

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Salah Bounider Constantine 3

Faculté de Médecine



**Ablation du reliquat thyroïdien avec de faibles Activités
1.1 Giga Becquerel (GBq) versus fortes Activités 3.7 GBq
d'Iode 131 dans le cancer différencié de la thyroïde à
faible risque de récurrence.**

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de Doctorat En Sciences Médicales

Présentée par

Docteur ZEHNATI Toufik

Maitre-assistant en médecine nucléaire

Année 2022-2023

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Salah Bounider Constantine 3

Faculté de Médecine



N° de Série :

N° d'Ordre :

Ablation du reliquat thyroïdien avec de faibles Activités 1.1 Giga Becquerel (GBq) versus fortes Activités 3.7 GBq d'Iode 131 dans le cancer différencié de la thyroïde à faible risque de récursive.

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de Doctorat En Sciences Médicales

Présentée par

Docteur ZEHNATI Toufik

Maitre-assistant en médecine nucléaire

Présidente du jury :

Pr. BENMOHAMMED Karima

Faculté de médecine de Constantine

Directeur de thèse :

Pr. NIBOUCHA Mohammed Lamine

Faculté de médecine de Constantine

Membres du jury

Pr. AIT YOUNES Sonia

Faculté de médecine d'Alger

Pr. AMIMOUR Assia

Faculté de médecine d'Alger

Pr. LAKEHAL Abdelhak

Faculté de médecine de Constantine

Année 2022-2023

Remerciements

À notre maître Présidente du Jury Professeur Karima Benmohammed

Malgré une grande charge dans votre emploi du temps et tous les engagements que vous avez, vous nous avez honorés par votre présence qui est un privilège pour nous.

Je vous remercie pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez accordés à cette thèse et pour avoir accepté de présider le jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

À notre Maître Directeur de thèse Professeur Mohammed Lamine Niboucha

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse de recherche, à laquelle vous avez grandement contribué et en me consacrant une partie de votre temps précieux.

Vous m'avez toujours accueilli avec la gentillesse et la modestie qui vous caractérise.

Vous avez su être à l'écoute et vous m'avez guidé tout au long du travail avec vos directives. Votre sens élevé de responsabilité et du devoir, votre sérieux et votre simplicité ont toujours été pour moi un exemple. J'espère que ce travail est à votre goût, tout l'honneur vous revient.

Veillez trouver ici, l'assurance de ma grande estime et de ma reconnaissance éternelle.

À notre maître et juge Professeur Sonia Ait Younes

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être parmi cet honorable jury. Soyez assuré de mon plus profond respect ainsi que ma gratitude.

À notre maître et juge Professeur Assia Amimour.

Votre gentillesse extrême, vos compétences pratiques, vos qualités humaines et professionnelles m'inspirent une grande admiration et un profond respect.

J'ai pu pendant ces années et sous votre bienveillance mener ce travail à terme. Vous m'avez toujours poussé vers l'avant. Vous m'avez ouvert votre porte, vos critiques, vos suggestions, vos précieux conseils et votre vision pédagogiques m'ont guidé tout au long de ce travail.

En faisant partie de ce jury, vous me faites un immense honneur, je vous remercie énormément.

À notre maître et juge Professeur Abdelhak Lakehal

Je suis profondément sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Je vous remercie de votre accompagnement dans la mise en œuvre et la finalisation de cette thèse. Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de mon respect et de ma grande reconnaissance.

Dédicaces

Ce travail est dédié

À mes parents et grands-parents, qui sans eux,
je ne serais jamais arrivé là où je suis maintenant.

Vous vous êtes toujours sacrifiés pour nous avec beaucoup d'amour et de force.
Vous nous avez inculqué la bonté, l'intégrité, le sens de la responsabilité, le respect
d'autrui, l'honnêteté et la persévérance.

À ma femme, celle qui m'a toujours encouragé et soutenu

Ton soutien attentif et affectueux a contribué à créer des conditions favorables
au succès de ma thèse

Aujourd'hui je te dis un énorme « Merci » pour ta bonté, pour tout ce que tu m'apportes

À mes Deux Anges KATIA et ILYAS qui font mon bonheur au quotidien

À tous les membres de ma famille et de ma belle-famille.

À mes Maîtres qui m'ont appris la médecine nucléaire.

À mes consœurs et confrères sur qui j'ai toujours pu compter.

À mes collègues de travail et tout le personnel de la santé avec qui j'ai travaillé.

À mes malades

Je vous dis à tous Merci

TABLE DES MATIERES

	Page
LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES ABREVIATIONS	xi
RESUMES	xiv

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1. Problématique	1
1.2. Hypothèse de travail	3
1.3. Objectifs	3

CHAPITRE II

REVUE DE LA LITTERATURE : CARCINOME DIFFERENCIE DE LA THYROÏDE

2.1. Anatomie et physiologie de la glande thyroïde	5
2.1.1. Anatomie	5
2.1.2. Physiologie de la thyroïde	7
2.2. Epidémiologie	9
2.2.1. Incidence	9
2.2.2. Pronostic du cancer différencié de la thyroïde	11
2.2.3. Facteurs de risque du cancer de la thyroïde	11
2.3. Aspects anatomopathologiques	12
2.3.1. Carcinomes Papillaires de la thyroïde	14
2.3.2. Carcinomes Vésiculaire de la thyroïde	17
2.3.3. Carcinome à cellules de Hürthle	17
2.4. Génétiques des carcinomes différenciés de la thyroïde	20
2.5. Diagnostic des carcinomes différenciés de la thyroïde	20
2.5.1. Diagnostic clinique.....	19
2.5.2. Diagnostic biologique.....	21
2.5.3. Diagnostic radiologique.....	21
2.5.4. La cytoponction à l'aiguille fine	22
2.5.5. Tests de génétique moléculaire sur les spécimens de la cytoponction...	24

2.5.6. Imagerie fonctionnelles et métabolique hybride PET/CT au ¹⁸ F-FDG.....	25
2.5.7. Autres explorations.....	25
2.6. Facteurs pronostiques des carcinomes différenciés de la thyroïde.....	26
2.7. Prise en charge thérapeutiques des carcinomes différenciés de la thyroïde.....	28
2.7.1. Traitement chirurgical des carcinomes différenciés de la thyroïde.....	29
2.7.2. Stadification des carcinomes de la thyroïde et stratification du risque...	31
2.8. Prise en charge isotopique à l'Iode 131 (IRAthérapie) des CDT	33
2.9. Surveillance post thérapeutique	43
 CHAPITRE III	
MATERIELS ET METHODES.....	47
 CHAPITRE IV	
RESULTATS.....	63
 CHAPITRE V	
DISCUSSION.....	102
 CHAPITRE VI	
CONCLUSION, RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES.....	119
 CHAPITRE VII	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	123
 LES ANNEXES.....	143

Liste des Figures

	Page
Figure 2.1 : Anatomie de la glande thyroïde	6
Figure 2.2 : Processus de captation de l'iode (stable ou radioactif) et synthèse des hormones thyroïdiennes.	8
Figure 2.3 : Aspect microscopique du carcinome papillaire	15
Figure 2.4 : Carcinome vésiculaire de la thyroïde	18
Figure 2.5 : Différents types d'envahissement du carcinome vésiculaire	19
Figure 2.6 : Aspect microscopique du carcinome oncocytaire (à cellules de Hürthle).	19
Figure 2.7 : Schéma de désintégration et des émissions radioactives de l' ¹³¹ I.	33
Figure 2.8 : Balayage diagnostique.	40
Figure 3.1 : Analyse qualitative de la scintigraphie au ^{99m} Tc.	53
Figure 3.2 : Traitement d'image taux de fixation.	54
Figure 3.3 : Analyse quantitative de la scintigraphie au ^{99m} Tc.	55
Figure 3.4 : Balayage post thérapeutique et acquisition SPECT/CT (1.1 GBq d' ¹³¹ I) montrant trois reliquats thyroïdiens.	57
Figure 3.5 : Balayage à l'iode et acquisition SPECT/CT de la région cervicale montrant un reliquat thyroïdien et une adénopathie retro sternale.	57
Figure 4.1 : Flow-chart représentant la randomisation et le suivi des patients.	63
Figure 4.2 : Répartition des patients de l'étude selon les tranches d'âge.	64
Figure 4.3 : Répartition selon le sexe dans les deux groupes d'activité d'iode ¹³¹ .	65
Figure 4.4 : Répartition des patients selon l'origine géographique.	66
Figure 4.5 : Répartition des symptômes entre les deux groupes d'activités de l'iode ¹³¹ .	68
Figure 4.6 : Répartition de la fréquence des nodules thyroïdiens et du goitre multi nodulaire observés à l'échographie entre les deux groupes d'activités d'iode ¹³¹ .	69

Figure 4.7 :	Répartition des catégories de risque de malignité échographique TIRADS entre les deux groupes d'activités thérapeutiques d'iode 131.	70
Figure 4.8 :	Répartition des catégories Bethesda entre les deux groupes d'activités d'iode 131.	71
Figure 4.9 :	Répartition des lieux de réalisation de la thyroïdectomie entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.	72
Figure 4.10 :	Répartition des types de chirurgie dans les deux groupes d'activités de l'iode 131.	72
Figure 4.11 :	Répartition des gestes sur les ganglions entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.	73
Figure 4.12 :	Répartition des services d'anatomie et de pathologie entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.	74
Figure 4.13 :	Répartition des types histologiques entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.	75
Figure 4.14 :	Répartition des sous types histologiques du carcinome papillaire entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.	76
Figure 4.15 :	Répartition des sous types histologiques du carcinome vésiculaire entre les deux groupes d'activités d'Iode 131.	77
Figure 4.16 :	Répartition des lésions multifocales et uni focales entre les deux groupes d'activité de l'iode 131.	78
Figure 4.17 :	Répartition de la taille (statut T de TNM) entre les groupes d'activités d'iode131.	79
Figure 4.18 :	Répartition selon l'atteinte ganglionnaire métastatique entre les groupes d'activité d'iode 131.	80
Figure 4.19 :	Répartition selon le stade AJCC/UICC entre les groupes d'activité d'iode 131.	81
Figure 4.20 :	Répartition des niveaux de TSH pré ablation entre les deux groupes d'activités d'iode 131.	83
Figure 4.21 :	Répartition des taux de TgS entres les deux groupes d'activités d'iode 131.	84
Figure 4.22 :	Balayage post thérapeutique et acquisition SPECT/CT montrant deux reliquats thyroïdiens.	85

Figure 4.23 :	Balayage post thérapeutique et acquisition SPECT/CT montrant un reliquat thyroïdien et une adénopathie médiastinale retro sternale.	86
Figure 4.24 :	Balayage post thérapeutique et acquisition SPECT/CT montrant une adénopathie métastatique médiastinale haute.	87
Figure 4.25 :	Cartographie blanche.	88
Figure 4.26 :	Répartition des différentes réponses thérapeutiques dans les deux groupes activités d'iode 131.	91
Figure 4.27 :	Répartition des succès et des échecs selon l'activité d'iode 131 administrée.	91
Figure 4.28 :	Courbe ROC des taux de Tg stimulée juste avant l'ablation.	95
Figure 4.29 :	Répartition des taux de fixation du 99mTc entre les deux groupes d'activités thérapeutiques d'iode 131.	96
Figure 4.30	Scatterplot taux de fixation du 99mTc et le taux de Tg stimulée avant l'ablation chez les 148 patients.	97
Figure 4.31	Courbe ROC du taux de fixation du 99mTc permettant de prédire le succès de l'ablation.	98
Figure 4.32	Scatterplot montrant la distribution des taux de fixation du 99mTc et des taux de Tg stimulée au 9 ^{ème} mois chez les deux groupes.	99
Figure 4.33	Scatterplot montrant la distribution des taux de fixation du 99mTc et des taux Tg stimulée au 9 ^{ème} mois chez les 96 patients du groupe 1.1 GBq.	100
Figure 4.34	Scatterplot montrant la distribution des taux de fixation du 99mTc et des taux Tg stimulée au 9 ^{ème} mois chez les 52 patients du groupe 3.7 GBq.	100
Figure 5.1	Diagramme résumant les caractéristiques clinicopathologiques des patients candidats à l'ablation avec 1.1 GBq d'iode 131	118

Liste des Tableaux

	Page
Tableau 2.1 : Les catégories du système de classification cytologique Bethesda et les recommandations de prise en charge.	24
Tableau 2.2 : Stratification du risque de récurrence ou de persistance de la maladie des patients présentant un CDT	32
Tableau 2.3 : Les activités d'iode 131 recommandées en fonction du risque de récurrence	38
Tableau 2.4 : Le niveau de TSH en fonction du risque initial de récurrence	43
Tableau 2.5 : Les différents types de réponses aux traitements et le pronostic après réévaluation du risque dynamique.	44
Tableau 2.6 : Réévaluation du risque dynamique après le traitement initial	45
Tableau 2.7 : Le niveau de TSH recommandé en fonction de la catégorie de risque initial et de la réponse thérapeutique (risque dynamique).	46
Tableau 4.1 : Répartition des antécédents d'irradiation cervicale et du CDT familiaux dans les deux groupes d'activités de l'iode 131.	67
Tableau 4.2 : Répartition des succès/échecs de l'ablation chez les patients présentant des antécédents familiaux de CDT dans les deux groupes d'activités de l'iode 131.	67
Tableau 4.3 : Répartition des comorbidités dans les deux groupes d'activités de l'iode 131.	68
Tableau 4.4 : Répartition des types d'invasions du carcinome oncocytaire entre les deux groupes d'activités d'iode 131.	77
Tableau 4.5 : Répartition des délais moyens de la prise en charge de l'ablation selon l'activité d'iode utilisée et le succès ou l'échec de l'ablation.	82
Tableau 4.6 : Répartition des résultats de l'ablation selon l'intervalle de la TSH.	83
Tableau 4.7 : Répartition des taux de Tg sous traitement en deux classes entre les deux groupes l'activité de l'iode 131.	89
Tableau 4.8 : Les résultats de l'échographie cervicale de contrôle à six mois post thérapeutique chez les deux groupes d'activités de l'iode 131.	90

Tableau 4.9	Les caractéristiques des patients selon le succès et l'échec de l'ablation	93
Tableau 4.10	répartition des médianes des taux de TgS et de fixation du ^{99m} Tc entre les succès et les échecs et selon l'activité diode 131 administrée.	94
Tableau 4.11	Les prix et coût des différentes explorations et des gélules d'iode 131 à l'HMRUC.	101
Tableau 4.12	Les coûts de la prise en charge de l'ablation isotopique au niveau du secteur privé.	101

Liste des abréviations

µg	Microgramme.
¹³¹ I	Iode 131 radioactif.
^{99m} TcO ₄ ⁻	Pertechnetate.
ADN	Acide Désoxyribonucléique.
ADNmt	Acide Désoxyribonucléique mitochondrial.
AJCC	<i>American Joint Commission of Cancer</i>
AKT	Protéine kinase B.
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique.
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
BDF	Bruit de fond
BRAF	<i>v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1.</i>
CCH	Carcinome à cellules de Hürthle.
CDT	Carcinome différencié de la thyroïde
CMT	Carcinome médullaire de la thyroïde.
CP	Carcinome papillaire.
CV	Carcinome vésiculaire.
DIT	Diiodotyrosine.
DUOX	Dual oxydase.
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
ETA	<i>European Thyroid Association</i>
EU-TIRADS	<i>European Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
Faible activité	1.1 GBq = 30 mCi
FNA	<i>Fine needle aspiration</i>
Forte activité	3.7 GBq = 100 mCi
GBq :	Giga becquerel.
HHEX	<i>Hematopoietically Expressed Homeobox</i>
HMRUC	Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine
Homéobox NK2-1	Facteur de transcription thyroïdien 1.
HT	Hormone thyroïdienne.
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer.</i>
IRAthérapie	Iode RadioActif thérapie.
IRM	Imagerie par résonance magnétique.

KClO ₄ ⁻	Perchlorate de potassium.
KDa	Kilodalton.
Kev	<i>Killoelectronvolt</i>
LAT	<i>L Amine Transporter.</i>
mCi :	Milli curie.
MCT8	Monocarboxylate 8.
MIT	Monoiodotyrosine.
NIFTP	Néoplasme folliculaire non invasif de la thyroïde avec des caractéristiques nucléaires de type papillaire.
NIS	Symporteur Sodium/Iodure.
NKX2-1	Gène qui code pour l'homeobox NK2-1.
OATP1C1	<i>Organic Anion Transportor polypeptide 1C1.</i>
PAX8 :	<i>Paired box gene 8.</i>
PIK3CA	Sous unité alpha de la phosphatidyl-inositol-3,4-biphosphate kinase
PPAR _γ	Récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes
PTEN	<i>Phosphatase and TENsin homolog.</i>
RAS	Proto-oncogène (<i>Rat Sarcoma virus</i>).
ROC	Receiver operating characteristic.
ROI	<i>Region Of Interest</i>
RT	Récepteurs thyroïdiens nucléaires spécifiques.
R-Tsh	Récepteur de la TSH.
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SNMMI	<i>Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i>
SPECT/CT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography</i>
T3	Triiodothyronine
T4	Lévothyroxine
TBG	<i>Thyroxine-Binding Globuline</i>
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positrons
TERT	Telomerase reverse transcriptase
TFC	Le taux de fixation cervicale

Tg	Thyroglobuline
TgS	Thyroglobuline stimulée
TNM	<i>Tumor, Noed, Metastasis</i>

Résumé

Le traitement ablatif du cancer différencié de la thyroïde est l'un des piliers de la prise en charge thérapeutique. Plusieurs études, de par le monde, ont rapporté une efficacité comparable des faibles versus fortes activités d'iode 131 pour l'ablation des reliquats thyroïdiens dans les formes à faible risque de récurrences. Cependant, en Algérie nous manquons de données chez nos patients dont les caractéristiques épidémiologiques, clinicopathologiques ainsi que la prise en charge chirurgicale pourraient être différentes de celles des populations européennes et nord-américaines.

L'objectif de cet essai clinique était de vérifier la non-infériorité des faibles activités d'iode 131 comparé aux fortes activités dans le cadre de l'ablation des reliquats thyroïdiens chez les patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde à faible risque de récurrence.

Méthodes : 360 patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde, avec les stades tumoraux de pT1a-m-pT2, No, N1 ou Nx sans métastases à distance, classé à faible risque de récurrence ont été inclus et randomisés dans l'un des deux groupes d'activités d'iode 131, 1.1 GBq vs 3.7 GBq.

Résultats : 355 patients ont été considérés dans l'analyse finale. L'âge moyen des patients était de 47,78 ans avec 88,7% de sexe féminin. La thyroïdectomie totale a été réalisée chez l'ensemble des patients et le curage ganglionnaire chez 17% des patients. Le carcinome papillaire et le microcarcinome papillaire représentent 65,6% et 25,3% respectivement. Le taux de succès de l'ablation, jugé sur un taux de Tg stimulée ≤ 1 ng/ml et une échographie cervicale sans anomalie après neuf mois du traitement, était de 90,6% dans le groupe 1.1 GBq et 92,6% dans le groupe 3.7 GBq. La différence d'efficacité était de 2% (IC 95% [0,54% - 3,46%]). La borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à 10%. Ces résultats témoignent de la non-infériorité de l'efficacité de l'ablation des faibles activités d'iode comparée aux activités élevées.

Conclusion : L'efficacité des faibles activités d'iode 131 n'est pas inférieure à celle des activités élevées pour l'ablation des reliquats thyroïdiens chez les patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde classé à faible risque de récurrence.

Abstract

The ablative treatment of differentiated thyroid cancer is one of the pillars of therapeutic management. Several studies, around the world, have reported comparable efficacy of low versus high iodine 131 activities for the ablation of thyroid remnants. However, in Algeria we lack data concerning our patients whose epidemiological, clinical and histopathological characteristics as well as surgical management could be different from those of European and North American populations. The objective of this clinical trial was to verify the non-inferiority of low iodine 131 activity compared to high activity in the context of ablation of thyroid remnants in patients with differentiated thyroid carcinoma at low risk of recurrence.

Methods : 360 patients with differentiated thyroid carcinoma, with tumor stages of pT1a-m-pT2, No, N1 or Nx without distant metastases, classified at low risk of recurrence were included and randomized to one of two activity groups of iodine 131, 1.1 GBq vs 3.7 GBq.

Results: 355 patients were considered in the final analysis. The mean age of patients was 47.78 years with 88.7% female. Total thyroidectomy was performed in all patients and lymph node dissection in 17% of patients. Papillary carcinoma and papillary microcarcinoma represent 65.6% and 25.3% respectively. The ablation success rate, based on a stimulated Tg \leq 1 ng/ml and cervical ultrasound without abnormality nine months after treatment, was 90.6% in the 1.1 GBq group and 92.6% in the 3.7 GBq group. The difference in efficacy was 2% (95% CI [0.54% - 3.46%]). The upper limit of the confidence interval was less than 10%. These results testify to the non-inferiority of the efficacy of the ablation of low iodine activities compared to high activities.

Conclusion: the efficacy of low iodine-131 activities was not inferior to that of high activities for the ablation of thyroid remnants in patients with differentiated thyroid carcinoma classified as low risk of recurrence.

ملخص

العلاج الاستئصال بقايا سرطان الغدة الدرقية المتميز هو أحد دعائم العلاج الأساسية. أفادت العديد من الدراسات حول العالم عن فعالية مماثلة بالجرعة الخفيفة للنظير المشع اليود 131 منخفضة مقارنة بالجرعة العالية في استئصال بقايا الغدة الدرقية في أشكال ذات احتمال رجوع السرطان منخفض. ومع ذلك، فإننا نفتقر في الجزائر للبيانات لمرضى الذين يمكن أن تختلف خصائصهم الوبائية والعيادية وكذلك الإدارة الجراحية عن تلك الخاصة بسكان أوروبا وأمريكا الشمالية. كان الهدف من هذه الدراسة هو التحقق من عدم اختلاف فعالية الجرعة الخفيفة لنظير المشع اليود 131 المنخفض مقارنة بالجرعة العالية في السياق استئصال بقايا الغدة الدرقية عند المرضى الذين يعانون من سرطان الغدة الدرقية المتميز المعرضين لخطر منخفض من التكرار.

المنهج: 360 مريضاً يعانون من سرطان الغدة الدرقية المتميز، من نوع -T1am-pT2، N1 أو Nx وM0، المصنف في خطر منخفض من التكرار تم ضمهم في مجموعتين أنشطة اليود 131 الخفيفة (1.1 GBq) مقابل (3.7 GBq).

النتائج: 355 مريضاً تم أخذها في الاعتبار في التحليل النهائي متوسط عمر المريض كان 47.78 سنة مع 88.7% إناث تم إجراء الاستئصال الكلي للغدة الدرقية في جميع المرضى وتشريح العقدة الليمفاوية في 17% من المرضى. سرطان الحليمي وسرطان الحليمي الدقيق يمثلان 65.6% و 25.3% على التوالي. التأكد من نجاح العلاج يعتمد على مستوى Tg محفز ≥ 1 نانوغرام / مل والموجات فوق الصوتية للعنق بدون خلل بعد تسعة أشهر من العلاج. لوحظ نجاح الإستئصال عند 90.6% في مجموعة 1.1 GBq و 92.6% في مجموعة 3.7 GBq، وكان الفرق في الفعالية -3,46% ([%2,0,54]95CI) وكان الحد الأقصى أقل من 10%. هذه النتائج تشهد على عدم وجود الفرق في فعالية بين جرعتي اليود المشع 131.

في دراستنا، تعتبر الجرعات المنخفضة لليود المشع 131 فعالة مثل الجرعات العالية لاستئصال بقايا الغدة الدرقية في المرضى الذين يعانون من سرطان الغدة الدرقية المتميز المصنفين على أنهم معرضون لخطر تكرار منخفض.

CHAPITRE I : INTRODUCTION

1.1. Problématique.

Les carcinomes différenciés de la thyroïde (CDT) sont des tumeurs malignes. Ils se développent à partir des cellules folliculaires épithéliales de la thyroïde. Ces tumeurs conservent certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules thyroïdiennes, notamment l'expression des récepteurs de la TSH, ce qui confère le caractère différencié de ces tumeurs (1). Étant le plus fréquent des cancers endocriniens, le cancer de la thyroïde affecte 5-10 % de l'ensemble des nodules thyroïdiens (2) et il représente 1 à 2% de l'ensemble des tumeurs malignes solides (2,3). En Algérie, selon les registres du cancer de population de l'Est et le Sud-Est, les cancers de la thyroïde occupent la 3^{ème} place et représentent 7,7% de l'ensemble des tumeurs solides chez les femmes (4)

Le diagnostic repose sur l'échographie cervicale et la cytoponction à l'aiguille fine (FNA : *Fine needle Aspiration*) directe ou écho guidée (5), avec étude cytologique et classification selon le système Bethesda (6). Cependant, l'examen gold standard reste l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

La stratification du risque de mortalité des CDT à travers les différents systèmes de classification de la maladie est basée sur la classification TNM (*Tumor, Node, Metastasis*) (7–9), et la stadification selon le système de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) (10), alors que la stratification du risque de récurrence est basée sur la classification de l'ATA (*American Thyroid Association*) (11).

Le traitement des carcinomes différenciés de la thyroïde repose sur trois volets qui sont la chirurgie de la thyroïde et des aires ganglionnaires (5), l'IRAthérapie (Iode Radioactif thérapie) à visée ablative ou thérapeutique (5,12) et enfin, un traitement hormonal à base de la lévothyroxine à visée substitutive ou suppressive selon la catégorie du risque (13,14).

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de la faible activité de 1,1GBq versus la forte activité de 3,7 GBq pour l'ablation du reliquat de CDT à risque faible et intermédiaire (15–22). Les auteurs ont trouvé des taux similaires de réussite de l'ablation, aucune différence significative en matière d'efficacité de la totalisation des reliquats thyroïdiens fonctionnels, entre les faibles activités versus les fortes activités.

Parmi ces études, les deux plus grands essais multicentriques prospectifs, randomisés et contrôlés, évaluant l'efficacité de la totalisation à l'¹³¹I des reliquats thyroïdiens des CDT avec de faibles activités versus fortes activités d'¹³¹I sont celle de Schlumberger et al (21),

et celle de Mallick et al (22). Les auteurs ont trouvé que les faibles activités étaient aussi efficaces que les fortes activités pour détruire le reliquat thyroïdien.

D'autres études récentes européennes ont trouvé les mêmes résultats chez les patients présentant un CDT classé à risque intermédiaire (23,24).

Par ailleurs, certaines études avaient rapporté des résultats différents, notamment deux méta-analyses des études randomisées et contrôlées, ayant évalué l'efficacité de l'ablation isotopique avec de faibles activités versus fortes activités d'¹³¹I, ont été publiées en 2015 (25) et en 2016 (26). Les auteurs avaient rapporté que les fortes activités d'¹³¹I étaient plus efficaces que les faibles activités en termes de taux de succès de la totalisation chez les patients avec CDT à faible risque. Cependant, ces études présentent une hétérogénéité quant au type de chirurgie thyroïdienne pratiquée, les critères de succès de l'ablation isotopique et les activités thérapeutiques comparées (1.1/1.85/2.2 versus 3.7 GBq d'¹³¹I). L'avantage des fortes activités d'¹³¹I a été retrouvé uniquement chez les patients qui avaient bénéficié d'une thyroïdectomie subtotale ou partielle (lobectomie), par contre chez ceux qui ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale ou presque totale, les taux de succès de l'ablation isotopique étaient similaires dans les deux groupes de traitement, faibles versus fortes activités.

Malgré les résultats satisfaisants des études sus-citées suggérant l'efficacité des faibles activités d'¹³¹I pour l'ablation des reliquats thyroïdiens chez les patients atteints de CDT à risque faible ou intermédiaire (29–35), il subsiste encore quelques discordes entre les différentes sociétés savantes : *the European Association of Nuclear Medicine (EANM)*, *the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)* d'un côté, *the European Thyroid Association (ETA)* et l'ATA de l'autre (31). La discordance concerne notamment l'indication de l'IRA chez les faibles risques et l'activité d'¹³¹I à utiliser pour l'ablation des reliquats thyroïdiens. Ces sociétés se sont récemment réunies afin de débattre les sujets de controverse et ont publié les 9 principes de la Martinique. Elles ont conclu que les décisions, concernant le traitement et l'activité de l'¹³¹I à administrer, doivent être prises à l'échelle individuelle, en fonction des caractéristiques de la tumeur (risque de récurrence), des facteurs liés au patient (comorbidités, motivation, problèmes émotionnels), du milieu de soins (disponibilité et qualification des chirurgiens, échographie, imagerie diagnostique à ¹³¹I, dosage de la Thyroglobuline (Tg)) et les préférences de l'équipe médicale multidisciplinaire locale (12).

Cependant, en Afrique, au Maghreb en général et en Algérie en particulier, nous manquons de données concernant l'IRAthérapie avec de faibles activités versus fortes activités d'¹³¹I dans le cadre de l'ablation des reliquats thyroïdiens après une thyroïdectomie totale chez nos

patients, dont les caractéristiques démographiques, clinicopathologiques ainsi que la prise en charge chirurgicale initiale pourraient être différentes de celles des populations européennes et nord-américaines incluses dans les différentes études sus-citées.

C'est dans cette optique que nous avons proposé cet essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité des faibles activités de 1,1 GBq versus fortes activités de 3,7GBq d'¹³¹I dans le cadre du traitement l'ablatif des reliquats thyroïdiens classés à faible risque, à travers une étude prospective, randomisée et contrôlée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional et Universitaire de Constantine.

1.2. Hypothèse de travail.

À la lumière des résultats des études sus-citées, nous soutenons que les faibles activités de 1,1 GBq (30 mCi) d'¹³¹I seraient suffisantes et efficaces pour détruire les reliquats thyroïdiens et donc aussi efficaces que les fortes activités de 3,7 GBq (100 mCi).

Les bénéfices attendus de l'utilisation de faibles activités de 1.1 GBq sont :

- Réduire la dose d'irradiations du patient, de son entourage, de l'environnement, ainsi que le risque et l'intensité des effets secondaires liés au traitement par l'¹³¹I.
- Réduire la facture de la prise en charge (les coûts du traitement lui-même et de l'hospitalisation) en utilisant de faibles activités d'¹³¹I qui ne nécessitent pas une hospitalisation de plusieurs jours.
- Réduire d'une part le délai d'attente pour les malades nécessitant un traitement ablatif à l'¹³¹I, et d'autre part réduire la charge sur les services de médecine nucléaire dont le nombre est très insuffisant pour couvrir les besoins en matière de l'IRAtérapie de notre population.
- Les résultats ultérieurs peuvent être très utiles pour la standardisation du traitement ablatif des reliquats thyroïdiens avec de faibles activités d'¹³¹I dont les protocoles et les activités utilisées sont variables à travers les différents centres de médecine nucléaire en Algérie.

1.3. Les objectifs.

L'objectif principal :

Comparer l'efficacité du traitement ablatif des reliquats thyroïdiens avec de faibles activités de 1,1 GBq versus activités élevées de 3,7 GBq d'¹³¹I chez les patients opérés pour un CDT classés à faible risque de récurrence selon les critères de l'ATA 2015 (11)

Objectifs secondaires :

- Étudier et comparer le taux de fixation cervicale du ^{99m}Tc juste avant la totalisation des deux groupes de traitement et sa relation avec le succès de la totalisation isotopique à l' ^{131}I .
- Évaluation économique et comparaison des coûts des deux protocoles de traitement avec 1,1 GBq versus 3,7 GBq.

CHAPITRE II: REVUE DE LA LITTÉRATURE : CARCINOME DIFFERENCIE DE LA THYROÏDE (CDT)

2.1. Anatomie et physiologie de la glande thyroïde.

2.1.1. Anatomie.

La thyroïde est une glande endocrine impaire située à la face antérieure de l'axe laryngo-trachéal. L'ébauche de la thyroïde prend naissance de l'épithélium endodermique suite à l'épaississement du plancher du pharynx primitif qui forme un bourgeon en position céphalique (32). Ce primordium en développement entame sa migration en position caudale, se dilate et acquière une forme à deux lobes puis fusionne avec les corps ultimobranchiaux vers la 6^{ème} semaine et continue sa descente jusqu'à sa position finale antérieure à la trachée avec une forme mature à deux lobes reliés par une fine bande de tissu qui est l'isthme à la 7^{ème} semaine du développement embryonnaire. Les corps ultimobranchiaux proviennent du feuillet neurectodermique de la 4^{ème} poche pharyngée et abritent les précurseurs de cellule C parafolliculaires sécrétant de la calcitonine (33). La thyroïde est composée de deux lobes latéraux verticaux, qui s'étendent de l'os hyoïde en haut au 5^{ème} - 6^{ème} anneau trachéal, relié par l'isthme à hauteur du 1^{ème} et 2^{ème} anneau trachéal. Chez l'adulte la glande thyroïde pèse entre 15 et 30 g. Les lobes mesurent 3 à 4 cm de hauteur, 1.5 cm de largeur et 2 cm de profondeur (32). Un lobe pyramidal est observé chez environ 50 % des patients comme un prolongement du tissu thyroïdien de l'isthme vers l'os hyoïde, légèrement latéralisé à gauche (34).

L'apport artériel de la thyroïde provient de deux principales paires d'artères thyroïdiennes, les artères thyroïdiennes supérieures, provenant de l'artère carotide externe, et les artères thyroïdiennes inférieures qui sont des branches des troncs cervico-scapulaires (35). Le retour veineux des pôles supérieurs des lobes thyroïdiens est assuré par les veines thyroïdiennes supérieures et moyennes, celles-ci se drainent vers la veine jugulaire interne. Les pôles inférieurs et l'isthme sont drainés par la veine thyroïdienne inférieure qui gagne le tronc brachiocéphalique ipsilatéral (35).

Le réseau lymphatique de la glande thyroïde est riche et étendu. Les vaisseaux lymphatiques cheminent dans la thyroïde et se drainent vers les ganglions lymphatiques régionaux. Il existe sept niveaux de ganglions lymphatiques cervicaux organisés en compartiments ; le compartiment central périthyroïdien qui regroupe les secteurs VI (périthyroïdiens) et VII (rétrosternal), et les compartiments latéraux qui regroupent les secteurs II, III, IV et V (jugulaires latérales). Le drainage lymphatique se fait d'abord vers les ganglions

périthyroïdiens (niveau VI), puis vers les ganglions lymphatiques jugulaires latéraux du cou (les niveaux IIa, III et IV) et vers ceux du triangle postérieur du cou (le niveau Vb) (33).

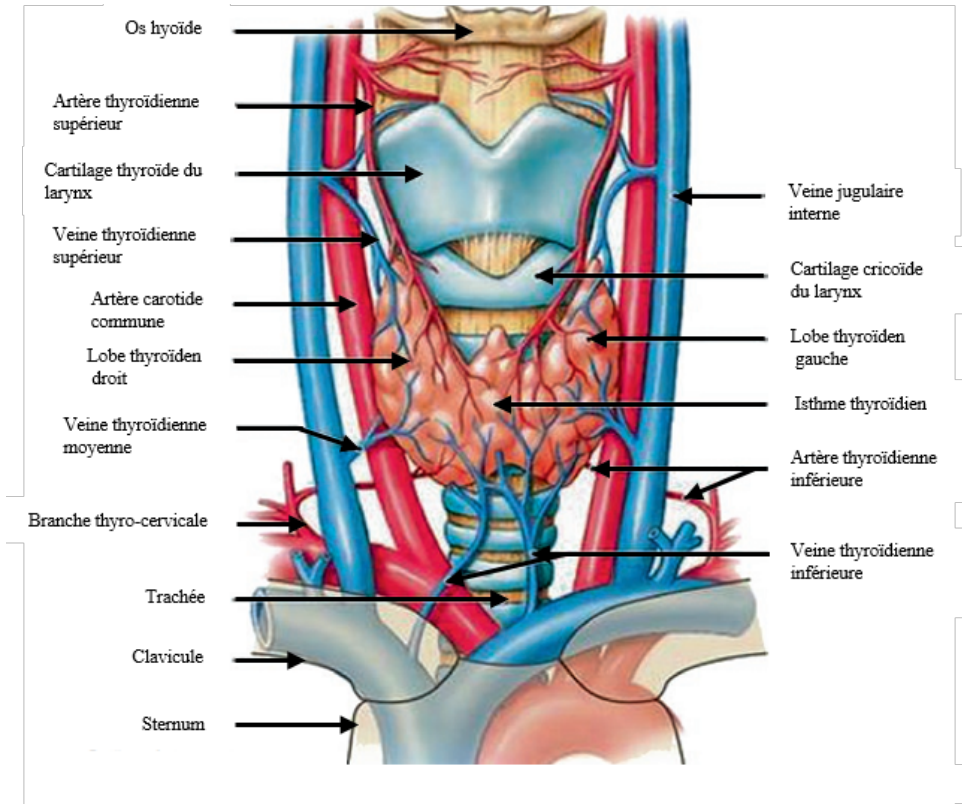


Figure 2.1 : Anatomie de la glande thyroïde adapté de la référence (36)

Anatomie microscopique de la glande thyroïde.

Le tissu thyroïdien est composé de deux types de cellules : les cellules folliculaires représentent 99% de l'ensemble des cellules thyroïdiennes et les cellules parafolliculaires ou cellules C qui secrètent de la calcitonine et ne représentent qu'environ 1% de l'ensemble du tissu thyroïdien. Les cellules folliculaires sont polarisées et disposées en une seule assise de cellules délimitant une cavité dite lumière folliculaire. Le follicule est l'unité histologique et fonctionnelle de la glande thyroïde, sa taille est variable, mais en moyenne elle est de 200 μm . L'intérieur des follicules est rempli d'un liquide amorphe et jaunâtre appelé la colloïde riche en thyroglobuline (37). Le thyrocyte présente au pôle apical des microvillosités en regard de la lumière du follicule (35).

2.1.2. Physiologie de la thyroïde.

Les thyrocytes assurent un processus de synthèse complexe d'hormones thyroïdiennes. Le transport et la concentration de l'iodure sont assurés par une glycoprotéine transmembranaire NIS, située au niveau de la membrane latérobasale. Ce transport dépend de l'énergie fournie par le gradient transmembranaire de Na^+ généré par la pompe Na^+ / K^+ ATPase (38). L'iodure est ensuite transféré du cytoplasme cellulaire vers la lumière folliculaire à travers les différents canaux de la membrane apicale, notamment la pendrine, le canal chlorure ClC5 et l'anoctamine 1 (39). Le NIS transporte aussi le pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) utilisé en pratique clinique comme radiotraceur pour la scintigraphie thyroïdienne (40). La Thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine formée de deux sous-unités. Elle est synthétisée exclusivement par la glande thyroïde, sous contrôle de la TSH, et incorporée dans des vésicules, ces dernières migrent vers le pôle apical et sont libérées dans la colloïde folliculaire par exocytose. Au niveau de la lumière folliculaire et au contact du pôle apical, l'iodure est oxydé en une forme très réactive et incorporé dans les résidus tyrosine de la thyroglobuline par le processus d'organification qui aboutit à la formation de monoiodotyrosines (MIT) et de diiodotyrosines (DIT). Ce processus est catalysé par l'enzyme Thyroperoxydase (TPO) en présence de l' H_2O_2 généré par les enzymes DUOX1 et DUOX2 dépendantes du calcium (41). Par la suite, la TPO catalyse le couplage oxydatif des résidus tyrosines iodés de la thyroglobuline pour former des hormones thyroïdiennes (HT). Le couplage de MIT et le DIT forme la triiodothyronine (T3), alors que deux molécules de DIT forment la tétraiodothyronine (T4) (**Figure 2.2**) (40).

Une fois synthétisées, les HT liées à la thyroglobuline (T3 et T4) sont stockées dans la colloïde. La libération des HT passe par plusieurs étapes : les molécules de Tg sont internalisées par l'endocytose, puis les vésicules contenant la Tg fusionnent avec les lysosomes et subissent une protéolyse catalysée par la cathepsine D et les thiol-protéases de type D. Cette protéolyse entraîne la libération des T4 et T3. Le transport de ces hormones à travers la membrane basolatérale vers le compartiment plasmatique, est assuré par les différents transporteurs, principalement le transporteur de monocarboxylate 8. Les iodotyrosines MIT et DIT libérées par la Tg sont rapidement désiodées par l'iodotyrosine désiodinase NADPH-dépendante et l'iode libéré est recyclé (40).

Les mécanismes de captation, stockage, organisation de l'iode ^{131}I sont identiques à ceux de l'iode stable (**figure 2.2**).

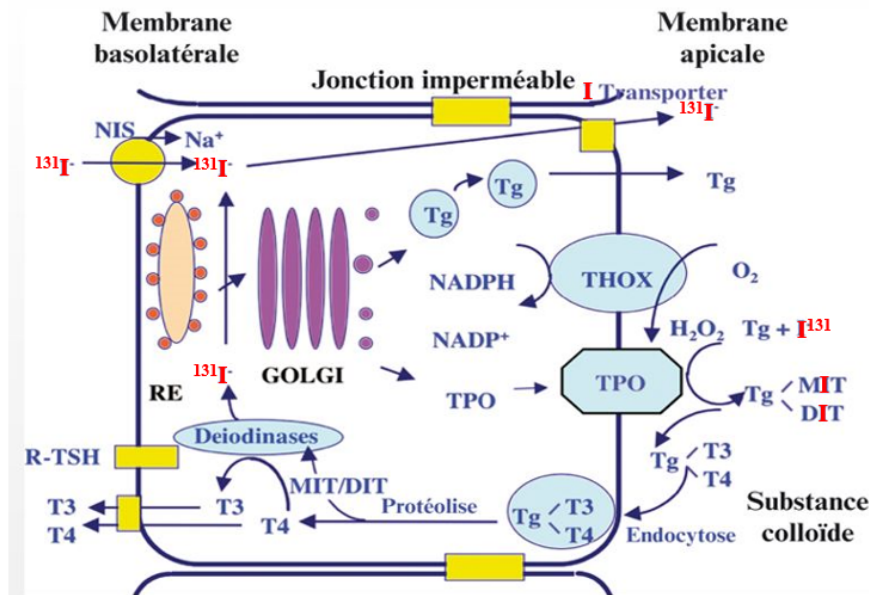


Figure 2.2 : Processus de captation de l'iode (stable ou radioactif) et synthèse des hormones thyroïdiennes. Adapté de la référence (42)

La thyroïde participe avec l'hypothalamus et l'hypophyse à une boucle de rétrocontrôle classique qui contribue à l'homéostasie. Le tripeptide thyrotropin-releasing hormone (TRH) est synthétisé au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Ce peptide stimule la sécrétion de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone). La TSH à son tour stimule les différentes étapes de synthèse des HT. La TSH est sous la régulation non seulement de la TRH, mais aussi des niveaux circulants d'hormones thyroïdiennes. L'hormone thyroïdienne est le régulateur majeur de l'axe hypothalamo-hypophysaire et il exerce ses effets biologiques par rétro-inhibition au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse (37).

2.2. Épidémiologie.

Le cancer de la thyroïde est le plus fréquent cancers des glandes endocrines, sa fréquence est de 93% de l'ensemble des tumeurs endocrines (43). Selon les données de GLOBOCAN 2020 des taux d'incidence et de mortalité par cancer de la thyroïde de 185 pays, le cancer de la thyroïde se place à la 9^{ème} place tous sexes confondus et à la 5^{ème} place chez les femmes avec 586202 nouveaux cas de cancer de la thyroïde, ce qui correspond à 3 % de l'ensemble des cancers dans le monde. Il existe une nette prédominance du cancer de la thyroïde chez la femme avec un sexe ratio de 3 femmes/ 1 homme (44).

En Algérie, selon le registre du cancer 2014-2017 du réseau Est et Sud-Est, le cancer de la thyroïde représente 3,7 % de l'ensemble des tumeurs solides tous âges confondus et occupe chez les femmes la 3^{ème} place avec un sexe ratio de presque 4/1 avec une fréquence de 7,7 % de l'ensemble des cancers (4).

2.2.1. Incidence.

L'incidence mondiale standardisée selon l'âge du cancer de la thyroïde est de 5,8/100 000 pour les femmes et de 1,5/100 000 pour les hommes (44). Cependant il existe une grande disparité géographique de ce taux d'incidence d'un pays à l'autre, et d'une région à l'autre au sein d'un même pays. Les taux d'incidence du cancer de la thyroïde sont le double voire le triple dans les pays à revenu élevé par rapport aux pays à revenu faible/intermédiaire. Les taux d'incidence les plus élevés se trouvent en Asie de l'Est notamment la Corée du Sud (107,3/100000 femmes), et en Europe avec des taux d'incidences de 20/100000 femmes en Italie, 18,6/100000 femmes en France et 8/100000 femmes en Finlande. Les incidences les plus faibles sont enregistrées en Espagne et au Danemark (4/100000 femmes) (44,45). Au cours des deux dernières décennies l'incidence du cancer de la thyroïde n'a pas cessé d'augmenter et de façon régulière dans la plupart des pays (43).

Le pic d'incidence maximale du cancer de la thyroïde varie en fonction du type histologique. Ce pic se situe entre la troisième et la cinquième décennie de la vie, avec l'âge moyen au diagnostic de 44 ans pour le carcinome papillaire (CP). Le pic d'incidence du carcinome vésiculaire (CV) est légèrement retardé par rapport au CP, il se situe entre la quatrième et la sixième décennie, avec l'âge moyen au diagnostic de 50 ans (46). Le carcinome oncocytaire ou à cellules de Hürthle (CCH), tumeur rare, est le plus souvent diagnostiqué chez les sujets âgés, son pic d'incidence est situé entre la sixième et la septième décennie avec l'âge moyen au diagnostic initial vers 60 ans (47).

En Algérie l'incidence standardisée selon l'âge est de 8/100000 pour les femmes et 1,8/100000 pour les hommes (48). Le cancer de la thyroïde présente deux pics d'incidence

chez les deux sexes dans les tranches d'âge de 50-54 ans et de 60-64 ans (4). Cependant, ce cancer peut survenir beaucoup plutôt chez la femme à partir de l'âge de 20 ans (49).

L'incidence du cancer de la thyroïde en Algérie selon les données des registres des cancers de population est également en constante augmentation. Selon les données épidémiologiques du réseau Est et Sud-Est 2017, le taux de l'incidence ajusté sur l'âge et standardisé du cancer de la thyroïde est passée de 7,7 en 2014 à 12,3/100000 femmes en 2017, et de 1,8 en 2014 à 2,4 /100000 hommes en 2017. À l'Est et sud Est, les taux d'incidence par wilaya présentent de grandes variabilités géographiques. La wilaya de Bordj Bou Areridj présente les taux d'incidences les plus élevés (27,9 pour 100 000 chez les femmes et 5,9 pour 100 000 chez les hommes). La wilaya de Constantine occupe la 3^{ème} place avec des taux d'incidences de 11,1 pour 100 000 chez les femmes et 2,1 pour 100 000 chez les hommes. Les taux d'incidence les plus faibles sont observés dans la wilaya de Jijel (4,7 pour 100 000 chez les femmes et 1,6 pour 100 000 chez les hommes), et la wilaya de Guelma (2,9 pour 100 000 chez les femmes, et aucun cas notifié chez les hommes) (4).

Cette flambée de l'incidence est attribuée à l'augmentation de l'incidence des carcinomes papillaires (50). Cette augmentation est en partie due à la détection accrue des microcarcinomes grâce à la pratique du dépistage, à l'amélioration des critères diagnostiques et à l'utilisation d'appareil échographique plus performant et largement disponible, ainsi que la pratique de la cytoponction directe ou écho-guidée pour la détection et le diagnostic de ces tumeurs. L'augmentation de l'incidence a également été attribuée aux modifications dans la prévalence de certains facteurs de risque (voire chapitre suivant) (51), et à la détection fortuite de nodules thyroïdiens asymptomatiques par la tomодensitométrie (TDM), imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positrons (TEP). En conséquence, davantage de petits nodules abritant des microcarcinomes à un stade précoce sont détectés et traités (52). Cependant, il y a également une augmentation statistiquement significative des taux d'incidence des CPT de grande taille (> 2 cm) et de CP aux stades avancés. Cela témoigne en faveur d'une véritable augmentation de l'incidence plutôt qu'un simple surdiagnostic des petites lésions infra cliniques (53). Ces résultats suggèrent que d'autres facteurs de risque liés à l'environnement ou au mode de vie peuvent également avoir contribué aux modifications des tendances de l'incidence du CT (54).

Avec la récente reclassification de la néoplasie folliculaire non invasive de la thyroïde avec des caractéristiques nucléaires de type papillaire (NIFTP), qui représente environ 20 % de tous les cancers de la thyroïde, en tant que tumeur non maligne, l'incidence du cancer de la thyroïde devrait diminuer dans les années à venir (55).

2.2.2. Pronostic du cancer différencié de la thyroïde.

Le pronostic global du cancer différencié de la thyroïde, tous types histologiques confondus, est excellent avec un taux de mortalité très faible de l'ordre de 0,43/100000 habitants. Le taux de survie à cinq ans est d'environ 98.4% selon les données de the Surveillance, Epidemiology, and End Results 17 (SEER), 2012-2018 USA (56). Le taux mortalité est en constante diminution dans la plupart des régions du monde au cours des dernières décennies, probablement en raison du diagnostic de ces tumeurs aux stades précoces et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique de la maladie.

Le taux de survie, en particulier pour le carcinome papillaire qui représente le type histologique le plus fréquent chez les femmes, est extrêmement élevé (plus de 98 % à cinq ans en Europe et en Amérique du Nord) (45). En Algérie, en 2019 selon l'étude *Global Burden of Disease* (GBD) le taux de mortalité standardisé est également faible il est de 0,5 (0,4 – 0,7)/100000 (57).

2.2.3. Facteurs de risque du cancer de la thyroïde.

- **Exposition aux rayonnements ionisants.**

L'exposition aux rayonnements ionisants (thérapeutiques ou suite à des catastrophes nucléaires) est le facteur de risque le plus étudié pour le cancer de la thyroïde (51). Cette exposition, notamment pendant l'enfance, augmente le risque de carcinome papillaire, en particulier pour les moins de 5 ans (58).

- **Antécédents familiaux de cancer thyroïdien.**

Il existe des formes de syndromes cancéreux familiaux associés au cancer de la thyroïde qui sont le complexe de Carney (59), le syndrome de Werner (60), la polypose adénomateuse familiale (61), le syndrome de Cowden (62). Le risque de développer un cancer de la thyroïde est plus élevé dans ces cas comparés à la population générale.

- **Obésité et surpoids.**

Un lien entre les tendances de l'incidence du cancer de la thyroïde et celles de la prévalence de l'obésité a été identifié (63–65). Certains mécanismes ont été avancés, notamment l'exposition aux adipokines, la TSH, les œstrogènes, la résistance à l'axe insuline-IGF-1, l'augmentation de l'activité de l'aromatase, l'inflammation chronique et le stress oxydatif (66).

- **Facteurs environnementaux.**

L'exposition à certains facteurs environnementaux, tels que les substances toxiques provenant des émissions de gaz, de cendres et de lave volcanique, semble augmenter le risque de CDT. Un risque élevé de CDT a été observé dans les zones volcaniques, notamment à Hawaï, en Islande, en Polynésie française, en Nouvelle-Calédonie et en Sicile. (67).

- **Déficit en iode.**

Le statut iodé (déficit ou abondance) ne semble pas influencer l'incidence globale du cancer de la thyroïde (68). Cependant, la carence et l'excès d'iode affectent les proportions histologiques du cancer de la thyroïde. Il y a plus de CV et anaplasiques dans les zones carencées en iode, par contre dans les zones où l'alimentation est riche en iode l'incidence du CP est plus élevée (69).

- **Facteurs hormonaux.**

Le ratio élevé femme/homme du cancer de la thyroïde à l'âge pubère d'un côté et la présence de récepteur des estrogènes au niveau des cellules cancéreuses de la thyroïde qui peuvent stimuler la prolifération, suggèrent que ces hormones pourraient jouer un rôle dans la tumorigenèse du cancer de la thyroïde (68).

2.3. Aspects anatomopathologiques.

Les CDT sont les tumeurs thyroïdiennes les plus fréquentes et représentent plus de 90% des tumeurs malignes de la thyroïde. On distingue trois types, le carcinome papillaire (CP) 80 à 85 % de l'ensemble des CDT, le carcinome vésiculaire (CV) 10 à 15% et le carcinome oncocytaire (ou à cellules de Hürthle, CCH) qui ne représente que 3%. Les proportions de ces trois types de CDT varient d'un pays à l'autre, et les taux sont affectés par les pratiques de diagnostic et la balance iodée. Ces carcinomes conservent globalement l'architecture et la fonction des cellules thyroïdiennes notamment l'organification de l'iode (70).

Dans la version 2017 de la classification OMS des tumeurs thyroïdiennes, il y'a eu l'émergence de nouvelles variantes des CP et CV. Le carcinome à cellules oncocytaires (ou à cellules de Hürthle), qui était considéré comme une variante du carcinome vésiculaire, est actuellement classé comme une entité à part faisant toujours partie des carcinomes différenciés (71).

Nouvelle classification OMS 2022 des tumeurs malignes d'origine folliculaire de la thyroïde (72).

La nouvelle classification de l'OMS des tumeurs thyroïdiennes malignes d'origine folliculaire est basée sur le profil génétique et moléculaire. Globalement, dans la nouvelle classification de 2022, les tumeurs malignes de la thyroïde sont classées comme suit :

- a- Carcinome folliculaire (vésiculaire) de la thyroïde.
- b- Variante vésiculaire encapsulée invasive du carcinome papillaire.
- c- Carcinome papillaire de la thyroïde et ses sous types.
- d- Carcinome oncocytaire de la thyroïde (anciennement à cellules de Hürthle).
- e- Carcinome dérivé de cellules folliculaires de haut grade (carcinomes à haut grade et peu différenciés).
- f- Carcinome anaplasique dérivé des cellules folliculaires thyroïdiennes.

Les modifications majeures de la classification OMS 2022 incluent :

- Le terme '**variante**' n'est plus approprié, il est remplacé par le terme '**sous type**'
- Les carcinomes papillaires de la thyroïde (CPT) avec nombreux sous types représentent des tumeurs malignes à mutations BRAF.
- On distingue deux types de CP d'architecture vésiculaire : le sous type vésiculaire infiltrante du CP dont le profil moléculaire est celui du CP (mutation BRAF) et la variante vésiculaire encapsulée invasive du CPT dont le profil moléculaire est celui du CVT.
- La variante vésiculaire encapsulée invasive du CP (IEFVPTC) et le CV représentent des tumeurs malignes à mutation RAS. La distinction entre IEFVPTC et CV est facile, le premier présente une architecture vésiculaire avec les atypies nucléaires du CP, alors que le CVT est encapsulé et dépourvu d'anomalies nucléaires du CP.
Le critère diagnostique de ces deux sous types de tumeurs est basé sur la présence d'invasion capsulaire ou vasculaire.
- Le terme '**à cellules de Hürthle**' n'est plus approprié, car il décrit plutôt les cellules C parafolliculaire, il est remplacé par le terme '**oncocytaire**'. Le carcinome oncocytaire de la thyroïde doit être composé de plus de 75% de cellules oncocytaires et dépourvu d'anomalies nucléaires du CP, ainsi que des signes de haut grade (nécrose et l'index mitotique élevé ≥ 5 mitoses/ 2mm^2) pour poser le diagnostic histologique de ce type de tumeur.

2.3.1. Carcinomes papillaires classiques de la thyroïde

Le CP est une tumeur épithéliale maligne bien différenciée qui présente des caractéristiques nucléaires distinctives sur lesquelles repose le diagnostic de malignité (71). Il présente une tendance à envahir localement, via les vaisseaux lymphatiques, le parenchyme thyroïdien, ce qui explique la fréquence élevée des lésions multifocales qui sont observées dans 20% à 60% des cas selon les séries (73), et rarement les tissus extra thyroïdiens, et à métastaser vers les ganglions lymphatiques régionaux et à distance notamment au niveau pulmonaire et osseux (73,74).

Caractéristiques microscopiques des carcinomes papillaires classiques.

Le CP classique ou conventionnel est caractérisé par une architecture de type papillaire et des anomalies nucléaires caractéristiques (**Figure 2.3**).

▪ Les Papilles

Les papilles peuvent être longues, courtes, droites, sinueuses ou arborescentes. L'axe conjonctivo-vasculaire est fait d'un tissu conjonctif lâche et de vaisseaux à paroi mince. Le CP classique est composé de structures papillaires prédominantes. Cependant, dans la plupart des cas on observe une mixture de papilles entrecoupées par des vésicules dont les caractéristiques nucléaires sont similaires à celles des papilles (71). Les cellules néoplasiques sont polygonales ou cuboïdes, voire aplaties donnant l'aspect en dôme. Le cytoplasme est légèrement éosinophile et l'activité mitotique est rare, voire absente (75).

▪ Les Noyaux

Les noyaux des cellules tumorales du CP présentent trois catégories d'anomalies caractéristiques (**Figure 2.3**).

- Les noyaux sont augmentés de taille, superposés ou chevauchés (dit en tuiles du toit) et étirés (allongés) (76).
- Présence quasi constante des rainures longitudinales formées par le pliage profond de la membrane nucléaire (77).
- Les pseudo-inclusions constituent de profondes invaginations vers le cytoplasme nucléaire, elles apparaissent comme des inclusions acidophiles entre les structures nucléaires (nucléoles et chromatine), avec des contours nets et légèrement excentrés et un bord en forme de croissant de la chromatine condensée et refoulée vers l'une des extrémités (78).

Une autre caractéristique du noyau est l'aspect vide du cytoplasme nucléaire (aspect en verre dépoli des noyaux). Cette anomalie est observée dans plus de 80% des CP (75,79).

D'autres structures peuvent être associées au CP notamment (71,80,81):

- Les corps de Psammome : ce sont des corps calcifiés ronds avec une stratification concentrique observés dans près de 50 % des CP au niveau du stroma et des canaux lymphatiques.
- Un stroma fibreux abondant est également fréquent dans le CP.
- Des dégénérescences kystiques secondaires avec des kystes souvent tapissés par des formations papillaires faites d'une seule assise de cellules.
- L'invasion vasculaire peut être observée dans le CP, mais elle est plus fréquente dans le CV.
- L'invasion des vaisseaux lymphatiques par contre est très fréquente dans le CP, mais il est plus difficile à mettre en évidence, car leurs parois sont très fines (82).

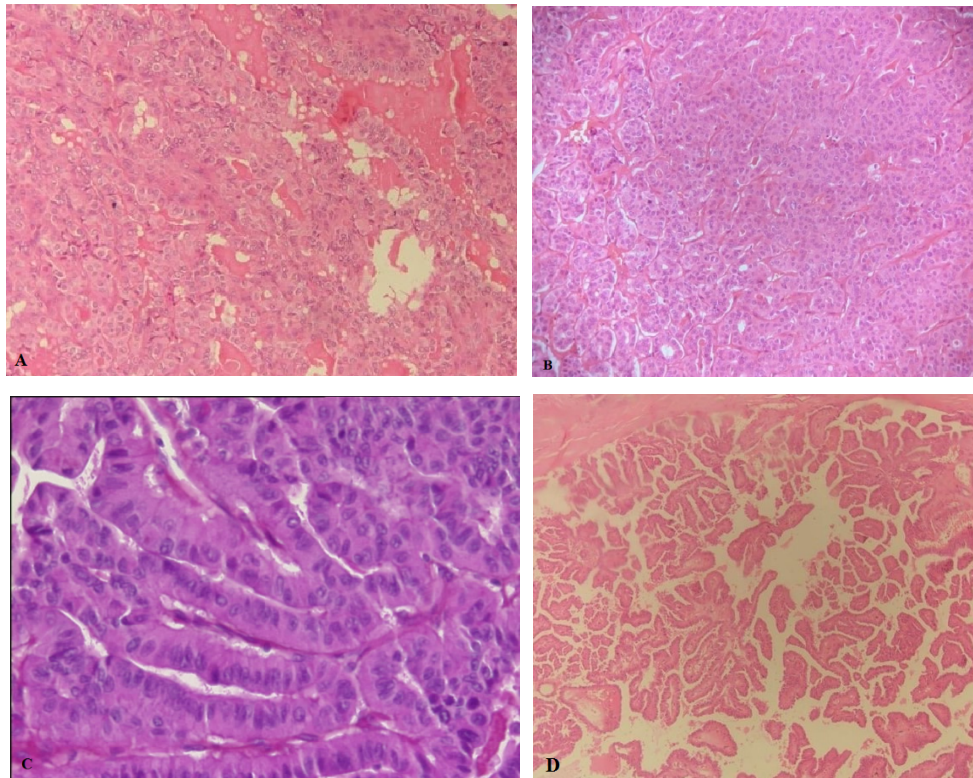


Figure 2.3 : Aspect microscopique du carcinome papillaire de la thyroïde. A : noyaux d'un CP (fort grossissement) augmentés de taille chevauchés en pile d'assiettes, à contours irréguliers, parfois incisurés réalisant un aspect en grain de café, à noter aussi l'aspect en verre dépoli. B : au faible grossissement : CP d'architecture vésiculaire, trabéculaire et solide. C : CP à cellules haute. D : CP à cellules en clou de tapissier (Hobnail) (Source service d'anatomopathologie, Pr. Loumaïci, HMRUC).

Les sous types du carcinome papillaire.

Le CP présente plusieurs sous types en fonction de son architecture (papillaire pure, papillaire et vésiculaire) la présence de capsule fibreuse et le type de cellule tumorale qui tapisse les papilles.

a- Microcarcinome.

C'est une tumeur de type papillaire dont le diamètre est inférieur ou égal à 1 centimètre.

Le microcarcinome à une architecture irrégulière en forme de cicatrice. Les anomalies néoplasiques prédominent à la périphérie de la tumeur. Les noyaux présentent les caractéristiques nucléaires du CP classique, un stroma fibreux et des papilles bien différenciées. La tumeur peut être entièrement délimitée par une capsule fibreuse épaisse pouvant contenir des calcifications focales (71).

La nouvelle classification recommande un sous-typage détaillé des microcarcinomes papillaires similaire à leurs homologues qui dépassent 1,0 cm et recommande de ne pas les désigner comme un sous-type du CP (72).

b- Le sous type encapsulé.

Le CP encapsulé représente les mêmes caractéristiques architecturales et cytologiques du CP classique. La tumeur est entièrement délimitée par une capsule fibreuse, celle-ci peut présenter une invasion focale par la tumeur (75).

c- Le sous type vésiculaire.

Le sous type vésiculaire est caractérisé par une architecture de type quasi exclusivement vésiculaire (83). Les vésicules sont de tailles et de formes variées, cependant elles sont souvent allongées ou irrégulières. La variante vésiculaire du carcinome papillaire englobe deux entités ; la variante vésiculaire infiltrante et la variante vésiculaire encapsulée avec invasion capsulaire. Dans sa forme typique, la variante vésiculaire infiltrante partage plusieurs caractéristiques avec le CP conventionnel notamment les anomalies nucléaires. Le diagnostic de cette forme repose donc sur l'identification des caractéristiques nucléaires typiques du carcinome papillaire (75)

Les autres sous types sont résumés dans le tableau en **annexe A**.

Les carcinomes papillaires (CP), avec de nombreux sous-types morphologiques, représentent les tumeurs malignes de type BRAF, alors que la variante folliculaire

encapsulée et invasive du CP et le carcinome folliculaire (vésiculaire) de la thyroïde sont de type *RAS* (muté) (72).

2.3.2. Carcinomes vésiculaires de la thyroïde (CV).

Le CV est la 2^{ème} tumeur la plus fréquente après le CP, il représente environ 10% (82). La tumeur est généralement délimitée par une capsule fibreuse souvent épaisse, d'architecture uniforme ou bien une mixture de vésicules serrées de tailles variables (micro, normo ou macro vésiculaire), de structure trabéculaire ou solide. Les vésicules sont tapissées par des cellules cubiques ou cylindriques, à cytoplasme éosinophile ou clair, leurs noyaux sont ronds d'aspect pâle contenant peu de nucléoles (75).

Le diagnostic du CV repose sur la mise en évidence, à l'examen histologique minutieux de la capsule sur toute son épaisseur, d'invasions capsulaire et/ou vasculaire par des cellules tumorales (84).

- L'invasion capsulaire.

L'invasion capsulaire est définie par l'envahissement de la capsule fibreuse sur toute son épaisseur par un bourgeon tumoral qui s'étend au-delà de celle-ci vers le tissu thyroïdien voisinant (**Figure 2.4**) (85). L'irrégularité de la surface interne de la capsule, l'invasion incomplète de la capsule ou les nids de cellules tumorales encastrés dans l'épaisseur de la capsule sont considérés insuffisants pour poser le diagnostic d'invasion (**Figure 2.5**) (84).

- L'invasion vasculaire

C'est l'invasion de la paroi des vaisseaux intra ou péri capsulaire de la tumeur par des amas de cellules tumorales. Ces amas doivent adhérer à la couche épithéliale interne et recouverte par l'endothélium vasculaire ou bien sous forme de thrombus tumoral (84) (**Figure 2.4**). Selon le degré de l'invasion vasculaire et/ou capsulaire, on distingue trois entités cliniques distinctes de CV : le CV mini invasif avec invasion uniquement de la capsule (86), le CV angio-invasif (< 4 emboles vasculaires) avec ou sans invasion capsulaire et CV largement invasif (≥ 4 emboles vasculaire) (75).

2.3.3. Carcinome à cellules de Hürthle (CCH)

Le carcinome à cellules de Hürthle (CCH) ou oncocytaire est une tumeur maligne rare (87). Il est composé de cellules de type oncocytaire, dont la proportion doit être supérieure à 75%. Le diagnostic du CCH, comme pour le CV, repose sur la mise en évidence à l'examen histologique d'invasion capsulaire et/ou vasculaire, et en fonction de l'étendu de l'invasion on distingue le CCH mini invasif, angioinvasif encapsulé et largement invasif (88,89).

Le CCH réalise une tumeur d'architecture généralement de type vésiculaire micro ou macro vésiculaire, dans certains cas il s'y associe quelques zones d'architectures papillaires et dans de rares cas des amas solides ou trabéculaires (90). Ces structures sont tapissées par de volumineuses cellules oncocytaires, de forme polygonale avec un cytoplasme abondant, granuleux et fortement éosinophile, présentant des atypies nucléaires avec des noyaux de forme arrondie, volumineux, une chromatine abondante et granulaire, ces cellules sont séparées par des cordons de stroma fibreux (**Figure 2.6**) (89).

Cet aspect du cytoplasme traduit l'accumulation de mitochondries, structurellement anormale et dysfonctionnelle (88). Le CCH est aussi caractérisé par son mode de dissémination mixte, dissémination lymphatique vers les ganglions lymphatiques, une caractéristique biologiquement distincte du CCH comparée au CV, une dissémination par voie hématogène à l'origine des métastases locales ou à distance notamment pulmonaire, osseuse et plus rarement hépatique (89).

La classification OMS 2022 recommande de ne pas utiliser le terme «cellule de Hürthle », le carcinome oncocytaire est classé comme une entité distincte avec la reconnaissance claire qu'il s'agit d'un néoplasme dérivé de cellules folliculaires oncocytaires (composés de > 75% de cellules oncocytaires).

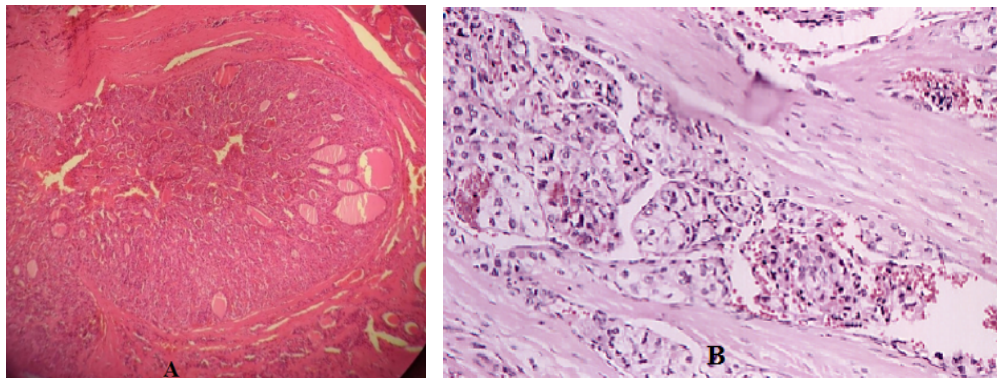


Figure 2.4 : Carcinome vésiculaire de la thyroïde. A : Invasion capsulaire. B : Invasion vasculaire (Source service d'anatomopathologie, Pr. Loumaïci, HMRUC).

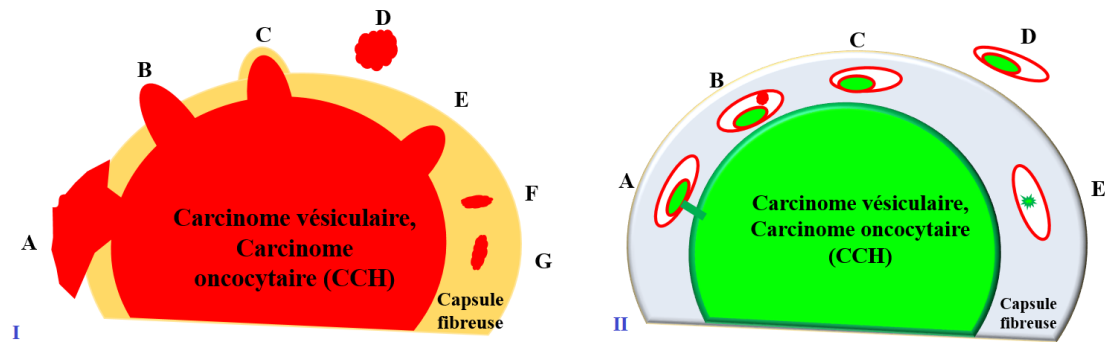


Figure 2.5 : Différents types d’envahissement du carcinome vésiculaire de la thyroïde. (I) invasion capsulaire : A, B, C et D envahissement totale de la capsule tumorale. E et F l’envahissement est incomplet. G ne constitue pas une invasion de la capsule. (II) invasion vasculaires : A, B, C et D présence d’invasion vasculaire (d’embolie vasculaire) avec en B un thrombus tumorale adhérent à la tumeur. E ne représentent pas une invasion vasculaire. Source adapté de (75)

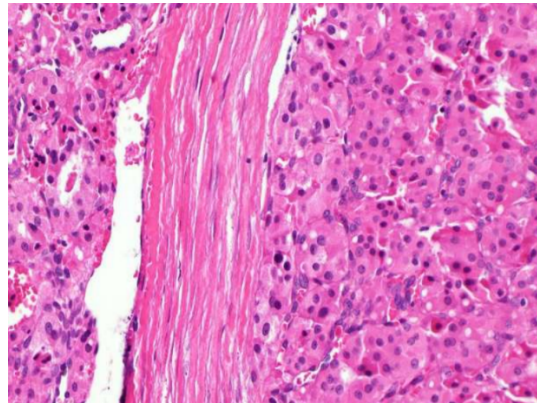


Figure 2.6 : Aspect microscopique du carcinome oncocytaire (à cellules de Hürthle) (source Pr. Loumaïci chef de service d’anatomopathologie de l’HMRUC).

2.4. Génétiques des carcinomes différenciés de la thyroïde

Le CP présente deux types d’altérations génétiques caractérisées. Les mécanismes génétiques et moléculaires à l’origine de ces deux types d’anomalies sont les **mutations ponctuelles** dans 75% des cas (notamment la mutation du gène BRAF/V600E et moins fréquemment la mutation du gène RAS), et le **réarrangement chromosomique** (fusion des gènes) dans 15% des cas (tel que le réarrangement RET/PTC) (91,92,93).

Le CV est caractérisé par des taux plus élevés d’anomalies moléculaires et génétiques comparé au CP. Environ 65% des cas de CV présentent ces anomalies (94). Par contre le CCH est caractérisé par des anomalies de l’ADN nucléaire et mitochondrial distinctes (**Annexe B**).

2.5. Diagnostic des carcinomes différenciés de la thyroïde

2.5.1. Diagnostic clinique

Plusieurs circonstances peuvent être à l'origine de la découverte des CDT dont les nodules thyroïdiens, les signes de compression, la présence de métastases locales ou à distance.

• Nodules thyroïdiens

C'est le mode de découverte le plus fréquent du cancer de la thyroïde. Le nodule est souvent découvert fortuitement par le patient lui-même ou son médecin traitant, ou bien lors de la réalisation d'un examen radiologique pour un autre motif (incidentalomes) (33).

• Signe de compression locale

Les nodules volumineux peuvent entraîner des symptômes liés à la compression des organes et structures avoisinantes, notamment la dysphagie, la dysphonie, les douleurs cervicales, sensation d'étouffement (84). Ces symptômes peuvent aussi être secondaires à l'extension extra thyroïdienne de la tumeur avec envahissement des structures cervicales tels que l'œsophage, la trachée, le nerf récurant laryngé et les muscles du cou (95).

• Les adénopathies métastatiques cervicales

Le cancer de la thyroïde peut être révélé par des adénopathies cervicales métastatiques cliniquement palpables. L'atteinte ganglionnaire macroscopique découverte à l'échographie cervicale ou en per opératoire est fréquente, elle est observée dans environ 20% des cas (96).

• Métastases à distance

Les métastases à distance peuvent révéler le carcinome thyroïdien avec une symptomatologie variable en fonction de la localisation des métastases. Elles surviennent le plus souvent chez les sujets âgés avec un carcinome thyroïdien agressif ou bien présentant une extension extra thyroïdienne. Les localisations secondaires à distance sont plus fréquentes dans le CV, elles surviennent chez 15 à 27% des patients. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le poumon dans 50% et les os 25% des cas (97). Les métastases osseuses se manifestent par des masses ou douleurs osseuses, ou bien par des images osseuses lytiques voire une fracture pathologique, alors que les métastases pulmonaires sont longtemps asymptomatiques, révélées le plus souvent par le balayage à l'iode (98). D'autres localisations métastatiques sont possibles notamment le foie et rarement le cerveau (99).

• Découverte fortuite sur une pièce de thyroïdectomie

De plus en plus le cancer de la thyroïde est découvert aux stades précoces lors d'un examen histopathologique. Le patient est opéré pour un volumineux nodule ou bien un nodule

suspect à l'étude cytologique, ce dernier se révèle bénin, et le cancer est découvert fortuitement à côté ou dans le lobe controlatéral (73).

▪ **Incidentalomes thyroïdien à l'imagerie morphologique, fonctionnelle et métabolique**

Les tumeurs infra centimétriques sont parfois découvertes accidentellement lors de la réalisation d'une exploration radiologique du cou, notamment l'échographie, la tomодensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (l'IRM). Elles peuvent être aussi révélées par l'imagerie fonctionnelle et métabolique, telles que la tomographie par émission de positrons (PET/CT) au ^{18}F -FDG (Fluorodésoxyglucose) (100), le ^{68}Ga -PSMA (l'antigène membranaire spécifique de la prostate) (101), le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi et $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -téetrofosmine (radiotraceurs de la perfusion myocardique), et l' ^{111}In -pentetrotide (radiotraceur des récepteurs de la somatostatine dans le cadre de la recherche des tumeurs neuroendocrines) (102). Cependant, le taux de malignité de ces nodules est faible et ne représente que 7% de l'ensemble des nodules détectés (103).

2.5.2. Diagnostic biologique

L'évaluation initiale d'un nodule thyroïdien comprend le dosage de la TSH qui est le reflet de la fonction thyroïdienne. Un taux sérique de TSH bas, voire freiné, suggère plutôt un nodule hyperfonctionnel, voire toxique. Par contre un nodule thyroïdien avec un niveau de TSH $> 5.5 \mu\text{IU/ml}$ est associé à un risque de malignité (104,105). Le dosage de la Thyroglobuline et les anticorps anti Tg sérique ne sont pas indiqués dans le bilan initial d'un nodule suspect (106).

2.5.3. Diagnostic radiologique

L'échographie cervicale

L'échographie cervicale est l'examen clé dans la prise en charge des nodules thyroïdiens. C'est un examen sensible, peu coûteux, reproductible, largement disponible et non invasif. Cet examen fournit une analyse fine des caractéristiques du parenchyme thyroïdien et des nodules, notamment le siège, la taille, l'échostructure, la forme, l'échogénéité, la présence de calcification et les contours du nodule. Ces caractéristiques permettent d'estimer le risque de malignité du nodule et de guider sa prise en charge (107–111). L'échographie permet également l'exploration des aires ganglions lymphatiques cervicaux, de sélectionner les nodules et ganglions suspects de malignité candidats à la cytoponction directe ou bien écho guidée (108). L'échographie a un rôle essentiel dans la stadification préopératoire et la

surveillance postopératoire (112). Cependant, elle présente des limites, elle ne permet pas d'évaluer l'étendue sous-sternale de la maladie ni l'extension éventuelle aux ganglions du compartiment VI ou aux organes et structure adjacente (trachée et œsophage), notamment lorsque la thyroïde est en place (80).

Classification échographique du risque de malignité des nodules thyroïdiens

La consistance dure, les marges irrégulières, les calcifications, l'augmentation de la vascularisation et les adénopathies cervicales sont des facteurs de risque de malignité pour les nodules thyroïdiens (113). Il existe plusieurs systèmes de stratification du risque de malignité des nodules thyroïdiens. L'American Thyroid Association (ATA) (11) et l'European Thyroid Association (ETA) à travers la classification selon the European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) (114) décrivent cinq catégories de risque et l'indication de la cytoponction correspondant pour chaque catégorie (**Annexe C**).

Le système Européen EU-TIRADS, repose sur une terminologie simple et pratique avec une quantification du risque pour chaque catégorie de score (Score EU-TIRADS). Le score définit cinq catégories en fonction de quatre caractéristiques échographiques majeures qui sont l'échogénicité, la forme, la présence de calcification et l'aspect des contours. Ce système permet également de guider la prise en charge, cytoponction ou simple surveillance, pour chaque score (114).

Bien que l'échographie cervicale représente actuellement la pierre angulaire dans la prise en charge diagnostique du carcinome thyroïdien, à ce jour il n'existe pas de consensus précis concernant notamment la terminologie standardisée pour les caractéristiques échographiques des nodules (11,115–117).

En Algérie, le plus utilisé est le système EU-TIRADS.

2.5.4. La cytoponction à l'aiguille fine (FNA : *fine needle aspiration*)

La FNA est une procédure invasive la plus précise avec un très bon rapport coût/bénéfice pour l'évaluation cytologique des nodules thyroïdiens et les ganglions cervicaux pathologiques ou suspects de malignité à l'examen échographique. Ses performances diagnostiques notamment sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 68 à 98 % et de 56 à 100 % (118,119).

Le système Bethesda définit six catégories diagnostiques avec une estimation du risque de malignité et la conduite à tenir pour chaque catégorie. Cependant, dans ce système trois catégories sont classées indéterminées pour la malignité (**tableau 2.1**) (6).

- Atypie de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée (AUS/FLUS) Bethesda III .
- Néoplasie folliculaire ou suspicion de néoplasme folliculaire (FN/SFN) Bethesda IV
- Suspect de malignité (SM) Bethesda V

Bien que la FNA permette de classer correctement 60% à 70% des nodules dans la catégorie de cytologie bénigne (Bethesda II) et 5% à 10 % des nodules dans la catégorie de cytologie maligne (Bethesda VI) avec une précision diagnostique élevée, les 20% à 30% restant sont classés dans les catégories indéterminées, notamment la catégorie Bethesda III (atypie/lésion folliculaire de signification indéterminée) et la catégorie Bethesda IV (néoplasie folliculaire/suspicion de néoplasie folliculaire) (120). Ces deux catégories indéterminées III et IV sont associées à un risque de malignité relativement faible de l'ordre de 6 à 18% et de 10 à 40%, respectivement (121), ne permettant pas de guider la décision thérapeutique. Bien que la catégorie Bethesda V (suspicion de malignité) est une cytologie indéterminée, le risque de malignité associé aux nodules de cette catégorie est relativement élevé de l'ordre de 45% à 60%, et leur prise en charge rejoint celle de la catégorie VI (6,11).

Dans le souci d'améliorer la prise en charge et de réduire le nombre de gestes thérapeutiques invasifs inutile, les guidelines actuels recommandent, dans le cas de cytologie indéterminée, de refaire la FNA associée aux tests moléculaires à la recherche d'anomalies génétiques (mutation ou réarrangement) afin d'améliorer la précision diagnostique et de reclasser les catégories indéterminées de façon dichotomique, lésion bénigne ou lésion maligne. Cette démarche diagnostique permet donc d'adopter le traitement le plus approprié (chirurgie ou simple surveillance) (6,11).

Tableau 2.1 : Les catégories du système de classification cytologique Bethesda et les recommandations de prise en charge adapté des références (5,6).

Catégorie	Risque de malignité	Recommandation de prise en charge
I : Non-diagnostic/ prélèvement non satisfaisant.	5 – 10%	Refaire la cytoponction sous échographie si nodule solide.
II : Cytologie bénigne.	0 – 3%	Suivi clinique et échographique tous les 6 à 18 mois pendant 3 à 5 ans
III : Atypie de signification indéterminée/lésion folliculaire de signification indéterminée (AUS/FLUS).	6 – 18%	Répéter la cytoponction +/- les tests moléculaires. Chirurgie.
IV : Néoplasie folliculaire/suspicion de néoplasie folliculaire (FN/SFN).	10 – 40%	Tests moléculaires sinon chirurgie (lobectomie),
V : Suspicion de malignité.	45 – 60%	Chirurgie (lobectomie thyroïdectomie totale)
VI : Cytologie maligne.	94 – 96%	Chirurgie thyroïdectomie totale

2.5.5. Tests de génétique moléculaire sur les spécimens de la cytoponction

Il existe actuellement deux types de tests génétiques largement étudiés et validés pour cette indication.

Les tests à ARN Ce produit teste l'expression de l'ARNm de 142 gènes. Il est composé d'une série de classificateurs, notamment parathyroïde (expression d'ARNm), CMT (expression d'ARNm), BRAF (expression d'ARNm + variantes) et fusion RET/PTC (transcrits de fusion). Il comprend également un indice d'expression d'ARNm, un indice de cellules de Hürthle (expression d'ARNm et transcrits mitochondriaux) et un indice de néoplasme de Hürthle (expression d'ARNm et perte d'hétérozygotie au niveau chromosomique) (122).

Ce test présente une sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négative (VPN) et positive (VPP) de 91%, 68%, 96% et 47% respectivement. Cependant, l'adénome à cellules de Hürthle (ACH) et le carcinome à cellules de Hürthle (CCH) représentent des zones d'ombre

pour ce test, il ne prédit correctement le diagnostic de l'ACH et du CCH que dans 59% et 11% des cas respectivement (123).

Les tests à ADN-ARN (Genomic classifier) analysent les séquences d'ADN et de l'ARN et les gènes à faibles expressions. Cette large gamme d'anomalies génétiques détectable par ce test permet une stratification correcte du diagnostic des nodules à cytologie indéterminée (124).

Ce test détecte cinq différentes classes d'altérations génétiques qui sont les mutations génétiques, les insertions et délétion de gènes, les fusions de gènes, les altérations d'expression des gènes, et le nombre de copies de ces altérations d'ADN, ces anomalies sont particulièrement importantes dans les cas de carcinomes vésiculaires et à cellules de Hürthle (125).

Le test à ADN-ARN présente des performances diagnostiques élevés avec une sensibilité, spécificité, une VPN et une VPP de 94%, 82%, 97% et 66% respectivement. Ce test prédit correctement le diagnostic de l'ACH et du CCH dans 62% et 100% des cas respectivement (126).

L'ensemble des guidelines recommande la réalisation de tests moléculaires, en particulier pour les nodules à cytologiques indéterminés. Dans le cas où une mutation est identifiée, une thyroïdectomie totale est recommandée en premier lieu (6,11). Le panel de mutation le plus recommandé est le test à 7 gènes qui évalue les mutations BRAF, NRAS, HRAS et KRAS ainsi que les translocations des gènes RET/PTC1, RET/PTC3 et PAX8/PPAR (11,126–128).

2.5.6. Imagerie fonctionnelle et métabolique hybride PET/CT au ¹⁸F-FDG

Le dépistage des nodules thyroïdiens par la TEP-FDG n'est pas recommandé, son utilité est limitée par les faux positifs et la faible spécificité (129). Cependant, les nodules thyroïdiens identifiés accidentellement à la TEP-FDG justifient une évaluation cytologique afin d'exclure une malignité (101), car environ 30% des incidentalomes thyroïdiens au PET avec fixation focale du FDG sont malins et la majorité de ces nodules malins sont des CP (130).

2.5.7. Autres explorations

L'imagerie morphologique TDM et IRM

Le scanner cervical (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne sont pas indiqués dans l'évaluation initiale des nodules tumoraux thyroïdiens. Ils sont plus utiles lorsqu'on suspecte cliniquement une maladie avancée notamment une volumineuse masse cervicale ou sous sternale ou en présence de symptômes obstructifs. Dans ces cas la TDM ou mieux l'IRM permettent d'évaluer l'invasion éventuelle des structures et organes

adjacents, de mieux apprécier l'extension sous-sternale, d'identifier les adénopathies cervicales et médiastinales, et de bien distinguer une tumeur récidivante ou persistante d'une fibrose post-opératoire ou post thérapeutique (IRAtérapie) (80).

2.6. Facteurs pronostiques des carcinomes différenciés de la thyroïde

Plusieurs facteurs pronostiques ont été décrits pour le CDT, les plus importants sont l'âge, la taille et le stade de la tumeur.

- **Âge**

L'âge au moment du diagnostic de la tumeur est l'un des facteurs pronostiques pertinents (131). Les patients plus âgés sont plus susceptibles de présenter des tumeurs au stade avancé et des variantes histologiques plus agressives (132), et le taux de mortalité est plus élevé chez les patients de plus de 60 ans comparé aux patients jeunes (133).

- **Sexe**

Pour les patients de moins de 55 ans, le sexe masculin est associé à un pronostic plus défavorable (75). Cependant, cette différence entre les sexes ne s'observe plus pour les tumeurs diagnostiquées après 55 ans (134).

- **Taille de la tumeur**

La taille de la tumeur primitive est étroitement associée au pronostic des CDT. Une tumeur volumineuse est associée à une fréquence élevée de métastases locorégionales et à distance ainsi qu'un taux élevé de récurrence et de mortalité spécifique à dix ans (131), (135,136).

- **Extension extrathyroïdienne**

L'EET macroscopique est observée dans 3% à 5% des CV et dans 8 à 32% des CP (73). Elle est associée à un mauvais pronostic (137) avec une diminution du taux de survie (138). Cependant l'implication pronostique de l'EET minime est moins claire (139). Globalement, l'ETE minime n'est pas associée à une augmentation du taux de récurrence ni à l'altération de la survie (140).

- **Les métastases ganglionnaires**

Les micrométastases ne modifient pas significativement le risque de récurrence, tandis que les métastases ganglionnaires cliniquement détectables dans plus de cinq ganglions lymphatiques dont la taille est supérieure à 3 cm sont associées à un risque important de récurrence (141). Le risque de récurrence en présence de plus de cinq versus moins de cinq ganglions atteints est de 7 % à 21 % et 3 % à 8 %, respectivement (142,143).

Les métastases ganglionnaires du compartiment latéral (les aires II, III et IV) confèrent un pronostic moins favorable que celui du compartiment central (aires VI et VII) (73). Cependant l'impact des métastases ganglionnaires sur la survie est controversé (144), (145). Contrairement au CP, la présence de métastases ganglionnaires au diagnostic initial du CCH est associée à un taux élevé de récurrence (146).

- **Métastase à distance**

La présence de métastases à distance au diagnostic initial confère un pronostic très défavorable, quels que soient le site, le type et les variantes histologiques (147). Le pronostic des patients avec des métastases osseuses est plus défavorable que celui des patients avec des métastases pulmonaires, leur taux de survie à 10 ans est de 25 % et 63% respectivement (97).

- **Encapsulation tumorale**

Une tumeur bien encapsulée confère un pronostic très favorable (148).

- **Multifocalité**

L'atteinte multifocale ou bilatérale est fréquente dans le CP (32% à 45%) (149), moins fréquente dans le microcarcinome (23%) (150) et rare dans le CV (73). L'atteinte multifocale est un facteur pronostique de récurrence locale ou ganglionnaire notamment chez les patients ayant subi une simple lobectomie (149). Cependant, l'impact de la multifocalité sur la survie spécifique à la maladie est controversé (149,151).

- **Le type et les caractéristiques histologiques**

Le pronostic du CP classique et la variante vésiculaire sont excellents (152). Par contre celui des variantes histologiques agressives tels que les carcinomes à cellules hautes, cylindriques, sclérosantes diffuses, en clou de tapissier (*Hobnail*) est moins favorable voire sombre avec des taux élevés de récurrence et de mortalité spécifique à la maladie (153) (82).

Les CV miniinvasifs et le CV angioinvasif encapsulé avec invasion vasculaire limitée (<4 vaisseaux atteints) ont un meilleur pronostic que le CV largement invasif (≥ 4 vaisseaux atteints) (84), (82).

Le pronostic du CCH reste moins favorable du fait de son comportement agressif, notamment la forme largement invasive, comparé aux autres carcinomes différenciés de la thyroïde. En fait, un grand nombre de patients se présentent avec une tumeur volumineuse et le plus souvent à un stade avancé de la maladie, notamment la forme largement invasive avec extension au tissu thyroïdien et extra thyroïdien, fréquence élevée de métastases ganglionnaires loco régionale et à distance au moment du diagnostic, un taux élevé de

récidive loco régionale et de mortalité spécifique à la maladie (98,154–156). Comparé au CV, le CCH est moins avide à l'iode radioactif (¹³¹I) (89). Cependant, le traitement à l'iode radioactif est associé à une meilleure survie des patients atteints d'un CCH (157).

- **Qualité de l'excision tumorale**

L'exérèse incomplète augmente le risque de récidive et de métastases à distance (71).

- **Caractéristiques moléculaires**

La mutation BRAF-V600E est corrélée aux caractéristiques clinicopathologiques de mauvais pronostic notamment l'âge avancé, la fréquence élevée de l'extension extra thyroïdienne, de métastases ganglionnaires et de récidive tumorale (158,159). L'expression de BRAF-V600E entraîne la perte de la fonction différenciée de la thyroïde, notamment l'altération de l'expression du symporteur Na-I et du récepteur TSH, ce qui prédirait une réponse thérapeutique altérée à l'iode radioactif (160,161).

La mutation du promoteur TERT seul est associée à un risque élevé de récidives, de métastases à distance et de mortalité pour le CP (162) et le CV (163). La coexistence des mutations du gène BRAF-V600E et du promoteur TERT est fortement associée à un pronostic plus défavorable à travers leur effet synergique, avec des taux élevés de récidives et de mortalité spécifique (158,164). De même, la présence concomitante de mutations du gène RAS et du promoteur TERT confère aux carcinomes un caractère plus agressif (165,166).

2.7 Prise en charge thérapeutique des carcinomes différenciés de la thyroïde

Les stratégies thérapeutiques dépendent des caractéristiques échographiques, cytologiques, et éventuellement moléculaires, initiales du nodule thyroïdien tumoral. Du fait de la faible vitesse de progression du cancer différencié de la thyroïde et du faible taux de mortalité spécifique, il est difficile de mener des études prospectives randomisées et contrôlées permettant d'établir une stratégie thérapeutique avec un niveau de preuve élevé et indiscutable. Plusieurs sociétés savantes proposent des guidelines et recommandations notamment l'ATA 2015, l'ETA, l'EANM et la SNMMI, et bien d'autres, dont le niveau de preuve de leurs recommandations n'est pas toujours de qualité élevée à l'origine de discordes concernant notamment les objectifs et les indications de l'IRAtérapie (12,31).

2.7.1. Traitement chirurgical des carcinomes différenciés de la thyroïde

Chirurgie de la thyroïde

Le traitement chirurgical est l'une des armes thérapeutiques sûre et efficace qui permet la guérison du cancer de la thyroïde, avec un faible taux de complication lorsqu'elle est pratiquée par un chirurgien expérimenté (167). La qualité et l'étendue du traitement chirurgical initial sont capitales, car ils conditionnent la suite de la prise en charge du patient. Actuellement le traitement chirurgical n'est pas systématique, son indication dépend plus du stade tumoral (TNM), du risque de récurrence et de persistance de la maladie et de la préférence du patient lui-même. Les objectifs du traitement chirurgical sont (11).

- 1- Extirper la tumeur primitive et les éventuelles adénopathies cervicales métastatiques cliniquement apparentes.
- 3- Permettre une stadification précise de la maladie, en incluant les données chirurgicales et anatomopathologiques.
- 4- Faciliter le traitement postopératoire avec de l'iode radioactif.
- 5- Permettre une surveillance biologique à long terme, notamment le dosage de la thyroglobuline et les anticorps anti thyroglobuline, et la détection précoce des récurrences de la maladie.
- 6- Réduire le risque de récurrence de la maladie et de la propagation métastatique.

Traditionnellement, le traitement chirurgical du carcinome différencié de la thyroïde est la thyroïdectomie totale. L'étendue de la thyroïdectomie dépend de plusieurs facteurs, notamment les données cliniques, échographiques et cytologiques de la maladie et le risque pré opératoire du patient. De nos jours, la découverte fortuite de microcarcinome sur une pièce de thyroïdectomie totale, réalisée pour une autre cause, est de plus en plus fréquente. Cependant, compte tenu de l'excellent pronostic à long terme du microcarcinome papillaire, et les complications éventuelles qui sont relativement fréquentes de la thyroïdectomie totale, les directives de l'ATA recommandent une simple lobectomie pour le microcarcinome papillaire intra thyroïdienne, limité à un seul lobe, sans métastase ganglionnaire ou à distance (11). Cependant, dans certains cas il est difficile de statuer, même avec l'examen extemporané, sur la taille exacte du nodule (disparité de taille pour un nodule donné mesurer par l'échographie et sa taille réelle), sur l'existence d'une extension extra thyroïdienne ainsi que la possibilité d'une tumeur multifocale microscopique.

Concernant les carcinomes de plus de 1 cm, il est recommandé également une simple lobectomie pour les carcinomes de 1-4 cm. Cette attitude semble être une alternative acceptable à la thyroïdectomie totale vu que l'étendue de la chirurgie (thyroïdectomie totale

versus simple lobectomie) n'a pas d'influence sur la survie (168). Mais lorsque la tumeur est supérieure à 4 cm ou qu'elle présente des signes d'agressivité ou à haut risque de récurrence (l'extension extra thyroïdienne, métastases à distance, carcinome multifocale et bilatérale, carcinome thyroïdien radio-induit et antécédent familiaux de cancer thyroïdien, et les tumeurs exprimant des mutations génétiques somatiques tel que BRAF, TERT) la thyroïdectomie totale est préférée (11).

Dans le cas de CV et du CCH, les critères de malignité sont histologiques (invasions capsulaires et embolie vasculaire), donc nécessitent de chirurgie avec étude anatomopathologique. Le pronostic des patients avec un CV mini invasif est bon, la lobectomie thyroïdienne initiale est un geste suffisant. Par contre, le CV largement invasif est corrélé à un faible taux de survie, l'attitude chirurgicale appropriée est donc la totalisation chirurgicale, en cas de lobectomie initiale, ou bien thyroïdectomie totale d'emblée en présence d'autres facteurs de mauvais pronostic (tumeur supérieur à 4 cm, extension extra thyroïdienne à l'échographie ou en peropératoire, notion d'irradiation ...) (82).

Geste sur les aires ganglionnaires

Du fait de la fréquence élevée des métastases ganglionnaires microscopiques jusqu'à 66% (169), il a été suggéré de réaliser un curage prophylactique lors du geste de thyroïdectomie. Cependant, le rôle et l'impact du curage prophylactique restent à ce jour controversés. De plus une telle chirurgie sur les ganglions expose le patient aux complications et à une morbidité significative (170). Le curage prophylactique du compartiment central est suggéré pour certains patients à haut risque (pT3 et pT4) (11).

Le curage dit thérapeutique est indiqué chez les patients qui présentent une atteinte ganglionnaire métastatique ou suspecte de malignité détectée soit en pré opératoire à l'examen clinique ou à l'échographie cervicale, ou bien en per opératoire. La découverte d'une adénopathie métastatique ipsilatéral du compartiment centrale justifie la dissection de l'ensemble des ganglions du secteur VI +/- le secteur VII. Par contre, l'atteinte métastatique d'un ganglion du compartiment latéral nécessite la dissection non seulement du compartiment latéral concerné, mais aussi le compartiment central (73).

Cependant, il n'existe à ce jour aucune étude prospective et randomisée permettant de consolider ces recommandations concernant le type de chirurgie sur la glande thyroïde, ni l'indication et l'étendue du curage ganglionnaire à réaliser.

2.7.2. Stadification de la tumeur et stratification du risque

Plusieurs systèmes de stratification ont été proposés pour estimer le risque de mortalité ; le système AGES (Âge, Grade histologique, Extension de la maladie et la taille de la tumeur), AMES (l'Âge, métastase, l'étendue de l'invasion et la taille de la tumeur) et le système MACIS (Métastase, l'âge, chirurgie, invasion extra thyroïdienne et la taille de la tumeur) (171). Cependant, le système de classification des tumeurs le plus utilisé et largement validé est le système AJCC/UICC/TNM (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control's / Tumor, Node, Metastasis) (172) (**Annexes D et E**).

Bien que la classification AJCC/TNM est simple et facile à mettre en œuvre en pratique clinique, elle ne tient pas compte de plusieurs variables pronostiques, notamment le type, le grade histologique, le statut génétique et moléculaire de la tumeur et la réponse au traitement initial. Cette classification a été développée pour prédire essentiellement le risque de mortalité spécifique à la maladie. De l'autre côté, le pronostic à long terme de la majeure partie des patients présentant un CDT est bon, voire excellent, avec un taux de mortalité très faible, ce qui fait que le paramètre épidémiologique le plus important pour le CDT est le risque de récurrence de la maladie (33). Cependant, ce paramètre pronostique ne peut être correctement estimé par le système TNM. L'ATA propose dans son guideline de 2015 un système de stratification du risque initial de récurrence en incluant plusieurs données cliniques, histopathologiques et moléculaires, ce système permet ainsi de définir 3 catégories de risque (**Tableau 2.2**). De plus, dans ce système le risque estimé n'est plus une entité fixe et définitive, mais plutôt dynamique, il dépend de la réponse au traitement initial et de l'évolution clinique et biologique du patient (11).

Tableau 2.2 : Stratification du risque de récurrence ou de persistance de la maladie des patients présentant un CDT (adapté de la référence (11)).

Catégories	Type et caractéristiques histologiques
<p>Faible risque de récurrence ≤ 5%.</p>	<p>Carcinome papillaire avec toutes ces caractéristiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie complète, pas d'invasion locorégionale ni métastase locale - No clinique ou N1 pathologique (moins de 5 ganglions avec micro métastases < 2 mm) - Absence d'invasion vasculaire ni d'histologie agressive - Mutation BRAF-V600E uniquement si la taille < 1 cm. - Absence de fixation de l'¹³¹I en dehors de la loge thyroïdienne si l'IRAThérapie est faite. <p>Carcinome vésiculaire avec toutes ces caractéristiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CV bien différencié avec invasion capsulaire +/- invasion vasculaire minime (< 4 emboles).
<p>Risque intermédiaire 6% à 20%</p>	<p>Carcinome papillaire avec toutes ces caractéristiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extension extra thyroïdienne microscopique. - Tumeur symptomatique. - Tumeur < 4 cm intra thyroïdienne avec mutation BRAF. - Histologie agressive (CP à cellules hautes, cylindriques, en clou de tapissier, trabéculaire solide, sclérosant ...), ou invasion vasculaire. - cN1 ou pN1 > 5 ganglions dont la taille < 3 cm - Foyer de fixation métastatique cervical au balayage à l'¹³¹I. <p>Carcinome vésiculaire avec au moins une de ces caractéristiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - N1 clinique ou pN1 : au moins un ganglion métastatique > 3 cm. - Foyer de fixation métastatique cervical au balayage à l'¹³¹I.
<p>Haut risque > 20%</p>	<p>Carcinome papillaire avec toutes ces caractéristiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extension extra thyroïdienne macroscopique - N1 pathologique avec au moins un ganglion mesurant > 3 cm - Extension extra ganglionnaire - Co-existence des deux mutations BRAF et TERT - Tg post opératoire élevée suggérant des métastases à distance. - Résection incomplète de la tumeur ou métastases à distance. <p>Carcinome vésiculaire avec au moins une de ces caractéristiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Invasion vasculaire extensive (> 4 emboles). - Tg post opératoire élevée suggérant des métastases à distance. - Résection incomplète de la tumeur ou métastases à distance.

2.8. Prise en charge isotopique à l'Iode 131 (IRAthérapie) des CDT.

L'IRAthérapie est l'un des piliers de la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde. Ce traitement isotopique a été introduit comme arme thérapeutique du cancer de la thyroïde depuis 1946 par Siedlin et al (173), du fait de l'habilité des cellules thyroïdiennes, normales et tumorales, à concentrer l'iode 131 radioactif via les transporteurs transmembranaires NIS (Sodium Iodine Symporter) sous la stimulation de la TSH (174). Le tissu thyroïdien sain est 10 fois plus avide à l'iode 131 que le tissu tumoral, car ce dernier présente une faible expression des transporteurs NIS (175) et des récepteurs de TSH (R-TSH) (176). De plus, l'avidité à l'iode radioactif est également variable selon le type histologique du CDT, le CP classique est plus avide à l'iode que le CV ou les CP à cellules hautes, cylindriques ou en clou de tapissier (71).

2.8.1. L'origine et caractéristique physique de l'iode 131.

L'iode 131 est l'un des isotopes radioactifs de l'iode et le seul à avoir une AMM pour le traitement du cancer différencié de la thyroïde. C'est un isotope artificiel qui résulte de la fission de l'uranium ou plutonium dans un réacteur nucléaire. La désintégration de l'iode 131 entraîne des émissions mixtes et complexes, avec 6 émissions β^- et 19 émissions γ et se transforme en xénon stable (^{131}Xe) (**figure 2.7**), la période physique de l'iode 131 est de 8,02 jours, voire diagramme ci-dessous. Le rayon de parcours du rayonnement β^- max de 606 Kev (R90) dans les tissus est de 0,8 mm, ce rayon correspond à 2 - 4 vésicules thyroïdiennes.

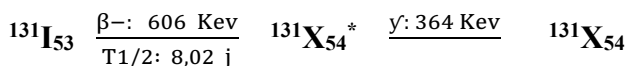
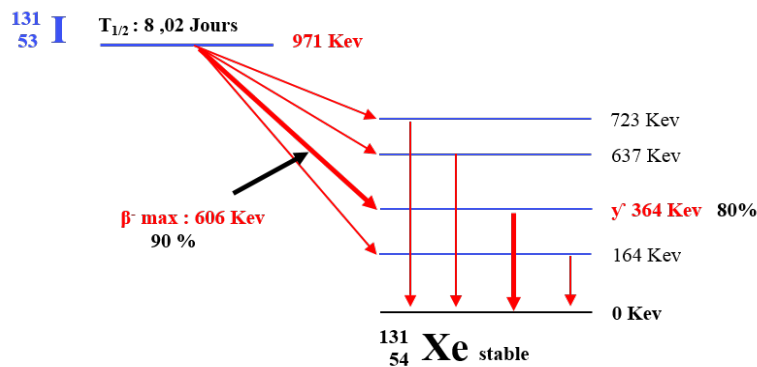


Figure 2.7 : Schéma de désintégration et des émissions radioactives de l' ^{131}I (adapté de la référence (177)).

* : état excité transitionnel, l'excès d'énergie est éliminé sous forme d'émission gamma de 364 Kev, le xénon devient alors un élément chimique stable.

L'effet thérapeutique de l'¹³¹I est dû à 'l'irradiation des cellules cancéreuses par les rayonnements β^- d'énergie max de 606 Kev qui représente 90% de de l'ensemble des émissions β^- , alors que le rayonnement γ de 364 Kev est adapté pour l'imagerie (balayage post thérapeutique).

2.8.2. Mécanisme d'action au niveau moléculaire de l'iode 131

L'iode 131 est absorbé et capté par les cellules folliculaires de la thyroïde, il suit la même voie métabolique que l'iode stable jusqu'à l'organification de la thyroglobuline avec les atomes d'iode 131 radioactif et son stockage au niveau de la colloïde.

La désintégration des atomes d'iode 131 radioactif liés aux molécules de thyroglobulines entraîne l'émission des particules β^- très énergétiques (604 Kev), ces particules ont un parcours extrêmement court inférieur à 2 μm , l'ensemble de leur énergie est transféré au milieu c'est-à-dire aux cellules folliculaires. Cette énergie transférée entraîne l'excitation et l'ionisation des atomes du milieu, soit par action directe du rayonnement soit indirectement par l'intermédiaire des radicaux libres qui résultent de la radiolyse de l'eau du milieu cellulaire. Les radicaux libres sont de puissants oxydants et sont à l'origine des différentes lésions moléculaires notamment de l'ADN, cellulaires et tissulaires qui aboutissent à la mort cellulaire et à la destruction tissulaire, dans notre cas les reliquats thyroïdiens et les lésions métastatiques. Au niveau de l'ADN les radicaux libres peuvent entraîner des ruptures des chaînes d'ADN (rupture simple ou rupture des deux chaînes) selon l'énergie déposée, des lésions des bases puriques, des molécules de sucres et d'acide phosphorique, ces radicaux agissent aussi sur les protéines cellulaires (**schéma en annexe F**). Lorsque la cellule est en cycle mitotique au moment de l'irradiation, cette dernière peut entraîner des aberrations chromosomiques à type de délétion terminale, d'échange intra chromosomique ou inter chromosomiques. Lorsque la réparation de ces différentes lésions est fidèle et complète, la cellule survit, mais si les mécanismes de réparations sont dépassés ou bien la réparation n'est pas possible la cellule meurt. La mort cellulaire dépend donc de la dose d'énergie déposée par le rayonnement ionisant, en d'autre terme la dose absorbée et le débit de dose, et des capacités de la cellule à réparer les différents dommages moléculaires et à reconstituer fidèlement la structure originale notamment celle de l'ADN qui est important à la survie de la cellule (178).

2.8.3. Les objectifs de l'IRAthérapie après thyroïdectomie totale

Le rôle de l'IRAthérapie dans la prise en charge postopératoire des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde est un sujet très controversé. Les deux principaux sujets de controverse sont la sélection des patients qui bénéficieraient le plus de l'IRAthérapie (179,180) et quelle devrait être d'activité de l'I131 à administrer (180).

Afin de mieux cibler les objectifs de l'IRAthérapie, les quatre sociétés scientifiques, l'ETA, l'ATA, l'EANM et la SNMMI, se sont concertées et avaient proposé une nomenclature concernant l'utilisation de l'iode 131 dans la prise en charge des CDT. L'IRAthérapie comme terme large englobe trois objectifs principaux associés à une activité administrée d'I131 : 1- ablation résiduelle, 2- traitement adjuvant ou 3- traitement d'une maladie récidivante ou métastatique connue (181).

Ablation du reliquat

C'est l'utilisation de I131 pour détruire le tissu thyroïdien résiduel et fonctionnel après une thyroïdectomie. Les objectifs de l'ablation des reliquats sont (181,182):

- Augmenter la sensibilité et la spécificité du dosage de la thyroglobuline sérique pour la détection des récidives et métastases lors du suivi.
- Augmenter la sensibilité du balayage diagnostique corps entier à l'iode 131, au cours du suivi, pour la détection de la maladie locorégionale et/ou des métastases à distance.
- Potentialiser l'effet thérapeutique de toute éventuelle cure d'IRAthérapie ultérieure, car le tissu thyroïdien normal est nettement plus avide à l'iode 131 que le tissu thyroïdien tumoral.
- Compléter le bilan lésionnel post-thérapeutique à la recherche de métastases qui n'ont pas été identifiées lors de l'exploration préthérapeutique ou lorsque celle-ci n'a pas été réalisée.

Traitement adjuvant

C'est l'utilisation de I131 pour détruire un reliquat thyroïdien ou un foyer tumoral microscopique suspect de malignité, mais non prouvée dans le but de réduire potentiellement les récidives et/ou la mortalité par cancer de la thyroïde (181,182).

Traitement d'une maladie récidivante ou métastatique connue

C'est l'utilisation de I131 pour détruire les métastases locorégionales et/ou à distance connues afin d'améliorer la survie globale. L'objectif peut être aussi palliatif lorsque la maladie est au stade avancé. Le traitement des métastases locorégionales ou à distance avec l'I131 I peut être effectué soit après la première cure de totalisation du reliquat ou bien au même temps que celle-ci (181,182).

2.8.3. Les indications de l'IRAthérapie en post opératoire

La stratégie de prise en charge isotopique des CDT repose sur la stratification du risque initial qui dépend de l'âge, du type et de la qualité de la chirurgie, des données anatomopathologiques, éventuellement des tests moléculaires, et des résultats de l'évaluation post opératoire, notamment biologique (taux de Tg basale et des anticorps anti Tg), anatomique (l'échographie cervicale, et selon les cas la TDM, l'IRM). Mais également de la scintigraphie diagnostique avec une acquisition SPECT/CT à l'¹³¹I qui peut fournir d'importantes informations additionnelles qui pourraient influencer la prise en charge du patient (182). Il est aussi important d'associer le malade à toutes les discussions et décisions concernant surtout l'IRAthérapie (183).

CDT à haut risque de récurrence

Concernant cette catégorie de risque, l'ensemble des guidelines (ATA, ETA, SNMMI, EANM) s'accorde sur le bénéfice de l'¹³¹I à visée thérapeutique et recommande son utilisation chez les patients présentant une maladie persistante, récurrente ou métastatique [10], [29],[35], [36].

CDT à risque intermédiaire de récurrence

Cette catégorie est constituée d'un groupe hétérogène de patients. Les guidelines de l'ETA et l'ATA considèrent l'approche du risque personnalisé et recommandent l'IRAthérapie pour certains patients, notamment l'âge avancé, présence de variantes histologiques agressives, un grand volume de métastases ganglionnaires et extension extra ganglionnaire (184).

Alors que les guidelines de la SNMMI/EANM, recommandent l'IRAthérapie comme traitement adjuvant pour l'ensemble des patients à risque intermédiaire (182). Cette indication indéniable est confortée par les résultats des études qui ont mis en évidence un bénéfice significatif de l'IRAthérapie sur l'amélioration de la survie chez les patients à risque intermédiaire (186,187). Il est également recommandé de compléter la scintigraphie corps entier post thérapeutique à l'¹³¹I par l'imagerie hybride SPECT/CT (scintigraphie en mode tomographique couplée au scanner), technique sensible et spécifique, centrées sur des zones de fixation de nature indéterminée à l'imagerie planaire afin de préciser leurs natures (tissu normal, fixation physiologique ou structure tumorale) et leurs localisations anatomiques (182).

CDT à très faible risque de récurrence

L'ensemble des sociétés scientifiques ne recommande pas l'IRAthérapie à visée ablative chez les patients présentant un CDT intra thyroïdien < 1 cm uni ou multifocal (pT1a (m)), sans

évidence de maladie persistante locorégionale ou à distance, notamment une invasion extra thyroïdienne macroscopique, des métastases ganglionnaires étendues (plus de 5 ganglions de taille supérieure à 2 mm), une maladie métastatique à distance et une éventuelle histologie de haut grade (11,182,184).

Dans les guidelines de l'ETA et ATA, l'IRA n'est pas recommandée en routine. Ces sociétés scientifiques recommandent plutôt l'approche sélective des patients pour l'IRAthérapie selon les résultats de l'échographie cervicale et le taux de la Tg. L'IRAthérapie est recommandée en cas de Tg freinée > 2 ng/ml ou Tg stimulée > 5-10 ng/ml avec une cytoponction ganglionnaire positive (184). Récemment, un essai randomisé et contrôlé, qui a évalué la survie sans événements (biologique, structurel ou fonctionnel) chez les deux groupes de patients à faible risque de récurrence ayant subi une thyroïdectomie pour le premier groupe et thyroïdectomie plus IRAthérapie ablative pour le second groupe, les auteurs ont trouvé que le suivi post opératoire sans IRAthérapie n'était pas inférieur à la stratégie incluant chirurgie plus IRAthérapie après 3 ans de suivi (188).

Le bénéfice de l'IRAthérapie en post chirurgie chez les patients avec autres catégories de faible risque de récurrence (pT1b, pT2 No, Nx) reste controversé. Dans la revue systématique et méta analyse de Verburg et al (2020), les auteurs ont trouvé des résultats conflictuels (189).

Récemment, l'ATA, l'EANM, le SNMMI et l'ETA ont publié une déclaration conjointe reconnaissant l'absence de preuves de haute qualité pour ou contre l'IRAthérapie postopératoire chez les patients à faible risque (12). De plus, le seuil absolu de la Tg permettant de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier de l'IRAthérapie est difficile à établir (182). En effet, le taux de Tg doit être interprété en tenant compte du type de la chirurgie, du niveau de la TSH et du volume du reliquat thyroïdien. De plus, une Tg indétectable < 1 ng/ml ne peut pas éliminer de façon formelle l'existence de micro métastases locorégionales ou à distance (190), notamment chez les patients qui n'ont pas bénéficié de curage ganglionnaire, par crainte de complications chirurgicales (191), utiles à la stadification histologique initiale, cette attitude pourrait retarder le diagnostic des métastases locorégionales ou à distance (192). Par conséquent, le taux de la Tg post opératoire servirait plutôt à déterminer l'activité à administrer (182).

De plus, dans les pays dont la population présente une carence iodée, notamment en Algérie, un grand nombre de cas de CDT sont découverts de façon fortuite après la chirurgie d'un goitre, et la fréquence de micro métastases ganglionnaires est élevée dans ces cas d'incidentalomes y compris dans les cas de petites tumeurs pT1a classées à faible risque de

récidive. L'IRAthérapie avec balayage post thérapeutique pourrait les mettre en évidence (115).

L'autre aspect non négligeable de l'IRAthérapie est l'impact psychologique sur les patients en termes d'assurance quant à l'éradication complète de leur maladie avec la perspective de conserver une bonne qualité de vie à long terme (193). Les patients à faible risque de récurrence traités par thyroïdectomie totale plus l'IRAthérapie peuvent être rassurés d'une réponse complète au traitement. Ces patients nécessiteraient donc un suivi allégé avec moins d'exploration morphologique et biologique et à des intervalles de temps plus long (194).

2.8.4. L'activité de l'iode 131 à administrer

La décision d'une IRAthérapie et l'activité de l'¹³¹Iode prescrite dépendent donc de l'objectif du traitement tel que déterminé par le risque estimé de la maladie en plus des pratiques spécifiques à chaque centre et la préférence du patient. Le **Tableau 2.3** résume les différentes recommandations concernant l'activité de l'¹³¹I en fonction du risque de récurrence de la maladie.

Tableau 2.3: Les activités d'iode 131 recommandées en fonction du risque de récurrence (adapté des références (184,195,196)).

Guidelines	Faible Risque	Risque Intermédiaire	Haut Risque
SNMMI/EANM 2022	1,1 – 1,85 GBq	1,85 – 3,7 GBq	- Petit volume de métastases locorégionales : 3,7 – 5,6 GBq - Large volume de méta locorégional ou petit volume de méta à distance : 5,6 – 7,4 GBq - large volume de méta à distance : > 7,4 GBq
PETA 2022	Maximum 1,1 GBq	1,1 – 3,7 GBq	≥ 3,5 GBq
Français 2017	1,1 GBq	3,7 GBq	Maladie métastatique : 3,7 – 7,4 GBq

2.8.5. Préparation des patients avant l'administration de l'iode 131

Les modalités de préparation des patients avant l'administration de l'iode 131 sont résumées dans l'annexe G.

Bilan biologique

Le dosage de la Tg non stimulée ou sous stimulation par la TSH après une thyroïdectomie totale est important, il permet d'estimer le reliquat thyroïdien. Cependant, la valeur prédictive de la Tg post opératoire dépend de plusieurs facteurs, notamment le niveau de stimulation par la TSH, le volume du reliquat thyroïdien, le délai entre la chirurgie et le dosage, mais aussi de la sensibilité fonctionnelle de la trousse de Tg utilisée, le seuil de la Tg utilisée pour l'analyse et l'interprétation. La VPN de la Tg, quant à la récurrence de la maladie entre 6 et 12 mois, est de 98,4% pour les patients à faible risque, de 94,1% pour les patients à risque intermédiaire et d'uniquement 50% pour les patients à haut risque, lorsque l'échographie cervicale est associée au dosage de la Tg et qu'elle est négative, la VPN de la Tg chez les patients à risque intermédiaire et ceux à haut risque passe à 97,2% et 100% respectivement (197).

Bilan morphologique

L'échographie cervicale combinée au dosage de la Tg est une stratégie très utile pour la prise en charge des CDT, car la Tg non stimulée reste indétectable chez environ 13% des patients qui présentent des métastases ganglionnaires (190). L'échographie permet d'évaluer le volume du reliquat thyroïdien et de statuer sur sa nature bénigne ou suspecte, et d'analyser les chaînes ganglionnaires cervicales, notamment le compartiment central (niveau VI) qui ne peut pas être exploré lorsque la thyroïde est en place, elle est également utile pour sélectionner les ganglions suspects pour la cytoponction.

Imagerie métabolique et fonctionnelle

La scintigraphie ou balayage diagnostique à l'¹³¹I est une exploration fonctionnelle et métabolique. Elle est réalisée à l'aide d'une gamma caméra en mode balayage ou en mode tomographique. C'est un examen très sensible pour la détection des reliquats thyroïdiens bénins ou tumoraux et les localisations métastatiques locorégionales et à distance d'un carcinome thyroïdien. L'acquisition SPECT/CT permet une meilleure caractérisation des foyers fixant l'iode en précisant leurs sièges anatomiques (**Figure 2.8**).

Les données de la littérature concernant l'éventuel effet de sidération des cellules tumorales par de faibles activités d'iode 131 sont conflictuelles. La réalisation de cet examen avec de très faibles activités de 37 à 74 MBq et à distance du traitement ablatif permet d'éviter la sidération des cellules tumorales (182).

Les résultats du balayage diagnostique peuvent altérer la stratégie thérapeutique, l'imagerie diagnostique fonctionnelle à l'¹³¹I offre des informations qui pourraient modifier la classification TNM (198) et altérer la prise en charge initiale notamment l'orientation pour une cure chirurgicale additionnelle ou modification de l'activité de l'iode thérapeutique programmé initialement. De plus, une ablation à l'iode 131 peut être évitée si le balayage ne trouve aucune fixation pathologique au niveau cervical ou à distance avec un taux de Tg indétectable et des anticorps anti Tg négatifs. (199).

Préparation du patient

La scintigraphie diagnostique nécessite une préparation préalable détaillée en infra.

Une très faible activité d'iode 131 de l'ordre de 37 à 74 MGq est administrée et l'examen en mode balayage corps entier avec ou sans acquisition SPECT/CT est réalisé le deuxième ou le troisième jour.

Paramètres d'acquisition :

Collimateurs haute énergie, une matrice de 1024x512, pic d'énergie centré sur 360 Kev avec une fenêtre de 20%, une vitesse du balayage de 6 cm/mn.

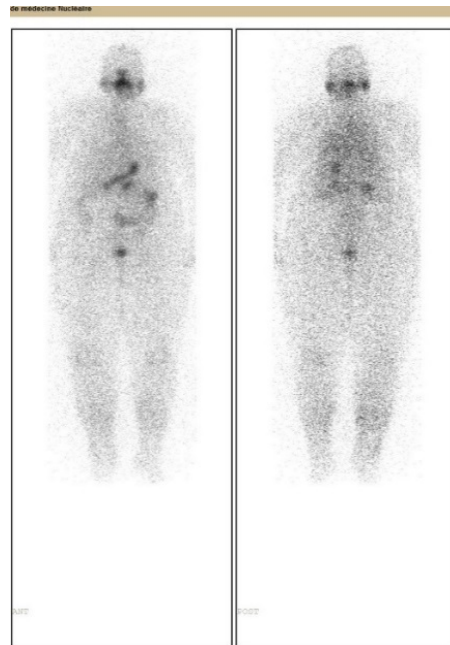


Figure 2.8 : Balayage diagnostique chez une patiente opérée pour un carcinome différencié de la thyroïde (Source : service de médecine nucléaire de l'HMRUC).

Des conditions optimales pour le succès de cet examen sont les suivantes :

Un régime pauvre en iode

La restriction des aliments riches en d'iode stable (¹²⁷I) avec limitation de la consommation d'iode à 50 g/j et est importante, ce régime permet de minimiser l'interférence avec l'iode

¹³¹I radioactif. En préparation à l'IRAthérapie, l'état de carence en iode induit par le régime est considéré comme adéquat lorsque l'iode urinaire est de 100 g/L et optimal lorsque l'iode urinaire est de 50 g/L (200). Une durée de 2 semaines de régime suffit pour atteindre ce niveau optimal d'iode urinaire (201). Une liste non exhaustive de substances et médicament riche en iode stable est présentée en **annexe H**.

Sevrage du Lévothyrox versus préparation par la Thyrotropine alpha (*human recombinant* TSH).

Un niveau de stimulation de la TSH suffisamment élevé (> 30 mUI/l) est nécessaire pour optimiser l'expression et la fonction du symporteur Na-I dans le tissu thyroïdien normal (reliquat thyroïdien) et les cellules tumorales (reliquat tumoral et les foyers métastatiques), ce qui assurera une meilleure efficacité thérapeutique de l'¹³¹I. Cette stimulation peut être obtenue par 2 méthodes : la stimulation endogène de la TSH par sevrage des hormones thyroïdiennes et la stimulation exogène par la TSH humaine recombinante (Thyrotropine alfa ou rh-TSH).

La stimulation endogène de la TSH : en distingue deux protocoles :

- Interrompre la Lévothyroxine pendant quatre semaines avant l'administration d'une activité d'¹³¹I à viser diagnostique ou thérapeutique. Ce protocole de sevrage entraîne un état d'hypothyroïdie profonde et donc des effets secondaires intenses et prolongés (202).
- Interrompre la Lévothyroxine pendant 4 semaines et substitution de celle-ci par la Liothyronine avec une dose de 25 µg 1 ou 2 fois par jour durant les 2 premières semaines. Ce régime est bien toléré et présente l'avantage de minimiser les symptômes d'hypothyroïdie (203).

La stimulation exogène par la rh-TSH :

Le patient continue de prendre la Lévothyroxine, le niveau de la TSH est augmenté par l'injection d'une TSH humaine recombinante. Le protocole consiste à administrer 0,9 mg de rh-TSH par voie intra musculaire sur deux jours successifs à 24 heures d'intervalle, puis administrer l'¹³¹I 24 heures après la deuxième dose de rh-TSH (204).

L'adoption de l'une ou l'autre méthode dépend de l'objectif de l'IRAthérapie. Pour l'ablation de reliquat thyroïdien normal, dont les cellules présentent une expression constitutive élevée du symporteur NIS, la stimulation par la rh-TSH est équivalente à la stimulation endogène par sevrage de la Lévothyroxine (205). Par contre, la méthode de sevrage est meilleure pour le traitement des métastases locorégionales et à distance (14), car l'expression des récepteurs NIS est faible dans les cellules cancéreuses, par conséquent, une

stimulation plus forte et prolongée de la TSH est nécessaire pour une bonne absorption et rétention de l' ^{131}I par la tumeur et donc une efficacité optimale (205).

Pour les patientes en âge de procréer (12–50 ans), un test de grossesse négatif est requis avant l'administration d' ^{131}I ou avant la première injection de rh-TSH. La lyse des cellules du reliquat ou des tissus tumoraux entraîne une réaction inflammatoire. L'injection de corticoïdes à une dose de 1 mg/kg de Solumedrol une heure avant l'administration de l'iode 131 permet de réduire l'intensité de ces phénomènes inflammatoires notamment les douleurs.

2.8.6. L'administration de l'activité thérapeutique

L'iode 131 est sous forme d'iodure de sodium [^{131}I] NaI. Il est conditionné sous forme d'une gélule dont l'enveloppe est formée de gélatine et administrer par voie orale.

L'administration de l'iode radioactif se fait dans une chambre plombée au sein d'un service de médecine nucléaire après avoir expliqué au patient l'ensemble des règles de radioprotection à respecter durant son hospitalisation (un jour pour l'activité de 30 mCi vs 3 à 5 jours pour l'activité ≥ 100 mCi d' ^{131}I), et après sa libération (**Annexe G**).

L'iode radioactif est livré sous forme de gélules dans une enceinte plombée.

Le balayage à l'iode 131

Le balayage ou scintigraphie corps entier post thérapeutique à l'iode est réalisé entre le 3^{ème} et le 6^{ème} jour post administration de l'iode 131 à l'aide d'une gamma caméra, celle-ci peut être couplée à un scanner pour une meilleure définition anatomique des foyers de fixation du radiotracer (SPECT/CT). Après la réalisation de cet examen, le patient est libéré avec des consignes strictes de radioprotection afin de limiter l'irradiation de ses propres organes, de son entourage et de l'environnement.

Le débit de dose LIMITE pour libérer le patient après l'administration d'une activité d' ^{131}I :

La libération du patient est basée sur le débit de dose mesuré à 1 m de la surface du patient. Pour l' ^{131}I , le débit de dose acceptable pour libérer un patient est de 0,07 mSv/h (Millisievert par heure) équivalent de 7 mrem/h (millirem par heure). Même si les lectures de dose de surface dépassent légèrement celles énumérées dans le Guide réglementaire, cela n'entraînera pas une surexposition d'autre personne à une dose absorbée de rayonnement supérieure à 5 mSv équivalent de 0,5 rem (206).

2.8.7 Traitement hormonal : Lévothyroxine.

Après une thyroïdectomie totale, les patients doivent recevoir un traitement hormonal à base de la Lévothyroxine (T4) dans le but de remédier à l'hypothyroïdie et supprimer la stimulation par la TSH. Le niveau de la TSH à viser par le traitement hormonal (Lévothyroxine) dépend du risque de récurrence initial des patients (**Tableau 2.4**) (11).

Tableau 2.4 : le niveau de TSH en fonction du risque initial de récurrence adapté de (11).

Catégorie du risque	Le niveau de TSH à viser
Faible risque	0,5 – 2 mU/l
Risque intermédiaire	0,1 – 0,5 mU/l
Haut risque	< 0,1 mU/l

2.9. Surveillance post thérapeutique.

L'évaluation de la réponse au traitement initial est une étape capitale de la prise en charge des patients avec un CDT, car de cette évaluation découle le type et la fréquence du suivi.

Les différents systèmes de stadification du CDT n'offrent qu'une estimation ponctuelle du risque de récurrence ou de mortalité au moment du diagnostic et juste après le traitement initial. Cette estimation initiale peut ne pas refléter le risque évolutif réel du patient, car les données obtenues lors du suivi peuvent modifier ou altérer ce risque initial (207). D'où l'intérêt de réévaluer le risque de récurrence/mortalité lors du suivi, car il est intimement lié à la qualité de la réponse thérapeutique au long terme. Ce risque dépend également du comportement biologique et structural individuel pour chaque patient, il n'est donc pas une entité fixe, mais plutôt dynamique, il varie en fonction de la réponse thérapeutique au long terme (208). Le suivi et l'évaluation de la réponse thérapeutique des patients repose sur l'examen clinique, l'échographie cervicale, le taux de Tg freiné ou sous stimulation par la TSH et le taux des anticorps anti Tg. Cette évaluation est réalisée entre le sixième et le douzième mois après le traitement initial, soit sous traitement freinateur par la Lévothyroxine ou après un mois de sevrage de celle-ci. On peut également intégrer, en fonction des résultats des examens précédents, l'imagerie morphologique tomographique telle que la tomographie par émission de positons (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'imagerie par émission de positons au Fluorodesoxyglucose (PET-18F-FDG) (11,209).

L'ATA avait proposé dans son guideline de 2015 quatre types de réponse au traitement initial basé sur les données de l'échographie cervicale ou autre examen d'imagerie (TDM,

IRM, Balayage à l'iode radioactif à dose traceuse), les résultats de la thyroglobuline freinée ou stimulée et les anticorps anti thyroglobuline (**Tableau 2.5**) (11).

Tableau 2.5 : Les différents types de réponses aux traitements et le pronostic après réévaluation du risque dynamique adapté de [5,56,58,257,282,283,285,286].

Réponse au traitement	Critères de la réponse après Thyroïdectomie + IRAthérapie	Pronostic après traitement initial
Réponse excellente	l'imagerie négative en absence d'Ac anti Tg et Tg freinée < 0.2 ng/ml ou Tg stimulée < 1 ng/ml	Taux de récurrence de 1% à 4% (moyenne 1,8%) Mortalité spécifique < à 1%.
Réponse biologique incomplète	Pas d'anomalie à l'imagerie et Tg freinée > 1 ng/ml ou Tg stimulée > 10 ng/ml ou Taux d'Ac anti Tg élevé	30% évoluent spontanément vers la réponse complète. 20% guérissent après traitement additionnel. Mortalité spécifique < à 1%.
Réponse structurelle incomplète	Anomalie structurelle ou fonctionnelle suggérant la maladie quel que soit les taux de Tg et des Ac anti Tg.	Les anomalies persistent chez 50% à 85% malgré un traitement additionnel. Mortalité spécifique élevée suite aux métastases chez environ 11% et 50% de patients respectivement.
Réponse indéterminée	Résultats non spécifiques à l'imagerie ou Fixation cervicale minime à l' ¹³¹ I. ou Tg freinée de 0,2 - 1 ng/ml ou Tg stimulée de 1 - 10 ng/ml ou Ac anti Tg stable ou en diminution en absence d'anomalie structurelle ou fonctionnelle.	En absence des Ac anti Tg, 15% à 20% des patients développeront des anomalies structurelles. Stabilisation ou disparition des anomalies biologiques avec le temps chez le reste des patients. Le taux de mortalité faible < 1%.

Réévaluation du risque estimé initialement en fonction de la réponse au traitement.

Notion du Risque dynamique.

L'intégration du risque estimé initialement aux données de la réponse au traitement est importante et permet de réévaluer de façon dynamique le risque réel d'un patient donné. Cette réévaluation du risque de récurrence tient compte de la réponse au traitement et du comportement biologique et structural de la tumeur, et peut être réalisée soit précocement juste après le traitement initial (chirurgie de la thyroïde avec ou sans IRAtérapie), ou bien 2 ans plus tard (208), comme elle peut être réalisée entre 9 et 12 mois post thérapeutique (**Tableau 2.6**) (11).

Tableau 2.6: Réévaluation du risque dynamique après le traitement initial, adapté de (11), (208).

Estimation initiale du risque de récurrence selon l'ATA 2015		Risque de récurrence/persistance de la maladie réévalué après le traitement (chirurgie + IRA)	
Catégorie du risque	Risque de récurrence	Excellente réponse	Réponse incomplète
Faible risque	3%	2%	Risque augmente : 13%
Risque intermédiaire	18%	Risque chute à 2%	Risque augmente à 41%
Haut risque	66%	Risque chute à 14%	Risque augmente à 79%

L'effet le plus évident de la réponse thérapeutique est observé pour la catégorie de risque intermédiaire. Une réponse thérapeutique complète d'un patient initialement à risque intermédiaire fait chuter le risque de 18% à 2%, les objectifs de la surveillance ultérieure de ces patients seront donc ceux de la catégorie faible risque (**Tableau 2.7**). Par contre, une réponse incomplète structurale ou biologique fait doubler le risque qui atteint 41%. Ce dernier cas nécessitera donc l'intensification de la surveillance au long court et du traitement (208).

Hormonothérapie par la Lévothyroxine après l'IRAtérapie et la réévaluation du risque dynamique.

Après l'IRAtérapie, le niveau de la TSH visé par le traitement par la Lévothyroxine dépend non seulement de la reclassification du risque dynamique, mais aussi des effets indésirables potentiels et des risques de la suppression de la TSH (tachycardie, fibrillation, ostéogénie ou

ostéoporose) (11). Chez les patients présentant une excellente réponse la TSH cible recommandée est de de 0,5–2 et 0,1–0,5 mUI/L chez les patients à risque faible à intermédiaire et chez les patients à haut risque respectivement. Les réponses biologiques et/ou structurelles incomplètes chez les patients à faible risque et la réponse biologique incomplète chez les patients à risque intermédiaire nécessitent un niveau de TSH entre 0,1 - 0,5 mUI/L. Alors que chez un patient à risque intermédiaire avec une réponse structurelle incomplète ou un patient à haut risque avec une réponse biologique et/ou structurelle incomplète, le niveau de TSH recommandé est et inférieur à 0,1 mUI/L (182) (**Tableau 2.7**).

Tableau 2.7 : le niveau de TSH recommandé en fonction de la catégorie de risque initial et de la réponse thérapeutique (risque dynamique), adaptée de (11) et (182).

Risque initial	Réponse thérapeutique (risque dynamique)	Le niveau de la TSH recommandé
Faible risque	Excellente réponse ou réponse indéterminée	0,5 – 2 mU/L
	Réponse biologique et/ou structurelle incomplète	0,1 – 0,5 mU/L
Risque intermédiaire	Excellente réponse ou réponse indéterminée	0,5 – 2 mU/L
	Réponse biologique incomplète	0,1 – 0,5 mU/L
	Réponse structurelle incomplète	< 0,1 mU/L
Haut risque	Excellente réponse ou réponse indéterminée	0,1 – 0,5 mU/L
	Réponse biologique et/ou structurelle incomplète	< 0,1 mU/L

CHAPITRE III. MATERIELS ET METHODES

3.1. Type de l'étude

Il s'agit d'un essai prospectif et randomisé mono centré de non-infériorité, comparant l'efficacité du traitement ablatif des reliquats thyroïdiens avec les faibles activités (1,1 GBq) versus les fortes activités (3,7 GBq) d'¹³¹I chez les patients opérés d'un CDT classé à faible risque de récurrence, basée sur le système d'évaluation du risque dynamique de l'ATA (11).

Le critère de jugement principal est un critère composite évalué 9-12 mois post traitement (11,21,22).

- Taux de Tg indétectable (≤ 1 ng/ml) sous stimulation par la TSH endogène.
- Échographie cervicale négative (absence de reliquat thyroïdien, absence de récurrence locale ou d'adénopathie cervicale).

3.2. Population de l'étude

Les patients présentant un carcinome de la thyroïde, ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale, avec ou sans curage ganglionnaire cervical du compartiment central et/ou latéral, dont l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire montre un carcinome bien différencié de la thyroïde classé à faible risque de récurrence, adressés à notre service de médecine nucléaire de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (l'HMRUC) pour un traitement ablatif des reliquats thyroïdiens.

La classification histopathologique utilisée est celle de l'OMS 2017 vu que le recrutement a été clôturé en mai 2022.

3.2.1. Critères d'inclusion

- Âge ≥ 18 ans
- Patients des deux sexes ayant bénéficié de thyroïdectomie totale (avec un volume de reliquat ≤ 1 ml à l'échographie cervicale (215)).
- Carcinome thyroïdien bien différencié à l'étude anatomopathologique selon la classification des tumeurs de l'OMS de 2017 (216) (carcinomes papillaire, vésiculaire et le carcinome oncocytaire (anciennement dénommé à cellule de Hürthle)).
- Stade TNM : selon la dernière version de la classification TNM/UICC/AJCC 8^{ème} édition (217). Tumeurs limitées à la glande thyroïde, quel que soit le statut ganglionnaire et sans évidence clinique de métastase à distance :
 - pT1am (multifocal), pT1b et pT2.
 - N0, N1, Nx.
 - Mo ou Mx.

- **Catégorie du risque de récurrence** : faible risque selon la classification de l'ATA 2015 (11).

3.2.2. Critères de non-inclusion

- Les enfants
- Présence de variantes histologiques agressives : carcinome à cellules hautes, à cellules cylindriques, ou en clou de tapissier (Hobnail), carcinome insulaire, carcinome sclérosant diffus.
- Présence d'anticorps anti-thyroglobuline (AcTg) positif du fait que ce cas nécessite un autre examen pour l'évaluation de l'occurrence du balayage à l'¹³¹I à dose diagnostique.
- Un niveau de stimulation par la TSH endogène < à 30 mUI/ml
- Insuffisance rénale chronique, car dans ce cas les doses doivent être réduites de moitié, ce qui ne correspond pas au protocole de cette étude.
- Découverte de métastases à distance infra clinique au premier balayage post-thérapeutique.
- Patients présentant des métastases à distance inaugurales.
- Femme enceinte (avec un taux de B-HCG positif).
- Patients refusant le traitement par l'¹³¹I.
- Refus du patient de participer à l'étude.

Cet essai a été mené conformément aux normes éthiques prescrites par la Déclaration d'Helsinki et approuvée par le conseil scientifique et le comité d'éthique de notre hôpital, tous les patients ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude de recherche (**attestation du conseil d'éthique en Annexe I**) (**consentement éclairé en Annexe J**).

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec ce travail de recherche.

3.3. Calcul de la taille de l'échantillon (l'échantillonnage)

Selon les deux grands essais prospectifs, randomisés et contrôlés, le taux de réussite du traitement ablatif du reliquat avec une activité de 3,7 GBq (100mCi) d'¹³¹I est de 87% en moyenne [1,2].

On suppose que le taux de réussite de l'ablation sous 1,1 GBq (30 mCi) ne devrait pas être inférieur au taux sous 3,7 GBq d'¹³¹I, en spécifiant une marge de non-infériorité Δ_{In} de 10%. On considère, dans cette étude, le taux de réussite de l'ablation, évalué entre le 9^{ème} et le 12^{ème} mois post IRAthérapie, à 85% quel que soit l'activité.

Pour le postulat de non-infériorité, on utilisera :

- Une hypothèse bilatérale, avec un risque de 1^{er} ordre $\alpha = 0.05$ et le risque de 2^{ème} ordre $\beta = 0.2$, ce qui donne une puissance statistique de 80%.
- Une marge de non-infériorité, qui est la plus grande différence d'efficacité entre les deux activités thérapeutiques d'¹³¹I tolérée, en d'autres termes la plus grande perte d'efficacité tolérée pour conclure à la non-infériorité $\Delta_{In} = 10\%$
- Cette perte d'efficacité est acceptée du fait que l'utilisation de faibles activités présente des avantages comparés aux fortes activités (voir chapitre les bénéfices attendus de l'utilisation de faibles activités de 1.1GBq).

Le nombre de patients nécessaire à inclure dans chaque bras de traitement est donné par la formule suivante (218):

$$n = \frac{(Z[1 - \alpha] + Z[1 - \beta])^2 2\sigma^2}{(\Delta - \delta)^2}$$

Avec

$Z_{1-\alpha} = 1.64$ pour $\alpha = 0.05$, $Z_{1-\beta} = 0.84$ pour $\beta = 0.20$

σ^2 : représente l'estimation de la variance de l'efficacité de l'ablation sur la base des études antérieures.

$2\sigma^2 = P_A(1-P_A) + P_B(1-P_B)$, avec :

P_A le taux d'efficacité de l'ablation attendu avec 3.7 GBq.

P_B le taux d'efficacité de l'ablation attendu avec 1.1 GBq d'¹³¹I.

δ : la différence d'efficacité de l'ablation attendue entre les deux activités d'¹³¹I (3.7 GBq versus 1.1 GBq), souvent $\delta = 0$ (218).

Selon la formule précédente, **$n = 156.8 \approx 157$ patients/bras**

La taille minimale de l'échantillon total à inclure dans cette étude était :

$N = 2n = 314$ patients sans perdue de vue.

Ce chiffre correspond aussi à celui donné par les tables statistiques des études de type non-infériorité calculé par les logiciels *SampSize* et *Epi Genesys Limited* (219).

3.4. Randomisation et traitement

Après l'examen clinique des patients et l'étude de leurs dossiers, les patients qui avaient remplis les critères d'inclusion ont été randomisés le jour même dans l'un des deux groupes de traitement (1,1GBq versus 3,7GBq), avec une stratification sur le stade tumoral (le statut T de TNM 2018). On a utilisé la méthode de randomisation par bloc de taille quatre, en collaboration avec nos collègues du service d'épidémiologie et de médecine préventive de

l'HMRUC. Au total six blocs, numérotés de 1 à 6, tirés au hasard par une personne de notre service désigné pour cette tâche, le bloc est ensuite imprimé pour l'un des groupes de stratification (exemple : bloc 3 – pT1b) et utilisé ensuite par l'investigateur pour randomiser les patients. Cette randomisation a été réalisée au niveau de notre service.

Le nombre de patients total inclus dans cet essai clinique est de 360 randomisés en deux bras : 180 patients dans le bras faibles activités et 180 patients dans le bras fortes activités d'¹³¹I.

3.5. Lieu de la réalisation de l'essai

Lieux de recrutement des patients.

- Le service de médecine nucléaire de l'HMRUC, Constantine.
- Les services de chirurgie viscérale et ORL de l'HMRUC, Constantine.
- Le service de médecine interne et d'endocrinologie de l'HMRUC, Constantine.
- Le service de médecine nucléaire du CHU Benbadis de Constantine.
- Le service de médecine nucléaire du Centre anti cancer d'Annaba.

Le recrutement des patients a été fait au niveau des différentes structures sus citées, mais le traitement est réalisé au niveau de notre structure, l'HMRUC. Donc il s'agit d'un essai clinique mono centrique menée au niveau du service de médecine nucléaire de l'hôpital militaire régional et universitaire de Constantine (HMRUC).

3.6. Période d'étude :

L'étude s'est étalée du 15 Janvier 2021 au 1^{er} Février 2023 :

- Du 15 Janvier 2021 au 15 mai 2022 : recrutement, randomisation et traitement des patients.
- Du 01 septembre 2021 au 10 décembre 2023 : évaluation du critère de jugements principal et les critères secondaires.

3.7. Recueil des données

Les données de chaque patient ont été recueillies sur un questionnaire (**Annexe K**), puis enregistrées sur une base de données informatisée du logiciel SPSS.

Dans le questionnaire, sont mentionnées les données suivantes :

Caractéristiques démographiques : âge et le sexe.

Recherche d'antécédents personnels d'irradiation dans l'enfance, HTA, diabète, goitre et les antécédents familiaux de CDT.

Recherche de l'exposition aux fortes doses d'iode stable qui peut altérer la captation de l'iode ¹³¹I et son efficacité thérapeutique, notamment une TDM récente avec injection de produit de contraste iodé, la prise de certains médicaments tels que l'Amiodarone, solution de Lugol ou compléments multivitaminés contenant l'iode ou l'application de solutions antiseptiques iodées.

Examen clinique de la loge thyroïdienne et des aires ganglionnaires cervicales à la recherche d'un reliquat palpable et/ou des adénopathies cervicales dans le compartiment central et les compartiments latéraux ainsi que les données de la chirurgie, l'examen histologique, le bilan biologique, radiologique et fonctionnelle.

3.8. Exploration morphologique et fonctionnelle avant le traitement ablatif à l'¹³¹I :

L'échographie cervicale a été réalisée chez tous les patients afin de vérifier la vacuité des loges thyroïdiennes, l'estimation du volume d'un éventuel reliquat qui doit être inférieur à 1ml, et la recherche d'éventuelles adénopathies cervicales.

La scintigraphie au ^{99m}Tc avec mesure du taux de fixation du reliquat thyroïdien a été réalisée le jour de l'hospitalisation du patient et juste avant l'administration de l'activité d'¹³¹I et à J-3 du balayage post-thérapeutique. En absence de foyer de fixation cervicale, après traitement d'image un taux de 0.01% était attribué par le logiciel comme valeur de référence.

3.9. Bilan biologique en post opératoire et juste avant le traitement ablatif

Sont réalisés :

- Une NFS est réalisée pour éliminer une cytopénie, du fait que l'¹³¹I peut accentuer une cytopénie comme effet secondaire.
 - Un bilan rénal (urée, créatinémie) afin d'éliminer une insuffisance rénale.
 - Taux de β -HCG sanguin chez les femmes en âge de procréer, afin d'éliminer une grossesse.
- Ces bilans sont réalisés au niveau du laboratoire central de l'HMRUC.

- Bilan thyroïdien avant totalisation sous stimulation par la TSH endogène, les dosages des paramètres suivants sont réalisés : réalisé au niveau du service de médecine nucléaire de l'HMRUC.

- TSH : afin de vérifier le niveau de stimulation, celui-ci doit être ≥ 30 mUI/ml
- Le taux de la Thyroglobuline (Tg)
- Les Anticorps anti Tg (AcTg).

Trousse et méthode de dosage :

Le service de médecine nucléaire dispose d'un laboratoire IN VITRO doté de deux compteurs gamma permettant le dosage des paramètres biologiques sus cités par la méthode radioimmunologique (*Immunoradiometric assay* ou IRMA). Pour cette étude on avait utilisé les trousse suivantes :

- Trousse IRMA- Thyroglobuline. (*IMMUNOTECH, Beckmann Coulter*, République Tchèque) avec une sensibilité analytique de 0.3 ng/ ml.
- Trousse IRMA-hTSH. (*IMMUNOTECH, Beckmann Coulter*, République Tchèque) avec une sensibilité analytique de 0.04 mUI/l.
- Trousse IRMA-Anti-hTg. (*IMMUNOTECH, Beckmann Coulter*, République Tchèque) avec une sensibilité analytique de 2.02 UI/ ml.

3.10. Préparation des patients

Les informations et les conseils avant et après l'administration de ^{131}I : tous les patients avaient reçus les informations concernant le but du traitement par ^{131}I , les modalités de préparation du patient notamment l'arrêt du Lévothyroxine pendant 4 semaines, les recommandations concernant la radioprotection après l'administration de l'iode radioactif, afin d'éliminer rapidement ^{131}I du corps et de réduire l'irradiation de l'entourage et les éventuels effets secondaires de l'IRAthérapie (**annexe G**).

Injection de solumedrol à une dose de 1 mg/kg le jour de l'administration de l'iode afin de prévenir et réduire l'intensité de l'inflammation au niveau de la région cervicale.

3.11. La scintigraphie cervicale au $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (pertechnetate) : réalisée le jour de l'hospitalisation et juste avant la prise de ^{131}I :

- Paramètres d'acquisition : collimateur faible énergie haute résolution, une fenêtre de 20% centrée autour du pic d'énergie de 140 KeV de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et une matrice informatique de 128×128 .
- Acquisition d'une image statique de 30 secondes de la seringue pleine contenant une activité de 0.111 GBq (3 mCi) de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetat (radiotraceur utilisé pour la scintigraphie thyroïdienne).
- Injection au patient du contenu de la seringue (le radiotraceur) en IV, suivie d'une acquisition de 30 secondes de la même seringue, mais vide et d'une acquisition de 30 secondes centrée sur le site de l'injection.
- Après un délai de 20 minutes, acquisition statique de 5 minutes centrée sur la région cervicale.

Interprétation des résultats :

Analyse qualitative :

- La scintigraphie a été rapportée comme négative en absence de fixation au niveau de la région cervicale, et positive en présence de fixation supérieure à celle du bruit de fond dans la région cervicale (**Figure 3.1**).

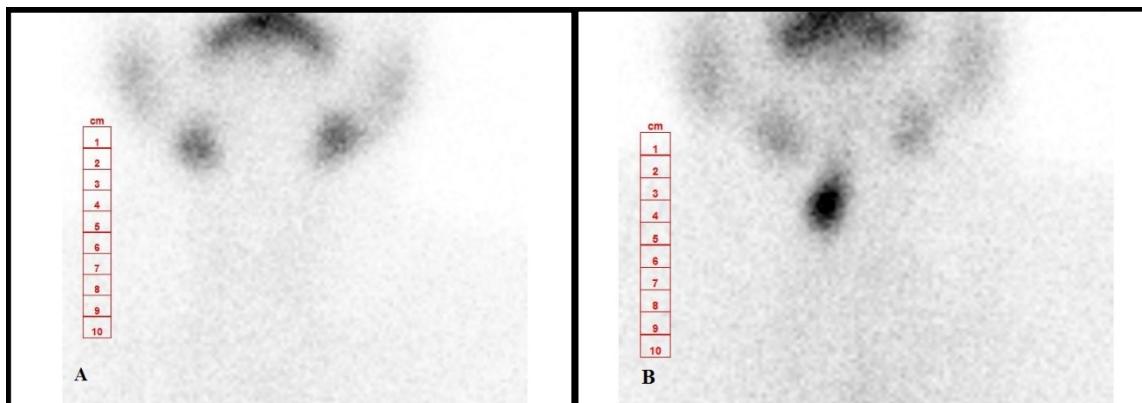


Figure 3.1 : analyse qualitative de la scintigraphie au ^{99m}Tc : (A) visuellement négative (absence de reliquat), (B) visuellement positive (présence d'un reliquat cervical médian) (source service de médecine nucléaire de l'HMRUC).

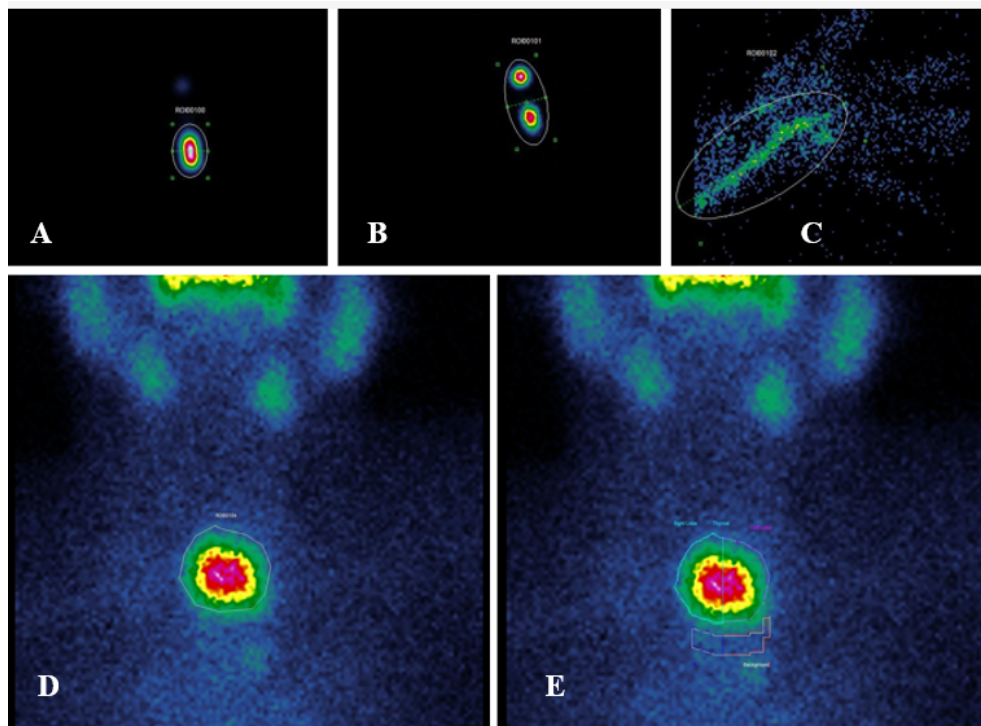
Analyse quantitative : Le taux de fixation du ^{99m}Tc a été calculé par un logiciel dédié utilisant la méthode des régions d'intérêts (ROIs : *Region Of Interest*) (**Figure 3.2**):

- La 1^{ère} ROI centrée sur la seringue pleine contenant le radiotracteur.
- La 2^{ème} ROI centrée sur la seringue vide, après l'injection du radiotracteur.
- La 3^{ème} ROI centrée sur le site de l'injection.
- La 4^{ème} ROI en regard des loges thyroïdiennes ou bien du reliquat thyroïdien s'il est visible.
- La ROI du bruit de fond (BDF), au niveau de la région cervicale, est établi de façon automatique et standardisée pour l'ensemble des patients par le logiciel.

Le taux de fixation cervicale (TFC) est calculé selon la formule suivante (220):

$$\text{TFC} = \frac{[\text{nombre de coups dans la 4}^{\text{ème}} \text{ ROI} - \text{nombre de coups dans la ROI du BDF}] \times 100}{[\text{le nombre de coups de l'activité réellement injectée}]}$$

L'activité réellement injectée = nombre de coups de la 1^{ère} ROI seringue pleine – nombre de coups de la 2^{ème} ROI seringue vide – nombre de coups de la 3^{ème} ROI site d'injection.



Dose in MBq	55	Thyroid Uptake	0.90 %
Time in sec	300	Right	0.48 %
Matrix	128	Left	0.42 %

Figure 3.2 : traitement d'image. A : seringue pleine, B : seringue vide, C : site d'injection, D : image du reliquat et E : quantification de la fixation avec les résultats des taux de fixation, source service de médecine nucléaire de l'HMRUC.

Ces calculs ont été réalisés par le logiciel dédié qui prend en compte le temps de l'injection et les délais d'acquisition de sorte à prendre en considération même la décroissance radioactive du $^{99m}\text{TcO}_4^-$ lors du calcul du taux de fixation.

Le traitement des images et la quantification ainsi que l'interprétation visuelle ont été réalisés en aveugle.

La **figure 3.3** ci-dessous illustre en (A) la non visualisation de reliquat thyroïdien avec un taux de fixation de référence de 0.01 % (négatif) et (B) présence d'un reliquat thyroïdien avec un taux de fixation à 0.19 %.

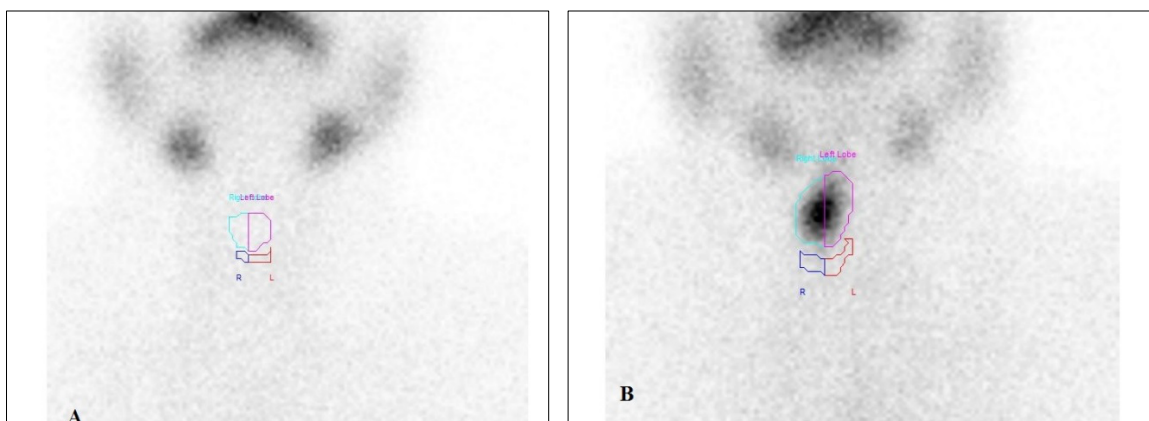


Figure 3.3 : analyse quantitative de la scintigraphie au ^{99m}Tc : (A) taux de fixation négatif (0.01% valeur de référence), (B) taux de fixation positif (0.19%) (Source service de médecine nucléaire de l'HMRUC).

3.12. Administration de ^{131}I .

L'administration du traitement a été réalisée en hôpital de jour, dans une salle plombée, chez les patients randomisés dans le bras faible activité (1,1 GBq) d' ^{131}I . Pour les patients du bras fortes activité (3,7 GBq) d' ^{131}I , l'administration du traitement a été réalisée après admission dans une chambre plombée suivie d'une hospitalisation de 3 jours.

3.13. Le balayage post thérapeutique à ^{131}I :

Le balayage corps entier statique post-thérapeutique a été réalisé chez tous les patients 3 jours après administration de ^{131}I .

Acquisition tomographique hybride SPECT/CT (*Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography*) centrée sur la région cervicale a été réalisée chez certains patients, lorsqu'il existe un doute quant à la nature du foyer cervical (reliquat versus adénopathie cervicale).

Instrumentation: Appareil SPECT/CT, (Discovery NM 670).

- Gamma Caméra à 2 détecteurs.
- Les collimateurs : haute énergie pour ^{131}I , placés en position parallèle.
- Une fenêtre d'énergie de 20% au tour du pic d'énergie de 360 KeV du rayonnement gamma de ^{131}I
- Un scanner de 16 couronnes de détecteurs couplé à la gamma caméra.

Acquisitions corps entier statique (CES) et vues statiques.

- Patient en décubitus dorsal sur la table d'examen.
- Acquisition corps entier en mode balayage, faces antérieure et postérieure.

- La vitesse du balayage est de 8 cm/mn.
- Matrice de 1024 x 256
- Pour les vues statiques, une matrice de 256 x 256 avec un temps d'acquisition de 10 mn/image.
- Affichage et visualisation sur la station de traitement des images via les logiciels dédiés pour le corps entier et les vues statiques.

Acquisition SPECT/CT au besoin.

Paramètres du SPECT, acquisition de 32 projections par détecteur (au total 64 projections sur 360°) de 30s/projection, une matrice de 128 x 128.

- **Paramètres du Scanner :**

Acquisition centrée sur la région cervicale et sans injection du produit de contraste radiologique.

- Faible dose (tension de 120 KV, intensité du courant de 80 mAs), pitch de 0.8.
- Des coupes types hélicoïdales sur un champ de 40 cm.
- 32 projections avec une épaisseur de coupe de 5 mm.

- **Reconstruction des images :**

La reconstruction des images tomographiques : l'algorithme de reconstruction itératif l'OSEM 3 dimensions (ordered-subset expectation maximization) a été utilisé avec 8 itérations et 4 sous-ensembles. On a appliqué l'algorithme de correction de l'atténuation basé sur les données du scanner.

Cependant, cette acquisition tomographique n'a pu être réalisée chez l'ensemble des patients vu les contraintes techniques notamment la disponibilité d'un seul appareil pour un volume important de patients programmés pour d'autres examens.

Interprétation des examens scintigraphiques post thérapeutique à l'¹³¹I.

On a réalisé une analyse et description qualitative de tout foyer de fixation cervical ou extra cervical du Radiopharmaceutiques (¹³¹I).

Au niveau cervical (**Figure 3.4**) :

Sur le balayage post thérapeutique planaire on précise s'il y a un reliquat, un reliquat et/ou une adénopathie, ou bien absence de toute fixation cervicale (cartographie blanche).

Pour les patients qui ont bénéficié d'une acquisition d'images SPECT/CT, on précisera le type de fixation : reliquat ou adénopathie cervicale (**Figure 3.5**).

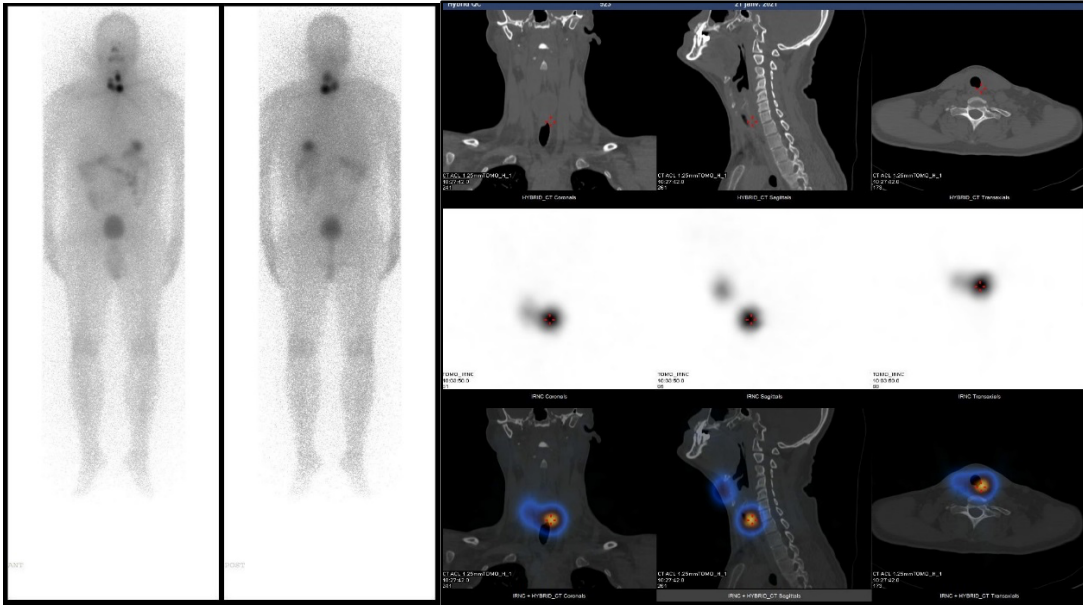


Figure 3.4 : Homme, 48 ans présentant un CP infiltrant, pT1bNxMx, examen au ^{99m}Tc positif, taux de fixation à 0,16 % . Le Balayage post thérapeutique et acquisition SPECT/CT (1.1 GBq d' ^{131}I) montrent trois reliquats thyroïdiens an niveau cervical, fixations physiologique digestive et vésicale (Source Auteur, service de médecine nucléaire, HMRUC).

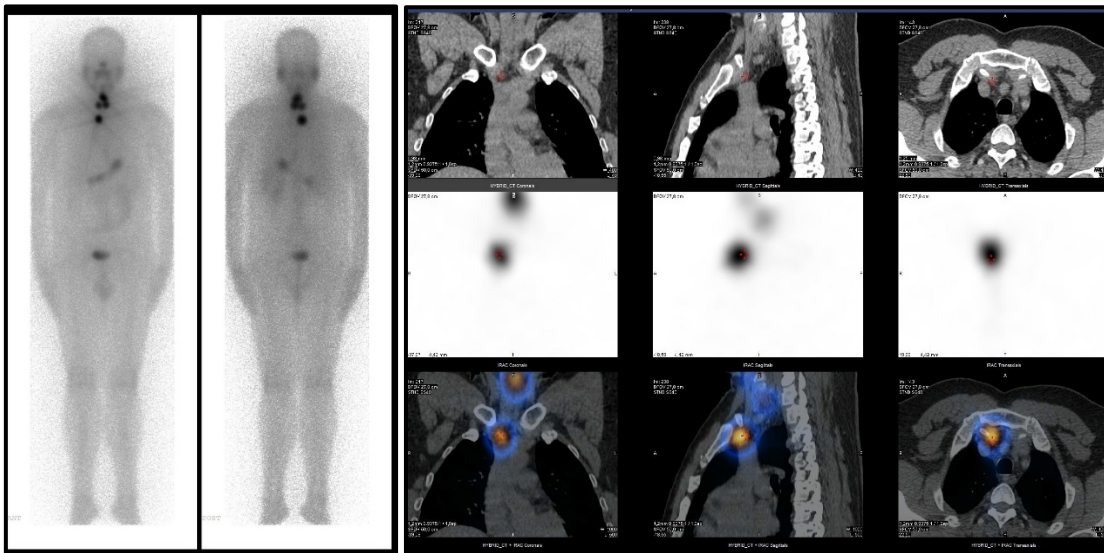


Figure 3.5 : Homme, 37ans, CP sous type vésiculaire, pT1bNxMx, traitée par 1.1 GBq d' ^{131}I . le Balayage à l'iode et acquisition SPECT/CT de la région cervicale montrent un reliquat thyroïdien et une adénopathie rétro sternale (Source Auteur, service de médecine nucléaire, HMRUC).

3.14. Suivi et évaluation du succès du traitement ablatif à l'¹³¹I :

Une évaluation de la réponse au traitement a été réalisée chez 352/360 patients, à 6 mois post traitement sous traitement par la Lévothyroxine, et 9 mois après le traitement ablatif sous stimulation par la TSH endogène. Trois patients étant perdus de vue et cinq exclus de l'étude.

Cette évaluation a été réalisée en aveugle chez l'ensemble des patients pas mes collègues de notre service.

Le bilan réalisé comporte une échographie cervicale et un bilan biologique thyroïdien (TSH, Tg et les AcTg)

Les patients ont été classés initialement selon la réponse thérapeutique en quatre catégories, cependant pour les besoins de l'analyse statistique, les patients ont été regroupés en deux catégories :

Réponse complète (une excellente réponse : la 1^{ère} catégorie de réponse de l'ATA) a été définie comme un taux de thyroglobuline (Tg) stimulée < 1 ng/mL avec une TSH ≥ 30 mUI/ml et en l'absence d'AcTg et d'anomalies structurelles de la maladie.

Réponse incomplète regroupe les trois autres catégories de réponses de l'ATA (11) :

- **Réponse biologique incomplète** : une valeur de Tg stimulée ≥ 10 ng/ml avec imagerie échographique cervicale négative.
- **Réponse structurelle incomplète** : la persistance ou apparition d'anomalie structurelle type de reliquat ou métastases ganglionnaires cervicales confirmées par la cytoponction avec étude cytologique.
- **Réponse indéterminée** : des anomalies structurelles à l'échographie non spécifiques (ne peuvent être classées comme bénins ou malins) ou bien une Tg stimulée détectable ≥ 1 ng/ml mais reste <10 ng/ml.

3.15. Analyse statistique des données.

Les hypothèses en bilatéral à tester sont :

- $H_0 : P_A - P_B \geq \Delta_{In}$ contre l'hypothèse alternative :
- $H_a : P_A - P_B < \Delta_{In}$
- *La démonstration de la non-infériorité revient à rejeter l'hypothèse nulle H_0*

H_0 correspond à une différence d'efficacité entre 3.7GBq et 1.1GBq d'¹³¹I ≥ à 10% (Δ_{In}).

L'analyse de l'hypothèse primaire de non-infériorité a été faite en premier lieu en Per Protocole et complétée par l'analyse en Intention de Traiter, tel que recommander pour ce type d'étude.

- La population en per protocole comprend uniquement les patients randomisés ayant respectés le protocole (prise du traitement alloué + l'évaluation échographique et biologique au 9^{ème} mois).
- La population en intention de traiter comprend l'ensemble des patients randomisés ayant pris leur traitement et évalués au 9^{ème} mois et les perdus de vue.

L'analyse univariée :

La première étape était la description des variables cliniques de base des patients et les résultats des bilans thyroïdiens prés thérapeutiques, balayages corps entier.

Les résultats sont exprimés avec leurs écarts types et leurs intervalles de confiance à 95%. Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de moyenne ou médiane. Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de pourcentages.

L'analyse bivariée :

La deuxième étape de l'analyse a été la comparaison des moyennes et les pourcentages des variables cliniques (âge, sexe, stade TNM...) entre les deux groupes de traitement. On a utilisé le test χ^2 de Pearson / le test de Fisher pour la comparaison des pourcentages, et le test t de Student/ test non paramétrique de Mann Whitney pour la comparaison des moyennes. Le seuil de significativité est $p < 0,05$.

On a calculé la différence d'efficacité de l'ablation du reliquat entre les deux groupes de traitement 3.7 GBq versus 1.1 GBq d'iode 131, ainsi que son intervalle de confiance (IC) à 95%.

NB : la non-infériorité de 1.1 GBq par rapport à 3.7GBq d'¹³¹I sera acceptée si la borne supérieure de l'IC à 95% de la différence d'efficacité mesurée entre les deux activités n'excède pas la marge de non-infériorité fixée a priori à 10% (en absolu).

Un test de corrélation entre les résultats de la scintigraphie cervicale (les taux de fixation du ^{99m}Tc) et les résultats du traitement ablatif (le taux de la Tg stimulée au 9^{ème} mois et les taux de succès) a été réalisé à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman.

La signification pour tous les tests statistiques était retenue lorsque $p < 0,05$ pour le test bilatéral.

3.18. Les moyens.

Personnel

L'ensemble du personnel du service de médecine nucléaire ainsi que nos collègues des différentes spécialités concernées par la prise en charge du carcinome de la thyroïde (les

chirurgiens, endocrinologues, radiologues et anatomopathologistes) ont contribué à ce travail.

Matériel médical

- Le service de médecine nucléaire de l'HMRUC dispose d'un laboratoire IN VIVO pour la réception, stockage temporaire et la mesure des activités d' ^{131}I à administrer aux patients.
- Des moyens de la radioprotection : le personnel du service de médecine nucléaire est doté de dosimètres individuels standard (fournie et contrôlé régulièrement par le COMENA) ainsi que d'autres moyens tels que les blouses plombées, les lunettes plombées, caches de protection cervicale plombés, et des dosimètres d'ambiance avec alarme permettant de détecter toute contamination du personnel et du local.
- Une chambre d'hospitalisation comportant deux lits et dispose de sanitaire relié à une cuve de décantation.
- **Un SPECT/CT** : Gamma Caméra à 2 détecteurs couplée à un Scanner à 16 couronnes détectrices. Cet appareil permet de réaliser, en une seule session (ou acquisition), la scintigraphie corps entier statique, des vues statiques et des acquisitions tomographiques centrées sur les régions cervicale, thoracique ou abdomino-pelvienne à ^{131}I , et une acquisition scanner qui est réalisé systématiquement avec les acquisitions tomoscintigraphiques sans injection de produit de contraste radiologique pour une meilleure localisation anatomique des foyers de fixation de l'iode radioactif.
- Le service dispose aussi de 2 serveurs et 4 stations dotées d'un ensemble de logiciels nécessaires pour le traitement des images.
- Le service dispose aussi d'un laboratoire IN VITRO doté des appareils nécessaires (centrifugeuses, incubateur, distillateur, des micropipettes et deux compteurs Gamma pour les lectures des résultats). Ces équipements permettent la réalisation des dosages biologique par la technique radio immunologique de la TSH, la Tg et les AcTg.

Le service de Radiologie de l'HMRUC dispose d'une unité Échographie avec 3 appareils échographies.

Le laboratoire central d'analyse de l'hôpital permet de réaliser les différents examens biologiques.

Outil informatique :

Un ordinateur portable a été utilisé et disposant de l'ensemble des logiciels nécessaires pour le traitement des données notamment le microsoft office, le logiciel d'analyse statistique SPSS et le logiciel Mendeley pour la création et l'organisation de la bibliographie.

3.19. Collaboration scientifique.

Pour ce travail, de précieux aide et conseils de la part de collègues et, et une riche collaboration avec l'ensemble des médecins concerné par la prise en charge du cancer de la thyroïde au niveau de l'HMRUC.

- **Pr. Niboucha** : Professeur en chirurgie viscérale, médecin chef de l'HMRUC et mon directeur de thèse.
- **Pr. Amimour** : Professeur en médecine nucléaire, chef de département adjoint chargé de la première post graduation, Faculté de médecine d'Alger.
- **Pr. Benmohammed** : Professeur en Endocrinologie et maladies métaboliques, vice-recteur chargé de la formation post graduation, de l'habilitation et de la recherche scientifique, l'Université de Constantine 3.
- **Pr. Lakehal** : Professeur en épidémiologie et médecine préventive, EHU Didouche Mourad, Université de Constantine 3.
- **Pr. Kheirakenza Myriam Medjaher**: Professeur en médecine nucléaire et chef de service de Médecine Nucléaire, HCA. Faculté de médecine d'Alger.
- **Pr. Loumaïci** : Chef de service Anatomopathologie, HMRUC Constantine.
- **Pr. Bouab** : Chef du Laboratoire Central. HMRUC Constantine.
- **Pr. Bensalem** : maitre conférence B en endocrinologie, HMRUC Constantine.
- **Pr. Bentama** : maitre conférence B en imagerie médicale, HMRUC Constantine.
- **Dr. Bouzidi** : maitre-assistant en médecine nucléaire. HMRUC, Constantine.
- **Dr. Mansouri** : maitre-assistant en médecine nucléaire, CHU de Constantine.
- **Dr. Guettari** : Chef de service de Médecine Interne. HMRUC Constantine.
- **Dr. Otmane** : chef de service de médecine nucléaire, CAC Annaba.
- **Dr. Salah Salah** : assistant en médecine nucléaire. HMRUC, Constantine.
- **Dr. Nezzari** : maitre-assistant en médecine nucléaire. HMRUC, Constantine.
- **Dr. Deraï** : maitre-assistant en médecine nucléaire. HMRUC, Constantine.
- **Dr. Medjahedi** : maitre-assistant en chirurgie viscérale, HMRUC, Constantine.
- **Dr. Rodesli** : maitre-assistant en chirurgie ORL, HMRUC, Constantine.

- **Dr. Djebara** : maitre-assistant en imagerie médicale, HMRUC, Constantine.
- **Dr. Madoui** : maitre-assistant en anatomopathologie, HMRUC, Constantine.
- **Dr. Kouachi**: médecin en épidémiologie, EHU Didouche Mourad, Constantine.
- **Dr. Laib** : maitre-assistant en épidémiologie, HMRUC, Constantine.

CHAPITRE IV. RESULTATS

Durant la période de recrutement 360 patients ont été inclus dans l'essai clinique. Trois cents cinquante deux patients ont pu être traités et évalués, huit patients avaient présenté un écart au protocole réparties comme suit (**Figure 4.1**) :

Dans le groupe 3.7 GBq:

- Un patient avec M1 inclus par erreur
- Deux patients avaient de gros reliquats thyroïdiens découverts au BPT
- Un patient perdu de vue
- Un patient avec un faible niveau de TSH < 30 uUI/ml
- Une patiente enceinte n'a pas pris l'activité allouée

Dans le groupe 1.1 GBq : Deux patients perdu de vue

Les patients avec M1 et ceux avec de gros reliquats ne pouvaient pas être inclus dans l'étude, car ne répondent pas aux critères d'inclusion. La patiente enceinte également ne pouvait pas être considérée dans l'analyse finale, car elle n'a pas pris le traitement.

Seuls les trois patients traités, mais non évalué (perdu de vue) qui ont été pris en considération dans l'analyse finale en temps que des échecs.

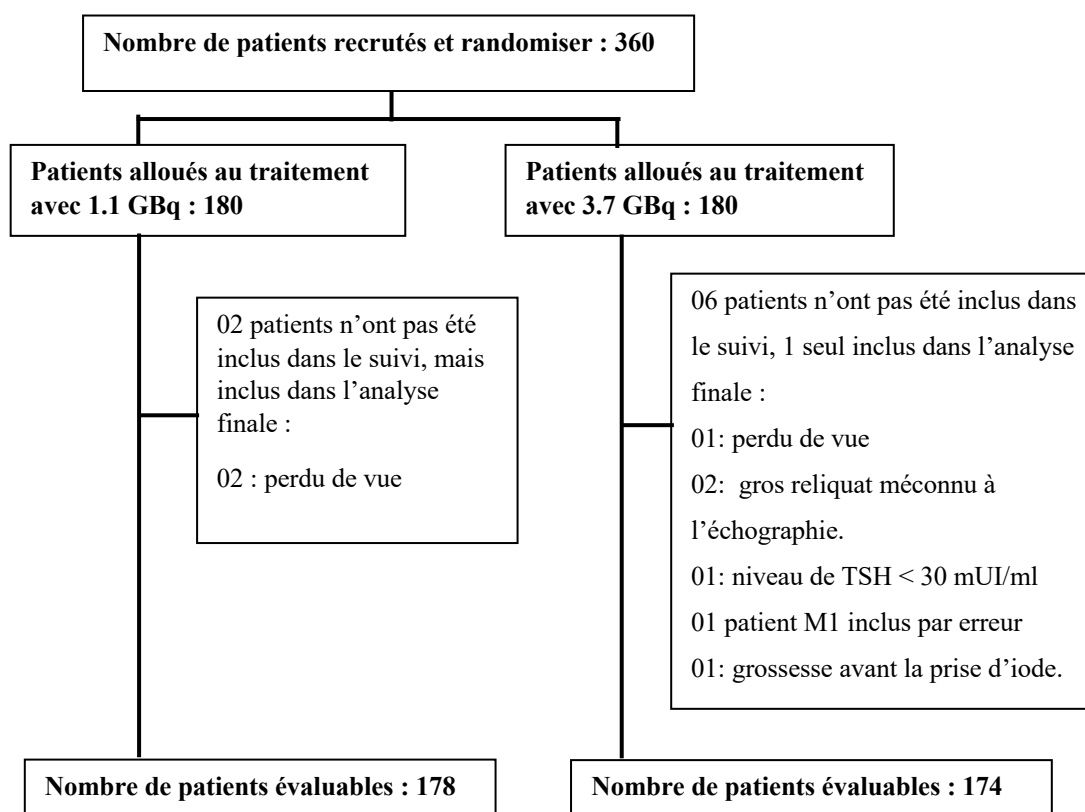


Figure 4.1 : Flow chart représentant la randomisation et le suivi des patients.

Caractéristiques générales des patients de l'étude.

4.1. L'âge.

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'essai était de 47,78 ans, avec un écart-type de 13.48 ans (minimum 18 ans, maximum 78 ans).

On n'a pas observé de différence dans la répartition de l'âge entre les deux groupes, $47,76 \pm 13,68$ ans pour le groupe de 1.1 GBq versus $47,76 \pm 13,21$ ans pour le groupe 3.7 GBq, ($p = 0,999$)

Le Pic de fréquence survient entre 41 et 50 ans avec une fréquence de 25 %, et plus de 55% des patients ont moins de 50 ans.

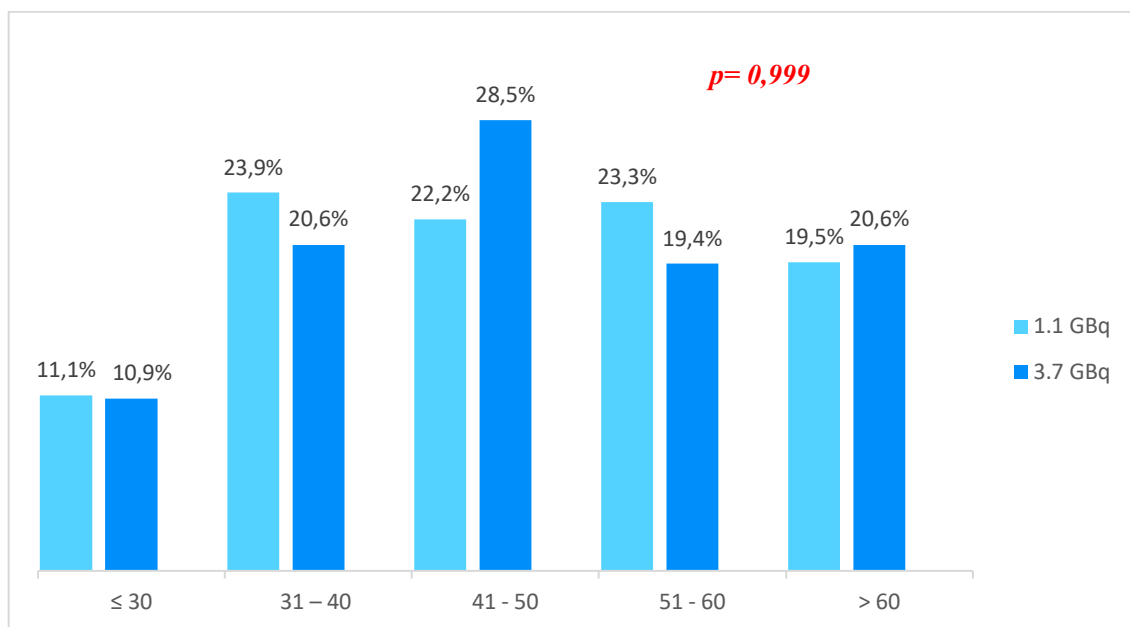


Figure 4.2 : Répartition des patients de l'étude selon les tranches d'âge

4.2. Le sexe.

Dans notre échantillon il y a une nette prédominance féminine avec 88,7 % de femmes et un sexe ratio H/F de 0,13.

On ne retrouve pas de différence significative de la répartition du sexe entre les deux groupes d'activité d'iode 131 ($p = 0,444$).

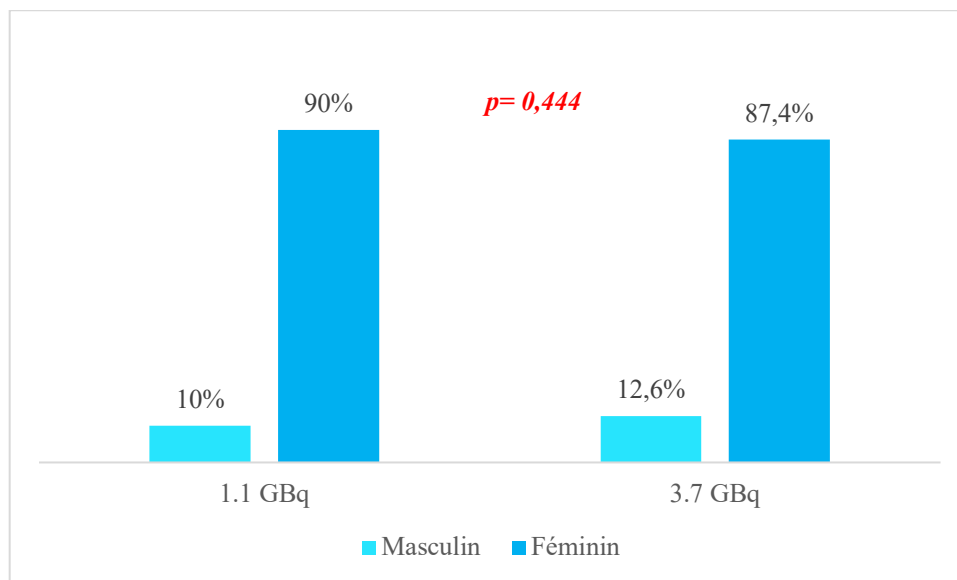


Figure 4.3 : Répartition selon le sexe dans les deux groupes d'activités d'iode 131.

4.3. L'origine géographique.

La répartition des patients inclus dans notre essai selon leur origine géographique révèle que les patients venaient plus de la wilaya d'Oum El Bouaghi suivi des wilayas de Batna, de Skikda et de Guelma.

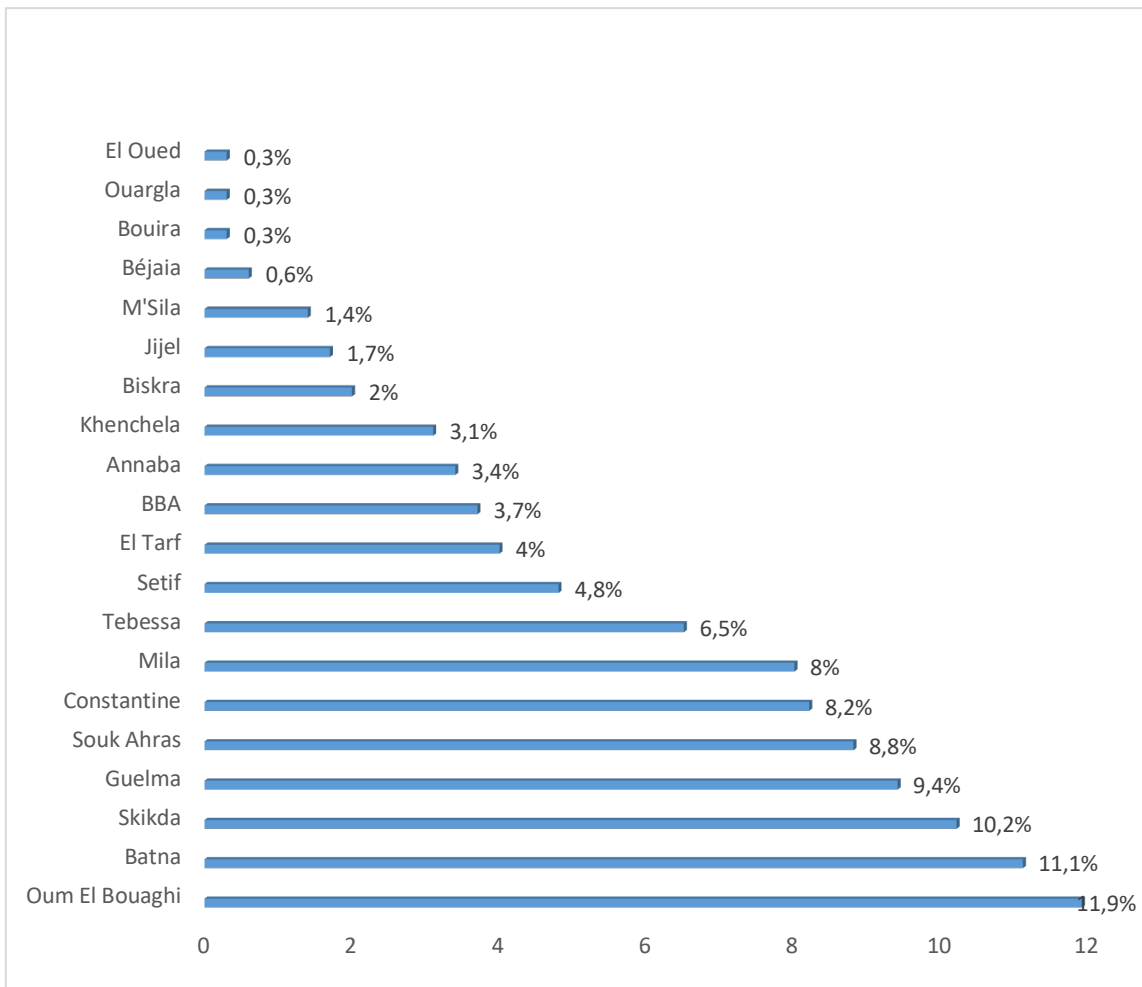


Figure 4.4 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

4.4. Antécédents d'irradiation antérieure et de CDT dans la famille.

Dans notre série, la proportion de patients présentant des antécédents d'irradiation cervicale est très faible et bien répartie entre les deux groupes de traitement.

Il y'a plus de patients avec antécédent familial de CDT dans le groupe faible activité comparé au groupe activité élevée, cette différence est significative ($p=0,007$) (**Tableau 4.1**). On n'a pas observé de différence significative des taux de succès et d'échecs chez les patients présentant des antécédents familiaux de CDT selon l'activité d'iode 131 reçue (**tableau 4.2**).

Tableau 4.1 : Répartition des antécédents d'irradiation cervicale et du CDT familiaux dans les deux groupes d'activités de l'iode 131.

<i>Antécédents</i>	<i>1.1 GBq, n (%)</i>	<i>3.7 GBq, n (%)</i>	<i>p</i>
<i>Irradiation</i>	1 (0,5)	1 (0,6)	0,744
<i>CDT dans la famille</i>	14 (07)	03 (02)	0,007

CDT : carcinome différencié de la thyroïde,

Tableau 4.2 : Répartition des succès/échecs de l'ablation chez les patients présentant des antécédents familiaux de CDT dans les deux groupes d'activités de l'iode 131.

	<i>Activité</i>	<i>1.1 GBq</i>	<i>3.7 GBq</i>	<i>P</i>
<i>ATCD familiaux de CDT</i>	Echec n (%)	2 (14)	0 (00)	$p = 0,626$
	Succès n (%)	12 (86)	03 (100)	
	Total n (%)	03 (100)	14 (100)	

4.5. Comorbidités (HTA, DII, GMN).

Les comorbidités les plus retrouvées chez nos patients sont l'HTA (25,9 %), le diabète (16 %) et goitre (7,9%). On n'a pas trouvé de différence significative de la répartition des comorbidités entre les deux groupes d'activité thérapeutiques (**tableau 4.4**).

Tableau 4.3 : Répartition des comorbidités dans les deux groupes d'activités de l'iode 131.

Comorbidités	1.1 GBq, n (%)	3.7 GBq, n (%)	p
Goitre	16 (09)	12 (07)	0,478
HTA	51 (28,3)	41 (23,4)	0,292
Diabète	25 (14)	32 (18)	0,259

4.6. Mode de découverte :

La symptomatologie chez nos patients est dominée par la tuméfaction cervicale, celle-ci constitue le mode de découverte chez 58 % des patients.

La tumeur est découverte fortuitement chez 31,8 % des patients lors de l'examen clinique ou à l'échographie cervicale.

Les douleurs cervicales, les signes de compression et les signes de dysthyroïdie clinique ou biologique sont rares, ils ne sont observés que chez 1,4 %, 3,7 % et 5 % des patients respectivement.

On ne note pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,188$)

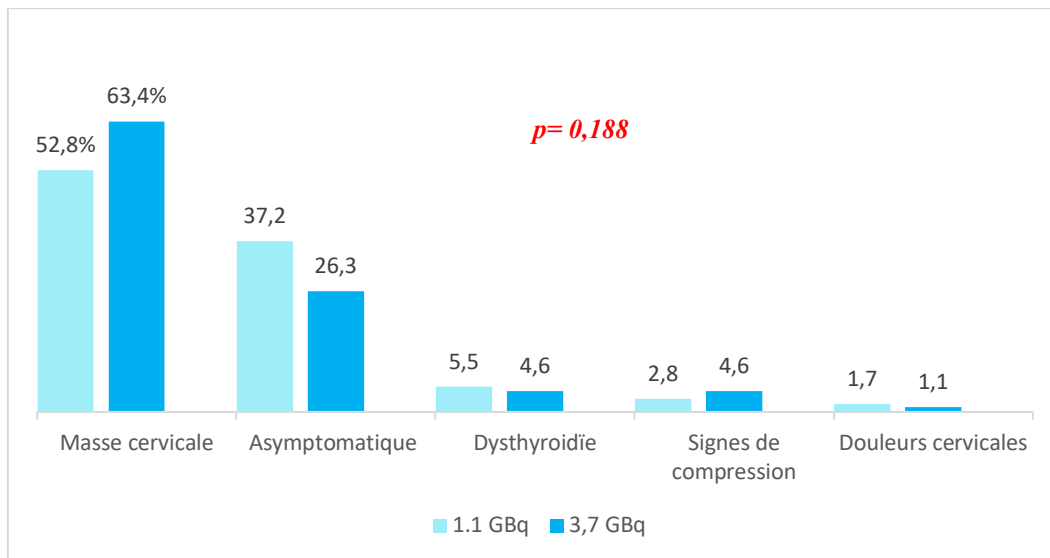


Figure 4.5 : Répartition des symptômes entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.

4.7. Les résultats de l'échographie cervicale.

Le goitre multi nodulaire est la pathologie la plus fréquemment observée à l'échographie cervicale chez nos patients, elle est retrouvée dans 56,4% des cas. Par contre, un nodule thyroïdien est observé chez 43,6%.

L'analyse de la répartition des fréquences des nodules thyroïdiens et du goitre multi nodulaire entre les deux groupes de traitement ne retrouve pas de différence significative ($p = 0,462$)

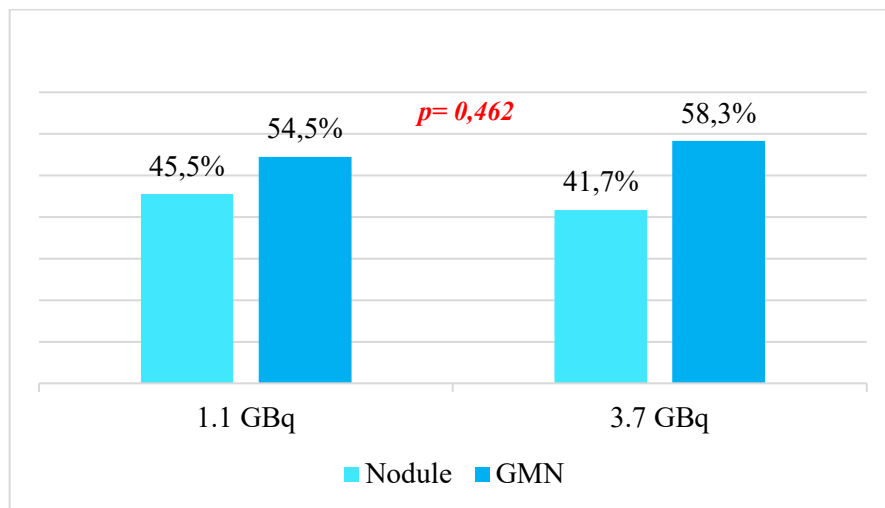


Figure 4.6 : Répartition de la fréquence des nodules thyroïdiens et du goitre multi nodulaire observés à l'échographie entre les deux groupes d'activités d'iode 131.

4.8. La classification EU-TIRADS des nodules thyroïdiens.

Les catégories de risque de malignité TIRADS les plus observées chez les patients de notre essai clinique étaient les catégories TIRADS 4 et 5 (48,7% et 36,4% des patients respectivement).

On n'a pas trouvé de différence significative de la répartition des différentes catégories TIRADS entre les deux groupes de traitement (1.1 GBq vs 3.7 GBq), $p= 0,527$

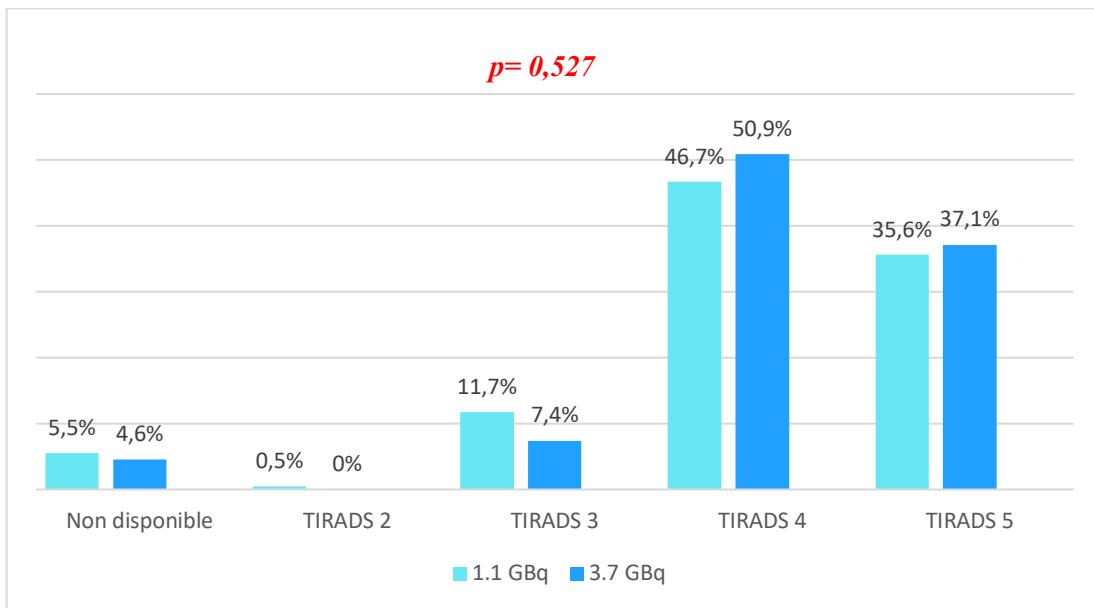


Figure 4.7 : Répartition des catégories de risque de malignité échographique TIRADS entre les deux groupes d'activités thérapeutiques d'iode 131.

4.9. Les résultats de l'étude cytologique (FNA).

Dans notre série de patients, la cytoponction avec étude cytologique a été réalisée chez uniquement 47,3% des patients.

Les catégories suspectes de malignité (Bethesda IV et V) et la catégorie cytologie maligne (Bethesda VI) étaient retrouvées chez 33,6% des patients.

La répartition des différentes catégories Bethesda entre les deux groupes d'activités thérapeutiques d'iode 131 ne met pas en évidence de différence significative ($p = 0,463$)

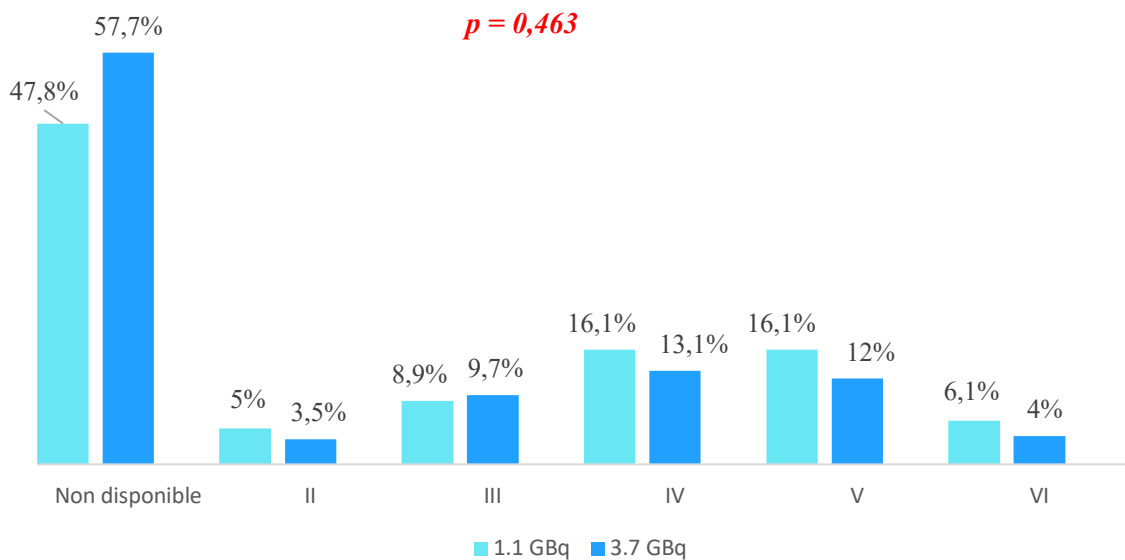


Figure 4.8 : Répartition des catégories Bethesda entre les deux groupes d'activités d'iode 131

4.10. Chirurgie.

Lieu

Dans notre série, 56% des patients ont été opérés au niveau des structures privées, seuls 16,3% ont été opérés au niveau de notre hôpital (HMRUC).

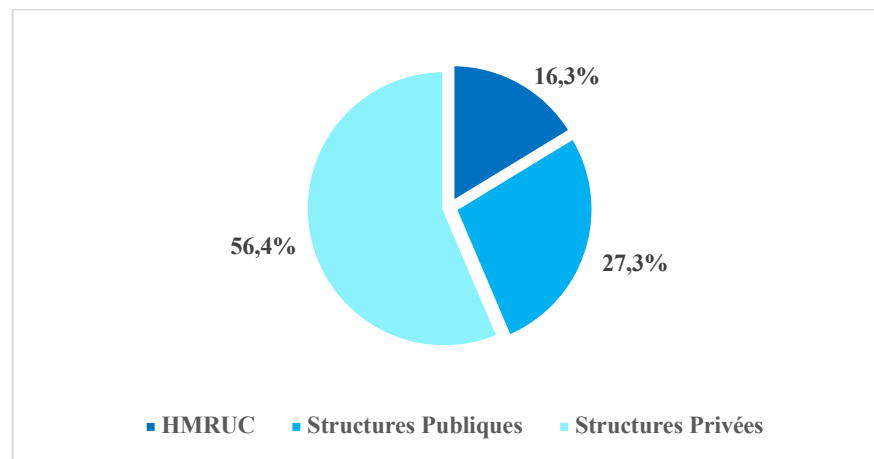


Figure 4.9 : Répartition des lieux de réalisation de la thyroïdectomie entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.

Chirurgie de la thyroïde.

L'attitude chirurgicale la plus adoptée chez nos patients était la thyroïdectomie totale en un seul temps, celle-ci avait été réalisée chez 96,6% de nos patients.

On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes de traitement quant au type de chirurgie réalisé ($p = 0.221$).

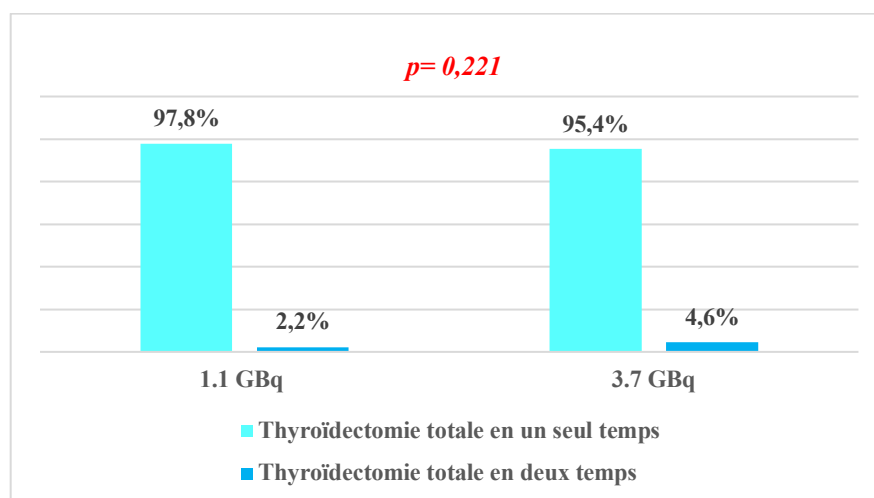


Figure 4.10 : Répartition des types de chirurgie de la thyroïde dans les deux groupes d'activités de l'iode 131.

Geste sur les ganglions.

Le curage ganglionnaire central et/ou latéral a été réalisé chez uniquement 16,6 % des patients.

Le geste sur les ganglions ne diffère pas significativement entre les deux groupes de traitement ($p= 0,113$).

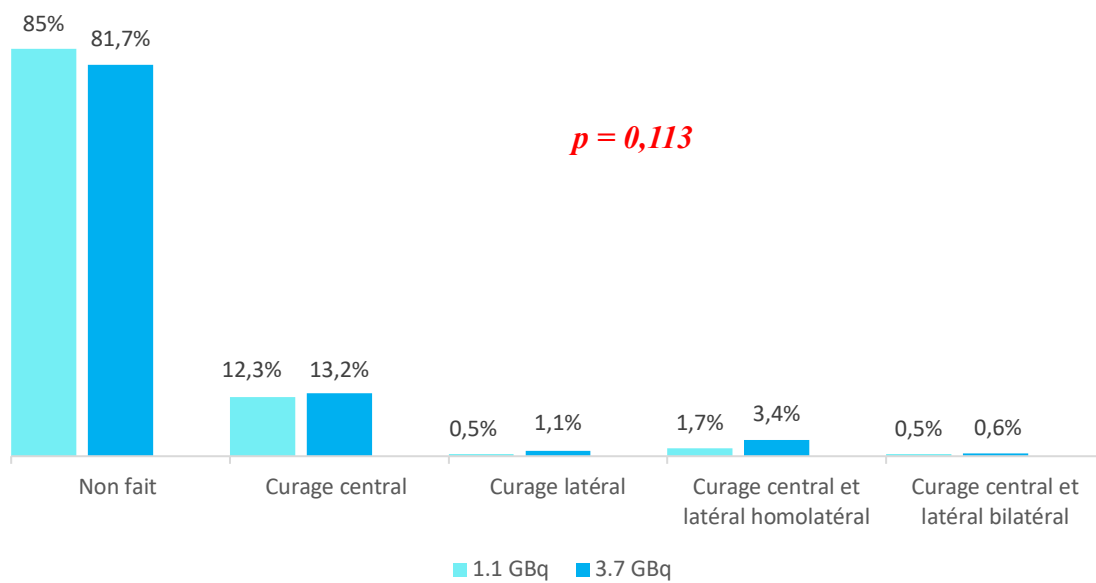


Figure 4.11 : répartition des gestes sur les ganglions entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.

4.11. Étude anatomopathologique.

Lieu

L'étude anatomopathologique des pièces opératoires a été réalisée au niveau des laboratoires du secteur privé chez 64,8 % des patients.

La participation des services d'anatomopathologies de l'HMRUC et des structures publiques est faible, elle ne représente que 18,3% et 16,9 % respectivement

Il n'y a pas de différence de répartition de ces services où l'étude anatomopathologique a été faite entre les deux groupes d'activité 1.1 GBq et 3.7 GBq ($p=0,100$)

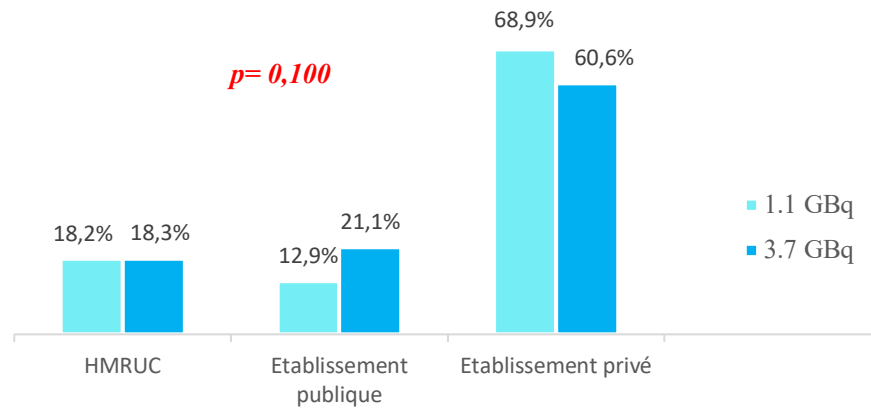


Figure 4.12 : Répartition des services d'anatomie et de pathologie entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.

Les types du carcinome différencié de la thyroïde.

Le type histologique le plus fréquent dans notre série est le carcinome papillaire classique suivi du microcarcinome (65,6% et 25% des patients respectivement).

Le carcinome vésiculaire et le carcinome oncocytaire sont rares, ils ne représentent que 6,8% et 2,3% respectivement.

On ne retrouve pas de différence de la répartition de ces types histologiques entre les deux groupes d'activité ($p = 0,160$).

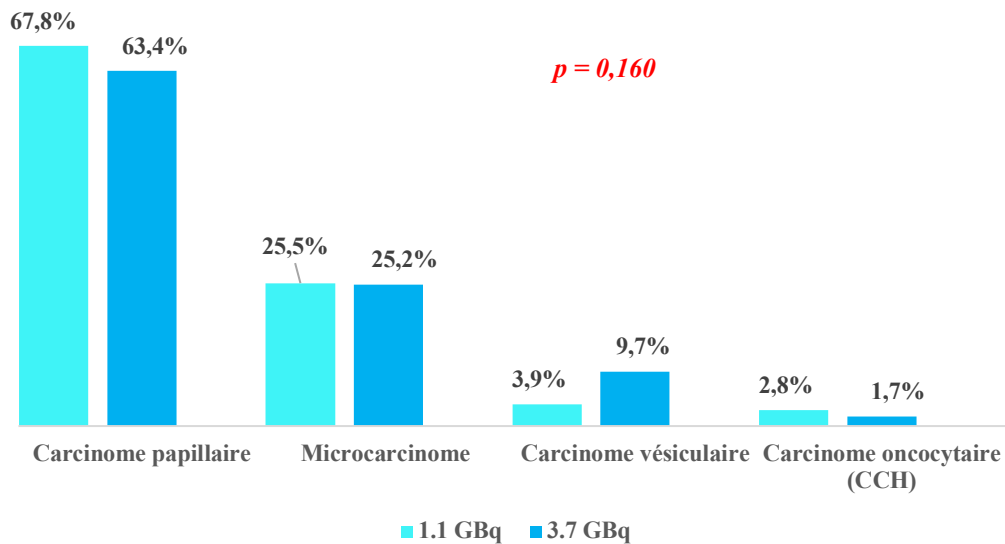


Figure 4.13 : Répartition des types histologiques entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.

Les sous types du carcinome papillaire.

Les sous types histologiques du carcinome papillaire les plus retrouvés chez nos patients sont le CP de sous type vésiculaire (45,9% des cas), le CP infiltrant (30% des cas) et le CP encapsulé (19,8% des cas).

La répartition de ces sous-types histologiques du carcinome papillaire dans les deux groupes d'activité d'iode ne retrouve pas de différence significative ($p = 0,924$)

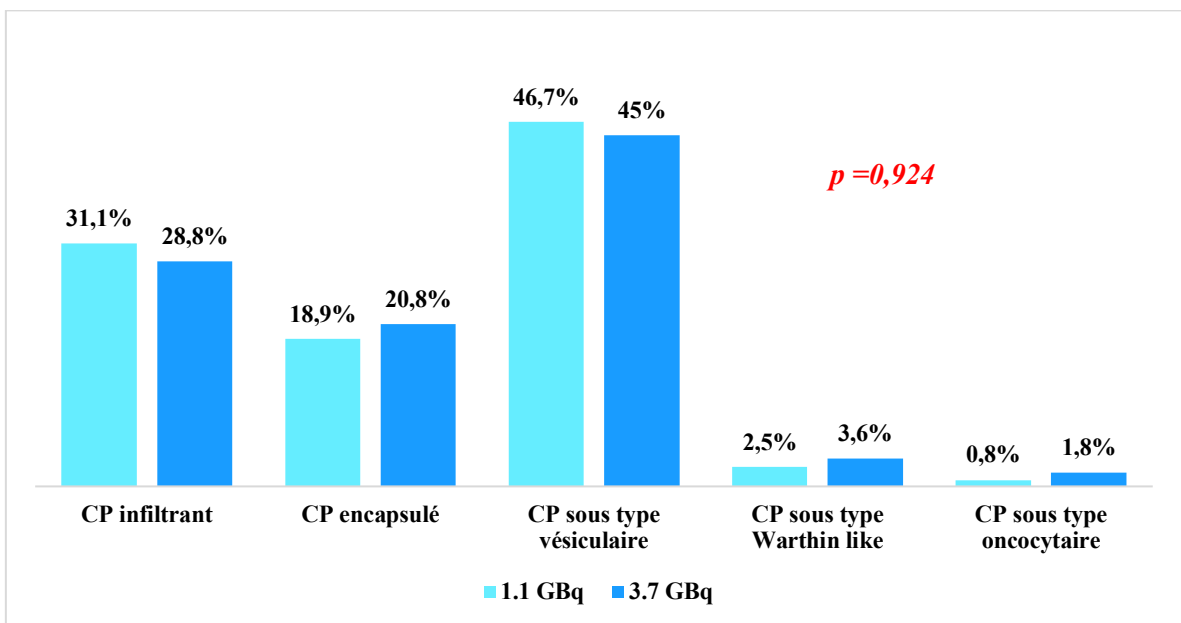


Figure 4.14 : Répartition des sous-types histologiques du carcinome papillaire entre les deux groupes d'activités de l'iode 131.

Les types d'invasions du carcinome vésiculaire (CV)

Dans notre série le CV mini invasif est fréquemment observé comparé au CV angio invasif (65,2% vs 34,8%). Il n'y a pas de différence significative de la répartition de ces sous types entre les deux groupes d'activité d'iode 131 ($p = 0,369$)

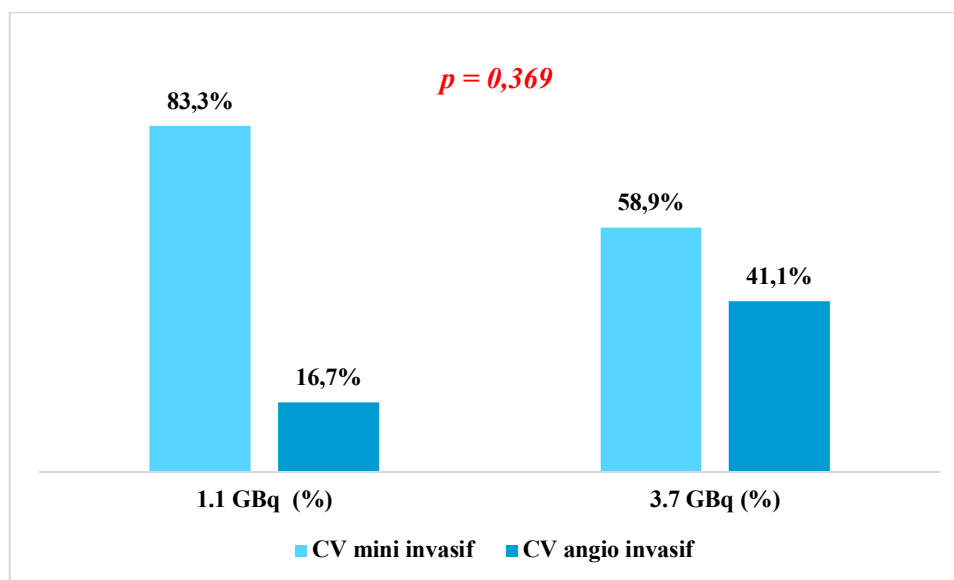


Figure 4.15 : Répartition des sous-types histologiques du carcinome vésiculaire entre les deux groupes d'activités d'Iode 131.

Les types d'invasions du carcinome oncocytaire (CCH).

La fréquence du carcinome oncocytaire dans notre série est faible (2,3% de l'ensemble des CDT), le type le plus retrouvé est le carcinome oncocytaire mini invasif.

Il n'y a pas de différence significative de répartition de ces types d'invasions entre les deux groupes d'activité d'iode 131 ($p = 0,375$).

Tableau 4.4 : Répartition des types d'invasions du carcinome oncocytaire entre les deux groupes d'activités d'iode 131.

Type d'invasion du Carcinome oncocytaire	1.1 GBq n (%)	3.7 GBq n(%)	Total (%)
<i>Mini invasif</i>	5 (100)	2 (66,6)	87,5
<i>Angio invasif</i>	0 (0)	1 (33,4)	12,5
Total	5 (100)	3 (100)	100

Multifocalité.

L'étude anatomopathologique révèle un foyer tumoral unique chez 58% de nos patients, la multifocale est observée chez 42% des patients.

On n'a pas observé de différence significative de la répartition des lésions unifocales ou multifocales entre les deux groupes d'activité de l'iode 131 ($p = 0,519$)

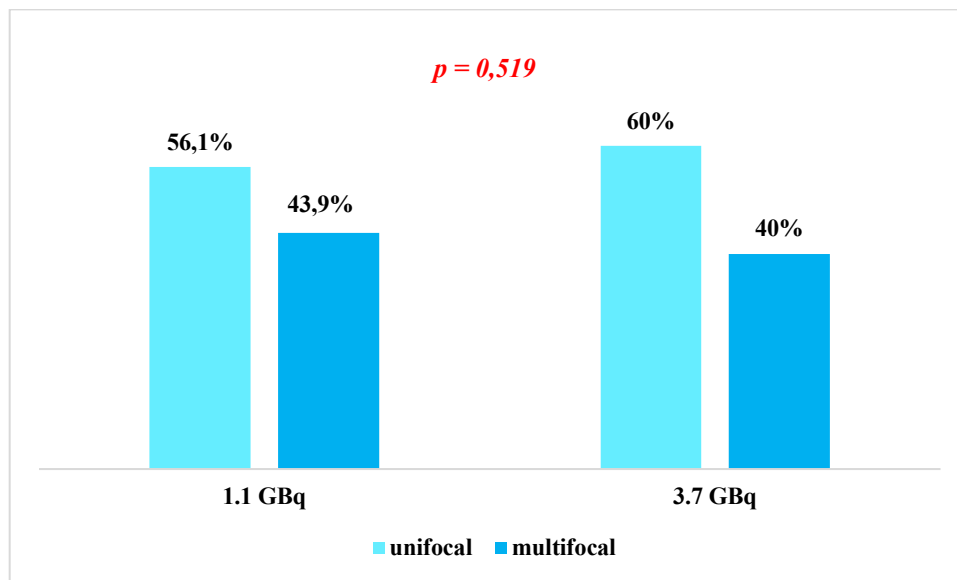


Figure 4.16 : Répartition des lésions multifocales et uni focales entre les deux groupes d'activité de l'iode 131

Classification TNM (*Tumor, Lymph Node, Metastasis* - de l'Union internationale contre le cancer et de l'*American Joint Committee on Cancer*), révisé en 2018.

Classification selon la taille de la tumeur : statut T

La taille moyenne de la tumeur chez nos patients était de 16,8 mm avec un écart type de 9,1 mm, et 50% des patients avaient une taille tumorale < 15 mm

Dans notre série 47,4% des patients avaient une tumeur classée pT1b. Les tumeurs pT2 et pT1a sont observées chez 27,3% et 25,3% des patients respectivement.

On n'a pas observé de différence significative de la répartition de la taille tumorale entre les deux groupes d'activités de l'iode 131 ($p=0,971$) (**figure 3.24**)

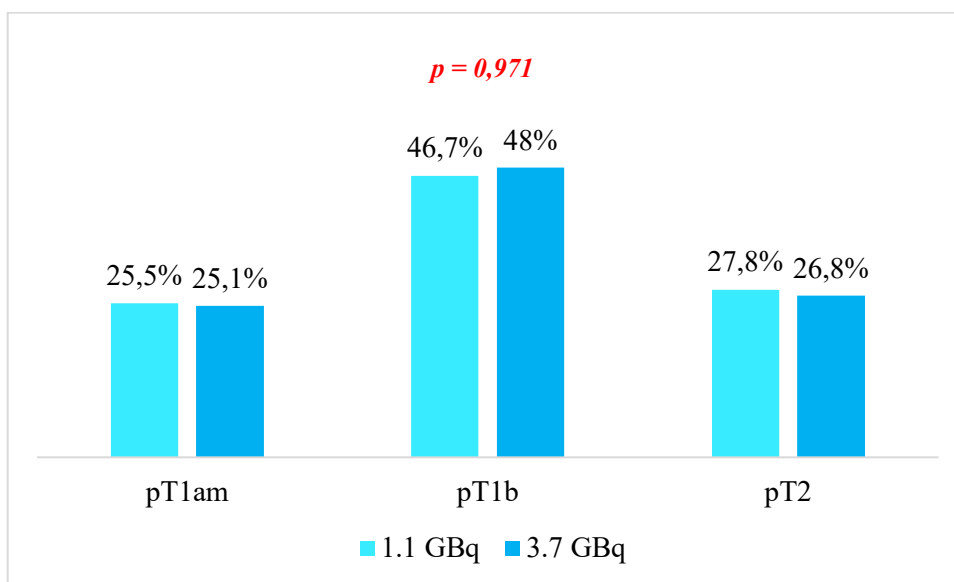


Figure 4.17 : Répartition de la taille (statut T de TNM) entre les groupes d'activités d'iode 131.

Classification selon l'atteinte ganglionnaire (Statut N).

La majorité des patients de notre étude avaient le statut Nx, 85,6% des cas.

Alors que 9,3% des patients n'avaient pas de métastases ganglionnaires et 7,6% des patients présentaient des métastases ganglionnaires du compartiment central et/ou des compartiments latéraux.

On ne note pas de différence de la répartition de l'atteinte ganglionnaire entre les deux groupes d'activité d'iode 131 ($p = 0,258$).

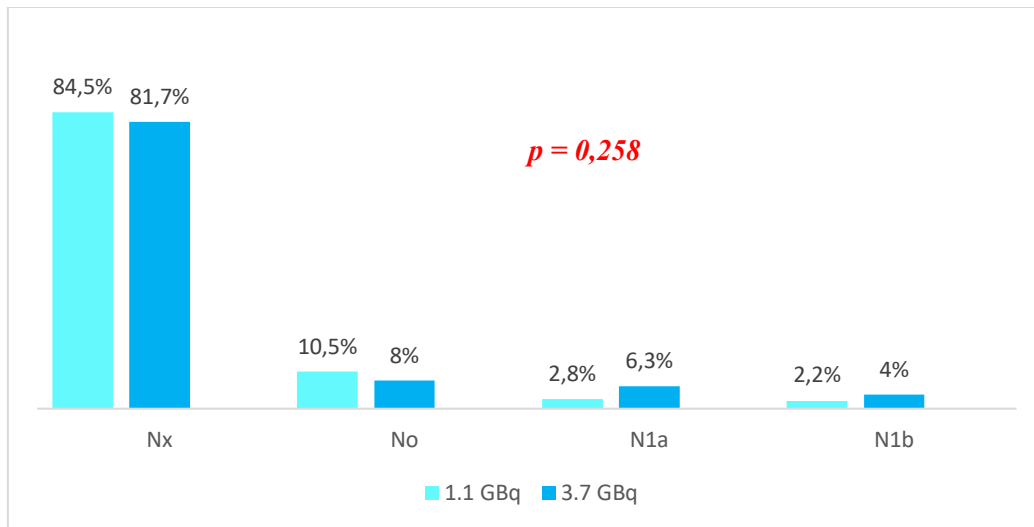


Figure 4.18 : Répartition selon l'atteinte ganglionnaire métastatique entre les groupes d'activité d'iode 131.

Stade AJCC/UICC

Dans notre série, 99 % des patients avaient une maladie au stade I selon la classification AJCC/UICC dans sa 8^{ème} version (2018), 69% dans la catégorie d'âge < à 55 ans et 30% dans la catégorie d'âge \geq à 55 ans.

Seul 1 % des patients avaient une maladie au stade II.

La répartition selon le stade AJCC/UICC dans les deux groupes d'activités d'iode 131 ne montre aucune différence significative ($p= 0,248$)

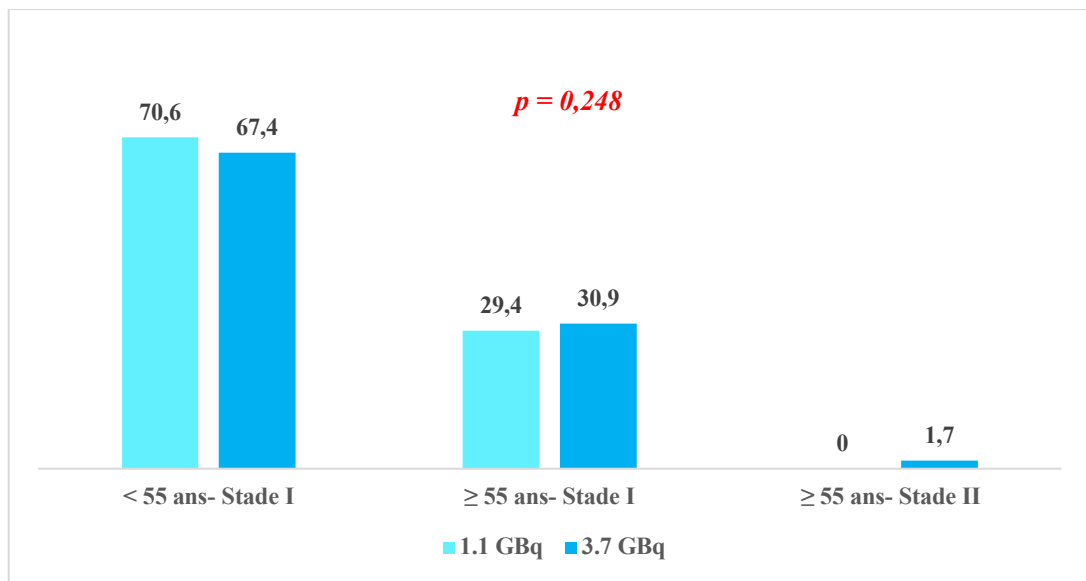


Figure 4.19 : Répartition selon le stade AJCC/UICC entre les groupes d'activité d'iode 131.

4.13. Prise en charge thérapeutique : l'IRAthérapie.

Délai de prise en charge (délai entre la chirurgie et l'IRAthérapie).

Le délai moyen de la prise en charge thérapeutique de nos patients, défini comme l'intervalle de temps entre le diagnostic histopathologique et l'administration de l'iode 131, était de 115,48 jours (trois mois et 22 jours) avec un écart type de 52 jours (minimum 37 jours, maximum 420 jours).

On n'a pas trouvé de différence significative de la répartition des délais de prise en charge entre les deux groupes d'activités d'iode 131 (tableau 4.5).

Tableau 4.5 : Répartition des délais moyens de la prise en charge de l'ablation selon l'activité d'iode utilisée et le succès ou l'échec de l'ablation.

	<i>Activités</i>	<i>Succès</i>	<i>Echec</i>	<i>p</i>
<i>Délais moyens de</i>	1.1 GBq	117,3	113,6	0,804
<i>la prise en charge</i>	3.7 GBq	113,9	114,6	0,966

Niveau de stimulation par la TSH endogène avant l'ablation

Tous nos patients avaient atteint un niveau de stimulation par la TSH endogène satisfaisant. Le niveau moyen de la TSH, après un mois de sevrage de la Lévothyroxine chez nos patients, était de 105,4 μ UI/ml avec un écart type de 48,5 μ UI/ml (minimum 30 μ UI/ml, maximum 390 μ UI/ml).

La répartition des niveaux de la TSH stratifiés en trois classes (30 – 60, 61 – 100, et > 100 μ UI/ml), met en évidence une différence significative de la répartition de ces classes entre les deux groupes d'activités d'iode 131. 51,7% de patients dans le groupe 1.1 GBq avaient une THS > 100 μ UI/ml versus 32,6% dans le groupe 3.7 GBq ($p= 0,001$).

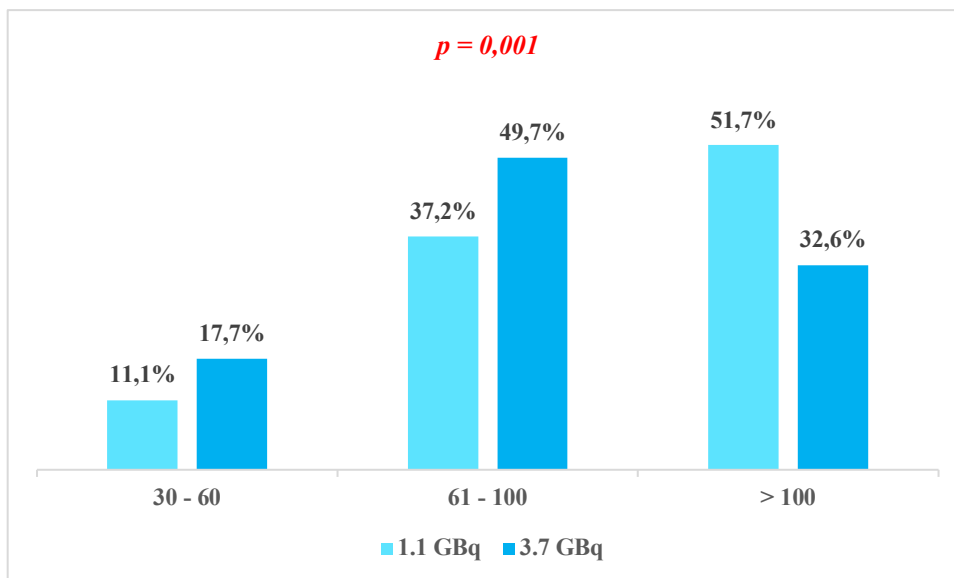


Figure 4.20 : Répartition des niveaux de TSH pré ablation entre les deux groupes d'activités d'iode 131.

La stratification des taux de succès et d'échecs selon des intervalles de la TSH ne retrouve pas de différence significative ($p = 0,419$) (tableau 4.15)

Tableau 4.6 : répartition des résultats de l'ablation selon l'intervalle de la TSH

<i>Intervalles de TSH</i>	<i>Succès n(%)</i>	<i>Échec n(%)</i>	<i>p</i>
30 – 60	47 (92,1)	4 (7,9)	0,419
61 – 100	144 (93,5)	10 (6,5)	
> 101	135 (89,3)	16 (10,7)	

Niveau de la Thyroglobuline stimulée pré thérapeutique (TgS : ng/ml)

Dans notre série le taux moyen de la Tg stimulée avant le traitement ablatif était de 7,2 ng/ml avec un écart type de 9,8 (minimum de 0,04 ng/ml et maximum de 69,8 ng/ml). La moitié des patients avaient un taux de Tg \leq à 4,23 ng/ml.

La répartition des taux de TgS stratifiées en deux classes (≤ 1 et > 1 ng/ml) entre les deux groupes d'activités d'iode 131 ne met pas en évidence de différence significative ($p = 0,845$).

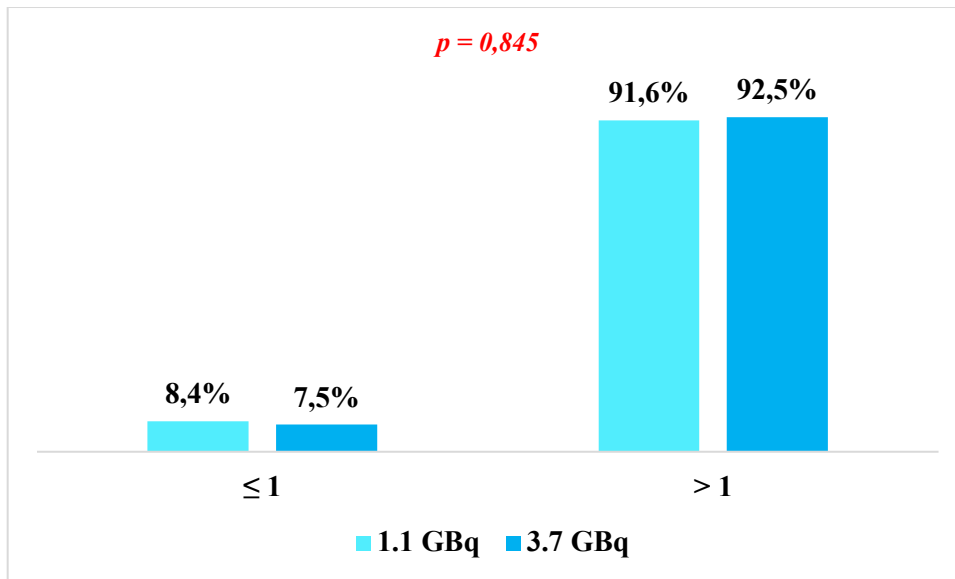


Figure 4.21 : Répartition des taux de Tgs entre les deux groupes d'activités d'iode 131.

Résultats du balayage post thérapeutique et SPECT/CT à l'iode 131 radioactif.

Le balayage post thérapeutique à l'iode 131 radioactif a été réalisé chez l'ensemble des patients de l'étude. Dans presque 100% des patients, cet examen avait montré un reliquat thyroïdien (**figure 4.22**) et/ou une adénopathie cervicale ou médiastinale (**figures 4.23 et 4.24**) fixant l'iode 131.

Une cartographie blanche a été observée chez uniquement un patient (**Figure 4.2**)

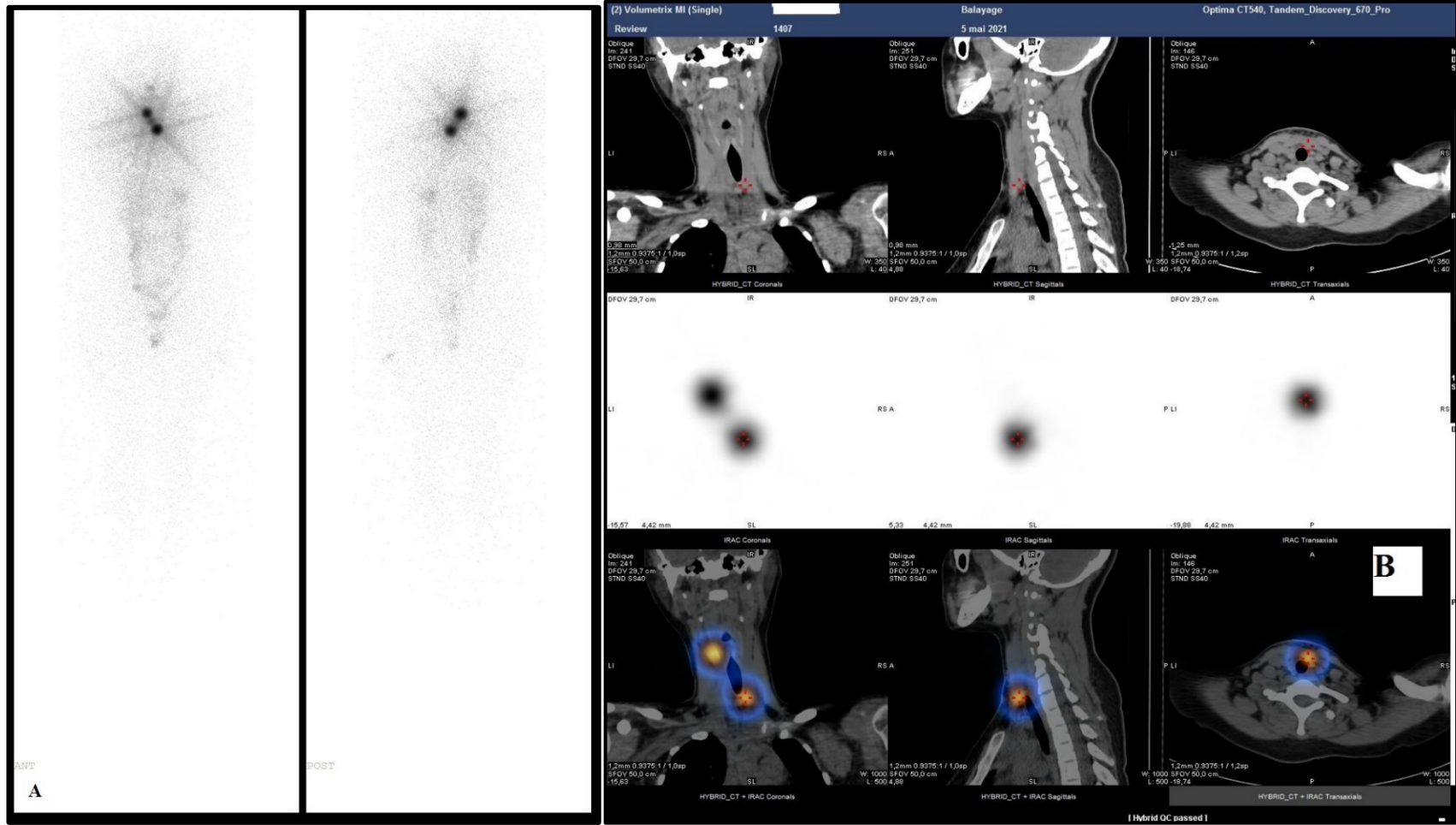


Figure 4.22 : Balayage post thérapeutique (A) et acquisition SPECT/CT de la région cervicale (B), montrant deux reliquats thyroïdiens cervicaux chez une patiente de 19 ans présentant un CP multifocal classé pT2mNx, traitée avec 3.7 GBq d'iode 131 (Source service de médecine nucléaire de l'HMRUC).

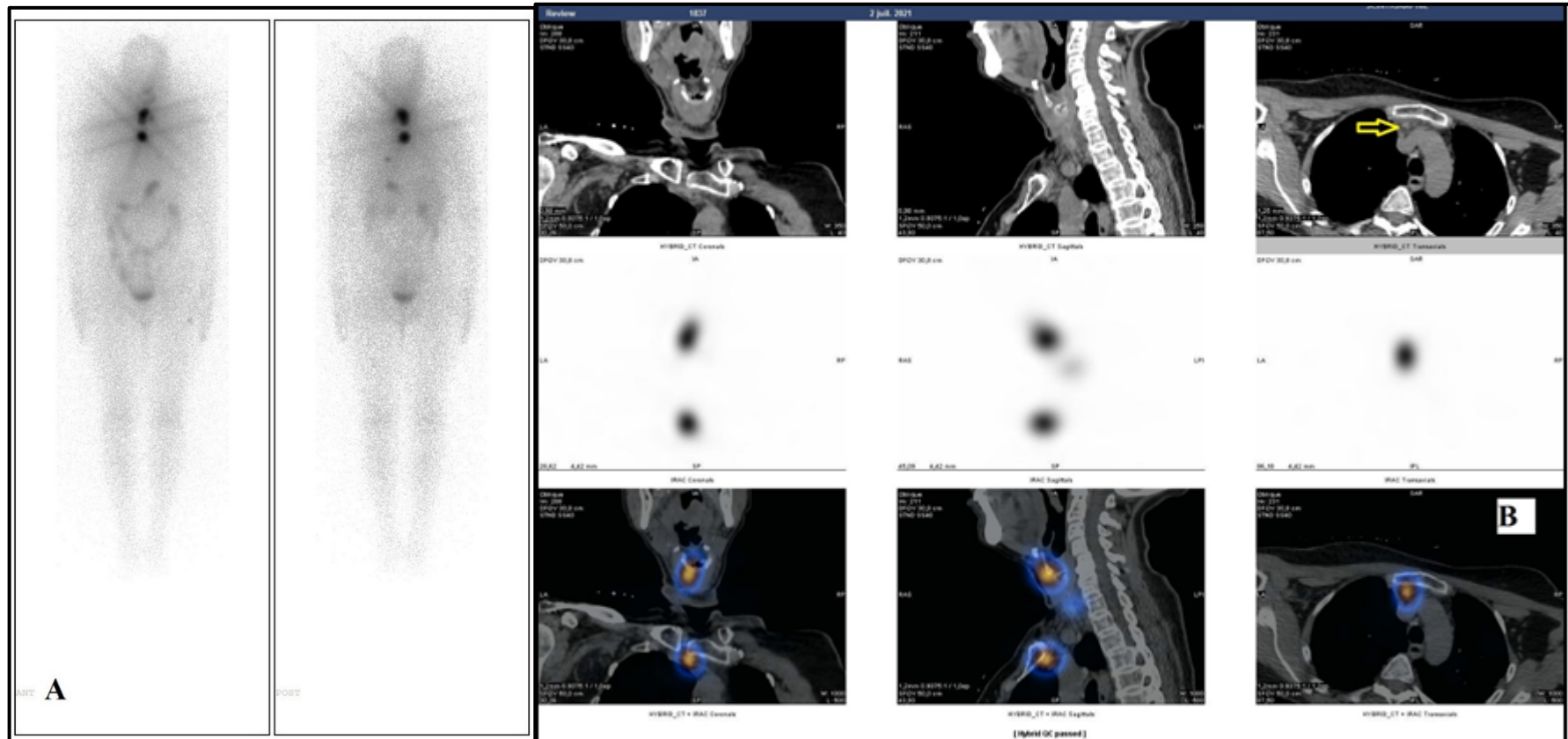


Figure 4.23 : Balayage post thérapeutique (A) et acquisition SPECT/CT de la région cervicale (coupes frontale, sagittale et transverse) (B), montrant un reliquat thyroïdien et une adénopathie médiastinale rétro sternale (flèche jaune), chez une patiente âgée de 59 ans présentant un CP infiltrant classé pT1bNx traitée avec 1.1 GBq d'iode 131 (Source service de médecine nucléaire de l'HMRUC).

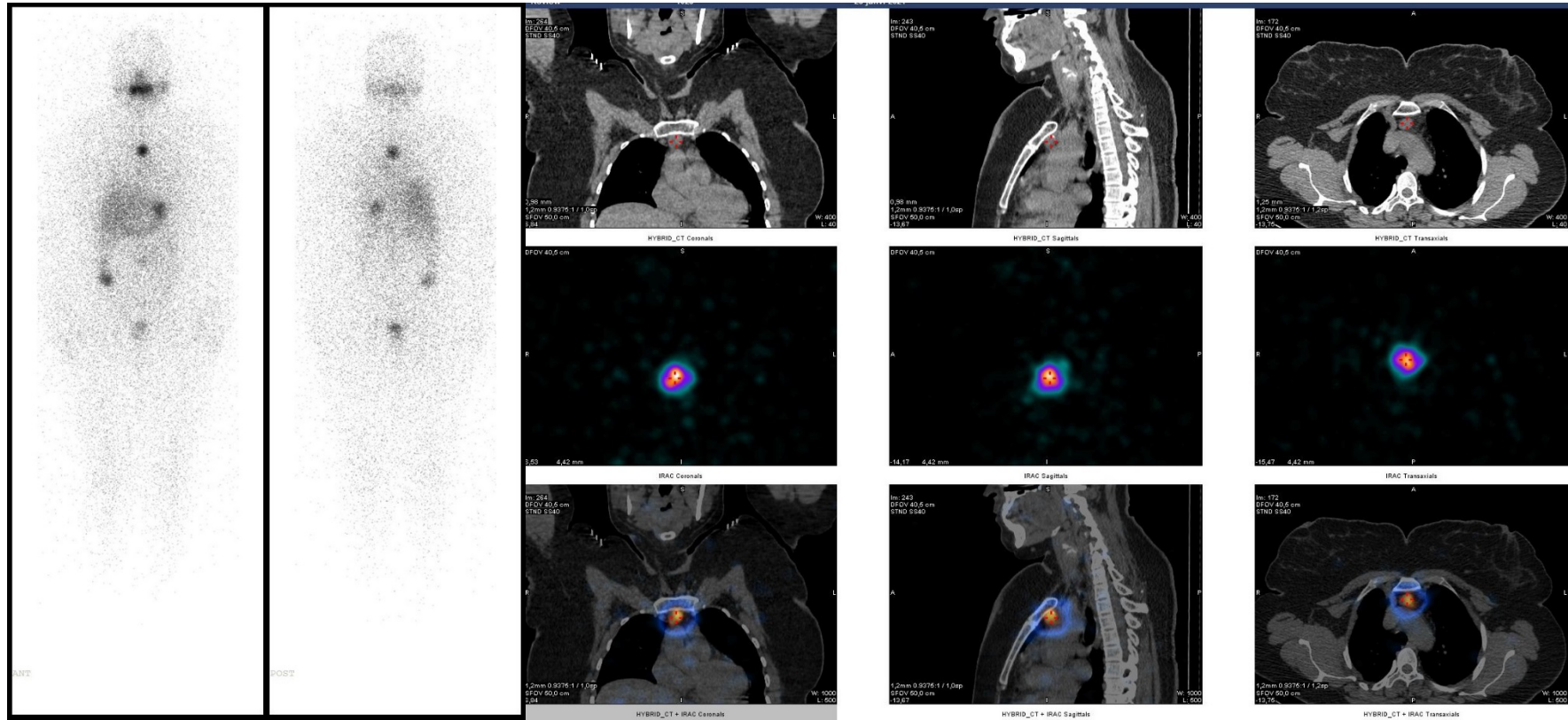


Figure 4.24 : Balayage post thérapeutique (à gauche) et une acquisition SPECT/CT centrée sur la région cervicale en coupe coronale, sagittale (à droite) et transverse montrant une adénopathie métastatique médiastinale haute (groupe ganglionnaire VII) fixant l'iode 131 chez une patiente âgée de 53 ans, opérée pour un carcinome papillaire de sous type vésiculaire (Source service de médecine nucléaire de l'HMRUC).

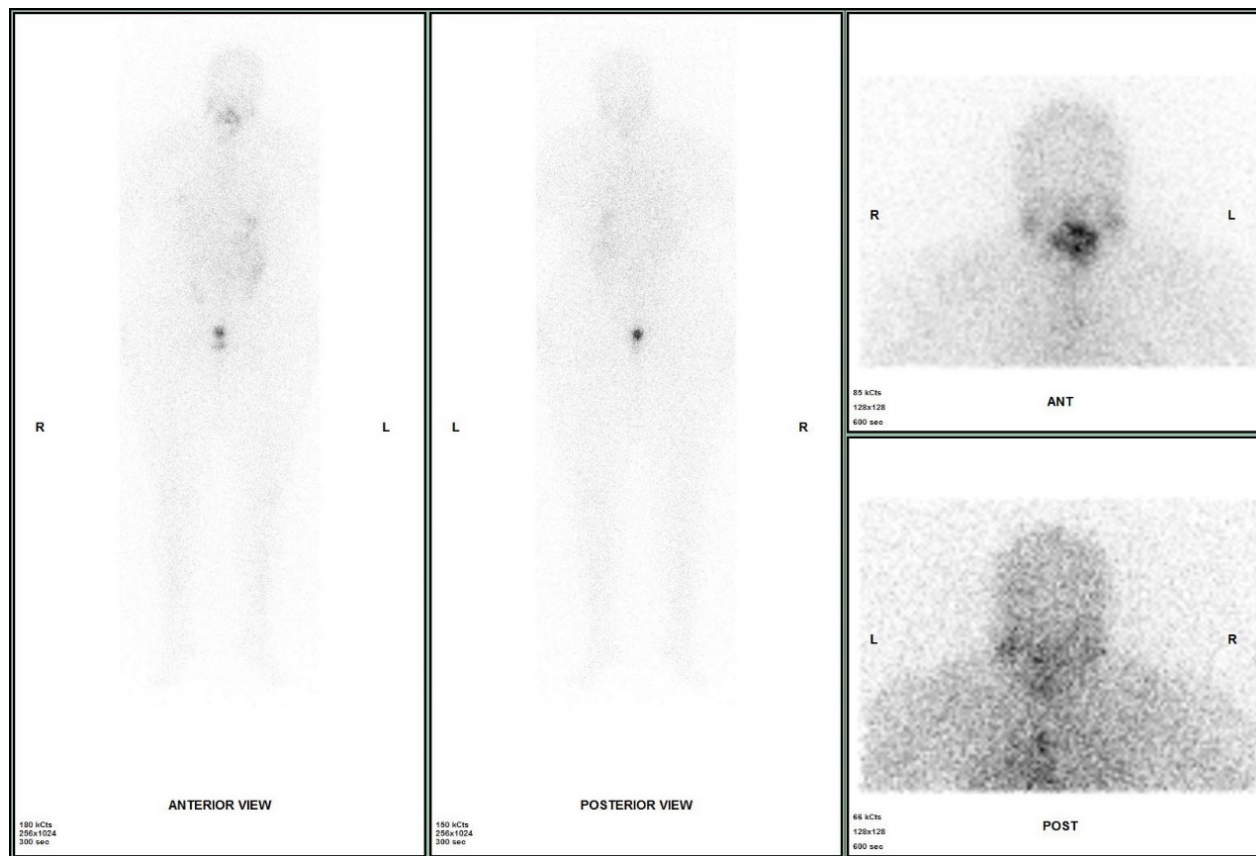


Figure 4.25 : Cartographie blanche chez une patiente âgée de 29 ans, présentant un CP encapsulé classé pT1bNx. Tg stimulée avant totalisation indétectable (TgS < 0,04 ng/ml). Totalisée avec 1.1 GBq d'iode 131 (Source service de médecine nucléaire de l'HMRUC).

Évaluation thérapeutique sous la Lévothyroxine à six mois post traitement.

Taux de Tg freinée :

Lors du contrôle effectué au 6^{ème} mois post ablation isotopique chez 352 patients, trois patients étant perdu de vue, le taux de Tg moyen était de 0,18 ng/ml avec un écart type de 0,49 ng/ml (minimum de 0,07 ng/ml et maximum de 8,16 ng/ml). La moitié des patients avaient un taux de Tg sous traitement inférieur à 0,07 ng/ml.

Le seuil de Tg sous traitement $< 0,2$ ng/ml était observé chez 83,5% de nos patients, chez 16,5 % des patients restant le taux de Tg était \geq à 0,20 ng/ml.

On ne retrouve pas de différence significative de la répartition des taux de Tg entre les deux groupes d'activités d'iode 131 ($p = 0,443$).

Tableau 4.7 : répartition des taux de Tg sous traitement en deux classes entre les deux groupes l'activité de l'iode 131.

<i>Tg de contrôle à 6 mois (ng/ml)</i>	<i>1.1 GBq n (%)</i>	<i>3.7 GBq n (%)</i>	<i>Total n (%)</i>
<i>< 0,20</i>	146 (82)	148 (85)	294 (83,5)
<i>≥ 0,20</i>	32 (18)	26 (15)	58 (16,5)
<i>Total</i>	178 (100)	174 (100)	352 (100)

Dans notre étude le seuil de Tg sous traitement $> 0,20$ ng/ml est négativement corrélé au succès de l'ablation évalué au 9^{ème} mois avec coefficient de corrélation $r = - 0,505$ ($p < 0,0001$).

Un taux de Tg $< 0,20$ ng/ml est corrélé au succès de l'ablation.

L'échographie cervicale : positive – négative.

L'échographie cervicale de contrôle à six mois du traitement ablatif était négative chez 99,4% de nos patients

Deux patients avaient une échographie positive avec la persistance d'un reliquat thyroïdien chez un patient et apparition d'une adénopathie métastatique chez le deuxième patient.

On n'a pas observé de différence significative concernant les résultats de l'échographie cervicale entre les deux groupes d'activités d'iode 131 ($p = 0,374$)

Tableau 4.8 : Les résultats de l'échographie cervicale de contrôle à six mois post thérapeutique chez les deux groupes d'activités de l'iode 131.

<i>Échographie cervicale de contrôle à 6 mois</i>	<i>1.1 GBq n (%)</i>	<i>3.7 GBq n (%)</i>	<i>Total n (%)</i>
<i>Négative</i>	176 (98,8)	174 (100)	350 (99,4)
<i>Reliquat</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)
<i>Adénopathie</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)
<i>Total</i>	178 (100)	174 (100)	352 (100)

Réponse à l'objectif principal.

Évaluation de la réponse aux traitements à neuf mois post thérapeutique :

La réponse thérapeutique a été classée en 04 catégories de réponse (Tableau 2.5)

Le taux de réponse excellente était observé chez la majorité de nos patients (figure 4.26).

L'efficacité de l'ablation des reliquats thyroïdiens avec 1.1 GBq versus 3.7 GBq d'iode 131.

Le taux succès de l'ablation des reliquats thyroïdiens, représenté uniquement par les réponses excellentes, était observé chez **90,6 %** des patients du groupe faible activité (IC à 95% [0,853 – 0,944]), versus **92,6 %** des patients du groupe activité élevée (IC à 95% [0,876 – 0,960]) (figure 4.27). Les trois autres catégories de réponses étant considérées comme des échecs de l'ablation.

On ne retrouve pas de différence significative de répartition des réponses thérapeutiques entre les deux groupes d'activités d'iode 131 ($p = 0,495$).

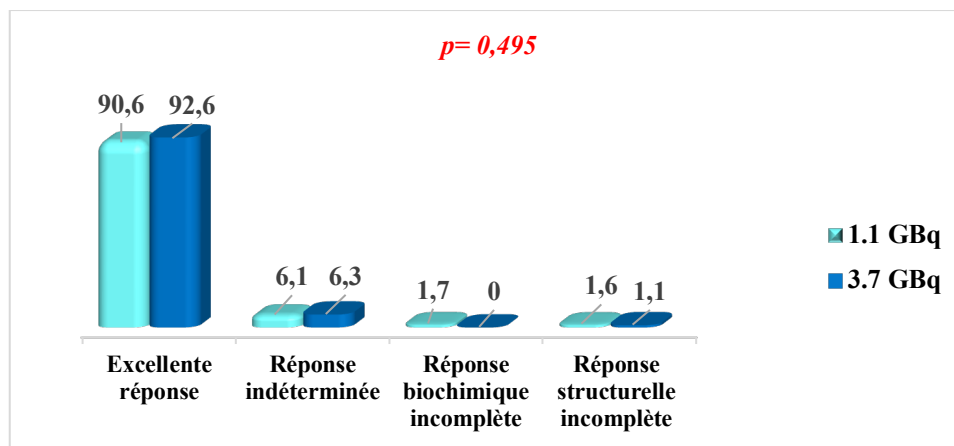


Figure 4.26 : Répartition des différentes réponses thérapeutiques dans les deux groupes d'activités d'iode 131.

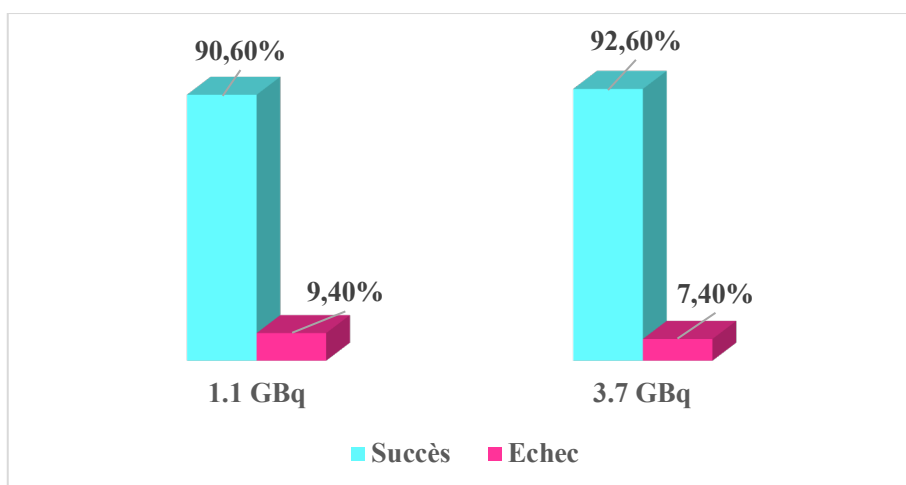


Figure 4.27 : Répartition des succès et des échecs selon l'activité d'iode 131 administrée.

La différence d'efficacité entre les deux activités thérapeutiques 1.1 GBq et 3.7 GBq d'iode ¹³¹ radioactif est de **2%**.

L'intervalle de confiance à 95% de cette différence d'efficacité est [**0,54% - 3,46%**].

On constate donc que la borne supérieure de cet intervalle de confiance à 95% de la différence d'efficacité n'a pas excédé la marge de non-infériorité fixée a priori à **10%** en valeur absolue.

L'hypothèse initiale est donc vérifiée, on conclut à la non-infériorité de l'efficacité des faibles activités de l'iode (1.1 GBq) comparé aux activités élevées pour l'ablation des reliquats thyroïdiens chez les patients présentant un carcinome bien différencié de la thyroïde classé à faible risque de récurrence.

Caractéristiques cliniques des patients selon le succès et l'échec de l'ablation.

Dans notre essai clinique, la randomisation avait permis de minimiser les biais de sélection et de traitement et d'avoir deux groupes comparables. Les seuls paramètres qui présentent une différence significative entre les deux groupes de traitement étaient le taux de fixation du ^{99m}Tc et le taux de Tg stimulée avant le traitement ablatif.

Tableau 4.9 : Résumé des caractéristiques cliniques des patients selon le succès ou l'échec de l'ablation à l'iode 131

Caractéristiques des patients	Succès (%)	Echec (%)	<i>p</i>
Age moyenne	47,76 ± 13,68	47,76 ± 13,21	0,999
< 55 ans	90,5	9,5	0,413
≥ 55 ans	93,8	6,2	
Sexe			0,554
F	91,1	8,9	
M	95	5	
Chirurgie : Thyroïdectomie totale.			0,610
Un seul temps	91,2	8,8	
Deux temps	100	00	
Types histologiques :			0,646
MCP	92,2	7,8	
CP	90,6	9,4	
CV	95,8	4,2	
CO	100	00	
Stade T :			0,948
pT1a	92,2	7,2	
pT1b	91	09	
pT2	91,8	8,2	
Stade N:			0,094
No,N1	91,7	8,3	
Nx	91,5	8,5	
Multifocalite :			0,700
Uni focal	92,2	7,8	
Multifocal	90,6	9,4	
Taux de fixation moyen du ^{99m}Tc	0,05 %	0,22 %	< 0,001
Taux de TgS avant l'ablation	5,63 ng/ml	26,42 ng/ml	< 0,001

En stratifiant l'analyse sur l'activité d'iode, on remarque que les médianes des taux de TgS ainsi que les médianes des taux de fixation sont significativement plus élevés chez les patients qui présentent un échec de l'ablation, comparés à ceux avec succès de l'ablation, dans les deux groupes d'activités d'iode 131. Au sein des groupes d'échecs, le taux de TgS est deux fois plus élevé dans le groupe 1.1 GBq comparé au groupe 3.7 GBq.

Tableau 4.10 : répartition des médianes des taux de TgS et de fixation du ^{99m}Tc entre les succès et les échecs et selon l'activité diode 131 administrée.

	<i>Activités d'^{131}I</i>	<i>Succès</i>	<i>échec</i>	<i>p</i>
Taux de fixation du ^{99m}Tc	<i>1.1 GBq</i>	<i>0,03</i>	<i>0,17</i>	<i>0,023</i>
(médiane) %	<i>3.7 GBq</i>	<i>0,02</i>	<i>0,22</i>	<i>0,002</i>
Taux de Tg stimulée pré	<i>1.1 GBq</i>	<i>3,85</i>	<i>26,13</i>	<i>0,037</i>
ablation (IRA) (médiane)	<i>3.7 GBq</i>	<i>3,79</i>	<i>12,70</i>	<i>0,004</i>
ng/ml				

Analyses secondaires

Évaluation la relation entre le taux de Tg stimulée avant l'administration de l'iode131 et le succès de l'ablation évalué au 9^{ème} mois.

On a trouvé, dans notre étude, une faible corrélation négative significative entre le taux de Tg stimulée avant l'ablation et le succès de celle-ci évalué au 9^{ème} mois post traitement. Le coefficient de corrélation négatif $r = -0,221$ ($p = 0,01$) indique une faible relation inversement proportionnelle entre le taux de Tg stimulée avant l'ablation et le succès de celle-ci.

L'analyse de la courbe ROC

L'aire sous la courbe ROC du taux de Tg stimulée pour prédire l'échec de l'ablation est de 0,813 (l'IC à 95% [0,711 – 0,915])

Le seuil de Tg stimulée pré ablatif qui permet de prédire l'échec de l'ablation est 6,0 ng/ml avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 70%,

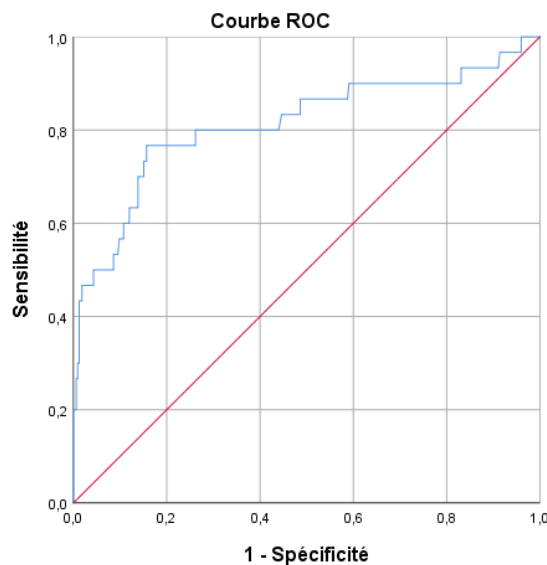


Figure 4.28 : Courbe ROC des taux de Tg stimulée juste avant l'ablation

La scintigraphie avec calcul du taux de fixation au ^{99m}Tc .

La scintigraphie thyroïdienne avec le calcul du taux de fixation des reliquats thyroïdiens au $^{99m}\text{TcO}_4^-$ a été réalisée chez uniquement 148 patients (96 patients dans le groupe 1.1 GBq et 52 patients dans le groupe 3.7 GBq).

On ne note pas de différence significative de la répartition des taux de fixation positif et négatif entre les deux groupes d'activités d'iode 131 ($p=0,485$).

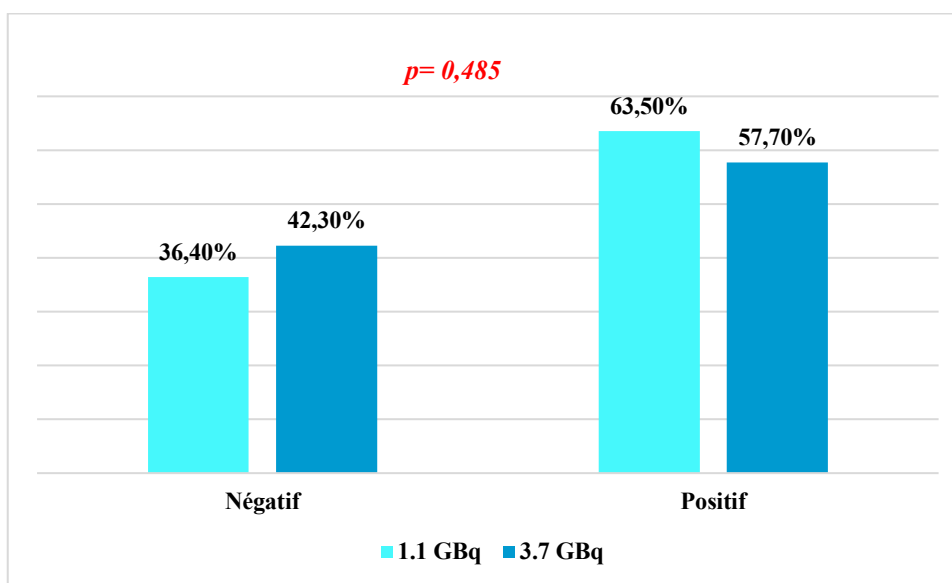


Figure 4.29 : Répartition des taux de fixation positif et négatif du ^{99m}Tc chez les 148 patients et selon activité thérapeutique d'iode 131.

Corrélation Entre le taux de fixation du ^{99m}Tc et le taux de Tg stimulée avant l'ablation.

Dans notre série le taux de fixation du ^{99m}Tc est fortement corrélé au taux de Tg stimulée avant l'ablation à l'iode 131 avec un coefficient de corrélation $r = 0,934$ ($p < 0,001$).

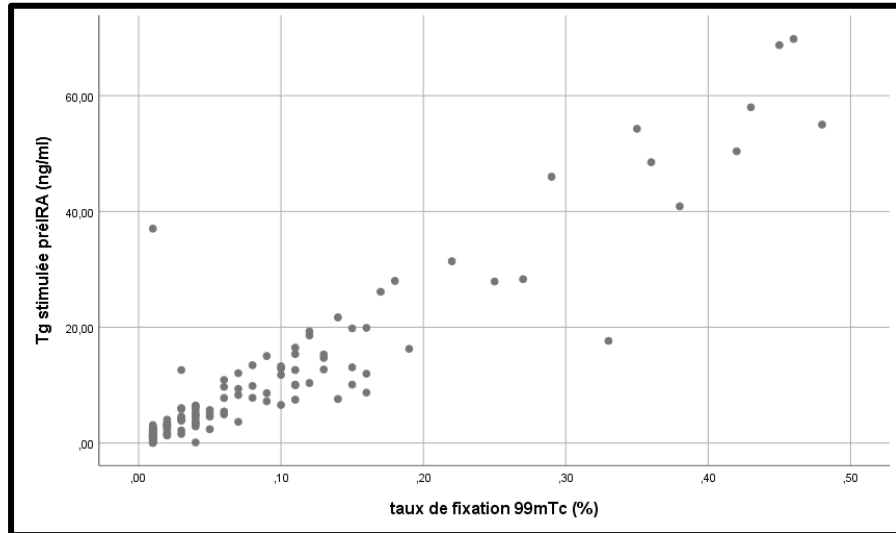


Figure 4.30 : Scatterplot montre une dispersion homogène et concentrée témoignant d'une forte corrélation positive entre le taux de fixation du ^{99m}Tc et le taux de Tg stimulée avant l'ablation chez les 148 patients/355 (41,7%).

Corrélation Entre le taux de fixation du ^{99m}Tc et le succès de l'ablation.

Dans notre étude, on a trouvé une faible corrélation négative, mais significative entre le taux de fixation du ^{99m}Tc et le succès de l'ablation avec un coefficient de corrélation $r = -0,258$ ($p = 0,01$).

L'aire sous la courbe ROC du taux de fixation cervical du ^{99m}Tc pour prédire l'échec de l'ablation est de 0,813 (l'IC à 95% [0,711 – 0,915])

Le seuil de fixation du ^{99m}Tc , chez nos patients, qui permet de prédire l'échec est de 0,065% pour une sensibilité de 82% et une spécificité de 75%, l'aire sous la courbe est de 0,842 (IC à 95% [0,738 – 0,946]).

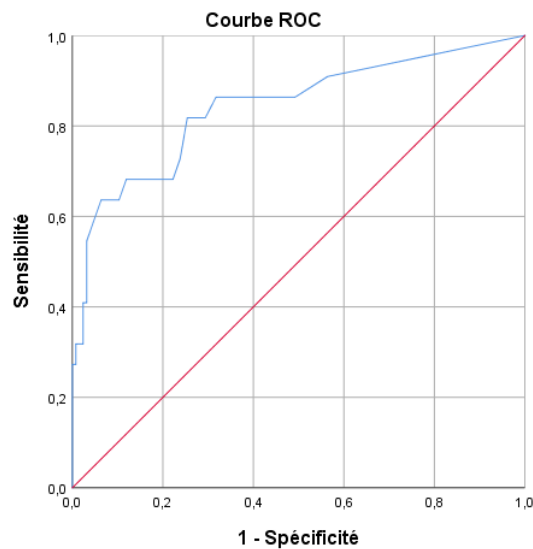


Figure 4.31 : Courbe ROC du taux de fixation du ^{99m}Tc permettant de prédire le succès de l'ablation.

Relation entre le taux de fixation du ^{99m}Tc et le taux de Tg stimulée au 9^{ème} mois.

Notre étude montre une corrélation positive et significative entre le taux de fixation du ^{99m}Tc et le taux de Tg stimulée au 9^{ème} mois ($r = 0,659$, $p < 0,0001$) tel que illustré dans le ScatterPlot

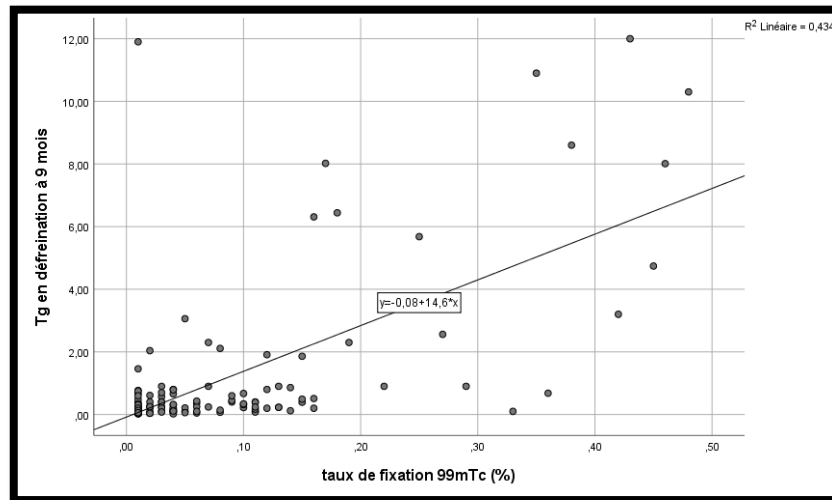


Figure 4.32 : Scatterplot montre une dispersion homogène et concentrée autour de la droite témoignant d'une forte corrélation positive entre le taux de fixation du ^{99m}Tc et le taux de Tg stimulée au 9^{ème} mois chez les 148 patients/355 (41,7%).

L'analyse de la relation entre le taux de fixation du ^{99m}Tc et le taux de Tg stimulée au 9^{ème} mois pour chacun des deux groupes de façon individuelle retrouve également une forte corrélation positive dans les deux groupes d'activités d'iode 131 analysés séparément.

Le coefficient de corrélation $r = 0,688$ dans le groupe 1.1 GBq versus $r = 0,675$ dans le groupe 3.7 GBq d'iode 131 ($p < 0,0001$).

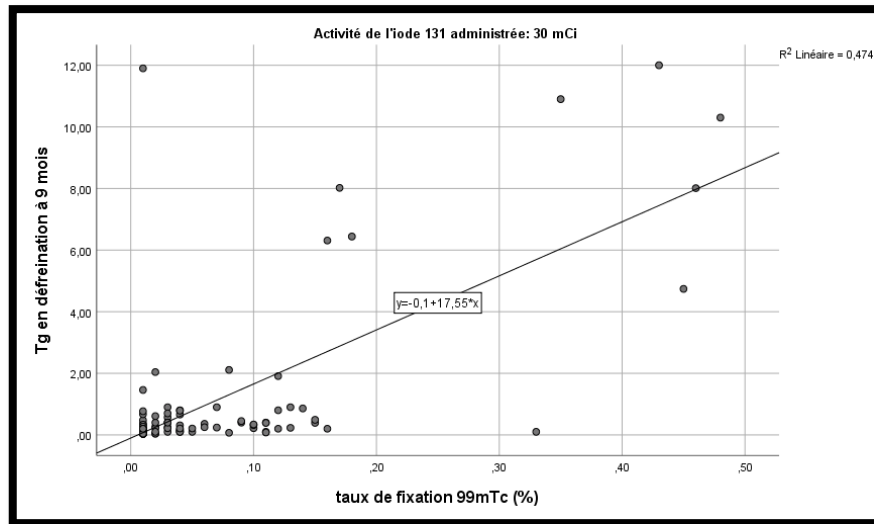


Figure 4.33 : Scatterplot montrant une dispersion homogène et concentrée autour de la droite des différentes mesures témoignant d'une forte corrélation positive entre le taux de fixation du ^{99m}Tc et le taux de Tg stimulée au 9^{ème} mois chez les 96 patients du groupe 1.1 GBq.

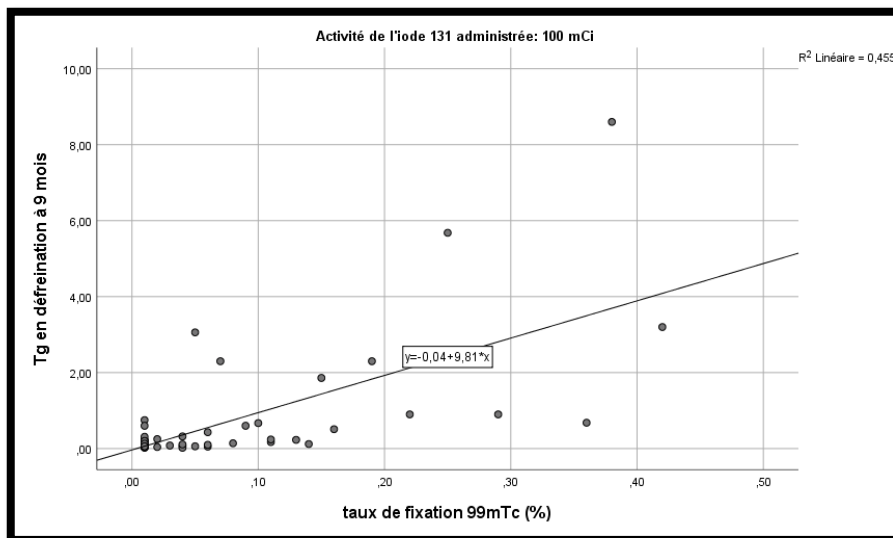


Figure 4.34 : Scatterplot montrant également une dispersion assez homogène et concentrée autour de la droite témoignant d'une forte corrélation positive entre le taux de fixation du ^{99m}Tc et le taux de Tg stimulée au 9^{ème} mois chez les 52 patients du groupe 3.7 GBq.

Évaluation des coûts économiques.

Tableau 4.11 : Les prix et coût des différentes explorations et des gélules d'iode 131 à l'HMRUC.

<i>Coûts à l'HMRUC (DA)</i>	<i>1.1 GBq (180 patients)</i>	<i>3.7 BGq (175 patients)</i>	<i>Rapport des coûts/Différence.</i>
<i>Gélule 131I</i>	16.997,15	25700.01	
<i>Hospitalisation</i>	5600 X 1	5600 X 3	
<i>Les bilans biologiques</i>		360 X 3	
<i>Échographie cervicale</i>		250 x 2	
<i>Taux de fixation 99mTc-</i>		165	
<i>Balayage Post thérapeutique</i>		1100	
<i>Coût moyen de la PEC/patient</i>	25442.15	45345.01	1.782
<i>Total (355 patients)</i>	4.579.587,0	7.935.376,75	3.355.789,75

Au niveau de notre structure, le coût de la prise en charge isotopique avec 3.7 GBq est presque le double, avec un facteur de 1,78, de celui de la prise en charge avec les faibles activités.

Tableau 4.12 : Les coûts de la prise en charge de l'ablation isotopique au niveau du secteur privé.

<i>Prix en DA</i>	<i>1.2 GBq Ambulatoire</i>	<i>3.7 BGq Hospitalisation : 3 jours</i>	<i>Rapport des coûts</i>
Annaba	120.000,0	ND	
Constantine	120.000,0	260.000,0	
Alger	85.000,0	210.000,0	
Tizi Ouzou	85.000,0	220.000,0	2,14
Coût de l'évaluation à 9 mois	9100	9100	
Coût moyen de la PEC	111600	239100	

La comparaison avec les coûts du secteur privé retrouve les mêmes résultats avec un facteur de 2.

CHAPITRE V: DISCUSSION

De nombreuses études avaient étudié et évalué la non-infériorité ou l'équivalence d'efficacité de la totalisation des reliquats thyroïdiens des faibles activités comparée aux activités élevées de l'iode radioactif.

Cependant, les résultats de ces études sont parfois incohérents, certaines études rapportent des résultats équivalents pour les deux groupes de traitement, d'autres études rapportent une efficacité supérieure des activités élevées.

Devant l'absence d'étude prospective concernant l'efficacité des faibles activités d'iode 131 dans le cadre de l'ablation des reliquats thyroïdiens chez nos patients algériens opérés d'un carcinome différencié de la thyroïde classé à faible risque de récurrence, nous avons réalisé cet essai prospectif et randomisé afin de vérifier la non-infériorité des faibles activités d'iode 131 chez nos patients et de guider notre conduite ultérieure de façon à ce qu'elle soit plus adaptée à la réalité pratique de nos patients.

Notre essai clinique qui avait comme objectif l'efficacité de l'ablation des reliquats thyroïdiens par l'iode radioactif a permis de répondre à la question principale qui est le succès de l'ablation des reliquats avec les faibles activités n'est pas inférieur à celui des fortes activités.

5.1. Les caractéristiques générales de la population de l'étude.

L'âge

La moyenne d'âge de nos patients est de 47,78 ans, avec des extrêmes allant de 18 à 78 ans. Le Pic de fréquence du CDT chez nos patients est situé entre 41 et 50 ans avec une fréquence de 25 %. Plus de 55% des patients ont moins de 50 ans, sans différence significative entre les deux groupes de traitements ($p = 0,999$).

L'âge de survenue du CDT varie selon les études. Schlumberger (2012) retrouve un âge moyen de 49 ans (21), Mallick (2012) retrouve un âge médian de 44 ans (22), alors que dans l'étude de Mäenpää (2008) l'âge moyen était de 49 ans (17).

Dans l'étude prospective et randomisée de Dong (2021), l'âge médian était de 42 ans, avec des extrêmes allant de 19 à 75 ans (221).

Selon les données épidémiologiques du réseau Est et Sud-Est Algérien, entre 2014 et 2017, le cancer de la thyroïde présente deux pics d'incidence dans les tranches d'âge de 50-54 ans et de 60-64 ans (4)

En Algérie, dans l'étude Boukheris (2020) concernant l'aspect épidémiologique du cancer de la thyroïde entre 1993 et 2013 à Oran, l'âge moyen du diagnostic du cancer de la thyroïde est de 48,1±15,3 ans, avec une médiane de 49 ans (49).

Sexe

Dans notre essai clinique, on note une nette prédominance féminine avec 88,7 % de femmes et un sexe ratio H/F de 0,13. On ne retrouve aucune différence significative entre les deux groupes d'activités thérapeutiques ($p = 0,444$).

L'ensemble des études rapporte des proportions nettement plus élevées de CDT chez les femmes. Dans les deux grands essais randomisés, le sexe féminin représente 74% (22) et 78% (21).

Dans l'étude de Mäenpää (2008), le sexe féminin représente 80%. Dans l'essai de Dong (2021) la proportion du sexe féminin était de 73%.

Dans l'étude de Boukheris (2020), le cancer de la thyroïde était plus fréquent chez les femmes avec un taux de 86,5% (49).

Nos résultats se rapprochent plus de ceux de Boukheris et al.

L'origine géographique.

Nos patients venaient plus de la wilaya d'Oum El Bouaghi (11,9%), suivi des wilayas de Batna (11,1%), de Skikda (10,2%), de Guelma (9,4%), de Souk Ahras (8,8%) et de Constantine (8,2%). Les fréquences des autres wilayas de l'Est varient entre 0,3% et 6%.

Selon les données épidémiologiques du réseau Est et Sud-Est 2017, la wilaya de Bordj Bou Areridj présente les taux d'incidences les plus élevés (27,9 pour 100 000 chez les femmes et 5,9 pour 100 000 chez les hommes), suivi par la wilaya de Batna ((15,6 pour 100 000 chez les femmes et 1,7 pour 100 000 chez les hommes). La wilaya de Constantine occupe la 5^{ème} place (11,1 pour 100 000 chez les femmes et 2,1 pour 100 000 chez les hommes). Par contre, pour la wilaya de Guelma présente le taux d'incidence le plus faible (2,9 pour 100 000 chez les femmes, et aucun cas notifié chez les hommes) (4).

Cette différence est liée au mode de recrutement des patients, uniquement les ayants droit ont accès aux soins au niveau de notre hôpital.

Antécédents d'irradiation antérieure et de CDT dans la famille.

Dans notre essai, 2 patients, un dans chaque groupe de traitement, avaient des antécédents d'irradiation cervicale. Par contre, on a noté dix-sept (5%) patients avec des antécédents familiaux de carcinomes thyroïdiens, avec une différence significative de répartition de ces patients entre les deux groupes de traitements, quatorze patients dans le groupe 1.1 GBq et

trois dans le groupe 3.7 GBq ($p=0,007$). Cependant, on n'a pas notifié de différence significative des taux de succès et d'échecs selon l'activité d'iode 131 reçue.

Dans la littérature, 5 à 10 % des CDT sont familiaux (11,80).

Mode de révélation :

Le mode de découverte le plus fréquent dans notre série de patients est le nodule thyroïdien, sous forme de masse cervicale chez 58 % des patients ou de découverte fortuite à l'examen clinique ou à l'échographie cervicale chez 31% des patients.

On ne note pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,188$).

Dans l'étude de Boukheris et al (2020), ce mode de révélation du cancer de la thyroïde est retrouvé chez plus de 85% des patients (49).

Ce mode de révélation est le plus fréquemment rapporté dans la littérature (11).

Les résultats de l'étude cytologique (FNA).

La cytoponction des nodules thyroïdiens n'a été réalisée que chez 47,3% de nos patients. Ça reste insuffisant vu que cet examen est l'un des maillons forts de la prise en charge diagnostique des nodules thyroïdiens tel que recommandé par l'ensemble des sociétés savantes (11,114).

Chirurgie de la thyroïde.

L'ensemble des patients de notre essai clinique avait bénéficié d'une thyroïdectomie totale, soit en un seul temps (96,6% des cas) ou en deux temps (3,4% des cas).

La thyroïdectomie totale est également adoptée pour les patients inclus dans les deux grands essais randomisés de Mallick (2012) (22) et de Schlumberger (2012) (21), ainsi que pour les patients des études de Ma (2017) (20) et Dong (2021) (221).

Les types histologiques du carcinome différencié de la thyroïde.

Le type histologique le plus fréquemment observé dans notre série est le carcinome papillaire (90,9%) suivi du carcinome vésiculaire chez 6,8% et du carcinome oncocytaire chez 2,3%.

Le carcinome papillaire est de loin le type histologique le plus fréquent (75,222).

Mäenpää et al (2008) ont observés 91% de carcinome papillaire et 7% de carcinome vésiculaire (17).

Dans l'étude de Schlumberger (2012), le carcinome papillaire est le type histologique le plus représenté avec une fréquence de 92,3 %, suivi du carcinome vésiculaire avec une fréquence de 7,7% (21).

Les proportions les plus élevées du carcinome papillaire ont été rapportées par Ma et al (2017), avec 96,2% versus 2,6% pour le carcinome vésiculaire.

Multifocalité.

Les lésions multifocales sont observées chez 42% des patients. La multifocalité est observée le plus souvent dans les cas de carcinomes papillaires avec des proportions allant de 20% à 87% (75).

Dans l'étude de Mäenpää et al (2008), les carcinomes multifocaux ont été observés chez 34% des patients (17). Alors que la proportion des tumeurs multifocales était de 53,2% dans l'étude de Ma et al (20).

Classification TNM.

La taille de la tumeur

La taille moyenne de la tumeur chez nos patients était de $16,8 \pm 9,1$ mm. Les tumeurs classées pT1b sont les plus observées chez nos patients (47,4%), suivies des tumeurs pT2 et pT1a chez 27,3% et 25,3% des patients respectivement.

Dans l'étude de Schlumberger et al, les tumeurs pT1b sont observées chez 60,7% des patients, les tumeurs pT1a chez 27% des cas et les tumeurs pT2 chez 12,2% des patients (21).

Dans l'étude de Mallick et al, les proportions des tumeurs pT1, pT2 et pT3 sont de 29%, 47,7% et 23% respectivement (22). Alors que dans l'étude de Dong et al, les proportions des tumeurs pT1a, pT1b et pT2 étaient de 73,5%, 26% et 0,5% (221).

Le statut ganglionnaire.

Le curage ganglionnaire n'a pas été réalisé chez 85,6% de nos patients. Chez les 14,4% restants, 9,3% n'avaient pas de métastases ganglionnaires et 7,6% des patients présentaient des métastases ganglionnaires du compartiment central et/ou des compartiments latéraux.

Le curage ganglionnaire est recommandé lorsque les ganglions présentent des signes de malignité à l'échographie cervicale ou lors de l'examen en per opératoire. Le curage prophylactique n'est pas recommandé (11).

Dans la littérature, le taux de ganglions classés Nx est de 39,2% dans l'étude de Schlumberger et al (21), et de 26% dans l'étude de Mallick (22).

5.2. La réponse à l'objectif principal

Les résultats de notre essai prospectif randomisé ayant inclus 355 montrent clairement la non-infériorité des faibles activités par rapport aux fortes activités d'iode radioactif pour l'éradication des reliquats thyroïdiens chez les patients opérés de carcinome différencié de la thyroïde classé à faible risque de récurrence. Le taux de succès de l'ablation est de 90,6 % avec l'activité de 1.1 GBq d'¹³¹I et de 92,6 % avec l'activité de 3.7GBq d'¹³¹I. La différence était de 2 %, l'intervalle de confiance à 95% est **[0,54% - 3,46%]**, ce qui témoigne de la non-infériorité de l'efficacité de 1.1 GBq comparé à 3.7 GBq d'iode 131.

Plusieurs études avaient rapporté des taux d'efficacité de l'ablation des reliquats thyroïdiens similaires pour les faibles et les fortes activités d'iode 131, parmi elles deux grandes études prospectives et randomisées.

L'essai randomisé multicentrique de Schlumberger et al (France 2012) (21), incluant au total 752 patients présentant un CDT classé à faible risque de récurrence (pT1N0-NxM0 ou pT2 N0 M0, histologie agressive exclue), ayant comparé l'efficacité de l'ablation des faibles activités (1.1 GBq) versus activités élevées (3.7 GBq) d'iode radioactif chez des patients préparés par le sevrage de la Lévothyroxine versus injection de la thyrotropine alfa (Thyrogen). Les critères du succès de l'ablation évalué à 6-12 mois étaient un taux de Tg stimulée < à 1ng/ml et une échographie cervicale négative chez tous les patients, un balayage à l'iode 131 avec une activité traceuse chez les patients qui présentent des taux d'anticorps anti Tg positifs. Les taux d'ablation réussie étaient équivalents entre les deux activités d'iode radioactif testés 91.2% dans le groupe de 1.1 GBq versus 93.4% dans le groupe de 3.7 GBq, et entre les deux méthodes de stimulation 91.7% dans le groupe Thyrotropine alfa versus 92.9% dans le groupe sevrage de LT4.

Le deuxième essai randomisé multicentrique est celui de Mallick et al (Royaume Uni2012) (22). Cet essai a presque le même design que l'essai de Schlumberger. Par contre, il présente quelques différences notamment la taille de l'échantillon qui était de 438, l'inclusion des patients à faible risque et à risque intermédiaire, l'inclusion des tumeurs classées pT1-pT3, N0-Nx et M0 et cN1, les critères de jugement du succès de l'ablation étaient un taux de fixation d'une activité traceuse de l'iode radioactif (0.14-0.18 GBq) < 0.1%, et un taux de Tg stimulée < 2 ng/ml. Les auteurs ont trouvé que le taux de réussite de l'ablation avec 1.1 BGq n'était pas inférieur à celui obtenu avec 3.7 GBq d'iode radioactif (85% versus 88.9%), en absence de différence significative entre ces taux.

Les résultats de notre essai clinique se rapprochent plus de ceux de l'étude de Schlumberger et al. Cela est dû au fait que les critères d'inclusion, notamment le stade tumoral T et la catégorie de risque de récurrence de nos patients, étaient comparables à ceux des patients inclus dans l'étude de Schlumberger. Cependant, dans notre essai les patients qui avaient des taux d'anticorps anti Tg élevés ont été exclus du fait des difficultés technique et logistique de réaliser un balayage avec une activité traceuse d'iode 131 au niveau de notre centre, permettant d'éliminer un éventuel tissu thyroïdien sécrétant.

Les taux d'efficacité de l'ablation dans l'essai de Mallick sont légèrement inférieurs à ceux de notre essai clinique. En effet Mallick et al avaient inclus, en plus des patients à faible risque de récurrence, les patients à risque intermédiaire et les patients avec des tumeurs > 4 cm (pT3), ce qui pourrait être à l'origine de cette légère différence.

Plusieurs autres études notamment en Europe, au Moyen-Orient et en Asie avaient évalué l'efficacité des faibles activités d'iode radioactif dans le cadre de l'ablation des reliquats thyroïdiens après une thyroïdectomie totale ou subtotale.

Un grand essai randomisé de Kukulka et al (Pologne 2020) (223) comparant 1.1 versus 2.2 versus 3.7 mCi pour les patients opérés pour un carcinome différencié de la thyroïde classé à faible risque (n= 277) avait retrouvé des taux de succès de l'ablation de 88 %, 89 % et 90 % respectivement, aucune différence significative entre les groupes n'a été retrouvée (p = 0,714). De même, il n'y avait pas de différence dans l'efficacité de l'ablation en fonction du sexe ni en fonction de l'âge.

Dans l'essai randomisé de petite taille, Mäenpää (Finlande 2008) et al (17) avaient comparé l'efficacité de l'ablation de 1.1 GBq versus 3.7 GBq. Les auteurs ont également trouvé des taux d'ablation équivalents, quoique bien inférieurs (52 à 56 %) à ceux trouvés dans notre étude et dans les deux grands essais de Schlumberger et de Mallick.

Les différences dans la technique chirurgicale (et donc le volume du reliquat thyroïdien) et l'adhésion à un régime pauvre en iode sont également des facteurs potentiels contribuant à des faibles taux de succès de l'ablation ou des résultats incohérents concernant l'efficacité des faibles activités (224).

Un essai randomisé de Rosario et al (Brésil 2004) (225) avait comparé 1.1 et 3.7 GBq, les auteurs avaient rapporté des résultats comparables et ils n'avaient pas trouvé de différence significative entre les taux d'ablation réussie qui étaient de 90% dans le groupe 1.1 GBq et

de 92 % dans le groupe 3.7 GBq ($p = 0,95$), pour des taux de fixation des reliquats de l'iode 131 à dose traceuse <2 %.

Ma et al (Chine 2017) (20) dans leur étude prospective et randomisée, évaluant l'efficacité de l'ablation avec les faibles activités versus les activités élevées chez une population de patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde classé T1-T3, No-Nx et Mo. Le taux de réussite de l'ablation était de 82,6% dans le groupe des faibles activités et de 86,2% dans le groupe des activités élevées. Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité en fonction de l'activité utilisée ($p = 0,509$, NS).

Dans l'essai randomisé de Dong et al (Chine 2021) (221), ayant inclus 474 patients avec carcinome différencié de la thyroïde classé à faible risque ou à risque intermédiaire et randomisé en 4 groupes de traitements selon un plan factoriel (sevrage de Lévothyroxine versus injection de la TSH humaine recombinante, faible activité versus activité élevée), les auteurs avaient comparé les taux du succès de l'ablation avec 1.1 GBq versus 3.7 GBq d'iode radioactif. Les auteurs n'ont pas observé de meilleurs résultats de l'ablation après l'administration d'une activité plus élevée (1.1 GBq) par rapport à une activité plus faible (3.7 GB) d'iode 131.

Les résultats suscités ont été confirmés par des méta-analyses ultérieures montrant une efficacité comparable des faibles activités par rapport aux activités élevées, avec une faible fréquence et une intensité moindre des effets secondaires liés au traitement.

La méta-analyse de 9 essais randomisés de Shengguang et al (Chine, 2016) (26), comparant les taux de réussite de l'ablation avec 1.1 GBq versus à 3.7 GBq d'iode 131, avait retrouvé un rapport de risque d'avoir une ablation réussie de 0,95 (IC à 95 %, [0,91 à 0,99]). Ces résultats indiquent que le taux global de réussite de l'ablation était inférieur de 5 % en utilisant 1.1 GBq par rapport à 3.7 GBq (IC à 95 % [1 % à 9 %]). Cependant, dans l'analyse stratifiée selon l'étendue de la chirurgie, le bénéfice des activités élevées n'est retrouvé que pour les patients traités par thyroïdectomie partielle ou lobectomie (RR = 0,80 ; IC à 95 % [0,65–0,99]). Alors que les taux de réussite de l'ablation avec 1.1 GBq étaient similaires à ceux de 3.7 GBq chez les patients ayant subi une thyroïdectomie totale (RR = 0,96 ; IC à 95 % [0,92-1,00]) et thyroïdectomie presque totale (RR = 0,98 ; IC à 95 % [0,73 à 1,31]).

Deux autres méta-analyses ont également rapporté des résultats similaires (226,227).

Dans la méta-analyse des études randomisées de Du et al (Chine, 2015) (25), les auteurs n'avaient pas réussi à mettre en évidence la non-infériorité de faibles activités comparée aux activités élevées d'iode 131 quant au succès de l'ablation des reliquats thyroïdiens. Le taux de succès avec 3.7 GBq était supérieur à celui de l'ablation avec 1.1 GBq. L'analyse de la sensibilité avait révélé qu'une étude, en l'occurrence l'essai de Fallahi et al (Iran 2012) (228) était à l'origine de ces résultats non satisfaisants. Cette méta-analyse souffre d'hétérogénéité qui pourrait avoir été causée par plusieurs facteurs. Ces facteurs sont notamment les différences en matière de l'étendu de la chirurgie, la méthode de stimulation de la thyrotropine, la définition des critères d'une ablation réussie, la classification des risques initiaux des patients, la classification TNM/AJCC et les caractéristiques histologiques péjoratives (invasion vasculaire, l'extension extra thyroïdienne, les sous types histologiques agressifs), la réalisation d'un balayage à dose traceuse à l'iode 131 avant l'ablation et les délais de prise en charge isotopique entre les études. L'ensemble de ces paramètres pourrait être à l'origine de ces résultats incohérents.

En effet, l'étude randomisée de Fallahi et al (Iran 2012) (228) avait trouvé des résultats inférieurs pour le groupe à faible activité avec des taux de succès de l'ablation de seulement 39% pour les faibles activités versus 64% pour les activités élevées, la différence d'efficacité était très significative avec $p < 0.0001$. Bien que l'étude de Fallahi et al fût un essai randomisé, l'analyse approfondie de celle-ci révèle que 65 % des patients avaient un important reliquat fonctionnel, ce cas de figure est fortement associé avec une chirurgie incomplète et pourrait être à l'origine des taux globalement faibles du succès de l'ablation dans les deux groupes de traitement, mais aussi de la différence significative de l'efficacité de l'ablation en faveur des activités élevées.

Sur le plan radiobiologique, chaque gramme de tissu thyroïdien nécessite le dépôt de 22 MBq d'I-131 pour délivrer 300 Gy, dose d'irradiation nécessaire au succès de l'ablation du reliquat. Pour un taux de fixation d' ^{131}I de $7 \pm 5,5\%$, mesuré 24 heures post administration du radiotraceur, la totalisation d'un reliquat de plus de 5 gr ne peut être obtenue avec une activité unique de 1.1 GBq (229). Ainsi, il semblerait qu'un volume plus important de tissu thyroïdien résiduel soit suffisant pour justifier une activité plus élevée d'iode 131 pour une ablation réussie.

Plusieurs études rétrospectives avaient également évalué l'efficacité des faibles activités versus activités élevées d'iode radioactif dans le cadre de l'ablation isotopique des reliquats thyroïdiens.

Dans l'étude rétrospective de Lv et al (Chine, 2017) (230), comparant l'efficacité de l'ablation de reliquats thyroïdiens avec 1.1 GBq versus 3.7 GBq d'iode 131 chez les patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde, avec exclusion des formes à histologie agressive. Les auteurs ont rapporté un taux de succès de l'ablation de 77,6% pour les faibles activités plus élevées que celui observé avec les activités élevées qui était de 71,5%. Des résultats comparables ont été également rapportés par Kruijff et al (Australie, 2013)(231).

Han et al (Corée du Sud, 2014) (24) avaient réalisé une analyse rétrospective d'une cohorte historique de patients ayant subi une thyroïdectomie totale et un traitement par iode radioactif postopératoire pour un carcinome différencié de la thyroïde. Les auteurs n'avaient pas trouvé de différence significative de l'efficacité de l'ablation des reliquats thyroïdiens avec 1.1 GBq versus 5.5 GBq. Le fait marquant également dans cette étude est le taux de réussite qui était paradoxalement plus élevé dans le groupe faible activité par rapport au groupe activité élevée, 97 % et 90% respectivement avec $p = 0,75$. A noter dans cette étude la taille de la tumeur était plus grande dans le groupe activité élevée ($1,3 \pm 0,4$ cm) par rapport au groupe faible activité ($1,0 \pm 0,4$ cm, $p < 0,001$).

Cependant, cette supériorité d'efficacité des faibles activités serait due à un biais de sélection vu le design rétrospectif de ces études. En effet, les cas à risque plus élevé étant plus susceptibles de recevoir une activité plus élevée d'Iode 131.

Dans notre essai, la randomisation a été stratifiée selon la taille de la tumeur (statut T) selon la classification AJCC/TNM 2018. On n'a pas retrouvé de différence significative de la taille de la tumeur entre les deux groupes de traitement.

Sur le plan pronostic, trois grandes études randomisées et contrôlées et une méta-analyse ont été publiées récemment :

Schlumberger et al. (2018, France) (232), dans un essai d'équivalence multicentrique, randomisé, réalisé chez 726 patients atteints d'un CDT classés faible risque, ayant subi une thyroïdectomie totale, les auteurs avaient comparé deux stratégies thérapeutiques, 1,1 GBq versus 3,7 GBq d'¹³¹I, avec une médiane du suivi depuis la randomisation de 5,4 ans (0,5 – 9,2). L'objectif principal était d'évaluer le taux de récurrence (essai ESTIMABLE 1). Au terme du suivi 98% des patients à faible risque de récurrence qui ont reçu une cure d'IRAthérapie

n'ont pas développé de récurrence ou de maladie persistante, quelle que soit la méthode de préparation (sevrage de LT4 versus thyrotropine alfa) ou l'activité d'iode radioactif administrée (1.1 GBq versus 3.7 GBq). Ces résultats de suivi à long terme valident l'efficacité de faibles activités de 1,1GBq d'¹³¹I pour l'ablation des reliquats thyroïdiens postopératoires chez les patients atteints de CDT à faible risque.

Dehbi H.M. et al (2019, UK) (233), dans leur essai clinique randomisé et contrôlé de non-infériorité (n=434), évaluant le taux de récurrence tumorale chez les patients totalisés avec de faibles activités de 1,1 GBq versus fortes activités de 3,7 GBq d'¹³¹I, avec une médiane du suivi de 6,5 ans (4,5 – 7,6), (essai Hilo). Les résultats montrent que le taux de récurrences dans le bras faible activité n'était pas plus élevé que celui observé dans le bras fortes activités, au bout de sept ans de suivi les taux cumulés de récurrences étaient de 5,9 versus 7,3% avec un risque relatif de 1.10 [IC de 95% , 0,47 – 2,59]. Ces résultats constituent une preuve supplémentaire en faveur de l'efficacité des faibles activités de 1,1GBq pour l'ablation des reliquats chez les patients avec un CDT à faible risque. Ces résultats confirment donc ceux de l'essai ESTIMABL 1.

De même, l'essai randomisé polonais rapporté par Kukulska et al (18,234) n'ont pas identifié de différences de récurrence locale après suivi médian de 10 ans (2,3%, et 3,1 % pour 1.1 et 3.7 GBq, respectivement).

Dans la méta-analyse de Vardarli L et al (Allemagne, 2020), les auteurs ont confirmé la non-infériorité des faibles activités par rapport aux activités élevées en terme de taux de récurrences à long terme, et donc valide les résultats des deux essais précédents (ESTIMABL1 et HiLo) (235).

5.3. Les analyses secondaires

Le taux Tg stimulée (TgS) pré ablatif et succès de l'ablation.

Dans notre essai, les patients avaient un faible risque de récurrence et un bon pronostic à long terme (stade I et II de la classification AJCC/UICC 2018). Le taux la TgS avant l'ablation était négativement corrélé au succès de l'ablation, cependant cette corrélation était faible avec un coefficient de corrélation $r = -0,221$. Le seuil de la TgS permettant de prédire le succès chez nos patients était de 6 ng/ml pour une sensibilité de 80% et une spécificité de 70%. Nos résultats sont comparables à ceux de Tamilia, mais bien supérieurs à ceux de Wang.

Tamiglia et al (236), avaient évalué l'efficacité de l'ablation avec 1.1 GBq d'iode 131 dans une série de patients consécutifs d'un registre des tumeurs tenu de manière prospective présentant un carcinome papillaire de la thyroïde. Le taux de succès de l'ablation était de 78%. Les auteurs ont trouvé qu'un taux de TgS élevé sous stimulation par la TSH (≥ 6 ng/ml) était fortement prédictif de l'échec de l'ablation. Dans l'autre étude rétrospective de Wang et al, dont l'objectif était l'évaluation de l'efficacité de l'ablation des reliquats thyroïdiens avec 3.7 – 7.4 GBq d'iode 131, le taux de succès de l'ablation était de 65,9%. Les auteurs ont également trouvé que le taux de TgS avant l'ablation était un facteur prédictif indépendant du succès de l'ablation. La valeur seuil de la TgS était de 4,595 ng/ml, avec une sensibilité de 95,51% et une spécificité de 64,54% (237).

Dans l'étude rétrospective de Giovanella et al (Suisse 2011), les auteurs avaient trouvé qu'un taux de TgS pré ablation < 4.3 ng/ml ($p < 0,01$) était un facteur prédictif significatif du succès de l'ablation (238).

Les patients inclus dans notre essai et ceux de l'étude de Tamiglia et al étaient à faible risque de récurrence. Ceux inclus dans les deux autres études, celles de Wang et de Giovanella étaient à risque de récurrence intermédiaire et à haut risque. La catégorie à haut risque est associée à des caractéristiques clinicopathologiques et moléculaires de mauvais pronostic, en matière d'échec du traitement ablatif, de récurrence et de mortalité élevée (34, 89, 124, 208-210, 220, 226, 227, 231, 235), ce qui pourrait expliquer les faibles niveaux des seuils de TgS qui prédisent l'échec rapporté par Wang et Giovanella comparé à celui retrouvé dans notre étude.

Taux de fixation du ^{99m}Tc .

Dans notre essai clinique, le taux de fixation du ^{99m}Tc était fortement corrélé au taux de Tg stimulée pré ablatif.

En effet, L'intensité de captation ou de fixation du ^{99m}Tc est fortement corrélée à la masse du reliquat thyroïdien (239). Cette constatation concorde avec nos résultats. Les deux paramètres liés à la masse du reliquat thyroïdien fonctionnel qui sont le taux de fixation du ^{99m}Tc et le taux de Tg stimulée sont des facteurs prédictifs du succès de l'ablation, un petit volume du reliquat est associé à un faible taux de fixation et prédisent la réussite de l'ablation (238).

Le seuil de fixation du ^{99m}Tc dans notre étude, déterminé à partir de la courbe ROC, qui permet de prédire le succès de l'ablation est de 0,065. Certains facteurs peuvent impacter le taux de succès de l'ablation, notamment le volume du reliquat, la captation et le temps de

rétenion intra cellulaire de l'iode radioactif et le niveau de la TSH (240). Dans notre essai clinique, tous les patients avaient bénéficié d'une thyroïdectomie totale, d'un régime pauvre en iode et d'un sevrage de la Lévothyroxine à l'origine d'une hypothyroïdie profonde et prolongée permettant une stimulation adéquate de la captation et de la rétenion de l'iode par les cellules folliculaires du reliquat thyroïdien.

Dans l'étude de Giovanella et al (Suisse 2019), évaluant la relation entre la scintigraphie au ^{99m}Tc -pertechnetate et le succès de l'ablation des reliquats chez des patients avec carcinome différencié de la thyroïde classé à faible risque de récidence, traités par thyroïdectomie totale et totalisation isotopique avec 1.1 GBq d'iode radioactif. Les auteurs avaient trouvé qu'une scintigraphie au ^{99m}Tc -pertechnetate visuellement négative confère une forte valeur prédictive du succès de l'ablation ($p < 0,001$), suivi du taux de Tg stimulée pré ablation ($p = 0,008$). Un examen visuellement positif avec un taux de fixation au ^{99m}Tc inférieure à 0,9 % prédit également le succès de l'ablation. La scintigraphie pré ablation au ^{99m}Tc est donc plus performante que le taux de Tg stimulée pour prédire le succès de l'ablation avec une faible activité d'iode de 1,1 GBq chez les patients avec CDT à faible risque de récidence (240).

Dans l'étude rétrospective de Giovanella et al (Suisse 2011), l'objectif principal était d'évaluer l'impact des résultats de la scintigraphie au ^{99m}Tc -pertechnetate sur le taux de succès de l'ablation des reliquats chez des patients présentant un CDT, toute catégorie de risque, traités par thyroïdectomie totale et totalisation isotopique à l'iode radioactif. Les auteurs avaient trouvé que la scintigraphie visuellement négative ($p < 0,001$) et le taux de fixation à la scintigraphie $< 1.4\%$ ($p < 0,01$) étaient des facteurs prédictifs significatifs du succès de l'ablation. A noter que dans cette étude un pourcentage de 0,1% était attribué lorsque la scintigraphie ne met en évidence aucun foyer de fixation au niveau cervical (238).

Lan et al (Chine 2018), avaient évalué la valeur prédictive de la scintigraphie au ^{99m}Tc négative pour une excellente réponse après un traitement ablatif à l'iode de carcinome thyroïdien à risque faible à intermédiaire. L'analyse multivariée a montré que le taux de Tg stimulée $< 1 \text{ ng/ml}$ ($p = 0,0001$) et une scintigraphie au ^{99m}Tc négative ($p = 0,0473$) étaient des paramètres prédictifs indépendants de l'excellente réponse (succès de l'ablation du reliquat). Les auteurs avaient conclu que les patients avec un taux de Tg $< 1 \text{ ng/ml}$ et une scintigraphie au ^{99m}Tc négative concomitante peuvent être dispensés de l'IRAthérapie.

Bien que le taux de Tg stimulée avant l'ablation permet de prédire les résultats du balayage post thérapeutique, notamment lorsque la Tg est élevée, et ceux du suivi ultérieur (241,242),

des récurrences et des métastases révélées par le balayage à l'iode ont été rapportées chez 6,3% et 8,5% des patients avec des taux de Tg pré ablatifs indétectables (190,243).

Dans notre essai clinique, 38,5 % de patients avec des reliquats fixant l'iode 131 au balayage thérapeutique avaient une scintigraphie au ^{99m}Tc -pertechnetate négative. De plus, 09 % de patients avaient des reliquats avides à l'iode sur le balayage post thérapeutique alors que le taux de Tg était indétectable ($< 1 \text{ ng/ml}$) et les AcTg négatifs. De ce fait, ces deux paramètres prédictifs du succès de l'ablation peuvent être utiles pour le choix de l'activité de l'iode radioactif à administrer à viser ablatif, cependant, ni la scintigraphie ^{99m}Tc négative ni le taux de Tg indétectable ne peuvent constituer des arguments pour exclure l'indication de l'IRAthérapie. Bien au contraire, ces résultats confirment l'utilité du balayage à l'iode radioactif qui permet la détection précoce des lésions résiduelles ou métastatiques et cela malgré un taux de Tg stimulée indétectable (190).

Cependant, dans notre essai seule 41,7% de patients avaient bénéficié de la scintigraphie avec calcul du taux de fixation du ^{99m}Tc . Pour une évaluation assez précise de cet important paramètre quantitatif, il faut que l'ensemble des patients ait les mêmes caractéristiques clinicopathologiques et surtout la même chance de guérison, en d'autres termes tous les patients devraient recevoir la même activité d'iode 131 thérapeutique. Même si l'hypothèse de l'équivalence d'efficacité des deux activités est vérifiée, du point de vue statistique ceux traités avec les fortes activités avaient plus de chance de guérison, donc le pouvoir prédictif du taux de fixation de succès de l'ablation n'est peut-être pas le même pour les deux groupes de traitement. D'où l'intérêt d'une étude prospective avec une taille de l'échantillon importante et avec des conditions de traitement identique afin de tracer des conclusions représentatives et extrapolables aux autres patients.

Analyses du coût financier de la prise en charge.

Notre essai clinique, le premier de ce type en Algérie, a permis d'estimer le coût de la prise en charge isotopique du carcinome différencié de la thyroïde, classé à faible risque, avec 1.1 GBq et 3.7 GBq l'iode 131 radioactif. Le coût de la prise en charge avec faibles activités est nettement moins élevé que celui des activités élevées, une différence de presque 100%. L'adoption donc des faibles activités permis de réduire la facture de la prise en charge de presque 50% et alléger le fardeau financier supporté par l'état et la prise en charge d'un volume plus important de patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde.

Notre service de médecine nucléaire prend en charge en moyenne 210 patients à faible risque par an.

Le coût de la prise en charge avec **3.7 GBq** d'iode 131 est de **9.250.382,04 DA**. Alors que le coût de la prise en charge totale avec **1.1 GBq** diode 131 est de **5.190.198,6 DA**. L'adoption donc des faibles activités de **1.1 GBq** économisera a notre structure une somme de **4.060.183,44 DA**.

Les limites de notre étude.

- Étude mono centrique ayant inclus uniquement les patients ayant droit pour bénéficier des soins au sein de notre structure militaire, donc un biais de sélection ne peut être exclu.
- La randomisation n'a pas été centralisée pour des considérations techniques et organisationnelles, cela peut être également source de biais de sélection.
- La chirurgie de la thyroïde a été pratiquée dans plusieurs structures publiques et privées, seule une faible proportion de patients a pu bénéficier de la chirurgie au niveau de notre hôpital. Ce fait peut être à l'origine de variation de l'étendue de la chirurgie. Cependant, une échographie cervicale avant inclusion est systématiquement réalisée, cela nous a permis de ne pas inclure les patients avec un grand reliquat dont le volume était supérieur à 1 ml (\approx 1 gr).
- Les études anatomopathologiques n'ont pas pu être centralisées. Cependant, la relecture a été faite au niveau de notre hôpital pour les patients dont la première lecture faite ailleurs ne comporte pas assez de données nécessaires à la classification précise du risque de récurrence.
- La non-disponibilité des études du profil génétique et moléculaire des tumeurs thyroïdiennes, notamment les mutations des gènes BRAF, RAS, TERT..., permettant une stratification plus précise des tumeurs et du pronostic des patients, notamment le risque de récurrence.

Avantages de notre étude.

- Il s'agit du premier essai clinique randomisé ayant évalué l'efficacité des faibles activités comparée aux activités élevées d'iode 131 au niveau de la région du Maghreb et de l'Afrique, et avec un échantillon de taille importante (n=355).
- Une définition précise des critères de succès de l'ablation similaires à ceux utilisés dans les grandes études de ce genre.
- Les bilans thyroïdiens (TSH, Tg, LT4 et les anticorps anti Tg) de tous les patients, avant le traitement et lors de l'évaluation de la réponse thérapeutique, ont été réalisés à notre niveau par la méthode radio immunologique, lorsque le bilan était fait dans d'autres laboratoires, il est systématiquement vérifié par des dosages à notre niveau.
- De même, l'échographie cervicale lors du recrutement des patients et lors de l'évaluation de la réponse thérapeutique a été réalisée à notre niveau pour l'ensemble des patients.
- Notre essai clinique a également évalué l'aspect économique et financier du traitement par les faibles versus activités élevées.

Avantages des faibles activités :

L'utilisation de faibles activités d'iode radioactif (1.1 GBq) présente d'importants avantages.

- Vu que la majorité des malades sont des femmes avec des enfants, ces mères passeraient moins de temps en isolement hospitalier.
- Les effets secondaires sont moins fréquents et moins intenses, notamment les nausées, les troubles du goût et les dysfonctionnements des glandes salivaires (22) (244).
- L'irradiation corporelle est moindre, notamment la dose délivrée à la moelle osseuse et aux organes génitaux et digestifs, cela pourrait réduire le risque d'un second cancer radio-induit. De même l'irradiation de l'entourage du patient et de la nature est moins importante (220).
- Les mesures de radioprotectives imposées aux patients sont moins contraignantes avec une durée d'application réduite (220).

Résumé des caractéristiques des patients candidats à l'ablation avec 1.1 GBq d'iode 131.

Le diagramme ci-dessous résume les caractéristiques cliniques des patients candidats à l'ablation avec les faibles activités d'iode 131 (1.1 GBq)

Les patients candidats à l'ablation avec de faibles activités d'iode 131

- Patients des deux sexes dont l'âge est > 18 ans.
- Chirurgie thyroïdienne complète, sinon un volume du reliquat < 1ml
- Avec ou sans curage ganglionnaire
- Histologie: les carcinomes bien différenciés de la thyroïde:
 - Carcinome papillaire, excluant les formes agressives.
 - Carcinome vésiculaire mini invasif ou angio invasif
 - NB: le carcinome oncocytaire est faiblement représenté dans notre essai
- Stade TNM: pT1a-m-pT2, pN0, pN1 (< 5) ou Nx, et M0
- Stade AJCC: stades I et II
- Catégorie de risque: faible risque de récurrence selon l'ATA 2015.

Figure 5.1 : Diagramme résumant les caractéristiques clinico-pathologiques des patients candidats à l'ablation avec 1.1 GBq d'iode 131.

L'ensemble de ces caractéristiques ne modifient pas les taux de succès ou d'échecs. Cependant, les taux de Tg stimulée élevés avant l'ablation et les taux de fixation du ^{99m}Tc élevés, qui dépendent de la masse des reliquats thyroïdiens, affectent les proportions du succès de l'ablation des deux groupes d'activités d'iode 131. Donc pour une meilleure efficacité de l'ablation, une chirurgie complète de la thyroïde est recommandée.

CHAPITRE VI. Conclusion et recommandations

L'incidence du carcinome différencié de la thyroïde ne cesse d'augmenter notamment en Algérie, sa prise en charge évolue rapidement à mesure que de nouvelles données clinicopathologiques et moléculaires deviennent disponibles. L'ensemble des études et méta-analyses s'accorde sur le fait que l'iode radioactif à faible activité est aussi efficace qu'à forte activité pour l'ablation des reliquats thyroïdiens chez les patients à faible risque de récurrence, et certaines études portent cette conclusion même pour ceux qui sont à risque intermédiaire. Notre essai clinique randomisé a également trouvé des résultats similaires, l'efficacité des faibles activités de 1.1 GBq n'était pas inférieure à celle des activités élevées de 3.7 GBq, cela malgré le nombre élevé de patients avec un statut ganglionnaire pNx et le manque des données moléculaires et génétiques très utiles à la classification histopronostique précise permettant de mieux classer le risque de récurrence. Cela est en accord avec les recommandations actuelles de ne pas pratiquer un curage ganglionnaire prophylactique (11).

Les cas de divergences ou de résultats incohérents pourraient être dus à plusieurs facteurs, notamment les critères d'inclusion qui ne sont pas forcément identiques pour les différentes études, l'utilisation de critères différents pour la définition d'une ablation réussie et la variabilité des délais entre l'ablation et l'évaluation de la réponse thérapeutique. Notre essai, tout comme les deux grands essais randomisés et contrôlés de Schlumberger et de Mallick, a utilisé une définition stricte de l'ablation réussie, basée sur un taux de Tg stimulée < 1 ng/ml avec un niveau de la TSH > 30 mUI/ml et une échographie cervicale négative. L'évaluation du succès de l'ablation a été réalisée entre 9 et 12 mois après l'administration d'iode radioactif.

À la lumière de notre essai clinique et des différentes essais et méta-analyse suscitée, il apparaît clair que les faibles activités d'iode radioactif suffisent largement pour l'éradication des reliquats thyroïdiens chez cette catégorie de patients à faible risque de récurrence. Cette attitude thérapeutique avec 1.1 GBq d'iode 131 constitue une stratégie efficace et rationnelle à visé ablative des reliquats thyroïdiens chez les patients Algériens opérés de carcinomes différenciés de la thyroïde classer à faible risque de récurrence, cela en tenant compte des indications du traitement ablatif des sociétés savantes notamment l'EANM, SNMMI et l'ATA. La thérapie avec les faibles activités d'iode 131 présente un meilleur rapport cout/bénéfice/risque, et permet de conserver la qualité de vie des patients et de réduire la

dose d'irradiation corporelle. Mais aussi de raccourcir les délais d'attente pour les patients et de réduire la pression sur les services de médecine nucléaire.

Pour rappel, même si l'iode radioactif n'est donné que pour détruire les reliquats thyroïdiens, celui-ci facilite le suivi par le marqueur tumoral le plus sensible et spécifique des DTC qui est la Tg et permet le diagnostic précoce des métastases locorégionales, mais surtout à distance. Dans les cas où une excellente réponse n'a pas été obtenue, il permet de confirmer une décision thérapeutique appropriée et de planifier la prise en charge ultérieure.

Les résultats satisfaisants des essais pronostiques, en termes de récurrence locorégionale ou à distance, confortent bien l'efficacité des faibles activités pour l'ablation des reliquats thyroïdiens. Ces excellents résultats confirment l'hypothèse selon laquelle les patients avec une excellente réponse thérapeutique (succès de l'ablation) peuvent être totalement rassurés et ces patients ne nécessiteront plus des dosages de Tg stimulée ou d'échographie cervicale périodique durant leur suivi (194).

Sur le plan économique, l'utilisation de l'activité de 1.1 GBq dans le cadre de l'ablation de reliquat thyroïdien permet de réduire la facture de la prise en charge de moitié, cela contribuera grandement à l'amélioration des prestations de la santé publique et à réduire le fardeau de la prise en charge financière pour l'état.

D'après les résultats de notre étude également, la scintigraphie au ^{99m}Tc -pertechnétate est une méthode simple à mettre en œuvre et fiable. L'examen visuellement négatif ou bien un examen positif avec un taux de fixation du ^{99m}Tc inférieure à 0,065 % permettrait de prédire l'efficacité de l'ablation des reliquats avec l'iode radioactif. Cependant, il serait utile de réaliser une étude prospective avec comme objectif principal le taux de fixation au ^{99m}Tc qui permettra de valider cette technique.

Perspectives et recommandations qui découlent de ce travail.

- La nécessité d'une chirurgie thyroïdienne complète ne laissant au maximum qu'un petit reliquat thyroïdien dont le volume doit être inférieur à 1 ml, estimé à l'échographie cervicale.
- Les résultats satisfaisants de l'ablation chez non patients qui n'avaient pas subi de curage ganglionnaire est en accord avec les recommandations actuelles de ne pas pratiquer de curage prophylactique en absence de signes de malignité ganglionnaire. Dans ce sens, on ne recommande pas de curage ganglionnaire chez nos patients Algériens en absence de signes de malignité à l'échographie cervicale ou a la cytologie ganglionnaire préopératoire ou en peropératoire.
- La prise en charge du cancer de la thyroïde est multidisciplinaires, On recommande également, à l'échelle nationale, la création ou la réactivation des réunions de concertation pluridisciplinaires qui rassemble tous les spécialistes concernés par la prise en charge du cancer de la thyroïde. L'étroite et la parfaite collaboration des médecins des différentes spécialités notamment l'endocrinologie, la radiologie, la chirurgie, l'anesthésie et réanimation, l'anatomo-pathologie, la médecine nucléaire, l'oncologie et la radiothérapie assurera une meilleure prise en charge thérapeutique pour les patients présentant un cancer de la thyroïde.
- À l'échelle nationale, on recommande aussi la création d'un réseau national de prise en charge du cancer de la thyroïde, cela permettra la coordination et la collaboration des médecins des différentes régions du pays et l'élaboration des guidelines et recommandations avec standardisation des protocoles chirurgicaux, des CR anatomopathologiques et les indications de l'IRAthérapie tout en prenant en considération les spécificités de notre population et de notre système de santé.
- On recommande aussi de lancer les tests génétiques et moléculaires (mutations BRAF-V600E, RAS, TERT,...) permettant une meilleure classification du pronostic et du risque de récurrence des carcinomes différenciés de la thyroïde telle que conseillée dans les dernières recommandations de l'OMS 2022.
- La prise en charge isotopique au niveau des services de médecine nucléaire : une fois l'indication de l'ablation isotopique est posée chez les patients à faible risque de récurrence, on recommande les faibles activités de 1.1 GBq d'iode 131.

- Il est plus que nécessaire de reproduire cette présente étude, tout en évitant ses limites, dans d'autres régions de notre pays, en collaboration avec l'ensemble des spécialistes concerné par la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde, afin de valider nos résultats et d'établir un consensus national.
- Il est également utile de réaliser une étude prospective pour évaluer et valider le taux de fixation au ^{99m}Tc dans le cadre de la prise en charge du carcinome thyroïdien.

VII. Bibliographie

1. Martin Schlumberger. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68:120–8.
2. Choi KU, Kim JY, Park DY, Lee CH, Sol MY, Han KT, et al. Recommendations for the management of cystic thyroid nodules. *ANZ J Surg*. 2005 Jul;75(7):537–41.
3. Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest*. 2012 Jan 1;35(6 Suppl):3–9.
4. Cherif MH, Kara L, Atoui S, Boudefar F. Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-Est Algérien, 2014-2017. *Alger J Heal Sci*. 2020 Nov 9;2(3):14–31.
5. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 17;18(6).
6. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–6.
7. Penna GC, Vaisman F, Vaisman M, Sobrinho-Simões M, Soares P. Molecular Markers Involved in Tumorigenesis of Thyroid Carcinoma: Focus on Aggressive Histotypes. *Cytogenet Genome Res*. 2016 Mar 1;150(3–4):194–207.
8. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C., UICC. TNM Classification of Malignant Tumours, 8 th edition due December 2016. *Union Int Cancer Control*. 2017;1–272.
9. Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, Leenhardt L, Bardet S, Clerc J, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Jul 1;78(3):162–75.
10. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Schilsky RL, Brookland RK, Washington MK, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual*. AJCC Cancer Staging Manual. 2017. 211–212 p.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
12. Michael Tuttle R, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular . *Thyroid*. 2019 Apr 1;29(4):461–70.
13. Lechner MG, Praw SS, Angell TE. Treatment of Differentiated Thyroid Carcinomas. *Surg Pathol Clin*. 2019 Dec 1;12(4):931–42.
14. Giovanella L, Duntas LH. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(4):R133–45.

15. Johansen K, Woodhouse NJY, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 1991 Feb 1;32(2):252–4.
16. Bal C, Chandra P, Kumar A, Dwivedi S. A randomized equivalence trial to determine the optimum dose of iodine-131 for remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2012 Oct;33(10):1039–47.
17. Mäenpää HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PLoS One*. 2008 Apr 2;3(4).
18. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwiska M, Puch Z, Paliczka-Cieslik E, Roskosz J, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. *Thyroid Res*. 2010;3(1).
19. Zhang Y, Liang J, Yang X, Yang K, Lin Y. Low-dose radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer with macroscopic extrathyroidal extension and low level of preablative-stimulated thyroglobulin. *Nucl Med Commun*. 2015 May 13;36(6):553–9.
20. Ma C, Feng F, Wang S, Fu H, Wu S, Ye Z, et al. Chinese Data of Efficacy of Low- and High-Dose Iodine-131 for the Ablation of Thyroid Remnant. *Thyroid*. 2017 Jun 1;27(6):832–7.
21. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1663–73.
22. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1674–85.
23. Castagna GM, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jul;169(1):23–9.
24. Han JM, Kim WG, Kim TY, Jeon MJ, Ryu JS, Song DE, et al. Effects of Low-Dose and High-Dose Postoperative Radioiodine Therapy on the Clinical Outcome in Patients with Small Differentiated Thyroid Cancer Having Microscopic Extrathyroidal Extension. *Thyroid*. 2014 May 5;24(5):820.
25. Du P, Jiao X, Zhou Y, Li Y, Kang S, Zhang D, et al. Low versus high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2015 Feb 1;48(1):96–105.
26. Shengguang Y, Ji-Eun C, Lijuan H. I-131 for Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Cancer After Thyroidectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Evidence. *Med Sci Monit*. 2016 Jul 13;22:2439–50.
27. Ben Ghachem T, Yeddes I, Meddeb I, Bahloul A, Mhiri A, Slim I, et al. A comparison of low versus high radioiodine administered activity in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Feb 1;274(2):655–60.

28. Süss SKA, Mesa CO, de Carvalho GA, Miasaki FY, Chaves CP, Fuser DC, et al. Clinical outcomes of low and intermediate risk differentiated thyroid cancer patients treated with 30mCi for ablation or without radioactive iodine therapy. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 May 1;62(2):149–56.
29. Jimenez Londoño GA, Garcia Vicente AM, Sastre Marcos J, Pena Pardo FJ, Amo-Salas M, Moreno Caballero M, et al. Low-Dose Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2018 Aug 1;7(4):218.
30. Gómez-Pérez AM, García-Alemán J, Molina-Vega M, Ochoa AS, García PP, Doblaz IM, et al. Efficacy of Low-Dose Radioiodine Ablation in Low- and Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Cancer: A Retrospective Comparative Analysis. *J Clin Med.* 2020 Feb 1;9(2):581–92.
31. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Jun 1;43(6):1001–5.
32. De Felice M, Di Lauro R. Anatomy and Development of the Thyroid. *Endocrinol Adult Pediatr.* 2016 Jan 1;2–2:1257-1277.e5.
33. Insoo Suh JAS. Thyroid. In: Townsend C, editor. *Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice.* 21st ed. Elsevier Inc; 2021. p. 873–920.
34. Hoyes AD, Kershaw DR. Anatomy and development of the thyroid gland. *Ear Nose Throat J.* 1985;64(7):318–33.
35. Ryndak-Swiercz A. Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. In: Wémeau J-L, editor. *Maladie de la thyroïde.* 1st ed. Elsevier Masson SAS; 2010. p. 2–11.
36. Netter FH. *Atlas of human anatomy.* 6th ed. Saunders, editor. 2008.
37. Nikolaos S. Anatomy and physiology of the thyroid gland. In: Markus Luster, MD, University Hospital Marburg, Department of Nuclear Medicine, Marburg G, Leonidas H. Duntas, MD, University of Athens Evgenidion Hospital, Department of Endocrinology, Athens G, Leonard Wartofsky, MD, Georgetown University Washington Hospital Center, Department of Medicine, Washington DC U, editors. *The thyroid and its diseases.* 1st ed. Springer Cham; 2019. p. 3–12.
38. Dohán O, De La Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev.* 2003 Feb;24(1):48–77.
39. Silveira JC, Kopp PA. Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015 Jan 1;22(5):374–80.
40. SALVATORE D, COHEN R, KOPP PA, LARSEN PR. Thyroid pathophysiology and diagnostic evaluation. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.; 2020. p. 332-363.e6.
41. Ris-Stalpers C. Physiology and Pathophysiology of the DUOXes.

- <https://home.liebertpub.com/ars>. 2006 Sep 20;8(9–10):1563–72.
42. Cauliez A. Nouveau-nés de mère dysthyroïdienne: impact de la mise en place d'un protocole en marche. Université de Picardie Jules Verne; 2015.
 43. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan 1;72(1):7–33.
 44. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal FB. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN*. 2021;71(3):209–249.
 45. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *Int J Cancer*. 2015 May 1;136(9):2187–95.
 46. Doherty GM RJ. Follicular neoplasms of the thyroid. In: H CO, University of California, San Francisco, San Francisco, California U, Quan-Yang 2. Duh, University of California, San Francisco, San Francisco, California U, Electron 3. Kebebew, Endocrine Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland U, et al., editors. *Textbook of endocrine surgery*. 3rd ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016. p. 171–183.
 47. Parangi BG and S. Clinical Presentation and Diagnosis of Hürthle Cell Thyroid Cancer. In: Mancino AT, Surgery G, Healthcare CAV, System U of A, Little Rock A, USA, et al., editors. *Management of Differentiated Thyroid Cancer*. Switzerland AG: Springer International Publishing AG; 2017. p. 105–14.
 48. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin Glob Cancer Stat*. 2018;68:394–424.
 49. Boukheris H, Bettayeb A, Anderson LA, Achour Z, Benbachir FZ, Attar S, et al. Changes in the Demographic and Clinicopathological Characteristics of Thyroid Cancer: A Population-Based Investigation in Algeria, 1993-2013. *J Cancer Epidemiol*. 2020;2020.
 50. McLeod DSA, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381(9871):1046–57.
 51. Kitahara CM, Schneider AB BA. Thyroid cancer. In: Michael J Thun, Martha S Linet, James R Cerhan CAH and DS, editor. *Cancer epidemiology and prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2018. p. 839–60.
 52. Sturgeon C, Elaraj D, Yang A. Clinical presentation and diagnosis of papillary thyroid cancer. In: Mancino AT, Surgery G, Healthcare CAV, System U of A, Little Rock A, USA, et al., editors. *Management of differentiated thyroid cancer*. Switzerland AG: Springer International Publishing AG; 2017. p. 79–91.
 53. Maniakas A, Davies L, Zafereo ME. Thyroid Disease Around the World. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Jun 1;51(3):631–42.
 54. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Nov 1;12(11):646–53.

55. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 8;2(8):1023.
56. Thyroid Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2022 Sep 29]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
57. Nejadghaderi SA, Moghaddam SS, Azadnajafabad S, Rezaei N, Rezaei N, Tavangar SM, et al. Burden of thyroid cancer in North Africa and Middle East 1990–2019. *Front Oncol.* 2022 Sep 23;12.
58. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de González A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011 May;23(4):244–50.
59. Carney JA, Lyssikatos C, Seethala RR, Lakatos P, Perez-Atayde A, Lahner H, et al. The Spectrum of Thyroid Gland Pathology in Carney Complex: The Importance of Follicular Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(5):587–94.
60. Nosé V. Thyroid cancer of follicular cell origin in inherited tumor syndromes. *Adv Anat Pathol.* 2010 Nov;17(6):428–36.
61. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):286–92.
62. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PLM, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet.* 1997;16(1):64–7.
63. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995–2015). *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2020 Aug 1;112(8):810–7.
64. Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Mar;20(3):464–72.
65. Zhao ZG, Guo XG, Ba CX, Wang W, Yang YY, Wang J, et al. Overweight, obesity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *J Int Med Res.* 2012 Dec 1;40(6):2041–50.
66. Pazaitou-Panayiotou K, Polyzos SA, Mantzoros CS. Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms. *Obes Rev.* 2013 Dec;14(12):1006–22.
67. Nettore IC, Colao A, Macchia PE. Nutritional and Environmental Factors in Thyroid Carcinogenesis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Aug 13;15(8).
68. Martin Schlumberger, Furio Pacini RMT. Thyroid tumors. 4th ed. Martin Schlumberger, Furio Pacini RMT, editor. IME by ESTIMPRINT; 2016. 400 p.
69. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res.* 2015 Jun 18;8(1).

70. Dunlap Q, Davies L. Differentiated Thyroid Cancer Incidence. In: Randolph GWP of OH and NSMS, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.; 2021. p. 174-180.e2.
71. J R, J AS, S A, Z.W B, T B, H C, et al. Papillary Thyroid carcinoma. In: Liloyd RV, Osamura RY, Kloppel G RJ, editor. *WHO Classification of tumours of endocrine organs*. 4 th. Lyon: IARC; 2017. p. 81–91.
72. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022 331. 2022 Mar 14;33(1):27–63.
73. Buffet C, Tissier F, Ménégaux F, Tresallet C, Ghander C, Lepoutre C, et al. Cancers de la thyroïde. *Endocrinol - Nutr*. 2016;27(4):1–27.
74. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 1998;85(2):252–4.
75. Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. Part A: The Thyroid Gland. In: Fletcher C, editor. *Diagnostic histopathology of tumors*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2021. p. 1244–340.
76. Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S1–9.
77. Shurbaji MS, Gupta PK, Frost JK. Nuclear grooves: a useful criterion in the cytopathologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 1988;4(2):91–4.
78. Oyama T. A histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of intranuclear cytoplasmic inclusions in thyroid papillary carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989 Mar;414(2):91–104.
79. Chan JKC, Saw D. The grooved nucleus. A useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol*. 1986;10(10):672–9.
80. Ahmad FI, Zafereo ME, Stephen YL. Management of Thyroid Neoplasms. In: Paul W. Flint, Howard W. Francis, Bruce H. Haughey, Marci M. Lesperance, Valerie J. Lund KTR et JRT, editor. *Cumming Otolaryngology: Head and neck Surgery and Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2021. p. 1869-1898.e7.
81. LiVolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol*. 1992;97(3):426–34.
82. Durante C, Filetti S. Follicular Thyroid Cancer. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2021. p. 204-212.e3.
83. Gupta S, Ajise O, Dultz L, Wang B, Nonaka D, Ogilvie J, et al. Follicular variant of papillary thyroid cancer: encapsulated, nonencapsulated, and diffuse: distinct biologic and clinical entities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Mar;138(3):227–33.
84. LiVolsi V, Abdulkader Nallib I, Baloch ZW et al. Follicular thyroid carcinoma. In: Liloyd RV, Osamura RY, Klöppel G RJ, editor. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. p. 92–95.
85. Schmid KW, Farid NR. How to define follicular thyroid carcinoma? *Virchows Arch*.

2006 Apr;448(4):385–93.

86. Glomski K, Nosé V, Faquin WC, Sadow PM. Metastatic Follicular Thyroid Carcinoma and the Primary Thyroid Gross Examination: Institutional Review of Cases from 1990 to 2015. *Endocr Pathol.* 2017 Jun 1;28(2):177–85.
87. Raj K. Gopal, Peter M. Sadow IG. Hürthle cell tumors of the thyroid. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2021. p. 372-378.e1.
88. LiVolsi V, Baloch Z.W, Sobrinho Simões M TG. Hürthle (oncocyctic) cell tumours. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G RJ, editor. *WHO Classification of tumours of endocrine organs*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. p. 96–9.
89. Siegmund S, Landa I, Wong KS, Barletta JA. Hürthle cell neoplasms. *Diagnostic Histopathol.* 2021 Jun 1;27(6):231–9.
90. Ghossein R, Barletta JA, Bullock M, Johnson SJ, Kakudo K, Lam AK, et al. Data set for reporting carcinoma of the thyroid: Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Hum Pathol.* 2021 Apr 1;110:62.
91. Nikiforov YE. Molecular analysis of thyroid tumors. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl 2:S34–43.
92. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014 Oct 23;159(3):676–90.
93. Giordano TJ. Genomic Hallmarks of Thyroid Neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2018 Jan 24;13:141–62.
94. Roque L, Rodrigues R, Pinto A, Moura-Nunes V, Soares J. Chromosome imbalances in thyroid follicular neoplasms: a comparison between follicular adenomas and carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 2003 Mar 1;36(3):292–302.
95. Reese W. Randle, Rebecca SS. Clinical presentation and diagnosis of follicular thyroid cancer. In: Anne T. Mancino, Kim LT, editors. *Management of differentiated thyroid cancer*. 1st ed. Switzerland AG: Springer Nature Switzerland AG; 2017. p. 93–103.
96. So YK, Kim MJ, Kim S, Son YI. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location. *Int J Surg.* 2018 Feb 1;50:94–103.
97. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892–9.
98. Grani G, Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Follicular thyroid cancer and Hürthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jun 1;6(6):500–14.
99. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer.* 2007 Oct 1;110(7):1451–6.

100. Roddy S, Biggans T, Raofi AK, Kanodia A, Sudarshan T, Guntur Ramkumar P. Prevalence of incidental thyroid malignancy on routine 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT in a large teaching hospital. *Eur J Hybrid Imaging*. 2020 Dec 1;4(1):1–8.
101. Sager S, Vatankulu B, Uslu L, Sönmezoglu K. Incidental Detection of Follicular Thyroid Carcinoma in 68Ga-PSMA PET/CT Imaging. *J Nucl Med Technol*. 2016;44(3):199–200.
102. V Y, BB C, JA S, JK H. Incidental thyroid nodules at non-FDG PET nuclear medicine imaging: evaluation of prevalence and malignancy rate. *Am J Roentgenol*. 2016;173(19):1788–96.
103. Uppal A, White MG, Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Chang PJ, Angelos P, et al. Benign and Malignant Thyroid Incidentalomas Are Rare in Routine Clinical Practice: A Review of 97,908 Imaging Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Sep 1;24(9):1327–31.
104. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4295–301.
105. Jin J, Machekano R, McHenry CR. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg*. 2010 Mar;199(3):294–8.
106. Giovanella L, Bongiovanni M, Trimboli P. Diagnostic value of thyroglobulin assay in cervical lymph node fine-needle aspirations for metastatic differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013 Jan;25(1):6–13.
107. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(12 Pt A):1272–9.
108. Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kim JK, Choi YJ, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity. *Thyroid*. 2016 Apr 1;26(4):562–72.
109. Moon WJ, So LJ, Jeong HL, Dong GN, Baek JH, Young HL, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008 Jun;247(3):762–70.
110. Rago T, Vitti P. Risk Stratification of Thyroid Nodules: From Ultrasound Features to TIRADS. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 1;14(3).
111. Arpaci D, Ozdemir D, Cuhaci N, Dirikoc A, Kilicyazgan A, Guler G, et al. Evaluation of cytopathological findings in thyroid nodules with macrocalcification: macrocalcification is not innocent as it seems. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(9):939–45.
112. Na DG, Kim J, Ha EJ. Ultrasonography in Diagnosis and Management of Thyroid Cancer: Current International Recommendations. In: Mallick UK, Harmer C, Mazzaferri EL, Kendall-Taylor P, editors. *Practical Management of Thyroid Cancer*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Springer Nature; 2018. p. 39–59.

113. Uyar O, Cetin B, Aksel B et al. Malignancy in solitary thyroid nodules: evaluation of risk factors. *Oncol Res Treat.* 2017;40(6):360–3.
114. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017 Sep 1;6(5):225–37.
115. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl 1(SUPPL. 1):1–122.
116. Zhou JQ, Yin LX, Wei X, Zhang S, Song YY, Luo BM, et al. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS. *Endocrine.* 2020 Nov 1;70(2):256–79.
117. Ha EJ, Chung SR, Na DG, Ahn HS, Chung J, Lee JY, et al. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol.* 2021 Dec 1;22(12):2094–123.
118. Schmitt F. *Cytopathology.* 1st ed. Schmitt F, editor. Cham: Springer International Cham; 2017. XX, 547. (Encyclopedia of Pathology).
119. Syed Z. Ali, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes. 2nd ed. Syed Z. Ali M, Pathology P of, Hospital TJH, Baltimore M, USA, Edmund S. Cibas M, et al., editors. Springer International Publishing; 2018. XV, 236.
120. Hoda RS. Liquid-Based Preparations in Thyroid Fine Needle Aspiration. In: Hoda, Rana S. Scognamiglio T, Rao R, editors. *Atlas of Thyroid Cytopathology on Liquid-Based Preparations.* 1st ed. NY, USA: Springer Nature Switzerland AG; 2020. p. 1–21.
121. Hoda RS. *Atlas of Thyroid Cytopathology on Liquid-Based Preparations.* 1st ed. Rana S. Hoda, MD F, Cytopathology D of, CBLPath, Rye Brook N, Rema Rao M, Cytopathologist AP of P and A, et al., editors. Atlas of Thyroid Cytopathology on Liquid-Based Preparations. New York: Springer Nature Switzerland AG; 2020. 245 p.
122. Sahli ZT, Smith PW, Umbricht CB, Zeiger MA. Preoperative molecular markers in thyroid nodules. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(171):1–10.
123. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, Barth NM, Blevins T, Duh QY, et al. Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg.* 2018 Sep 1;153(9):817–24.
124. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology. *Thyroid.* 2015 Nov 11;25(11):1217.
125. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, Barbi de Moura M, Callenberg K, Santana-Santos L, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer.* 2018 Apr 15;124(8):1682–90.

126. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Samantha ;, Yang P, Sosa JA, et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology A Prospective Blinded Multicenter Study Supplemental content. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):204–12.
127. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2092–8.
128. Nikiforov YE, Baloch ZW. Clinical validation of the ThyroSeq v3 genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate FNA cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019 Apr 1;127(4):225–30.
129. Palmedo H, Bucerius J, Joe A, Strunk H, Hortling N, Meyka S, et al. Integrated PET/CT in Differentiated Thyroid Cancer: Diagnostic Accuracy and Impact on Patient Management.
130. de Leijer JF, Metman MJH, van der Hoorn A, Brouwers AH, Kruijff S, van Hemel BM, et al. Focal Thyroid Incidentalomas on 18F-FDG PET/CT: A Systematic Review and Meta-Analysis on Prevalence, Risk of Malignancy and Inconclusive Fine Needle Aspiration. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 20;12:1291.
131. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418–28.
132. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dec 1;100(12):4434–40.
133. Shi RL, Qu N, Liao T, Wei WJ, Wang YL, Ji QH. The Trend of Age-Group Effect on Prognosis in Differentiated Thyroid Cancer. *Sci Reports* 2016 61. 2016 Jun 8;6(1):1–8.
134. Jonklaas J, Noguerras-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6).
135. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 2005 Jun 1;103(11):2269–73.
136. Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, et al. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr J.* 2012;59(2):119–25.
137. Radowsky JS, Howard RS, Burch HB, Stojadinovic A. Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome. *Thyroid.* 2014 Feb 1;24(2):241–4.
138. Youngwirth LM, Adam MA, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Extrathyroidal Extension Is Associated with Compromised Survival in Patients with Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2017 May 1;27(5):626–31.
139. Liu L, Oh C, Heo JH, Park HS, Lee K, Chang JW, et al. Clinical significance of extrathyroidal extension according to primary tumor size in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Nov 1;44(11):1754–9.

140. Ahn D, Sohn JH, Jeon JH, Jeong JY. Clinical impact of microscopic extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma treated with hemithyroidectomy. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(2):167–73.
141. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid.* 2012 Nov 1;22(11):1144–52.
142. Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De Raucourt D, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2008 Apr;158(4):551–60.
143. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: Addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery.* 2004;135(2):139–48.
144. Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(9):5393.
145. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, et al. Presence and Number of Lymph Node Metastases Are Associated With Compromised Survival for Patients Younger Than Age 45 Years With Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jul 20;33(21):2370–5.
146. Mills SC, Haq M, Smellie WJB, Harmer C. Hürthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(3):230–4.
147. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, Tomoda C, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan. *Endocr J.* 2010;57(6):523–31.
148. Evans HL. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *Am J Surg Pathol.* 1987;11(8):592–7.
149. Wang F, Yu X, Shen X, Zhu G, Huang Y, Liu R, et al. The Prognostic Value of Tumor Multifocality in Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3241–50.
150. Ross DS. Papillary Thyroid Microcarcinoma. In: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands.* Elsevier; 2021. p. 194-198.e2.
151. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014 Jan;38(1):68–79.
152. McCONAHEY WM, HAY ID, WOOLNER LB, van HEERDEN JA, TAYLOR WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc.* 1986;61(12):978–96.
153. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer:

- incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19(6):1874–80.
154. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer*. 2013 Feb 1;119(3):504–11.
 155. Chindris AM, Casler JD, Bernet VJ, Rivera M, Thomas C, Kachergus JM, et al. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan 1;100(1):55–62.
 156. Jalaly JB, Baloch ZW. Hürthle-cell neoplasms of the thyroid: An algorithmic approach to pathologic diagnosis in light of molecular advances. *Semin Diagn Pathol*. 2020 May 4;37(5):234–42.
 157. Jillard CL, Youngwirth L, Scheri RP, Roman S, Sosa JA. Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hürthle Cell Carcinoma. *Thyroid*. 2016 Jul 1;26(7):959–64.
 158. Moon S, Song YS, Kim YA, Lim JA, Cho SW, Moon JH, et al. Effects of Coexistent BRAF V600E and TERT Promoter Mutations on Poor Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Thyroid*. 2017 May 1;27(5):651–60.
 159. Acquaviva G, Visani M, Repaci A, Rhoden KJ, de Biase D, Pession A, et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology*. 2018 Jan 1;72(1):6–31.
 160. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):42–50.
 161. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, Ugolini C, et al. The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4390–8.
 162. Bullock M, Ren Y, O'Neill C, Gill A, Aniss A, Sywak M, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of recurrence and death due to papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Aug 1;85(2):283–90.
 163. Melo M, Da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):E754–65.
 164. Chen B, Shi Y, Xu Y, Zhang J. The predictive value of coexisting BRAFV600E and TERT promoter mutations on poor outcomes and high tumour aggressiveness in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 May 1;94(5):731–42.
 165. Song YS, Lim JA, Choi H, Won JK, Moon JH, Cho SW, et al. Prognostic effects of TERT promoter mutations are enhanced by coexistence with BRAF or RAS mutations and strengthen the risk prediction by the ATA or TNM staging system in differentiated thyroid cancer patients. *Cancer*. 2016 May 1;122(9):1370–9.
 166. Song YS, Lim JA, Min HS, Kim MJ, Choi HS, Cho SW, et al. Changes in the clinicopathological characteristics and genetic alterations of follicular thyroid cancer.

- Eur J Endocrinol. 2017 Dec 1;177(6):465–73.
167. Stavrakis AI, Ituarte PHG, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery*. 2007 Dec;142(6):887–99.
 168. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014;260(4):601–7.
 169. Grant CS, Stulak JM, Thompson GB, Richards ML, Reading CC, Hay ID. Risks and adequacy of an optimized surgical approach to the primary surgical management of papillary thyroid carcinoma treated during 1999-2006. *World J Surg*. 2010 Jun;34(6):1239–46.
 170. Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, Zheng XM, Liu S, Qiu M. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012 Apr;122(4):797–804.
 171. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993 Dec 1;114(6):1050–8.
 172. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017 Jun 1;27(6):751–6.
 173. SM S, LD M, E O. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *J Am Med Assoc*. 1946 Jun 1;132(14):566–71.
 174. Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics*. 2021;11(13):6251–77.
 175. Als C, Listewnik M, Ritter HP, Rösler H. Scintigraphic method in the quantification of morphological and functional changes of thyroid autonomy before and after iodine radiotherapy. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997;127(4):102–6.
 176. Lazar V, Bidart J-M, Caillou B, Mahé C, Lacroix L, Filetti S, et al. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Sep;84(9):3228–34.
 177. Atkins FB, Nostrand D Van. Radioiodine Whole-Body Imaging. In: Wartofsky L, Van Nostrand D, editors. *Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management*. 3rd ed. New York: Springer Science and Business Media; 2016. p. 133–52.
 178. Suntharalingam N, Podgorsak EB, Hendry JH. Basic Radiobiology. In: Podgorsak E b., editor. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY VIENNA, AUSTRIA; 2005. p. 485–504.
 179. Tuttle RM. Controversial issues in thyroid cancer management. *J Nucl Med*. 2018

Aug 1;59(8):1187–94.

180. Van Nostrand D. Remnant ablation, adjuvant treatment and treatment of locoregional metastases with ¹³¹I. In: Wartofsky L, Van Nostrand D, editors. *Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management*. 3rd ed. New York: Springer Science and Business Media; 2016. p. 395–409.
181. Van Nostrand D. Selected Controversies of Radioiodine Imaging and Therapy in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Sep 1;46(3):783–93.
182. Anca M, Avram, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Nostrand D Van, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *J Nucl Med*. 2022;63(6):15N-35N.
183. Eilsberger F, Luster M, Reiners C. Shared Decision Making for Radioiodine Therapy and the Actual Pattern of Care in Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma. *Front Nucl Med*. 2022 Jan 21;0:13.
184. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022 Feb 2;11(1).
185. Schmidt M, Bartenstein P, Bucerius J, Dietlein M, Drzezga A, Herrmann K, et al. Individualized treatment of differentiated thyroid cancer: The value of surgery in combination with radioiodine imaging and therapy – A German position paper from Surgery and Nuclear Medicine. *Nukl - Nucl*. 2022 Apr 1;61(02):87–96.
186. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3668–76.
187. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr 1;100(4):1529–36.
188. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Al Ghuzlan A, Catargi B, et al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):923–32.
189. Verburg FA, Flux G, Giovanella L, van Nostrand D, Muylle K, Luster M. Differentiated thyroid cancer patients potentially benefitting from postoperative I-131 therapy: a review of the literature of the past decade. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jan 1;47(1):78.
190. Campenni A, Giovanella L, Pignata SA, Vento A, Alibrandi A, Sturiale L, et al. Undetectable or low (<1 ng/ml) postsurgical thyroglobulin values do not rule out metastases in early stage differentiated thyroid cancer patients. *Oncotarget*. 2018 Apr 4;9(25):17491.
191. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*. 2013 Feb;100(3):410–8.
192. Albano D, Bertagna F, Bonacina M, Durmo R, Cerudelli E, Gazzilli M, et al. Possible

- delayed diagnosis and treatment of metastatic differentiated thyroid cancer by adopting the 2015 ATA guidelines. *Eur J Endocrinol*. 2018 Sep 1;179(3):143–51.
193. Van Velsen EFS, Massolt ET, Heersema H, Kam BLR, Van Ginhoven TM, Visser WE, et al. Longitudinal analysis of quality of life in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2019 Dec 1;181(6):671–9.
194. Verburg FA, Mäder U, Giovanella L, Luster M, Reiners C. Low or Undetectable Basal Thyroglobulin Levels Obviate the Need for Neck Ultrasound in Differentiated Thyroid Cancer Patients After Total Thyroidectomy and 131I Ablation. *Thyroid*. 2018 Jun 1;28(6):722–8.
195. Petranović Ovčariček P, Kreissl MC, Campenni A, de Keizer B, Tuncel M, Vrachimis A, et al. SNMMI/EANM practice guideline vs. ETA Consensus Statement: differences and similarities in approaching differentiated thyroid cancer management—the EANM perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Oct 1;
196. Zerdoud S, Leboulleux S, Clerc J, Leenhardt L, Bournaud C, Al Ghuzlan A, et al. Traitement par iode 131 des cancers thyroïdiens différenciés : recommandations 2017 des sociétés françaises SFMN/SFE/SFP/SFBC/AFCE/SFORL. *Médecine Nucléaire*. 2017 Nov 1;41:S1–22.
197. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2013 Jun;153(6):828–35.
198. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK. Preablation 131-I Scans With SPECT/CT in Postoperative Thyroid Cancer Patients: What Is the Impact on Staging? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar 1;98(3):1163–71.
199. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation 131-I Scans With SPECT/CT Contribute to Thyroid Cancer Risk Stratification and 131-I Therapy Planning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May 1;100(5):1895–902.
200. Bartel TB, Magerefteh S, Avram AM, Balon HR, De Blanche LE, Dadparvar S, et al. SNMMI Procedure Standard for Scintigraphy for Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med Technol*. 2020 Sep 1;48(3):202–9.
201. Lim CY, Kim JY, Yoon MJ, Chang HS, Park CS, Chung WY. Effect of a Low Iodine Diet vs. Restricted Iodine Diet on Postsurgical Preparation for Radioiodine Ablation Therapy in Thyroid Carcinoma Patients. *Yonsei Med J*. 2015 Jul 7;56(4):1021.
202. Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF. Preparation of Patients with Thyroid Cancer for 131 I Scintigraphy or Therapy by 1-3 Weeks of Thyroxine Discontinuation. *J Nucl Med*. 2004;45:567–70.
203. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998 Jan 29;338(5):297–306.
204. Avram AM, Zukotynski K, Nadel HR, Giovanella L. Management of Differentiated Thyroid Cancer: The Standard of Care. *J Nucl Med*. 2022;63:189–95.
205. Pötzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J, Becherer A, Pirich C, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin*

- Endocrinol (Oxf). 2006 Oct;65(4):519–23.
206. Federal Register :: Release of Patients Administered Radioactive Material [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2020/04/07/2020-07307/release-of-patients-administered-radioactive-material>
 207. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Jun;37(2):419–35.
 208. Boucai L, Tuttle RM. Dynamic risk group analysis and staging for differentiated thyroid cancer. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed. Elsevier; 2021. p. 218-224.e1.
 209. Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme J-MA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *J Nucl Med*. 2006 Aug 1;47(8):1260–6.
 210. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CHCN, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):132–8.
 211. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011 Sep;165(3):441–6.
 212. Berger F, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K. Diagnostic 131I whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Mar;38(3):451–8.
 213. Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid*. 2008 Oct 1;18(10):1049–53.
 214. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid*. 2011 Dec 1;21(12):1317–22.
 215. Lang BHH, Wong CKH, Wong KP, Chu KKW, Shek TWH. Effect of Thyroid Remnant Volume on the Risk of Hypothyroidism After Hemithyroidectomy: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jun 1;24(6):1525–32.
 216. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G RJ. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G RJ, Book) I-13 (Print, editors. 2017.
 217. Giuliano S, Mirabelli M, Chiefari E, Tocci V, Donnici A, Iuliano S, et al. The Initial ATA Risk Classification, but Not the AJCC/TNM Stage, Predicts the Persistence or Relapse of Differentiated Thyroid Cancer in Long-Term Surveillance. *Endocrines* 2022, Vol 3, Pages 512-521. 2022 Aug 10;3(3):512–21.
 218. Herr M, Descatha A, Aegerter P. Essais de non-infériorité et d'équivalence : les points

- clés de leur méthodologie. *La Rev Médecine Interne*. 2018 May 1;39(5):352–9.
219. Julious SA, Campbell MJ. Tutorial in biostatistics: sample sizes for parallel group clinical trials with binary data. *Stat Med*. 2012 Oct 30;31(24):2904–36.
 220. Aurengo A, Bardet S, Baulieu JL, Bussiere F, Corone C, Gardin I, et al. Guide for the redaction of protocol of treatment by iodine 131 and follow up of papillary and follicle thyroid cancers. *Med Nucl Imag Fonct Metab*. 2006;30(no.10):679–91.
 221. Dong P, Wang L, Qu Y, Huang R, Li L. Low- and high-dose radioiodine ablation for low-/intermediate-risk differentiated thyroid cancer in China: Large randomized clinical trial. *Head Neck*. 2021 Apr 1;43(4):1311–20.
 222. Kennichi Kakudo, Shinya Satoh, Keiko Inomata, Tomoko Kagiya, Hiroyuki Yamashita C-RL. Papillary Thyroid Neoplasms in the 4th Edition WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs: Neoplasms with Papillary Thyroid Carcinoma-type Nuclear Features. *J Basic Clin Med*. 2018;7(1):21–35.
 223. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska M, Paliczka-Cieslik E, Handkiewicz-Junak D, Kropińska A, et al. Thyroid remnant ablation with radioiodine activity of 30, 60, and 100 mCi in patients with differentiated thyroid cancer - a prospective comparison of long-term outcomes. *Arch Med Sci*. 2020;18(5):1241–7.
 224. Andresen NS, Buatti JM, Tewfik HH, Pagedar NA, Anderson CM, Watkins JM. Radioiodine Ablation following Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Cancer: Literature Review of Utility, Dose, and Toxicity. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):187–96.
 225. Rosário PWS, Reis JS, Barroso ÁL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA. Efficacy of low and high 131I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun*. 2004;25(11):1077–81.
 226. Ma C, Tang L, Fu H, Li J, Wang H. rhTSH-aided low-activity versus high-activity regimens of radioiodine in residual ablation for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2013 Dec;34(12):1150–6.
 227. Valachis A, Nearchou A. High versus low radioiodine activity in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Acta Oncol*. 2013 Aug;52(6):1055–61.
 228. Fallahi B, Beiki D, Takavar A, Fard-Esfahani A, Gilani KA, Saghari M, et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. *Nucl Med Commun*. 2012 Mar;33(3):275–82.
 229. Alan Selcuk N, Toklu T, Beykan S, Karaaslan SI. Evaluation of the dosimetry approaches in ablation treatment of thyroid cancer. *J Appl Clin Med Phys*. 2018 Jul 1;19(4):134–40.
 230. Lv R Bin, Wang QG, Liu C, Liu F, Zhao Q, Han JG, et al. Low versus high radioiodine activity for ablation of the thyroid remnant after thyroidectomy in Han Chinese with low-risk differentiated thyroid cancer. *Onco Targets Ther*. 2017 Aug 14;10:4051–7.
 231. Kruijff S, Aniss AM, Chen P, Sidhu SB, Delbridge LW, Robinson B, et al. Decreasing the dose of radioiodine for remnant ablation does not increase structural recurrence rates in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1337–45.

232. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug 1;6(8):618–26.
233. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jan 1;7(1):44–51.
234. Kukulska A, Krajewska J, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D, Jarzab M, Paliczka E, et al. Optimization of ¹³¹I ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: comparison of early outcomes of treatment with 100 mCi versus 60 mCi. *Endokrynol Pol.* 2006;57(4):374–9.
235. Vardarli I, Weidemann F, Aboukoura M, Herrmann K, Binse I, Görges R. Longer-term recurrence rate after low versus high dose radioiodine ablation for differentiated thyroid Cancer in low and intermediate risk patients: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020 Jun 15;20(1).
236. Tamilia M, Al-Kahtani N, Rochon L, Hier MP, Payne RJ, Holcroft CA, et al. Serum thyroglobulin predicts thyroid remnant ablation failure with 30 mCi iodine-131 treatment in patients with papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2011 Mar;32(3):212–20.
237. Wang C, Diao H, Ren P, Wang X, Wang Y, Zhao W. Efficacy and Affecting Factors of ¹³¹I Thyroid Remnant Ablation After Surgical Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Front Oncol.* 2018;8(DEC):640.
238. Giovanella L, Suriano S, Ricci R, Ceriani L, Verburg FA. Postsurgical thyroid remnant estimation by (^{99m}Tc)-pertechnetate scintigraphy predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2011 Apr;33(4):552–6.
239. Nadig MR, Pant GS, Bal C. Usefulness of ^{99m}Tc-pertechnetate single-photon emission computed tomography in remnant mass estimation of postsurgical patients of differentiated thyroid cancer during internal dosimetry. *Nucl Med Commun.* 2008;29(9):809–14.
240. Giovanella L, Paone G, Ruberto T, Ceriani L, Trimboli P. ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy predicts successful postoperative ablation in differentiated thyroid carcinoma patients treated with low radioiodine activities. *Endocrinol Metab.* 2019;34(1).
241. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2005 Jun 17;43(8):843–7.
242. Tae YK, Won BK, Eun SK, Jin SR, Jeong SY, Seong CK, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of ¹³¹I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1440–5.
243. Park EK, Chung JK, Lim IH, Park DJ, Lee DS, Lee MC, et al. Recurrent/metastatic

- thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Feb;36(2):172–9.
244. Ansari M, Tavirani MR. Assessment of Different Radioiodine Doses for Post-ablation Therapy of Thyroid Remnants: A Systematic Review. *Iran J Pharm Res IJPR*. 2022 Dec 1;21(1).
 245. Guo Z, Ge M, Chu Y-H, Asioli S, Lloyd R V. Recent Advances in the Classification of Low-grade Papillary-like Thyroid Neoplasms and Aggressive Papillary Thyroid Carcinomas: Evolution of Diagnostic Criteria. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(4):263–72.
 246. Ganly I, Ibrahimasic T, Rivera M, Nixon I, Palmer F, Patel SG, et al. Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features. *Thyroid*. 2014 Apr 1;24(4):662–70.
 247. Ohashi R, Kawahara K, Namimatsu S, Igarashi T, Sakatani T, Sugitani I, et al. Clinicopathological significance of a solid component in papillary thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2017 Apr 1;70(5):775–81.
 248. Bongiovanni M, Mermod M, Canberk S, Saglietti C, Sykiotis GP, Pusztaszeri M, et al. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: Cytomorphological characteristics of 11 cases with histological correlation and literature review. *Cancer Cytopathol*. 2017 Jun 1;125(6):389–97.
 249. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Jul 1;37(7):3112–28.
 250. Beckner ME, Heffess CS, Oertel JE. Oxyphilic Papillary Thyroid Carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 1995 Mar 1;103(3):280–7.
 251. Edna T Kimura, Marina N Nikiforova, Zhaowen Zhu, Jeffrey A Knauf, Yuri E Nikiforov JAF. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(7):1454–7.
 252. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene*. 2003 Jul 17;22(29):4578–80.
 253. Zhu, MD, PhD Z, Gandhi, MD M, Nikiforova, MD MN, Fischer, MD AH, Nikiforov, MD, PhD YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol*. 2003 Jul 1;120(1):71–7.
 254. Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles MER, Montero-Conde C, Voza F, Knauf JA, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2013 Nov 1;123(11):4935–44.
 255. Jeong SH, Hong HS, Kwak JJ, Lee EH. Analysis of RAS mutation and PAX8/PPAR γ rearrangements in follicular-derived thyroid neoplasms in a Korean population: frequency and ultrasound findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Aug 23;38(8):849–57.
 256. Chia WK, Sharifah NA, Reena RMZ, Zubaidah Z, Clarence-Ko CH, Rohaizak M, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis using PAX8- and PPAR γ -specific probes reveals the presence of PAX8-PPAR γ translocation and 3p25 aneusomy in

- follicular thyroid neoplasms. *Cancer Genet Cytogenet.* 2010 Jan 1;196(1):7–13.
257. Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Mar 1;23(3):R143–55.
258. Hou P, Liu D, Shan Y, Hu S, Studeman K, Condouris S, et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 Feb 15;13(4):1161–70.
259. Gopal RK, Kübler K, Calvo SE, Polak P, Livitz D, Rosebrock D, et al. Widespread Chromosomal Losses and Mitochondrial DNA Alterations as Genetic Drivers in Hürthle Cell Carcinoma. *Cancer Cell.* 2018 Aug 13;34(2):242-255.e5.
260. Ganly I, Makarov V, Deraje S, Dong YY, Reznik E, Seshan V, et al. Integrated Genomic Analysis of Hürthle Cell Cancer Reveals Oncogenic Drivers, Recurrent Mitochondrial Mutations, and Unique Chromosomal Landscapes. *Cancer Cell.* 2018 Aug 13;34(2):256-270.e5.
261. Gasparre G, Bonora E, Tallini G, Romeo G. Molecular features of thyroid oncocytic tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 May;321(1):67–76.
262. Tuttle RM, Morris LF, Haugen BR, Shah JP, Sosa, Julie A.Rohren, Eric Subramaniam, Rathan M.Hunt JL, Perrier ND. Thyroid - Differentiated and anaplastic carcinoma. In: Mahul B. Amin, Edge. SB, Gfeene. FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington. MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual* . 8th ed. Springer Nature; 2017. p. 873–90.
263. Giovanella L, Avram A, Iakovou I, Kwak J, Lawson S, Lulaj E, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2514–25.

VIII. Annexes

- Annexe A : Les sous types du carcinome papillaire
- Annexe B : Les principales anomalies génétiques et moléculaires des carcinomes différenciés de la thyroïde
- Annexe C : Les Cinq catégories de risque de malignité d'un nodule et les indications de la cytoponction
- Annexe D : 8ème édition de la classification AJCC/UICC/TNM. Définitions de la tumeur primaire (T), du statut des ganglions lymphatiques (N) et les métastases à distance (M)
- Annexe E : 8ème édition de l'AJCC : les groupes de stades pronostiques du cancer pour le cancer différencié de la thyroïde
- Annexe F : Les effets des rayonnements β - sur l'ADN et les autres structures cellulaires
- Annexe G : Informations concernant la Préparation, les Effets Secondaires et les Règles de Radioprotection post l'IRAthérapie
- Annexe H Substances et certain médicament riche en iode stable et le délai de sevrage correspondant

Annexe A : Les sous types du carcinome papillaire.

Sous types du CP	Caractéristiques histologiques selon la Classification OMS 2017
Sous type à cellule haute.	Les cellules sont deux à trois fois plus hautes que larges, à cytoplasme éosinophile, possèdent les caractéristiques nucléaires du CP (245). Il faut au moins 30% de cellules hautes pour poser le diagnostic de ce sous type (246).
Sous type sclérosante diffuse.	Présence d'îlots de CP épars au sein d'une sclérose dense, des corps de psammome et un infiltrat lymphoplasmocytaire. Les foyers tumoraux apparaissent solides, associés à des métaplasies squameuses, les cellules tumorales présentent peu ou pas d'anomalies nucléaires caractéristiques de CP conventionnel (75).
Sous type trabéculaire solide.	L'architecture est de type solide ou trabéculaire prédominant (> 70% de la tumeur) avec des caractéristiques nucléaires du CP (247). Il faut avoir > 50% de composant trabéculaire solide pour le diagnostic de cette variante.
Sous type à cellules cylindriques. Rare	Les cellules sont grandes et cylindriques pseudostratifiées, à noyaux ovales ou allongés hyperchromatiques, l'activité mitotique est souvent élevée, on distingue deux formes (71) : La forme encapsulée, avec invasion capsulaire et parfois vasculaire et la forme infiltrante. Il faut au minimum 30% de cellules cylindriques pour poser le diagnostic (248).
Sous type Hobnail (cellules en clou de tapissier). rare	Mixture de structures papillaires et micropapillaires avec des cellules de taille et de forme variable à cytoplasme éosinophile, les noyaux sont volumineux refoulés au pôle apical donnant cet aspect de cellule en clous de tapissier (249). Une proportion \geq 30% de cellules Hobnail est nécessaire au diagnostic de cette variante (71).
Sous type cribriforme/modulaire	La tumeur est d'architecture mixte cribriforme, papillaire, vésiculaire et trabéculaire contenant un contingent solide entrecoupé par des îlots squamoïdes appelés Morules. L'invasion capsulaire et/ou vasculaire peut être observée (75).
Sous type Oncocytaire	la tumeur est faite de papilles bordées par des cellules oncocytaires à cytoplasme abondant et éosinophile avec des atypies nucléaires caractéristiques du CP classique. La tumeur est souvent encapsulée et invasive [142].
Sous type Warthin-like. rare	Elle est circonscrite, mais rarement encapsulée. Les papilles sont bordées par des cellules d'aspect oncocytaire, larges et éosinophiles, la lumière des papilles est le siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire(71).

Annexe B : Les principales anomalies génétiques et moléculaires des carcinomes différenciés de la thyroïde.

Type de tumeur	Profil génétique et moléculaire
Carcinome papillaire	<ul style="list-style-type: none"> - Mutation BRAF/V600E dans 60% des cas (CP classique, à cellules haute, Warthinlike et oncocytaire) (164), (251,252). - Mutations des gènes RAS sont rares, observé dans les CP sous type vésiculaires (253). - Les réarrangements RET/PTC dans 10% à 30% des cas, suivi par le réarrangement des gènes NTRK3, NTRK1 et ALK (92). - translocation ALK est rare, observée dans 13% des CP sclérosant diffus [130]. - Mutation du promoteur TERT dans 5 à 15% des cas, notamment aux stades avancés du CP (254).
Carcinome vésiculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Mutations activatrices des gènes RAS observées dans 30% à 50% des cas (159,255). - Réarrangement PAX8/PPARγ dans 20 à 30% des cas avec une tendance à être localement invasifs (75,256). - Mutation du promoteur TERT dans 20% des cas (257), la tumeur avec mutation TERT est associée à un comportement agressif (163). - Mutation des gènes PIK3CA et PTEN dans 10% des cas (258).
Carcinome oncocytaire (à cellules de Hürthle)	<ul style="list-style-type: none"> - mutation des gènes DAXX, EIF1AX, NRAS, KRAS, TP53, NF1, ATM, PTEN et le promoteur TERT dans 10% à 25 % des cas [143]. - la délétion de segment de chromosome ou de sa totalité à l'origine de l'aneuploïdie [144]. - Duplicité d'un chromosome parental (disomie) [145]. - duplication donnant plusieurs copies des chromosomes 5, 7, 12 et 20 [146]. - Mutation de l'ADN mitochondrial (substitution ponctuelle, insertion ou délétion de portion d'ADN) [145], [148].

Annexe C : Les Cinq catégories de risque de malignité d'un nodule et les indications de la cytoponction adapté de (11) et (114).

Aspect échographique	Catégorie, risque de malignité et cytoponction (FNA) selon l'ATA			Catégorie EU-TIRADS, risque de malignité et cytoponction selon ETA		
	Catégorie de Suspicion	Risque de malignité	FNA	EU-TIRADS	Risque de malignité	FNA
Nodule solide hypoéchogène ou composant solide hypoéchogène d'un nodule partiellement kystique avec : Marges irrégulières, Microcalcifications, Forme plus haut que large, Calcification périphériques, EET	Forte suspicion	70- 90%	Nodule ≥ 10 mm	Haut risque EU-TIRADS 5	26- 86%	Nodule ≥ 10 mm
Nodule solide hypoéchogène avec Marges régulières, Sans calcifications ni EET	Suspicion intermédiaire	10 – 20 %	Nodule ≥ 10 mm	Risque Intermédiaire EU-TIRADS 4	6 – 17 %	Nodule ≥ 15 mm
- Nodule solide isoéchogène ou hyperéchogène - Partiellement kystique avec zone solide excentrée, Marges régulières, Sans calcification ni EET	Faible suspicion	5 – 10 %	Nodule ≥ 15 mm	Faible risque EU-TIRADS 3	2 – 4 %	Nodule ≥ 20 mm
Nodule spongiforme ou partiellement kystique sans autres signes sus cités	Très faible suspicion	< 3 %	Nodule ≥ 20 mm	Bénin EU-TIRADS 2	≈ 0 %	Non indiquée
Nodule purement kystique	Benin	< 1%	Non indiquée			
Absence de nodule. Examen normal				Pas de Nodule EU-TIRADS 1	0 %	Non indiquée

Annexe D : 8^{ème} édition de la classification AJCC/UICC/TNM. Définitions de la tumeur primaire (T), du statut des ganglions lymphatiques (N) et les métastases à distance (M) adapté de (262).

Définition de la tumeur primitive : T	
T1	Tumeur dont le plus grand diamètre ≤ 2 cm limité à la thyroïde
T1a	Tumeur dont le plus grand diamètre ≤ 1 cm limité à la thyroïde
T1b	Tumeur dont le plus grand diamètre > 1 cm et ≤ 2 limitée à la thyroïde
T2	Tumeur dont le plus grand diamètre > 2 cm et ≤ 4 limitée à la thyroïde
T3	Tumeur dont le plus grand diamètre > 4 limitée à la thyroïde OU avec extension extra thyroïdienne macroscopique envahissant les muscles de la sangle (muscles sternohyoïdiens, sternothyroïdiens ou omohyoïdiens)
T3a	Tumeur dont le plus grand diamètre > 4 limitée à la thyroïde
T3b	Tumeur de toute taille avec extension extra thyroïdienne macroscopique envahissant les muscles de la sangle (muscles sternohyoïdiens, sternothyroïdiens ou omohyoïdiens)
T4a	Tumeur de toute taille avec envahissement de l'un des éléments suivants : tissus mous sous-cutanés, larynx, trachée, œsophage, nerf laryngé récurrent
T4b	Tumeur de toute taille avec envahissement du fascia prévertébral ou enveloppe l'artère carotide ou les vaisseaux médiastinaux
Tumeur solitaire (s) , Tumeur multifocale (m)	

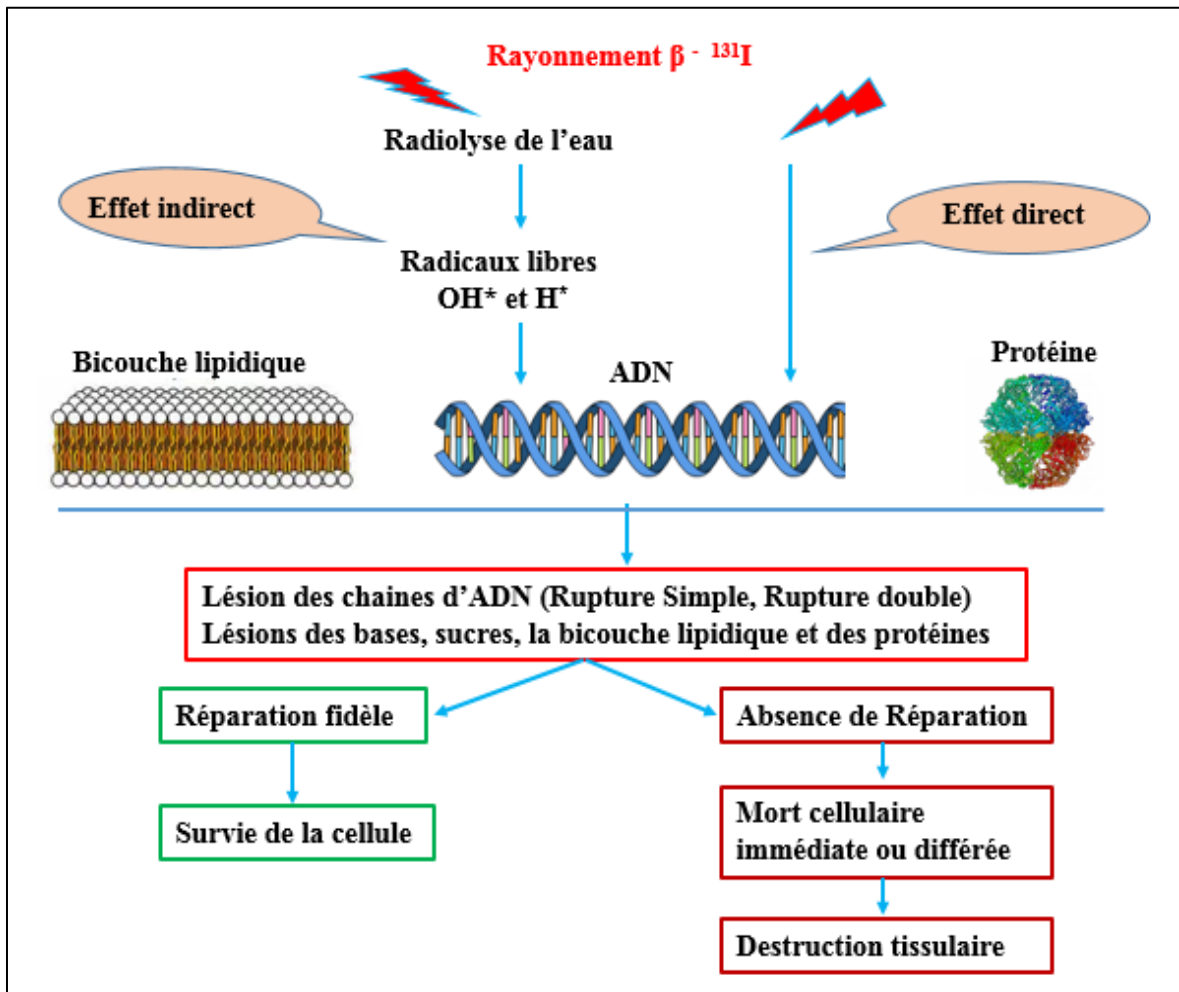
Définition du statut ganglionnaire : N	
Nx	Le statut ganglionnaire ne peut être évalué
N0	Absence de métastase ganglionnaire loco-régionale
N1a	Métastase ganglionnaire du compartiment central (niveaux VI et VII)
N1b	Métastase ganglionnaire du compartiment latéral (niveaux I, II, III, IV ou V)

Définition du statut métastatique à distance : M	
M0	Pas d'évidence de métastase à distance
M1	Métastase à distance

Annexe E : 8^{ème} édition de l'AJCC : les groupes de stades pronostiques du cancer pour le cancer différencié de la thyroïde adapté de (262).

Age	stade	TNM	Survie à 10 ans
L'âge < 55 ans	I	Tout T, tout N, M0	98-100%
	II	Tout T, tout N, M1	85-95%
L'âge ≥ 55ans	I	Tumeur ≤ 4 cm limité à la thyroïde : T1,T2, No, Nx	98-100%
	II	Tout T avec N1, ou EET macroscopique aux muscles (T3b), +/- N1, M0	85-95%
	III	EET macroscopique envahissant le tissu sous cutané, larynx, trachée, œsophage ou le nerf récurant laryngé (T4a), tout N, M0	60-70%
	IVa	EET macroscopique envahissant fascia prévertébral ou enveloppe l'artère carotide ou les vaisseaux médiastinaux (T4b), tout N, M0	< 50%
	VIb	Tout T, tout N, M1	

Annexe F : les effets des rayonnements β^- sur l'ADN et les autres structures cellulaires



Annexe G : Informations concernant la Préparation, les Effets Secondaires et les Règles de Radioprotection post l'IRAthérapie.

SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE :

Numéro du dossier:..... Nom:.....Prénom:.....

Date d'arrêt de L-T4:.....Bilan (TSH, Tg, AcTg) le:.....

Appeler et communiquer les résultats. Tel : 031.95.81.81/82.82 , Poste : 50543

Date d'hospitalisation:(à jeun) :le:.....

PREPARATION AVANT LA PRISE DU TRAITEMENT (131I)

1- Régime pauvre en iode durant 2 à 3 semaines :

- **Ne pas consommer** : sel iodé, crustacés, poissons, lait et produits laitiers (yaourt, fromage, glaces), le jaune d'œuf, choux, produits conserver dans des boîte.
- **Limitier la consommation de** : les céréales, viandes rouges, viande de dinde et le foie.

2- Femme jeune en âge de procréer : faire un test de grossesse.

Eviter la procréation pour une période de 12 mois après la prise de l'131I.

3- En cas d'allaitement, celle-ci doit être arrêté définitivement.

4- Le jour de la prise du traitement, se munir de :

1/2 L de jus de citron (dilué) + Pyjamas et autres affaires personnels (en cas d'hospitalisation).

CONSIGNES ET REGLES DE RADIOPROTECTION A SUIVRE DURANT L'HOSPITALISATION :

- 1- Prendre fréquemment une gorgé du jus de citron suivi de l'eau (afin d'augmenter le flux salivaire, de faciliter l'élimination de l'131I et de réduire l'exposition aux radiations des glandes salivaires)
- 2- Boire beaucoup d'eau surtout durant les 24 suivant l'administration d'iode radioactif, afin d'accélérer l'élimination de l'iode radioactif du corps et de protéger l'estomac, si besoins les IPP peuvent être utilisé.
- 3- Aller souvent aux toilettes, afin de réduire l'irradiation de la vessie et des gonades.
- 4- Utilisation de laxatif, notamment en cas de constipation, accélère la vidange du côlon, diminue l'exposition aux rayonnements des intestins et facilite l'interprétation de la scintigraphie à l'131I.
- 5- Prendre une douche avant de quitter la chambre d'hospitalisation.

CONSIGNE A LA SORTIE DE L'HOPITAL : A SUIVRE PENDANT 10 JOURS.

- Poursuivre une bonne hydratation
- Occuper une chambre individuelle.
- Respect de la distance d'au moins 2 mètres vis à vis des membres de la famille.
- Ne pas recevoir de visite notamment les femmes enceintes, ni être au contact avec les bébés.
- La nécessité d'adhérer efficacement au suivi post thérapeutique, ainsi l'importance de l'assiduité thérapeutique en respectant scrupuleusement la dose et le mode de prise de LT4 prescrite

LES EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS DE L'131I.

Précoces/court terme :

- Œdème et douleur cervicale (liée à l'irradiation d'un grand reliquat)
- Sialadénite post-radique (inflammation des glandes salivaires), intérêt d'une bonne hydratation, bonbons acidulés et jus de citron durant les 3 jours suivant la prise de l'iode131.
- Gastrite, prévenue par une bonne hydratation et l'utilisation des Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP)
- Perte des sens gustatif et olfactif (transitoire, disparaissent spontanément)
- Nausée et vomissement (utilisation possible des antiémétiques).
- L'aplasie médullaire et la Xérostomie sont exceptionnelles après la 1^{ère} cure d'131I, dépend aussi de l'activité administrée.

Chez la femme : une Aménorrhée temporaire ou oligo-aménorrhée qui peut durer 4 à 10 mois (chez 20-27% des cas).

Chez l'homme : une réduction temporaire du nombre de sperme. En post IRAThérapie l'homme doit s'abstenir pendant 3 mois au minimum avant de procréer (c'est la durée d'un cycle complet de spermatogenèse) afin d'éviter de transmettre des spermatozoïdes comportant des aberrations chromosomiques.

Tardif/long terme :

- 2^{ème} Cancer primitif : exceptionnelles après la 1^{ère} cure.

Fait le : / / .

Signature du patient

Annexe H : substances et certains médicament riche en iode stable et le délai de sevrage correspondant adapté de (263).

Substances et médicaments	Délais de sevrage
Substance contenant de l'iode	
- Produit de contraste injectable	1 à 2 mois
- Médicament et préparation contenant de l'iode	4 semaines
- Antiseptique à base de l'iode	4 à 6 semaines
- Solution iodée (Lugol)	3 à 6 mois
- Produit de contraste liposoluble	
Médicaments	
- Amiodarone	3 à 6 mois
- Lévothyroxine (LT4)	4 semaines
- Liothyronine (LT3)	2 semaines
- Anti thyroïdien de synthèse (carbimazole...)	3 à 7 jours

Annexe I : PV du conseil d'éthique et scientifique

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère De La Défense Nationale
5^{ème} Région Militaire Zighout Youcef
Hôpital Militaire Régional
Universitaire De Constantine
Commandant Abdellali Benbaatouche
Conseil d'éthique médical créé par le décret
N° 272/SG/HMRUC/5^{ème} RM du 19-02-2019.
N° 01/CEM/HMRUC/2021

Ali Mendjli Le : 02/03/2021

Objet : Procès verbal de la réunion du conseil d'éthique médical de l'HMRUC

Après avoir consulté, ce jour 02 Mars 2021, la note de présentation de thèse de DESM du Dr. Zehnatî Toufik, maître-assistant hospitalo-universitaire en Médecine nucléaire, intitulée 'Ablation du reliquat thyroïdien avec de faibles Activités 1.1 Giga Becquerel (GBq) versus fortes Activités 3.7 GBq d'Iode 131 dans le cancer différencié de la thyroïde à faible risque de récurrence', notamment :

- Le protocole de l'étude (rationnel, objectif, la méthodologie...)
- Les outils de recueil de données (questionnaire, annexe III du document)
- Les modalités de l'information des patients (fiche de renseignement)
- La modalité de consentement (l'attestation du Consentement éclairé)

Les membres du conseil d'éthique médical de l'HMRUC déclarent que ce travail est en accord avec les règles d'éthique scientifique et de bioéthique de la déclaration d'Helsinki. De ce fait les membres du conseil d'éthique médical local de l'HMRUC ont approuvé ce sujet de thèse et déclarent leurs avis favorable pour mener ce travail.

Président du Conseil d'Ethique Médical


المقنيد بن محمد
أستاذ مساعد في تقديم الأسنان

Président du Conseil Scientifique

إمضاء الطبيب: العقيد
فيوشة صومند
أستاذ في جراحة العظام
المستشفى العسكري الجهوي الجامعي
الرائد عبد العالي بن بطوش بقسنطينة / ن ع 5
رئيس المجلس العلمي

Destinataire :

- Monsieur le général Directeur Général de l'HMRUC.
- Monsieur le DAM-HMRUC
- Messieurs les membres du conseil d'éthique médical
- Intéressé
- Archives

Annexe J : Formulaire de Recueil de Consentement Eclairé

2 exemplaires : un exemplaire est remis au patient, l'autre est conservé à notre niveau.

De : M., Mme, Mlle

Nom :Prénom :Age :

Tel 1:Tel 2 :

Centre de recrutement : HMRUS.....

Adresse :

.....

.....

Le Dr. Zehnati, m'a proposé de participer à une étude clinique intitulée : Ablation du reliquat thyroïdien avec de faibles Activités 1.1 Giga Becquerel (GBq) versus fortes Activités 3.7 GBq d'Iode 131 dans le cancer différencié de la thyroïde à faible risque de récurrence.

J'ai reçu oralement et par écrit toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt, le déroulement de l'étude et les contraintes prévisibles.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires à la bonne compréhension de ces informations et j'ai reçu des réponses claires et précises.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision favorable de participer à cette étude, et mon accord pour les prélèvements sanguins pour les analyses biologiques (Thyroglobuline, la TSH et les anticorps anti thyroglobuline).

Signature

Annexe K : Fiche de recueil de renseignement et de données cliniques

PROJET : Traitement ablatif du reliquat thyroïdien avec de faibles vs fortes activités d'¹³¹I dans le CDT à faible risque de récurrence/MN/HMRUC.

Nom et Prénom :	No de la fiche :
N° du dossier :	Tel :
Structure d'origine : HMRUC	

Age Sexe Département d'origine (Wilaya) :

Origine géographique : métropolitaine Urbaine Rurale

ATCD de CDT familiaux : Oui Non

ATCD personnels :

ATCD d'irradiation : Oui Non

GMN : Oui Non

HTA : Oui Non

DII : Oui Non

Gastrite/ UGD : Oui Non

Autre

Mode de découvert du CT

Symptôme : Douleur cervicale : Oui Non

Tuméfaction cervicale : Oui Non

Signe de compression cervicale : Oui Non

Signes de Dysthyroïdie : Oui Non

Adénopathie cervicale : Oui Non

Fortuite : Palpation cervicale : Oui Non

Echo cervicale : Oui Non

Nodule T : GMN : Autre : TIRADS Bethesda

La Chirurgie de la Thyroïde

Le lieu : HMRUC Structure Publique Structure Privée

Type : Thyroïdectomie Total Thyroïdectomie subtotale

En un seul temps : En deux temps

Curages ganglionnaires :

Central (VI et ou VII): Oui Non

Latéral (II, III, IV) : Unilatérale : Oui Non

Bilatéral : Oui Non

Etude Anatomopathologique :

1- Le lieu : HMRUC Structure Publique Structure Privée

2- Type Histologique :

- a- **Carcinome Papillaire (CP) :** Oui Non
Microcarcinome CP pure CP variante Vésiculaire Autre variante
Infiltrant (Non Encapsulé) : Oui Non
Encapsulé : Oui Non
Effraction Capsulaire du nodule : Oui Non
- b- **Carcinome Vésiculaire (CV) :** Oui Non
Invasion Minimale (capsule seulement) **Encapsulé +Angioinvasion**
- c- **Carcinome à cellules de Hurthle :** Oui Non
Invasion Minimale (capsule seulement) **Encapsulé +Angioinvasion**
- d- **Présence d'Embole vasculaire :** Oui Non **Nombre** **ND**
- e- **Présence de Nécrose :** Oui Non **ND**

3- **Multifocalité :** Unifocal Multifocal

4- **Taille de(s) la(s) Tumeur(s) :** mm

5- Extension des lésions.

- Effraction de la capsule Thyroïdienne :** Oui Non **ND**
Extension à la graisse peri Thy : Oui Non **ND**

6- les marges de Résection :

Libres **Proche non atteinte** **Atteintes** **ND**

7- Classification TNM :

Catégorie T : pT1a pT1b pT2 pT3a
Catégorie N : No Nx N1a N1b
Catégorie M : Mx M₁

Stade AJCC

- < 55 ans : Stade I
- ≥ 55 ans : Stade I Stade II Stade III

Evaluation Morfo-fonctionnelle post op :

Scintigraphie Cervicale au 99mTc :

Qualitatif visuel : Positif Négatif **Quantitatif :** Taux de Fixation (%)

Echographie cervicale post op :

Reliquat thyroïdien : **Oui** **Non**

ADP cervicales : **Oui** **Non**

Si oui : Secteur Central Secteur Latéral : Unilatéral Bilatéral

Cytoponction des adénopathies : Oui Non

Si oui : Non spécifique Suspecte Non Concluante Bethesda 2015

Chirurgie des ADP : Oui Non **Anapathe:** Métas Non Métas

Traitement Ablatif :

Delai de prise en charge : Mois. J

Bilan biologique pré thérapeutique :

Mode de Stimulation : TSH Endogène Exogène (rh-TSH)

- NFS : Cytopenie : Oui Non

- Bilan rénal (urée, créat) IR : Oui Non

- Bilan sous stimulation TSH avant Totalisation :

TSH (μ UI/ml) : 30-60 60-100 >100 **Résultat**

Tg (ng/ml) : \leq 1 > 1 **Résultat**

AcTg (UI/ml) : Négatif Positif **Résultat**

Activité d'iode 131 administrée : 30 mCi 100 mCi

Résultats du balayage post thérapeutique :

Reliquat/ ADP cervical : Oui Non

Fixation à distance : Oui Non

Bilan de control sous hormonothérapie (LT4) à 6 mois post traitement Ablatif à l'¹³¹I.

Bilan biologique :

TSH (μ UI/ml) : Tg (ng/ml) : \leq 1 > 1 **Résultat**

AcTg (UI/ml): Négatif Positif **Résultat**

Echographie cervicale :

Reliquat : **Oui** **Non**

Adénopathie : **Oui** **Non**

Secteur : Central Latéral Central et Latéral

Bilan de control sous stimulation par TSH à 9 mois post IRAtérapie.

Mode de Stimulation : TSH Endogène Exogène (rh-TSH)

Clinique :

Dlr cervicale Sd douloureux osseux Signes respiratoires Asymptomatique

Palpation cervicale :

Reliquat : Oui Non

Adénopathie : Oui Non

Bilan thyroïdien.

TSH (μ UI/ml) : 30 - 60 60-100 >100 Résultat

Tg (ng/ml) : ≤ 1 > 1 Résultat

AcTg (UI/ml): Négatif Ppositif Résultat

Echographie cervicale

Présence de Reliquat/recidive : Oui Non

Présence d'Adénopathie : Oui Non

Secteur : Central Latéral Central et Latéral

Resultat final de l'ablation :

Succès **Echec**

CAT : Cytoponction : Oui Non

Chirurgie: Oui Non

Anatomie pathologie : Oui Non

Cure d'¹³¹I : Oui Non

Evaluation économique de la prise en charge :

Coûts de la prise en charge		Coût global
Gélule 131I	30 mCi	
	100 mCi	
Les bilans biologiques		
Echo cervicale		
Taux de fixation ^{99m} Tc-		
Balayage Post Thérapeutique		
Hospitalisation	Hôtellerie	
	Restauration	
Traitement médical		



Dr. ZEHNATI Toufik

Ablation du reliquat thyroïdien avec de faibles Activités
1.1 Giga Becquerel (GBq) versus fortes Activités 3.7 GBq
d'Iode 131 dans le cancer différencié de la thyroïde à faible
risque de récurrence



Thèse en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en
Sciences Médicales en Médecine nucléaire

Le traitement ablatif du cancer différencié de la thyroïde est l'un des piliers de la prise en charge thérapeutique. Plusieurs études, ont rapporté une efficacité comparable des faibles versus fortes activités d'iode 131 pour l'ablation des reliquats thyroïdiens dans les formes à faible risque de récurrences. Cependant, en Algérie nous manquons de données chez nos patients dont les caractéristiques clinicopathologiques ainsi que la prise en charge chirurgicale pourraient être différentes de celles des populations européennes et nord-américaines. L'objectif de cet essai était de vérifier la non-infériorité des faibles activités d'iode 131 comparé aux fortes activités dans le cadre de l'ablation des reliquats thyroïdiens chez les patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde à faible risque de récurrence.

Méthodes : 360 patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde, avec les stades tumoraux de pT1a-m-pT2, No, N1 ou Nx sans métastases à distance, classé à faible risque de récurrence ont été inclus et randomisés dans l'un des deux groupes d'activités d'iode 131, 1.1 GBq vs 3.7 GBq.

Résultats : 355 patients ont été considérés dans l'analyse finale. L'âge moyen des patients était de 47,78 ans avec 88,7% de sexe féminin. La thyroïdectomie totale a été réalisée chez l'ensemble des patients et le curage ganglionnaire chez 17% des patients. Le carcinome papillaire et le microcarcinome papillaire représentent 65,6% et 25,3% respectivement. Le taux de succès de l'ablation, jugé sur un taux de Tg stimulée ≤ 1 ng/ml et une échographie cervicale sans anomalie après neuf mois du traitement, était de 90,6% dans le groupe 1.1 GBq et 92,6% dans le groupe 3.7 GBq. La différence d'efficacité était de 2% (IC 95% [0,54% - 3,46%]). La borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à 10%. Ces résultats témoignent de la non-infériorité de l'efficacité de l'ablation des faibles activités d'iode comparée aux activités élevées.

Conclusion : L'efficacité des faibles activités d'iode 131 n'est pas inférieure à celle des activités élevées pour l'ablation des reliquats thyroïdiens chez les patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde classé à faible risque de récurrence.

Mots clés : cancer différencié, thyroïdectomie, ablation, reliquat, iode 131, faible risque, faible activité d'iode, essai clinique, randomisation, non-infériorité.

Directeur de thèse : NIBOCHA Mohammed Lamine -Université Constantine 3

Année Universitaire : 2022-2023