S., DELISLILE MJ., FLAMENT JB., PLUOT M.** - Facteurs pronostiques anatomo-cliniques des carcinomes papillaires de la thyroïde. *ANN PATHOL* 1998, 18, 1, p 10-15.
- 31) **ROMEOG., CANZIAN F., CORVI R., LESUEUR F., STARK M.** - Formes familiales des cancers thyroïdiens différenciés. *Centre International De Recherche Sur Le Cancer*. LYON.
- 32) **SAMAAN NA.** - Papillary carcinoma of the thyroid : hereditary or radiation induced ? *Cancer Invest* 1989, 7, 4, p 399-400.

- 33) SCHLUMBERGER M., PACINI F. - *Tumeurs de la thyroïde*. Ed Nucleon, 351.
- 34) SOZZI G., BONGARZONE I., MIOZZO M., BORRELLO G., GIAELE BUTTI M., PILOTTI S., DELLA PORTA G., PIEROTTI M. - At (10 ;17) Translocation creates the RET/PTC2 chimeric transforming sequence in papillary thyroid carcinoma. *Genes, Chromosomes & Cancer* 1994, 9, p 244-250.
- 35) STOFFER S., VADEN BACH J., VAN DYKE D., SZPUNAR W., WEIS L. - Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Americ J Med Genet* 1986, 25, 4, p 775-782.
- 36) SZANTO J., GUNDY C., TOTH K., KASLER M. - Coincidental papillary carcinoma of the thyroid in two sisters. *Oncology* 1990, 47, 1, p 92-94.
- 37) TAKAMI H., OZAKI O., ITO K. - Familial non medullary thyroid cancer : an emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg* 1996, 131, 6, p 676.
- 38) WILLIAMS R. - *Traité d'Endocrinologie*. Ed Flammarion Médecine Science (Paris), 351 p.

DIVERS

- Atlas anatomique SANDOZ** - Tête et cou - Tronc - Membres - édition OFFI BOC, 1971 :
- annexe A (page 47) : coupe transversale passant par la sixième vertèbre cervicale,
 - annexe B (page 49) : région cervico-thoracique ; dissection du plan viscéral.

Chapitre XI

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I - CANCERS DE LA THYROÏDE ET GÉNÉRALITÉS	9
I . 1 – FRÉQUENCE	9
I . 2 – AGE ET SEXE	9
I . 3 – FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DE LA THYROÏDE	10
I . 4 – ANATOMO-PATHOLOGIE ET CLASSIFICATION	11
CHAPITRE II - CANCERS PAPILLAIRES	14
II . 1 – GÉNÉRALITÉS	14
II . 1 . 1 – Définition	14
II . 1 . 2 – Epidémiologie	14
II . 1 . 3 – Facteurs favorisants	14
II . 1 . 4 – Anatomicopathologie	19
II . 2 – ÉTUDE CLINIQUE	21
II . 2 . 1 – Circonstances de découverte	24
II . 2 . 2 – Caractéristiques générales du cancer papillaire	16
II . 2 . 3 – Facteurs pronostiques	26
II . 2 . 4 – Oncogènes et cancérogenèse	31
CHAPITRE III - EXPLORATION DES CANCERS PAPILLAIRES	34
III . 1 – EXPLORATION FONCTIONNELLE	34
III . 1 . 1 – Biologie la thyroglobuline	34
III . 1 . 2 – Dosage et interprétation	34
III . 1 . 3 – Indication et limite de la méthode	36
III . 2 – LA SCINTIGRAPHIE	37
III . 2 . 1 – Présentation	37
III . 2 . 2 – Indication	38
III . 3 – LA TSH RECOMBINANTE	40
III . 3 . 1 – Présentation	40
III . 3 . 2 - Intérêt de la TSH recombinante (Rh TSH) et perspectives	40

III . 4 – EXPLORATION MORPHOLOGIQUE	42
III . 4 . 1 – L'échographie	42
III . 4 . 2 – Ponction cytologique	43
III . 4 . 3 – La radiographie	44
III . 4 . 4 – Tomodensitométrie thoracique	44
III . 4 . 5 – IRM et nouvelles techniques	45
CHAPITRE IV - TRAITEMENT	46
IV . 1 – CHIRURGIE	46
IV . 1 . 1 – Chirurgie de la thyroïde	46
IV . 1 . 2 – Chirurgie sur les chaînes ganglionnaires	50
IV . 1 . 3 – Complications	52
IV . 1 . 3 . a – Paralysie récurrentielle	52
IV . 1 . 3 . b – Insuffisance parathyoïdienne	52
IV . 1 . 3 . c – Atteinte du nerf spinal	53
IV . 1 . 3 . d – Syndrome de Claude Bernard HORNER	53
IV . 1 . 3 . e – Lésion du canal thoracique	53
IV . 1 . 3 . f – Complication propre à toute chirurgie	53
IV . 1 . 4 – Chirurgie des métastases à distance	53
IV . 2 – TRAITEMENTS ADJUVANTS	55
IV . 2 . 1 – Iode radioactif	55
IV . 2 . 1 . a – Traitement post-chirurgical	55
IV . 2 . 1 . b – Traitement des récurrences loco-régionales	55
IV . 2 . 1 . c – Traitement des métastases	56
IV . 2 . 2 Radiothérapie externe	58
CHAPITRE V - HORMONOTHÉRAPIE FRÉNATRICE	59
V . 1 – PRESCRIPTION DE LA LEVO-THYROXINE (LT4)	59
V . 1 . 1 – Posologie	59
V . 1 . 2 – Biodisponibilité	59
V . 2 – CONTRÔLE D'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT FRÉNATEUR	60
V . 3 – EFFETS DÉLÉTÈRES POTENTIELS	61
V . 3 . 1 – Au niveau cardio-vasculaire	61
V . 3 . 2 – Au niveau du squelette	61
CHAPITRE VI - SURVEILLANCE	63
VI . 1 – PÉRIODE INITIALE	63
VI . 2 – SUIVI ULTÉRIEUR	63

CHAPITRE VII - ÉTUDE	66
VII . 1 – INTRODUCTION	66
VII . 2 – OBSERVATIONS	67
VII . 2 . 1 – Observation 1	67
VII . 2 . 2 – Observation 2	69
VII . 2 . 3 – Observation 3	72
VII . 2 . 4 – Observation 4	75
VII . 2 . 5 – Observation 5	77
VII . 2 . 6 – Observation 6	79
VII . 2 . 7 – Observation 7	82
VII . 2 . 8 – Observation 8	85
VII . 3 – RÉSULTATS	87
VII . 3 . 1 – Degré de parenté	87
VII . 3 . 2 – Age au moment du diagnostic	87
VII . 3 . 3 – Sexe	87
VII . 3 . 4 – Antécédents	87
VII . 3 . 5 – Intervention	88
VII . 3 . 6 – Caractéristiques de la tumeur	88
VII . 3 . 7 – Irrathérapie	89
VII . 3 . 8 – Evolution	89
CHAPITRE VII - DISCUSSION	92
VIII . 1 – CANCERS FAMILIAUX PAPILLAIRES ASSOCIÉS A D'AUTRES PATHOLOGIES	92
VIII . 2 – CANCERS FAMILIAUX PAPILLAIRES ISOLÉS	94
VIII . 2 . 1 – Fréquence	94
VIII . 2 . 2 – Mode de transmission	95
VIII . 2 . 3 – Age	95
VIII . 2 . 4 – Type histologique	87
VIII . 2 . 5 – Physiopathologie	95
VIII . 2 . 6 – Étude clinique	97
CHAPITRE IX - CONCLUSION	99
CHAPITRE X - BIBLIOGRAPHIE	100
CHAPITRE XI - TABLE DES MATIÈRES	104

SERMENT D'HYPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 123

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Nathalie PAPPO épouse CUEILLE
LES CANCERS FAMILIAUX PAPILLAIRES DE LA THYROÏDE

107 p. - 30 cm - Thèse : Médecine, Limoges - 2000

RÉSUMÉ

L'existence des formes familiales des cancers médullaires de la thyroïde est bien connue. Ceux-ci apparaissent de façon isolée ou s'intégrant dans le cadre de Maladies Endocrines Multiples de type 2a ou 2b.

Par contre, les cancers papillaires thyroïdiens présentent préférentiellement une distribution sporadique, hormis dans certaines familles ayant comme antécédents une exposition radioactive ou, comme facteurs de risque, un syndrome de Gardner ou un syndrome de Cowden.

Indépendamment de ces éléments, il existe une rare mais authentique forme familiale de cancers papillaires de la thyroïde. Celle-ci semble répondre à une transmission autosomique dominante à faible pénétrance, où facteurs génétiques et environnementaux sont étroitement liés.

L'étude de ces formes familiales du cancer papillaire de la thyroïde révèle un aspect clinique différent par rapport aux formes sporadiques. Il est caractérisé par une agressivité tumorale plus importante, un pronostic toujours favorable. Une transmission verticale à travers les générations est clairement notée. La coexistence de goitres multinodulaires est fréquente, mais la physiopathologie reste imprécise : des réarrangements du gène RET/PTC sont très probables, de même que l'implication d'autres gènes (MNG1, TCO).

Ces données renforcent la nécessité d'une large étude génétique des formes familiales du cancer papillaire de la thyroïde.

MOTS CLÉS

Cancers familiaux papillaires de la thyroïde.

Syndrome de Gardner.

Polypose adénomateuse familiale.

Syndrome de Cowden.

Irradiation.

Oncogènes.

RET / PTC.

JURY

PRÉSIDENTE

Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD

JUGES

Monsieur le Professeur F. LABROUSSE

Monsieur le Professeur D. VALLEIX

Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX

MEMBRE INVITÉ

Madame le Docteur G. LAROUMAGNE