



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Salah Boubnider – Constantine 3
Faculté de médecine
Département de médecine



Thèse de doctorat

En vue de l'obtention du diplôme de docteur en sciences médicales

Intitulée

Importance de la stadification dynamique dans la prise en charge thérapeutique des carcinomes différenciés de la thyroïde

Présentée

Par

Dr MANSOURI Farouk

Maître-assistant en médecine nucléaire et imagerie moléculaire

Directeur de thèse

Pr BOUYOUCEF Salah-Eddine

Faculté de médecine d'Alger

Devant le jury

Pr FILALI Taha	Faculté de médecine de Constantine	Président
Pr BEDDAR Leila	Faculté de médecine de Constantine	Examinatrice
Pr BENCHAOUI Mounira	Faculté de médecine de Constantine	Examinatrice
Pr NOURI Nassim	Faculté de médecine de Constantine	Examinateur

Soutenue publiquement le 02 octobre 2024

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Directeur de thèse, **le Professeur BOUYOUCHEF Salah-Eddine,**

C'est avec vous que j'ai appris les rudiments de la médecine nucléaire. Vous m'avez transmis l'amour de cette jeune spécialité, le sens des responsabilités et l'esprit d'équipe. Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse et, grâce à vos conseils avisés, à votre soutien indéfectible et à votre patience, ce travail a pu voir enfin le jour. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude, mon respect et mon éternelle reconnaissance.

À Monsieur **le Professeur FILALI Taha,**

Vous me faites un immense honneur en acceptant de présider le jury de ma thèse. J'ai toujours trouvé en vous des conseils avisés, une grande disponibilité et des encouragements constants, et ce, bien avant le début de ce travail de recherche. Je vous adresse ma sincère reconnaissance et mes plus vifs remerciements.

À Madame **le Professeur BEDDAR Leïla,**

Vous avez bien voulu juger cette thèse, et cette confiance témoigne de votre volonté de faire avancer les choses. Je vous exprime ma profonde reconnaissance et mes vifs remerciements.

À Madame **le Professeur BENCHAOUI Mounira,**

Je suis infiniment honoré par votre acceptation de siéger parmi les membres de mon jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de mes sincères remerciements.

À Monsieur **le Professeur NOURI Nassim,**

Votre aimable acceptation de juger cette thèse est un honneur qui me touche profondément. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de mes vifs remerciements.

DÉDICACES

Je dédie ce travail :

À la mémoire de mes deux chers disparus à jamais, mon papa et mon beau-père, que Dieu Tout-Puissant puisse les accueillir dans son vaste paradis, Inchallah.

À ma maman et à ma belle-maman, que Dieu leur accorde longue vie et santé.

À ma tendre épouse Soumeya, qui a partagé et surmonté avec moi toutes les difficultés au fil des années.

À ma petite Yousra adorée, qu'elle trouve son chemin.

À mes chères sœurs, belles-sœurs et leurs enfants.

À mes chers frères, beaux-frères et leurs enfants.

À mes chers amis qui se reconnaîtront.

À mes chers collègues qui se reconnaîtront.

À l'ensemble du personnel administratif, médical et paramédical du service de médecine nucléaire du CHU de Constantine.

À l'ensemble de nos patients, que Dieu leur vienne en aide et leur accorde la santé.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	i
DÉDICACES	ii
TABLE DES MATIÈRES	iii
LISTE DES FIGURES	xii
LISTE DES TABLEAUX	xv
LISTE DES ANNEXES	xvii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xviii
I. INTRODUCTION-PROBLÉMATIQUE	1
II. REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
II.1. Rappels	6
II.1.1. Rappels embryologiques	6
II.1.2. Rappels anatomiques	7
II.1.3. Rappels histologiques	9
II.1.4. Rappels physiologiques	10
II.2. Les cancers thyroïdiens différenciés	12
II.2.1. Épidémiologie	12
II.2.2. Les circonstances de découverte	17
II.2.3. Les examens complémentaires	18
II.3. La prise en charge chirurgicale des cancers thyroïdiens	23
II.3.1. Les principes généraux de la chirurgie thyroïdienne	23
II.3.2. Les complications de la chirurgie thyroïdienne	24
II.4. Les classifications des cancers différenciés de la thyroïde	26
II.4.1. Généralités	26
II.4.2. La classification anatomopathologique de l'OMS 4 ^{ème} édition	27
II.4.3. La classification anatomopathologique OMS 5 ^{ème} édition	34
II.4.4. La classification TNM	35
II.4.5. La classification pronostique de AJCC	36

II.4.6. La classification du risque de récurrence de l'ATA	38
II.4.7. La stadification dynamique du risque	40
II.4.8. La stadification dynamique du risque sans cure d'I131	42
II.4.9. La stadification selon le système MACIS	42
II.4.10. La stadification selon le système AMES	42
II.4.11. La stadification selon le système AGES	43
II.5. Le traitement isotopique du cancer différencié de la thyroïde.....	43
II.5.1. Principes généraux de la préparation au traitement isotopique	43
II.5.2. Les bases du traitement isotopique	46
II.6. Le traitement freinateur	48
II.7. Le traitement du cancer de la thyroïde chez l'enfant	49
II.8. Les traitements des cancers thyroïdiens métastatiques	50
II.9. Les traitements locaux des cancers thyroïdiens différenciés	52
II.10. Les traitements des cancers thyroïdiens réfractaires à l'iode.....	54
II.11. La redifférenciation dans les cancers réfractaires à l'I131	56
II.12. Le suivi ultérieur	57
II.12.1. Le dosage de la thyroglobuline	57
II.12.2. L'échographie cervicale.....	57
II.12.3. Autres techniques d'exploration	58
III. PATIENTS ET MÉTHODES	60
III.1. Présentation de l'étude.....	61
III.2. Les objectifs de l'étude.....	61
III.2.1. L'objectif principal.....	61
III.2.2. Les objectifs secondaires	61
III.3. Aspects éthiques.....	61
III.4. Lieu de l'étude	61
III.5. Période de l'étude	62

III.6.	Population de l'étude	62
III.6.1.	Critères d'inclusion.....	62
III.6.2.	Critères de non inclusion	62
III.7.	Déroulement de l'étude	63
III.8.	Les études de laboratoire	64
III.9.	Recueil des données.....	64
III.10.	Définition des variables étudiées.....	65
III.11.	Les critères de jugement	66
III.12.	Les techniques statistiques	66
III.13.	Les moyens personnels.....	68
III.13.1.	Personnel du service de médecine nucléaire	68
III.13.2.	Personnel de la RCP glande thyroïde et parathyroïde	68
III.14.	Les moyens matériels	68
III.14.1.	L'unité hospitalisation	68
III.14.2.	L'unité des explorations IN VITRO	68
III.14.3.	L'unité des explorations IN VIVO	69
III.14.4.	Les outils informatiques	69
III.15.	Les collaborations scientifiques	69
IV.	RÉSULTATS	71
IV.1.	Caractéristiques générales	72
IV.2.	Description de la population de l'étude	73
IV.2.1.	Répartition selon le sexe	73
IV.2.2.	Caractéristiques générales de l'âge du diagnostic.....	73
IV.2.3.	Répartition par tranches d'âge du diagnostic	74
IV.2.4.	Répartition par tranche d'âge du diagnostic et sexe.....	75
IV.2.5.	Répartition selon la situation familiale.....	75
IV.2.6.	Répartition selon le nombre de grossesses	76

IV.2.7. Répartition selon la situation socioprofessionnelle	76
IV.2.8. Répartition selon la wilaya d'origine	77
IV.2.9. Répartition selon le lieu d'habitation	77
IV.2.10. Les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde	78
IV.2.11. Degré de parenté des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde	78
IV.2.12. Antécédents personnels d'irradiation cervicale.....	79
IV.2.13. Antécédents personnels de thyroïdectomie	79
IV.2.14. Les circonstances de découverte	80
IV.2.15. Résultats de la cytoponction selon la classification Bethesda.....	80
IV.2.16. Lieu de la chirurgie thyroïdienne	81
IV.2.17. Type de chirurgie thyroïdienne	81
Type de chirurgie ganglionnaire.....	81
IV.2.18. Atteinte récurrentielle postopératoire.....	82
IV.2.19. Atteinte parathyroïdienne postopératoire	82
IV.2.20. Répartition selon le type histologique principal.....	83
IV.2.21. Répartition selon les variantes histologiques	84
IV.2.22. Présence d'emboles vasculaires	85
IV.2.23. Présence d'envahissement capsulaire.....	85
IV.2.24. Répartition selon la présence d'extension extrathyroïdienne.....	86
IV.2.25. Répartition selon la présence de nécrose tumorale	86
IV.2.26. Répartition selon l'intensité de l'activité mitotique	87
IV.2.27. Caractéristiques générales de la taille tumorale	87
IV.2.28. Répartition de la taille par catégorie.....	88
IV.2.29. Répartition selon la multifocalité	88
IV.2.30. Répartition selon la bilatéralité	89
IV.2.31. Taille du ganglion métastatique	89
IV.2.32. Nombre de ganglions métastatiques.....	90

IV.2.33. Extension extraganglionnaire	90
IV.2.34. Le stade T de la classification TNM	91
IV.2.35. Le stade N de la classification TNM	91
IV.2.36. Le stade M de la classification TNM	92
IV.2.37. Nombre d'organes métastatiques	92
IV.2.38. Siège des métastases à distance.....	93
IV.2.39. Répartition selon le stade TNM	94
IV.2.40. Répartition selon le système AJCC	94
IV.2.41. Répartition selon le système MACIS	95
IV.2.42. Répartition selon le système AGES	95
IV.2.43. Répartition selon le système AMES.....	96
IV.2.44. Répartition selon le système ATA	96
IV.2.45. Délai moyen de prise en charge isotopique.....	97
IV.2.46. Délai moyen de prise isotopique fonction du stade ATA	97
IV.2.47. Répartitions des traitements associés au traitement isotopique.....	98
IV.2.48. Type de stimulation de la TSH.....	98
IV.2.49. Caractéristiques générales de la TSHS.....	99
IV.2.50. Profil de la TSHS	99
IV.2.51. Profil de la thyroglobuline stimulée (TGS).....	100
IV.2.52. Profil du taux des anticorps anti-thyroglobuline	101
IV.2.53. Profil de l'activité thérapeutique initiale d'I131	101
IV.2.54. Résultats de la scintigraphie post-I131.....	102
IV.2.55. Résultats du taux de la TSHF post-thérapeutique à 3 mois.....	102
IV.2.56. Réponse initiale au traitement au 6 ^{ème} mois	103
IV.2.57. Réponse initiale au traitement au 12 ^{ème} mois	103
IV.2.58. Durée du suivi depuis la cure d'I131.....	103
IV.2.59. Durée du suivi depuis la découverte de la maladie	104

IV.2.60. Évaluation clinique à la fin de l'étude.....	104
IV.2.61. Mortalité spécifique à la fin de l'étude.....	104
IV.2.62. Évaluation finale fonction de RIT à 6 mois	105
IV.2.63. Évaluation finale en fonction de la RIT à 12 mois.....	106
IV.2.64. Évaluation clinique finale fonction du stade ATA	107
IV.2.65. Évaluation clinique finale fonction du stade AJCC	108
IV.2.66. Évaluation clinique finale fonction du stade MACIS	109
IV.2.67. Évaluation clinique finale fonction du stade AGES.....	110
IV.2.68. Évaluation clinique finale fonction du stade AMES	111
IV.2.69. Courbe ROC	112
IV.2.70. Résultats de l'estimation de l'aire sous la courbe	113
IV.2.71. Résultats des valeurs prédictives positives et négatives.....	113
IV.2.72. Résultats de la proportion de la variance expliquée	114
IV.3. Analyses des facteurs pronostiques de l'efficacité thérapeutique.....	115
IV.3.1. Efficacité thérapeutique fonction du sexe	115
IV.3.2. Efficacité thérapeutique fonction de la catégorie d'âge	116
IV.3.3. Efficacité thérapeutique fonction des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde.....	117
IV.3.4. Efficacité thérapeutique fonction des antécédents d'irradiation cervicale....	118
IV.3.5. Efficacité thérapeutique fonction des antécédents de thyroïdectomie	119
IV.3.6. Efficacité thérapeutique fonction de la qualité de la thyroïdectomie	120
IV.3.7. Efficacité thérapeutique fonction du type de chirurgie ganglionnaire	121
IV.3.8. Efficacité thérapeutique fonction du type histologique.....	122
IV.3.9. Efficacité thérapeutique fonction des variantes histologiques agressives.....	123
IV.3.10. Efficacité thérapeutique fonction de la multifocalité	124
IV.3.11. Efficacité thérapeutique fonction de la bilatéralité.....	125
IV.3.12. Efficacité thérapeutique fonction de l'intensité de l'activité mitotique	126

IV.3.13. Efficacité thérapeutique fonction du type d'extension extrathyroïdienne...	127
IV.3.14. Efficacité thérapeutique fonction de la nécrose tumorale	128
IV.3.15. Efficacité thérapeutique fonction de l'envahissement capsulaire	129
IV.3.16. Efficacité thérapeutique fonction de l'invasion vasculaire	130
IV.3.17. Efficacité thérapeutique fonction de la taille tumorale	131
IV.3.18. Efficacité thérapeutique fonction du stade T.....	132
IV.3.19. Efficacité thérapeutique fonction du stade N	133
IV.3.20. Efficacité thérapeutique fonction de la taille des ganglions métastatiques .	134
IV.3.21. Efficacité thérapeutique fonction du nombre de ganglions.....	134
IV.3.22. Efficacité thérapeutique fonction de l'extension extraganglionnaire.....	135
IV.3.23. Efficacité thérapeutique fonction du stade M.....	136
IV.3.24. Efficacité thérapeutique fonction du type de stimulation.....	137
IV.3.25. Efficacité thérapeutique fonction du taux de la TSHS	138
IV.3.26. Efficacité thérapeutique fonction de la classe de TGS.....	139
IV.3.27. Efficacité fonction des délais chirurgie-iode.....	140
V. DISCUSSION.....	141
V.1. Caractéristiques générales de la population de l'étude.....	143
V.1.1. La taille de l'échantillon	143
V.1.2. L'âge du diagnostic et sexe.....	143
V.1.3. Les circonstances de découverte.....	143
V.1.4. La pratique de la cytoponction thyroïdienne	144
V.2. Synthèse des résultats de l'hypothèse principale	145
V.2.1. Évaluation de la réponse initiale au traitement.....	145
V.2.2. Évaluation clinique finale	146
V.2.3. Validation de la stadification dynamique	148
V.3. Impact des facteurs cliniques sur les résultats au long cours	151
V.3.1. Impact du sexe	151

V.3.2. Impact de l'âge	152
V.3.3. Impact des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde.....	153
V.3.4. Impact des antécédents d'irradiation cervicale.....	154
V.3.5. Impact des antécédents de thyroïdectomie	155
V.3.6. Impact de la qualité de la chirurgie.....	155
V.4. Impact des caractéristiques histologiques sur les résultats cliniques au long cours 158	
V.4.1. Impact du type histologique principal	158
V.4.2. Impact du sous-type histologique	159
V.4.3. Impact de la multifocalité	160
V.4.4. Impact de la bilatéralité	160
V.4.5. Impact de l'intensité de l'activité mitotique	160
V.4.6. Impact de l'extension extrathyroïdienne	161
V.4.7. Impact de la nécrose tumorale	161
V.4.8. Impact de l'envahissement capsulaire	161
V.4.9. Impact de l'invasion vasculaire	162
V.4.10. Impact de la taille tumorale	162
V.4.11. Impact du stade T.....	162
V.4.12. Impact du stade N	163
V.4.13. Impact de la taille du ganglion métastatique	163
V.4.14. Impact du nombre de métastases ganglionnaires.....	164
V.4.15. Impact de l'extension extraganglionnaire.....	164
V.4.16. Impact du stade M	165
V.4.17. Impact du type de stimulation.....	166
V.4.18. Impact du taux de TSHS.....	166
V.4.19. Impact du taux de thyroglobuline stimulée	166
V.4.20. Impact du délai de la prise en charge isotopique.....	167

V.5. Forces et limites de l'étude.....	168
VI. PERSPECTIVES	171
VII. CONCLUSIONS.....	174
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	177
ANNEXES	207
RÉSUMÉ	224
ABSTRACT	225
الملخص	226

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Anatomie de la glande thyroïde [23].....	8
Figure 2 Compartiments ganglionnaires lymphatiques [24].	8
Figure 3 Schéma d'un thyrocyte [25].	9
Figure 4 Régulation de la fonction thyroïdienne [26].	11
Figure 5 Taux d'incidence et mortalité du cancer de la thyroïde [38].	14
Figure 6 Mortalité spécifique au cancer de la thyroïde [42].....	15
Figure 7 Un cancer de la thyroïde révélé par une scintigraphie MIBI- ^{99m} Tc [61]	20
Figure 8 ¹⁸ FDG-TEP-TDM pour un carcinome peu différencié [68].....	22
Figure 9 Schéma de désintégration de l'I131	46
Figure 10 Traitement freinateur de TSH selon l'ATA [10,116].	49
Figure 11 Définition d'une réfraction à l'I131 d'après [126]	54
Figure 12 Résultats cliniques des essais DECISION et SELECT [129-130].....	55
Figure 13 Représentation générale de la population de l'étude.....	72
Figure 14 Répartition selon le sexe	73
Figure 15 Répartition classe d'âge de découverte de la maladie et le sexe.....	75
Figure 16 Répartition selon la situation familiale	75
Figure 17 Répartition selon le nombre de grossesses.....	76
Figure 18 Répartition selon la situation socioprofessionnelle.....	76
Figure 19 Répartition selon la wilaya d'origine	77
Figure 20 Répartition selon le lieu d'habitation	77
Figure 21 Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde	78
Figure 22 Degré de parenté d'antécédents familiaux de cancer de la thyroïde.....	78
Figure 23 Antécédents personnels d'irradiation cervicale	79
Figure 24 Antécédents personnels de thyroïdectomie.....	79
Figure 25 Type histologique principal	83
Figure 26 Présence d'embolies vasculaires	85
Figure 27 Présence d'envahissement capsulaire	85
Figure 28 Présence de nécrose tumorale	86
Figure 29 Intensité de l'activité mitotique.....	87
Figure 30 Taille tumorale par catégorie (en mm).....	88
Figure 31 Répartition selon la Multifocalité.....	88
Figure 32 Répartition selon la bilatéralité	89

Figure 33 Nombre de ganglions métastatiques	90
Figure 34 Répartition selon l'extension extraganglionnaire.....	90
Figure 35 Répartition selon le stade T de la classification TNM	91
Figure 36 Répartition selon le stade N de la classification TNM.....	91
Figure 37 Répartition selon le stade M de la classification TNM.....	92
Figure 38 Nombre d'organes métastatiques	92
Figure 39 Répartition selon le stade TNM	94
Figure 40 Répartition selon le système de l'AJCC.....	94
Figure 41 Répartition selon le système MACIS	95
Figure 42 Répartition selon le système AGES	95
Figure 43 Répartition selon le système AMES	96
Figure 44 Classification selon le système ATA	96
Figure 45 Les thérapeutiques associés au traitement isotopique.....	98
Figure 46 Répartition selon le type de stimulation de la TSH	98
Figure 47 Profil de la TSHS	99
Figure 48 Profil de le catégorie de TGS	100
Figure 49 Résultats du taux d'anticorps anti-thyroglobuline	101
Figure 50 Profil de l'activité thérapeutique initiale d'I131	101
Figure 51 Présence de reliquat à la scintigraphie post-I131	102
Figure 52 Courbe de survie fonction de la RIT à 6 mois	105
Figure 53 Courbe de survie fonction de la RIT à 12 mois	106
Figure 54 Courbe de survie fonction du stade ATA.....	107
Figure 55 Courbe de survie fonction du stade AJCC	108
Figure 56 Courbe de survie fonction du stade MACIS	109
Figure 57 Courbe de survie fonction du stade AGES	110
Figure 58 Courbe de survie fonction du stade AMES.....	111
Figure 59 Courbe ROC des différentes classifications pronostiques	112
Figure 60 Courbe de survie fonction du sexe	115
Figure 61 Courbe de survie fonction de la catégorie d'âge de diagnostic.....	116
Figure 62 Courbe de survie fonction des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde	117
Figure 63 Courbe de survie fonction des antécédents d'irradiation cervicale	118
Figure 64 Courbe de survie fonction des antécédents de thyroïdectomie	119
Figure 65 Courbe de survie fonction de la qualité de la chirurgie thyroïdienne	120
Figure 66 Courbe de survie fonction du type de chirurgie ganglionnaire	121

Figure 67 Courbe de survie fonction du type histologique	122
Figure 68 Courbe de survie fonction des variantes histologiques agressives.....	123
Figure 69 Courbe de survie fonction de la multifocalité	124
Figure 70 Courbe de survie fonction de la bilatéralité	125
Figure 71 Courbe de survie fonction de l'intensité de l'activité mitotique	126
Figure 72 Courbe de survie fonction du type d' d'extension extrathyroïdienne.....	127
Figure 73 Courbe de survie fonction de la nécrose tumorale	128
Figure 74 Courbe de survie fonction de l'invasion capsulaire.....	129
Figure 75 Courbe de survie fonction de l'invasion vasculaire.....	130
Figure 76 Courbe de survie fonction du type de taille tumorale	131
Figure 77 Courbe de survie fonction du stade T	132
Figure 78 Courbe de survie fonction du stade N	133
Figure 79 Courbe de survie fonction de l'extension extraganglionnaire.....	135
Figure 80 Courbe de survie fonction du stade M	136
Figure 81 Courbe de survie fonction du type de stimulation	137
Figure 82 Courbe de survie fonction du niveau de stimulation de la TSH	138
Figure 83 Courbe de survie fonction du taux de TGS.....	139
Figure 84 Classification ATA [10] [243]	214

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Caractéristiques générales de l'âge du diagnostic	73
Tableau 2	Répartition par tranches d'âge du diagnostic.....	74
Tableau 3	Répartition selon les circonstances de découverte.....	80
Tableau 4	Résultats de la cytoponction selon la classification Bethesda	80
Tableau 5	Lieu de la chirurgie thyroïdienne.....	81
Tableau 6	Type de chirurgie thyroïdienne.....	81
Tableau 7	Type de chirurgie ganglionnaire	81
Tableau 8	Répartition selon les atteintes récurrentielles postopératoire	82
Tableau 9	Atteinte parathyroïdienne postopératoire	82
Tableau 10	Répartition selon les variants histologiques	84
Tableau 11	Présence d'extension extrathyroïdienne	86
Tableau 12	Caractéristiques générales de la taille tumorale.....	87
Tableau 13	Siège des métastases à distance	93
Tableau 14	Répartition selon le délai découverte de la maladie cure d'I131	97
Tableau 15	Délai moyen de prise en charge isotopique fonction du stade ATA	97
Tableau 16	Caractéristiques générales de la TSHS	99
Tableau 17	Profil de la TGS	100
Tableau 18	Résultats du taux de la TSHF post-thérapeutique à 3 mois	102
Tableau 19	Réponse initiale au traitement au 6 ^{ème} mois	103
Tableau 20	Réponse initiale au traitement au 12 ^{ème} mois	103
Tableau 21	Durée du suivi depuis la cure d'I131 en mois	103
Tableau 22	Durée du suivi depuis la découverte de la maladie.....	104
Tableau 23	Évaluation clinique à la fin de l'étude	104
Tableau 24	Mortalité globale à la fin de l'étude.....	104
Tableau 25	Évaluation finale fonction de la réponse initiale à 6 mois.....	105
Tableau 26	Évaluation finale fonction de la réponse initiale à 12 mois.....	106
Tableau 27	Évaluation clinique finale fonction du stade ATA	107
Tableau 28	Évaluation clinique finale fonction du stade AJCC.....	108
Tableau 29	Évaluation clinique finale fonction du stade MACIS.....	109
Tableau 30	Évaluation clinique finale fonction du stade AGES	110
Tableau 31	Évaluation clinique finale fonction de la classification AMES.....	111
Tableau 32	Aire sous la courbe ROC des différents systèmes	113

Tableau 33 Valeurs prédictives positives et négatives	113
Tableau 34 Proportion de la variance expliquée	114
Tableau 35 Efficacité thérapeutique fonction de la taille tumorale.....	131
Tableau 36 Efficacité thérapeutique fonction de la taille des ganglions métastatiques	134
Tableau 37 Efficacité thérapeutique fonction du nombre de ganglions	134
Tableau 38 Efficacité thérapeutique fonction du taux de la TSHS	138
Tableau 39 Efficacité thérapeutique fonction de la classe de TGS	139
Tableau 40 Efficacité fonction des délais chirurgie-iode	140

LISTE DES ANNEXES

Annexe A Classification TIRADS [240].....	208
Annexe B Corrélation entre classification TIRADS et classification EU TIRADS [241].	208
Annexe C Tableau récapitulatif de la classification Bethesda 2017 [58].....	209
Annexe D Classification anatomo-pathologique de l’OMS 4 ^{ème} édition [7].....	210
Annexe E Classification anatomo-pathologique de l’OMS 5 ^{ème} édition [242].....	211
Annexe F Stadification TNM 8 ^{ème} édition [8].....	212
Annexe G Survie à 10 ans de la classification de AJCC 8 ^{ème} édition [8].....	213
Annexe H Survie spécifique à 10 ans seuil d’âge 45 Vs 55 ans d’après [8].....	213
Annexe I Classification de l’ATA d’après [10,14, 92,243].....	214
Annexe J Stadification dynamique du risque (TT plus I131) selon [16].....	215
Annexe K Définitions de DRS sans cure à I131 [94].....	215
Annexe L Définitions cliniques du score MACIS [20-21].....	216
Annexe M Corrélations du score MACIS avec la mortalité [20-21].....	216
Annexe N Définitions des groupes de risque AMES [17-19].....	216
Annexe O Définitions cliniques du système AGES [20].....	217
Annexe P Corrélations des scores AGES avec la mortalité à 20 ans [20].....	217
Annexe Q Formulaire du consentement éclairé.....	218
Annexe R Spécimen de Consignes de radioprotection.....	219
Annexe S Spécimen de fiche de recueil de données.....	220

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AGES	Age Grade Extension Size
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
AMES	Age Metastase Extension Size
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATA	American Thyroid Association
ATG	Anticorps anti-thyroglobuline
AUC	Area Under the curve
BRAF ^{V600E}	B-raf proto oncogene
CCO	Carcinome à cellules oncocytaires
CDT	Carcinome différencié thyroïdien
Ci	Curie
CP	Carcinome papillaire thyroïdien.
CPD	Carcinomes peu différenciés.
CV	Carcinome vésiculaire thyroïdien.
CT	Cancer de la thyroïde
DRS	Stadification dynamique du risque
EANM	European Association nuclear medicine
EEG	Extension extraganglionnaire
EET	Extension extrathyroïdienne
EIF1AX	eukaryotic translation initiation factor 1A, X-linked
ER	Excellente réponse
ETA	European thyroid association
¹⁸ FDG	18 Fluor Désoxy Glucose
FR	Faible risque ATA
IRMA	Immuno-RadioMetric Assay
Gy	Gray
HR	Haut risque ATA
LATS	Latina American Thyroid Association
MACIS	Metastase Age completeness Invasion Size
MAP Kinase	Mitogen activated protein kinase
MEK	Methyl ethyl ketone
MIBI	Methyl Iosobutyl Isonitрил
Micro-CP	Microcarcinome papillaire
µg	Microgramme
NIS	Symporteur iode sodium
NTRK	Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
PAX8	Paired Box Gene 8
PPAR gamma	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
PRM	Persistance et/ou récurrence de la maladie
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
PVE	Proportion de la variance expliquée
RIA	RadioImmuno Assay
RBI	Réponse biochimique incomplète
RE	Réponse excellente
RET	Rearranged during transfection
RhTSH	TSH humaine recombinante

RI	Risque intermédiaire ATA
RIN	Réponse indéterminée
RIT	Réponse initiale aux traitements
ROC	Receiver operating characteristics
RSI	Réponse structurelle incomplète
Sig	Signification
SNMMI	Society of nuclear medicine and molecular imaging
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TERT	Télomère reverse transcriptase
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TEP	Tomographie par émission de positrons
TDM	Tomodensitométrie
TGF	Thyroglobuline freinée
TGS	Thyroglobuline stimulée
TP53	Tumor proteine 53
TQT	Thyroidectomie quasi-totale
TSH	Thyroid-stimulating hormone.
TSHF	Thyroid-stimulating hormone freinée
TSHS	Thyroid-stimulating hormone stimulée
TT	Thyroidectomie totale
UICC	Union Internationale de lutte Contre le Cancer
Vs	Versus

I. INTRODUCTION-PROBLÉMATIQUE

Le cancer différencié de la glande thyroïde (CDT) est le cancer endocrinien le plus fréquent [1]. Il représente le 5^{ème} cancer de la femme [2] et fût le premier cancer diagnostiqué en Corée du Sud [3].

Sur le plan épidémiologique, il a été constaté, durant les trois dernières décades, une forte augmentation de l'incidence des CDT sans aucune incidence sur la mortalité [4]. La majorité des pays contribuent à l'augmentation épidémique de l'incidence du cancer thyroïdien (CT) [5]. Environ 90% des CDT se présentent avec un faible potentiel d'agressivité et un très bon pronostic. En effet, les microcarcinomes papillaires (micro-CP) sont relativement fréquents, le plus souvent découverts fortuitement lors d'autopsies et sans aucune incidence négative sur le pronostic et la survie [4]. Cette augmentation est la conséquence de la généralisation de l'utilisation de l'échographie thyroïdienne et à l'amélioration de ses performances diagnostiques ainsi que celles des autres techniques d'imagerie telles que la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'imagerie fonctionnelle et/ou hybride. Ce qui a engendré une intensification de l'utilisation cette exploration, qui découvre fortuitement des anomalies lors de l'évaluation de divers symptômes sans aucune relation avec la glande thyroïde tels que la dysphagie et la dysphonie. Couplée et guidée par l'échographie, l'étude minutieuse et standardisée de la cytoponction à l'aiguille fine permet la détection des cancers à des stades très précoces [6]. L'ensemble de ces éléments a contribué à une augmentation substantielle des chirurgies thyroïdiennes et de leurs éventuelles séquelles telles que l'hypothyroïdie, l'hypoparathyroïdie, la paralysie récurrentielle transitoire ou définitive.

Sur le plan du diagnostic anatomopathologique, la standardisation de la lecture des examens histologiques des pièces de thyroïdectomie obtenues lors de la chirurgie pour des maladies thyroïdiennes bénignes a aussi contribué à l'augmentation de l'incidence du cancer thyroïdien, ainsi que la mise en place des stadifications anatomopathologiques de l'OMS [7], celle de TNM [8] et leurs améliorations escomptées qui nécessitent d'être évaluées.

Sur le plan de l'évaluation pronostique, le début de la mise en application des nouvelles mises à jour des classifications de l'ATA [9-10], de l'AJCC [8] chez les patients atteints de CDT. Ainsi, on constate que la majorité des CDT sont classés AJCC I avec des taux de survie globale spécifique de 99 % à 10 ans [8,11] et un faible risque (FR) ATA de PRM de moins de 5% [10-12]. Cette survie prolongée est nullement sans conséquences sur l'évolution clinique au long cours. Elle peut être parsemée de complications métastatiques locales, locorégionales et parfois à distance. En effet, les cancers classés FR ATA et AJCC I peuvent ultérieurement présenter des récurrences locales ou ganglionnaires qui nécessitent des traitements secondaires chirurgicaux et/ou isotopiques qui n'étaient initialement pas estimés par les classifications pronostiques statiques (AJCC, ATA, MACIS, AMES, AGES). Celles-ci ne tiennent compte que des résultats pathologiques au moment du diagnostic initial et omettent de tenir compte des résultats des traitements ultérieurs. C'est ici qu'intervient la stadification dynamique (DRS), qui évalue les risques de PRM en réponse initiale au traitement (RIT) puis continuellement et en adaptant les attitudes thérapeutiques en fonction des données disponibles à n'importe quel moment du suivi [9-10,12].

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge a subi des bouleversements importants, passant d'une approche universelle unique, une thyroïdectomie totale (TT), un traitement ablatif à l'iode 131 (I131), un traitement freinateur de la Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) avec une surveillance active à la recherche des récurrences et des métastases par la pratique exclusive d'exams cliniques et de l'imagerie par des activités diagnostiques à l'I131 pour la totalité des patients vers une autre approche plus personnalisée basée sur l'évaluation du risque évolutif au moment du diagnostic puis continuellement au cours de l'évolution. Ce changement de paradigme est encouragé par la disponibilité d'exams paracliniques de sensibilité très élevée, biochimiques, morphologiques et fonctionnels, soutenus par des recommandations personnalisées du traitement et du suivi pour un risque individualisé de récurrence et de mortalité spécifique. Cette gestion optimale doit fournir le minimum de traitements et de suivi pour les tumeurs à faible potentiel évolutif, tout en évitant des exams diagnostiques, des traitements excessifs, qui pourraient augmenter inutilement l'exposition aux rayonnements ionisants d'où la nécessité d'identifier et de traiter par des moyens énergiques les tumeurs plus agressives.

Dans la perspective de fournir des orientations aux praticiens et aux patients, plusieurs organisations et sociétés savantes ont développé des recommandations de prise en charge du CDT en partant du diagnostic préopératoire, passant par la chirurgie, les examens complémentaires postopératoires, le traitement isotopique, le traitement freinateur et en fin, les modalités du suivi au long cours [10,13-15].

Dans le cadre de ces bouleversements et dans l'optique d'étudier l'impact de l'application de tous ces changements intervenus dans la prise en charge du CDT, une évaluation des performances de ces stadifications pronostiques dans l'estimation du risque de PRM s'est imposée. Pour se faire, nous entamons au service de médecine nucléaire du CHU Dr BENBADIS de Constantine une étude prospective concernant l'utilisation de la DRS [16], basée sur la RIT qui se décline en réponse excellente (RE), réponse intermédiaire (RIN), réponse biochimique incomplète (RBI) et réponse structurelle incomplète (RSI) comparativement aux autres stadifications pronostiques AMES [17-19], AGES [20], MACIS [21], AJCC [8] et ATA [9-10], dont les objectifs sont principalement la validation de la classification pronostique DRS à travers l'étude des fréquences des différents stades en RIT à 6 et à 12 mois dans les suites de la prise en charge chirurgicale suivie d'un traitement isotopique, secondairement, l'évaluation de l'efficacité de l'I131 en fonction de la qualité du chirurgie glandulaire, des caractéristiques cliniques, histopathologiques de la tumeur et du délai séparant la chirurgie de la cure d'I131.

II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

II.1. Rappels

II.1.1. Rappels embryologiques

L'ébauche thyroïdienne centrale apparaît dès le 22^{ème} jour de la vie embryonnaire. Il s'agit d'un épaissement médian de l'endoderme du plancher du pharynx primitif, situé entre les premières poches pharyngiennes puis par invagination ventrale de l'ébauche thyroïdienne centrale se forme le diverticule qui augmente rapidement de volume et devient bilobé. Chez le jeune embryon, la croissance de l'ébauche thyroïdienne centrale l'emmène au contact direct du sac aortique, Plus tardivement, la partie antérieure de l'ébauche thyroïdienne centrale se rétrécit en un tube épithélial le canal thyroglosse qui connecte l'ébauche linguale et la portion caudale de l'ébauche thyroïdienne centrale qui est subdivisée en deux lobes reliés par l'ébauche de l'isthme thyroïdien. La portion caudale du canal thyroglosse persiste dans 50% des cas sous forme d'un prolongement antérieur de l'isthme appelé du lobe pyramidal ou pyramide de Lalouette.

Vers la 7^{ème} semaine de la vie embryonnaire, on note le développement et la fusion des corps ultimo-branchiaux avec des lobes latéraux de l'ébauche thyroïdienne centrale en même temps que leur détachement du pharynx. Les cellules ultimo-branchiales envahissent les lobes thyroïdiens, se dispersent entre les précurseurs des cellules folliculaires, se différencient en cellules parafolliculaires (cellules claires ou cellules C) qui produisent la calcitonine. Ainsi, la thyroïde atteint sa position définitive sur la face ventrale de la trachée. Ultérieurement, les cellules endodermiques de l'ébauche thyroïdienne centrale prolifèrent en un ensemble de feuillets épithéliaux, épais chacun de 2 à 3 cellules et irrégulièrement anastomosés. Ces premiers follicules se différencient au début du 2^{ème} mois. Au 3^{ème} mois, les feuillets sont entièrement convertis en follicules thyroïdiens primaires. La formation ultérieure des follicules se fait par bourgeonnement au cloisonnement des follicules primaires. Le début de la folliculogénèse thyroïdienne est marqué par l'acquisition des cellules de l'ébauche thyroïdienne centrale d'une polarité structurale et sécrétoire. La folliculogénèse se fait de façon asynchrone, ce qui explique qu'au cours du 2^{ème} mois tous les stades de la folliculogénèse sont visibles au sein de la même glande.

L'ontogenèse précoce de la thyroïde n'est pas tributaire de l'hypophyse dans la mesure où la TSH fœtale n'est détectable que vers la 11^{ème} semaine et que la TSH maternelle ne traverse pas le placenta. On a suggéré que la gonadotrophine chorionique qui possède une activité TSH-like et qu'elle puisse jouer un rôle dans le développement de l'ébauche thyroïdienne centrale. La synthèse de la thyroglobuline se voit dès le 29^{ème} jour de la vie embryonnaire, mais ce n'est qu'à la 11^{ème} semaine que la thyroïde acquiert la capacité de concentrer de l'iode et que la thyroxine commence à être détectée dans le sang du cordon ombilical. Le rôle de la TRH comme facteur déclenchant de la sécrétion de la thyrotropine dans le développement thyroïdien mais n'est pas clairement défini puisque les fœtus anencéphales possèdent à la fois des cellules thyrotropes et une thyroïde normale en dépit de l'absence de l'hypothalamus. Il faut toutefois signaler qu'en cas d'anencéphalie la différenciation du système nerveux central est normale jusqu'au 3^{ème} mois de la gestation c'est-à-dire après le début de l'entrée en fonction de l'axe thyrotrope. Dans le sérum fœtal, les concentrations de TSH et de thyroxine totale décroît avec l'âge gestationnel indiquant une augmentation progressive de la sensibilité thyroïdienne à la TSH [22]

II.1.2. Rappels anatomiques

La thyroïde est une glande superficielle, bien individualisée, implantée sur la face antérieure du tractus laryngotrachéal au niveau du 1/3 inférieur du cou au-dessus de l'orifice supérieur du thorax et au-dessous de l'os hyoïde et en arrière du plan cutanéomusculaire. Cette situation idéale engendre des répercussions cliniques très favorables, car elle facilite l'examen clinique par l'inspection et la palpation notamment chez les patients maigres ou avec un cou allongé.

Morphologiquement, la glande thyroïdienne se présente globalement sous forme d'un H majuscule ou de papillon à concavité postérieure. Elle est constituée anatomiquement de deux lobes verticaux, souvent asymétriques, effilés au niveau des pôles supérieurs et arrondis-en bas, reliés par l'isthme qui est une ligne médiane horizontale fine qui peut avoir de façon inconstante un prolongement supérieur c'est la pyramide de Lalouette (lobe pyramidal). Elle est de couleur rose rougeâtre, de consistance molle et friable, de surface lisse et lobulée entourée d'une capsule adhérente à la fois à la glande et à la gaine viscérale constituant la loge thyroïdienne. Le plan de clivage chirurgical se situe entre cette capsule thyroïdienne et la gaine viscérale.

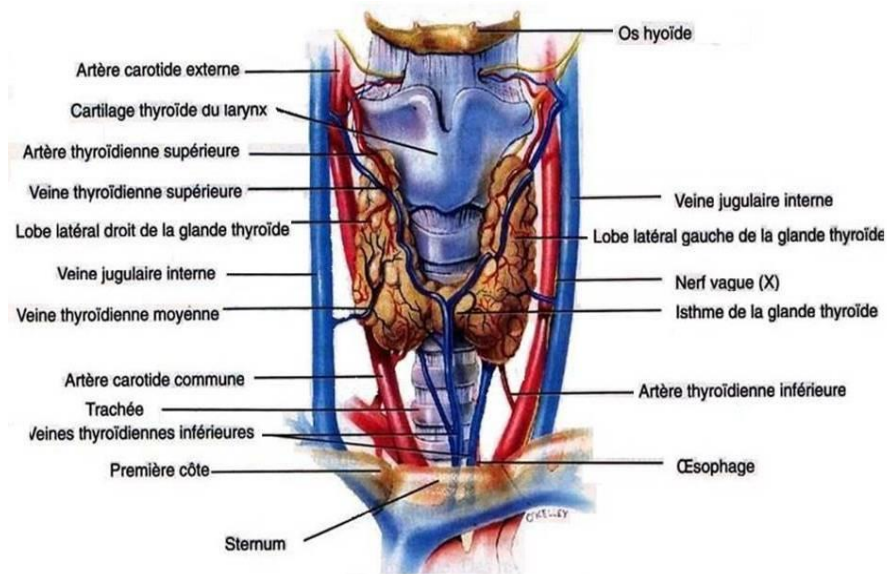


Figure 1 Anatomie de la glande thyroïde [23].

Le volume thyroïdien est soumis à de grandes variations avec une hauteur de 4-6cm, une largeur de 2cm et une épaisseur variable (1cm au niveau de l'isthme et 3cm au niveau des lobes). La masse thyroïdienne normale peut varier entre 15 à 20 grammes. En cas de chirurgie thyroïdienne, la connaissance des rapports anatomiques avec les nerfs récurrents (nerfs laryngés inférieurs) et les glandes parathyroïdiennes revêt une importance capitale.

Les lymphatiques prennent leurs origines d'un réseau sous capsulaire. Ils sont à l'origine des troncs collecteurs lymphatiques et généralement satellites des veines thyroïdiennes dont le premier relai ganglionnaire.

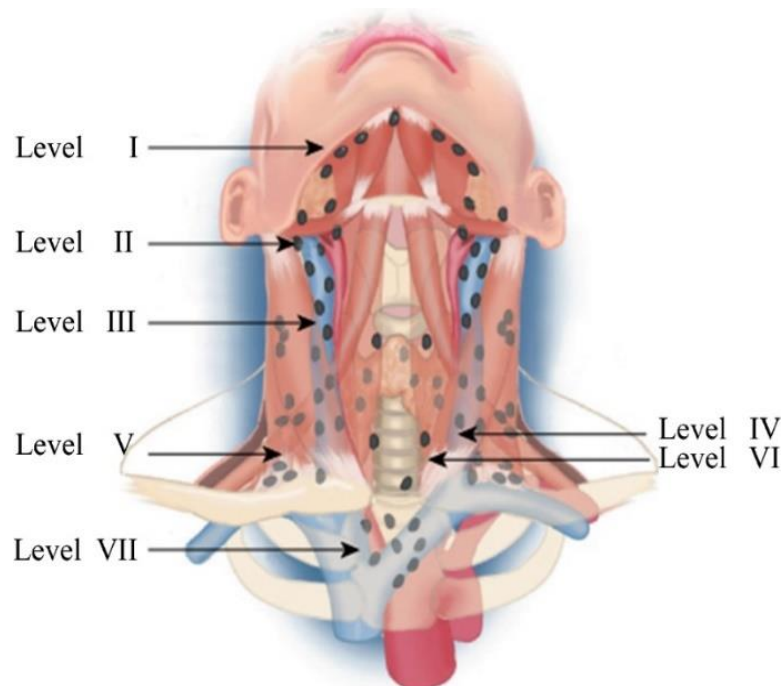


Figure 2 Compartiments ganglionnaires lymphatiques [24].

II.1.3. Rappels histologiques

Le follicule thyroïdien constitue la structure morphologique fonctionnelle unique dans le corps humain. Le follicule est une structure creuse, de forme sphérique, formée d'un épithélium unistratifié, qui repose sur une lame conjonctive et limite une lumière contenant la colloïde qui est sécrétée par les cellules folliculaires. Il existe une polarité nettement définie des cellules folliculaires. Le pôle apical est orienté vers la colloïde, le pôle basal repose sur une membrane collagène, en contact étroit avec le réseau sanguin. Cette double polarité rend compte d'une fonction de la libération des hormones thyroïdiennes (fonction endocrine) et une synthèse, sécrétion et stockage de la TG dans la cavité folliculaire (fonction exocrine). Il regroupe principalement deux types de cellules :

- Les thyrocytes aussi appelés les cellules folliculaires ou les cellules vésiculaires qui représentent 99.9% du parenchyme glandulaire. Ils montrent des variations de taille et de forme en rapport avec l'activité fonctionnelle. Ils sont de forme aplatie lors de l'inactivité, cubique lors d'une activité moyenne et cylindrique lors d'une activité intense (rarement). Leur noyau est en position centrale lors du repos, parabaasal dans les cellules actives. La colloïde est une substance protéique très largement constituée de TG qui est une glycoprotéine iodée de haut poids moléculaire. En immunohistochimie, les thyrocytes et la colloïde expriment la TG, la T3 et la T4, la peroxydase, l'antigène épithélial membranaire, les kératines à faible poids moléculaire.
- Les cellules claires, parafolliculaires ou cellules C ou cellules interstitielles ou cellules à calcitonine appartiennent au système neuroendocrinien diffus.

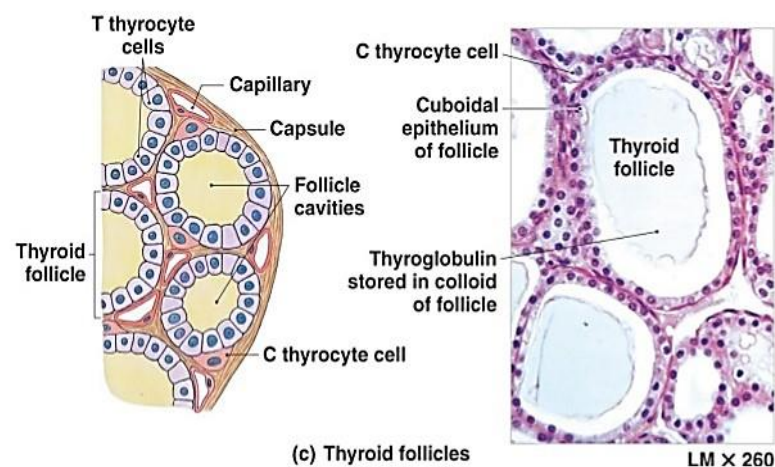


Figure 3 Schéma d'un thyrocyte [25].

II.1.4. Rappels physiologiques

Dans ce chapitre, sera abordé exclusivement le cycle cellulaire de l'iode. Ces notions seront utiles à la compréhension de certains aspects pathologiques et thérapeutiques ultérieurs. La carence iodée était répandue depuis longtemps dans les régions montagneuses, éloignées des zones côtières riches en fruits de mer, source principale et naturelle en iode. La supplémentation iodée à travers le sel de table a permis un apport régulier à toutes les populations déficitaires [22].

La biodistribution dans l'organisme est variable selon la forme chimique de l'iode. Elle est gastrique, mammaire, salivaire et vasculaire lorsque l'iode est inorganique, au contraire, la localisation est thyroïdienne lorsque la forme de l'iode est organique. L'iode est principalement excrété par les reins puis à travers le tube digestif, les glandes salivaires et la sueur. Au niveau du pôle basolatéral des cellules folliculaires, à travers un transport actif, l'iodure est capté par une pompe Na/I symporteur (NIS). Le transport est cependant saturable et réversible. Le NIS joue un rôle crucial dans l'imagerie fonctionnelle de la glande lors des scintigraphies diagnostiques, ou lors du traitement isotopique des pathologies thyroïdiennes bénignes et malignes à l'I131.

La thyroperoxydase (TPO) est responsable de l'oxydation de l'iodure, de son incorporation dans la Tg et du couplage des iodotyrosines en iodothyronines. La TPO utilise plusieurs molécules d'H₂O₂ à chaque fois qu'elle incorpore un atome d'iode sur une tyrosine ou qu'elle réalise un couplage d'iodotyrosines en iodothyronines.

La TG est la protéine la plus abondante de la thyroïde. Sa fonction principale est de former une colonne d'ancrage pour la synthèse et le stockage des hormones thyroïdiennes. La TG subit des modifications post-traductionnelles au niveau du réticulum endoplasmique granuleux et de l'appareil de Golgi (glycosylation, phosphorylation, sulfatation, dimérisation). La TG est ensuite sécrétée par exocytose dans la lumière folliculaire. Une étape préliminaire à la formation des hormones thyroïdiennes est l'attachement d'un ion iodure au résidu tyrosine de la TG, ce qui conduit à la production des iodotyrosines (MIT ou DIT). La TG se produit ainsi au niveau de la membrane externe du pôle apical des thyrocytes dans la lumière folliculaire [22].

L'étape finale de synthèse hormonale est le couplage de deux iodotyrosines voisines (deux DIT forment la T4, une MIT et une DIT forment la T3). Ensuite, la TG est stockée dans la colloïde, puis internalisée par les thyrocytes. Cette internalisation a été caractérisée comme une forme particulière d'endocytose en phase liquide appelée pinocytose. En situation physiologique, on parle de micropinocytose (vésicules de 100 nm de diamètre), mais en cas de stimulation aiguë de la thyroïde, l'internalisation se fait par macropinocytose. L'internalisation de la TG est stimulée par la TSH. Après internalisation, les vésicules peuvent être dirigées par les lysosomes où la TG subit une protéolyse afin de libérer les hormones thyroïdiennes. Une fois libérée, la TG est dégradée entièrement. Le recyclage de l'iodure à partir des MIT et DIT est réalisé grâce à l'enzyme iodotyrosine désiodinase. La TG peu chargée en iodure et en hormones thyroïdiennes bénéficie probablement de ce système de recyclage. Une partie mineure de la TG va être transportée au pôle basolatéral des thyrocytes et libérée dans la circulation sanguine. Le dosage sérique de la TG peut être ainsi utilisé comme marqueur sanguin de la présence d'un parenchyme thyroïdien actif. Ce dosage est notamment utilisé pour la surveillance des CDT opérés et traités par des activités ablatives d'I31, la persistance ou la réapparition de la TG est en faveur de la persistance et/ou de la récurrence tumorale [22].

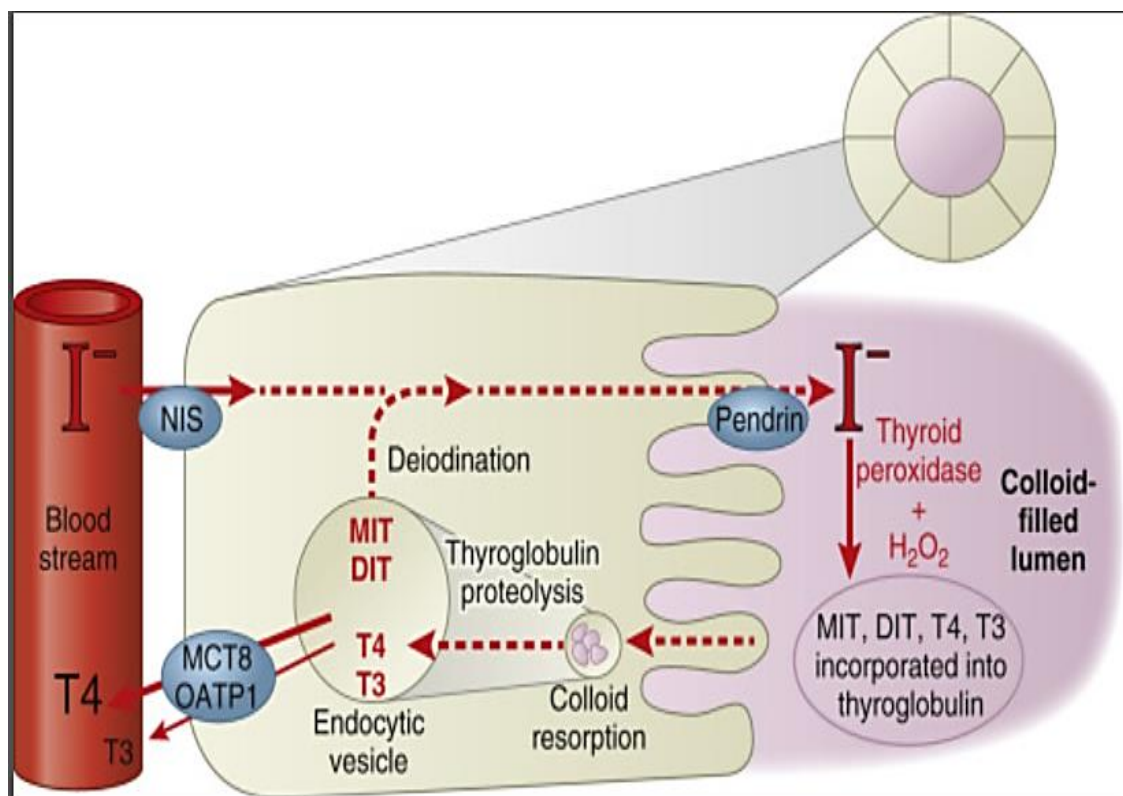


Figure 4 Régulation de la fonction thyroïdienne [26].

II.2. Les cancers thyroïdiens différenciés

Le terme de cancer de la glande thyroïde englobe un ensemble très hétérogène de cancers, totalement différents en rapport avec leurs origines cellulaires, leur incidence dans la population générale et de leur létalité [1,27]. Les CDT dérivent des cellules folliculaires de la glande thyroïde représentent plus de 90% des CT. Les deux types histologiques, par ordre de fréquence, sont les carcinomes papillaires (CP), les carcinomes folliculaires ou vésiculaires (CV) suivis des carcinomes à cellules oncocytaires (CCO) et les carcinomes peu différenciés (CPD) [7].

Dans la majorité des cas, les caractéristiques évolutives des CDT sont favorables et n'engagent que très rarement le pronostic vital avec des taux de mortalité très faibles et stables dans le temps. La dissémination des CDT varie selon le type histologique : elle est lymphatique pour le CP et hématogène pour le CV. Ce dernier ayant une plus grande prédilection pour les métastases à distance. Chez les adultes, les taux de survie pour le CP sont supérieurs à 90%, bien qu'il existe des sous-types plus agressifs comme le CP sclérosant diffus, le CP à cellules hautes, CP variante solide, le CP trabéculaire et le CP variant oncocytaire. Chez les enfants de moins de 10 ans ayant une histoire d'exposition aux rayonnements ionisants, le variant solide est plus fréquent. Le CP sclérosant diffus est également plus fréquent chez les enfants et les adultes de moins de 30 ans. Le CV est beaucoup moins fréquent et survient le plus souvent chez les adultes.

II.2.1. Épidémiologie

Le cancer de la thyroïde (CT) est rare, constitue 1% des cancers et se classe au 9^{ème} rang des cancers les plus fréquents. Il représente 1/20^{ème} de l'ensemble des cancers diagnostiqués. À travers le monde, il représente 586 000 cas avec une incidence chez les femmes de 10,1/100 000 avec un sexe-ratio homme/femmes (H/F) variable est de 1/3 à 1/5. Avec 44 000 décès, la mortalité spécifique est de 0,5/100000 chez la femme et de 0,3/100000 chez l'homme.

Au cours des trente dernières années, la prévalence du CT chez les adultes a triplé voire plus dans plusieurs pays à revenu élevé notamment en Amérique du Nord, en Australie, Nouvelle-Zélande, en Asie de l'Est, et en Europe du Sud pour les deux sexes, ainsi qu'en Micronésie/Polynésie, et en Amérique du Sud pour les femmes.

Les taux mondiaux les plus élevés sont retrouvés à Chypre pour les deux sexes [28]. Annuellement en France, ils représentent 10000 nouveaux cas et un taux de mortalité de 4% [29]. Des augmentations spectaculaires de l'incidence ont également été observées dans des pays à revenu intermédiaire, comme le Brésil, la Chine et la Turquie [2,27]. Cette augmentation rapide de l'incidence l'avait fait passer du 10^{ème} rang des cancers de la femme et au 17^{ème} rang des cancers de l'homme en 1993, au 4^{ème} cancer de la femme en 2002 et au 15^{ème} cancer de l'homme avec une mortalité stable ou en diminution. Comparativement aux pays en voie de développement, les pays développés récoltent les taux d'incidence les plus élevés, 4 fois pour les hommes et 5,5 fois pour les femmes, avec des taux de mortalité assez similaires. La variation observée des taux d'incidence du CT par pays est principalement due aux taux importants du CDT, en particulier le CP. L'augmentation la plus visible est celle des micro-CP. Par contre le nombre de cancers peu différenciés et anaplasiques tend à se réduire, celui des CV est stable.

Des études détaillées des registres du cancer montrent que la quasi-totalité de l'augmentation de l'incidence est attribuable à la détection de CP et particulièrement ceux d'un diamètre \leq à 2 cm [2,5,11,27,30]. Sont concernés les pays à revenu élevé, ceci est dû au diagnostic des lésions indolentes et sans répercussions cliniques. En effet, les enquêtes autopsiques dénotent que la prévalence des cancers occultes varie de 3 à 37% [10] et correspondent la prévalence des micro-CP. Chez les femmes, cette proportion pourrait atteindre 70 à 80% en Australie, en France, en Italie et aux États-Unis et 90% en République de Corée du Sud. Chez les hommes, la fraction est estimée à 70 % en France, en Italie et en Corée du Sud et à 45% en Australie et aux USA [10].

L'incidence de ces petits cancers est attribuable à l'utilisation accrue de l'imagerie morphologique de très haute sensibilité principalement l'échographie thyroïdienne et les techniques d'imagerie tomographiques tel que la TDM et l'IRM cervicales [12]. Au cours de la même période, les taux de mortalité largement stables suggèrent la possibilité de diagnostic de lésions qui ne présentent aucun risque significatif de mortalité [31-33]. Ce paradoxe est le témoin de l'innocuité des microcarcinomes, ce qui a conduit à des modifications notables des recommandations des sociétés savantes internationales qui s'opposent au dépistage systématique et préconisent plutôt une surveillance active [34-37].

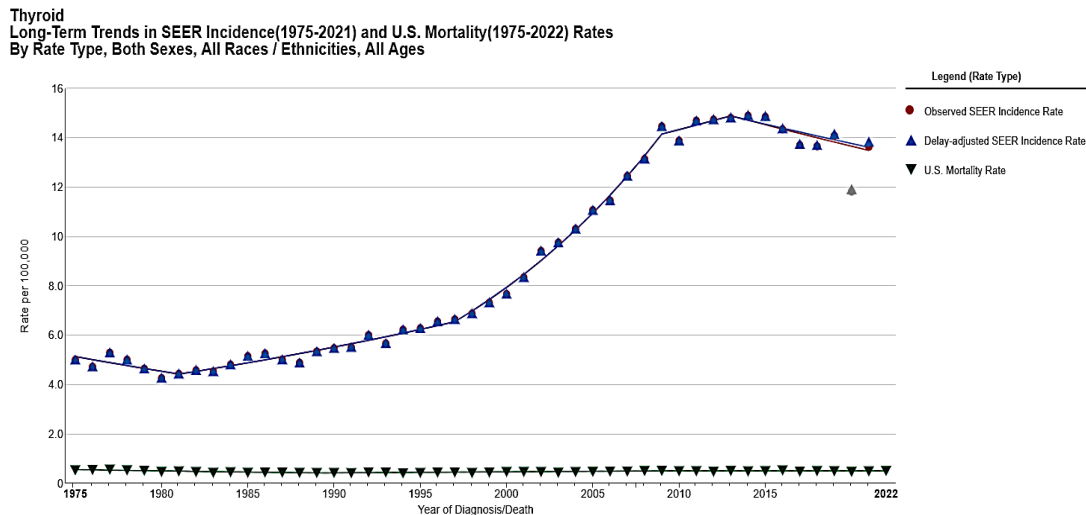


Figure 5 Taux d'incidence et mortalité du cancer de la thyroïde [38].

Trois facteurs prédisposent à la détection de tumeurs infracliniques :

- La fréquence et l'innocuité de la pathologie car lors des examens autopsiques, le CP est couramment constaté. La prévalence de l'identification des ces cancers infracliniques est stable avec le temps. Son taux peut varier de 4% à 11% respectivement pour une lobectomie ou pour une TT [4].
- Secondairement, les performances diagnostiques des examens complémentaires car la sensibilité de détection de l'imagerie morphologique est devenue plus sensible. Les nodules thyroïdiens asymptomatiques sont facilement détectés dans environ 16% des TDM et des IRM de la région cervicale, et dans environ les 2/3 des échographies cervicales [39-40].
- Enfin le niveau et la qualité des activités de soins de santé du pays [24].

L'impact du surdiagnostic couplé à la nature indolente des petits cancers, a été attribué à la disponibilité et à la sensibilité de l'échographie couplée à la cytoponction des nodules cliniquement suspects, une meilleure étude des lames d'anatomie pathologique des pièces de thyroïdectomie et, à moindre effet, à l'utilisation accrue d'autres modalités d'imagerie diagnostique [41]. La combinaison de tous ces éléments a permis la détection massive d'un grand nombre de lésions infracliniques, indolentes connues pour exister dans la population générale [4]. Cette augmentation dénote d'une très grande disparité entre les pays et a atteint des sommets en Corée du Sud avec la mise en place d'un dépistage systématique de tous les cancers incluant le cancer thyroïdien puis abandonné par la suite [3].

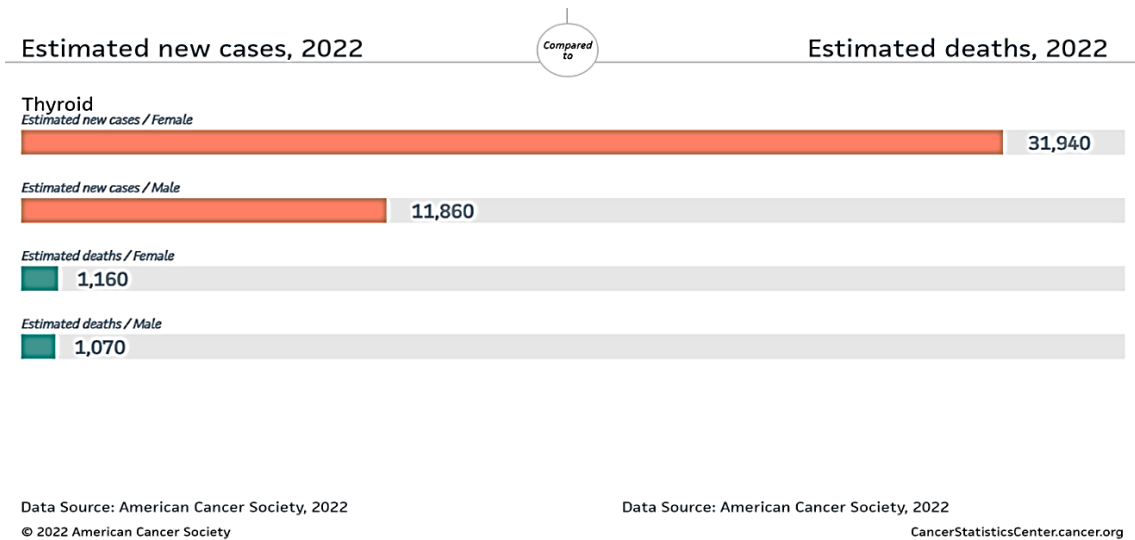


Figure 6 Mortalité spécifique au cancer de la thyroïde [42].

II.2.1.1 Étiologies et facteurs de risque

L'étiologie du CT est inconnue, certainement multifactorielle. En dehors de l'exposition aux rayonnements ionisants pendant l'enfance, il existe des preuves sur l'intrication de plusieurs autres facteurs dans la survenue de ce cancer tels que l'excès pondéral, les expositions hormonales notamment chez la femme et certains polluants environnementaux [43].

II.2.1.2 L'exposition aux radiations ionisantes durant l'enfance

L'exposition aux rayonnements ionisants pendant l'enfance constitue le seul facteur de risque scientifiquement reconnu pour le développement du cancer souche folliculaire par l'exposition de la région cervicale à une dose de 100mGy et jusqu'à une dizaine de Gy. Cette diminution est en rapport avec les phénomènes de mort cellulaires [44]. Elle peut être liée à une contamination interne secondaire à un accident nucléaire comme celui de Tchernobyl en 1986. Ces cancers radio induits sont de nature papillaire [43,45].

II.2.1.3 La carence iodée

Le CV sévit dans les zones pauvres en iode contrairement aux zones normalement supplémentées en iode qui sont majoritairement occupées par le cancer papillaire.

II.2.1.4 Les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

De fréquence très variable allant de 1,7% à 17% [46-50], les CT familiaux peuvent faire partie de certains syndromes comme la maladie de Cowden, le syndrome de Gardner, la polypose colique familiale, le complexe de Carney [51]. L'impact réel des antécédents familiaux du CT est controversé. En effet, certains auteurs retrouvent une susceptibilité à des récurrences locales et à des métastases ganglionnaires [47]. Comparativement aux cancers sporadiques, d'autres auteurs rapportent la susceptibilité à plus de multifocalité, de bilatéralité et de métastases ganglionnaires mais sans plus de métastases à distance. Ces constatations suggèrent la possibilité d'un cancer agressif et devrait faire envisager une TT d'emblée.

II.2.1.5 Le sexe

Mondialement, le sexe-ratio H/F varie d'un homme pour 3 à 5 femmes. L'influence des facteurs hormonaux semble jouer un rôle prépondérant. En effet, le sexe-ratio le plus élevé est retrouvé chez la femme pendant la période de la reproduction. Cette différence homme/femme peut être liée à l'influence de l'âge des ménarches, aux grossesses et aux variations hormonales féminines correspondantes.

II.2.1.6 Les anomalies moléculaires

- Le CP a été associé à la polypose adénomateuse colique familiale et à la maladie de Cowden.
- Certains réarrangements somatiques du gène RET favorisent les CP, tandis que les mutations germinales du même gène se traduisent par la constitution de tumeurs endocrines multiples dont le cancer médullaire de thyroïde. Le génotypage somatique systématique des cancers thyroïdiens a mis en évidence dans les CP des mutations ponctuelles de BRAF^{V600E} dans 45–60% des cas, des mutations de RAS et du promoteur de TERT, ainsi que des réarrangements impliquant RET (RET-PTC), ou encore NTRK, ALK et BRAF.

Les anomalies moléculaires mises en évidence dans les CV sont des mutations de RAS dans 25% des cas, suivies des mutations des gènes EIF1AX et PTEN, des réarrangements PAX8–PPAR gamma, ALK, NTRK et RET. Il est important de signaler que la charge mutationnelle augmente avec la différenciation tumorale. Dans les

cancers peu différenciés, les mutations les plus fréquentes touchent les gènes EIF1AX, PIK3CA, PTEN, TP53 et le promoteur de TERT [52].

II.2.2. Les circonstances de découverte

La masse cervicale représente la circonstance de découverte la plus connue, seulement moins de 5% de ces nodules thyroïdiens sont des cancers thyroïdiens. La fréquence de la découverte de ces nodules a considérablement augmenté par le développement puis la généralisation de l'utilisation de l'échographie cervicale en particulier thyroïdienne. En fonction de l'âge, la présence des nodules varie de 30 à 60% [53].

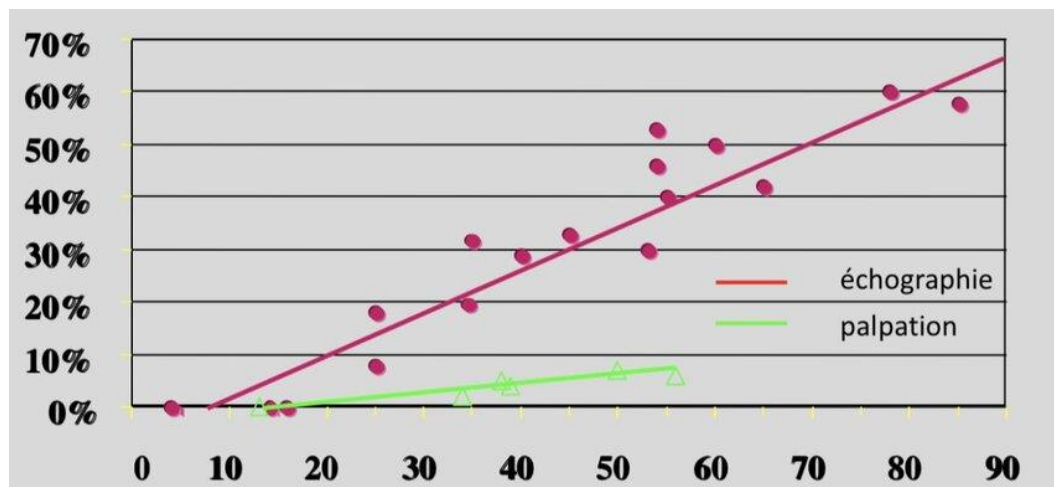


Figure 8 Fréquence des nodules thyroïdiens en fonction de l'âge d'après [53] et G. Russ.

Les caractéristiques cliniques de suspicion d'un cancer sont :

- L'apparition d'un nodule chez un patient de sexe masculin.
- l'apparition d'un nodule de consistance dure, adhérent aux structures avoisinantes associé ou pas à des adénopathies cervicales.
- l'augmentation récente et rapide du volume tumoral qui devient compressif ou plongeant, accompagné parfois de signes cliniques de compression ou d'extension aux organes avoisinants donnant une dyspnée, une dysphagie ou une dysphonie.
- l'apparition de symptômes évoquant des lésions métastatiques, en particulier des douleurs osseuses localisées ou diffuses, compliquées parfois de signes de compression neurologiques, des lésions pulmonaires métastatiques multiples de découvertes fortuites. Plus rarement, des lésions cérébrales, hépatiques et cutanées peuvent aussi être observées.

II.2.3. Les examens complémentaires

II.2.3.1 Le rôle de l'échographie thyroïdienne

À l'échographie, le nodule thyroïdien se présente sous forme d'une lésion discrète, qui se distingue du parenchyme thyroïdien normal adjacent alors que l'examen clinique ne révèle la présence de nodules thyroïdiens que chez 3 à 7% de la population adulte. L'incidence de ces nodules détectables à l'échographie se situe entre 30 et 70% et augmente progressivement avec l'âge [54].

L'échographie est un examen extrêmement sensible pour les nodules thyroïdiens. Elle peut être spécifique pour le diagnostic du carcinome thyroïdien (en particulier le CP). De plus, elle augmente considérablement l'efficacité diagnostique de la cytoponction à l'aiguille fine en permettant une orientation anatomique vers les nodules suspects nécessitant une cytoponction [55]. L'échographie thyroïdienne doit être réalisée chez tous les patients présentant des nodules thyroïdiens connus ou suspectés [9]. Elle doit être réalisée par un praticien expérimenté dans la pathologie. Les résultats doivent être toujours interprétés dans le contexte clinique propre du patient ainsi que les résultats de l'histologie. La taille d'un nodule thyroïdien à l'échographie présente une faible corrélation avec le risque de malignité, contrairement à la taille du CT qui a des conséquences majeures sur la stadification et sur le pronostic. Les systèmes de lecture standardisée de l'échographie thyroïdienne sont résumés dans les classifications TIRADS, EU-TIRADS ainsi que les implications sur la pratique de la cytoponction à l'aiguille fine (Voir Annexe A et B).

II.2.3.2 La cytoponction thyroïdienne et système Bethesda

L'introduction et l'application du système Bethesda dans la lecture standardisée des lésions nodulaires de la glande thyroïde sont courantes, même dans les régions du monde où l'iode est suffisant, comme les États-Unis d'Amérique. Jusqu'à 60% de la population peut posséder un ou plusieurs nodules thyroïdiens lors d'un examen échographique. Il est intéressant de noter que seulement 5% de ces lésions nodulaires sont malignes et que la majorité d'entre elles sont des CDT. Certaines de ces lésions nodulaires peuvent être problématiques pour les cliniciens et pour le diagnostic des pathologistes, pour qui le principal défi étant de diagnostiquer avec précision la malignité thyroïdienne, afin d'assurer un traitement approprié.

La cytoponction à l'aiguille fine est la procédure la plus recommandée pour établir un diagnostic préopératoire de la malignité. Cependant, 25 à 30% des nodules thyroïdiens sont classés "indéterminés" pour le diagnostic de malignité. Ces derniers sont difficiles à gérer et peuvent mener soit à des traitements inutiles, soit à des examens supplémentaires pouvant être le plus souvent excessifs [56-57].

Depuis sa création, le système Bethesda a ouvert la voie à une terminologie normalisée pour les cytologies thyroïdiennes (Voir définitions dans l'annexe C) et a servi d'exemple pour l'élaboration de systèmes similaires dans le monde entier. Il permet de fournir un cadre nosologique à plusieurs niveaux pour la lecture de la cytologie thyroïdienne. Il se compose de six catégories de diagnostic qui couvrent l'éventail des lésions thyroïdiennes, bénignes, indéterminées et malignes. Il inclut également un risque implicite de malignité et recommande une prise en charge adaptée pour chaque catégorie de diagnostic. Le système Bethesda permet de diagnostiquer efficacement la plupart des nodules thyroïdiens goitreux, des CP (en raison de leurs caractéristiques morphologiques, cytologiques et nucléaires classiques), des carcinomes médullaires, des carcinomes anaplasiques et des tumeurs secondaires. Cependant, il sert seulement d'orientation pour les CV, car le diagnostic de malignité se pose sur la base de caractéristiques histologiques invasives [57].

En 2017, la deuxième édition du système Bethesda a été publiée. Cette version affine les estimations du risque de malignité pour chaque niveau de diagnostic et inclut de nouvelles modifications dans la classification des lésions folliculaires de la thyroïde, telles que le néoplasme folliculaire non invasif avec des caractéristiques nucléaires papillaires ou NIFTP [58]. La dernière version vient d'être publiée en 2023 [59].

II.2.3.3 MIBI-^{99m}Tc et cancers thyroïdiens

Le méthoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) ou Sestamibi marqué au ^{99m}Tc est un cation lipophile qui passe dans le cytoplasme cellulaire puis pénètre dans les mitochondries grâce au gradient électrique transmembranaire. L'accumulation du MIBI-^{99m}Tc est associée à la prolifération cellulaire, à la vascularisation tumorale, à la richesse cellulaire en mitochondries. Idéalement, le protocole scintigraphique utilise une acquisition en double isotopes : l'I123 repère le ou les nodules froids et le MIBI-^{99m}Tc pour une captation en regard de ces zones qui va être analysée et comparée à celle du parenchyme environnant.

Les critères d'interprétation varient selon les équipes, pouvant reposer sur une analyse visuelle de la fixation, des calculs d'index de rétention ou une quantification de la fixation du MIBI-^{99m}Tc au sein du nodule et permettent d'améliorer les résultats.

La scintigraphie au MIBI-^{99m}Tc n'est pas considérée comme un examen de 1^{ère} intention pour caractériser les nodules thyroïdiens. Les spécificités respectives MIBI-^{99m}Tc, du ^{99m}Tc et de la cytoponction à l'aiguille fine sont de 77%, 40% et 90% [60].

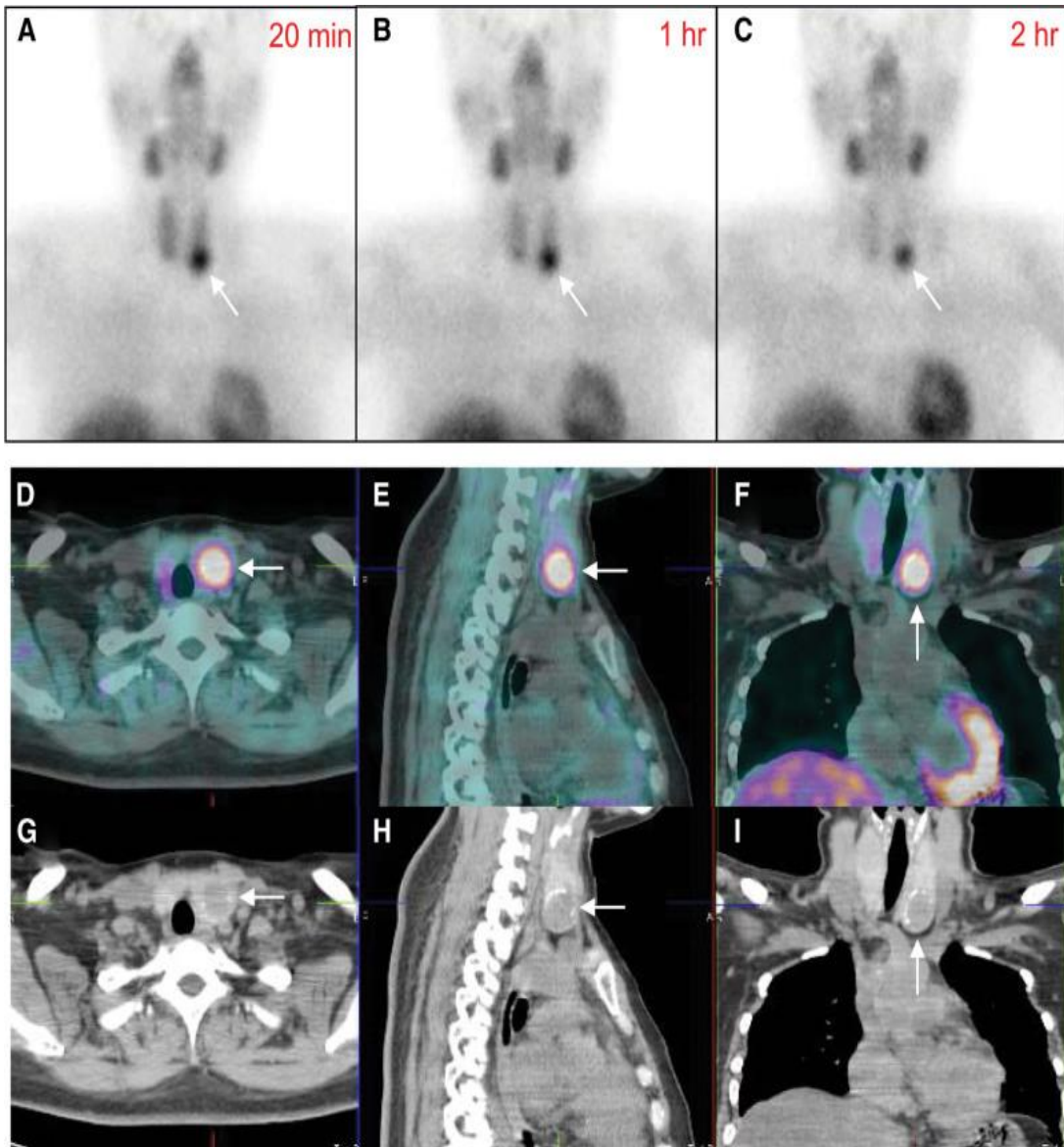


Figure 7 Un cancer de la thyroïde révélé par une scintigraphie MIBI-^{99m}Tc [61]

II.2.3.4 ¹⁸FDG-TEP-TDM et cancers thyroïdiens

Dans l'évaluation pronostique du CDT, il est essentiel d'être précis quant aux résultats que l'on essaie de prédire par la stratification des risques. Mais d'un point de vue pratique, ce que l'on essaie de prédire est l'échec du traitement initial par l'apparition des récidives, des métastases à distance et enfin de décès lié à la maladie. Les avancées dans l'imagerie hybride notamment ¹⁸FDG-TEP a provoqué un changement de paradigme dans la gestion du CT. Ils permettent de caractériser la biologie tumorale en fonction de l'absorption dans les lésions métastatiques de l'I131 et du ¹⁸F-FDG. Le phénomène dit de « flip-flop » ou « à bascule » est caractérisé par des absorptions opposées en scintigraphie à l'I131 et au ¹⁸FDG-TEP-TDM. Ce phénomène n'est pas constant mais constitue un marqueur de variabilité biologique tumorale.

Dans cette optique, on reconnaît 4 cas de figures différentes d'absorption de l'I131 et de ¹⁸FDG dans la maladie métastatique. Le type I se caractérise par une absorption négative d'I131 et positive de FDG. Elle constitue la situation la plus fréquemment rencontrée chez les patients ayant une TG élevée et une scintigraphie négative à l'I131 (46% des cas).

Le type II se caractérise par une absorption positive de l'I131 et négative au ¹⁸FDG. Cet état représente le contexte le plus favorable pour l'administration thérapeutique de I131. Le type III consiste en une combinaison des types I et II identifiés dans différentes lésions métastatiques chez le même patient en raison du comportement biologique variable dans les foyers métastatiques. Le type IV se caractérise par l'absorption de l'I131 et du ¹⁸FDG dans les mêmes lésions métastatiques [62].

Les patients âgés avec une EETM et des lésions métastatiques non avides à l'I131 et un examen ¹⁸FDG-TEP-TDM positif ont une forte probabilité d'échec à RIT avec un risque élevé de décès lié à la maladie. Les autres patients âgés présentant une maladie à haut risque qui répondent bien aux traitements initiaux et ont des tumeurs complètement réséquées (chirurgie mutilante) associées à des lésions métastatiques avides d'I131 et ¹⁸FDG-TEP-TDM négatif ont un bien meilleur pronostic que les patients plus âgés similaires avec un échec au traitement initial. En ce sens, une évaluation supplémentaire a été proposée pour comprendre comment il est probable que la tumeur répondra à la thérapie et essaiera à nouveau de l'individualiser pour chaque cas.

Les recommandations suggèrent que la ^{18}F FDG-TEP-TDM pourrait être utile lorsque les patients, après le traitement initial, restent avec des taux sériques élevés de TG ou une tendance à l'augmentation de la TG avec toutes les images TDM ou IRM négatives. La sensibilité de l'examen est élevée (85% à 100%), la spécificité est encore faible (environ 75%).

Plus récemment, ^{18}F FDG-TEP-TDM a été utilisée comme un outil pronostique. Les patients présentant des lésions positives au ^{18}F FDG-TEP-TDM étaient moins susceptibles de répondre à des doses élevées d'I131 comparé à ceux ^{18}F FDG -TEP TDM négatifs, malgré leur avidité I131. Le phénomène dit « à bascule » décrit la condition lorsque la tumeur n'est plus capable d'absorber de l'I131 ou que cette absorption est faible mais avide de ^{18}F FDG (un métabolisme intense du glucose). Ces tumeurs ont tendance à être plus grandes et plus invasives, présentent des histologies agressives et davantage de mutations par rapport aux tumeurs ^{18}F FDG négatives. De nos jours, ^{18}F FDG-TEP-TDM est un outil utile pour prédire les tumeurs réfractaires à I131 [63-67].

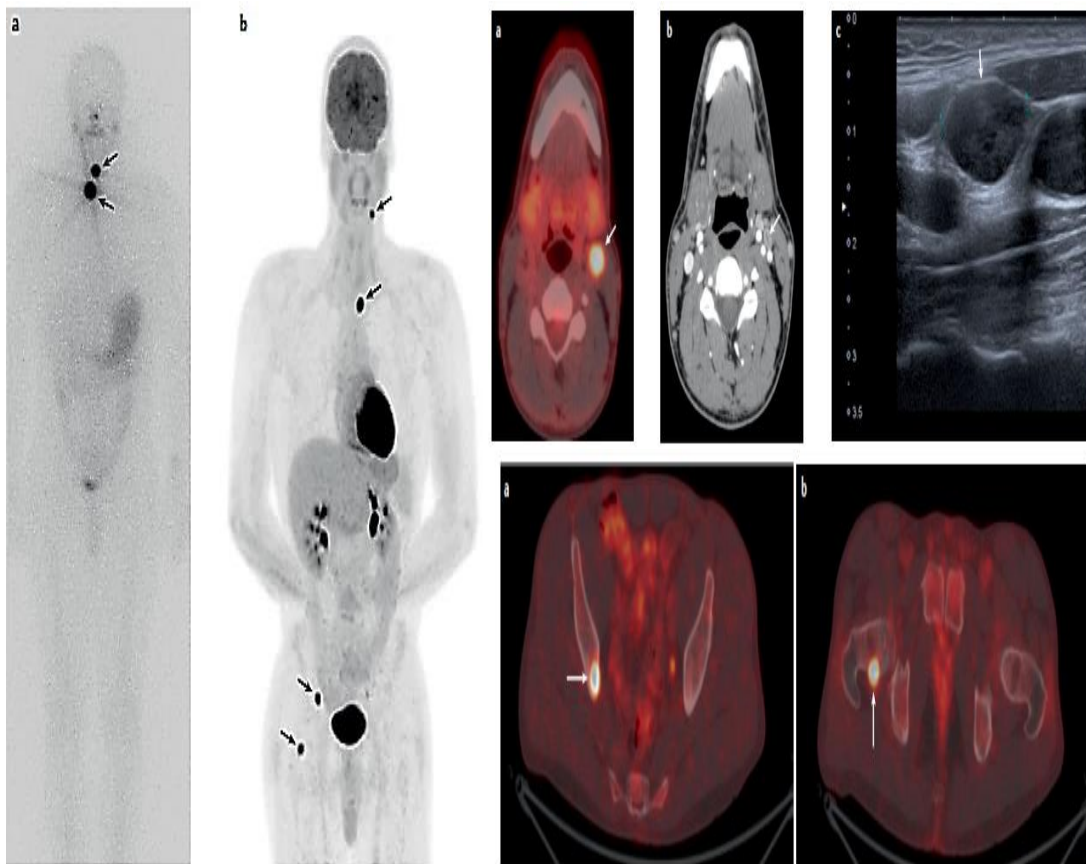


Figure 8 ^{18}F FDG-TEP-TDM pour un carcinome peu différencié [68]

II.3. La prise en charge chirurgicale des cancers thyroïdiens

II.3.1. Les principes généraux de la chirurgie thyroïdienne

Le traitement chirurgical des CDT doit être pratiqué par des chirurgiens spécialement formés à la chirurgie du CT à la fois pour une chirurgie primaire que pour les reprises chirurgicales. Ils doivent avoir un grand volume annuel de chirurgies pour être suffisamment expérimentés [69-70]. Ils doivent obligatoirement être intégrés dans une équipe multidisciplinaire (RCP) dédiée à la pathologie [71]. Tous ces éléments sont des gages d'une bonne chirurgie carcinologique avec une morbi-mortalité post-chirurgicale minimale [72].

La chirurgie primaire des nodules thyroïdiens doit être obligatoirement précédée d'une exploration échographique minutieuse de la région cervicale afin d'évaluer le nodule et ses caractéristiques ainsi que l'état des chaînes ganglionnaires et guider la pratique de la cytoponction à l'aiguille fine afin d'éviter une totalisation chirurgicale secondaire due à la découverte fortuite postopératoire du CDT [10,69,73]. L'attitude chirurgicale initiale est dépendante des résultats des évaluations préchirurgicales. Une surveillance échographique biannuelle est indiquée pour le micro-CP unifocal, confiné à la glande, sans EET et sans métastases ganglionnaires [74-75]. Cette attitude conservatrice doit être interrompue devant l'apparition de signes évocateurs de l'évolutivité de la maladie à savoir l'apparition de métastases ganglionnaires et/ou une augmentation significative de la taille tumorale de plus de 3mm entre deux examens contigus [76].

Une lobectomie peut être discutée en RCP dans le cas d'un CDT unifocal, intrathyroïdien, de petite taille, d'histologie favorable (CP classique ou variante folliculaire du CP ou CV peu invasif) retrouvée après une thyroïdectomie partielle pratiquée pour une pathologie tumorale préalablement étiquetée comme bénigne [77]. Certains auteurs décrivent pour les tumeurs à FR, que la lobectomie seule augmente la survie globale [75], au prix d'une augmentation substantielle des récurrences locales [10]. L'examen extemporané de la pièce opératoire a aussi une importance capitale, mais sa valeur reste limitée dans la détection du CV invasion minime et la variante vésiculaire du CP. Lorsque le diagnostic de CDT est posé avant l'intervention chirurgicale, la TT est toujours considérée comme le traitement chirurgical standard pour les CDT. En l'absence de preuve d'une atteinte ganglionnaire, l'intérêt d'un évidement ganglionnaire central prophylactique est controversé car il n'y a pas de preuve que le l'évidement prophylactique des ganglions

centraux puisse améliorer la morbi-mortalité. Au moment de la découverte des CP, 33% des patients manifestent des métastases ganglionnaires cliniques et 50% des métastases ganglionnaires microscopiques. L'atteinte ganglionnaire la plus fréquente touche le compartiment central (VI) ainsi que les ganglions du compartiment latéral (II à V). Contrairement au CP, les métastases du CV se font par voie hématogènes et sont plutôt viscérales [78].

L'effet sur la survie sans récurrence de l'évidement prophylactique des ganglions du compartiment central pour les cancers à FR sont variables d'un centre à l'autre et sont parfois contradictoires [79]. En effet, l'évidement prophylactique pour les cancers de FR a montré un bénéfice modéré sur les récurrences ganglionnaires du compartiment central. Par contre, elle permet une meilleure stadification de la maladie ganglionnaire cervicale en identifiant les micrométastases non préalablement identifiées par l'échographie préchirurgicale. Cette attitude permet une réduction de 5% à 10% des récurrences ganglionnaires du compartiment central sans aucune incidence sur la survie globale. Ces données peuvent être utiles pour une stadification complète des ganglions cervicaux par l'identification notamment des micrométastases non visibles à l'échographie préopératoire ainsi qu'une meilleure connaissance du pronostic et les attitudes thérapeutiques à prendre. Le curage prophylactique engendre des risques, incluent une hypoparathyroïdie temporaire ou définitive, un surdiagnostic et un surtraitement des micrométastases. Un évidement sélectif des ganglions lymphatiques doit être effectué en cas de suspicion ou de preuves préopératoires de métastases ganglionnaires. Elle n'est pas indiquée dans le CV [10,80-81]. L'attitude chirurgicale chez les enfants et les adolescents est identique à celle des adultes. Dans les mêmes conditions, les complications sont identiques.

II.3.2. Les complications de la chirurgie thyroïdienne

Il est important de rappeler que la TT peut être compliquée de paralysie récurrentielle uni ou bilatérale et une hypoparathyroïdie temporaire ou définitive. Ces risques sont deux fois plus élevés que ceux de la lobectomie (même lorsqu'elle est pratiquée par des chirurgiens expérimentés). Ces complications sont généralement l'apanage de chirurgiens non expérimentés ou non dédiés à la chirurgie de la pathologie. Entre des mains expertes,

les complications chirurgicales telles que la paralysie récurrentielle et l'hypoparathyroïdie sont extrêmement rares (<1% - 2%) [10,81].

II.3.2.1 La paralysie récurrentielle

La dysphonie constitue le symptôme principal de la paralysie récurrentielle qu'elle soit partielle ou définitive. La fréquence et la gravité de ces lésions récurrentielles sont l'apanage de praticiens inexpérimentés ou bien non dédiés à la chirurgie carcinologique de la glande thyroïde. Elle peut aussi dépendre de la taille de la tumeur. La paralysie récurrentielle transitoire est fréquente, se caractérise par un dysfonctionnement transitoire spontanément résolutif pendant une durée de 1 à 6 mois. Pour un chirurgien expérimenté, la paralysie récurrentielle définitive est beaucoup plus rare et représente moins de 2%, souvent unilatérale, souvent bien tolérée. Plus rarement, elle peut diminuer la qualité de vie en diminuant la qualité de la voix et en augmentant l'effort vocal. Parfois, elle peut engager le pronostic vital en provoquant par aspiration des pneumonies plus ou moins graves. Des techniques chirurgicales simples ont été développées pour traiter les effets délétères de la paralysie récurrentielle définitive unilatérales. Ces techniques ont un faible taux de complications et sont très efficaces [10,81].

II.3.2.2 L'hypoparathyroïdie

Dans un tiers des cas, l'hypoparathyroïdie peut survenir après TT avec ou sans transplantation des glandes parathyroïdes et peut persister plus de 3 mois chez moins de 2% des patients. Le déficit brutal de l'hormone parathyroïdienne se manifeste cliniquement par l'apparition d'une hypocalcémie qui se caractérise par une asthénie et des crampes musculaires, des fourmillements des lèvres, des mains ou des pieds et au stade ultime, une crise de tétanie suggérant une hypocalcémie sévère. Dans ce cas une supplémentation en calcium plus un Alfa (ou un autre dérivé de la vitamine D) doit être commencée très tôt. Une surveillance étroite du calcium sérique est nécessaire pour prévenir les crises d'hypercalcémie sévères. Afin de prévenir les symptômes d'hypocalcémie, les signes cliniques doivent être recherchés et confirmés par un bilan biologique à base d'un taux de calcium sérique total ou mieux un taux de calcium ionisé. Ce dernier doit être vérifié le lendemain de l'acte chirurgical et quotidiennement jusqu'à la stabilisation de l'hypocalcémie. Le dosage sérique de l'hormone parathyroïdienne peut être aussi demandé afin de prévoir la possibilité de récupération de l'hypoparathyroïdie [10,81].

II.4. Les classifications des cancers différenciés de la thyroïde

II.4.1. Généralités

Au cours de leur développement, les CT sont d'abord confinés à la glande thyroïde, puis peuvent s'étendre à des degrés variables vers les tissus avoisinants comme les tissus sous-cutanés, les ganglions lymphatiques locaux et enfin, donner potentiellement des métastases à distance.

La stadification d'un cancer fait référence à une phase de l'évolution de la tumeur basée sur la mesure de la taille, du nombre et de toutes les extensions locales et à distance. Elle permet une description très précise de la maladie chez un patient donné en termes d'objectifs standardisés. Sa mise en pratique permet la communication claire entre les équipes soignantes et les patients en matière de pronostic. Ceci est facilité par des investigations cliniques qui rapportent et analysent des expériences avec les diverses approches thérapeutiques et expriment des résultats en fonction des populations de patients étudiés. Ensuite, sur la base de ces études, des approches thérapeutiques peuvent être sélectionnées pour un patient donné sur la base des résultats du traitement chez des patients à des stades comparables. Elles permettent de prédire l'évolution potentielle des patients en fonction des résultats observés chez des centaines ou des milliers d'autres patients au même stade.

À travers un vocabulaire standardisé, la stadification permet également une communication plus précise entre les équipes soignantes des diverses spécialités notamment en RCP. Ainsi, le pronostic peut être exprimé par l'espérance de vie ou la probabilité de guérison ou de rémission complète, la possibilité de PRM non létale, ou dans les cas les plus défavorables, par le décès lié à la maladie. En effet, les tumeurs classées à FR ont un excellent pronostic avec peu de risque de récurrence ou de décès lié à la maladie, tandis que les tumeurs à HR, ont un plus grand risque de maladie résiduelle après traitement initial, de récurrence ou de décès liés à la maladie.

Lors de la première consultation postopératoire, il est crucial de disposer d'une classification précise qui peut prédire la mortalité spécifique car la survie constitue toujours la préoccupation principale des patients atteints de cancer et de leurs proches.

Dans ce chapitre, nous nous sommes attelés à présenter la classification anatomopathologique des tumeurs malignes différenciées thyroïdiennes de l’OMS 4^{ème} édition [7] (Annexe D), puis brièvement l’évolution de la classification vers la 5^{ème} édition publiée en 2022 (Annexe E) [4,7,57,82-84]. Sera abordé consécutivement la classification TNM/AJCC 8^{ème} édition , puis toutes les classifications pronostiques mises en jeu dans cette étude.

II.4.2. La classification anatomopathologique de l’OMS 4^{ème} édition

Les CDT constituent un groupe hétérogène de tumeurs malignes thyroïdiennes. Elles dérivent des cellules folliculaires thyroïdiennes. Elles sont rares mais constituent les tumeurs endocriniennes les plus fréquentes. Cette fréquence élevée est essentiellement liée au développement des techniques diagnostiques échographiques couplées à la cytoponction à l’aiguille fine et à la standardisation de la lecture de ces deux examens. Leur pronostic est bon dans la majorité des cas constatés par le taux de décès liés à la maladie constamment faible et en rapport avec le nombre important des microcarcinomes qui sont des tumeurs indolentes, sans risque évolutif péjoratif. En effet, ils sont retrouvés dans 28% des séries autopsiques.

II.4.2.1 Carcinome papillaire classique

Le CP classique ou conventionnel est une tumeur épithéliale maligne montrant une différenciation cellulaire folliculaire faite de papilles pures ou associée à des vésicules à des proportions variables marquées par des caractéristiques nucléaires distinctives. Ainsi, le diagnostic du CP repose sur des critères nucléaires spécifiques.

Le CP Représente 90% des carcinomes thyroïdiens, se voit à tout âge avec une nette prédominance féminine. Il est rare avant 15 ans avec un pic de fréquence chez la femme entre 20 et 40 ans. Après 50 ans, la prédominance féminine tend à diminuer. La majeure partie des CP sont des microcarcinomes. Plus de 20% des CP sont multifocaux intra-thyroïdiens. La dissémination métastatique par voie lymphatique vers les ganglions des compartiments centraux ou latéraux est fréquente. La dissémination à distance par voie hématogène est rare et se produit principalement vers le poumon.

II.4.2.1.1 Microcarcinome papillaire

Aussi appelé sclérosant occulte ou carcinome papillaire occulte, se caractérise par une taille inférieure ou égale à 1cm. Son pronostic est bon, en effet, sa fréquence est retrouvée de façon variable sur des séries autopsiques entre 6,5% à 35%. Parfois, ces tumeurs peuvent avoir une agressivité manifeste particulièrement en cas de BRAF^{V600E} muté.

II.4.2.1.2 Carcinome papillaire variante encapsulée

Représente environ 10% des CP, présente un excellent pronostic et la survie avoisine 100%. Les métastases ganglionnaires locales peuvent être présentes et les métastases hématogènes à distance sont rares. Il s'agit d'une tumeur d'architecture et d'histologie papillaire totalement encapsulée par une capsule fibreuse qui peut être infiltrée ou pas.

II.4.2.1.3 Carcinome papillaire variante vésiculaire

Le carcinome papillaire variante vésiculaire(CPVV) est une tumeur formée totalement ou partiellement de vésicules (sans papilles). C'est la forme la plus fréquente des CP, représente 18% à 40% des cas et se subdivise en deux sous types :

•CPVV infiltrant

Tumeur souvent multifocale, non encapsulée avec en périphérie des travées irrégulières infiltrantes colonisant le parenchyme sain contenant des massifs à contours arrondis. L'évolution est comparable à celle du CP classique avec des EET et de moindres envahissements ganglionnaires. Les métastases à distance sont rares. Les altérations moléculaires sont moins fréquentes et comparables à celles du CP classique.

•CPVV encapsulé avec angioinvasion

Tumeur entourée d'une capsule très épaisse, remaniée avec des vaisseaux dystrophiques et des zones de nécroses sous capsulaires. La capsule peut être envahie ainsi que des emboles vasculaires. L'évolution est caractérisée par l'absence d'agressivité locorégionale pour des tumeurs unifocales sans EET, l'absence d'envahissement ganglionnaire et la présence de métastases hématogènes pulmonaires et osseuses.

II.4.2.1.4 Carcinome papillaire variante sclérosant diffus

Est une pathologie rencontrée typiquement chez l'enfant et l'adulte jeune autour de la deuxième et la troisième décade plus souvent chez le sexe féminin. Elle se caractérise par un envahissement diffus du lobe ou de la glande par une prolifération de petits multiples massifs de microcarcinomes situés dans des espaces lymphatiques, une métaplasie épidermoïde étendue, des calcosphérites nombreuses, un stroma dense et s'accompagne d'une infiltration lymphocytaire diffuse non tumorale.

Cette variante est associée à une incidence élevée de EET, des métastases ganglionnaires uni ou bilatérales et des métastases à distance dans 10 à 15% des cas, en premier lieu pulmonaires. L'évolution est marquée par des récurrences locales et des métastases à distance, cependant la survie globale est comparable à celle du CP probablement dûe au jeune âge des patients. Le réarrangement RET-PTC est fréquemment retrouvé et les mutations BRAF^{V600E} sont rares.

II.4.2.1.5 Carcinome papillaire variante à cellules hautes

Tall cell carcinoma représente 10% des CP et se voit volontiers chez le sujet âgé, de sexe masculin. Il est formé de cellules de grande taille 2 à 3 fois plus hautes que larges à cytoplasme éosinophile avec des caractéristiques nucléaires du CP dans une proportion supérieure à 30% voire 50% selon les auteurs.

Ces tumeurs sont de grande taille supérieure à 5 cm, souvent invasive, les mitoses y sont nombreuses comparé au CP, généralement associé à de la nécrose, à de nombreux embolus vasculaires et à de l'EET. En montrant une EET et des métastases à distance, cette forme est considérée comme une forme péjorative du CP avec une tendance à la dédifférenciation donc à la réfraction à l'I131. La mutation BRAF^{V600E} est présente avec une fréquence pouvant atteindre 80% ainsi que la mutation promoteur TERT.

II.4.2.1.6 Carcinome papillaire à stroma réaction à cellules fusiformes

Fibromatosis /Fasciitis-like stroma est une variante rare, se caractérise par la présence d'un stroma cellulaire abondant ressemblant à une fasciite nodulaire, qui contient des cellules fusiformes mêlées à des contingents plus ou moins dispersés, parfois rares de CP. Ces tumeurs sont mal limitées et le profil évolutif est favorable.

II.4.2.1.7 Carcinome papillaire variante à cellules cylindriques

Columnar cell carcinoma est une variante tumorale rare, souvent volumineuse avec une EET au moment du diagnostic. Elle est constituée par une majorité de cellules cylindriques à noyaux proéminent pseudostratifiés fait de papilles épaisses et tapissées d'un épithélium pseudostratifié à cellularité riche. Les caractéristiques nucléaires du CP peuvent manquer. Les mitoses sont nombreuses et sont rarement encapsulées, ce qui est un gage d'un mauvais pronostic. Elles sont dotées d'un potentiel agressif plus élevé que celui des CP classiques même pour des tailles tumorales plus petites avec un risque élevé de métastases à distance et de décès.

II.4.2.1.8 Carcinome papillaire variante à cellules cribriformes / morulaires

Variante très rare, se voit chez la femme jeune. Il peut survenir sous forme sporadique comme un foyer unique ou comme une manifestation lors d'une polypose adénomateuse familiale ou lors du syndrome de Gardner. D'aspect histologique polymorphe, il se présente comme une tumeur multifocale, bilatérale, encapsulée. Les papilles sont tapissées de cellules de formes cylindriques sans colloïde en intraluminal. Les caractéristiques nucléaires du CP sont atténuées. Les invasions capsulaires et/ou vasculaires sont souvent présentes. Le pronostic est favorable malgré la multifocalité avec 10% de métastases ganglionnaires.

II.4.2.1.9 Carcinome papillaire variante à cellules « en clou de tapissier »

Hobnail cells papillary carcinoma est une tumeur qui se caractérise par un revêtement cellulaire éosinophile avec un noyau saillant au pôle apical donnant un aspect « en clou de tapissier ». Elle est définie comme tel lorsque cet aspect couvre plus de 30% de la surface tumorale et par la présence de zones de CP classique. Il s'y associe une activité mitotique élevée, de la nécrose tumorale, des envahissements vasculaires et lymphatiques, et de l'EET.

Cette forme est authentifiée comme une forme agressive du CP dont l'évolution se caractérise par des récurrences locales, des métastases ganglionnaires et à distance,

pulmonaires et osseuses et parfois vers des lieux inhabituels comme le foie et le pancréas. Il s'y associe un taux de mortalité se rapprochant de celui des carcinomes thyroïdiens peu différenciés (CPD).

II.4.2.1.10 Carcinome papillaire variante solide /trabéculaire solide

Cette variante est caractérisée par un aspect solide et ou trabéculaire d'au moins de 50% de la tumeur avec des caractéristiques nucléaires. Cette variante est rare.

Elle représente 1 à 3% des CP de l'adulte et 9% des carcinomes du sujet jeune de moins de 20 ans et plus de 30% des enfants irradiés de Tchernobyl. La prédominance féminine est très large. C'est une tumeur volontiers volumineuse (4 à 5 cm) avec une EET fréquente et multifocale avec de multiples métastases ganglionnaires à hauteur de 80% et souvent associée à des métastases pulmonaires (15%). Certaines études lui confèrent une légère agressivité par rapport au CP classique. Elle est à l'origine de 10% de décès chez l'adulte.

Il faut impérativement le distinguer des CPD qui se caractérisent par l'absence des caractéristiques nucléaires de CP et ou par une nécrose et une activité mitotique élevée. Cette variante est fréquemment associée à une fusion RET-PTC3 dans 80% des formes pédiatriques ayant des antécédents d'irradiation. Chez les formes non irradiées, il s'agit plutôt d'un réarrangement RET-PTC1.

II.4.2.1.11 Carcinome papillaire variante oncocytaire

Cette variante, dans son état oncocytaire pur, est extrêmement rare. La lésion présente les critères d'une tumeur papillaire. C'est une tumeur souvent encapsulée mais invasive et qui présente une cytologie cellulaire oncocytaire diffuse sur l'ensemble de la tumeur. Elle doit être distinguée de la variante à cellules hautes du CP.

II.4.2.1.12 Carcinome papillaire variante à cellules fusiformes

Le CP à cellules fusiformes ou spindle cells est une variante rare, partiellement ou totalement constituée de cellules fusiformes avec des caractéristiques nucléaires d'un CP. Son pronostic est favorable et se distingue du carcinome anaplasique par un aspect terne des cellules et par l'absence de nécrose et de mitoses.

II.4.2.1.13 Carcinome papillaire variante à cellules claires

Ce sont des tumeurs rares, constituées partiellement ou totalement de cellules claires, souvent associées à des cellules oncocytaires. Cet aspect est en rapport avec une distension mitochondriale, à l'accumulation intracytoplasmique de glycogène, de mucine parfois des lipides. Ils doivent être différenciés des tumeurs intrathyroïdiennes à cellules claires comme l'adénome parathyroïdien, du carcinome médullaire à cellules claires, des métastases intrathyroïdiennes d'un carcinome du rein à cellules claires.

II.4.2.1.14 Carcinome papillaire variante pseudo-Whartin

Wharton-like est une tumeur circonscrite, rarement encapsulée avec des caractéristiques histologiques rappelant les tumeurs de Whartin des glandes salivaires. Elle est constituée d'une papille infiltrée par un important infiltrat lymphoplasmocytaire sur un fond de thyroïdite lymphocytaire de Hashimoto associée à une métaplasie oncocytaire du tissu de voisinage. Un aspect kystique est parfois observé et retrouvé dans les métastases ganglionnaires. Elle est exclusivement observée chez la femme avec un pronostic favorable comparable à celui du CP pour la même taille tumorale et le même stade pathologique. On retrouve des mutations du BRAF^{V600E}. Les réarrangements du RET-PTC y sont rares.

II.4.2.2 Carcinome vésiculaire

Le carcinome vésiculaire ou folliculaire (CV) représente 6 à 10 % des cancers thyroïdiens. Il est très rare chez les enfants et son pic de fréquence concerne la catégorie d'âge 70-79 ans. Le sexe ratio F/H est de 1,6. Il se développe à partir des cellules folliculaires thyroïdiennes et ne montre pas les caractéristiques nucléaires du CP. Le CV est typiquement solitaire entouré d'une capsule fibreuse épaisse irrégulière montrant des signes d'agressivité. L'extension se fait par rupture capsulaire puis de proche en proche.

La mise en évidence des signes d'invasion de la capsule et ou vasculaire est indispensable au diagnostic de CV. L'extension aux lymphatiques et aux ganglions est rare. L'extension à distance se fait par voie hématogène avec des métastases osseuses, pulmonaires et cérébrales. Il se subdivise en 3 versions

II.4.2.2.1 CV à invasion minimale

Anciennement appelé CV encapsulé avec invasion capsulaire minimale. La malignité est établie par la mise en évidence d'une invasion microscopique d'une ou de plusieurs zones de la capsule sans atteinte du tissu voisin ni embolies vasculaires. De pronostic excellent.

II.4.2.2.2 CV encapsulé avec angioinvasion

Regroupe les tumeurs encapsulées qu'elles soient envahies ou pas (capsule nodulaire) associées soit à une invasion vasculaire limitée (< 4) ayant un bon pronostic, soit ceux à extension vasculaire massive (≥ 4) avec des caractères évolutifs péjoratifs et une plus grande probabilité de métastases à distance.

II.4.2.2.3 CV largement invasif

Habituellement, ce sont des tumeurs larges qui montrent des invasions vasculaires massives (≥ 4) et des EET macroscopiques. Il est de mauvais pronostic car il est associé à un plus grand nombre de métastases à distance et à un haut risque de décès lié à la maladie.

II.4.2.3 Les carcinomes à cellules oncocytaires

Aussi dénommés carcinomes à cellules oxyphiles (CCO) ou à cellules de Hürthle, ont une fréquence de 3 à 5 %. Ils sont de composition cellulaires oncocytaires et folliculaires. Ce sont des tumeurs de grande taille. Pour dire que c'est un carcinome à cellules oncocytaires, il faut qu'il soit constitué d'au moins 75% de cellules oncocytaires. Ils sont souvent encapsulés avec des invasions capsulaires et vasculaires. Ils se voient de façon préférentielle chez le sexe masculin et chez le sujet âgé comparé au CP et au CV. Comparé aux tumeurs non à cellules de Hürthle, ils présentent un haut risque de récurrence et un haut risque de décès lié à la maladie. Les facteurs pronostiques sont la taille de plus de 4 cm, la présence d'invasion vasculaire massive, l'extension locale, locorégionale ou à distance et le sexe masculin.

II.4.2.4 Les carcinomes peu différenciés

Les carcinomes peu différenciés (CPD) sont des carcinomes de souche vésiculaire d'architecture limitée dont le pronostic évolutif se situe entre le CP et CV de bon pronostic d'un côté et le carcinome anaplasique de très mauvais pronostic de l'autre côté.

Sur le plan épidémiologique, ils représentent 0,3% au Japon et 1,8% aux USA [7]. Avec un sexe-ratio F/H de 1,1 à 2,1. Ils se voient de façon identique chez les deux sexes entre 55-60 ans. Ils sont rares chez le sujet jeune. Sur le plan clinique, ils se présentent sous forme d'un nodule volumineux unique totolobaire de 3 à 5 cm, d'évolution rapide qui se greffe sur une ancienne maladie goitreuse associée à ou pas à des métastases ganglionnaires et dans 20% à la présence parfois de multiples métastases à distance [85]. Par ordre de fréquence, les lésions sont pulmonaires, osseuses, cérébrales, cutanées ou hépatiques. Elles peuvent constituer le mode de révélation de la maladie. Il y a souvent un envahissement vasculaire intense, envahissement capsulaire et des EET fréquentes.

Les critères du consensus de Turin sont l'architecture solide, trabéculaire ou insulaire dépourvue de caractéristiques nucléaires d'un CP et la présence d'un des trois critères noyaux convolutés (petit rond et hyperchromatique avec des replis de la membrane nucléaire), index mitotique (\geq à 3 x 10 champs microscopiques) et de la nécrose tumorale.

La réponse à l'I131 est généralement pauvre et ils fixent le 18 FDG-TEP [85]. L'évolution locale est marquée par la récurrence locale parfois incontrôlée dans les 3 premières années, des métastases ganglionnaires cervicales et médiastinales ainsi que des métastases à distance pouvant entraîner le décès.

II.4.3. La classification anatomopathologique OMS 5^{ème} édition

Sera abordé succinctement les nouveautés de la classification anatomopathologique des CDT, 5^{ème} édition de l'OMS (Publication en 2022) [84,86]. Cette nouvelle classification a divisé les tumeurs thyroïdiennes en plusieurs nouvelles catégories qui permettent de mieux comprendre la cellule d'origine, les caractéristiques pathologiques (cytopathologie et histopathologie), la classification moléculaire et le comportement biologique.

Dans cette nouvelle classification, les tumeurs dérivées des cellules folliculaires sont divisées en néoplasmes bénins, à faible risque et malins. Les néoplasmes malins dérivés des cellules folliculaires sont stratifiés en fonction de leur profil moléculaire et de leur

agressivité. Les CP avec de nombreux sous-types morphologiques, représentent les tumeurs malignes de type BRAF, tandis que la variante folliculaire encapsulée invasive du CP et le CV représentent les tumeurs malignes de type RAS. On note la disparition du terme micro-CP et sa dénomination détaillée sous-typage similaire à celui de ses homologues dépassant 1cm. Le carcinome thyroïdien cribriforme-morulaire n'est plus classé comme un sous-type de CP. Les critères du sous-type de CP à cellules hautes ont été revus.

Le CCO est considéré comme une entité distincte, il dérive des cellules folliculaires oncocytaires (composés de plus de 75 % de cellules oncocytaires) qui ne présentent pas les caractéristiques nucléaires du CP ni les caractéristiques de haut grade (nécrose et au moins 5 mitoses par 2mm²).

Les tumeurs malignes de haut grade dérivées des cellules folliculaires comprennent désormais à la fois le CP traditionnel et les CDT, car tous deux sont caractérisés par une activité mitotique accrue et une nécrose tumorale sans histologie anaplasique et se comportent cliniquement de la même manière. La classification actuelle met l'accent sur la valeur des biomarqueurs qui peuvent faciliter le diagnostic et fournir des informations pronostiques

II.4.4. La classification TNM

Comme pour les autres tumeurs solides, la classification de l'AJCC, connue sous le nom de TNM, est largement utilisée dans les registres des tumeurs à travers le monde depuis les années 1940. Elle fait régulièrement l'objet de révisions afin de suivre l'évolution des connaissances dans le domaine du cancer et en ce qui concerne les cancers thyroïdiens, la huitième édition date de 2017 [8,87]. Elle est déterminée à partir du compte rendu opératoire, anatomopathologique et des données de l'examen scintigraphique post-thérapeutique du corps entier à l'I131. Elle prend en compte l'étendue anatomique de la tumeur primaire et son invasion locale (**T**) ; l'implication des ganglions lymphatiques régionaux (**N**) et les métastases à distance (**M**). On emploie parfois les lettres minuscules **a** et **b** pour indiquer une subdivision des catégories relatives à la tumeur et aux ganglions lymphatiques afin de les rendre plus spécifiques. (Description de la classification TNM en Annexe F).

T pour tumeur, décrit la taille de la tumeur primitive principale, et indique également l'extension aux tissus et organes voisins la glande thyroïde. **T** est habituellement classé de **1** à **4**. Le numéro le plus élevé correspond à la taille la plus grande ou indique un développement vers les organes et les tissus avoisinants la glande thyroïde.

N pour Node ou ganglions lymphatiques, décrit la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques locorégionaux. **N0** signifie ganglions lymphatiques voisins sont indemnes. **N1** signifie la propagation aux ganglions lymphatiques. **N1a** et **N1b** décrivent l'emplacement des ganglions lymphatiques atteints.

M pour métastases, décrit la propagation du cancer à distance de la tumeur primitive soit par voie lymphatique ou hémato-gène. **M0** signifie qu'il n'y a pas de propagation du cancer, au contraire **M1** indique une propagation.

Jusqu'à 4 mois après le traitement chirurgical initial, la survenue de tout événement doit être notée et utilisée pour déterminer le stade de la classification de l'AJCC [8]. Cela inclut tous les foyers métastatiques supplémentaires retrouvés lors d'un examen clinique ou sur une imagerie morphologique et ou fonctionnelle ultérieures.

Elle sert de base à la classification pronostique de AJCC [8], qui subdivise tous les patients par des groupes d'âges lors de la découverte de la maladie et de son extension, établie sur la classification TNM lors du traitement initial. Elle sert aussi de base à la DRS qui évalue l'efficacité du traitement initial pratiqué entre 6 et 12 mois. Ensuite, des réévaluations continues en fonction des données cliniques et paracliniques sont faites lors du suivi [16].

II.4.5. La classification pronostique de AJCC

La mortalité constitue la principale préoccupation du patient atteint de cancer. La disponibilité d'une telle classification doit être précise et permet de prédire la mortalité par cancer. Elle peut être utilisée avant même la prise en charge initiale. La classification de l'AJCC [8] constitue le système le plus couramment utilisé dans les registres de tumeurs à travers le monde. Les patients sont subdivisées par tranches d'âge et prennent en compte la taille et l'invasion locale de la tumeur primitive, la présence ou non de ganglions lymphatiques métastatiques et la présence ou non de métastases à distance (Annexe G). Il a été mis à jour en 2016 [8] en remplacement de la 7^{ème} édition utilisée depuis 2009 [88]. Les règles de stadification du CDT ont subi des modifications

substantielles qui tendent à améliorer la précision des prévisions de la mortalité spécifique [11,66,89]. Ces modifications sont les suivantes :

- la réévaluation de la signification pronostique de l'EETm. Dans la précédente édition de l'AJCC, toute tumeur avec EETm était classée T3. L'impact pronostique de cette EETm a été analysé par plusieurs études qui ont montré que la présence de l'EETm seule n'influence ni la survie sans maladie, ni la survie spécifique à la maladie, ni l'échec du traitement aussi bien locorégional et qu'au niveau des métastases à distance. Des études avaient suggéré que la taille de la tumeur est en fait un prédicteur indépendant de ces résultats [11]. Compte tenu de ces considérations, l'AJCC a modifié la classification T3 en T3a, pour les tumeurs supérieures à 4cm confinées à la glande thyroïde et T3b pour les tumeurs qui montrent une EETM dans les muscles de la sangle.
- l'augmentation de l'âge limite de 45 ans à 55 ans au moment du diagnostic a permis de mieux séparer les patients du stade III des patients du stade IV et de modifier les taux de survie spécifique à 10 ans. Ce changement a entraîné une amélioration significative des stades de nombreux patients tout en conservant une bonne séparation des différents stades [90] (Annexe H). Soutenant ce seuil d'âge de 55 ans d'un point de vue génétique, on a pu démontrer que les patients diagnostiqués à plus de 55 ans avaient 103 gènes exprimés différemment par rapport aux patients plus jeunes. De plus, ces anomalies étaient liées à des voies associées à l'agressivité du CT, comme la voie du TGF-bêta. Ce statut mutationnel pourrait jouer un rôle dans les mauvais résultats observés chez les patients plus âgés. Les patients d'âge moins de 55 ans au moment du diagnostic ne peuvent être qu'au stade I en absence de métastases à distance (M0) ou au stade II en présence des métastases à distance (M1). Les patients âgés d'au moins 55 ans au moment du diagnostic sont classés au stade IVb si des métastases à distance sont présentes (M1), au contraire si M0 ou MX, la présence ou l'absence d'une EETM devient le point crucial suivant pour la prise de décision. En l'absence d'EETM, les tumeurs ne dépassant pas 4cm confinées à la thyroïde avec N0 / NX sont au stade I, tandis que les tumeurs supérieures à 4 cm ou avec des métastases ganglionnaires cervicales sont au stade II. Inversement, les patients avec une EETM peuvent être de stade II, III ou IVa selon les structures environnantes qui sont envahies par la tumeur.

- un changement majeur a été que la maladie N1 ne classait plus les patients plus âgés vers le stade III ou IV. Ainsi, chez les patients de moins de 55 ans, la maladie N1 est classée comme stade I, tandis que chez les patients de plus de 55 ans, la maladie N1 est classée comme stade II. Bien que les métastases des ganglions lymphatiques chez les patients plus âgés aient un impact significatif sur la mortalité spécifique liée à la maladie, cet effet est moins important aussi bien chez les patients plus jeunes que chez les patients plus âgés en le comparant au risque de mortalité habituellement associé aux stades III et IV de la maladie.

Le comité de l'AJCC a soigneusement étudié la possibilité d'inclure des marqueurs moléculaires (en particulier les mutations du promoteur de BRAF^{V600E} et de TERT) dans les définitions de stadification pronostique de l'AJCC. Alors que ces deux mutations, en particulier lorsqu'elles sont présentes ensemble, se sont révélées être des prédicteurs de mauvais résultats cliniques, elles ne semblent ajouter qu'un avantage marginal aux facteurs de stadification anatomiques traditionnels. Ainsi, la caractérisation moléculaire des CDT, bien qu'elle fournisse certaines informations pronostiques, n'était pas un facteur suffisamment puissant pour justifier une classification des tumeurs à des stades pronostiques supérieurs à ceux imposés par les facteurs de risque TNM.

II.4.6. La classification du risque de récurrence de l'ATA

Contrairement à de nombreux cancers, le risque de récurrence dans le CDT ne correspond pas au risque de mortalité, car chez la plupart des patients, le risque de récurrence dépasse de loin le risque de mortalité spécifique. Par conséquent, les systèmes de stadification conçus pour prédire la mortalité dans le CT ne devraient pas permettre de prédire la récurrence de la maladie. Les recommandations de l'ATA 2009 ont mis en exergue une nouvelle façon de penser quant à l'évaluation des risques de PRM. Cette nouvelle approche est appropriée en raison des faibles taux de mortalité et du paradoxe observé, surtout chez les jeunes patients, entre la persistance et/ou la récurrence d'une part et la mortalité d'autre part [9]. Le risque de mortalité liée à la maladie augmente avec l'âge, par contre le risque de récurrence lié à l'âge était plus élevé chez les patients les plus jeunes et les plus âgés [90].

L'ATA avait validé une stratification fondée sur les caractéristiques histopathologiques, la présence de métastases ganglionnaires et à distance, supplantée par certaines informations postopératoires, tels que les valeurs de la TG sérique ainsi les résultats du

balayage post-thérapeutique à l'I131 et des imageries tomographiques. Décrite pour la première fois en 2009 [9], elle avait montré que cette nouvelle stratification des risques proposée était plus précise pour prédire PRM que les systèmes de l'AJCC et MACIS [16]. En 2015, une mise à jour avait été proposée en incorporant des variables supplémentaires qui se rapportaient à la taille et au nombre de métastases ganglionnaires, à l'invasion vasculaire, à des histologies spécifiques et au profilage moléculaire comme facteurs de risque supplémentaires pouvant servir à affiner l'estimation du risque [10,92].

Une maladie à faible risque (FR) est définie comme étant sans preuve de métastases ganglionnaires cliniques (cN0) ou avec des micrométastases ganglionnaires mesurant moins de 2 mm de diamètre dans au plus 5 ganglions.

Une maladie à risque intermédiaire (RI) est définie comme ayant des métastases ganglionnaires cliniquement évidentes (cN1) et ou plus de 5 ganglions lymphatiques, tous de moins de 3 cm

Une maladie à haut risque (HR) a été attribuée à la présence de ganglions métastatiques de plus de 3 cm. La présence de l'EEG n'a pas été incluse comme facteur indépendant, mais la présence de plus de 3 ganglions lymphatiques avec l'EEG a été considérée comme une caractéristique à haut risque. Pour le CV, la présence de plus de 4 foyers d'invasion vasculaire est retenue. Bien qu'elles ne soient pas requises, les données mutationnelles peuvent aussi être utilisées pour affiner la stratification des risques si elles sont disponibles.

L'incidence clinique de cette nouvelle stadification est l'individualisation de la prise en charge initiale. En effet, la surveillance active pourrait supplanter l'I131 pour une maladie à faible volume nodal ainsi que pour le CV à invasion minime car classés comme étant à faible risque de PRM [34-37]. Des auteurs ont suggéré de fusionner les classifications AJCC 8^{ème} édition et ATA [93]. Initialement, la classification a été conçue comme un modèle d'évaluation des risques en trois catégories (FR, RI, HR). Elle est désormais visualisée comme un continuum de risques, allant d'un FR à un HR de récurrence de la maladie structurelle. (Voir annexe I).

II.4.7. La stadification dynamique du risque

Nous avons assisté au cours de la dernière décennie à des changements majeurs dans la prise en charge du CDT, tant sur le plan anatomopathologique avec l'avènement d'outils très performants des évaluations postopératoires. Ces changements étaient dûs au développement d'outils d'évaluation des risques qui permettent, dès le stade précoce du suivi, de prédire des événements majeurs, tels que la mortalité spécifique [8], le risque de PRM structurelle [9-10,92] et les échappements thérapeutiques à l'I131. Ces outils ont entraîné un bouleversement du paradigme de la prise en charge qui est passé d'une approche standardisée vers une autre basée sur des évaluations et des objectifs thérapeutiques personnalisés.

Étant donné que la mortalité spécifique est généralement faible, les recommandations de l'ATA ont approuvé une classification des risques prenant en compte le risque de mortalité, le risque de PRM structurelle, ce qui impacte fortement la prise en charge du CDT. Elles soulignent l'importance des facteurs tels que le type histologique, la qualité du geste chirurgical initial et le taux sérique de TG postopératoire dans l'évaluation post-chirurgicale, ainsi que dans le processus décisionnel concernant la thérapie adjuvante par de l'I131 [10], bien que les évaluations postchirurgicales des risques fournissent d'importants renseignements pronostiques permettant de formuler des recommandations de la prise en charge initiale individualisée de la maladie, les thérapeutes reconnaissent que les estimations du risque doivent être ajustées au fil du temps en fonction de la RIT et des comportements cliniques et biologiques de la maladie.

Pour mieux prédire les résultats au long cours et pour mieux adapter le suivi, une réévaluation initiale en RIT est nécessaire. Depuis la première publication [16], les auteurs avaient proposé un système de nomenclature dénommé DRS qui pourrait être utilisé pour modifier les estimations initiales des risques à partir des données cliniques obtenues pendant le suivi. Dans ce système de reclassification ou DRS, qui se base sur la réponse initiale au traitement (RIT), les patients sont définis comme ayant une réponse excellente (RE), une réponse indéterminée (RIN), une réponse biochimique incomplète (RBI) et réponse structurelle incomplète (RSI), puis continuellement reclassés en fonction de la réponse au traitement sur la base des données cumulatives obtenues à tout moment du suivi ultérieur.

Cette nouvelle approche permet une meilleure gestion des CDT avec des indications et des objectifs thérapeutiques personnalisés basés sur des évaluations personnalisées. Ces

objectifs sont affinés au fur et à mesure de l'évolution pour séparer avec sécurité les patients de bon pronostic (majorité des cas) des autres patients [16]. Les patients avec une RE initiale présentaient un risque de PRM de 3 à 5%, alors que ceux avec une RSI, sont de 85%. Les proportions publiées des différentes classes de réponses étaient de 99% des ER, 81% des RIN, 56 % des RBI et seulement 10 % des RSI en RIT n'avaient aucune preuve de la maladie à la fin des 10 ans de suivi [94]. La RIT sert à orienter les objectifs thérapeutiques et à adapter le suivi au long cours.

L'ATA définie :

- **une RE** se présente comme l'absence de preuve clinique, biochimique ou structurelle de la maladie, une diminution précoce de l'intensité et de la fréquence du suivi et du degré de freination de la TSH, dès la constatation d'une RE initiale car le risque de récurrence est très faible de 1% à 4,7% [16,34,41,95-101].
- **une RIN** par la présence de résultats biochimiques ou structurels non spécifiques qui ne peuvent être classifiés en toute confiance comme étant bénignes ou malignes. Une RI devrait mener à une surveillance active continue (imagerie et biologique des taux sériques de TG). Au fil du temps ces résultats non spécifiques peuvent devenir suspects et être évalués au moyen d'une imagerie fonctionnelle, morphologique, hybride ou d'une biopsie additionnelle.
- **une RBI** se présente avec un taux de TG sérique anormalement élevé ou un taux d'ATG en augmentation en l'absence de toute maladie structurelle identifiable. Une RBI devrait mener à une surveillance active continue avec taux de TSHF chez la plupart des patients. La réascension des taux sériques de TG ou des ATG devrait déclencher des explorations complémentaires et potentiellement des thérapies additionnelles.
- **une RSI** se présente avec des lésions structurelles locales ou à distance, persistantes ou nouvellement identifiées, avec ou sans des taux TG ou d'ATG anormaux. Une RSI peut mener soit à des traitements supplémentaires ou à une surveillance active continue en fonction des facteurs cliniques et pathologiques, notamment la taille, la localisation, le taux de croissance, l'avidité des lésions structurelles à l'¹³¹I et au ¹⁸F-DG. Une RSI initiale aura moins de 10 à 15 % de chances de devenir une RE malgré toutes les thérapies additionnelles [16,94]. En regard de ces résultats, la plupart de ces thérapies auront un objectif palliatif. Il est donc essentiel de peser soigneusement le rapport bénéfice risque pour toute thérapie supplémentaire proposée (Voir annexe J).

II.4.8. La stadification dynamique du risque sans cure d'I131

L'ATA a proposé une attitude chirurgicale initiale moins agressive pour les patients à risque faible et intermédiaire. Cependant, les définitions DRS ont été élaborées pour les patients qui ont subi une TT suivie d'une cure d'I131 ce qui n'est actuellement pas recommandé chez tous les patients. En effet, les patients à faible risque ne sont pas systématiquement traités avec de l'I131 et la lobectomie peut être une option pour les petites tumeurs intra-thyroïdiennes [37,94]. Pour remédier à ce problème, l'ATA avaient publié et validé le concept de DRS sans traitement à I131 pour les patients qui ont été traités avec moins de TT et sans cures d'I131 [94]. Comme prévu, une RE en RIT a diminué considérablement le risque de PRM structurelle en fonction du risque de l'ATA, puisqu'elle est passée respectivement à 2,5% et 9,5% chez les groupes à FR et RI à 0%. De même, une RI avait réduit le risque de récurrence en se basant sur les estimations initiales du risque de l'ATA. (Voir annexe K).

II.4.9. La stadification selon le système MACIS

Le système MACIS (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, and Size) a été développé comme une alternative au système AGES en excluant le grade de la classification. Au début le système était limité aux CP. Ce système a été établi à l'aide d'une cohorte de 1 779 patients répartis en 2 groupes de tailles égales, selon la date du diagnostic 1957-1972 et 1973-1988. Une analyse du modèle Cox à l'aide de la sélection de variables par étapes a mené à un modèle pronostique dérivé de la moitié de la cohorte. Le score pronostique initial a ensuite été validé avec ce dernier ensemble de données. Le modèle final comprenait cinq variables : métastases, âge, totalité de la résection chirurgicale, invasion locale et taille de la tumeur primaire. Le système de notation pronostique a été validé avec la dernière cohorte (Annexe L).

Dans le cadre de ce système, un résultat pronostique est obtenu et les patients ont été stratifiés en quatre groupes à risque. En utilisant le système MACIS, les taux de mortalité spécifiques à la maladie sur 20 ans qui étaient directement corrélés à l'ampleur des scores et sont décrites dans l'annexe M [21].

II.4.10. La stadification selon le système AMES

Le système AMES a été développé dans les années 1980 à partir d'une cohorte de 814 patients atteints de CDT. La définition des groupes de risque est entièrement clinique et

se fonde sur l'âge, la présence de métastases à distance, la taille et l'étendue de la tumeur primaire [17-19]. Les définitions des deux catégories de risque sont reprises dans l'annexe N.

II.4.11. La stadification selon le système AGES

Développé à partir d'une analyse multivariée sur 860 patients présentant un CP, le système AGES (Age, Grade, Extrathyroidal Extension, Size) est basé sur la cotation des quatre facteurs pronostiques, l'âge, le grade du cancer, EET locale et à distance et la taille de la tumeur. Elle étudie le rôle des traitements chirurgicaux et l'identification des patients qui ont un risque accru de mortalité [20-21]. Le score AGES est obtenu en sommant les scores selon les définitions. Puis, il est mis dans les 4 groupes de risque selon les définitions décrites dans l'annexe O.

Le système AGES n'est probablement jamais devenu populaire parce qu'il nécessitait pour sa mise en œuvre des connaissances sur le grade histologique des tumeurs qui est rarement rapporté par les pathologistes ou pas uniformément appliqué. Le même groupe a par la suite modifié AGES en concevant le système MACIS, qui élimine le besoin de connaître la différenciation de la tumeur et qui permet de prédire de manière plus fiable les résultats sur la base des données de la même série. Le système AGES n'est pas universellement accepté, en grande partie par rapport au manque d'informations fiables et uniformes sur le grade histologique des tumeurs dont les définitions sont résumées dans annexe P.

II.5. Le traitement isotopique du cancer différencié de la thyroïde

II.5.1. Principes généraux de la préparation au traitement isotopique

II.5.1.1 Éliminer les contre-indications absolues

La grossesse : du fait du passage transplacentaire de l'iodure et les conséquences irréversibles sur la fonction thyroïdienne chez le nouveau-né, l'I131 est contre-indiqué en cas de grossesse avérée, suspectée, ou lorsque cette éventualité n'a pas été exclue. Il convient de différer le traitement après l'accouchement dans le cas de la découverte d'un CDT au cours de la grossesse.

II.5.1.2 Gérer les contre-indications relatives

L'allaitement : En cas d'allaitement et compte tenu du passage de l'I131 dans le lait maternel, deux cas de figure se présentent : si approprié, retarder le traitement jusqu'à la fin de l'allaitement et de la période du sevrage chez une femme qui souhaite poursuivre l'allaitement maternel, dans le cas contraire et si l'administration de l'I131 est jugée comme indispensable, l'allaitement maternel doit être interrompu au moins 8 semaines avant l'administration de l'I131 et ne doit pas être repris. Dans tous les cas, il convient d'éviter les contacts rapprochés entre mère et jeune enfant après l'administration d'activités pour une durée limitée et ce pour des raisons impérieuses de radioprotection.

Patients avec une pathologie digestive (une dysphagie, une sténose ou un diverticule œsophagien) : chez cette catégorie de patients, l'I131 doit être administré avec prudence en prenant soin de choisir la forme galénique appropriée. Il est recommandé d'associer un traitement par des antihistaminiques H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons pour une gastrite évolutive, pour des lésions gastriques érosives ou un ulcère gastroduodéal. Aussi, chez les patients ayant un ralentissement de la motilité gastro intestinale, penser à l'utilisation de laxatifs avant même l'hospitalisation afin de limiter ultérieurement l'irradiation du colon.

L'optimisation de la captation de l'I131 par les cellules tumorales avant le traitement, par la recherche systématique de surcharge en iode d'origine alimentaire ou médicamenteuse d'une part et par l'instauration d'un régime pauvre en iode alimentaire à de moins de 50 µg/jour d'autre part. Ceci est fortement recommandé [102-104]. Dans une étude menée sur 120 patients, Pluijmen et al ont démontré que la réduction de l'iode alimentaire réduit l'excrétion urinaire d'iode sur les 24 heures de 83 % et augmente l'absorption de l'I131 dans les résidus thyroïdiens de 65% [104].

Chez les patients avec une fonction rénale réduite, une attention particulière doit être portée au rapport bénéfice/risque du traitement car l'irradiation peut être plus forte chez ces patients du fait de la plus faible excrétion rénale. Un ajustement de la posologie peut être nécessaire.

Limiter l'irradiation vésicale, il doit être recommandé aux patients de boire abondamment et d'uriner le plus souvent possible, en particulier après administration d'une activité élevée dans le cas, par exemple, du traitement d'un carcinome thyroïdien.

Une sonde urinaire devra être mise en place avant l'administration d'activités élevées d'I131 chez les patients présentant des troubles mictionnels.

Limiter l'irradiation des glandes salivaires, une sialadénite peut survenir après administration d'activités élevées d'I131, il faut recommander au patient de consommer des bonbons ou des boissons contenant de l'acide citrique (jus de citron, vitamine C) afin de stimuler la sécrétion salivaire avant le traitement.

II.5.1.3 La stimulation de la TSH

II.5.1.3.1 La stimulation endogène

La stimulation endogène ou sevrage des hormones thyroïdiennes est la technique la plus anciennement connue et la plus largement utilisée car elle permet une élévation progressive du taux de TSH.

- Dans le cas d'un patient récemment opéré, la programmation rapide d'un traitement à l'I131 juste après la TT un délai de 4 à 6 semaines est nécessaire à l'élévation du taux de TSH qui doit impérativement dépasser les 30mUI/l.
- Dans le cas d'un délai prolongé entre la chirurgie et le traitement à I131, un traitement à base de lévothyroxine est instauré afin de pallier à l'insuffisance thyroïdienne et surtout la freination du taux de TSH dont la profondeur est fonction de l'évaluation du risque de la maladie. Ce dernier doit être arrêté avant l'administration d'I131 afin d'assurer une fixation optimale par l'élévation progressive du taux de TSH. En fonction du protocole suivi, le délai est de 2 semaines pour la triiodothyronine et de 4 semaines pour la thyroxine. Le traitement substitutif sera repris 2 jours après l'administration d'I131.

La stimulation endogène pose de nombreux défis pour la gestion des complications de l'hypothyroïdie pour une longue durée pouvant déséquilibrer des comorbidités souvent multiples chez des patients âgés.

II.5.1.3.2 La stimulation exogène

La stimulation exogène par la TSH humaine recombinante (RhTSH) constitue une alternative intéressante au sevrage des hormones thyroïdiennes et ses inconvénients multiples. Une ablation efficace nécessite une stimulation adéquate par la TSH [34,41,105-106]. Celle-ci peut être obtenue par le sevrage des hormones thyroïdiennes ou après l'administration de la RhTSH. Actuellement, elle est considérée comme la méthode

de choix en démontrant une efficacité égale à celle du sevrage mais avec une meilleure acceptation par les patients.

En outre, la RhTSH a montré son efficacité dans l'ablation réalisée en utilisant de faibles activités de l'I131 [34]. D'autres auteurs montrent que la thérapie ablatrice sous RhTSH est associée à des taux de PRM cliniquement évidents similaires à ceux observés après la préparation par sevrage traditionnel, du moins dans le suivi à court terme. En effet, la préparation avec la RhTSH ou le sevrage semble avoir des effets similaires en regard de la thérapie adjuvante pour une maladie avide d'I131, de petit volume identifié en dehors du lit thyroïdien au moment de l'ablation initiale du reliquat à l'I131 [107]. Aussi, la maladie métastatique avide d'I131 découverte au moment de l'ablation du reliquat stimulée par la RhTSH a été traitée avec succès dans environ 70% des ganglions lymphatiques locorégionaux et dans environ 70% des micrométastases pulmonaires [34,107]. Sur la base de ces données, l'utilisation de la RhTSH pour l'ablation à l'I131 post- TT représente une option sûre et efficace pour la prise en charge postopératoire des cancers thyroïdiens différenciés.

II.5.2. Les bases du traitement isotopique

II.5.2.1 Les propriétés physiques de l'I131

L'I131 est un produit de la fission de l'uranium 235. Il se fabrique industriellement dans un réacteur nucléaire. Il se désintègre en xénon 131 stable avec une période de 8,02 jours. Il émet un rayonnement complexe composé de rayonnements gamma de 364 keV (81,7%), 637 keV (7,2%) et 284 keV (6,1%) et de rayonnements bêta moins, d'énergie maximale de 606 keV (89%) et 333 keV (7,27%).

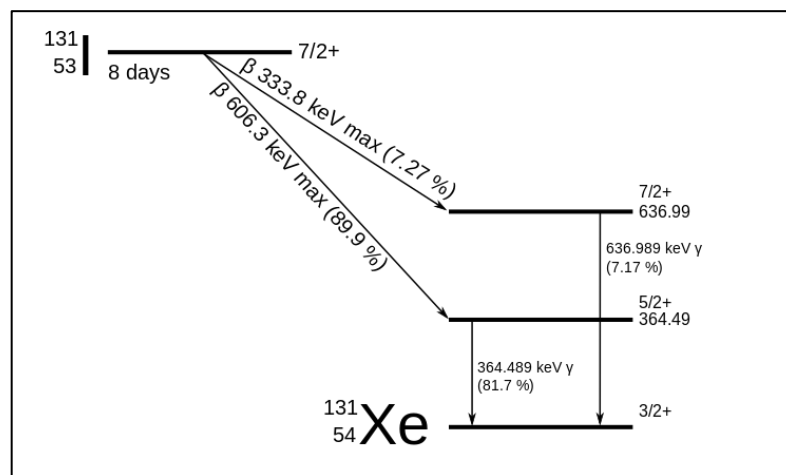


Figure 9 Schéma de désintégration de l'I131

II.5.2.2 La prise en charge isotopique proprement dite

L'administration d'I131 suit généralement une TT. Elle vise à détruire tout tissu thyroïdien résiduel normal ou tumeur résiduelle potentielle, microscopique ou macroscopique, locale, locorégionale ou métastatique à distance [10].

Elle se décline en 3 niveaux :

- **L'I131 ablatif** fait référence à l'administration post-chirurgicale d'I131, dont le but est de détruire tout résidu dans le lit thyroïdien, ce qui facilite la détection précoce des récurrences sur la base de la mesure de la TG sérique et la pratique de la scintigraphie corps entier post-thérapeutique qui parfois révèle des lésions méconnues jusque-là avec une activité de l'ordre de 30mCi.
- **L'I131 adjuvant** avec des activités de l'ordre de 100 mCi détruit les foyers tumoraux microscopiques résiduels postopératoires ce qui peut entraîner une diminution des taux de récurrences et éventuellement des taux de mortalité spécifique.
- **L'I131 thérapeutique** avec des activités ≥ 100 mCi d'I131 permet de traiter la maladie connue comme persistante ou récidivante ou à haut risque de récurrence.

L'ATA ne recommande pas l'administration d'I131 à des patients FR qui sont parfois dénommés « très faible risque ». Il s'agit des CDT intrathyroïdiens, de moins de 1cm, sans métastases ganglionnaires [51,108]. Pour les autres catégories FR, il y a moins de consensus. En effet, les recommandations de l'ATA ne recommandent pas l'utilisation systématique de l'I131 [10], en total désaccord avec l'EANM [109], en raison du manque de données prospectives montrant la non infériorité de la surveillance active comparée à l'administration d'I131 à dose ablative. Une déclaration commune des sociétés savantes, l'ATA, l'EANM, la SNMMI et l'ETA, a reconnu l'absence de preuves justifiant l'une ou l'autre de ces deux attitudes chez les patients FR [110]. Ces mêmes sociétés s'accordent à dire que la décision d'ablation à l'I131 doit être basée sur une réflexion personnalisée en fonction du risque histologique de récurrence, des risques personnels (les comorbidités, les motivations, les préoccupations émotionnelles), des préférences des équipes locales prenant en charge la pathologie et l'environnement des soins de santé en regard de la disponibilité et de la qualité :

- des chirurgiens s'occupant de la glande thyroïde.
- des examens échographiques.
- de l'imagerie à l'I131 notamment la SPECT-TDM.
- des dosages de la TG.

Dans tous les cas, le rapport bénéfice risque de l'administration de l'I131 doit être favorable incluant les effets indésirables et la dégradation de la qualité de vie. D'autres part, plusieurs essais dont une étude constantinoise [34,41,111] ont démontré la non infériorité des activités de 30mCi Vs 100mCi au regard de l'ablation du reliquat incluant des CDT FR et qui se confirme au long cours.

Pour les patients à RI, la thérapie adjuvante par l'I131 peut être envisagée avec une prise en charge individualisée qui est fortement recommandée par l'ATA [10]. Elle concerne les activités d'I131 à administrer (pouvant varier de 30mCi à 100mCi) ainsi que les modalités de stimulation de la TSH (endogène ou exogène). Elles sont basées sur les caractéristiques chirurgicales, cliniques et pathologiques notamment la présence d'une variante histologique agressive et l'étendue de l'atteinte ganglionnaire [10].

L'I131 reste la seule option thérapeutique des métastases à distance, particulièrement pour celles dont l'avidité à l'I131 est élevée et doit être contrôlée par une scintigraphie totocorporelle. Cette avidité est un gage d'efficacité thérapeutique avec des activités élevées d'I131. Souvent, ces activités sont administrées à des intervalles réguliers de 6 à 12 mois jusqu'au contrôle ou la réfraction de la maladie. [112-113].

II.6. Le traitement freinateur

Le traitement freinateur de la TSH est un élément important du traitement du cancer de la glande thyroïde et doit être débuté immédiatement après l'intervention chirurgicale. Le médicament de choix est la T4 et la dose de freination varie en fonction de l'âge, de la masse corporelle et du risque évolutif de la maladie [10,15,114]. Ce traitement est mis en place afin de substituer l'absence des hormones thyroïdiennes et surtout de freiner le potentiel de croissance de la TSH sur les cellules tumorales.

Les résultats de ces études suggèrent que ce traitement est bénéfique pour les patients présentant une maladie à HR ou une tumeur récurrente, en contribuant à la diminution de la progression de la maladie métastatique, réduisant ainsi la mortalité liée au cancer par une suppression plus agressive et plus importante de la TSH par la lévothyroxine. Au

contraire, une suppression raisonnablement moins agressive de la TSH est recommandée chez les patients à faible risque chez qui elle n'a démontré aucun bénéfice significatif. Pour cela et comme le recommandent l'ATA [10,92] et l'ETA [115], les taux de la TSH cible dans la partie inférieure de l'intervalle normale de la TSH chez les patients à faible risque atteints de CP et une TSH sérique indétectable ($<0,1\text{mUI/l}$), en présence d'une maladie persistante ou métastatique qui doit être maintenue au cours du suivi. Au contraire, chez les patients indemnes de maladie, quelle que soit leur classe de risque initiale, le traitement par la lévothyroxine peut passer d'un traitement freinateur à un traitement substitutif.

Risque de suppression TSH/ Réponse au traitement initial	Excellente	Indéterminée	Réponse biologique incomplète	Réponse morphologique incomplète
Inconnu	Pas de freination $0,5 < \text{TSH} < 2\text{mIU/L}$	Freination $0,1 < \text{TSH} < 0,5\text{mIU/L}$	Freination $0,1 \text{ mIU/L} < \text{TSH}$	
Ménopause				
Tachycardie				
Ostéopénie				
Âge > 60 ans				
Ostéoporose				
Fibrillation auriculaire				

* 0.5 mU/L represents the lower limit of the reference range for the TSH assay which can be 0.3-0.5 mU/L depending on the specific assay

** TSH target for patients with a biochemical incomplete response can be quite different based on original ATA risk, Tg level, Tg trend over time and risk of TSH suppression

Figure 10 Traitement freinateur de TSH selon l'ATA [10,116].

II.7. Le traitement du cancer de la thyroïde chez l'enfant

Le CT chez l'enfant et l'adolescent est généralement pris en charge de façon identique à celle des patients adultes avec une TT, de l'I131 puis un suivi au long cours. Sur l'ensembles des bouleversements qu'a subi le traitement et le suivi des CT, la mise en pratique des stadifications pronostiques rencontre des difficultés pratiques car elles ont toutes été montées sur et pour des populations adultes. Des auteurs ont utilisé le système

MACIS dans la population pédiatrique avec une excellente VPN de la maladie persistante [114]. D'autres trouvent que le système AJCC était insuffisant pour le classement des CT pédiatriques en particulier ceux avec de petites tumeurs de moins de 2 cm qui peuvent encore avoir des métastases ganglionnaires [115]. Des études isolées ont essayé d'utiliser les classifications ATA et DRS chez les populations pédiatriques avec des résultats non concordants [117-118].

En raison de l'importance de l'âge en tant que facteur pronostique et du fait évident que ces patients soient jeunes, le pronostic a tendance à être excellent chez les enfants, même avec une extension locale, en effet, contrairement aux adultes, la majorité des enfants atteints d'un CT ont une extension de la maladie aux ganglions lymphatiques cervicaux du diagnostic initial et 10 à 20% des métastases à distance notamment pulmonaires contre seulement 5% chez les adultes [116]. Avec des traitements adaptés, le pronostic reste bon malgré cette apparente agressivité du cancer chez la population pédiatrique, avec une mortalité spécifique faible sauf pour les enfants de moins de 8 ans qui peuvent avoir une maladie très agressive. Cependant, en raison des excellents résultats en réponse aux différents traitements, certains auteurs recommandent une TT et de l'I131 à fortes doses.

Comme chez les adultes, les enfants, peuvent être exposés aux effets secondaires des rayonnements au long cours. Aucune étude précise ne répond encore à cette question, mais certains auteurs réservent le traitement à l'I131 aux patients avec une maladie avec une EET. Ainsi, de façon identique aux adultes, une approche individualisée est privilégiée plutôt que d'adopter une approche standard arbitraire, un suivi et une surveillance à long terme sont essentiels, en raison de la nature à croissance lente du CT [117].

II.8. Les traitements des cancers thyroïdiens métastatiques

La découverte des métastases à distance se fait en général à l'occasion de manifestations cliniques, radiologiques (TDM), biologiques (TG élevée suspecte), scintigraphiques, ou ¹⁸FDG-TEP (lors d'une scintigraphie à l'I131 négative). Les métastases à distance surviennent chez moins de 10% des patients atteints de CDT. La moitié de ces métastases est présente lors du diagnostic initial[112-113]. Les autres surviennent ultérieurement, parfois très tardivement. Les métastases sont l'apanage des formes histologiques agressives du CP (variantes à cellules hautes, variante « en clou de tapissier », variantes solides, variantes sclérosantes diffuses et à cellules cylindriques), du CPD, en présence

d'invasion vasculaire massive, de volumineuses tumeurs, des EETM, et des métastases ganglionnaires volumineuses [10]. Ces métastases sont le plus souvent pulmonaires 49% ou osseuses 25% parfois concomitantes dans 15% des cas [119]. Les métastases osseuses sont plus fréquentes dans le CV à 55% des cas contre 31,5% dans le CP. Elles touchent préférentiellement le squelette axial, puis la cage thoracique, les extrémités, les os de la ceinture scapulaire et de la voûte crânienne. Les atteintes cérébrales, hépatiques et cutanées sont moins fréquentes [71,119]. La mortalité globale à 10 ans est de 65% à 75% [8].

Afin d'optimiser les résultats, la gestion médicale des CDT métastatiques nécessite une intervention multidisciplinaire impliquant des endocrinologues, des oncologues, des chirurgiens ORL, des radiologues, des anatomopathologistes, des radiothérapeutes et au besoin faire appel à d'autres spécialistes. Cette prise en charge implique généralement la combinaison de traitements systémiques et locaux [113].

Les objectifs thérapeutiques incluent le contrôle de la maladie, l'atténuation des symptômes cliniques, l'amélioration de la qualité de vie et éventuellement la prolongation de la survie. Les patients avec des métastases nécessitent une surveillance étroite afin d'évaluer la réponse au traitement et de détecter la progression de la maladie [113]. Cela inclut régulièrement des dosages sériques de TG, des échographies cervicales ainsi que des scintigraphies à l'I131 et des examens radiologiques morphologiques, fonctionnels ou hybrides. Les métastases à distance avides d'I131 nécessitent l'administration d'activités élevées allant de 150–200 mCi dans les suites d'une stimulation endogène [119]. L'I131 est administré tous les 6 mois pendant 2 ans, puis les activités thérapeutiques sont plus espacées. Certaines équipes suggèrent l'administration d'activités élevées sur la base d'études dosimétriques. Sauf contre-indications, une freination de la TSH est obligatoire avec des taux sériques $<0,1\text{mUI/l}$ [10,14-15,120]. Cette freination est justifiée par certaines études qui suggèrent que la freination de la TSH a un effet bénéfique sur la progression de la maladie, sur les récives et sur la mortalité spécifique. Entre les traitements, l'efficacité thérapeutique doit être monitorée périodiquement par des examens morphologiques et fonctionnels car 1/3 des patients possèdent des lésions non avides à l'I131 et doivent être considérés comme réfractaires à l'I131. En présence d'une perte d'avidité d'I131, ou d'une progression structurelle entre 6 à 12 mois après l'administration de l'I131, la maladie est considérée comme réfractaire à l'I131 [119]. Les chances de guérison des lésions persistantes au-delà d'activités

thérapeutiques 600-700mCi d'I131 sont très faibles. La décision de la poursuite des traitements à l'I131 se base sur la charge tumorale, l'intensité de la captation de l'I131, les réponses antérieures à l'I131 [119]. Un 1/3 des patients ayant des métastases sera guéri par des activités thérapeutiques répétées d'I131 et peuvent avoir une espérance de vie quasi-normale. Il s'agit le plus souvent de patients jeunes présentant des CDT avec des lésions métastatiques de faible volume et non avides au ¹⁸FDG TEP [119].

Les Disphosphonates (acide zolédronique) et les anticorps monoclonaux (Denosumab) ont chacun montré une diminution des taux des événements osseux pathologiques ainsi qu'un effet antalgique pour des douleurs osseuses associées aux cancers les plus connus tels que le sein, la prostate et le poumon. Ces traitements sont prescrits pour des métastases multiples toutes les 4 semaines pour une durée optimale recommandée de 2 années. Ces traitements exigent préalablement un bilan phosphocalcique et vitamine D adéquat, surtout un excellent bilan dentaire afin d'éviter le risque majeur qui est l'ostéonécrose de l'os maxillaire [121]. Les lésions osseuses métastatiques hyperalgiques ou à risque élevé de fracture pathologique, en cas d'absence de chirurgie, doivent être traitées avec une radiothérapie de 8Gy ou hypo fractionnée (20Gy en cinq fractions ou 30Gy en 10 fractions). Peuvent être associés à des techniques de radiologie interventionnelle ou une cimentoplastie ou une radio embolisation. Les autres patients seront à un moment donné classés comme réfractaires à l'I131. Le pronostic devient alors sombre avec une survie à 5 ans inférieure à 50 %. Ce pronostic est tributaire du taux de croissance et de la charge tumorale.

II.9. Les traitements locaux des cancers thyroïdiens différenciés

- **Tant que cela est possible, la chirurgie** doit être privilégiée (en première intention) pour la maladie oligométastatique, progressive ou symptomatique. Il s'agit du traitement le plus largement utilisé parmi les autres techniques locales [9-10].
- **La thermoablation** (par radiofréquence) ou la cryoablation (des cycles alternés de congélation et de décongélation) peuvent être utilisées pour la destruction des cellules tumorales. Il s'agit d'une méthode sûre et très efficace pour traiter les ganglions lymphatiques métastatiques et les métastases à distance osseuses, pulmonaires ou hépatiques.

- **L'alcoolisation percutanée à l'éthanol** guidée par l'échographie cervicale est principalement utilisée pour traiter les récives locales inopérables ou réfractaires à l'I131.
- **La chimio-embolisation transartérielle** est employée pour la destruction des métastases hépatiques diffuses de petite taille. Elle consiste en l'administration intra-artérielle d'une chimiothérapie couplée à des agents emboligènes pour le traitement simultané de plusieurs lésions en une seule séance.
- **La cimentoplastie** est une technique chirurgicale utilisée pour renforcer les déformations associées aux fractures du corps vertébral et aux lésions osseuses ostéolytiques, et de permettre secondairement un effet antalgique. L'efficacité de cette approche innovante n'a pas été directement comparée à la chirurgie et ne devrait être pratiquée que dans des centres à haut niveau afin de minimiser le risque de complications. Elle peut être associée à des inhibiteurs de la résorption osseuse [121].
- **La radiothérapie externe**, autrefois largement utilisée, est maintenant principalement considérée comme une technique utilisée à des fins palliatives chez les patients atteints de maladie localement avancée en raison de son efficacité discutable. La radiothérapie externe dans le CDT est utilisée dans un but antalgique ou pour le contrôle tumoral local. L'irradiation cervico-médiastinale conformationnelle est proposée dans les cancers folliculaires ou médullaires lors d'évolutions tumorales locorégionales symptomatiques, non accessibles à la reprise chirurgicale. L'activité délivrée est de l'ordre de 40–60Gy avec un surdosage sur les résidus tumoraux de 5–10Gy. Lorsque la calcitonine postopératoire reste élevée après une chirurgie première pour un cancer médullaire, une irradiation cervicale adjuvante diminue le taux de rechute cervicale sans influence démontrée sur la survie. À l'exception des cancers peu différenciés ou anaplasiques nécessitant des traitements combinés urgemment dictés par le syndrome compressif cervical, une reprise chirurgicale en territoire irradié est déconseillée du fait de son importante morbidité postopératoire. La radiothérapie externe est également indiquée pour traiter les métastases cérébrales ou les métastases osseuses symptomatiques en association avec les inhibiteurs de résorption osseuse (Diphosphonates ou Denosumab) [121]. Pour une épargne optimale du tissu sain péri tumoral, l'irradiation stéréotaxique est particulièrement bien adaptée aux foyers cérébraux, aux lésions pulmonaires ou osseuses localisées.

II.10. Les traitements des cancers thyroïdiens réfractaires à l'iode

Contrairement à leur excellent pronostic, une partie des CDT peuvent développer des métastases distantes ou devenir réfractaires à l'I131. La réfraction à l'I131 est rare, avec une incidence estimée 4 à 5 cas par million d'habitants. Cet état impacte significativement les taux de mortalité spécifique [122]. De définition non universellement admise, selon l'ATA, un cancer réfractaire à l'I131 fait référence à l'absence de captation d'I131 totale ou partielle des lésions connues lors de la scintigraphie post-thérapeutique initiale à l'I131 ou à la disparition de la captation des lésions antérieurement avides d'I131, ou à la progression de la maladie concomitante à la captation de l'I131 [92]. L'existence d'une activité maximale cumulée de 600 ou 700mCi est encore débattue [123]. Afin d'estimer la charge tumorale, les patients réfractaires à l'I131 qui possèdent une maladie structurale nécessitent d'être évalués par des examens biologiques (dosage de la TG) car un temps de doublement de la TG en moins d'une année est un indicateur de mauvais pronostic [115]. Les examens morphologiques (TDM, IRM) ont aussi une place prépondérante dans l'évaluation de la charge tumorale. Ces examens fournissent des informations précises sur la croissance tumorale par la définition de la progression tumorale selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST 1.1) [125]. La ¹⁸FDG-TEP-TDM peut fournir des informations pronostiques supplémentaires, car les lésions avides au ¹⁸FDG-TEP ont généralement un comportement plus agressif [63-67].

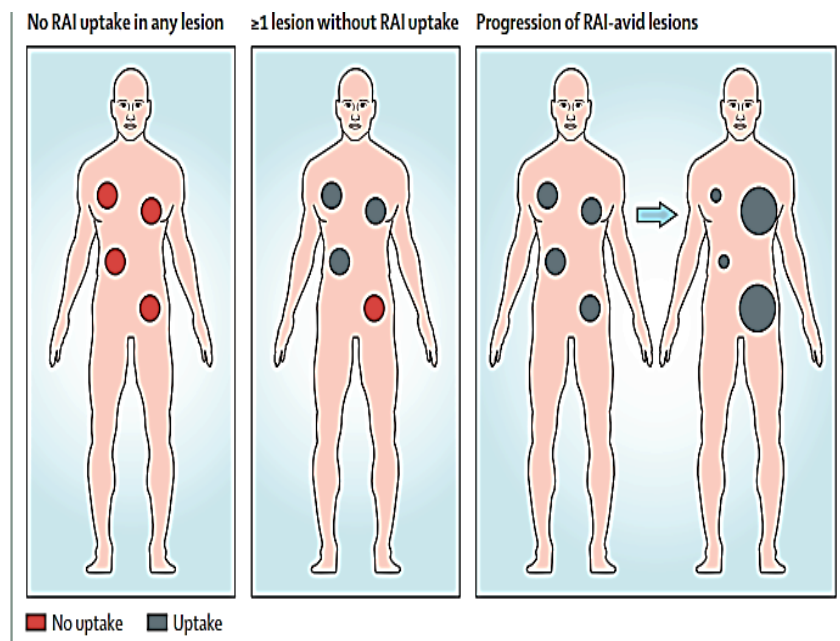


Figure 11 Définition d'une réfraction à l'I131 d'après [126]

De façon générale, les patients oligométastatiques, doivent bénéficier des traitements locaux afin de soulager la maladie réfractaire à l'I131 [14,127-128] (Voir traitements locaux du CT). Lorsque ces traitements ne sont pas réalisables ou sont associés à une maladie métastatique diffuse, une thérapie systémique doit être initiée par la mise en route d'un traitement à base des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) multicibles [14,68,124,127-128] dont les chefs de file sont le Sorafenib, le Lenvatinib. Administrés par voie orale, ils possèdent des effets anti-prolifératifs et anti-angiogéniques. Ils ont obtenu leur AMM à la suite de la publication de deux essais de phase III, randomisés, en double aveugle, multicentriques [129-130].

- **L'essai DECISION** avait concerné le Sorafenib. Ce dernier avait prolongé de manière significative la survie médiane sans progression (10,8 Vs 5,8 mois avec le placebo) et a augmenté le taux de réponse globale (12,2% Sorafenib Vs 0,5% placebo) chez les patients atteints de CDT avancé [129].
- **L'essai SELECT** avait concerné le Lenvatinib. Il avait également montré une prolongation significative de la survie médiane sans progression (18,3 mois Lenvatinib Vs 3,6 mois placebo) et une amélioration marquée du taux de réponse (64,8% Vs 1,5%) [130].

Les deux essais ont rapporté des événements indésirables fréquents. Les plus courants avec le Sorafenib comprenaient le syndrome main-pied, la diarrhée, l'alopécie et les éruptions cutanées, tandis que ceux du Lenvatinib comprenaient l'hypertension artérielle, la diarrhée, l'asthénie et l'anorexie [129-130].

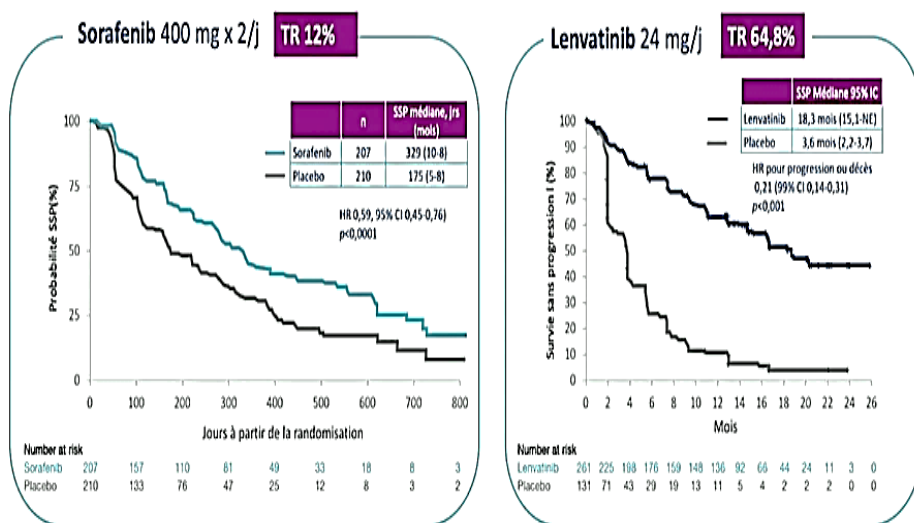


Figure 12 Résultats cliniques des essais DECISION et SELECT [129-130].

II.11. La redifférenciation dans les cancers réfractaires à l'I131

Les cellules des CDT peuvent subir un phénomène de dédifférenciation lié à une diminution ou à une perte d'expression du NIS, et/ou un défaut de régulation du métabolisme de l'iodure affectant directement la captation tumorale de l'I131 [14,131]. Cependant, le traitement de ces tumeurs par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) soulève divers problèmes tels que la résistance primaire et acquise avec un phénomène d'échappement ainsi que des effets indésirables parfois graves nécessitant l'arrêt des thérapies ciblées usuelles.

Le concept de redifférenciation a émergé en vue de restaurer la sensibilité cellulaire à l'I131. Elle est basée sur des mécanismes moléculaires en modulant les voies de signalisation, de la transcription, du transport vers la membrane plasmique et la régulation post-transcriptionnelle du NIS par des thérapies géniques conduisant à la réintroduction de l'I131 et de ses effets dans le panel thérapeutique.

Les différents inhibiteurs de la voie MAP Kinase, à savoir les inhibiteurs de BRAF^{V600E} tels que le Vemurafenib [132] ou Dabrafenib [133] ou Cabozantinib [133] et les inhibiteurs de MEK tel que le Selumetinib [134] ont augmenté l'expression du NIS et/ou de l'absorption de l'I131 dans les tissus tumoraux des CP et anaplasiques [1135]. Dans les cancers anaplasiques BRAF muté, la combinaison des inhibiteurs BRAF (Dabrafénib) et inhibiteurs MEK (Tramétinib) est intéressante et montre des résultats préliminaires très encourageants [135].

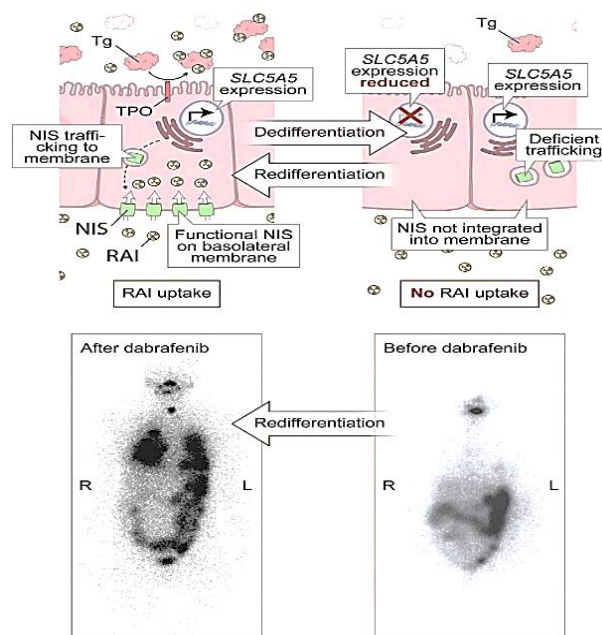


Figure 13 Illustration de la redifférenciation d'après [131]

II.12. Le suivi ultérieur

Les outils du suivi ultérieur varient selon le type histologique, le traitement initial, le risque initial de PRM estimé lors de la RIT. Il comprend principalement les dosages de la TG et les échographies cervicales [10]. Les résultats de la prise en charge de ces patients sont nettement améliorés par la collaboration des professionnels qui s'occupent de cette pathologie réunis en une RCP.

II.12.1. Le dosage de la thyroglobuline

La TG sérique est un marqueur sensible de la présence de cellules thyroïdiennes sans aucune discrimination entre les cellules normales et pathologiques. Les taux indétectables de TG ont une excellente VPN mais des valeurs détectables peuvent être des faux positifs. Afin de minimiser cette variabilité, les niveaux de TG doivent idéalement être mesurés avec la même technique de dosage. L'évaluation concomitante des ATG sériques est obligatoire car ils peuvent interférer avec le dosage de la TG, entraînant des faux négatifs, ou plus rarement, des faux positifs. La TG sérique peut être dosée dans des conditions basales (TGF) ou après stimulation (TGS) soit endogène par sevrage soit exogène après injection de RhTSH [10,14,16,136].

- **Pour une TT avec un traitement ablatif à l'I131**, une TGS < 1 ng/ml et une TGF < 0,2 ng/ml sont hautement prédictifs d'une RE aux traitements. En présence de résultats d'imagerie morphologique ou fonctionnelle négatifs accompagnés de TG détectable, la réponse au traitement est classée RIN ou RBI. Dans ce cas, la VPP augmente avec le taux de la TG ou une augmentation au fil du temps sur une cinétique de la TG [16].
- **Pour une TT sans traitement à l'I131**, près de 60 % des patients ont des TGF ≤ 0,2 ng/ml témoin d'une RE au traitement. En présence d'une TGF détectable, l'étude de la cinétique de la TGF est nécessaire voire obligatoire. Une approche similaire peut être utilisée après une lobectomie avec des taux différents. Une augmentation de la TGF est très suspecte de la persistance et/ou de la récurrence de la maladie. Un raisonnement similaire est appliqué pour des ATG détectables ou en augmentation [94].

II.12.2. L'échographie cervicale

L'échographie cervicale est l'outil le plus efficace pour détecter les reliquats cervicaux ou les récurrences structurales au niveau du lit thyroïdien. Les résultats de l'échographie cervicale peuvent atteindre une efficacité diagnostique de près de 100% en la couplant

aux résultats de la cytoponction à l'aiguille fine et aux dosages sériques de la TG ou dosage de la TG in situ pour les lésions ganglionnaires. Les résultats de l'échographie sont très variables en relation étroite avec la compétence de l'opérateur et donnant une fréquence élevée de résultats non spécifiques.

Sur le plan technique, la visualisation des structures profondes en regard de l'os ou des zones aériennes sont impossibles à interpréter. Les examens tomographiques (TDM et IRM) supplantent largement l'échographie dans ces situations pathologiques. Les résultats échographiques pathologiques sont classés soit indéterminés soit très suspects. Contrairement au CP, les métastases du CV sont généralement hémotogènes et n'impliquent que rarement les ganglions lymphatiques locorégionaux, de sorte que l'échographie cervicale sert principalement à exclure une maladie résiduelle ou récidivante au niveau du lit thyroïdien.

II.12.3. Autres techniques d'exploration

Les techniques d'imagerie sont d'une grande utilité en présence de métastases locorégionales et ou à distance ou suspectées sur la base d'arguments biologiques (TG ou ATG) et ou échographiques ou dans des situations cliniques avec des patients présentant des risques intermédiaires ou élevés de PRM [9,120].

II.12.3.1 L'imagerie fonctionnelle

La scintigraphie toto corporelle diagnostique ou thérapeutique à l'I131 peut être réalisée. En raison de sa faible sensibilité (27% à 55%), elle n'est indiquée que rarement dans le suivi. Sa spécificité est élevée (91% à 100%) en présence de tissu thyroïdien avec des faux positifs possibles. Dans ces cas, la tomographie par émission monophonique ou SPECT ou la tomodensitométrie (TDM) offrent une meilleure résolution anatomique.

II.12.3.2 L'imagerie morphologique

Le choix de la modalité d'imagerie morphologique dépend de la situation clinique et de la région anatomique à explorer. En effet, la TDM avec injection de produits de contraste est la meilleure technique d'imagerie pour les régions cervicales et médiastinales. Pour le poumon, l'injection n'est pas utile. L'utilisation de ces produits de contraste doit faire différer les traitements à l'I131 d'au moins 6 semaines. L'IRM est appropriée pour explorer la région cervicale, cérébrale, hépatique et osseuse.

II.12.3.3 L'imagerie hybride

À une autre échelle, la ^{18}F FDG-TEP seule ou combinée à une TDM est utile pour évaluer l'étendue de la maladie et définir le pronostic [120]. Sa sensibilité est d'environ 94%, et sa spécificité est comprise entre 80% et 84%. La ^{18}F FDG-TEP est plus sensible que la scintigraphie totocorporelle post-thérapeutique à l'I131 pour la détection de la persistance de la maladie avec des imageries morphologiques négatives et des TG>10ng/ml et ou avec des types histologiques agressifs. La captation du ^{18}F FDG est associée à un pronostic défavorable et à une réfraction à l'I131 mais ne constitue pas un paramètre de l'évaluation de la croissance tumorale. La ^{18}F FDG-TEP est la technique d'imagerie isotopique de première intention en cas de suspicion d'une maladie réfractaire à l'I131.

II.12.3.4 L'exploration endoscopique

La suspicion d'un envahissement du tractus aérodigestif de la maladie doit toujours faire réaliser une exploration endoscopique.

III. PATIENTS ET MÉTHODES

III.1. Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique, à inclusion progressive ayant concerné 545 patients adultes, des deux sexes, avec un diagnostic de CDT. Tous les patients ont subi une TT, puis classés selon les classifications anatomopathologiques de l'OMS 4^{ème} édition, TNM 8^{ème} édition et pronostiques de l'AJCC 8^{ème} édition, MACIS, AGES, AMES, ATA. L'ensemble de la série a subi un traitement à base d'I131, puis a été évaluée en RIT après le 6^{ème} et le 12^{ème} mois. Sur cette base, la prise en charge ultérieure est perpétuellement modifiée en fonction du risque individuel et de l'évolution ultérieure de la maladie.

III.2. Les objectifs de l'étude

III.2.1. L'objectif principal

Étudier les fréquences des différents stades de la DRS à 6 et à 12 mois dans les suites de la prise en charge initiale chirurgicale suivie d'un traitement isotopique afin de valider la DRS chez une population de patients algériens.

III.2.2. Les objectifs secondaires

Étudier l'efficacité de l'I131 en fonction de la qualité du geste chirurgical, des caractéristiques cliniques et histopathologiques de la tumeur et du délai entre la chirurgie et la cure d'I131.

III.3. Aspects éthiques

Cette étude a été menée conformément aux normes éthiques prescrites par la Déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont reçu et signé librement une demande de consentement éclairé afin de pouvoir participer à cette de recherche (Annexe Q).

III.4. Lieu de l'étude

Service de médecine nucléaire du CHU Dr BENBADIS de Constantine.

III.5. Période de l'étude

1^{er} janvier 2018 au 1^{er} janvier 2024.

III.6. Population de l'étude

Au cours de notre étude, nous avons recruté progressivement 581 patients traités chirurgicalement par TT ou TQT plus ou moins un évidement ganglionnaire dont le diagnostic anatomopathologique est celui d'un CDT classé selon la classification histologique de l'OMS 4^{ème} édition et une classification TNM 8^{ème} édition. Puis le risque de décès a été estimé par les scores pronostiques suivants MACIS, AGES, AMES, AJCC 8^{ème} édition ainsi que celle de la stadification du risque de PRM de l'ATA.

Au moment de l'analyse finale, nous avons retenu 545 patients sur 581. Étaient exclus pour des critères de non inclusion, 28 sur 581 pour la présence d'ATG, 4 sur 581 pour un âge inférieur à 18 ans et 4 patients sur 581 pour des délais de suivi inférieurs à 30 mois (perdus de vue) exception faite de ceux ayant eu une récurrence ou décès avant ce délai.

III.6.1. Critères d'inclusion

- Un âge \geq à 18 ans au moment du diagnostic.
- Une totalisation chirurgicale avec examen anatomopathologique d'un CDT (compte rendu opératoire et une classification TNM 8^{ème} édition).
- Un recul post-I131 minimal de 30 mois.
- Un dossier médical complet au moment de l'inclusion.
- Absence d'ATG au moment du traitement isotopique.
- Une stadification initiale du risque à 6 et 12 mois post-I131.
- Avoir la totalité des éléments pour pouvoir estimer les scores pronostiques de l'AGES, l'AMES, MACIS, l'AJCC 8^{ème} édition, l'ATA, DRS puis de façon continue jusqu'à la fin de l'étude.

III.6.2. Critères de non inclusion

- Âge de moins de 18 ans.
- Les patients non totalisés chirurgicalement ou inopérables.
- Les cancers localement avancés inopérables.
- Les patientes enceintes.
- Dossier non informatif sur l'ensemble des données nécessaires à l'évaluation.

- La présence d'ATG.
- Refus de participation du patient.

III.7. Déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective longitudinale monocentrique. Nous avons retenu 545/581 dossiers exploitables de patients adultes respectant l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion.

Tous les patients avaient subi une TT ou TQT avec ou sans évidement ganglionnaire orienté vers les compartiments dans le cas d'adénopathie cervicale métastatique suspectée cliniquement ou prouvée par une histologie et/ou TG in situ. L'examen anatomopathologique est en faveur d'un CDT classé selon la classification histologique de l'OMS 4^{ème} édition et TNM 8^{ème} édition. En fonction des résultats de l'examen anatomopathologique, suivant les résultats des examens paracliniques postopératoires en particulier l'échographie cervicale, des classifications pronostiques estimant soit la mortalité spécifique telles que MACIS, AGES, AMES, AJCC 8^{ème} édition soit la classification du risque de PRM selon de ATA ont été estimées.

Tous les patients inclus dans l'étude avaient reçu un traitement freinateur de la TSH et avaient subi au moins une échographie cervicale et un bilan de contrôle suivant le traitement chirurgical car la plupart avaient un suivi plus ou moins long pour cause d'inadéquation entre le flux annuel de patients et le nombre restreint de chambres radio protégées disponibles. La préparation s'est faite par la stimulation de la TSH qui devait être obligatoirement contrôlée avant la prise d'I131. Elle s'est faite selon les deux modes classiques, endogène par sevrage des hormones thyroïdiennes pendant une durée de 4 à 6 semaines ou exogène par l'administration de RhTSH 0,9 mg par jour sur 2 jours avec administration d'I131 le 3^{ème} jour parfois dans les suites d'une stimulation endogène qui s'était avérée insuffisante pour faire augmenter la TSH au-delà de 30mUI/l. Les paramètres biologiques usuels initiaux (TSH, TG et ATG) ont été mesurés dans l'unité radioimmunologie du service de médecine nucléaire du CHU Dr BENBADIS de Constantine. L'hospitalisation en chambre radio protégée s'étalait sur une durée variable entre 3 et 5 jours pour la prise d'I131.

La prise en compte des contre-indications et les précautions d'usage étaient respectées. Afin de prévoir l'intensité des mesures de radioprotection individuelles à domicile en fonction du débit de dose d'exposition, une mesure de ce dernier était pratiquée à la prise d'I131 puis à

la sortie tout en insistant, une fois encore, sur les mesures individuelles de radioprotection (Annexe R).

Pour cause de panne de la gamma caméra, une partie des examens scintigraphiques post-thérapeutiques à l'I131 s'est déroulée en ambulatoire. Pour cela, une attention particulière a été donnée à la lecture approfondie de cet examen.

La totalité de la population de l'étude, a débuté l'évaluation à partir du 3^{ème} mois post-I131 puis continuellement pour une durée très variable en fonction de l'ancienneté de la date d'inclusion. Toutes les données cliniques obtenues (TT et ablation par l'I131) ont été utilisées pour évaluer la RIT (ER, RIN, RBI et RIS) au 6^{ème} mois et puis détermination de TGS au 12^{ème} mois post-I131 puis ultérieurement, de façon adaptée au risque évolutif propre à chaque patient. À chaque étape sur la base de la RIT, une évaluation clinique et paraclinique était pratiquée. Cette démarche permet de suivre l'évolution de la maladie sur des critères dont les définitions sont connues, validées et d'adapter les thérapeutiques supplémentaires à chaque situation clinique (à type de chirurgie, d'I131, des Diphosphonates ou Denosumab, ou dans le cas échéant, une radiothérapie externe ou une thérapie ciblée). Un suivi minimal de 30 mois était respecté sauf si l'un des critères d'évaluation clinique (récidive ou décès) n'a pas été atteint avant ce délai.

III.8. Les études de laboratoire

À l'admission, tous les prélèvements biologiques nécessaires à la prise en charge sont systématiquement dosés au service par une technique IRMA pour le TG et la TSH et RIA pour les ATG.

Ultérieurement, vu l'éloignement, les patients ont été encouragés à garder le même laboratoire qui utilise la même technique de dosage afin d'éviter les variations entre les trousse. Dans tous les cas, à la moindre suspicion, une comparaison avec les résultats refaits soit à notre niveau soit dans un autre laboratoire.

III.9. Recueil des données

Le recueil des données s'est fait sur un questionnaire électronique sur logiciel IBM SPSS© version 28 établi sur la base du modèle (Annexe S). Ce recueil a concerné les données :

- d'identification et socio démographiques.
- des antécédents familiaux de CT.
- des antécédents personnels en particulier les antécédents de pathologie thyroïdienne antérieure traitée ou opérée et les comorbidités.
- de diagnostics pré et postopératoires (bilan local et d'extension) contenant la totalité des classifications mises en jeu à savoir OMS 4^{ème} édition, TNM 8^{ème} édition, MACIS, AGES, AMES, AJCC 8^{ème} édition et ATA.
- de diagnostics préthérapeutiques tel que le type de stimulation et les résultats obtenus, le bilan radiologique préthérapeutique, l'activité administrée et les résultats de la scintigraphie toto corporelle à l'I131.
- de diagnostics post-thérapeutiques à savoir la RIT (RE, RIN, RBI et RSI) à 6 et à 12 mois post-I131.
- de diagnostics évolutifs cliniques et paracliniques ainsi que le recours à des traitements additifs complémentaires à type d'I131, chirurgie additionnelle, de radiothérapie, diphosphonates ou Denosumab et leurs résultats.

Au terme du suivi une classification clinique codée en :

- décès lié à la maladie.
- PRM structurelle.
- PRM biologique.
- maladie indéterminée.
- absence de signes de maladie persistante ou récidivante.

En plus de ces informations, nous avons récolté les informations supplémentaires : le nombre total de chirurgies additives et leurs natures, le nombre total d'hospitalisations et activités totales cumulées d'I131, les traitements additifs et leurs natures.

III.10. Définition des variables étudiées

- La mortalité spécifique ou liée à la maladie était un des critères d'évaluation. Dans le cas où la cause du décès est inconnue ou imprécise le critère d'évaluation final a été déterminé sur la base des données disponibles lors de la dernière évaluation connue avant leur décès.
- La persistance de la maladie structurelle lors du suivi final est reconnue comme ayant une preuve structurelle soit une cytologie et/ou une histologie positive, soit des ganglions

lymphatiques ou nodules en regard du lit thyroïdien hautement suspects à l'échographie cervicale (hypervascularisation, zones kystiques, contenu hétérogène, forme arrondie, ou élargissement) lors du suivi, soit des résultats hautement suspects de maladie métastatique sur les scintigraphies post-I131, sur les examens au ¹⁸FDG-TEP-TDM (si disponible) et sur les examens TDM ou IRM.

- La persistance de la maladie biochimique lors du suivi final, est reconnue comme ayant des valeurs de TGF >1 ng/ml, ou des valeurs de TGS >10ng/ml sans preuves de maladie structurelle.
- La réponse indéterminée lors du suivi final est reconnue comme ayant des signes non spécifiques ne pouvant les classer avec certitude dans l'absence de lésions évolutives ni dans l'échec thérapeutique biochimique ou structurel.
- L'absence de signes de maladie évolutive lors du suivi final est reconnue comme n'ayant aucune preuve de maladie structurelle, biochimique (TGF < 0,2 ng/ml ou TGS<1ng/ml, ATG négatifs) et fonctionnelle.
- La récurrence de la maladie est reconnue comme la réapparition de la maladie après une période de rémission par la détection d'une nouvelle preuve de la maladie soit structurelle, soit biochimique (TGF >1 ng/ml et ou TGS >10 ng/ml) soit fonctionnelle.
- La survie sans maladie est le temps écoulé entre un traitement et la réapparition ou la détection de nouvelles lésions évoquant une maladie.

III.11. Les critères de jugement

- La persistance et/ou la récurrence de la maladie.
- L'apparition de métastases à distance.
- La mortalité spécifique.

III.12. Les techniques statistiques

La base de données a été saisie, codée puis analysée à l'aide du logiciel statistique IBM-SPSS© version 28.

Une description globale de la population a été faite en utilisant les outils d'analyse descriptive :

- pour les variables continues, par la fréquence et moyenne avec écart-type, médiane, maximum et minimum et à l'aide des présentations tabulaires et graphiques.
- pour les variables catégorielles ont été comparées avec le test de chi2 (χ^2) de Pearson avec une correction par le test exact de Fisher pour les effectifs de moins de 5.

Tous les résultats seront présentés avec l'intervalle de confiance à 95% et en acceptant un risque $\alpha = 5\%$. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Afin d'estimer la capacité de chaque système de stadification des risques à prédire une PRM, nous avons :

- **calculé la proportion de variation expliquée (PVE)** par chi2 (χ^2) dans le temps de survie, en rapport avec le maximum de vraisemblance (G2) à l'hypothèse nulle (h_0) du modèle de risques proportionnels de Cox [137-139] selon la formule

PVE = 1 – exp (-G2 / n) avec G2= Maximum de vraisemblance et n=nombre d'événements.

- **construit les courbes ROC** (Receiver Operating Characteristic) avec comparaison des aires sous les courbes ROC (AUC) en utilisant le test de Log-Rank pour les courbes ROC dépendantes.
- **déterminé les valeurs prédictives positives (VPP) et valeurs prédictives négatives (VPN)** de chacun des systèmes de stadifications.

Afin d'évaluer l'effet des différents facteurs de risque sur l'état clinique à la fin de l'étude, nous avons construit les courbes de survie de Kaplan-Meier avec la comparaison par le test du Log-Rank. Les patients n'ayant pas fait l'objet d'une PRM à la fin de l'étude ont été censurés.

Nous avons extrait de la courbe la survie sans maladie à 60 mois pour tous les paramètres étudiés comme facteurs de risque de PRM.

III.13. Les moyens personnels

III.13.1. Personnel du service de médecine nucléaire

Le personnel responsable de la prise en charge isotopique comporte :

- un personnel médical constitué 2 maîtres-assistants et 2 médecins de santé publique.
- un personnel paramédical composé de 6 radiologues de santé publique (explorations isotopiques in-vivo et la prise d'I131), 3 laborantines de santé publique pour le laboratoire RIA, 6 paramédicaux de santé publique en soins généraux.
- des physiciens médicaux en nombre de 4 pour les études physiques et de radioprotection.

III.13.2. Personnel de la RCP glande thyroïde et parathyroïde

Elle se réunit régulièrement chaque 15 jours au service ORL du CHU Dr BENBADIS de Constantine et est constituée de l'ensemble du personnel :

- Chirurgical du service ORL à leur tête le Pr BENCHAOUI Mounira.
- Médical du service anatomie-pathologique particulièrement le Dr NASRI Farès et le Pr BEDDAR Leila.
- Médical du service d'endocrinologie à leur tête le Pr NOURI Nassim.
- Médical du service d'oncologie médicale à leur tête le Pr FILALI Taha.
- Médical du service d'imagerie médicale à leur tête Pr SAKER Reda.
- Moi-même Dr MANSOURI Farouk représentant permanent du service de médecine nucléaire.

III.14. Les moyens matériels

III.14.1. L'unité hospitalisation

Comporte trois chambres individuelles radio protégées munies de sanitaires reliées à des cuves de décantation, permettant l'hospitalisation six patients par semaine pour une durée minimale de trois jours avec la mesure des débits de dose d'exposition à l'aide d'un radiamètre de marque FLUKE.

III.14.2. L'unité des explorations IN VITRO

Permet la réalisation des dosages radioimmunologiques à l'aide d'un compteur gamma de marque BERTHOLD muni de 12 puits permettant le comptage en simultané de 12

échantillons. Tous les patients bénéficient systématiquement des dosages de la TG, de la TSH et des ATG avant leur hospitalisation en chambre radio protégée.

III.14.3. L'unité des explorations IN VIVO

Est munie de deux gamma-cameras SPECT de marque PHILIPS double têtes de détection dont une munie de tomодensitométrie (TDM) faible dose pour les repérages anatomiques. Elles servent à la réalisation notamment des scintigraphies post-I131 dès la sortie des chambres radio protégées. Cette unité est associée un laboratoire chaud muni d'une hotte blindée munie d'une aspiration, d'un activimètre de marque MEDISYTEM utilisé pour la calibration des gélules d'I131 et d'un contaminomètre de marque BERTHOLD.

III.14.4. Les outils informatiques

- Logiciel d'analyse statistique IBM SPSS© version 28
- Logiciel Mendeley pour l'organisation de la bibliographie.
(https://www.mendeley.com/?interaction_required=true).
- Logiciel Microsoft Office pour la rédaction du manuscrit.

III.15. Les collaborations scientifiques

Ont collaboré pour la réalisation de ce travail, chacun dans son domaine, par leurs interventions répétées dans la prise en charge des patients (chirurgie primaire ou secondaire, examens ou réexamens anatomopathologiques, des séances de radiothérapie, ou pour de la thérapie ciblée), dans la partie scientifique, analyses statistiques et rédactionnelle.

Pr. BOUYOUCEF Salah-Eddine : (Directeur de thèse) Professeur, médecin chef de service médecine nucléaire CHU Bab El Oued ALGER.

Pr FILALI Taha : Professeur médecin chef de service Oncologie médicale CHU Dr BENBADIS de Constantine.

Pr BEDDAR Leila : Professeur médecin chef de service Anatomie pathologique CHU Dr BENBADIS de Constantine.

Pr BENCHAOUI Mounira : Professeur médecin chef de service otorhinolaryngologie CHU Dr BENBADIS de Constantine et l'ensemble de son équipe.

Pr NOURI Nassim : Professeur médecin chef de service endocrinologie CHU Dr BENBADIS de Constantine.

Pr FERDI Nadia : Professeur médecin chef de service de radiothérapie CHU Dr BENBADIS de Constantine.

Pr. LEMDAOUI Mohamed Chérif : Professeur en épidémiologie et médecine préventive, CHU Dr BENBADIS de Constantine.

Pr. LAKEHAL Abdelhak : Maître de conférences A en épidémiologie et médecine préventive, EHU Didouche Mourad Constantine.

Dr. KOUACHI Mohamed Zinedine : Médecin en épidémiologie et médecine préventive, CHU Dr BENBADIS de Constantine/

Pr ZEROUK Dalal : Maître de conférences A en oncologie médicale (Service du Pr FILALI).

Dr. KAMEL Oussama : Maître de conférences B en informatique, faculté de médecine de Constantine.

Dr HABTOUNE Radia : Médecin spécialiste en endocrinologie.

Mr BENAHMED Badreddine : Service médecine nucléaire CHU Constantine.

IV. RÉSULTATS

IV.1. Caractéristiques générales

Durant la période de l'étude, 581 patients étaient traités au sein du service. Étaient exclus pour des raisons de non inclusion, 28 patients avec des ATG positifs, 4 patients âgés de moins de 18 ans et 4 patients perdus de vue avec un suivi inférieur à 30 mois, ce qui nous donne 545 dossiers exploitables respectant l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion.

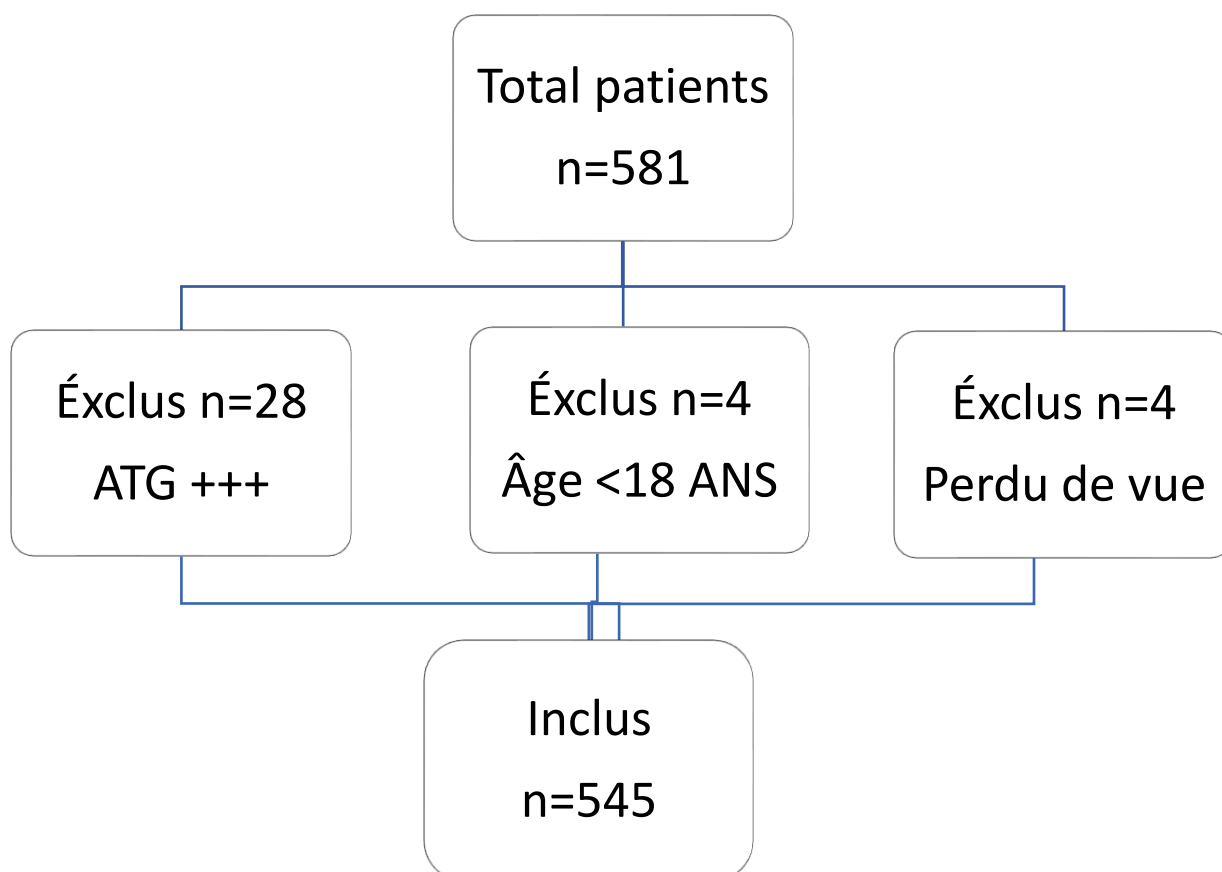


Figure 13 Représentation générale de la population de l'étude

IV.2. Description de la population de l'étude

IV.2.1. Répartition selon le sexe

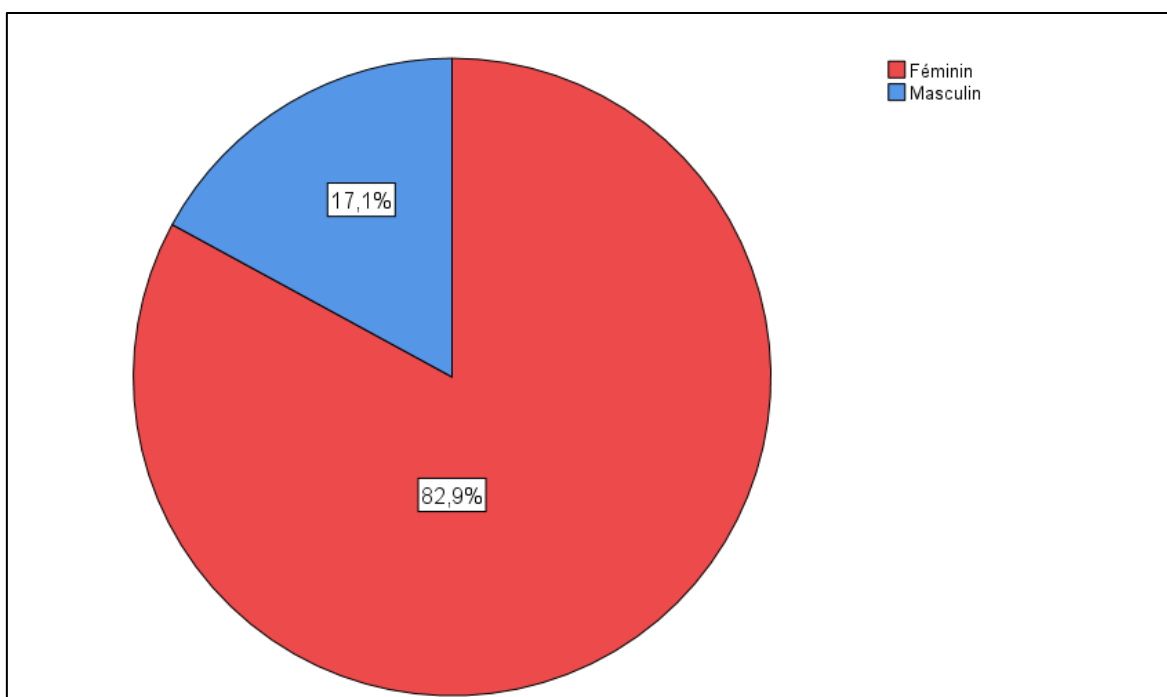


Figure 14 Répartition selon le sexe

IV.2.2. Caractéristiques générales de l'âge du diagnostic

Tableau 1 Caractéristiques générales de l'âge du diagnostic

Âge du diagnostic (Ans)	
Moyenne \pm écart-type	44 \pm 14
Médiane	43
Minimum	18
Maximum	80

IV.2.3. Répartition par tranches d'âge du diagnostic

Tableau 2 Répartition par tranches d'âge du diagnostic

Tranches d'âge du diagnostic (ans)	Effectif	%	Âge (ans)	%
15-19	8	1,5	< 55	73,2
20-24	23	4,2		
25-29	51	9,4		
30-34	74	13,6		
35-39	66	12,1		
40-44	70	12,8		
45-49	57	10,5		
50-54	50	9,2		
55-59	62	11,4	≥ 55	26,8
60-64	45	8,3		
65-69	14	2,6		
70-74	18	3,3		
74-79	6	1,1		
80-84	1	0,2		
Total	545	100		100

IV.2.4. Répartition par tranche d'âge du diagnostic et sexe

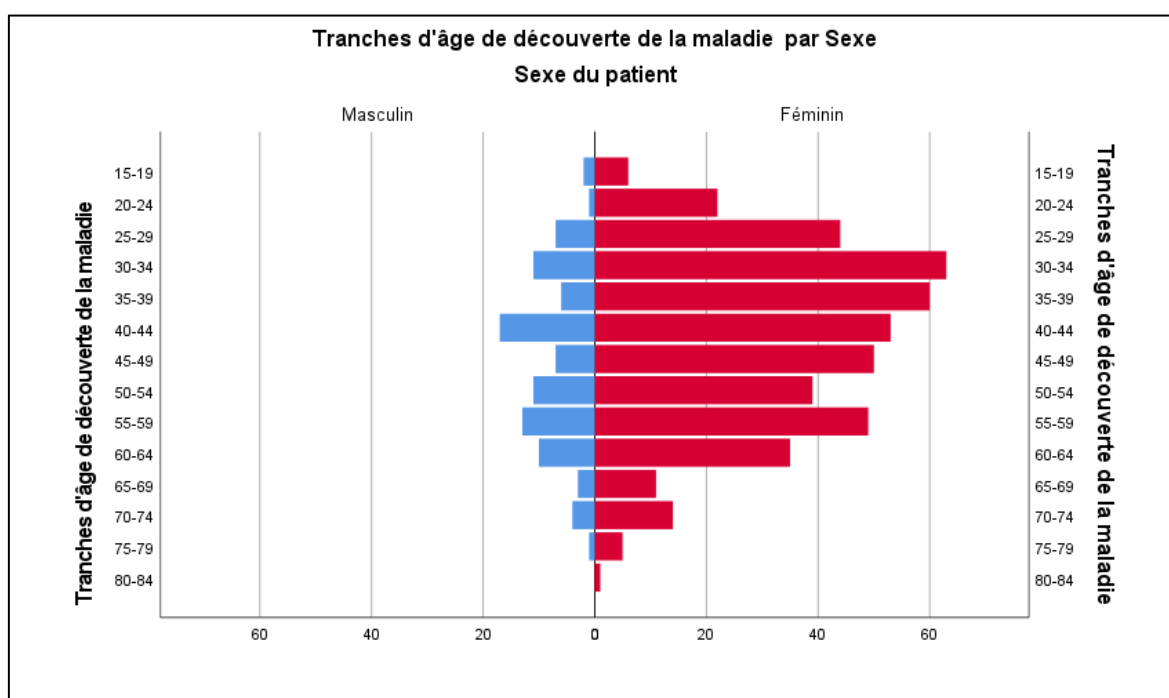


Figure 15 Répartition classe d'âge de découverte de la maladie et le sexe

IV.2.5. Répartition selon la situation familiale

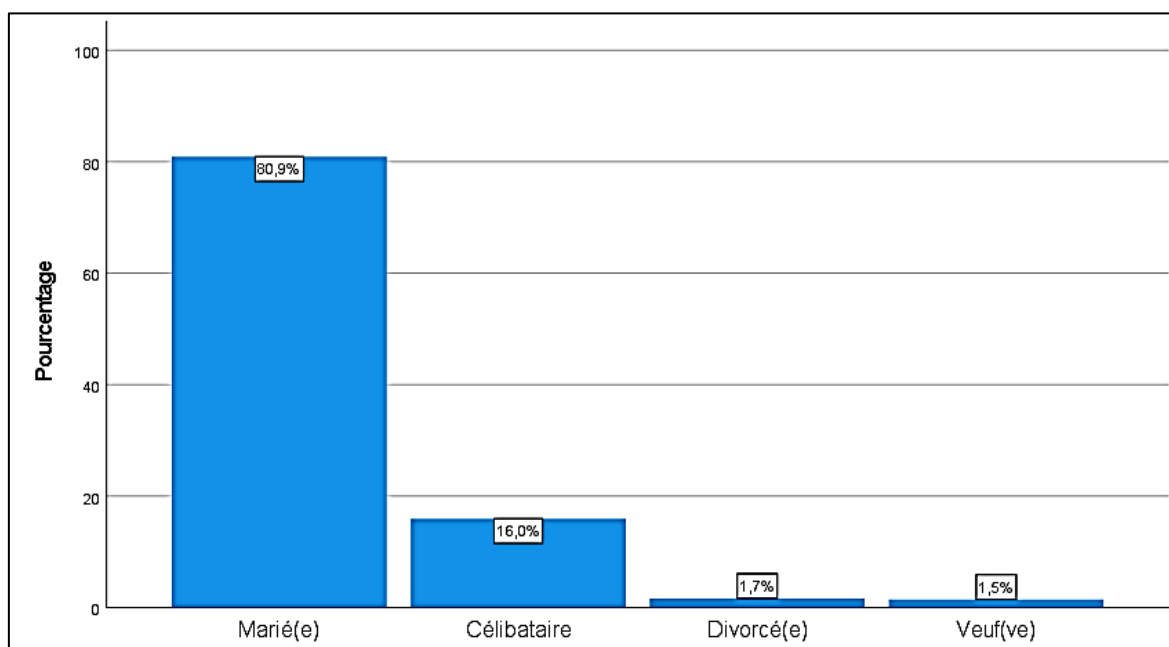


Figure 16 Répartition selon la situation familiale

IV.2.6. Répartition selon le nombre de grossesses

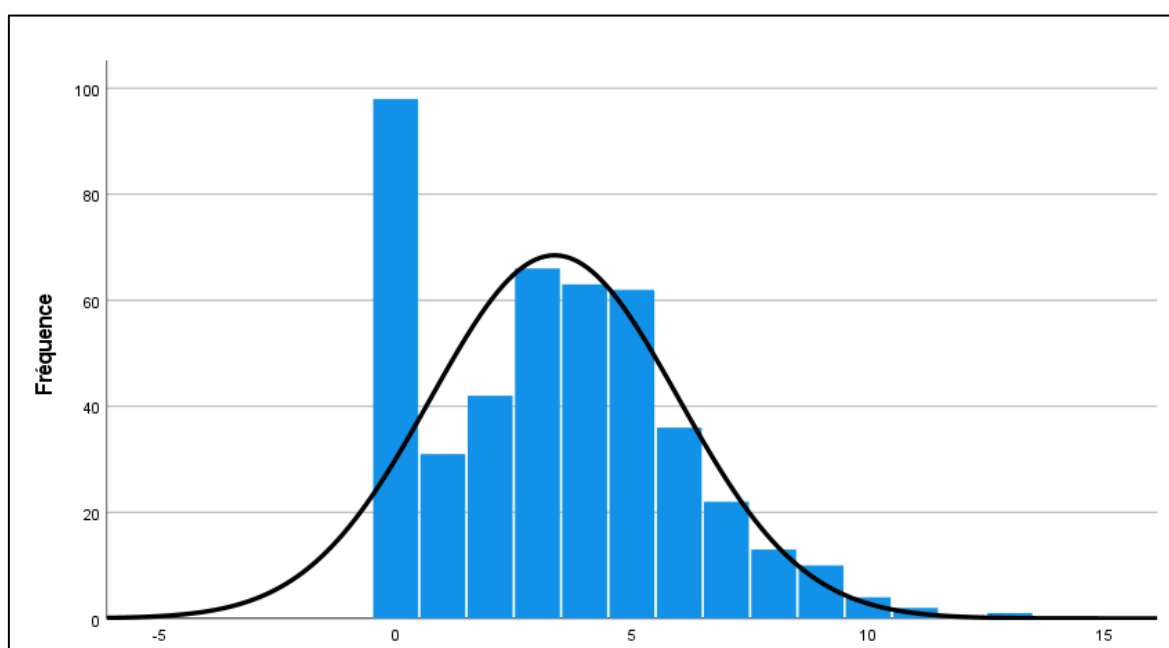


Figure 17 Répartition selon le nombre de grossesses

IV.2.7. Répartition selon la situation socioprofessionnelle

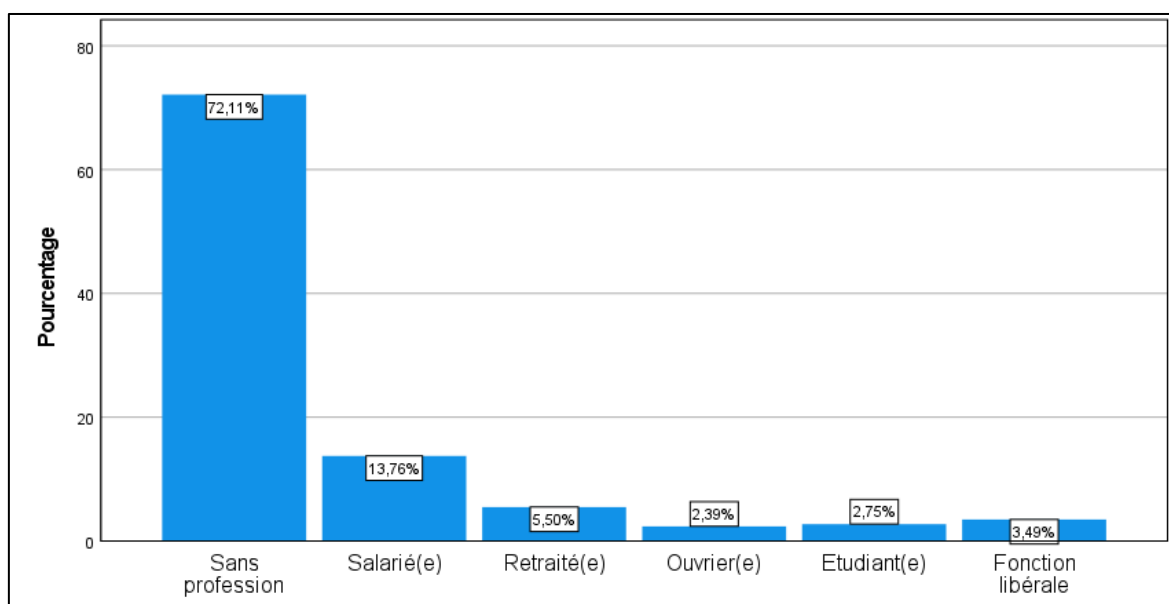


Figure 18 Répartition selon la situation socioprofessionnelle

IV.2.8. Répartition selon la wilaya d'origine

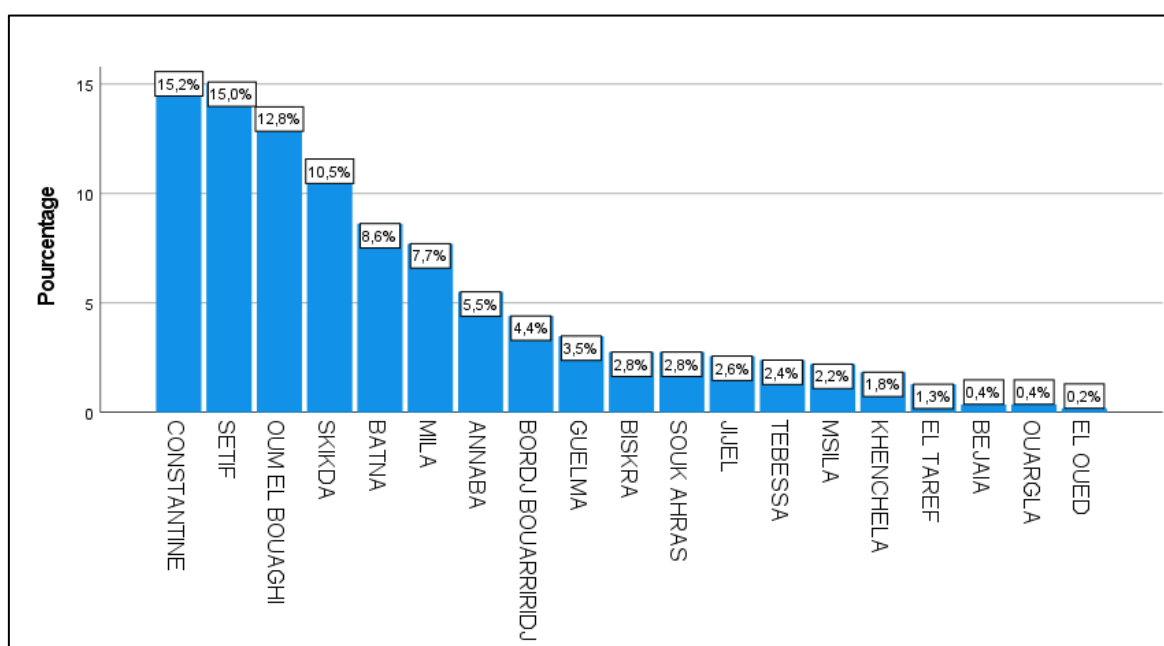


Figure 19 Répartition selon la wilaya d'origine

IV.2.9. Répartition selon le lieu d'habitation

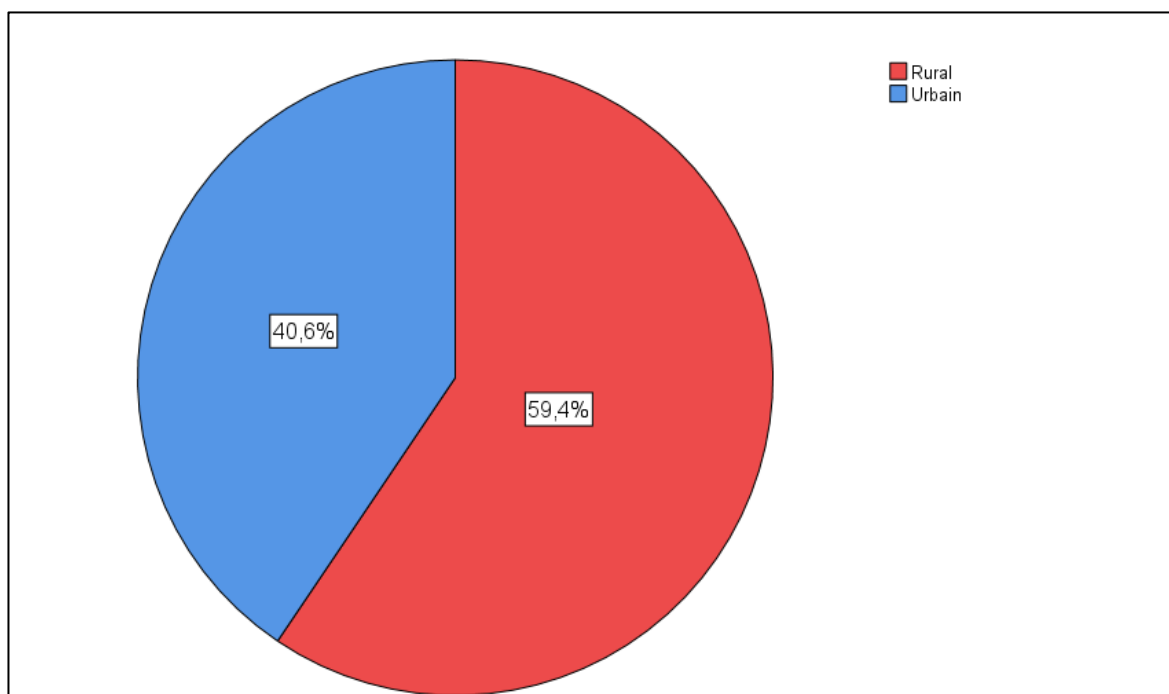


Figure 20 Répartition selon le lieu d'habitation

IV.2.10. Les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

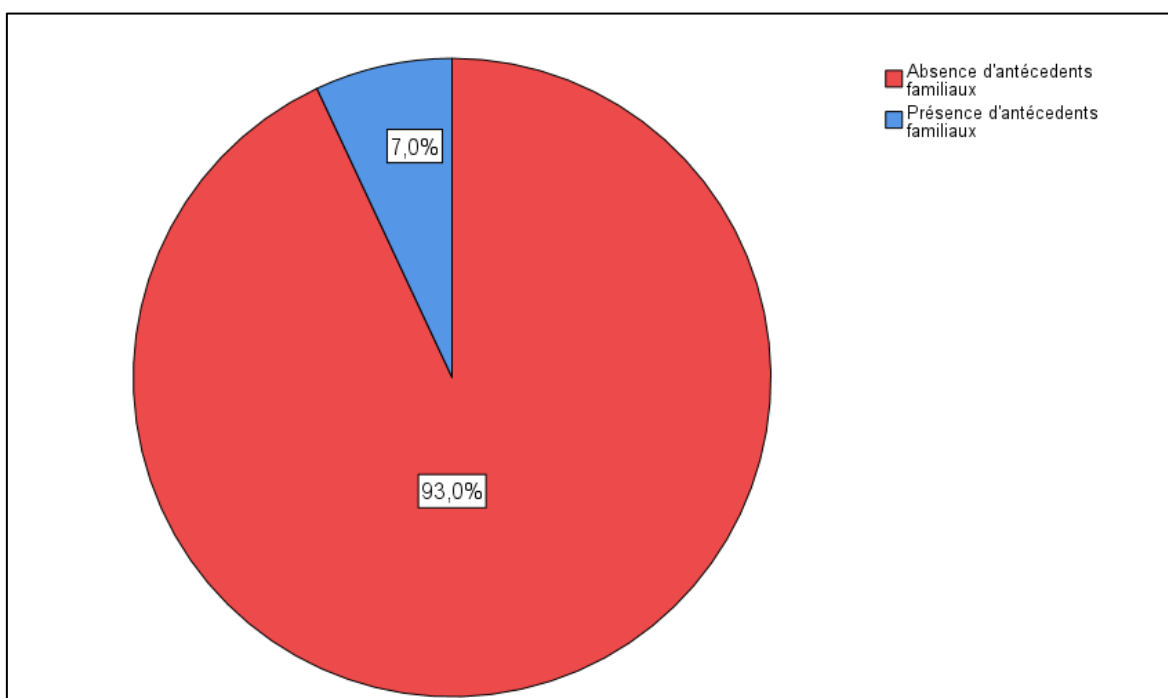


Figure 21 Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

IV.2.11. Degré de parenté des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

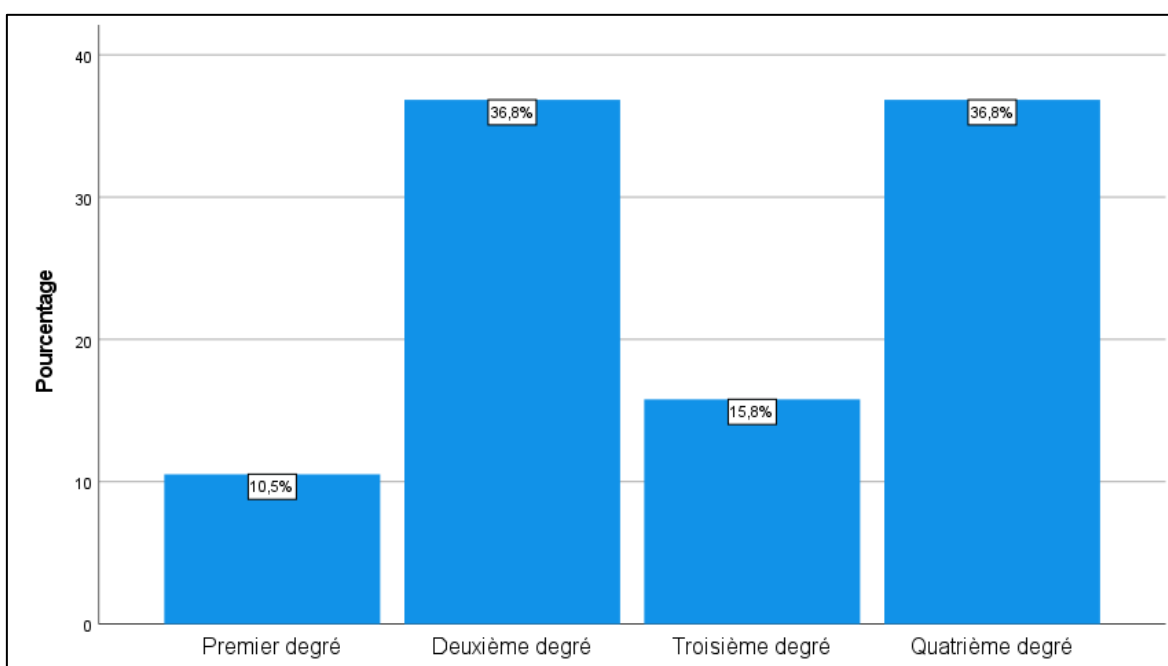


Figure 22 Degré de parenté d'antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

IV.2.12. Antécédents personnels d'irradiation cervicale

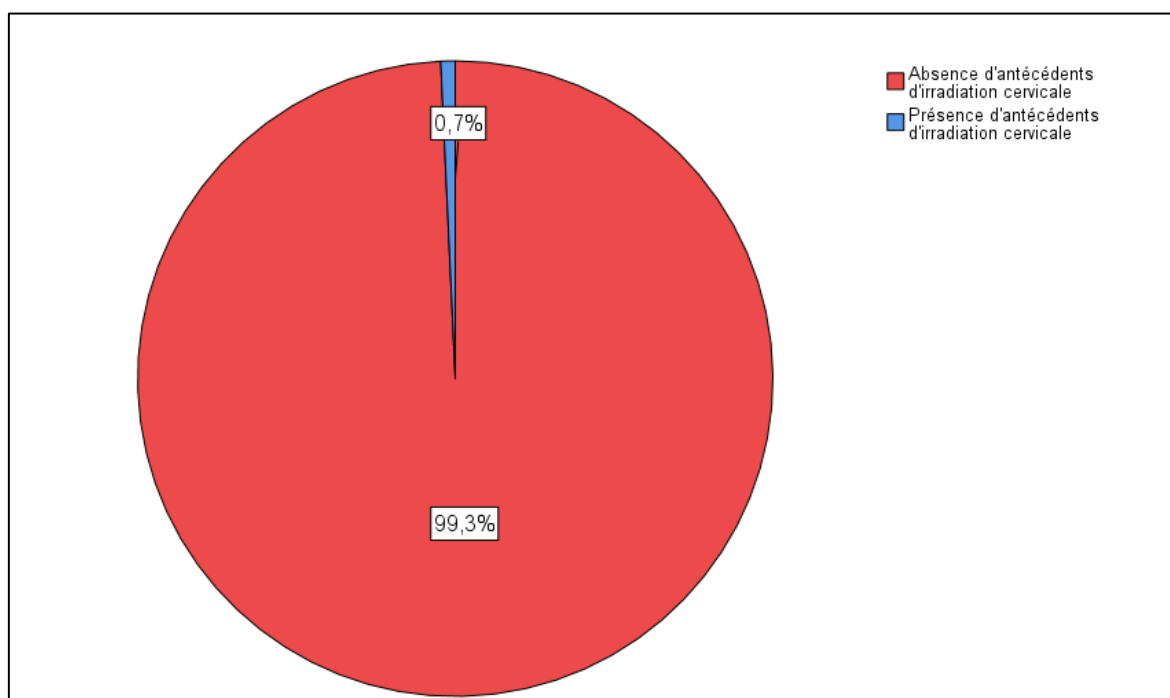


Figure 23 Antécédents personnels d'irradiation cervicale

IV.2.13. Antécédents personnels de thyroïdectomie

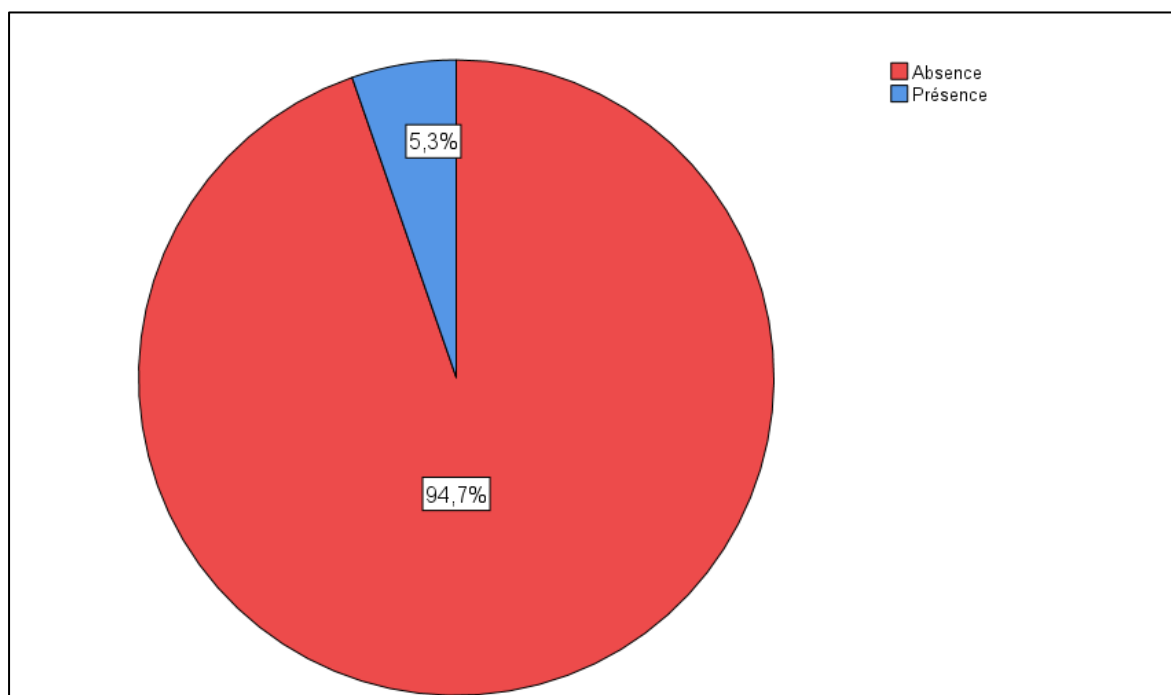


Figure 24 Antécédents personnels de thyroïdectomie

IV.2.14. Les circonstances de découverte

Tableau 3 Répartition selon les circonstances de découverte

Circonstances cliniques de découverte	Effectif	%
Masse cervicale unique ou multiple	488	89,6
Découverte fortuite	34	6,2
Métastase et ses complications	23	4,3
Total	545	100

IV.2.15. Résultats de la cytoponction selon la classification Bethesda

Tableau 4 Résultats de la cytoponction selon la classification Bethesda

Classification Bethesda	Effectif	%
Stade I de Bethesda	4	0,7
Stade II de Bethesda	14	2,6
Stade III de Bethesda	59	10,8
Stade IV de Bethesda	204	37,4
Stade V de Bethesda	119	21,8
Stade VI de Bethesda	3	0,6
Cytoponction non pratiquée	142	26,1
Total	545	100

IV.2.16. Lieu de la chirurgie thyroïdienne

Tableau 5 Lieu de la chirurgie thyroïdienne

Lieu de la chirurgie thyroïdienne	Effectif	%
CHU	139	25,5
EPH	93	17,1
PRIVE	313	57,4
Total	545	100

IV.2.17. Type de chirurgie thyroïdienne

Tableau 6 Type de chirurgie thyroïdienne

Type de chirurgie thyroïdienne	Effectif	%	%	Qualité de la chirurgie
TT en 1 seul temps	410	75,2	86,2	TT
TT en 2 temps	60	11		
TQT en 1 seul temps	61	11,2	13,8	TQT
TQT en 2 temps	14	2,6		
Total	545	100	100	

Type de chirurgie ganglionnaire

Tableau 7 Type de chirurgie ganglionnaire

Type de chirurgie ganglionnaire	Effectif	%
Pas de curage ganglionnaire	425	78
Évidement ganglionnaire central	49	9
Évidement ganglionnaire latéral	16	2,9
Évidement ganglionnaire central et latéral homolatéral	33	6,1
Évidement ganglionnaire latéral bilatéral	4	0,7
Évidement ganglionnaire central et latéral bilatéral	18	3,3
Total	545	100

IV.2.19. Atteinte récurrentielle postopératoire

Tableau 8 Répartition selon les atteintes récurrentielles postopératoire

Les atteintes récurrentielles postopératoire	Effectif	%
Pas de complications	466	85,5
Paralysie récurrentielle transitoire	55	10,1
Paralysie récurrentielle définitive	24	4,4
Total	545	100

IV.2.20. Atteinte parathyroïdienne postopératoire

Tableau 9 Atteinte parathyroïdienne postopératoire

Atteinte parathyroïdienne postopératoire	Effectif	%
Pas de complications	439	80,6
Hypoparathyroïdie transitoire	43	7,9
Hypoparathyroïdie définitive	63	11,6
Total	545	100

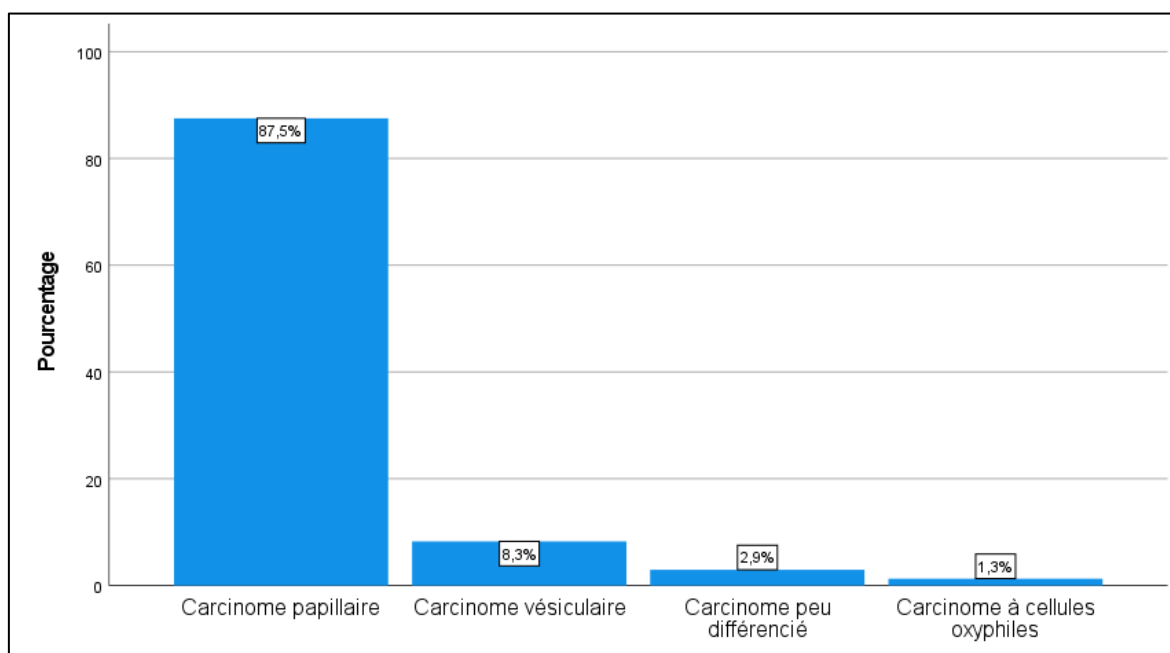
IV.2.21. Répartition selon le type histologique principal

Figure 25 Type histologique principal

IV.2.22. Répartition selon les variantes histologiques

Tableau 10 Répartition selon les variants histologiques

Type histologique principal	Variante histologique	Effectif	%
Carcinome papillaire	CP variante vésiculaire	240	44
	Micro-CP	95	17,4
	CP variante classique	71	13
	CP variante encapsulé	23	4,2
	CP variante oncocytaire	15	2,8
	CP solide/trabéculaire	13	2,4
	CP variante à cellules hautes	5	0,9
	CP variante à cellules cylindriques	4	0,7
	CP à cellules claires	4	0,7
	CP variante sclérosant diffus	3	0,6
	CP variante Warthin-like	3	0,6
	CP variante à cellules fusiformes	1	0,2
Carcinome vésiculaire	CV à invasion minime	23	4,2
	CV à invasion massive	13	2,4
	CV encapsulé avec angioinvasion	9	1,7
Carcinome à cellules oxyphiles	Carcinome à cellules oxyphiles	7	1,3
Carcinome peu différencié	C peu D variante trabéculaire/solide	9	1,7
	C peu D variante insulaire	7	1,3
Total		545	100

IV.2.23. Présence d'embolies vasculaires

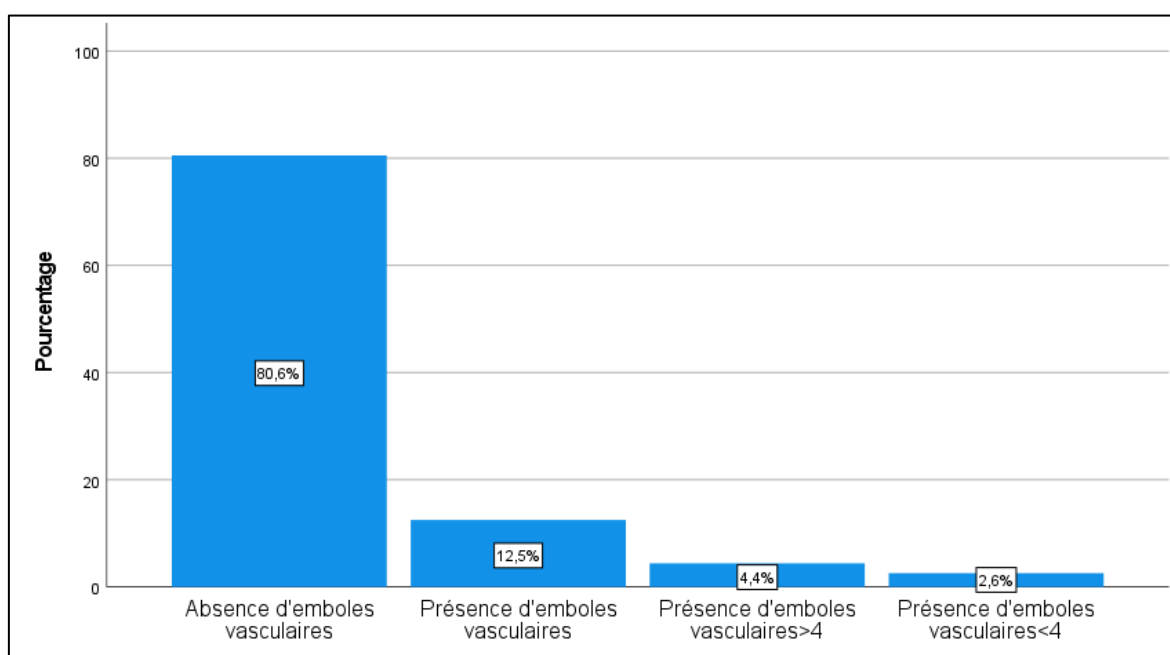


Figure 26 Présence d'embolies vasculaires

IV.2.24. Présence d'envahissement capsulaire

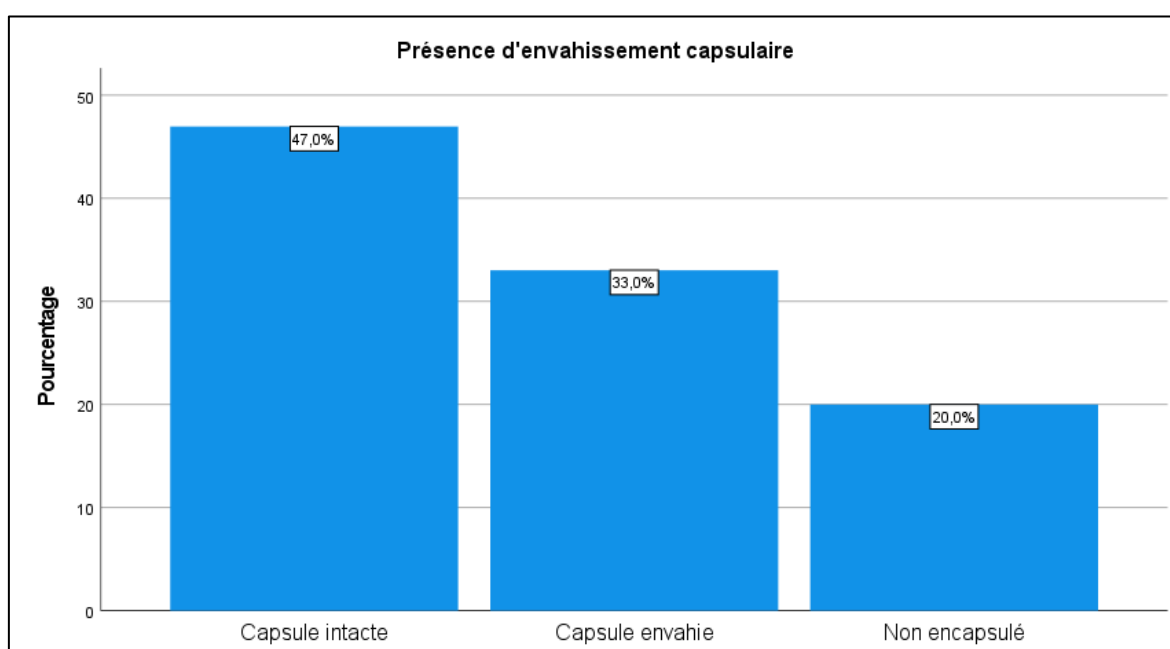


Figure 27 Présence d'envahissement capsulaire

IV.2.25. Répartition selon la présence d'extension extrathyroïdienne

Tableau 11 Présence d'extension extrathyroïdienne

Présence d'extension extrathyroïdienne	Effectif	%	%	EET
Pas d'EET	489	89,7	89,7	Pas EET
EET mineure	43	7,9	7,9	EETm
EET majeure vers muscles de la sangle	6	1,1	2,4	EETM
EET majeure vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, nerfs récurrents	5	0,9		
EET majeure vers fascia prévertébral, muscles prévertébraux, artères carotides et vaisseaux médiastinaux	2	0,4		
Total	545	100	100	

IV.2.26. Répartition selon la présence de nécrose tumorale

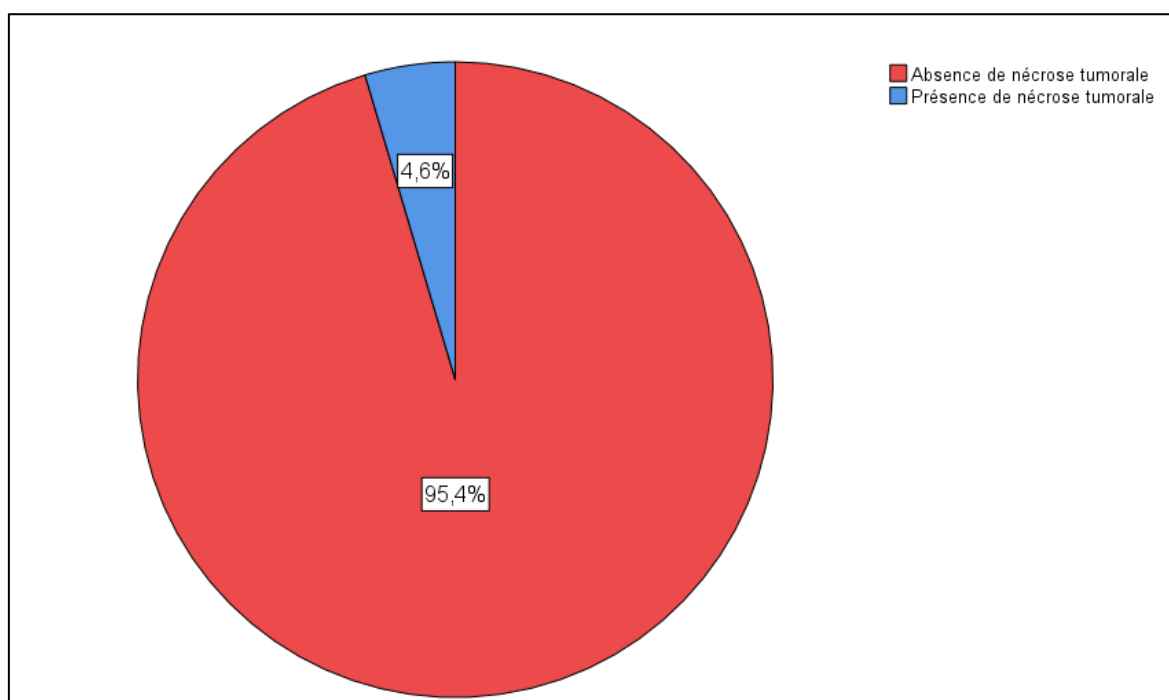


Figure 28 Présence de nécrose tumorale

IV.2.27. Répartition selon l'intensité de l'activité mitotique

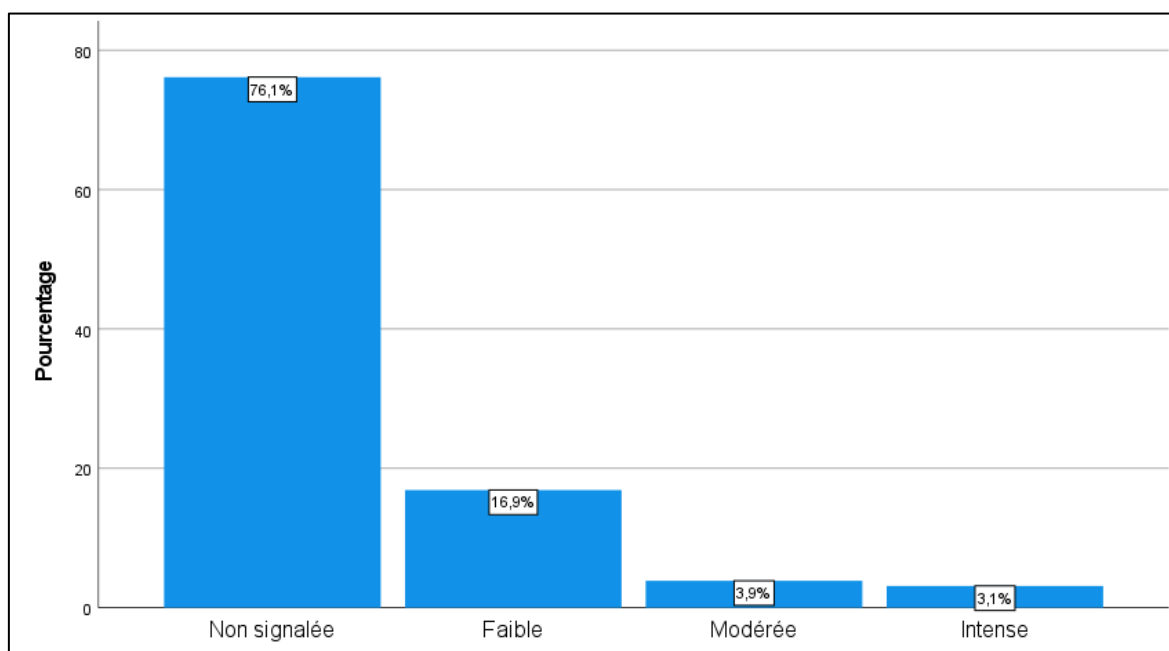


Figure 29 Intensité de l'activité mitotique

IV.2.28. Caractéristiques générales de la taille tumorale

Tableau 12 Caractéristiques générales de la taille tumorale

Taille Tumorale (mm)	
Moyenne \pm écart-type	23,8 \pm 18,1
Médiane	20
Mode	15
Minimum	2
Maximum	130

IV.2.29. Répartition de la taille par catégorie

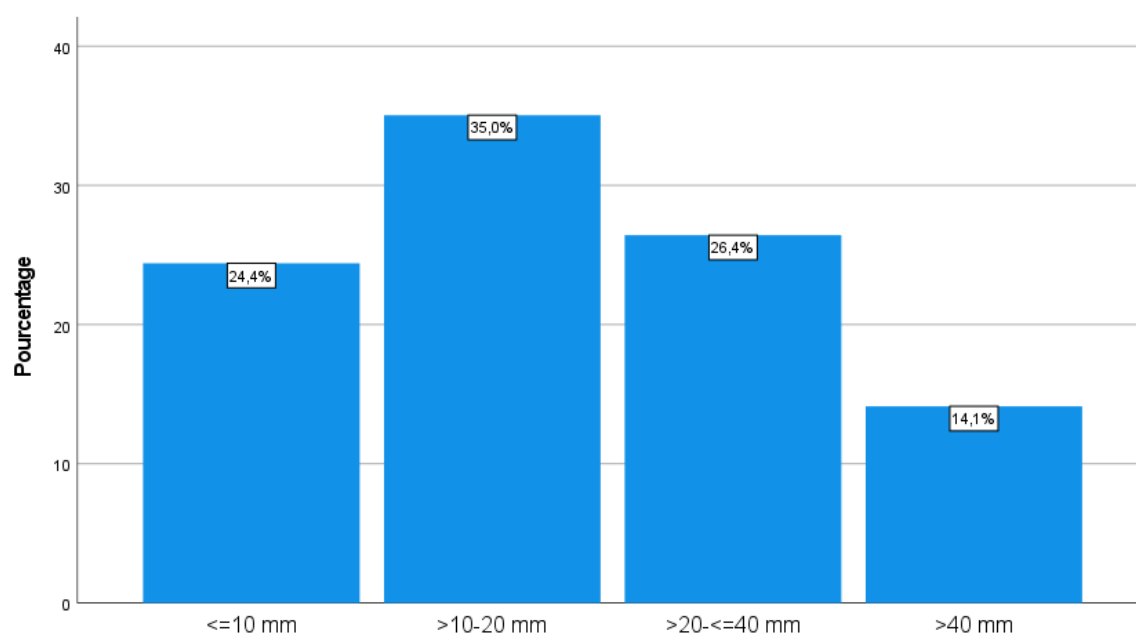


Figure 30 Taille tumorale par catégorie (en mm)

IV.2.30. Répartition selon la multifocalité

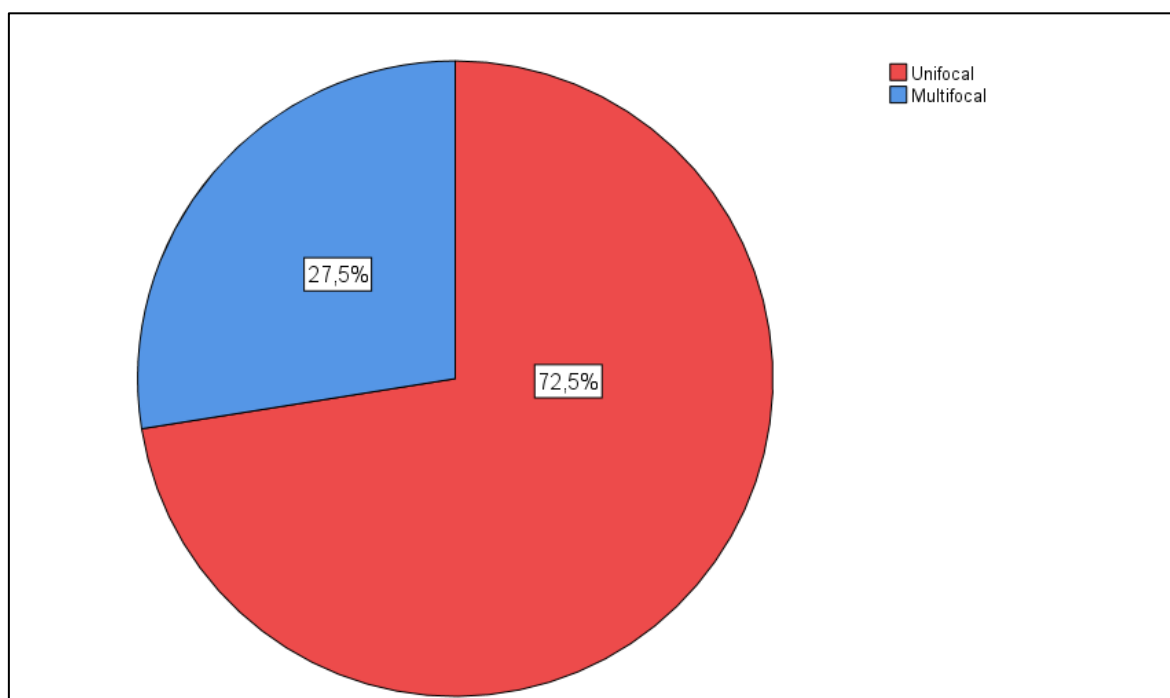


Figure 31 Répartition selon la Multifocalité

IV.2.31. Répartition selon la bilatéralité

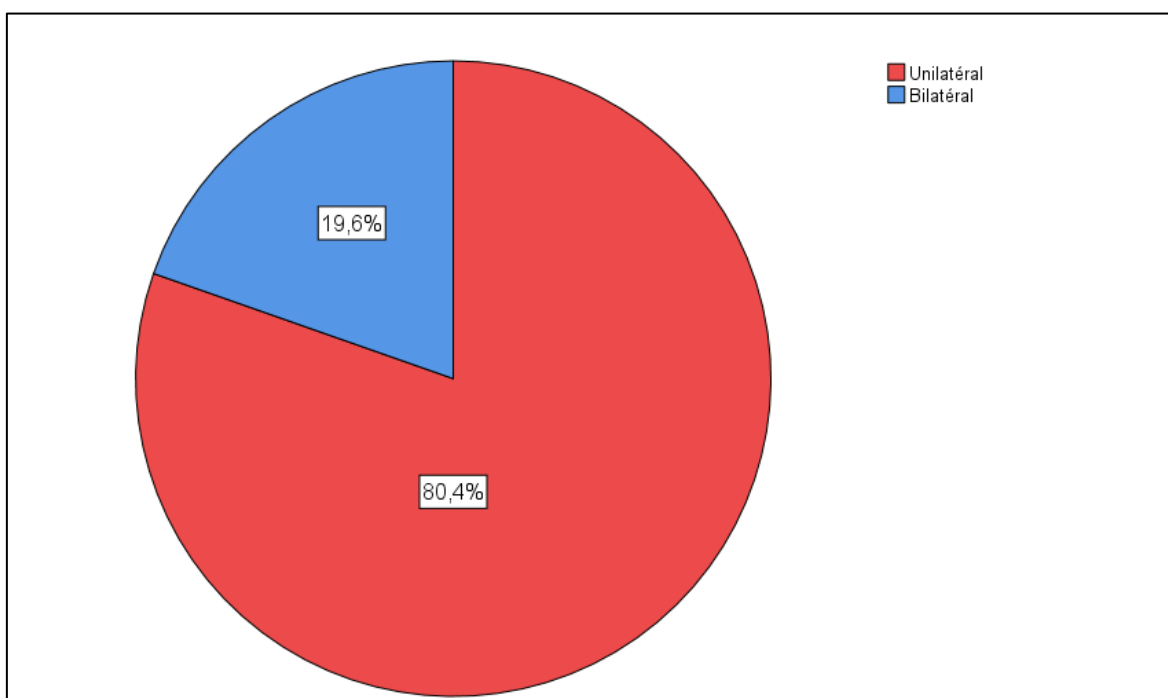


Figure 32 Répartition selon la bilatéralité

IV.2.32. Taille du ganglion métastatique

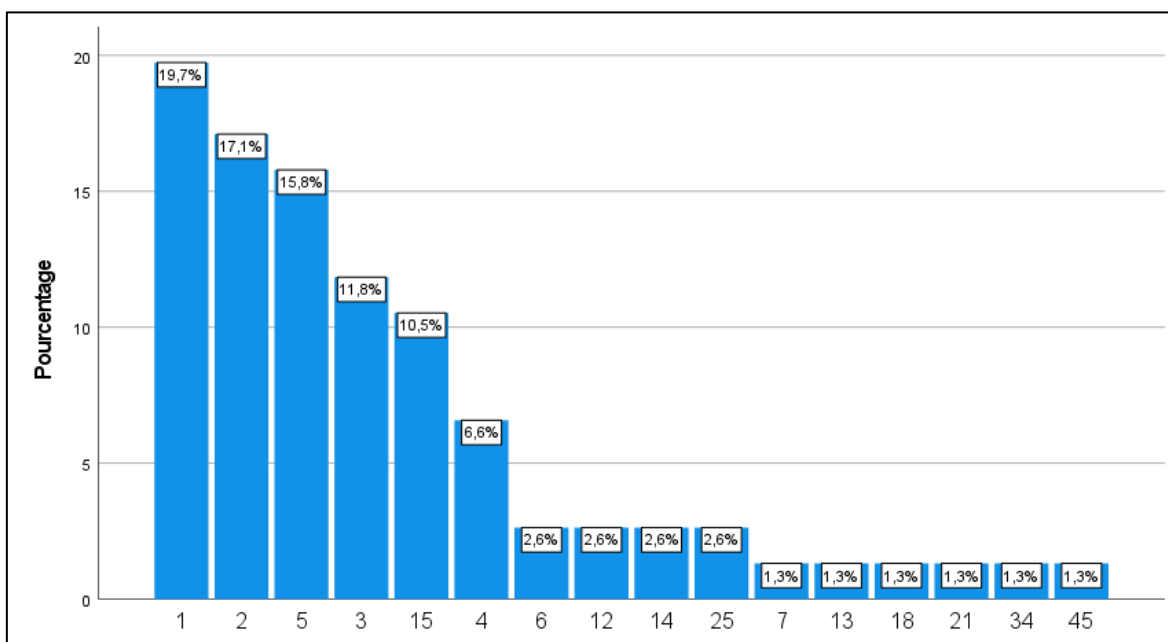


Figure 33 Taille du ganglion métastatique

IV.2.33. Nombre de ganglions métastatiques

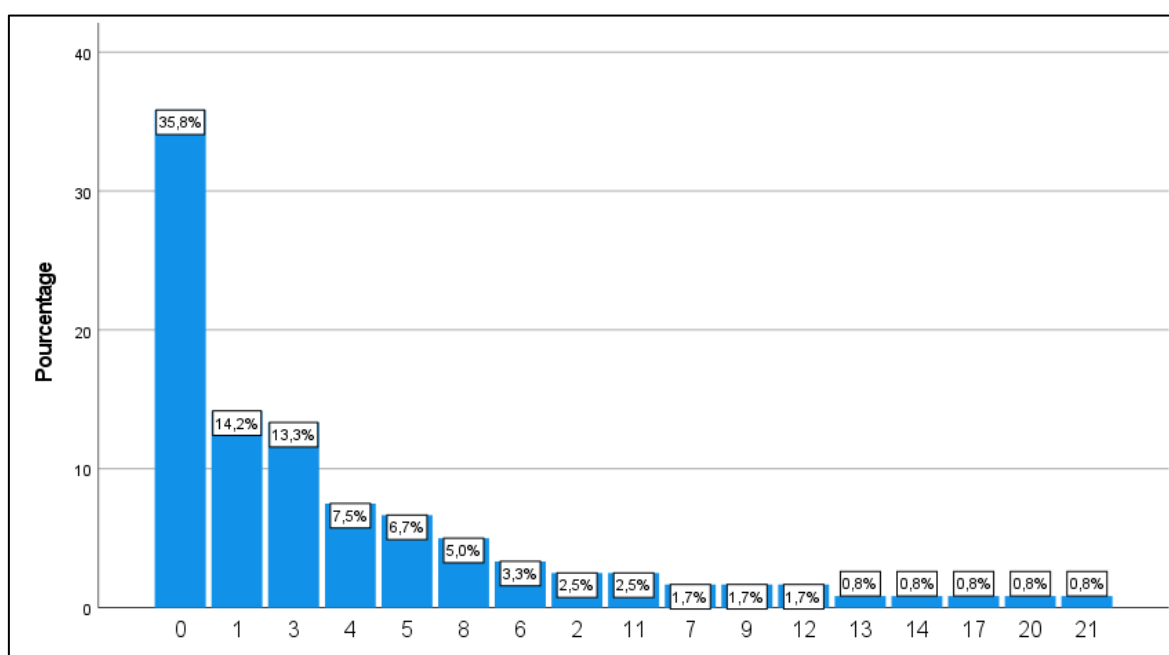


Figure 33 Nombre de ganglions métastatiques

IV.2.34. Extension extraganglionnaire

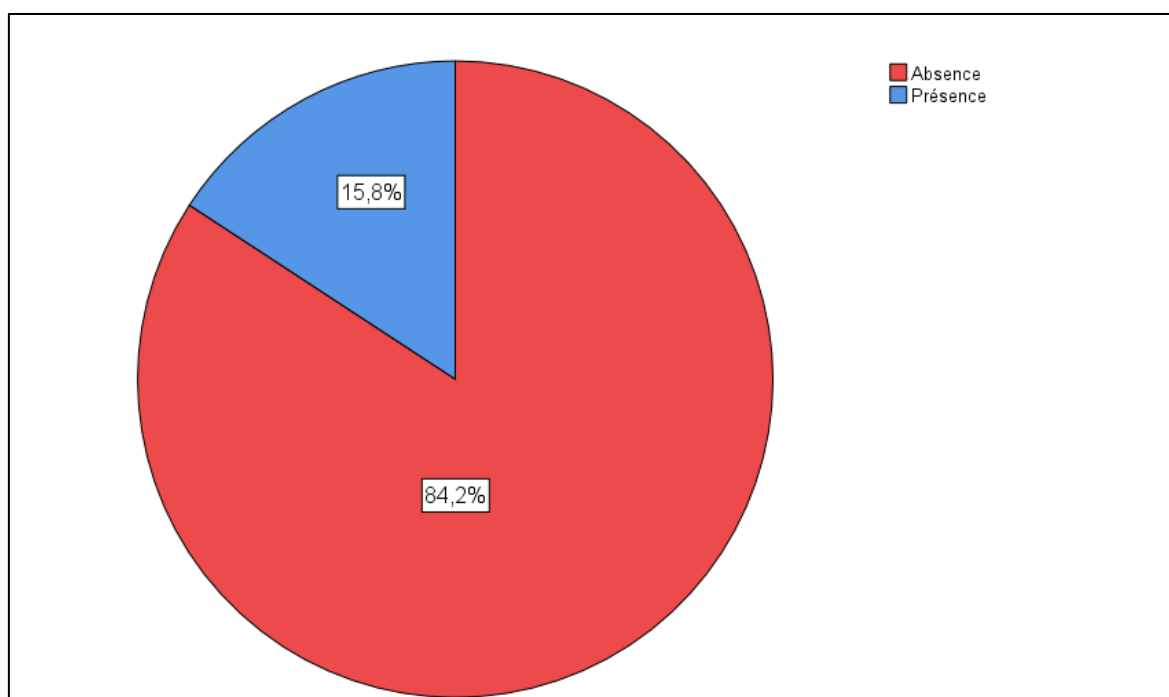


Figure 34 Répartition selon l'extension extraganglionnaire

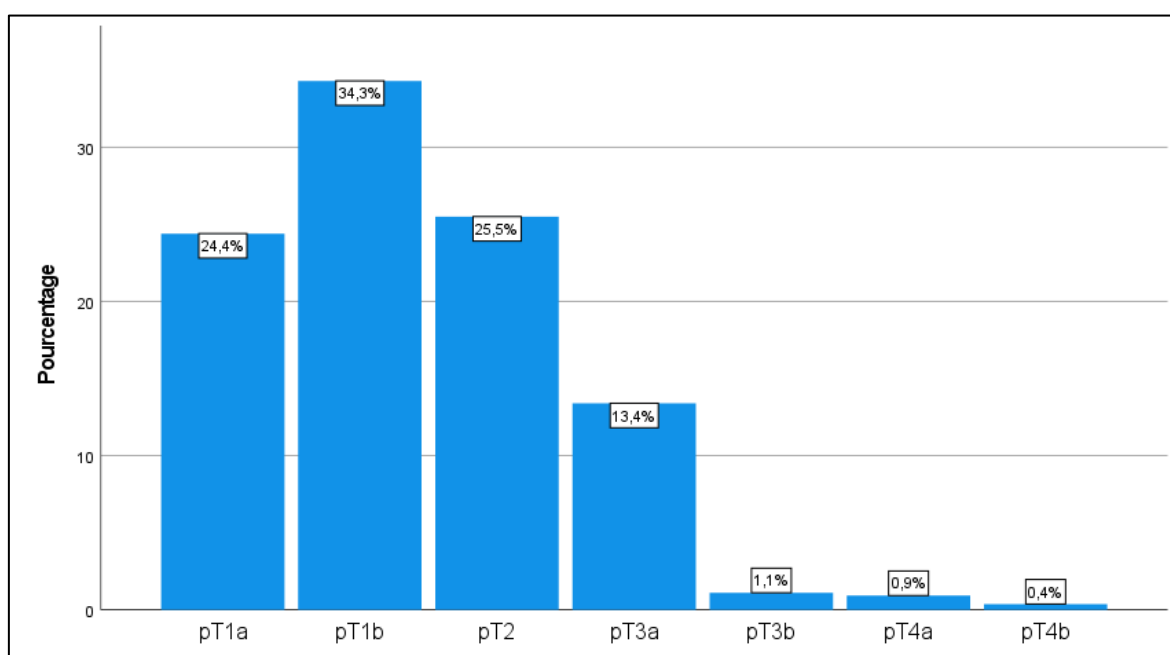
IV.2.35. Le stade T de la classification TNM

Figure 35 Répartition selon le stade T de la classification TNM

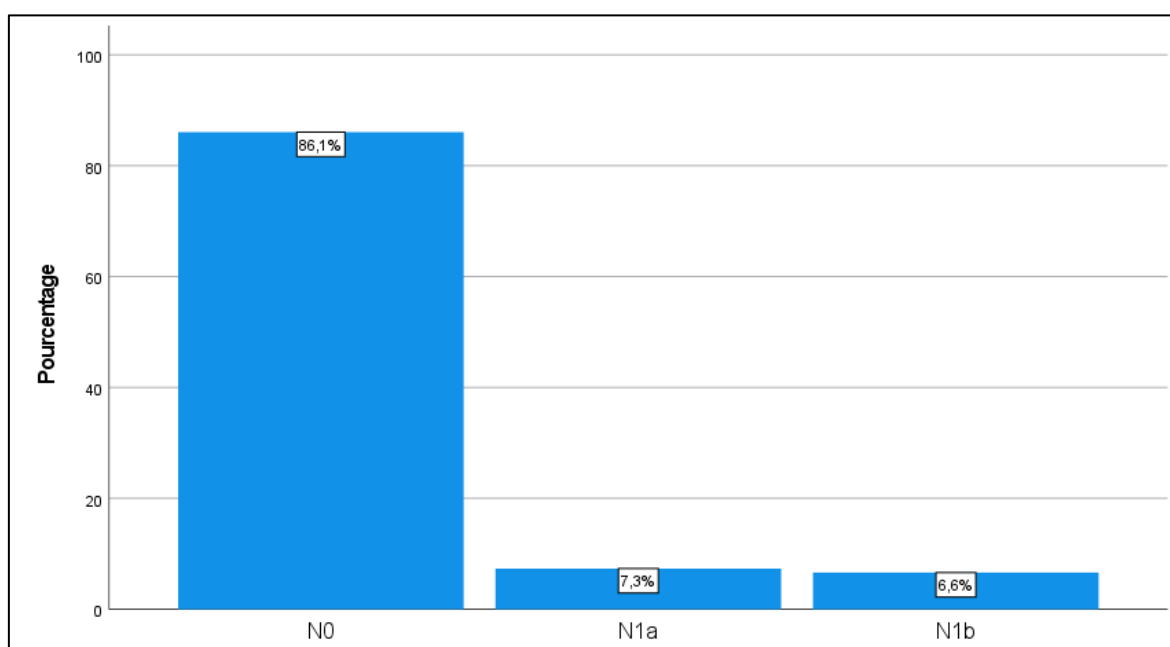
IV.2.36. Le stade N de la classification TNM

Figure 36 Répartition selon le stade N de la classification TNM

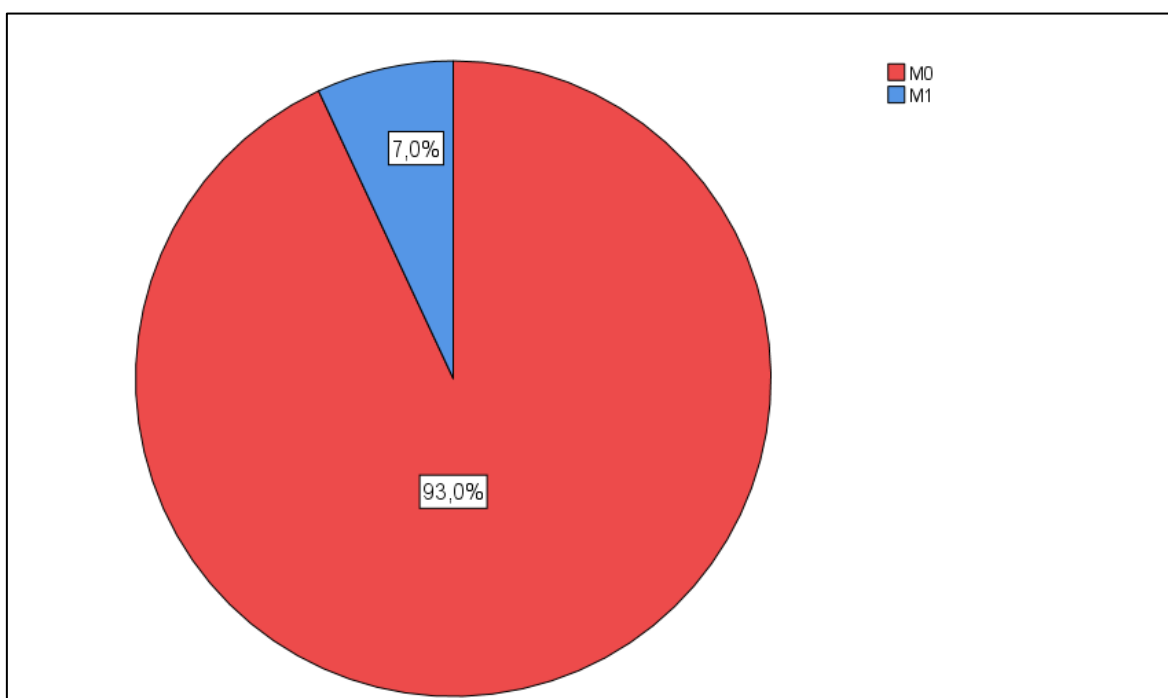
IV.2.37. Le stade M de la classification TNM

Figure 37 Répartition selon le stade M de la classification TNM

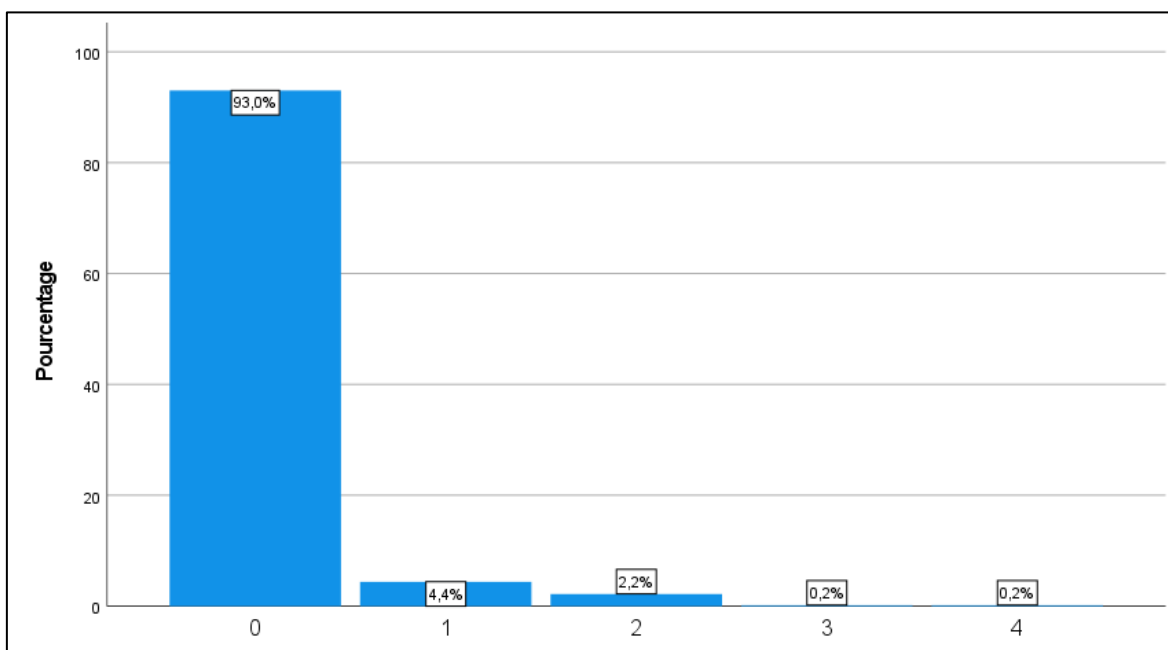
IV.2.38. Nombre d'organes métastatiques

Figure 38 Nombre d'organes métastatiques

IV.2.39. Siège des métastases à distance

Tableau 13 Siège des métastases à distance

Siège des métastases à distance	Effectif	%
Métastases osseuses	29	64,4
Métastases pulmonaires	21	47,7
Métastases cérébrales	1	0,03
Métastases rénales	1	0,03
Métastases pariétales	2	0,06
Métastases hépatiques	1	0,03
Total	55	

- 11 avaient une association des métastases osseuses et pulmonaires
- 1 patient avait l'association de métastases osseuses, pulmonaires et cérébrale
- 1 patient avait l'association de métastases osseuses, pulmonaires, pariétales et hépatique
- 1 patient avait l'association de métastases pulmonaires et pariétales

IV.2.40. Répartition selon le stade TNM

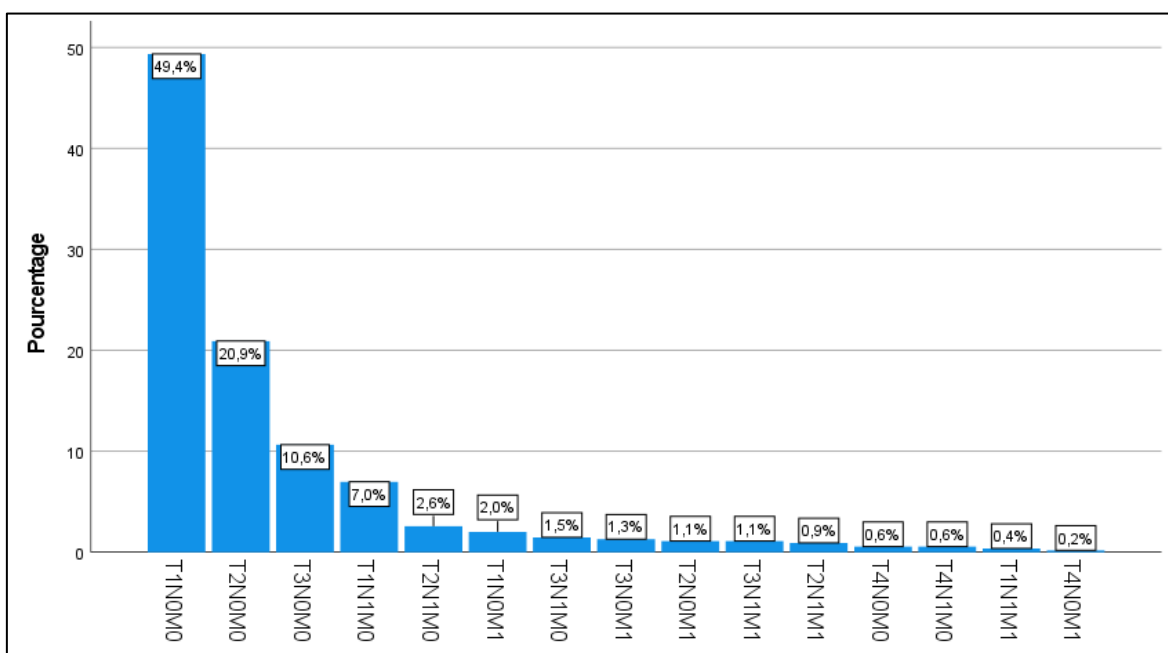


Figure 39 Répartition selon le stade TNM

IV.2.41. Répartition selon le système AJCC

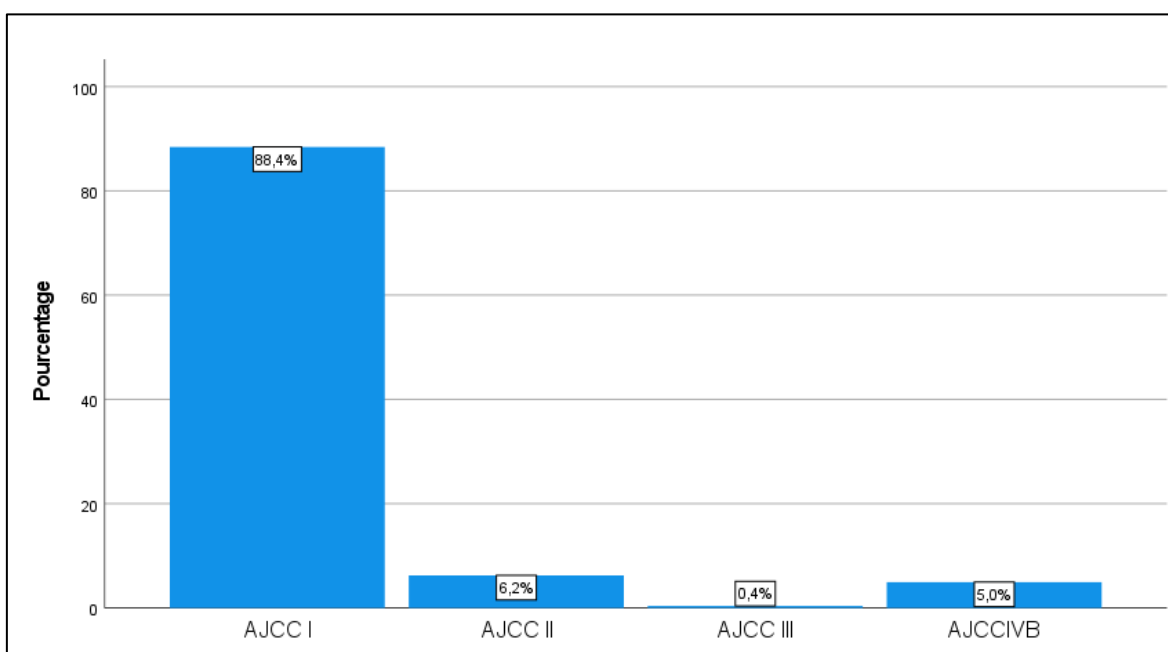


Figure 40 Répartition selon le système de l'AJCC

IV.2.42. Répartition selon le système MACIS

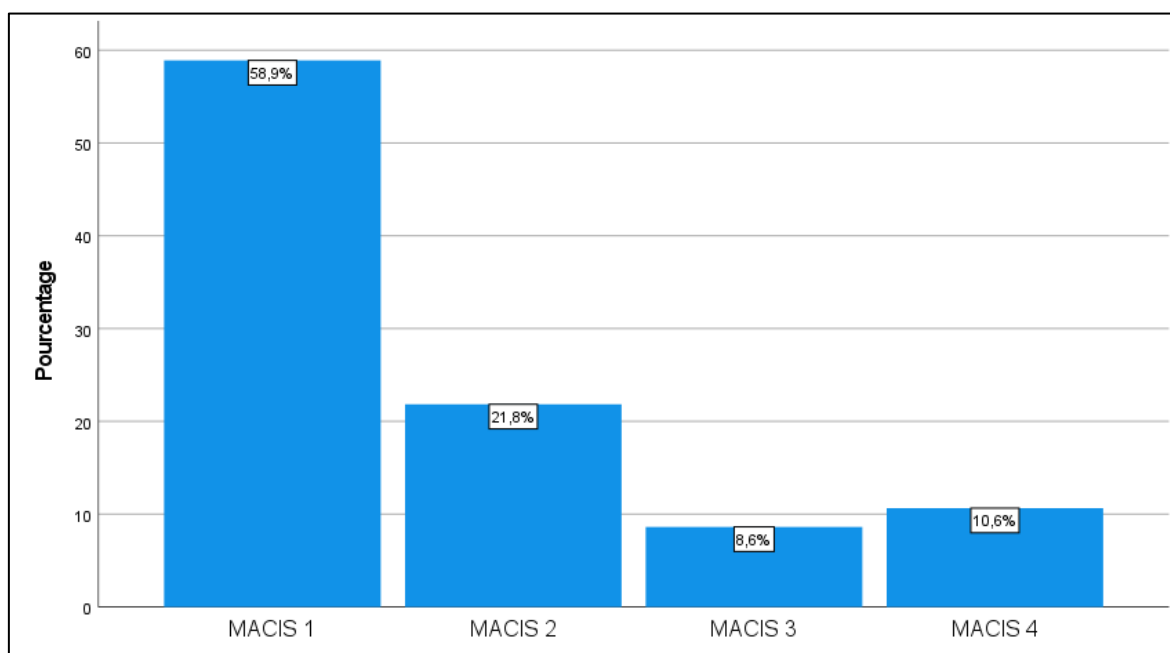


Figure 41 Répartition selon le système MACIS

IV.2.43. Répartition selon le système AGES

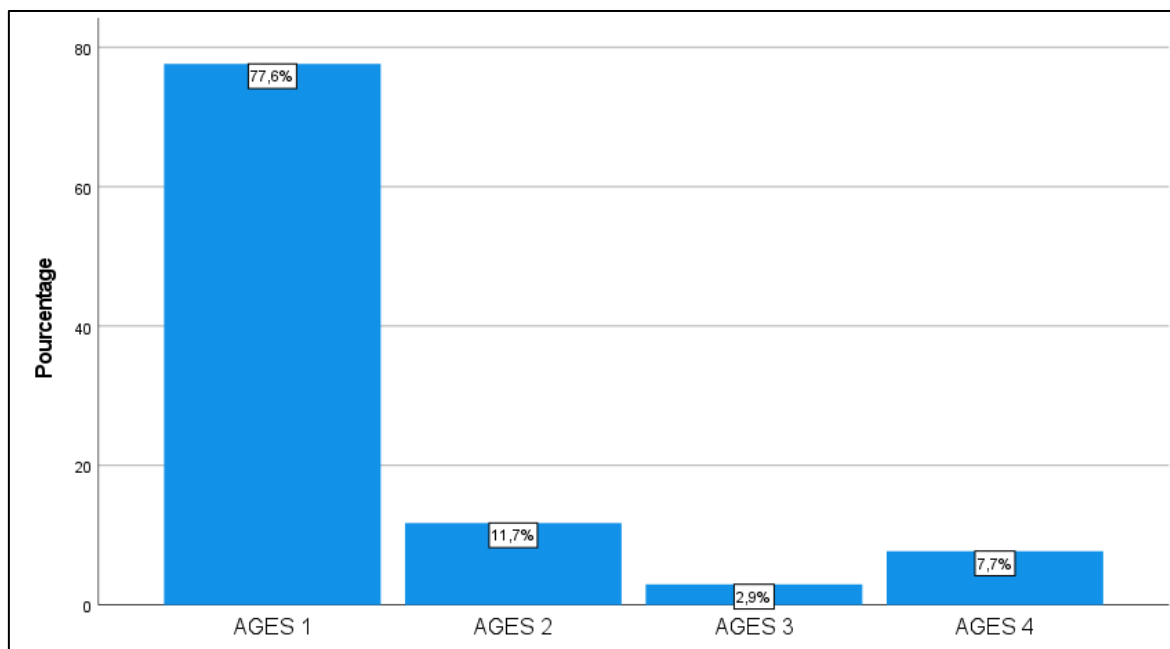


Figure 42 Répartition selon le système AGES

IV.2.44. Répartition selon le système AMES

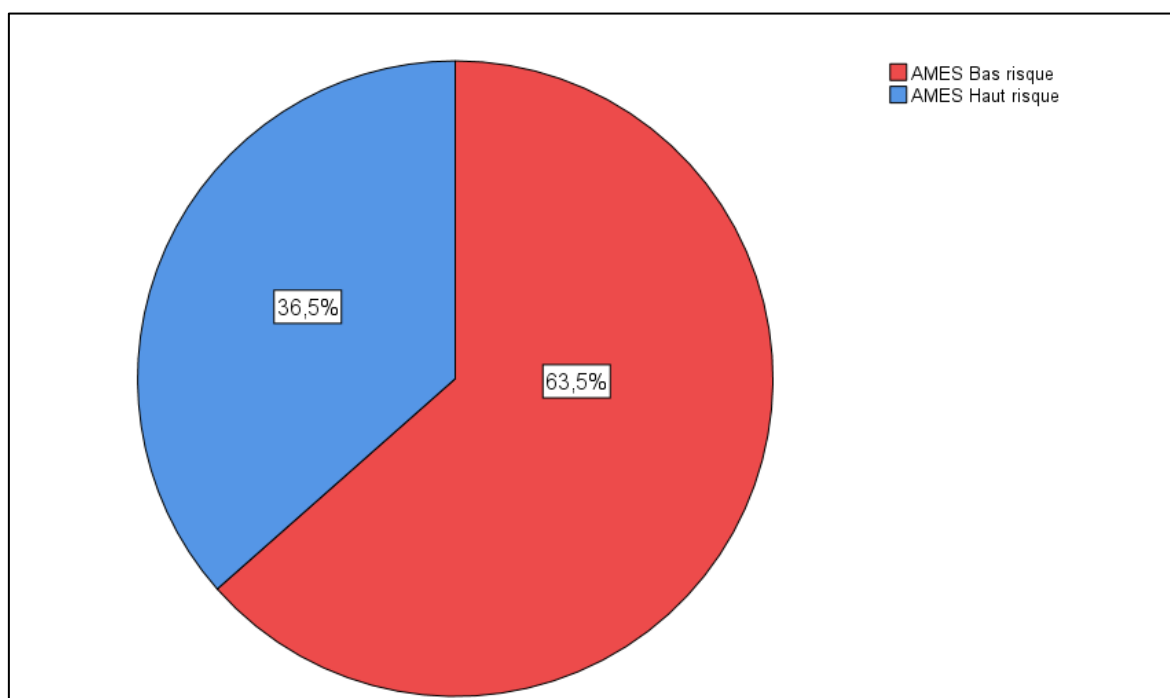


Figure 43 Répartition selon le système AMES

IV.2.45. Répartition selon le système ATA

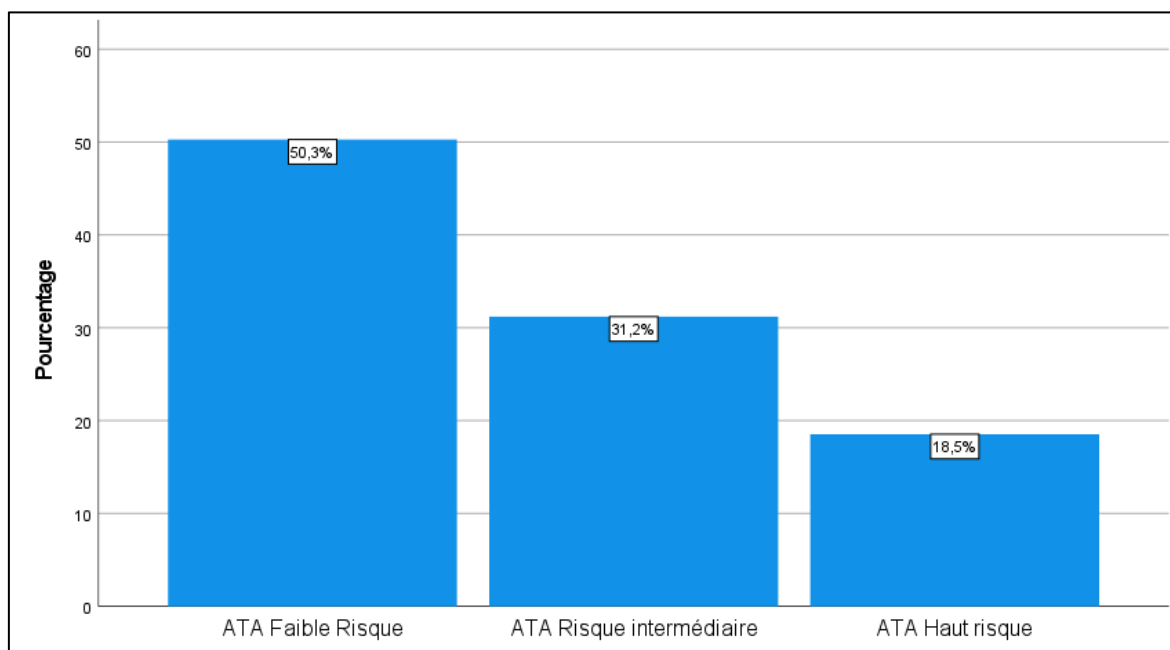


Figure 44 Classification selon le système ATA

IV.2.46. Délai moyen de prise en charge isotopique

Tableau 14 Répartition selon le délai découverte de la maladie cure d'I131

Délai découverte de la maladie cure d'I131 (Mois)	
Moyenne \pm écart-type	19 \pm 14
Médiane	19
Minimum	1
Maximum	98

IV.2.47. Délai moyen de prise isotopique fonction du stade ATA

Tableau 15 Délai moyen de prise en charge isotopique fonction du stade ATA

Risque de persistance et/ou de récurrence de la maladie selon la classification ATA	Délai moyen de prise en charge isotopique à l'I131 (Mois)
Haut risque	13
Risque intermédiaire	19
Faible risque	23

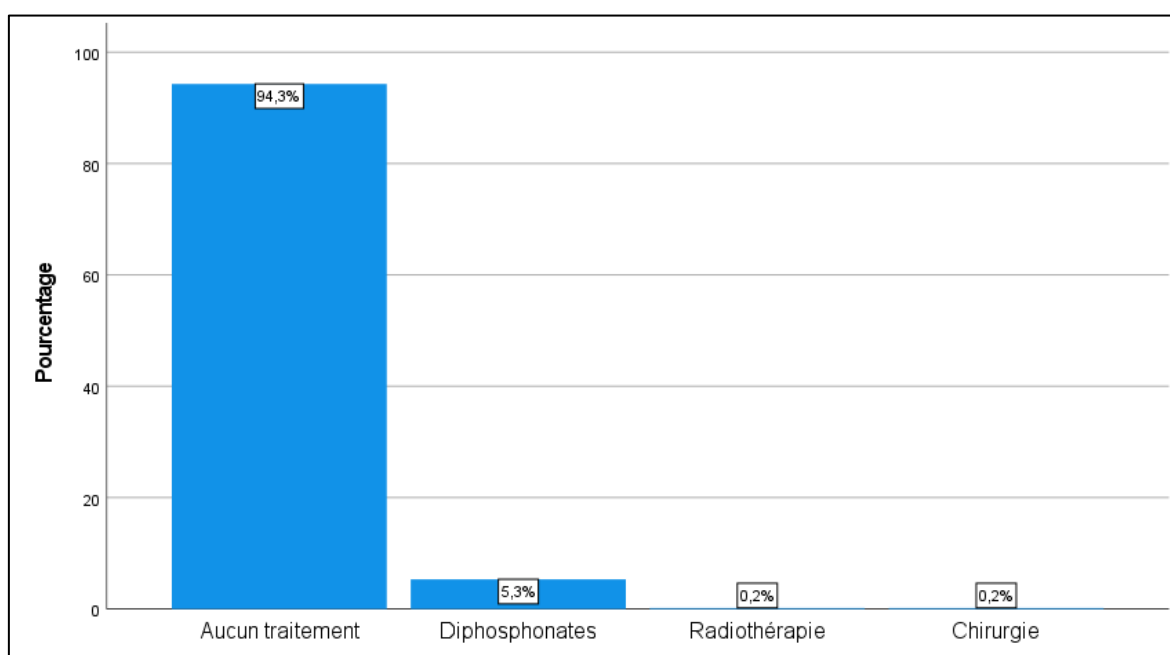
IV.2.48. Répartitions des traitements associés au traitement isotopique

Figure 45 Les thérapeutiques associés au traitement isotopique

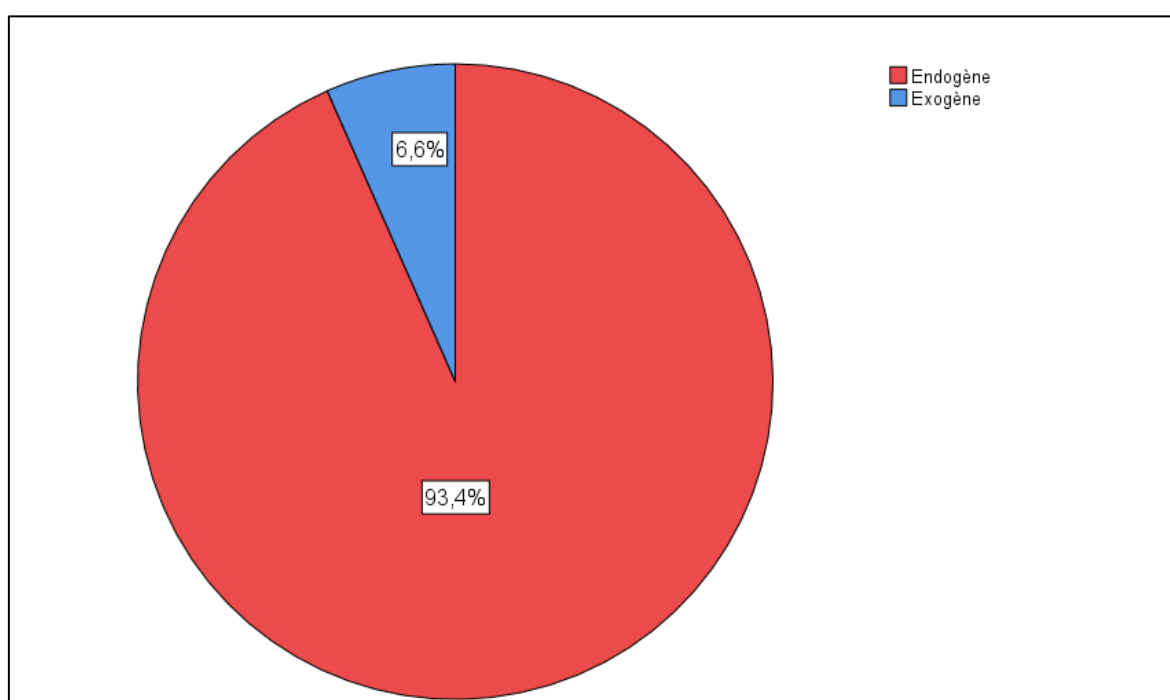
IV.2.49. Type de stimulation de la TSH

Figure 46 Répartition selon le type de stimulation de la TSH

IV.2.50. Caractéristiques générales de la TSHS

Tableau 16 Caractéristiques générales de la TSHS

Taux de TSHS (mUI/l)	
Moyenne \pm écart-type	79 \pm 34
Mode	80
Médiane	100
Minimum	20
Maximum	198

IV.2.51. Profil de la TSHS

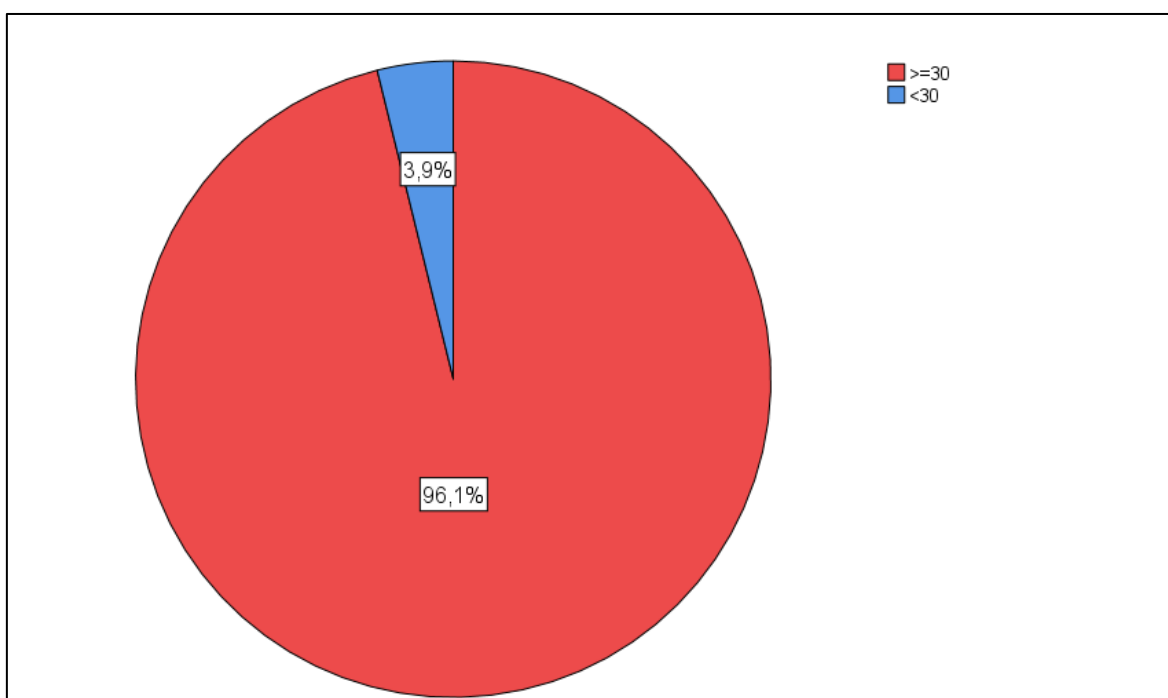


Figure 47 Profil de la TSHS

IV.2.52. Profil de la thyroglobuline stimulée (TGS)

Tableau 17 Profil de la TGS

TGS (ng/ml)	Moyenne + écart-type	Effectif	%
TGS < 1	0,41±0,32	135	24,8
TGS (≥1 - <10)	4,9±2,7	202	37,1
TGS ≥ 10	365±333	208	38,2
Total		545	100

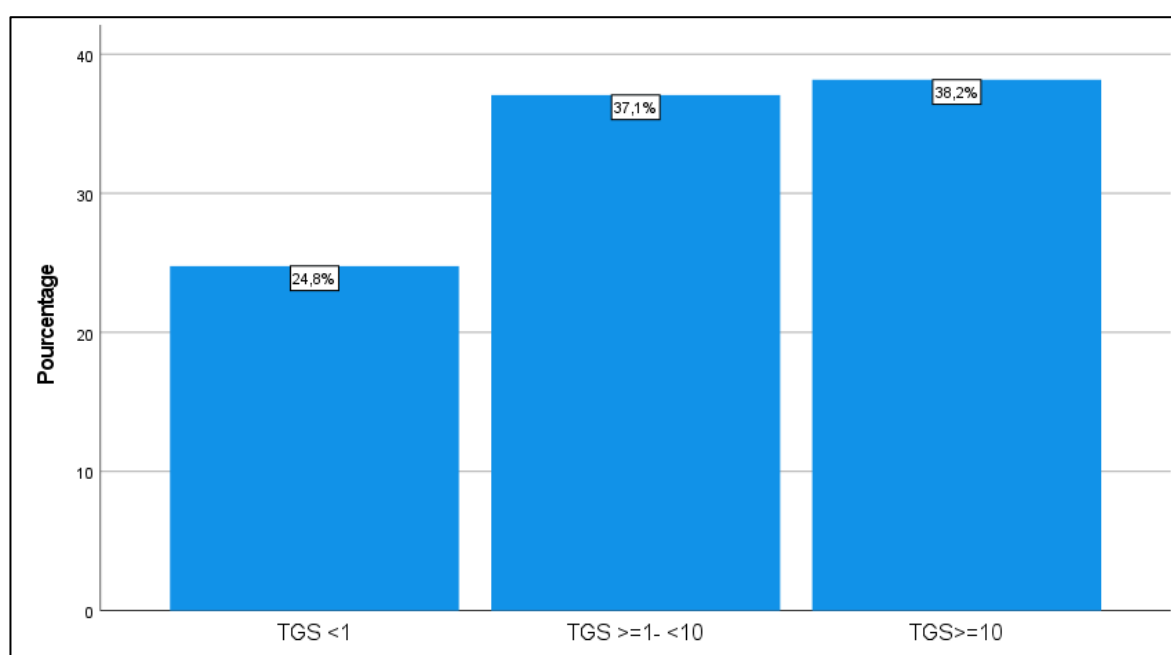


Figure 48 Profil de le catégorie de TGS

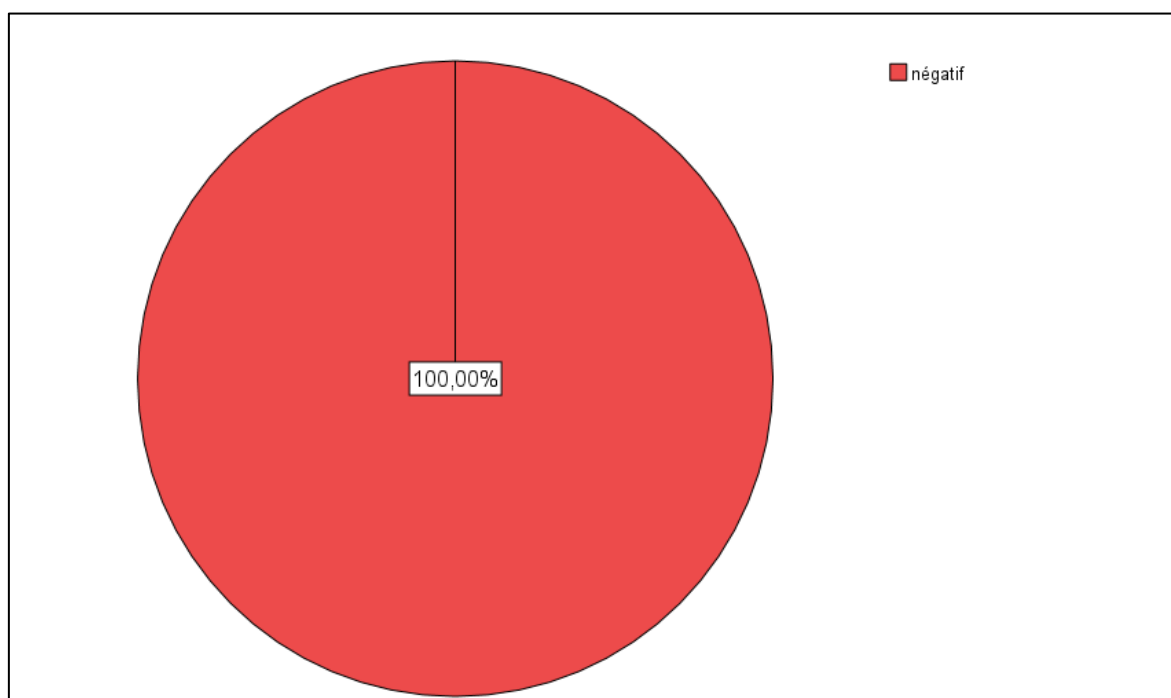
IV.2.53. Profil du taux des anticorps anti-thyroglobuline

Figure 49 Résultats du taux d'anticorps anti-thyroglobuline

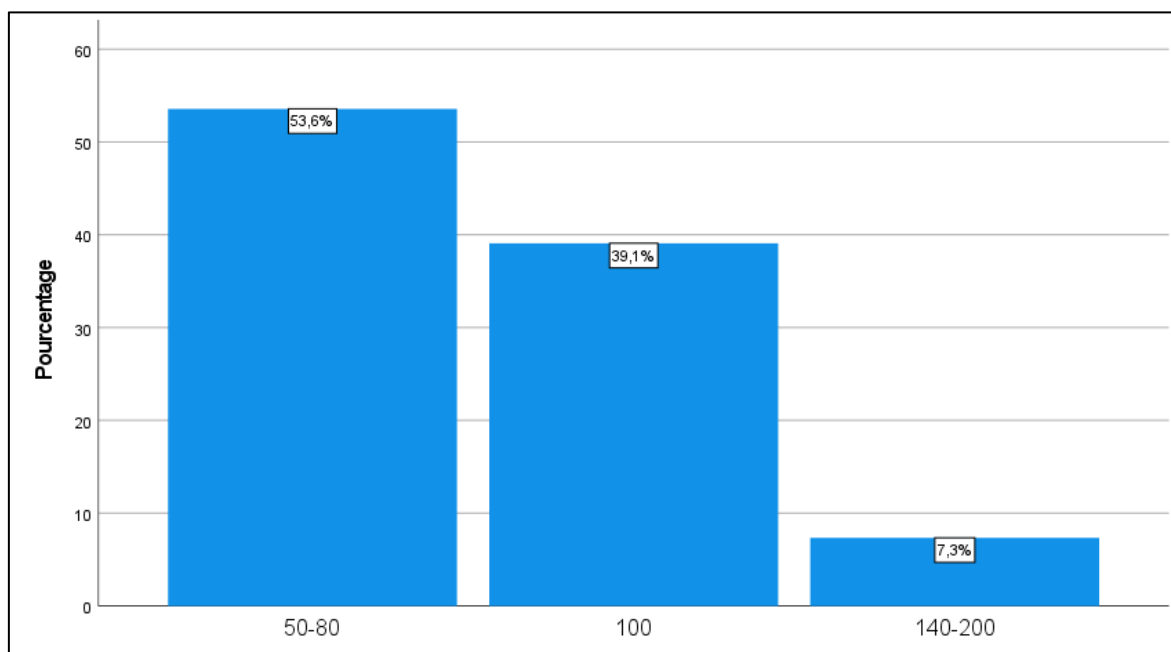
IV.2.54. Profil de l'activité thérapeutique initiale d'I131

Figure 50 Profil de l'activité thérapeutique initiale d'I131

IV.2.55. Résultats de la scintigraphie post-I131

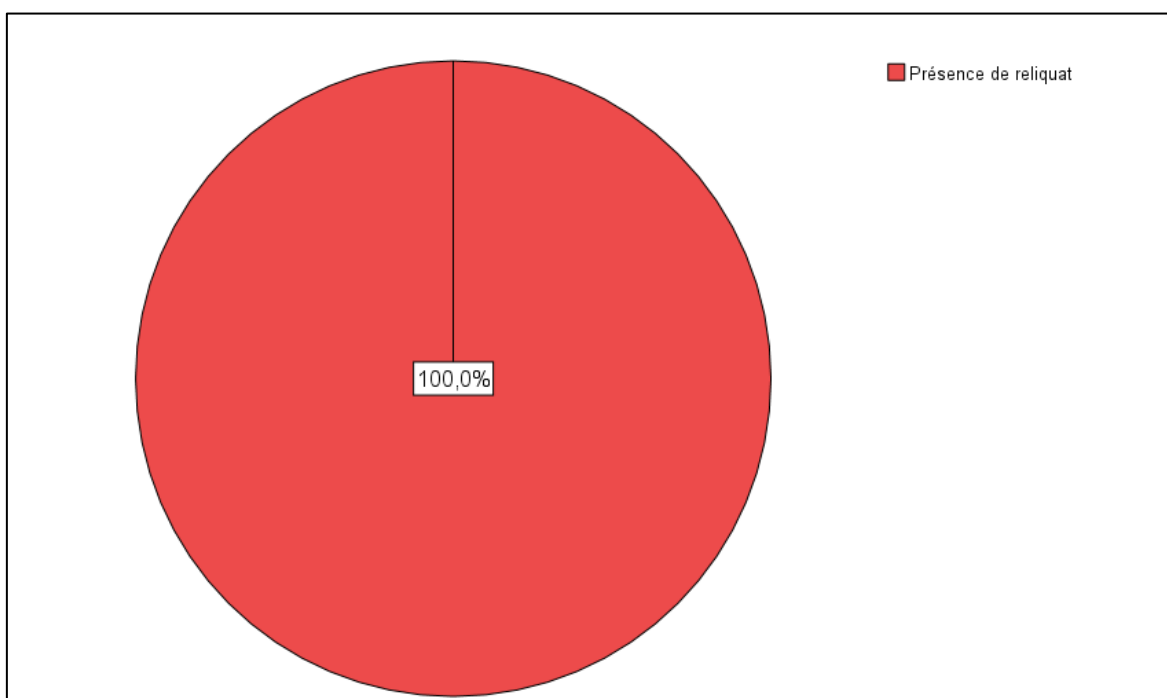


Figure 51 Présence de reliquat à la scintigraphie post-I131

IV.2.56. Résultats du taux de la TSHF post-thérapeutique à 3 mois

Tableau 18 Résultats du taux de la TSHF post-thérapeutique à 3 mois

TSHF post-thérapeutique à 3 mois	Effectif	%
<0.1	342	62,8
0.1-5	201	36,9
>5-30	2	0,4
Total	545	100

IV.2.57. Réponse initiale au traitement au 6^{ème} moisTableau 19 Réponse initiale au traitement au 6^{ème} mois

Réponse initiale au traitement au 6 ^{ème} mois	Effectif	%
RE	336	61,7
RIN	102	18,7
RBI	56	10,3
RSI	51	9,4
Total	545	100

IV.2.58. Réponse initiale au traitement au 12^{ème} moisTableau 20 Réponse initiale au traitement au 12^{ème} mois

Réponse initiale au traitement au 12 ^{ème} mois	Effectif	%
RE	401	73,6
RIN	46	8,4
RBI	37	6,8
RSI	61	11,2
Total	545	100

IV.2.59. Durée du suivi depuis la cure d'I131

Tableau 21 Durée du suivi depuis la cure d'I131 en mois

Durée de suivi depuis la cure d'I131 (mois)	
Moyenne \pm écart-type	58 \pm 10
Médiane	60
Minimum	17
Maximum	71

IV.2.60. Durée du suivi depuis la découverte de la maladie

Tableau 22 Durée du suivi depuis la découverte de la maladie

Durée du suivi depuis la découverte de la maladie (Mois)	
Moyenne \pm écart-type	79 \pm 15
Médiane	80
Mode	68
Minimum	28
Maximum	142

IV.2.61. Évaluation clinique à la fin de l'étude

Tableau 23 Évaluation clinique à la fin de l'étude

Évaluation clinique à la fin de l'étude	Effectif	%
Absence de signes de maladie évolutive	450	82,6
Réponse indéterminée	11	2,0
Maladie biochimique persistante ou récidivante	29	5,3
Maladie structurelle persistante ou récidivante	40	7,3
Décès lié à la maladie	15	2,8
Total	545	100

IV.2.62. Mortalité spécifique à la fin de l'étude

Tableau 24 Mortalité globale à la fin de l'étude

Mortalité spécifique à la fin de l'étude	Effectif	%
Vivant(e)	530	97,2
Décédé(e)	15	2,8
Total	545	100

IV.2.63. Évaluation finale fonction de RIT à 6 mois

Tableau 25 Évaluation finale fonction de la réponse initiale à 6 mois

Évaluation de l'évaluation finale							
RIT	Décès	RSI	RBI	RIN	RE	Total	Sig
RSI	29,4%	52,9%	5,9%	0,0%	11,8%	100,0%	p<0,001
RBI	0,0%	16,1%	26,8%	8,9%	48,2%	100,0%	
RIN	0,0%	2,9%	7,8%	6,9%	82,4%	100,0%	
RE	0,0%	0,3%	0,6%	0,0%	99,1%	100,0%	
Total	2,8%	7,3%	5,1%	2,2%	82,6%	100,0%	

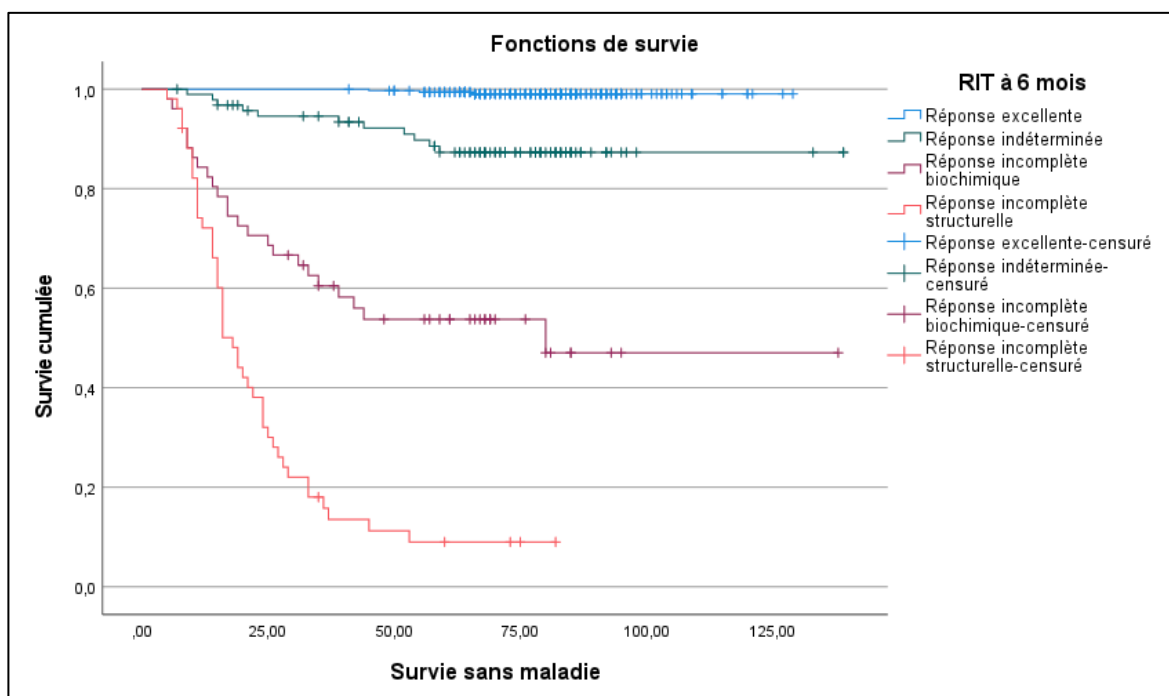


Figure 52 Courbe de survie fonction de la RIT à 6 mois

IV.2.64. Évaluation finale en fonction de la RIT à 12 mois

Tableau 26 Évaluation finale fonction de la réponse initiale à 12 mois

Évaluation de l'évaluation finale							
RIT	Décès	RSI	RBI	RIN	RE	Total	Sig
RSI	24,6%	47,5%	13,1%	0,0%	14,8%	100,0%	p<0,001
RBI	0,0%	18,9%	40,5%	5,4%	35,1%	100,0%	
RIN	0,0%	4,3%	6,5%	21,7%	67,4%	100,0%	
RE	0,0%	0,5%	0,5%	0,0%	99,0%	100,0%	
Total	2,8%	7,3%	5,1%	2,2%	82,6%	100,0%	

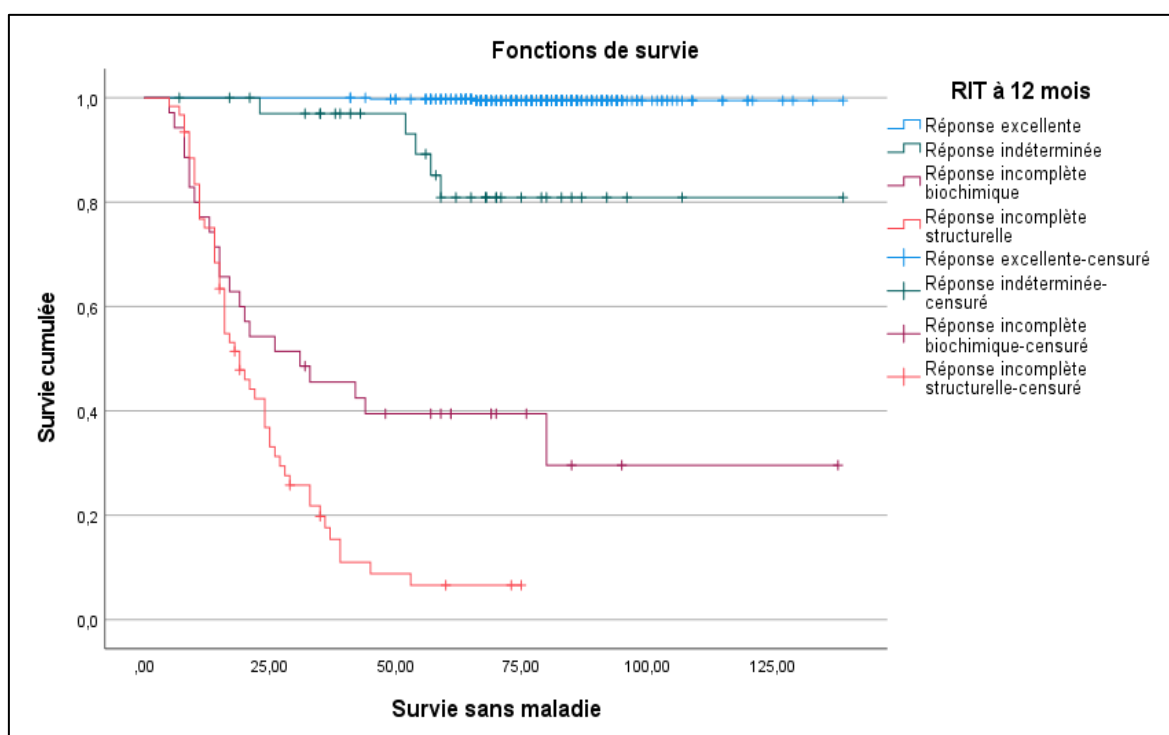
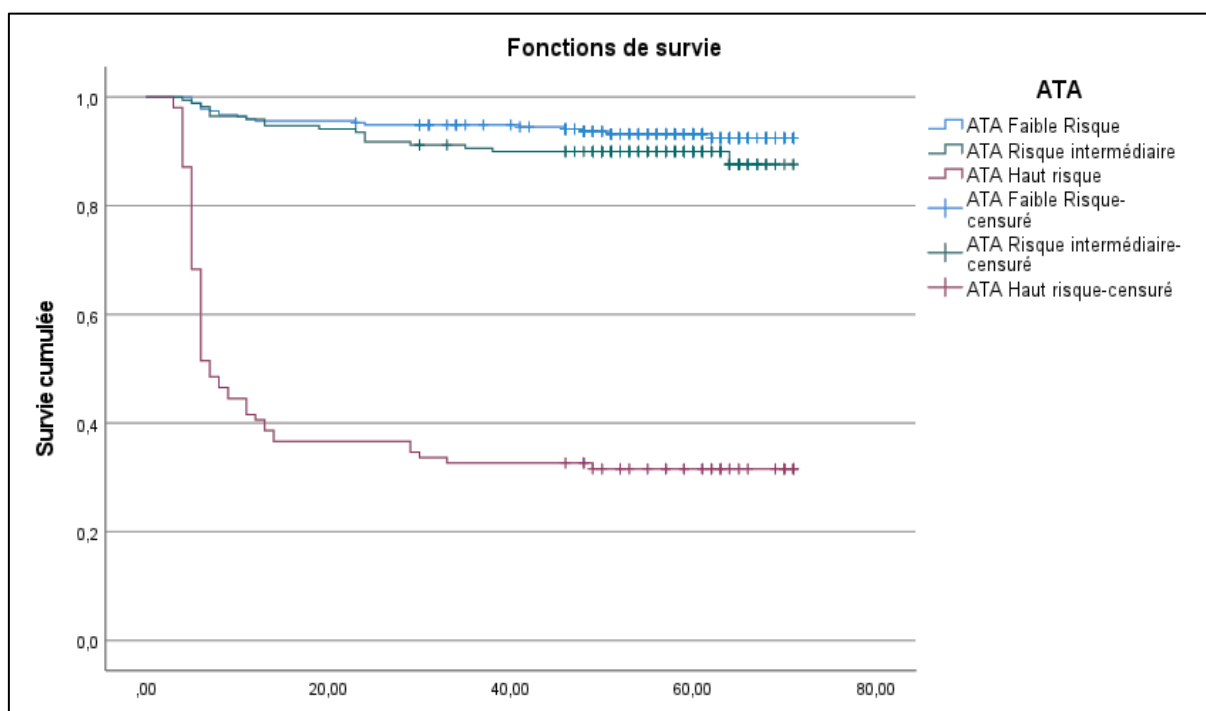


Figure 53 Courbe de survie fonction de la RIT à 12 mois

IV.2.65. Évaluation clinique finale fonction du stade ATA

Tableau 27 Évaluation clinique finale fonction du stade ATA

Évaluation clinique à la fin de l'étude							
ATA	Décès	RSI	RBI	RIN	RE	Total	Sig
HR	13,9%	29,7%	14,9%	2,0%	39,6%	100,0%	p<0,001
RI	0,6%	2,9%	2,4%	2,9%	91,2%	100,0%	
FR	0,0%	1,8%	3,3%	1,8%	93,1%	100,0%	
Total	2,8%	7,3%	5,1%	2,2%	82,6%	100,0%	



Comparaisons globales			
	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	256,054	2	<,001

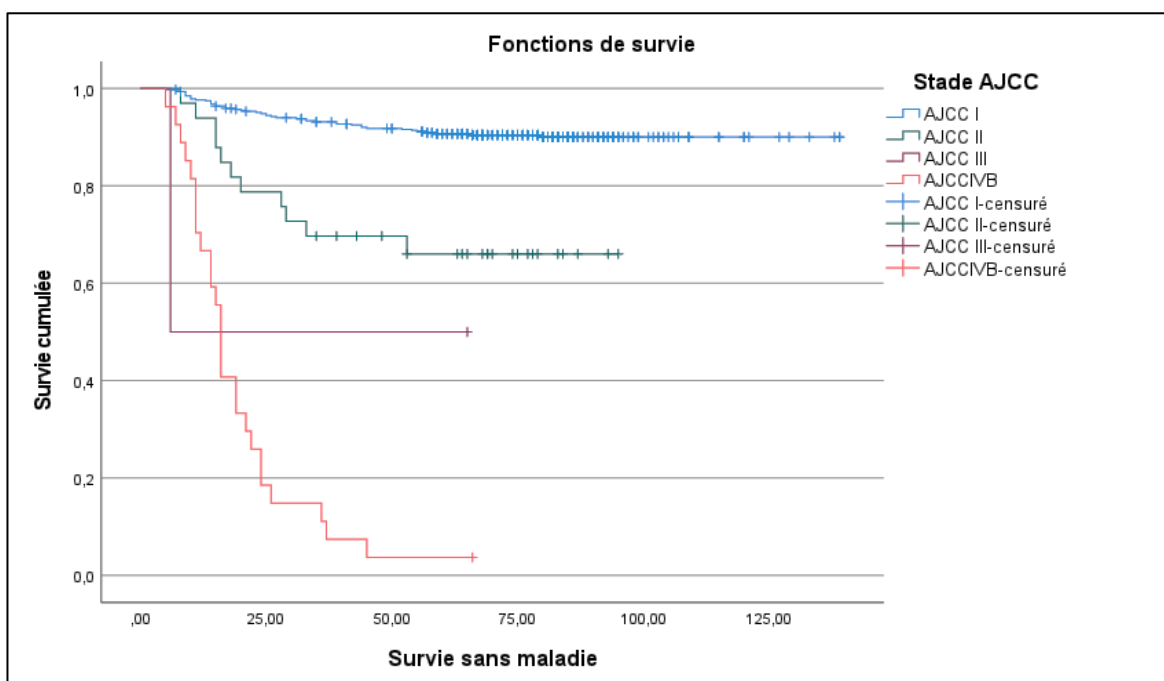
Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de Classification ATA (2015) du risque de persistance ou récidive.

Figure 54 Courbe de survie fonction du stade ATA

IV.2.66. Évaluation clinique finale fonction du stade AJCC

Tableau 28 Évaluation clinique finale fonction du stade AJCC

Évaluation de l'évaluation finale							
Stade	Décès	RSI	RBI	RIN	RE	Total	Sig
AJCC IV	33,3%	63,0%	0,0%	0,0%	3,7%	100,0%	p<0,001
AJCC III	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	50,0%	100,0%	
AJCC II	5,9%	23,5%	2,9%	2,9%	64,7%	100,0%	
AJCC I	0,8%	2,9%	5,6%	2,3%	88,4%	100,0%	
Total	2,8%	7,3%	5,1%	2,2%	82,6%	100,0%	



Comparaisons globales			
	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	313,844	3	<,001

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de Classification de l'AJCC/TNM.

Figure 55 Courbe de survie fonction du stade AJCC

IV.2.67. Évaluation clinique finale fonction du stade MACIS

Tableau 29 Évaluation clinique finale fonction du stade MACIS

Évaluation clinique finale							
MACIS	Décès	RSI	RBI	RIN	RE	Total	Sig
MACIS 4	19,0%	39,7%	5,2%	3,4%	32,8%	100,0%	p<0,001
MACIS 3	0,0%	11,1%	6,7%	4,4%	77,8%	100,0%	
MACIS 2	2,6%	1,8%	0,0%	1,8%	93,9%	100,0%	
MACIS 1	0,3%	3,0%	6,7%	1,8%	88,1%	100,0%	
Total	2,8%	7,3%	5,1%	2,2%	82,6%	100,0%	

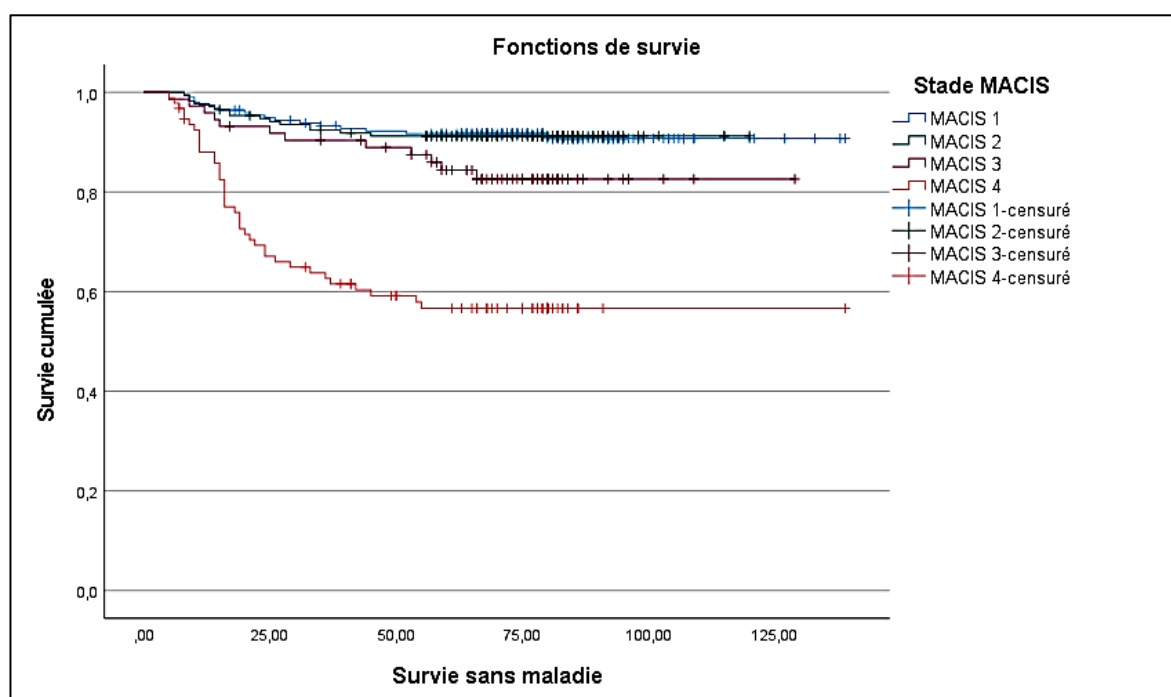


Figure 56 Courbe de survie fonction du stade MACIS

IV.2.68. Évaluation clinique finale fonction du stade AGES

Tableau 30 Évaluation clinique finale fonction du stade AGES

Évaluation clinique finale							
AGES	Décès	RSI	RBI	RIN	RE	Total	Sig
AGES 4	23,8%	47,6%	0,0%	0,0%	28,6%	100,0%	p<0,001
AGES 3	6,3%	6,3%	12,5%	6,3%	68,8%	100,0%	
AGES 2	3,1%	9,4%	6,3%	4,7%	76,6%	100,0%	
AGES 1	0,5%	3,1%	5,2%	1,9%	89,4%	100,0%	
Total	2,8%	7,3%	5,1%	2,2%	82,6%	100,0%	

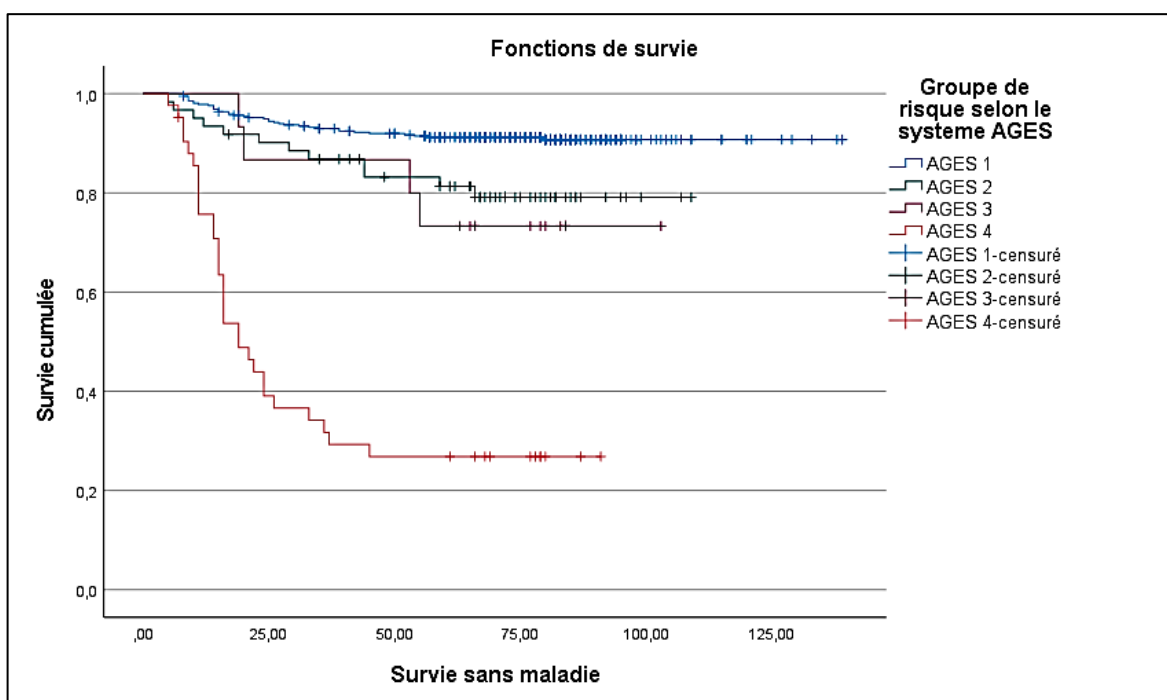
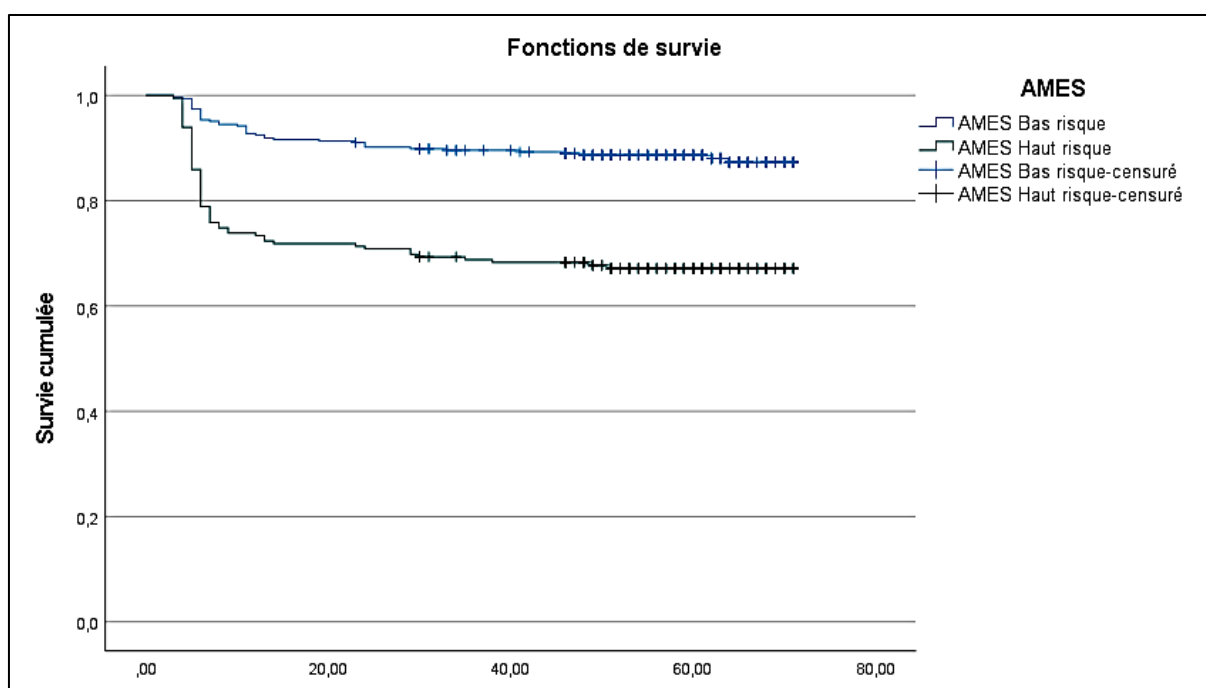


Figure 57 Courbe de survie fonction du stade AGES

IV.2.69. Évaluation clinique finale fonction du stade AMES

Tableau 31 Évaluation clinique finale fonction de la classification AMES

Évaluation clinique finale							
AMES	Décès	RSI	RBI	RIN	RE	Total	Sig
AMES HR	7,5%	15,6%	5,0%	3,5%	68,3%	100,0%	p<0,001
AMES FR	0,0%	2,6%	5,2%	1,4%	90,8%	100,0%	
Total	2,8%	7,3%	5,1%	2,2%	82,6%	100,0%	



Comparaisons globales

	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	44,846	1	<,001

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de Groupe de risque selon le système AMES.

Figure 58 Courbe de survie fonction du stade AMES

IV.2.70. Courbe ROC

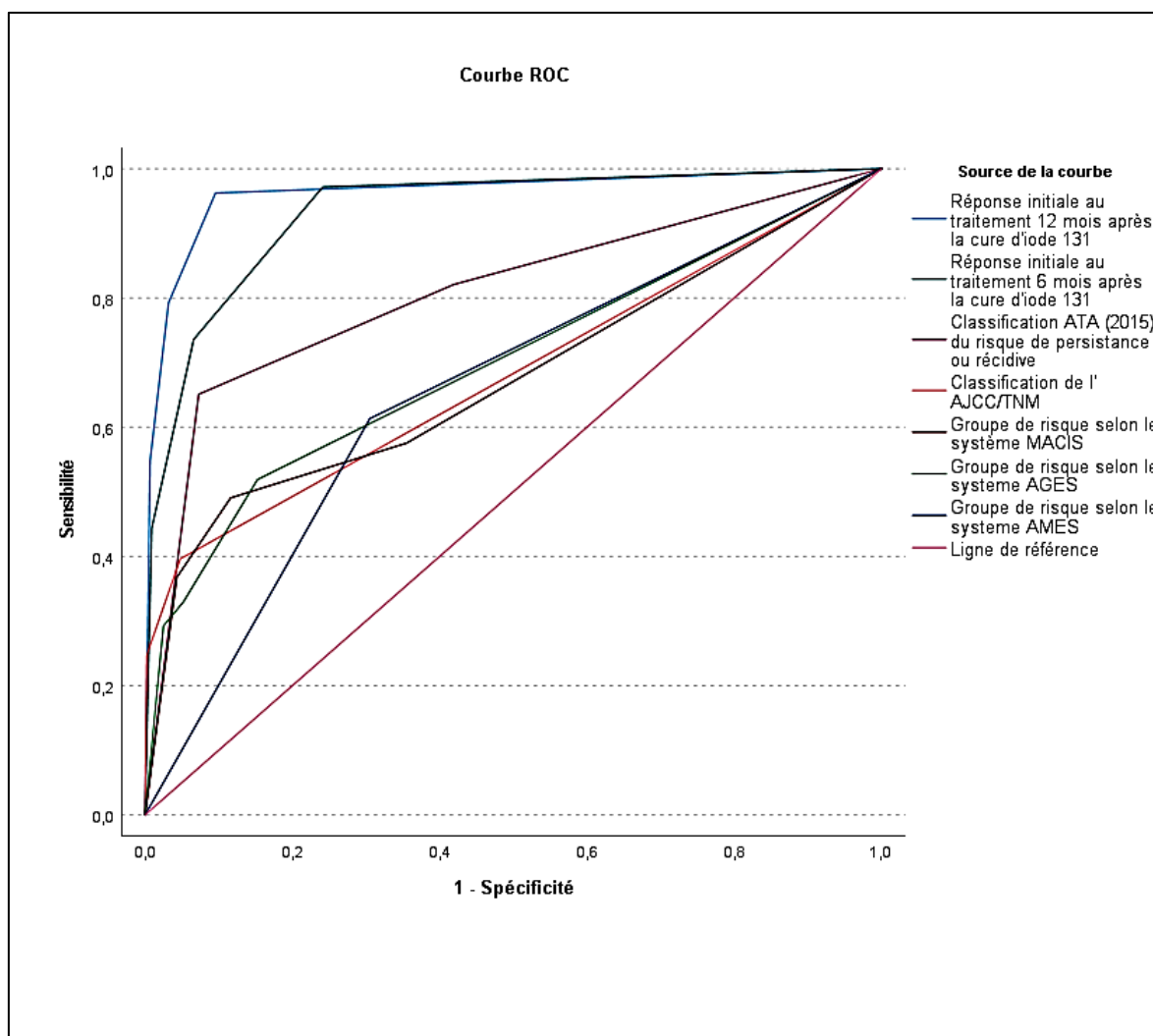


Figure 59 Courbe ROC des différentes classifications pronostiques

IV.2.71. Résultats de l'estimation de l'aire sous la courbe

Tableau 32 Aire sous la courbe ROC des différents systèmes

Aire sous la courbe ROC					
Variable(s)	Aire	Déviation standard	Signification asymptotique	IC à 95 %	
				Borne inférieure	Borne supérieure
RIT 12 mois	0,962	0,012	0,000	0,939	0,985
RIT 6 mois	0,933	0,013	0,000	0,907	0,959
ATA	0,807	0,027	0,000	0,754	0,861
AJCC	0,680	0,033	0,000	0,614	0,745
MACIS	0,675	0,034	0,000	0,609	0,740
AGES	0,698	0,032	0,000	0,635	0,761
AMES	0,654	0,030	0,000	0,595	0,713

IV.2.72. Résultats des valeurs prédictives positives et négatives

Tableau 33 Valeurs prédictives positives et négatives

Système	VPP	VPN
RIT 12 mois	90,9%	96,0%
RIT 6 mois	80,1%	96,4%
ATA	66,2%	76,4%
AJCC 8 ^{ème} édition	89,2%	61,2%
MACIS	55,3%	61,4%
AGES	77,2%	63,8%
AMES	66,8%	64,2%

IV.2.73. Résultats de la proportion de la variance expliquée

Tableau 34 Proportion de la variance expliquée

Proportion de la variance expliquée	
RIT à 12 mois	94%
RIT à 6 mois	89%
ATA	63%
AJCC	48%
MACIS	38,7%
AGES	23,9%
AMES	42,6%

IV.3. Analyses des facteurs pronostiques de l'efficacité thérapeutique

IV.3.1. Efficacité thérapeutique fonction du sexe

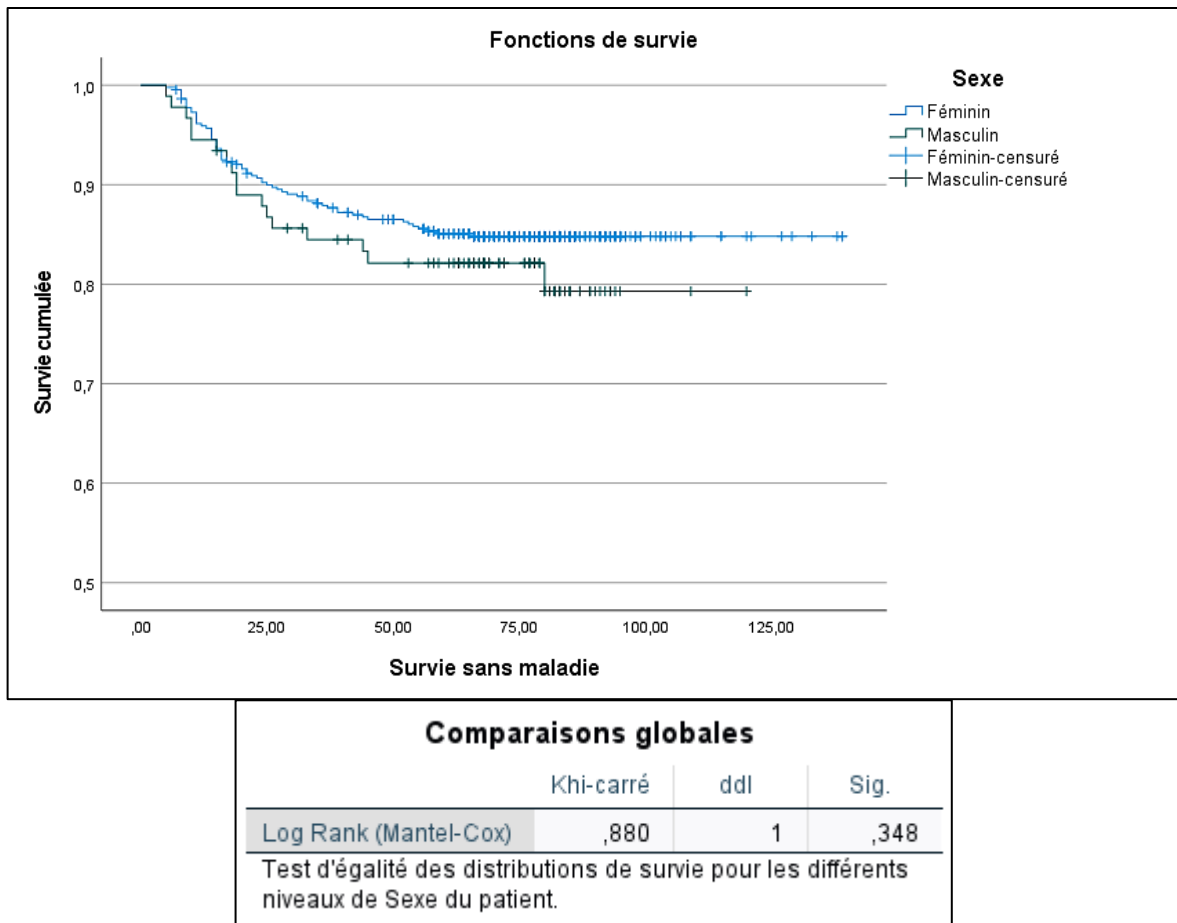


Figure 60 Courbe de survie fonction du sexe

IV.3.2. Efficacité thérapeutique fonction de la catégorie d'âge

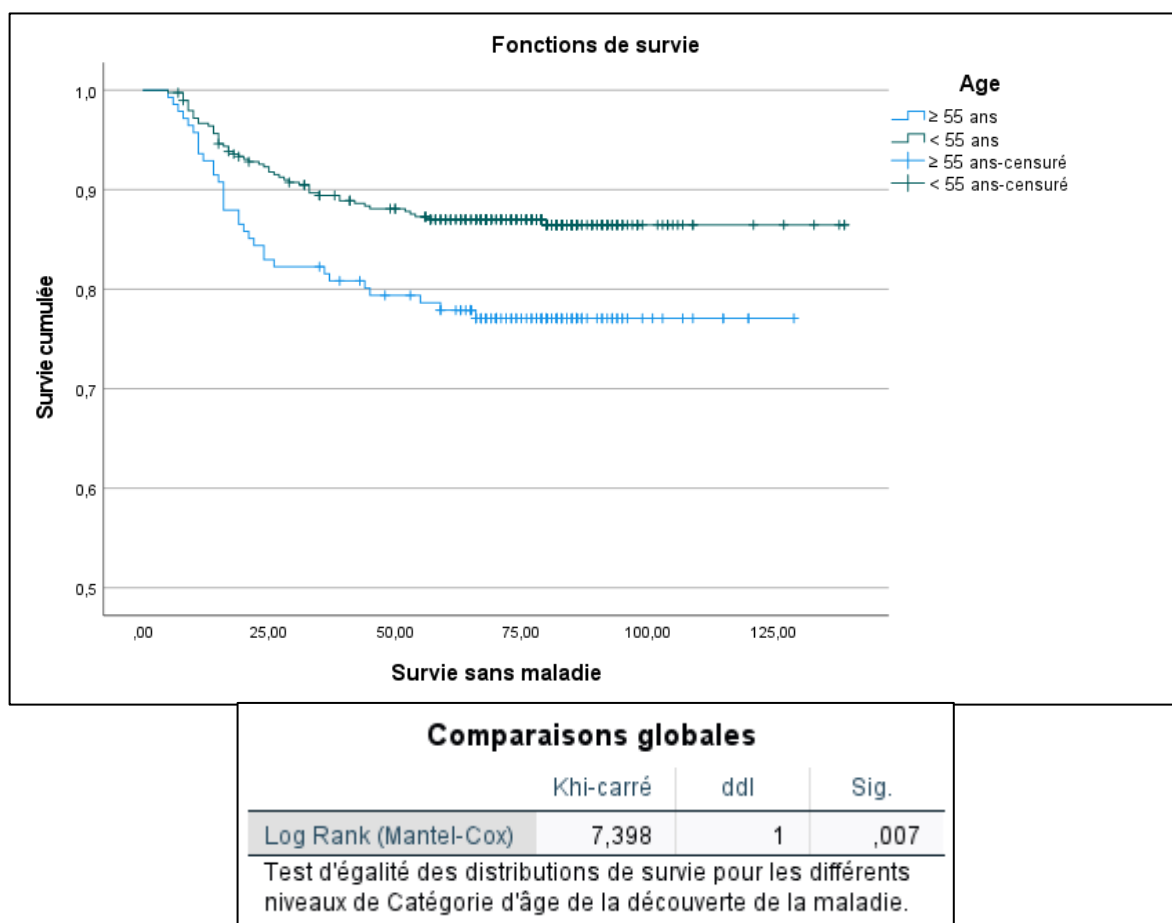


Figure 61 Courbe de survie fonction de la catégorie d'âge de diagnostic

IV.3.3. Efficacité thérapeutique fonction des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

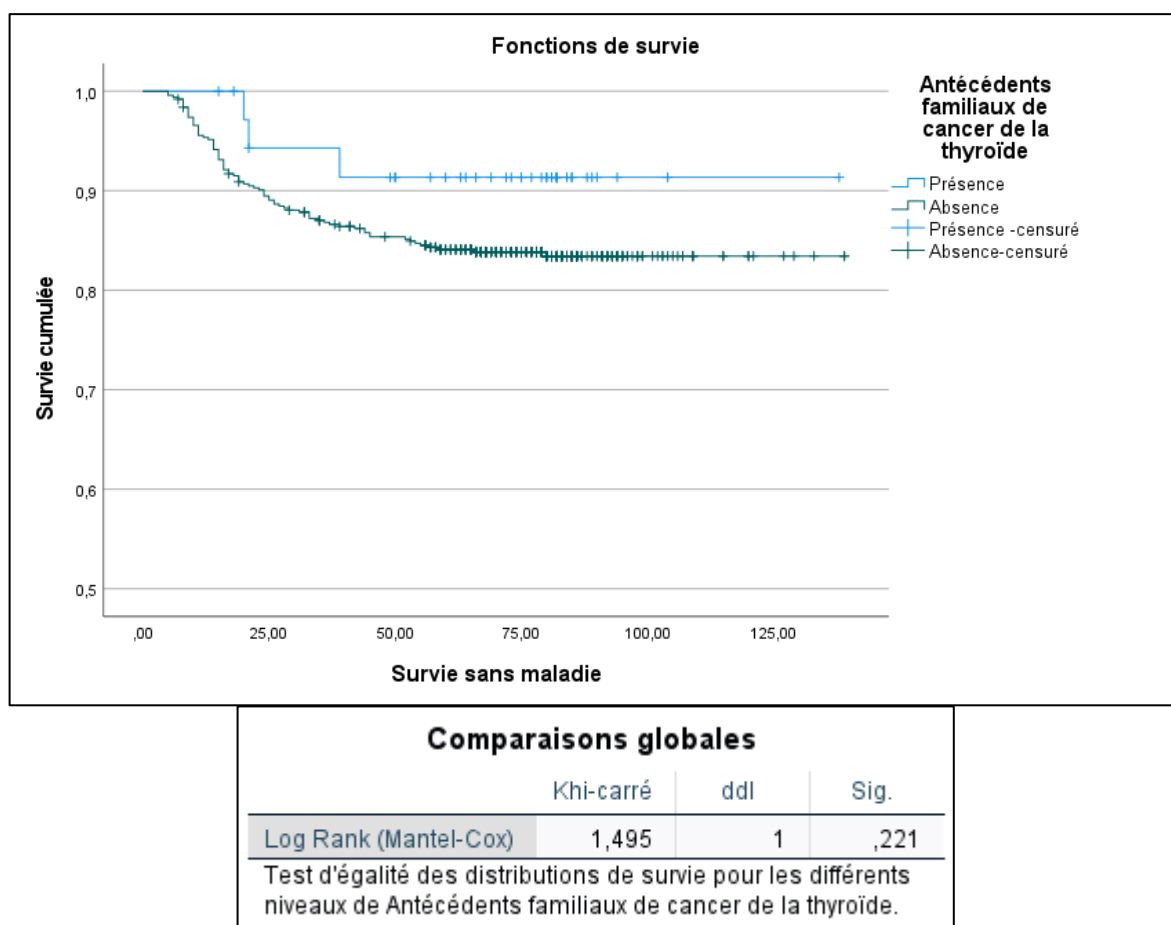


Figure 62 Courbe de survie fonction des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

IV.3.4. Efficacité thérapeutique fonction des antécédents d'irradiation cervicale

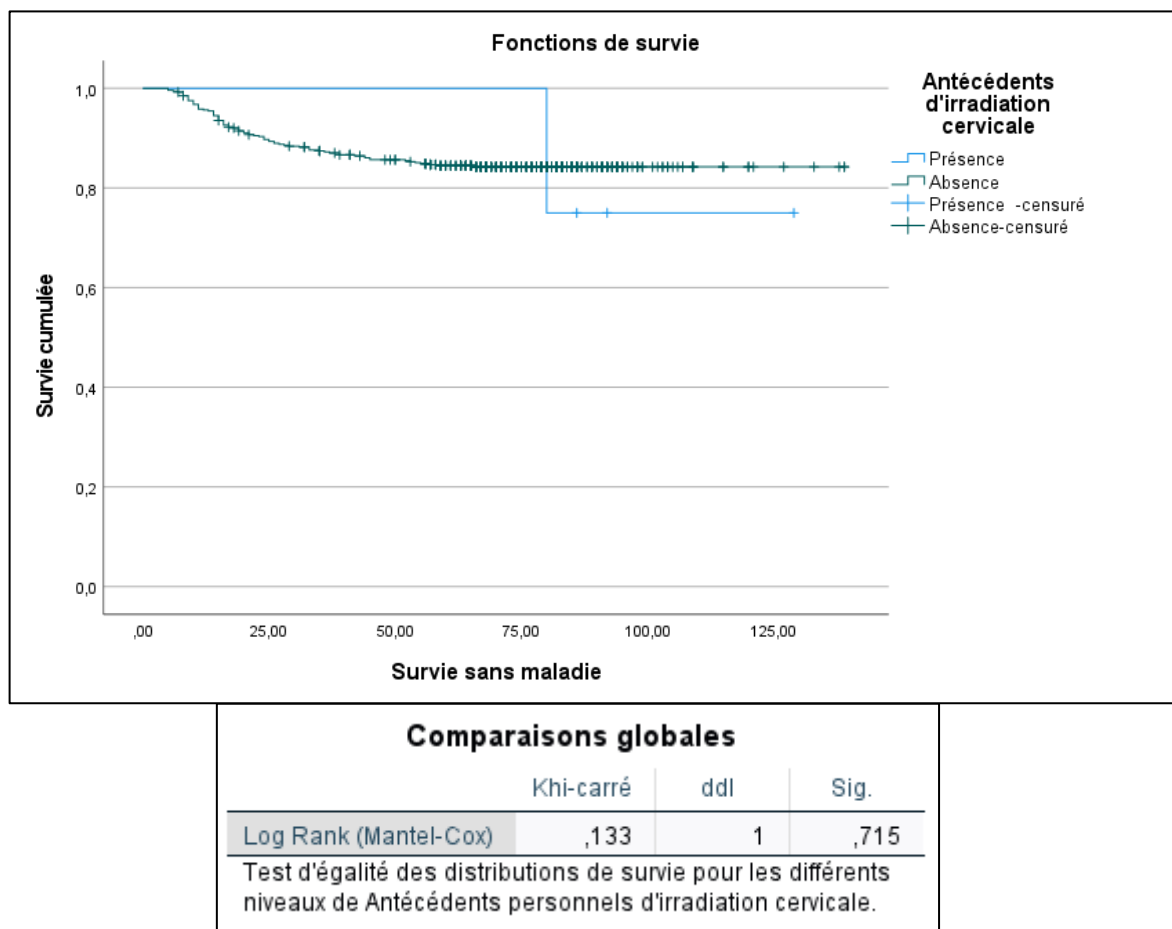


Figure 63 Courbe de survie fonction des antécédents d'irradiation cervicale

IV.3.5. Efficacité thérapeutique fonction des antécédents de thyroïdectomie

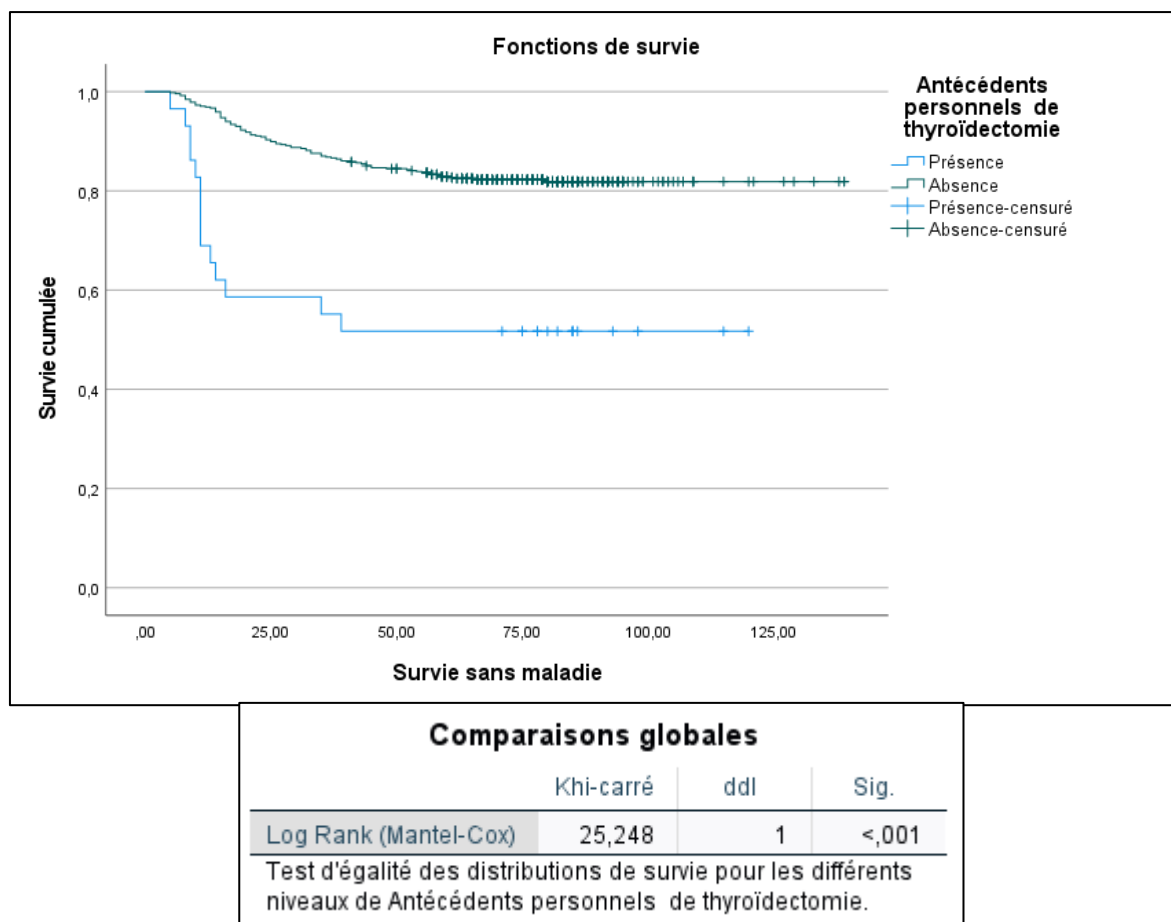


Figure 64 Courbe de survie fonction des antécédents de thyroïdectomie

IV.3.6. Efficacité thérapeutique fonction de la qualité de la thyroïdectomie

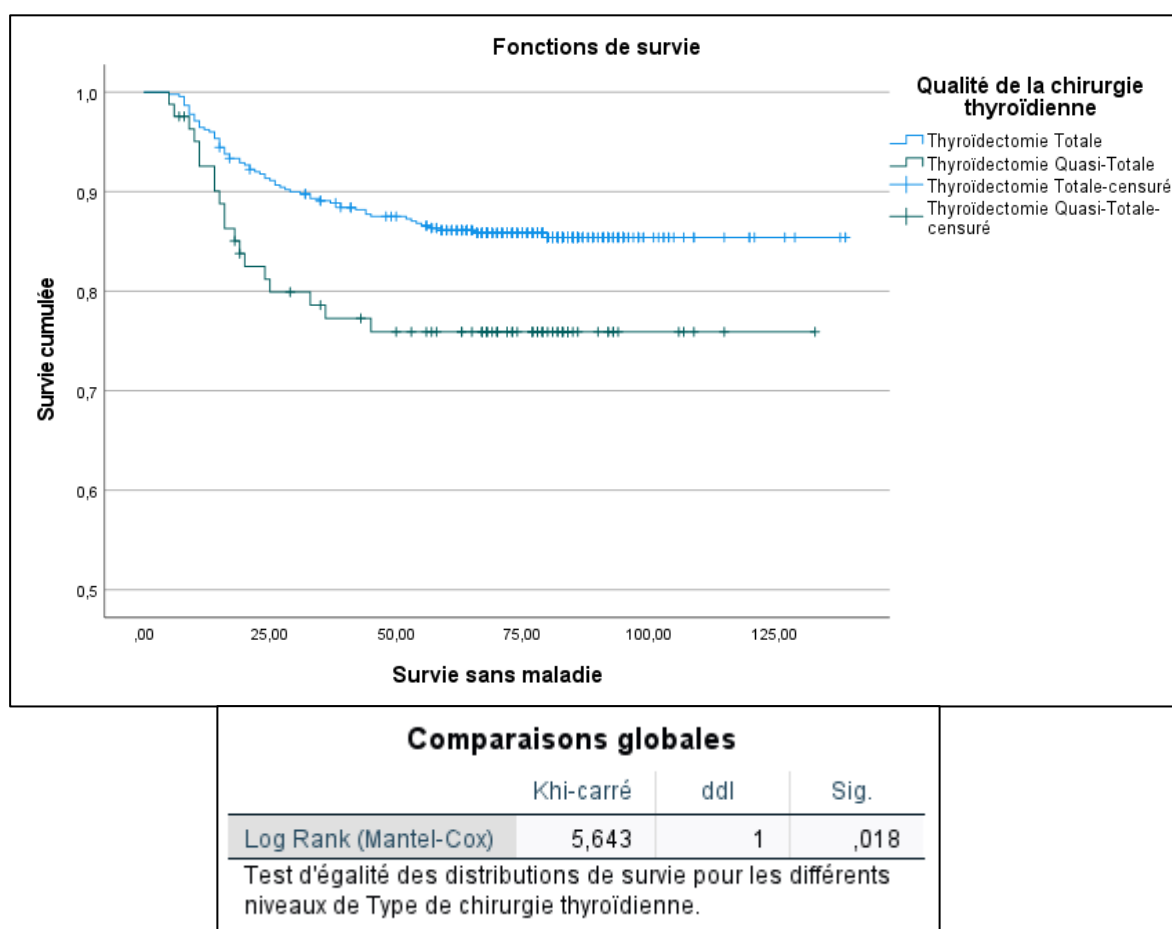


Figure 65 Courbe de survie fonction de la qualité de la chirurgie thyroïdienne

IV.3.7. Efficacité thérapeutique fonction du type de chirurgie ganglionnaire

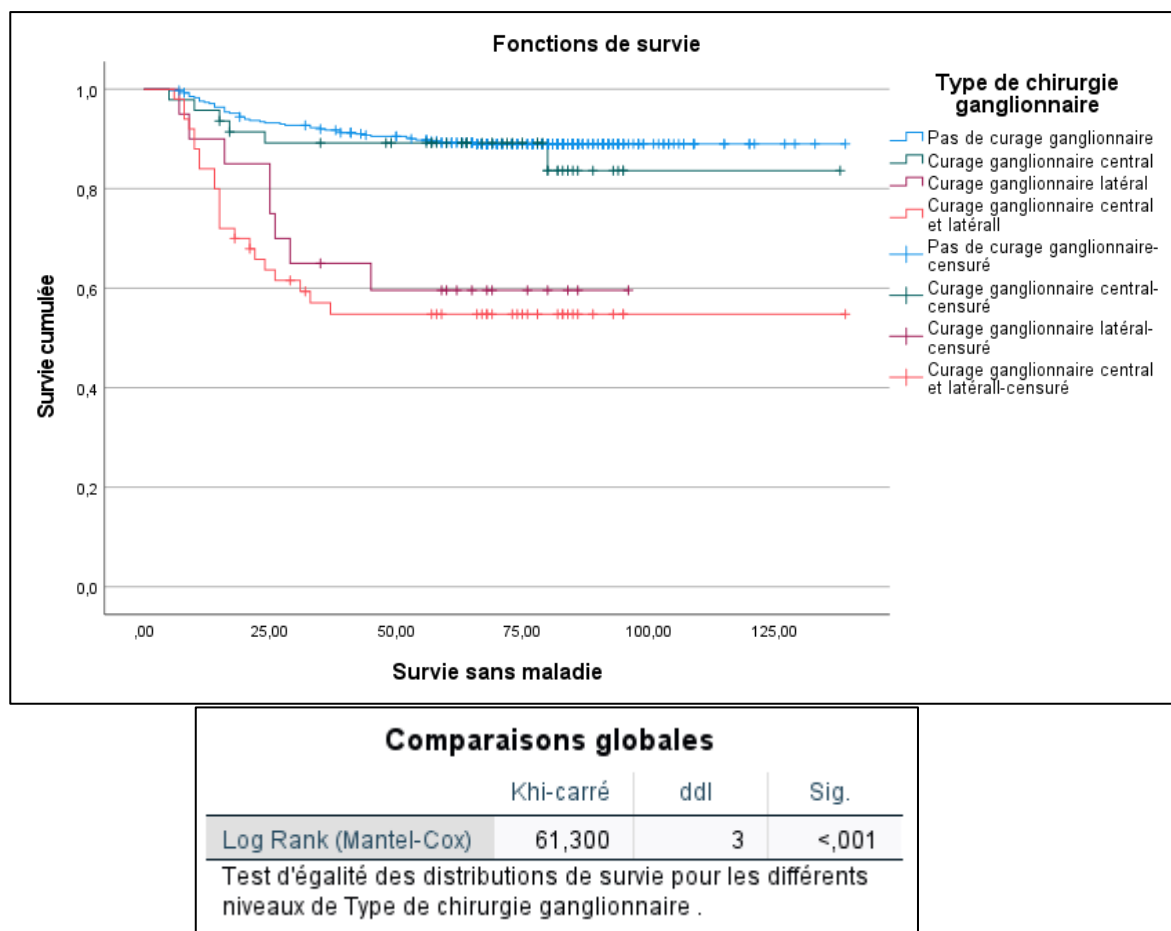


Figure 66 Courbe de survie fonction du type de chirurgie ganglionnaire

IV.3.8. Efficacité thérapeutique fonction du type histologique

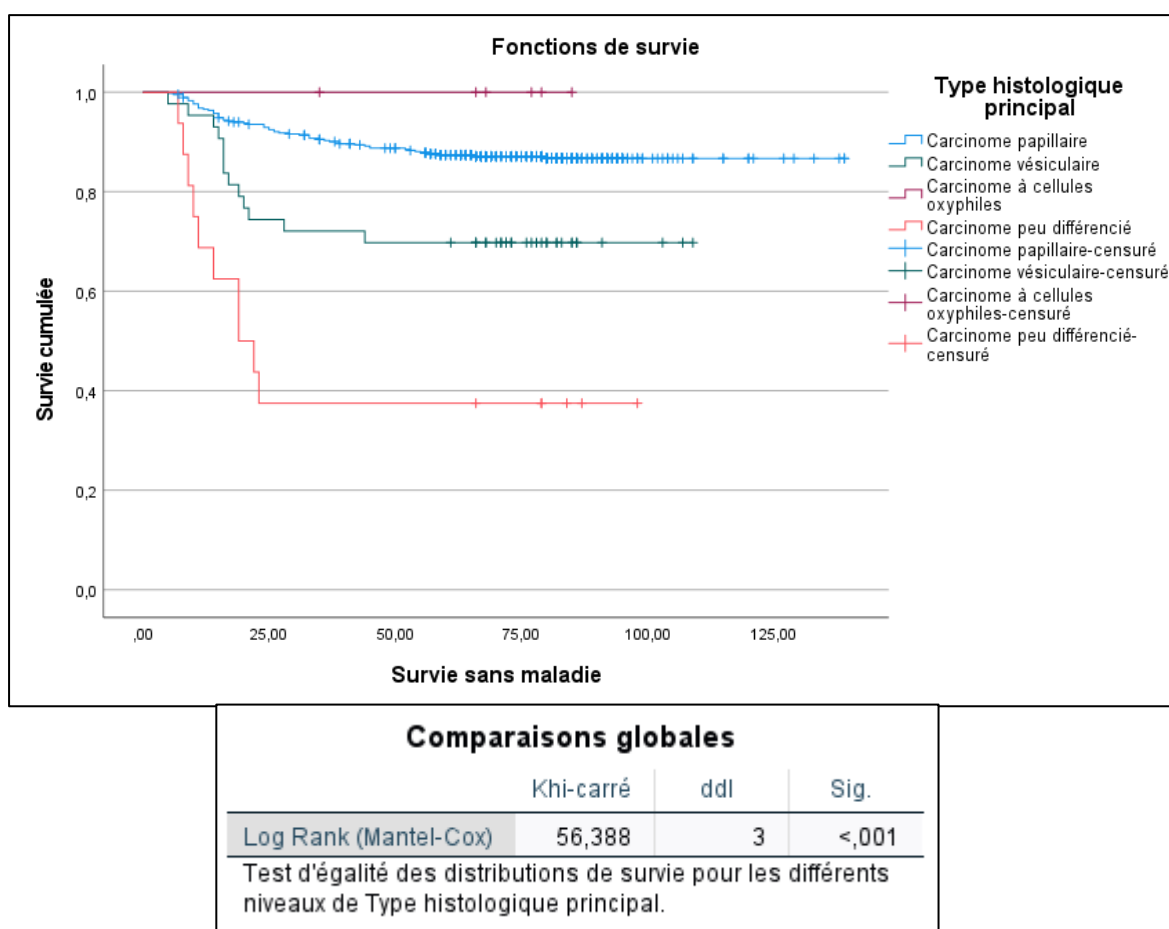


Figure 67 Courbe de survie fonction du type histologique

IV.3.9. Efficacité thérapeutique fonction des variantes histologiques agressives

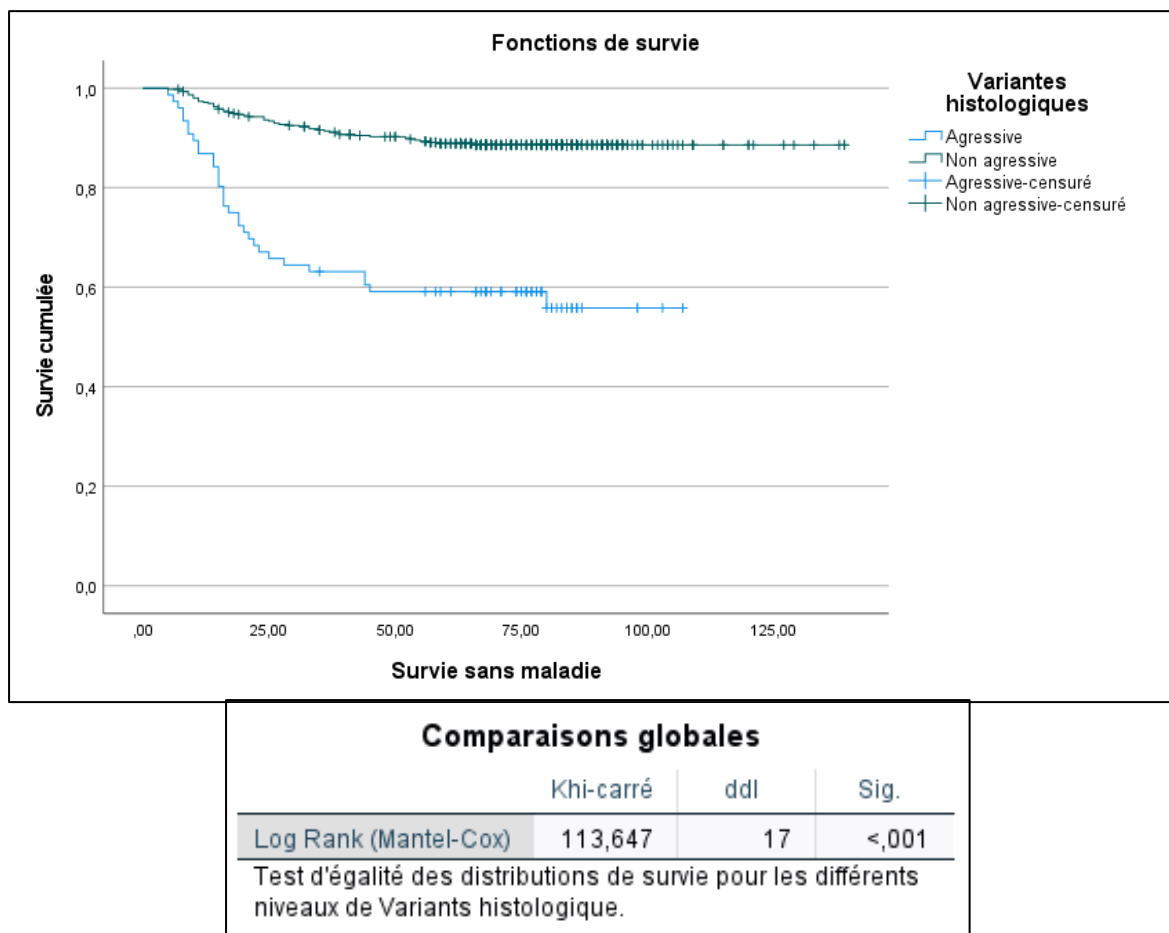


Figure 68 Courbe de survie fonction des variantes histologiques agressives

IV.3.10. Efficacité thérapeutique fonction de la multifocalité

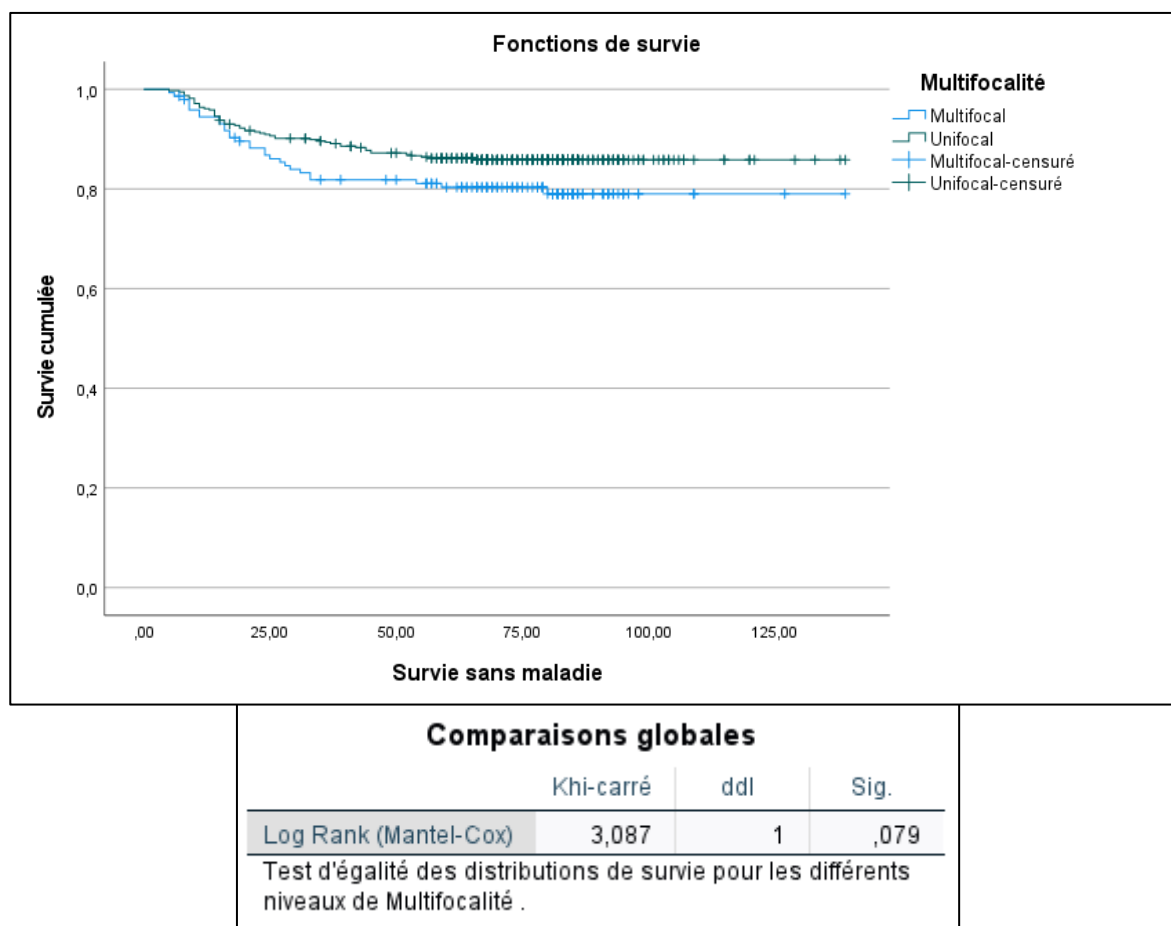
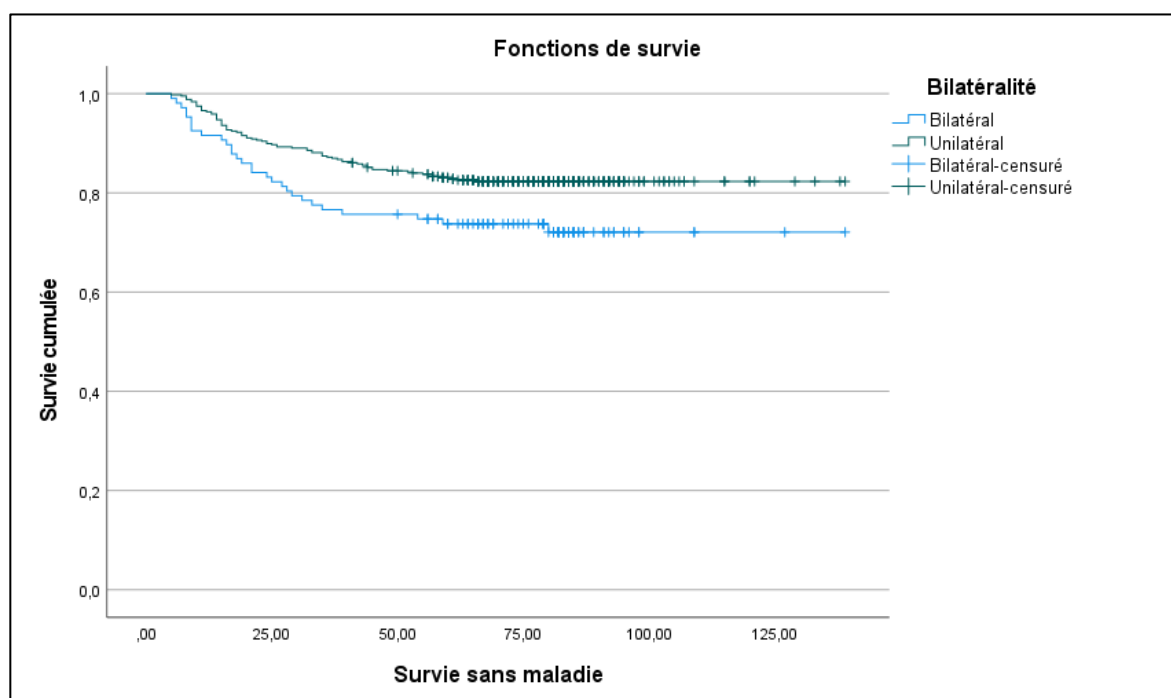


Figure 69 Courbe de survie fonction de la multifocalité

IV.3.11. Efficacité thérapeutique fonction de la bilatéralité



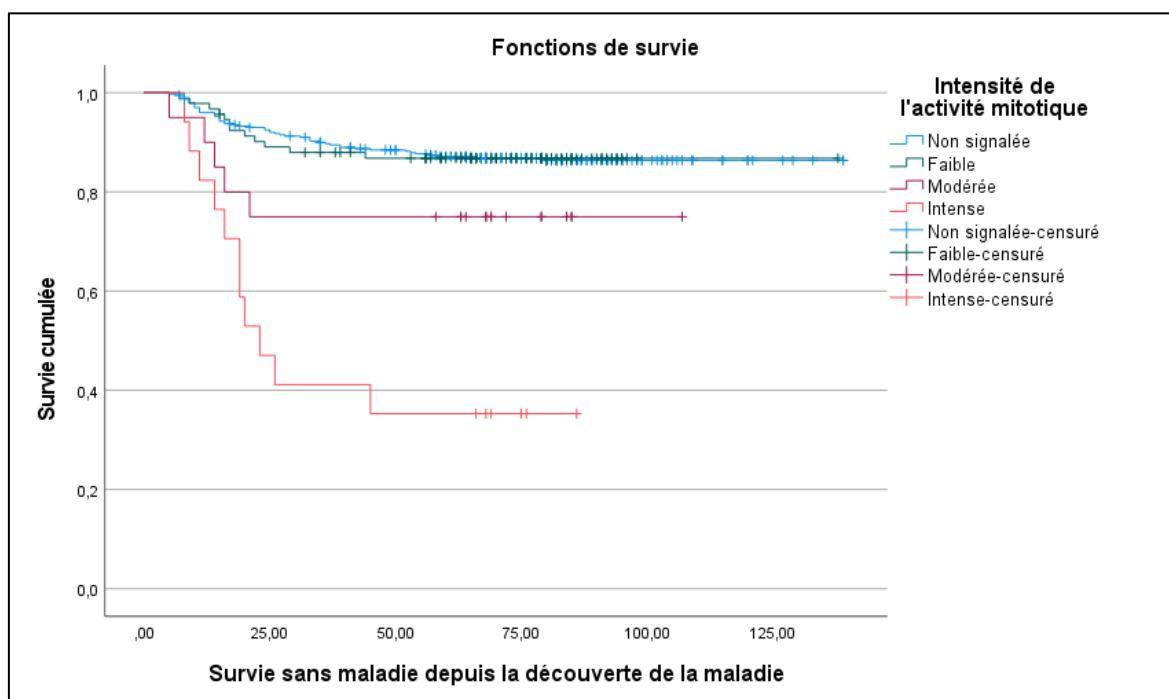
Comparaisons globales

	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,521	1	,019

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de Bilatéralité .

Figure 70 Courbe de survie fonction de la bilatéralité

IV.3.12. Efficacité thérapeutique fonction de l'intensité de l'activité mitotique



Comparaisons globales			
	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	48,059	3	<,001
Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de Intensité de l'activité mitotique.			

Figure 71 Courbe de survie fonction de l'intensité de l'activité mitotique

IV.3.13. Efficacité thérapeutique fonction du type d'extension extrathyroïdienne

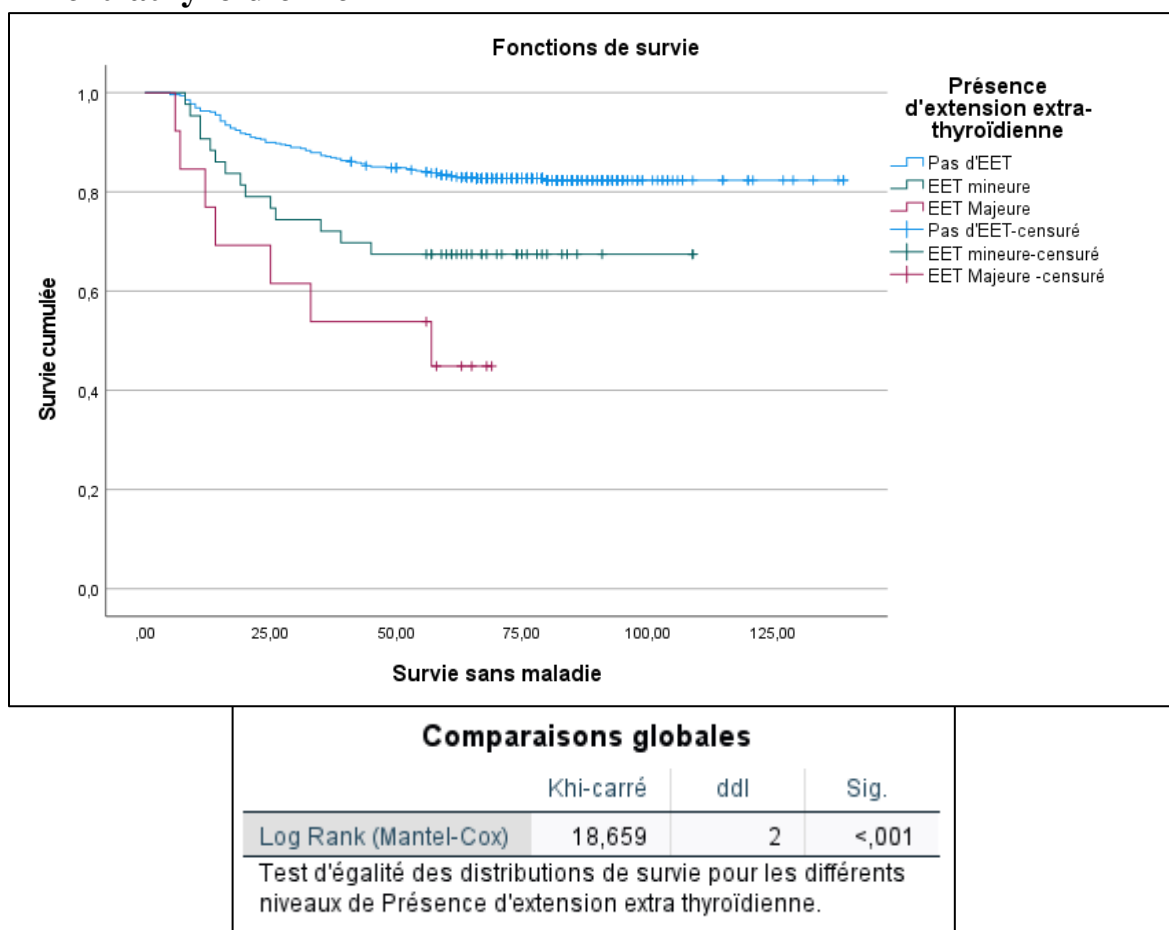


Figure 72 Courbe de survie fonction du type d' d'extension extrathyroïdienne

IV.3.14. Efficacité thérapeutique fonction de la nécrose tumorale

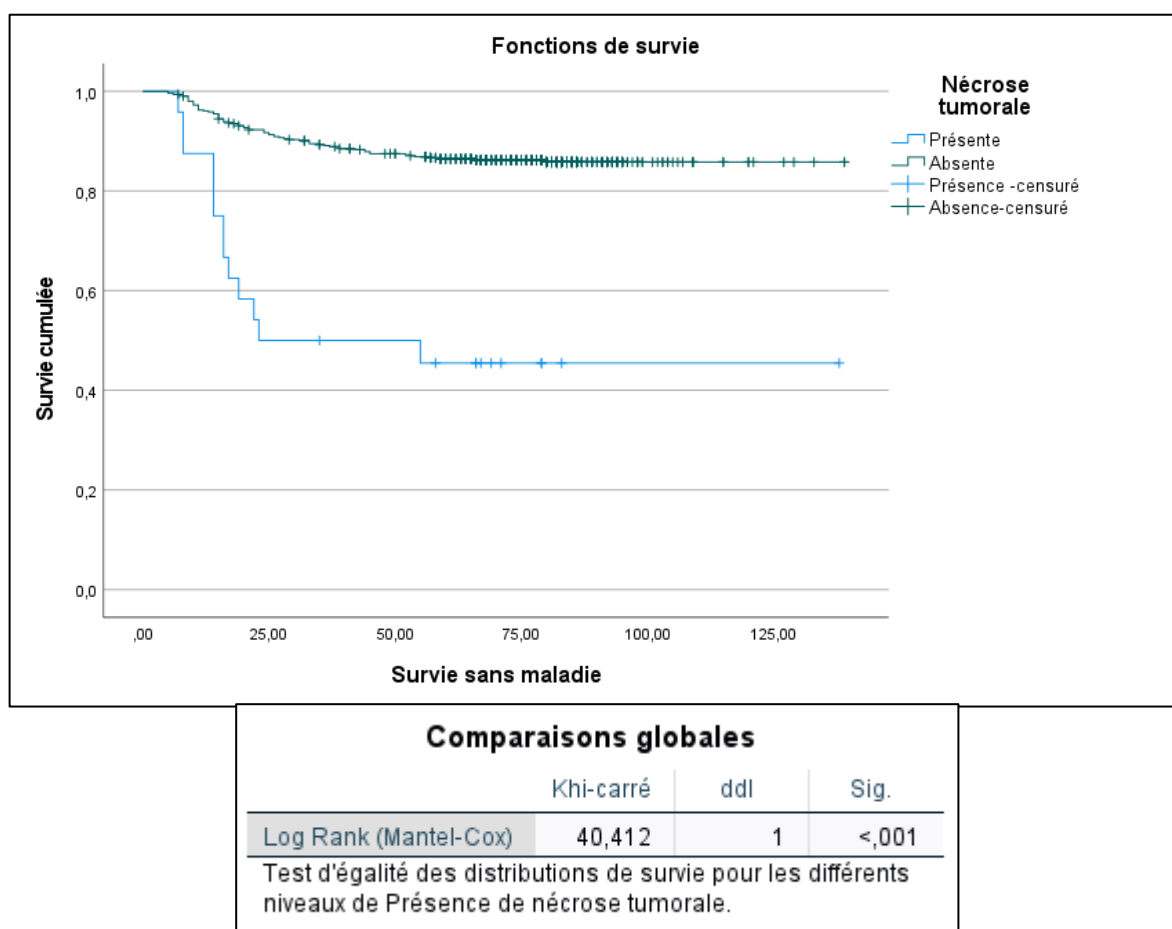


Figure 73 Courbe de survie fonction de la nécrose tumorale

IV.3.15. Efficacité thérapeutique fonction de l'envahissement capsulaire

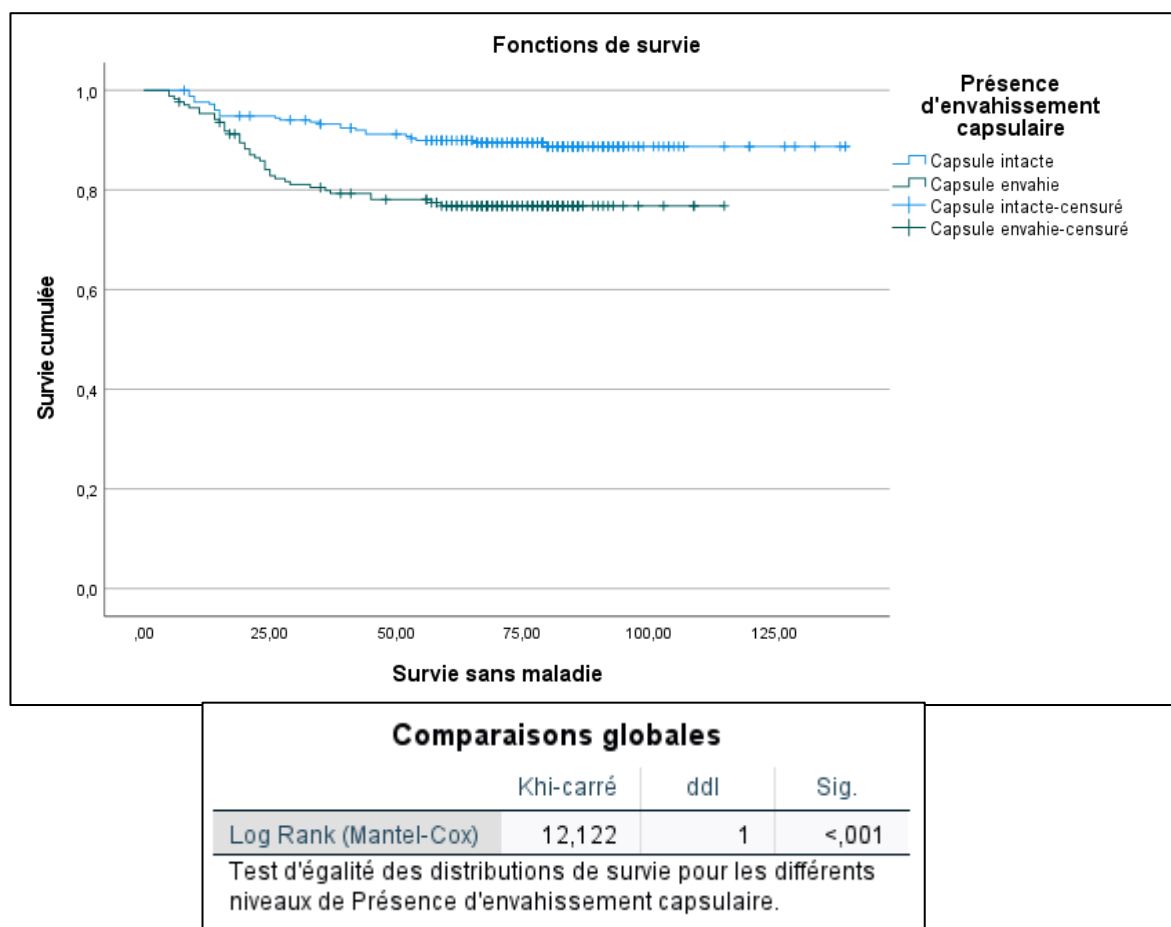
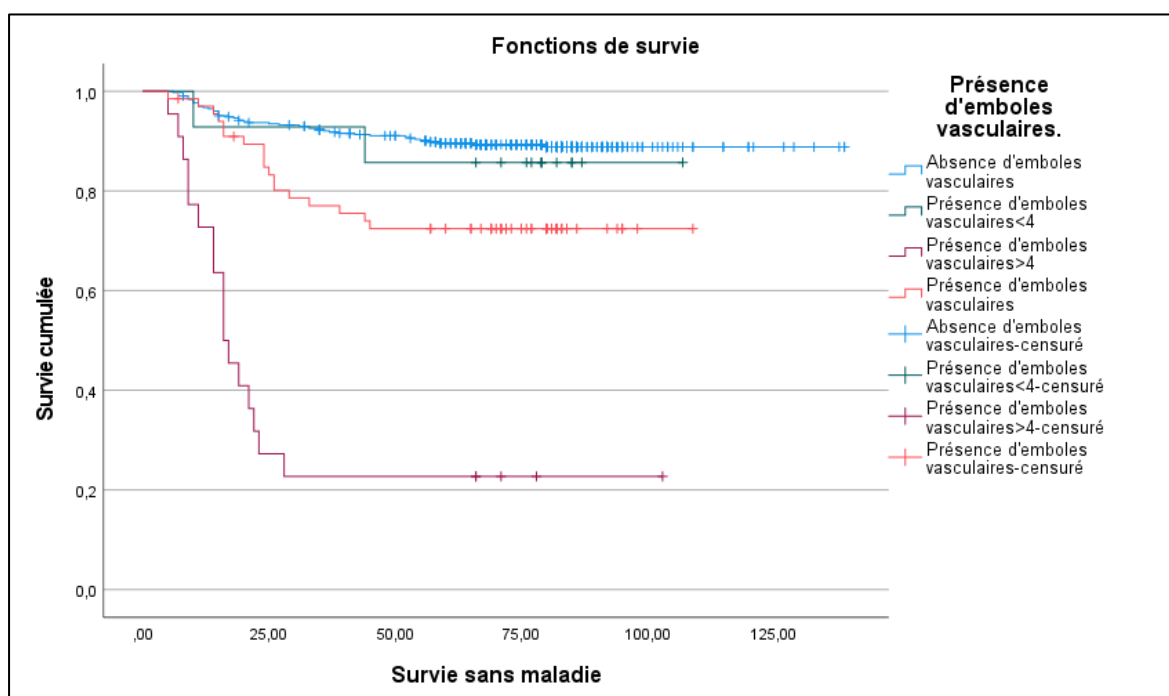


Figure 74 Courbe de survie fonction de l'invasion capsulaire

IV.3.16. Efficacité thérapeutique fonction de l'invasion vasculaire

**Comparaisons globales**

	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	136,077	3	<,001

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de Présence d'embolies vasculaires..

Figure 75 Courbe de survie fonction de l'invasion vasculaire

IV.3.17. Efficacité thérapeutique fonction de la taille tumorale

Tableau 35 Efficacité thérapeutique fonction de la taille tumorale

Médianes des tailles tumorales (mm)		
Excellente réponse	Non-excellente réponse (PRM)	Sig
19	23	p=0,051

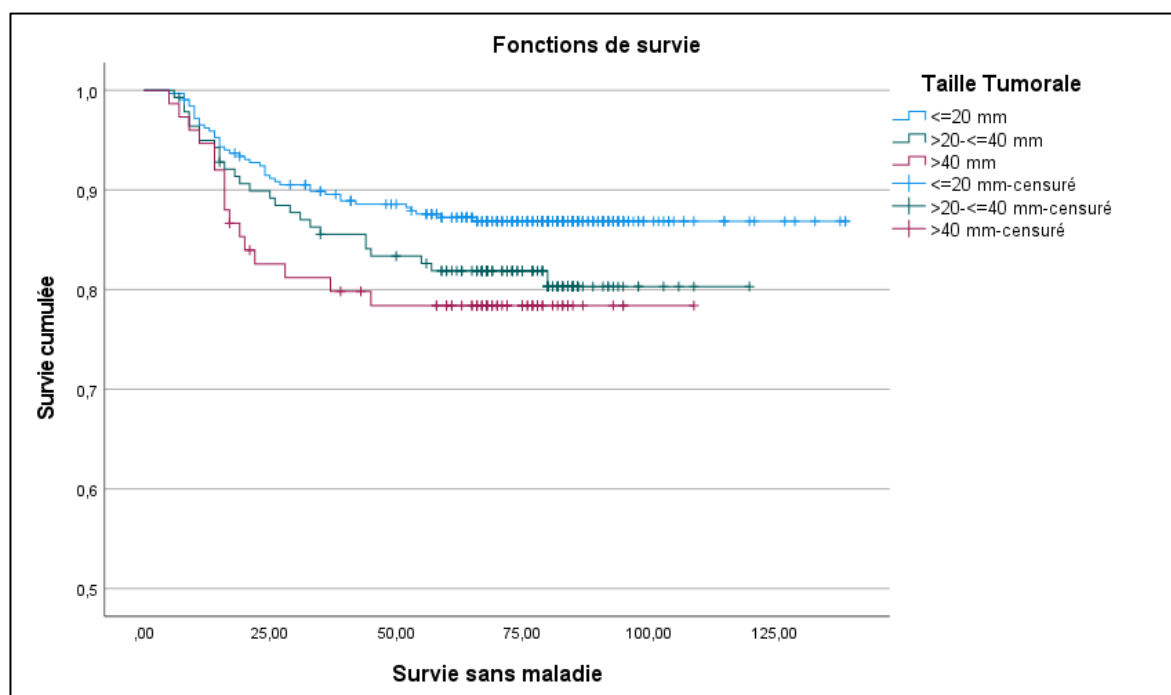


Figure 76 Courbe de survie fonction du type de taille tumorale

IV.3.18. Efficacité thérapeutique fonction du stade T

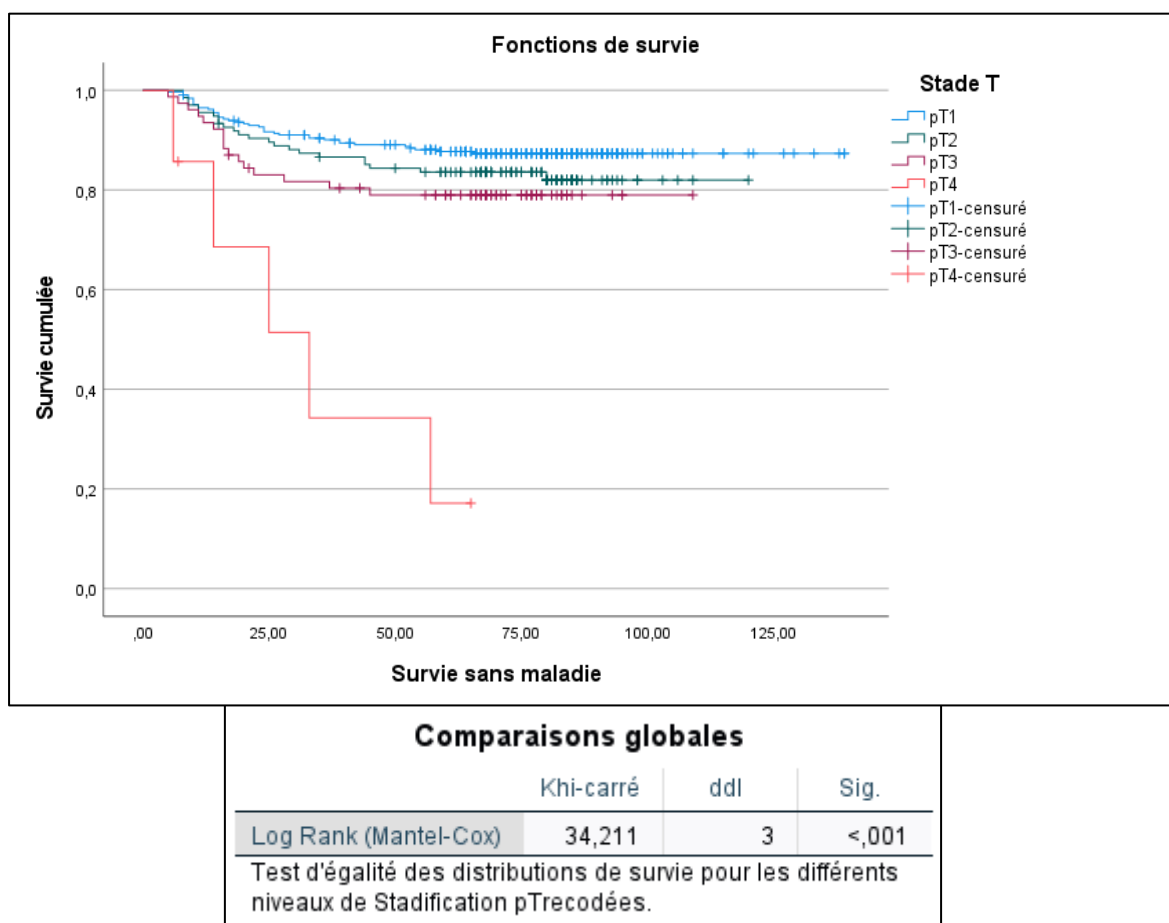


Figure 77 Courbe de survie fonction du stade T

IV.3.19. Efficacité thérapeutique fonction du stade N

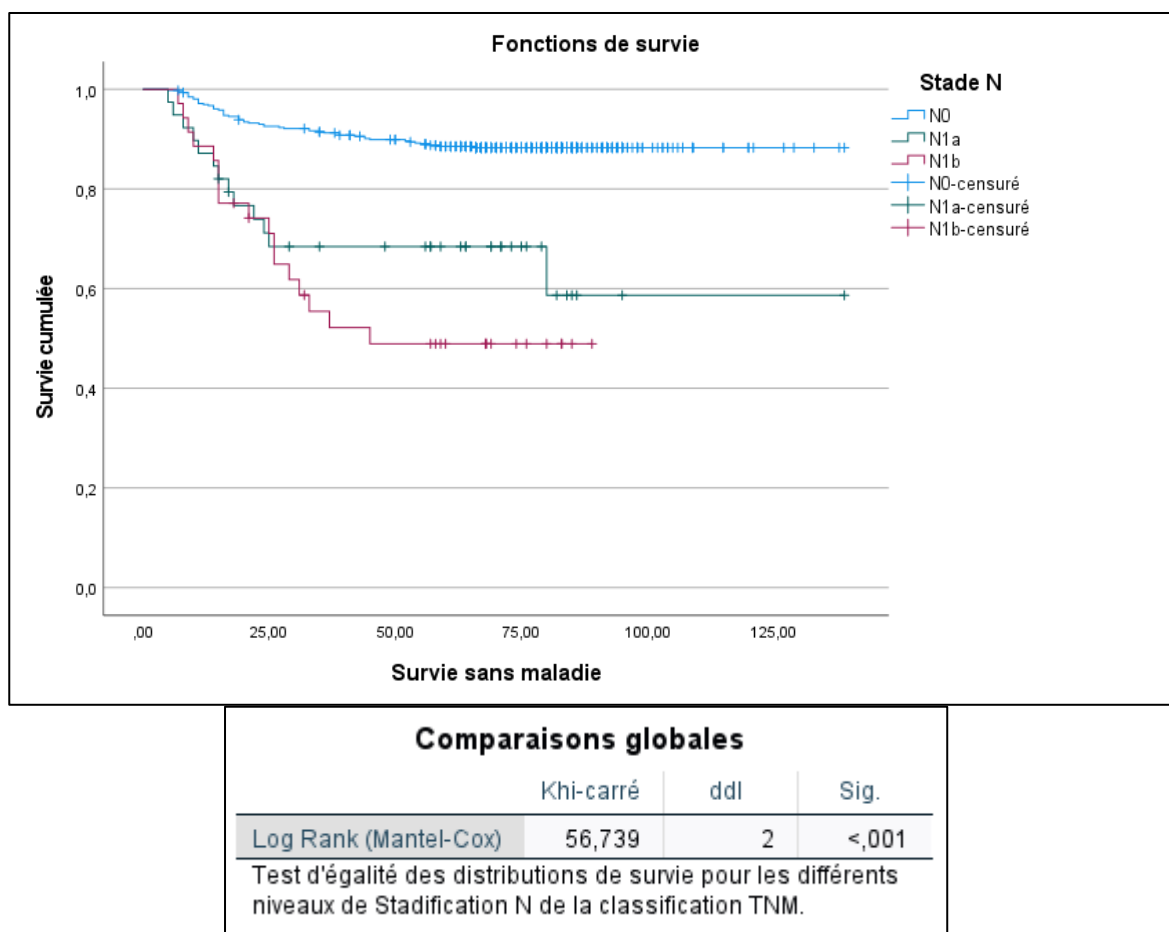


Figure 78 Courbe de survie fonction du stade N

IV.3.20. Efficacité thérapeutique fonction de la taille des ganglions métastatiques

Tableau 36 Efficacité thérapeutique fonction de la taille des ganglions métastatiques

Médianes des tailles des ganglions métastatiques (mm)		
Excellente réponse	Non-excellente réponse (PRM)	Sig
3	5	p=0,044

IV.3.21. Efficacité thérapeutique fonction du nombre de ganglions

Tableau 37 Efficacité thérapeutique fonction du nombre de ganglions

Médianes des nombres des ganglions métastatiques		
Excellente réponse	Non-excellente réponse (PRM)	Sig
1	4	p=0,415

IV.3.22. Efficacité thérapeutique fonction de l'extension extraganglionnaire

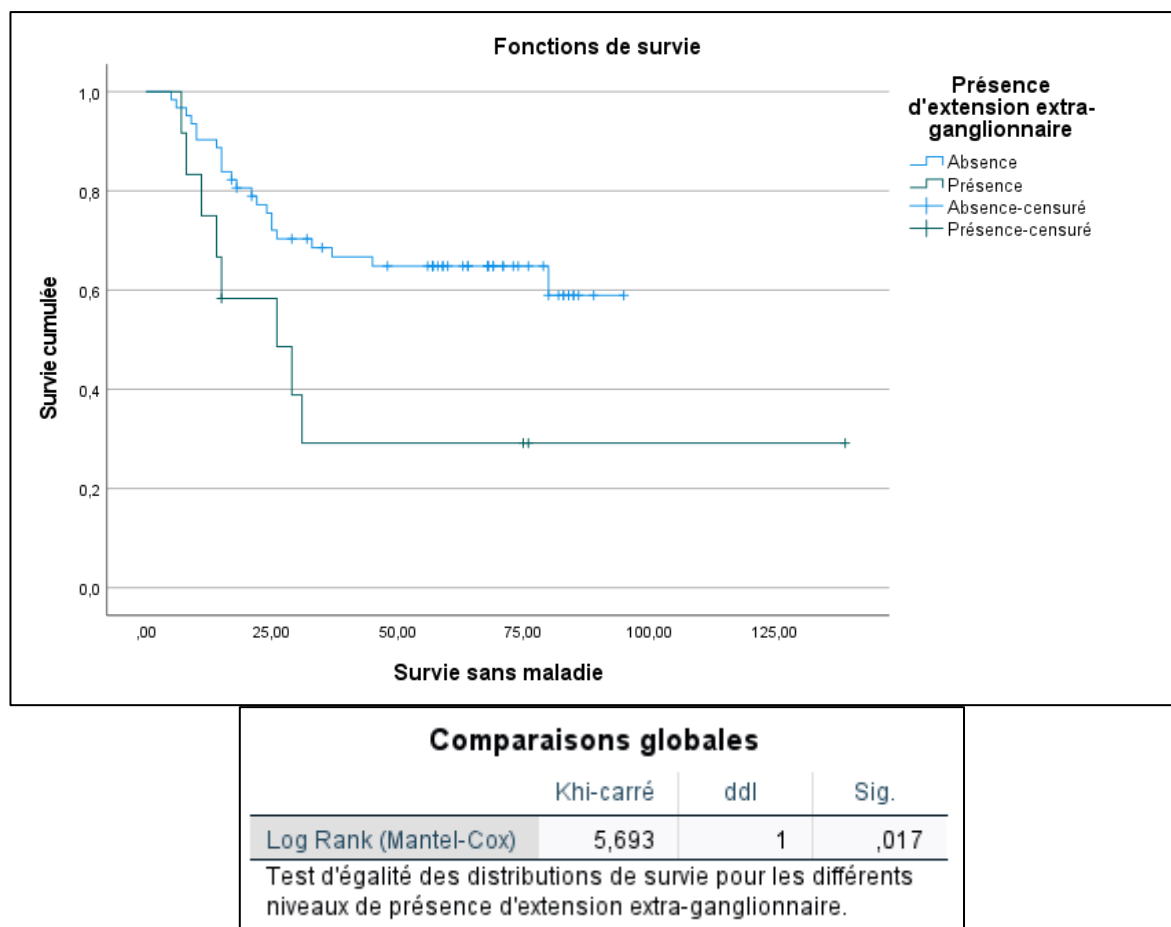


Figure 79 Courbe de survie fonction de l'extension extraganglionnaire.

IV.3.23. Efficacité thérapeutique fonction du stade M

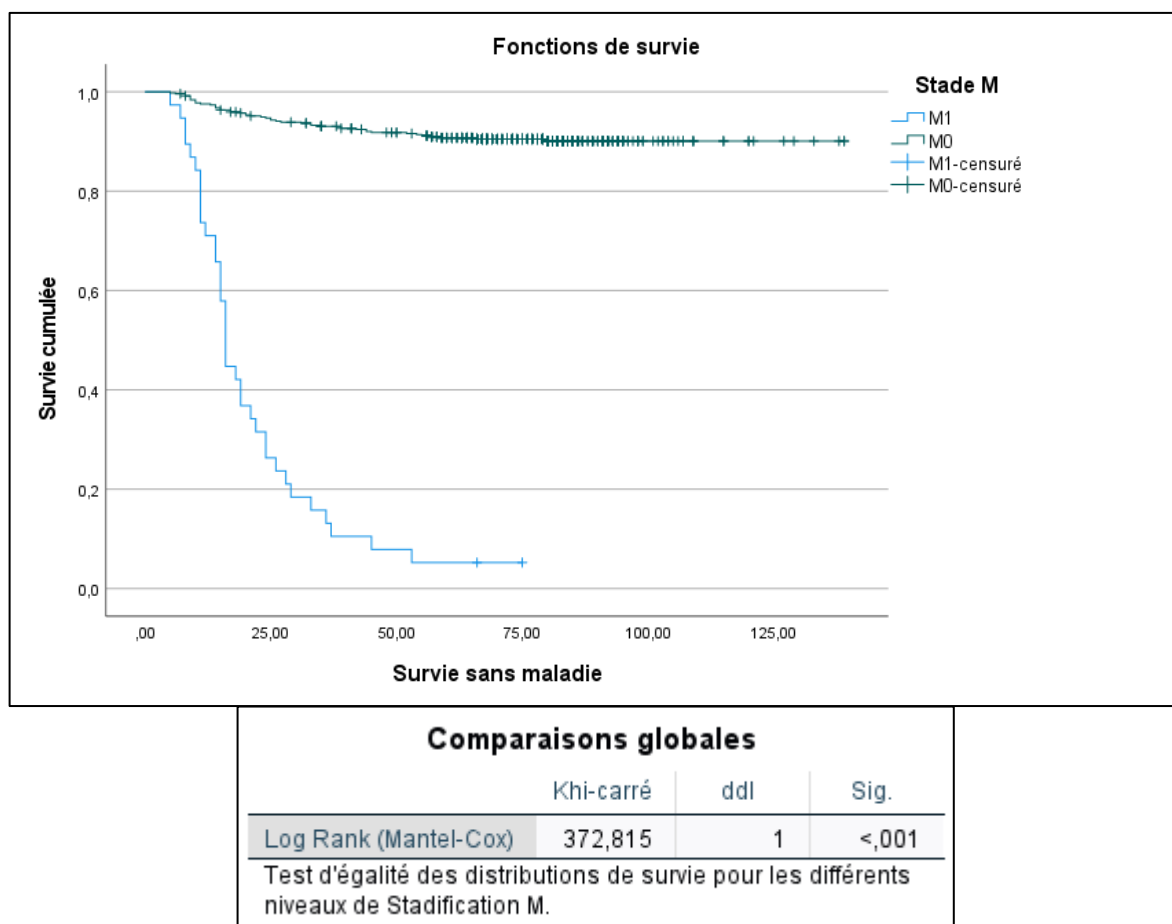


Figure 80 Courbe de survie fonction du stade M

IV.3.24. Efficacité thérapeutique fonction du type de stimulation

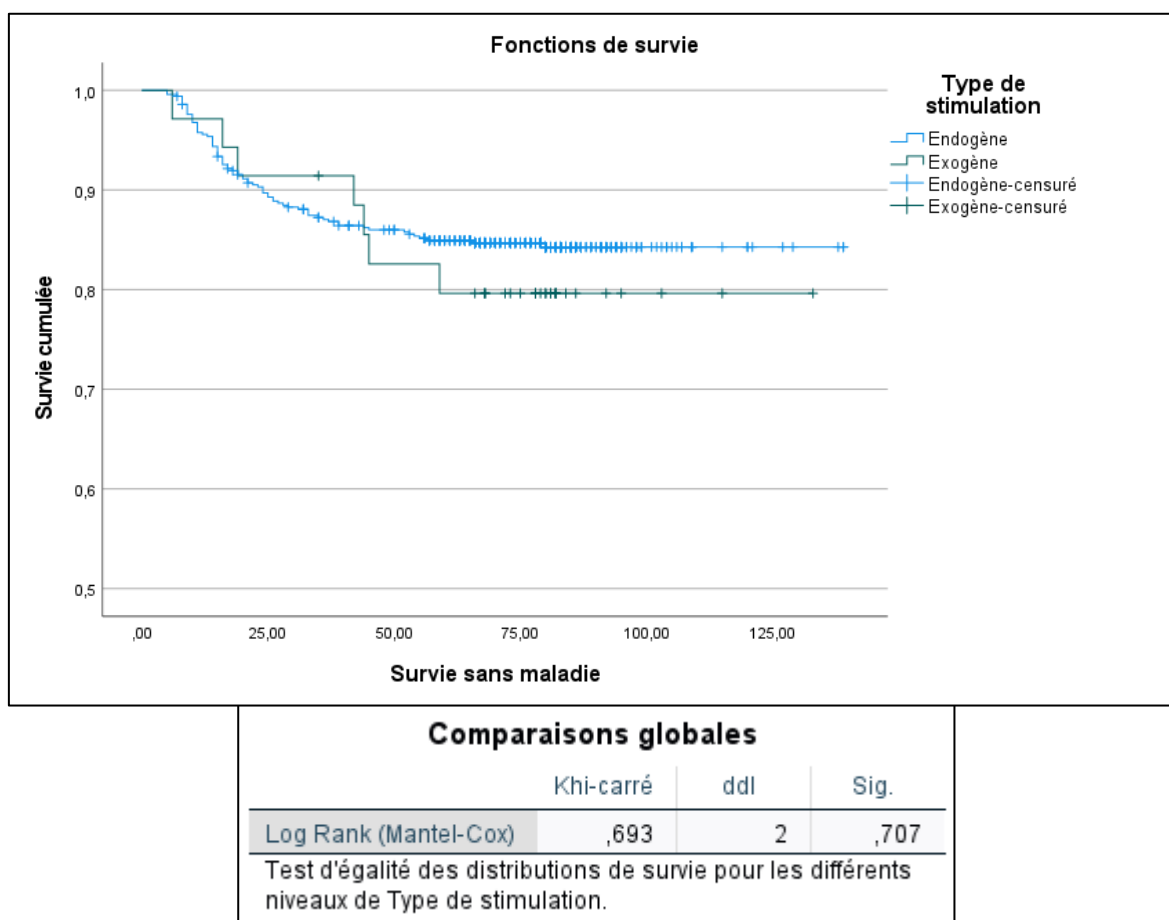
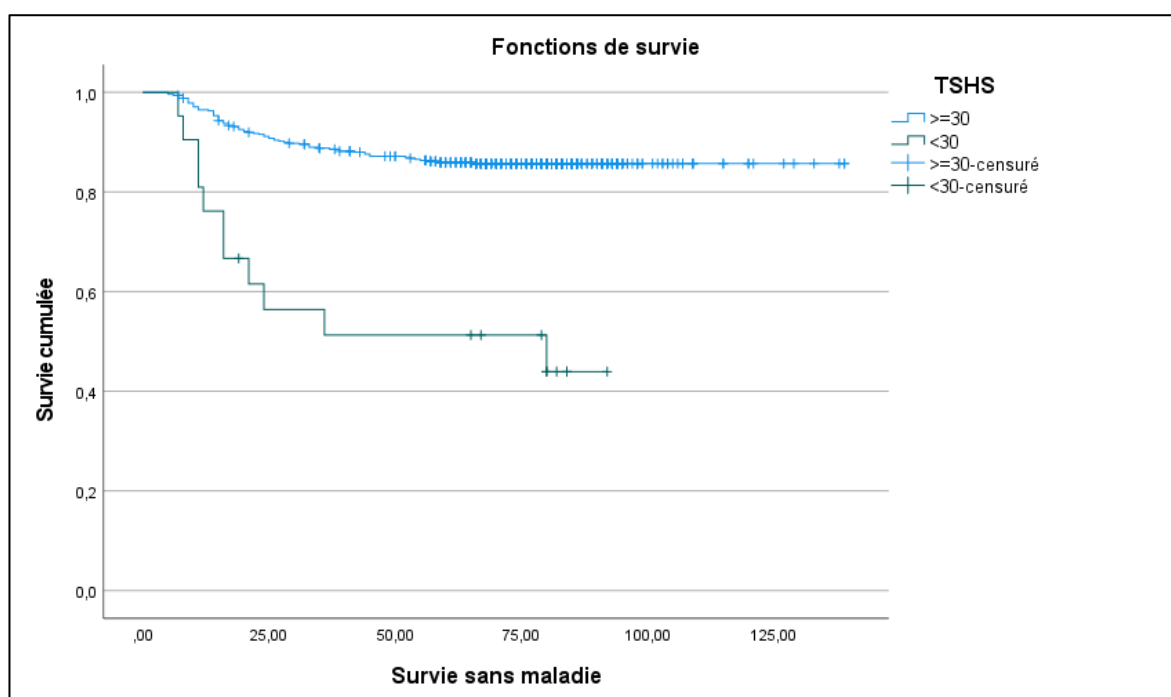


Figure 81 Courbe de survie fonction du type de stimulation

IV.3.25. Efficacité thérapeutique fonction du taux de la TSHS

Tableau 38 Efficacité thérapeutique fonction du taux de la TSHS

Médianes des taux de TSHS (mUI/l)		
Excellente réponse	Non-excellente réponse (PRM)	Sig
79,95	80,00	p=0,998



Comparaisons globales

	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	30,802	1	<,001

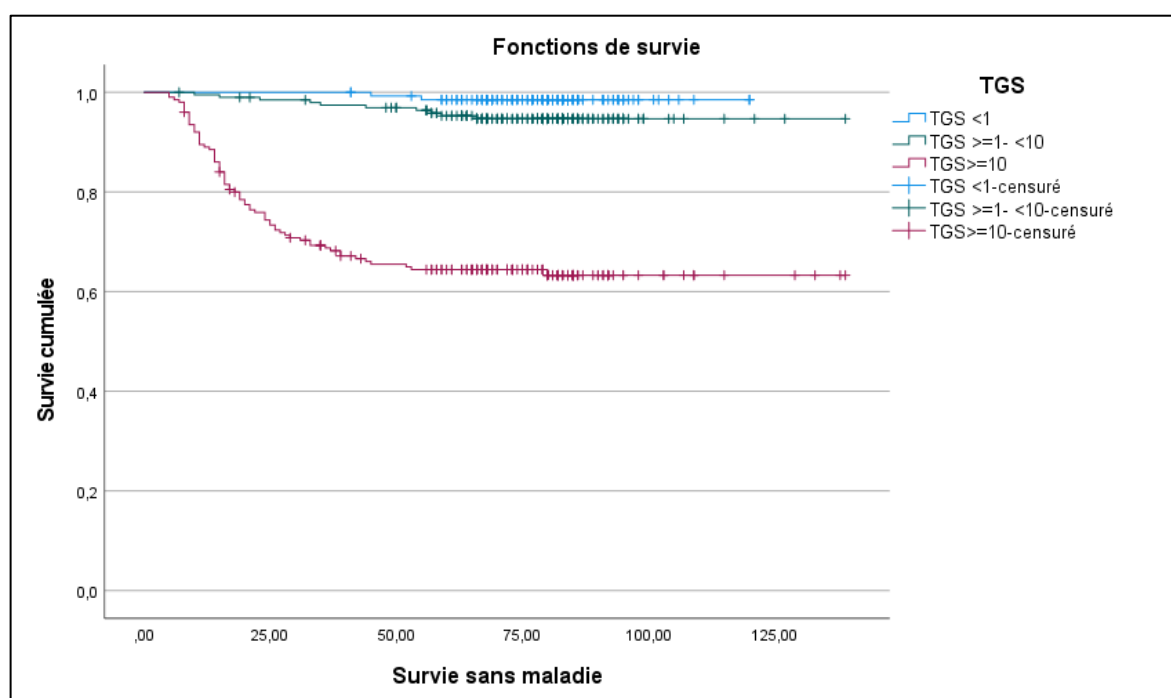
Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de stimulation de la TSH

Figure 82 Courbe de survie fonction du niveau de stimulation de la TSH

IV.3.26. Efficacité thérapeutique fonction de la classe de TGS

Tableau 39 Efficacité thérapeutique fonction de la classe de TGS

Médianes des taux de TGS (ng/ml)		
Excellente réponse	Non-excellente réponse (PRM)	Sig
4,34	88,00	p<0,001



Comparaisons globales

	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	107,838	2	<,001

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de Catégorie thyroglobline stimulée.

Figure 83 Courbe de survie fonction du taux de TGS

IV.3.27. Efficacité fonction des délais chirurgie-iode

Tableau 40 Efficacité fonction des délais chirurgie-iode

Médianes des délais chirurgie-Iode (mois)		
Excellente réponse	Non-excellente réponse (PRM)	Sig
21	9	p<0,001

V. DISCUSSION

Pour la prise en charge des patients atteints de CDT, les systèmes de stratification du risque tels que AMES, AGES, MACIS, AJCC étaient initialement conçus pour prédire le décès spécifique. L'amélioration du pronostic vital et l'allongement de la durée de survie des patients ont fait émerger un nouveau concept initialement publié par ATA en 2009 [9] puis révisé en 2015 [10] qui se base sur l'estimation du risque de PRM.

Dans ce système les patients étaient classés en trois groupes à FR, RI et HR. Cette classification est considérée comme une méthode appropriée pour prédire la PRM après un traitement initial comprenant une TT et un traitement isotopique à l'I131 [10,13,140]. L'ensemble de ces systèmes était incapable de prédire avec précision le risque de PRM car il ne prenait en compte que des données présentes au moment du diagnostic du CDT sans intégrer les résultats des traitements, des évolutions cliniques et paracliniques au cours du temps. Pour se faire ATA avait décrit une nouvelle stadification appelée DRS basée sur la RIT et qui se décline en 4 stades de gravité croissante appelés RE, RIN, RBI et RSI [10,16].

La présente étude a été conçue pour étudier l'utilité clinique et validation du système DRS [10,16] en le comparant aux autres systèmes de stadification du risque dans une population algérienne au regard de la PRM. Il s'agit d'une étude prospective longitudinale monocentrique où l'ensemble de la population a été inclus de façon progressive au rythme des hospitalisations en chambres radio protégées au service de médecine nucléaire du CHU Dr BENBADIS de Constantine durant la période du 1^{er} janvier 2018 au 1^{er} janvier 2024.

Sur les 581 patients initialement inclus, nous avons dû exclure 28 pour cause de présence d'ATG, 4 pour un âge inférieur à 18 ans et 4 pour un délai de suivi post-I131 de moins de 30 mois sauf pour ceux chez qui un événement (décès ou récurrence) a été constaté avant ce délai. Pour l'analyse définitive, 545 patients étaient retenus qui justifiaient l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion. La durée du suivi final était variable en fonction de l'ancienneté de la date d'inclusion.

V.1. Caractéristiques générales de la population de l'étude

V.1.1. La taille de l'échantillon

Le nombre de patients est de 545 recrutés progressivement pendant la durée de l'étude. Ce nombre a été limité par le fait qu'il s'agit d'une étude prospective en plus des conséquences liées à la pandémie COVID-19 qui a engendré un arrêt total de l'approvisionnement en produits radiopharmaceutiques. La comparaison de notre échantillon à celui des autres études traitant du même sujet retrouve que le nôtre les dépasse de très loin (notamment [141-143]). Il se rapproche des chiffres de l'étude princeps [16] ainsi que de [95,144-145].

V.1.2. L'âge du diagnostic et sexe

Chez le sexe féminin, 59,7% des patientes appartiennent à l'intervalle 25-49 ans. Ce qui correspond à la période d'activité hormonale maximale, l'âge des grossesses et la fréquence de la multiparité. En dehors des 21,8% des patientes célibataires, seulement 6,9% ont une seule grossesse. Dans notre série, la multiparité correspond à 71,3% des patientes avec un nombre de grossesses variant entre 2 et 13. L'intervalle de 2-6 grossesses récolte à lui seul 59,8% des cas.

V.1.3. Les circonstances de découverte

La masse cervicale constitue le maître symptôme de la découverte du CT. Elle est présente dans 89,6% des cas. Elle peut être unique ou multiple. Les nodules thyroïdiens cliniquement détectables sont retrouvés chez 1 à 7% de la population générale [146]. Les caractéristiques cliniques évocatrices sont ; le sexe masculin, l'augmentation rapide du volume du nodule, de consistance dure, fixé aux structures avoisinantes, accompagné d'une ou de plusieurs adénopathies cervicales ou entraînant des signes cliniques de compression.

L'usage fréquent de l'échographie fait remonter la fréquence de 20 à 40% chez les femmes de plus de 50 ans. La fréquence des cancers dans les nodules détectés avoisine les 5%. L'usage intensif de l'échographie a été incriminé dans le surdiagnostic des cancers thyroïdiens sans capacités évolutives. Cette facilité d'utilisation a encouragé le dépistage et le traitement chirurgical de toutes les lésions suspectes de CT en Corée du Sud entraînant une flambée de microcarcinomes sans aucune répercussion sur la mortalité [3,147], confirmée par la fréquence des micro-CP en post-mortem de 35,6% [4].

La masse cervicale peut être une adénopathie. Le plus souvent, elle est secondaire à un CP. L'échographie cervicale est l'examen de choix pour visualiser le nodule ainsi que les adénopathies afin de fournir un bilan lésionnel locorégional précis et complet, de guider la cytoponction et le dosage de la TG in-situ.

La découverte fortuite constitue la deuxième cause la plus fréquente. Elle représente dans notre série 6,2%, soit sur des pièces de thyroïdectomies qui sont de plus en plus pratiquées pour une suspicion de cancer ou pour d'autres pathologies bénignes comme les volumineux goitres multinodulaires avec ou sans hyperthyroïdie, soit à la suite de cytoponctions sur des nodules bénins [29,51,83].

Les métastases à distance sont le mode de révélation des maladies évoluées. Elles sont rares et représentent 1,8% des cas. Il s'agit en général de métastases osseuses ou pulmonaires mais d'autres localisations sont aussi possibles notamment cérébrales [148-149]. L'analyse anatomopathologique de ces lésions permet de suspecter la glande thyroïde, surtout en présence de lésions caractéristiques échographiques et cytologiques. Ces données indiquent d'emblée une TT avec des activités thérapeutiques d'I131 sans délai [148,150].

V.1.4. La pratique de la cytoponction thyroïdienne

À travers un vocabulaire normalisé, la lecture des cytoponctions échoguidées sur la base du système Bethesda a révolutionné la prise en charge de la pathologie thyroïdienne à travers le monde. La prise en charge chirurgicale d'un nodule thyroïdien est sujette à un examen clinique biologique et échographique suivi ou non de cytoponction à l'aiguille fine [151].

La suspicion échographique doit faire pratiquer une cytoponction échoguidée à la recherche de signes de malignité justifiant une chirurgie d'emblée radicale et évitant les totalisations chirurgicales secondaires [10]. En connaissant la prévalence des nodules thyroïdiens dans la population générale qui augmente progressivement avec l'âge [53]. L'accès généralisé à ces deux techniques diagnostiques (échographie et cytoponction) bien que bénéfiques pour une prise en charge chirurgicale adéquate a engendré un effet néfaste par la découverte et le traitement chirurgical massif de cancers de petite taille le plus souvent papillaires sans aucune incidence sur le pronostic [1,3,27,147,152]. Afin de limiter les effets du surdiagnostic et du surtraitement, plusieurs sociétés limitent la cytoponction aux nodules échographiquement suspects avec une taille d'au moins 1 cm. Pour les autres une

surveillance échographique est indiquée à la recherche de signes d'évolutivité de la maladie [35,69,75-76,120].

Dans notre population, 26,1% des patients n'ont pas eu de cytoponction au regard des caractéristiques de la population recrutée et traitée au sein de notre service car il draine les patients de 17 wilayas de l'Est algérien. De plus, seulement 25,1% de nos patients ont été traités chirurgicalement dans des centres hospitaliers et universitaires.

V.2. Synthèse des résultats de l'hypothèse principale

La présente étude, a concerné 545 patients présentant des CDT ayant subi une thyroïdectomie totale suivie d'une ablation à l'I131. Elle a comparé la capacité des systèmes de stadifications pronostiques DRS, ATA AJCC, MACIS, AGES et AMES à prédire le risque de PRM au long cours.

V.2.1. Évaluation de la réponse initiale au traitement

En RIT, la répartition des différentes proportions RE, RIN RBI et RSI est la résultante de facteurs cliniques, chirurgicaux, histologiques et thérapeutiques. Pour se faire, nous nous sommes comparés aux études publiées depuis l'étude princeps de Tuttle et al [16] à celle de Maino et al [153]. Nous avons volontairement intégré les données de deux séries constantinoises récentes qui partagent le même environnement clinique et pathologique [111,154]. Toutes ces données vont être étudiées ultérieurement.

En absence de preuves de maladie clinique, structurelle, biochimique, une RE constitue le stade le plus favorable de la RIT [16]. Celle-ci se caractérise par un taux de PRM très faible estimé entre 1% à 4,7% [16,34,41,95-101]. La constatation de cet état permet la diminution précoce de l'intensité de la freination de la TSH et de la fréquence du suivi [16]. La proportion de la RE varie entre 34% pour Tuttle et al [16] et 96% pour Castagna et al [89]. Notre étude retrouve 73,6%. Notre résultat se rapproche des publications suivantes [143,153-158] dont les chiffres de RE varient de 68% à 76,2% respectivement [153-154].

Une RIN est un état caractérisé par la présence de résultats biochimiques ou structurels non spécifiques qui ne peuvent être classés avec certitude dans la RE ou la RBI-RSI. La constatation de cet état devrait mener à une surveillance active en continue par des examens biologiques et de l'imagerie. Dans 15 à 20% des cas [16], ces résultats peuvent évoluer avec le temps soit favorablement vers une RE, soit défavorablement vers une RBI ou une RSI et nécessiter des investigations supplémentaires par une imagerie fonctionnelle,

morphologique ou hybride et / ou une biopsie, ainsi qu'à d'éventuels traitements additionnels. La fréquence de la RIN varie très largement de 4,8% pour Valerio et al [155] à 20,8% pour Jahanshahi et al [159]. Nous retrouvons 8,4% de RIN, ce qui nous rapproche des chiffres de Pérez-Fernandez et al à 8,6% [156] et de Jammah et al à 9,6% [157]. Dans notre étude 83,3% des RIN sont devenus RE, 9,8% sont devenus réponse incomplète (RBI et RSI).

Une RBI est un état clinique qui se présente avec un taux de TG élevé ou un taux d'ATG en augmentation dans le contexte d'absence totale de maladie structurale. Dès la constatation de cet état, une RBI devrait mener à une surveillance active avec des taux de TSH freinés chez la plupart des patients. La réascension secondaire de ces taux de TG ou des ATG devrait déclencher des explorations supplémentaires et / ou des thérapies complémentaires. La RBI varie très largement de 0,8% pour Zehnati [111] à 14% pour Ruben et al [141]. Notre étude retrouve 6,8% et se rapproche de celle de Nam et al à 6,9% [160]. Proportionnellement, à la fin de l'étude, 35,1% de nos patients RBI ont évolué vers des RE et 59,4% vers une PRM.

Une RSI se présente avec des lésions structurales identifiables persistantes ou récidivantes, associées ou pas à des taux de TG ou d'ATG pathologiques, de siège cervical ou à distance. La constatation d'une RSI peut mener soit à une surveillance active soit à des traitements complémentaires systémiques et/ou locaux en fonction de certains facteurs cliniques, pathologiques notamment la taille, la localisation, le taux de croissance, l'avidité des lésions structurales à l'I131 et au ¹⁸FDG. La proportion de la RSI est variable de 1,4% pour Zehnati [111] à 20,8% pour Ruben et al [141]. Notre chiffre de 11,2% nous place entre ceux de Jammah et al à 9,6% [157] et de Pérez-Fernandez et al à 12,8% [156].

V.2.2. Évaluation clinique finale

Les taux de mortalité lors de l'évaluation finale sont très faibles. Ils sont retrouvés dans la totalité des publications internationales, notamment [16,95,141,143,153,155-156,160-161]. Dans notre série, avec une durée de suivi moyenne de 58±10 mois, la mortalité spécifique est de 2,8% et se rapproche de celle de Pérez-Fernandez et al à 2,3% [156]. Elle varie énormément de 0% pour Valerio et al [155] et Nam et al [160] à 5% Tuttle et al [16]. Les taux de mortalité spécifique sont décrits comme faibles et stables à 5% [2-3,16,38] et ce malgré la constante augmentation de l'incidence du CP et particulièrement le micro-CP [2,5,11,27,30]. Dans notre série, il représente 87,5% et 24,4% de micro-CP. Ont été incriminés dans cette augmentation le surdiagnostic et le surtraitement de tumeurs indolentes

qui n'engagent que très rarement le pronostic vital, ceci au regard du développement constant de l'utilisation des techniques d'imagerie et l'amélioration du niveau de vie des populations. En effet, la proportion de micro-CP est volontiers très élevée dans les pays à revenu élevé [10].

Contrastant avec cette constante longévité, la PRM n'est pas rare. Elle regroupe l'ensemble des lésions représentant l'échec aux traitements par PRM biochimique ou structurelle dont fait partie le décès spécifique. La proportion de la PRM représente aussi des variations très importantes, allant de 13,1% Maino et al [153] à 33% pour Tuttle et al [16]. Notre chiffre est de 15,4% et se rapproche de celui de Maino et al [153].

Les variations de la proportion de la RSI présentent un intervalle allant de 1,1% Pérez-Fernandez et al [156] à 13,1% pour Ruben et al [141]. Pour notre série elle est de 7,3% et se rapproche de celle de Maino et al à 6,7% [153].

Les variations de la proportion de la RBI présentent un intervalle allant de 3,4% Ruben et al [141] à 11,6% Valerio et al [155] Dans notre série elle représente 5,3% et se rapproche de celle de Maino et al [153] et Cano-Palomares et al [143] respectivement à 5,3% et 5,7%.

Dans les séries publiées, la proportion de RE est constamment retrouvée à des chiffres hauts [95,141,144,153,156,161-162]. Dans notre série, elle est de 82,6%, se place entre les résultats de Cano-Palomares et al à 78% [143] et Nam et al à 85,2% [160]. Les patients RE ne manifestent que 1% de PRM et 0% de décès. Contrairement dans la classe la plus défavorable, la RSI manifeste 85,2% des PRM, parmi eux la totalité des décès estimés ($p < 0,001$). Tuttle et al retrouvent le résultat de 1% [16], Seejore et al 2% [163] ; Rosario et al 2,7% [164], Nam et al 3,4% [160]. Notre série dénombre 1% de récurrences et se retrouve à la limite inférieure de 1-4,7% décrite dans les publications [16,34,41,95-101].

La RIN est, par définition, une réponse jugée comme acceptable [16]. Elle présente des éléments cliniques et biologiques qui ne peuvent être classés avec certitude ni dans la RE ni dans la PRM [16]. La proportion des patients concernés est de 8,4%. Parmi eux, 67,4% vont devenir RE, 10,8% vont devenir des PRM mais avec 0% de décès. Le profil évolutif de cette catégorie, encouragé par ces fréquences favorables très semblables à celles de la RE, peut nous la faire rallier à cette dernière. Ce raisonnement est partagé par Kim et al [109] qui trouvent que la RIN a les mêmes conséquences évolutives que la RE dans une population

pédiatrique. En regardant de plus près, la proportion des PRM dans les RIN est de 10,8% contre 1% pour la RE, ainsi que les 21,7% de patients qui sont restés RIN jusqu'à la fin de l'étude. D'autres auteurs comme Pérez-Fernandez et al [156] suggèrent que le comportement clinique des RIN rejoint celui des RBI, mais la comparaison retrouve une RE nettement plus élevée (67,4%) par rapport à la RBI à 35,1% ainsi qu'une PRM nettement plus faible à 10,8% contre 59,4%. Dans l'état actuel du suivi, ces résultats contradictoires confèrent à cet état clinique, une situation particulière, qui ne peut être classée ni dans l'état RE ni RBI et qui peut être sujet à des modifications avec un temps de suivi plus long.

V.2.3. Validation de la stadification dynamique

- **Le système AJCC**, les classes avec les pronostics les plus favorables à savoir AJCC I et AJCC II nous donnent les fréquences respectives de 9,3% de PRM dont 0,8% de décès et 32,3% dont 5,9% de décès. Pour la classe la plus défavorable, l'AJCC IV, les fréquences sont de 96,3% de PRM dont 60% de décès ($p < 0,001$).
- **Le système ATA**, la classe FR nous donne les fréquences de 5.1% de PRM avec 0% de décès. Au contraire, la classe la plus défavorable HR donne 58,5% de PRM dont 93,3% de décès ($p < 0,001$).
- **Le système AGES**, la classe AGES 1 nous donne les fréquences de 8,8% de PRM parmi lesquels 0,5% de décès. Contrairement, la classe la plus défavorable AGES 4 donne 70,4% PRM dont 66,6% de décès ($p < 0,001$).
- **Le système AMES**, la classe AMES FR nous donne les fréquences de 7,8% de PRM avec 0% de décès. Pour la classe la plus défavorable, AMES HR donne 28,1% de PRM dont 100% des décès ($p < 0,001$).
- **Le système MACIS**, la fréquence des PRM dans la classe MACIS 1 est de 10% dont 0,3% de décès. Pour la classe la plus défavorable MACIS 4, la fréquence de PRM est de 63,9% dont 73,3% de décès ($p < 0,001$).

À travers les analyses secondaires, nous avons évalué la capacité des systèmes pronostiques AMES, AGES, AGES, MACIS, AJCC, ATA et DRS à prédire le statut final de PRM dans notre population d'étude.

La mortalité dans notre série est faible et totalise 2,8% des cas. Elle regroupe les différentes catégories de patients aux stades cliniques, histologiques et aux horizons thérapeutiques initiaux très variables. Comparativement à la majorité des autres systèmes pronostiques, les classes les plus défavorables à savoir RSI et AMES HR totalisent chacun 100% des patients décédés. Pour les autres, les décès se répartissent par ordre de fréquence 93,3% des HR ATA, 73,3% des MACIS 4, 66,6% des AGES 4 et 60% des AJCC VI.

Pour la PRM, représentée par la RSI, la RBI et les décès spécifiques constituent pour les classes les plus favorables 1% des RE en RIT, 5,1% pour ATA FR, 7,8% pour AMES FR, 8,8% pour AGES 1, 9,3% pour l'AJCC I, 10% pour le MACIS 1. D'autre part, pour les classes les plus défavorables, la PRM représente 83,6% des RSI, 96,3% des AJCC VI, 93,3% des ATA HR, 71,4% des AGES 4, 58,5% des MACIS 4 et 33,1% des AMES HR.

Les estimations de la RE aux stades extrêmes de l'évolution à savoir la RE Vs la RSI est de 99,3% Vs 18,4%, pour ATA FR Vs ATA HR est de 93,1% Vs 39,6%, pour AMES FR Vs AMES HR est de 90,8% Vs 68,8%, pour AJCC I Vs AJCC VI est de 88,6% Vs 3,7%, pour AGES 1 Vs AGES 4 est de 89,4% Vs 28,8% et pour MACIS 1 Vs MACIS 4 est de 88,7% Vs 42,9% ($p < 0,001$).

À partir de ce qui a précédé, la comparaison des résultats entre le système DRS qui se base sur la RIT et les autres systèmes AGES, AMES, MACIS, AJCC et ATA nous permettent les constatations suivantes :

Dans le système DRS, la RE en RIT améliore les prévisions de PRM des autres systèmes dans les proportions suivantes de :

- 9,3% à 1% pour l'AJCC I et les décès 0,8% à 0% et la PRM de 32,3% à 1% pour AJCC II et les décès 5,9% à 0%.
- 5,1% à 1% pour l'ATA FR sans conséquence sur les décès.
- 10% à 1% pour le MACIS 1 et les décès de 0,3% à 0%.
- 8,8% à 1% pour l'AGES 1 et les décès de 0,5% à 0%.
- 7,8% à 1% pour l'AMES FR et sans conséquences sur les décès.

Les résultats des estimations de la PRM de la classification DRS au 12^{ème} mois montrent une efficacité élevée pour prédire l'évolution au long cours. L'analyse de la courbe ROC et les calculs de PVE, de la VPP et la VPN montrent des résultats largement supérieurs aux classifications pronostiques statiques.

Les résultats de l'aire sous la courbe ROC :

- pour la RIT au 12^{ème} mois, elle est de 0,962 (IC à 95% : 0,939–0,985) ; (p< 0,0001).
Comparativement à toutes les autres stadifications, il s'agit de l'aire la plus élevée.
- pour la RIT au 6^{ème} mois, elle est de **0,93** (IC à 95% : 0,907–0,959) ; (p< 0,0001).
- pour l'ATA, elle est de **0,807** (IC à 95% : 0,754–0,861) ; (p < 0,0001).
- pour l'AJCC, elle est de **0,680** (IC à 95% : 0,614–0,745) ; (p< 0,0001).
- pour la MACIS, elle est de **0,675** (IC à 95% : 0,609–0,74) ; (p< 0,0001).
- pour l'AGES, elle est de **0,698** (IC à 95% : 0,635–0,761) ; (p< 0,0001).
- pour l'AMES, elle est de **0,654** (IC à 95% : 0,595–0,713) ; (p< 0,0001).

La PVE est un paramètre qui détermine la capacité du système à prédire un résultat clinique dans un modèle déterminé [137-139]. Les résultats donnent une nette supériorité pour la RIT au 12^{ème} mois à 94% contre 89% pour RIT au 6^{ème} mois, 63% pour ATA, 48% pour AJCC, 38,7% pour MACIS, 23,9% pour AGES et enfin 42,6% pour AMES. Ces données de la PVE, révèlent que le système DRS peut être utilisé pour modifier les estimations initiales du risque de récurrence structurelle et peut fournir des informations précieuses pour prédire la récurrence structurelle au long cours [11,118,160,165].

De plus, toutes les publications démontrent que les classifications statiques sont limitées dans leurs estimations du risque de PRM. En effet, les taux de PVE publiés sont toujours inférieurs à ceux de la DRS. Ces taux de PVE subissent des variations selon les caractéristiques de la population de l'étude et son environnement. Plusieurs études [10-11,16,95,118,143,156,159-160,165-167] ont validé le système DRS chez des patients CDT traités par TT suivie d'I131. Elles rapportent des variations de la PVE de 44,6% à 84%. Tuttle et al [16] ont montré que la PVE a augmenté de 34% pour le système ATA, contre 84% pour le système DRS. Dans notre cas, la PVE est de 94%, nettement supérieure aux études publiées. Cette différence peut être expliquée par la fréquence de 73,2% de patients jeunes de moins de 55 ans au moment du diagnostic, ayant des CP à 87,5%, 24,4% des micro-CP, 85,7% de variantes histologiques peu ou pas agressives, 88% d'AJCC I, 50,3% de FR ATA, 73,6% de RE en RIT au 12^{ème} mois. De plus, des variations peuvent intervenir avec un suivi plus long que celui de notre étude qui était de 58±10 mois.

Le calcul des VPP et VPN nous donne le même profil avec des chiffres respectifs pour RIT au 12^{ème} mois 90,9% Vs 96,0%, pour la RIT au 6^{ème} mois 80,1% Vs 96,4%, pour l'ATA 66,2% Vs 76,4%, 89,2% Vs 61,2% pour l'AJCC, 55,3% Vs 61,4% pour la MACIS, 77,2% Vs 63,8% pour l'AGES et enfin 66,8% Vs 64,2% pour l'AMES. Cette supériorité de la VPP

et VPN de la DRS par rapport à celle des autres stratifications témoigne d'une plus grande capacité du système à prédire les estimations des risques [159]. Jahanshahi et al donnent la même supériorité avec 72% de VPP contre 39% à l'ATA [166].

Tous nos résultats démontrent l'efficacité du système DRS à quatre niveaux (RE, RIN, RBI et RSI) basé sur la RIT (proposé par Tuttle et al [16]) pour prédire l'évolution des patients atteints de CDT. En surpassant tous les autres systèmes statiques de stadification des risques mis en jeu dans cette étude à savoir ATA, AMES, AGES, MACIS, AJCC qui ne se basent que sur les informations recueillies au moment du diagnostic.

Notre étude reflète la bonne performance du DRS dans un environnement très différent de celui des grands centres américains et européens, témoin supplémentaire de sa fiabilité. Nos résultats sont concordants avec divers travaux publiés ces dernières années [66,95,97,141,143,145,155-156,159-160,165,168-170]. Dans le même ordre d'idées, une récente étude multicentrique de grande envergure, a démontré que le système DRS est un prédicteur fiable de la PRM chez les patients atteints de CDT dans des environnements cliniques réels caractérisés par l'hétérogénéité des centres [156].

V.3. Impact des facteurs cliniques sur les résultats au long cours

V.3.1. Impact du sexe

Le CT est une maladie féminine décrite de façon constante dans toutes les publications et tous les rapports. Il est en moyenne de 1H/3F mais reste très variable de 1H / 1,6F à 1H /5,5F [16,63,95,141,143-144,153,155-157,159,171]. Pour notre étude, il est de 1H/4,9F et se rapproche de celui d'Alzahrani et al [144].

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois a révélé une survie spécifique sans maladie pour le sexe féminin de 85,1% contre 82,1% pour le sexe masculin avec un ($p=0,348$). Cette légère différence est retrouvée par les auteurs avec un impact sur le risque de récurrence controversé. Certaines études retrouvent des taux de récurrence plus élevés chez les hommes que chez les femmes, une constatation soutenue par d'autres études [172]. Ces résultats sont réconfortés par d'autres études qui ont rapporté que l'âge, la taille de la tumeur, l'histologie agressive, l'ETE et les métastases ganglionnaires étaient des facteurs pronostiques significatifs pour le CT notamment chez le sexe masculin [173]. Au contraire, d'autres études ne partagent pas les conclusions des précédentes [174-175]. Pour Park et al [175] sur une série de 5566 patients avec une durée moyenne de suivi de $99,9 \pm 18,7$ mois, l'évaluation de la récurrence chez les deux sexes avant et après appariement montre un taux de récurrence légèrement plus élevé

chez le sexe masculin et statistiquement significatif. Après appariement, l'analyse de Kaplan-Meier, les deux groupes ne différaient pas significativement en termes de survie sans maladie. L'analyse multivariée n'a pas identifié le sexe masculin comme étant un facteur pronostique indépendant de la récurrence du CDT. Aussi, Zhang et al ne retrouvent pas de différence significative entre les deux sexes mais plutôt une différence comportementale spécifique au sexe féminin qui a une plus grande tendance à la consultation et au suivi au long cours, en plus du rôle protecteur des œstrogènes [176].

V.3.2. Impact de l'âge

L'âge de découverte du CT varie entre 30 et 50 ans. L'âge moyen de notre population est de 44 ± 14 ans, ce qui nous rapproche des moyennes de [16,95,141-143,155,171]. Les résultats de notre étude retrouvent une différence statistiquement significative de l'âge médian à 49 ans pour la catégorie PRM contre 42 ans pour la RE ($p=0,012$). Plusieurs auteurs s'accordent à dire qu'il existe une double tendance de risque élevé de PRM qu'il soit local, ganglionnaire ou à distance au long cours pendant le jeune âge, en général de moins de 20 ans et chez les plus de 50 ans.

Nous savons depuis la publication de Mazzaferri et al que l'âge du diagnostic de la maladie au-delà de 40 ans est un facteur de risque de mortalité spécifique [91]. À l'inverse, le risque de récurrence suit une courbe en U, plus élevé pour les moins de 20 ans et les plus de 59 ans. Ito et al ont montré que l'évolution au long cours suit une courbe bimodale. Les patients de moins de 20 ans ont un risque élevé de récurrences ganglionnaires par contre ceux de plus de 60 ans présentent une fréquence élevée de métastases ganglionnaires et des métastases à distance [177]. Sugino et al rapportent que les récurrences étaient significativement plus élevées chez les patients de moins de 30 ans et les plus de 50 ans [178]. Hollenbeak et al suggèrent que l'âge avancé du diagnostic influence significativement les résultats au long cours [179]. Nos résultats sont confortés lors du recodage des patients en fonction de l'âge seuil de l'AJCC comme facteur de risque de la réponse aux traitements initiaux et à l'évaluation finale. Notre population totalise 26,8% de patients âgés de plus de 55 ans. L'analyse de la courbe de survie nous donne 77,7% pour l'âge ≥ 55 ans et 87% pour l'âge < 55 ans $p=0,007$. Nos résultats sont corroborés par les publications [140,150,155,180-182]. Min et al [183] sur 25086 microcarcinomes, retrouvent l'âge comme facteur de risque pour la PRM mais avec un cutoff d'âge de 65 ans. Sur 190 patients atteints de CV avec un suivi moyen de 7,7 ans, Wu et al retrouvent que l'âge de > 55 ans est un facteur de risque de

métastases à distance et de risque accru de mortalité [180]. L'AJCC avait introduit une limite d'âge pour séparer les sujets jeunes des sujets âgés. Les sujets jeunes ne peuvent être que AJCC I ou II, par contre les sujets âgés peuvent être AJCC I ; II ; III et IV. Chaque stade a un risque de décès spécifique. Cette limite d'âge était de 45 ans lors de la 7^{ème} édition de l'AJCC [88]. À la suite d'une étude multicentrique de Nixon et al [90] sur 9484 patients atteints de CDT, l'âge limite est passé de 45 à 55 ans. La survie spécifique à 10 ans, respectivement pour les stades I à IV passaient de 99,7%, 97,3%, 96,6% et à 76,3%, à 99,5%, à 94,7%, à 94,1% et 67,6% pour le seuil d'âge de 55 ans [8]. De ce fait, il nous a paru intéressant de comptabiliser les patients avec un âge de moins de 55 ans et ceux de plus de 55 ans dont les fréquences respectives sont de 73,2% et de 28,8% [90].

D'un autre côté, d'autres auteurs pensent que l'âge n'est pas un facteur péjoratif tel que Pitoia et al qui ne retrouvent pas l'âge comme facteur de risque dans RSI en RIT ni dans la RSI à l'évaluation finale et suggèrent que si les patients sont correctement stadifiés, l'âge ne devrait pas faire partie des facteurs de risque pronostiques [98]. De même, Orlov et al [185] n'ont trouvé aucune différence d'âge ou de la taille tumorale parmi les patients qui avaient des niveaux détectables de Tg stimulée (≥ 2 ng/ml) au long cours avec un suivi moyen de 5,8 ans. Cela était également cohérent avec d'autres publications comme celle de Jukkola et al [186] qui ont démontré que l'âge au moment du diagnostic ne prédisait pas la récurrence.

V.3.3. Impact des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

Notre population compte 7% d'antécédents familiaux de CT. Les antécédents familiaux de CT sont retrouvés dans plusieurs études notamment [35,47-49,82,187]. Les chiffres varient de 1,7% chez Beddar [82] et 17,5% chez Capezzone et al [48]. La répartition des degrés de liaison familiale est respectivement de 36,8% pour le 2^{ème} et le 4^{ème} degré puis 15,8% pour le 3^{ème} degré.

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois ne révèle pas de différence statistiquement significative de la survie sans maladie (à 91,3% et à 84,11%) respectivement pour la présence et l'absence d'antécédents familiaux de CT ($p=0,221$). Des études décrivent une relative agressivité avec une multifocalité, une bilatéralité ainsi que des métastases ganglionnaires. Li et al [188], chez les formes familiales, retrouvent des différences statistiquement significatives avec plus de multifocalité, de bilatéralité, d'EET, de métastases à distance, de métastases ganglionnaires, de récurrences, des tailles tumorales plus importantes et un plus grand nombre de métastases ganglionnaires dans le compartiment centrale et latérale. D'autre

part ils ne retrouvent pas d'influence du nombre de patients atteints de CT dans la même famille (un cas Vs plusieurs cas) [188]. Une partie des formes familiales sont syndromiques et associent un CT [83]. Notre série compte un cas de forme familiale syndromique. Il s'agit de deux sœurs dont une est diagnostiquée maladie de Cowden.

V.3.4. Impact des antécédents d'irradiation cervicale

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois ne révèle pas de différence statistiquement significative de survie spécifique sans maladie (84,5% contre 75%) respectivement l'absence et la présence d'irradiation cervicale ($p=0,715$). Ces résultats peuvent être expliqués par le faible pourcentage de cette catégorie de patients. De plus, il s'agit d'irradiations médicales contrôlées qui se sont produites à l'âge adulte. Il est bien documenté que les deux principaux facteurs de risque pour le développement d'un CT sont la dose de radiation délivrée à la glande et l'âge de l'exposition. Le risque augmente après une exposition à une dose moyenne variant entre 50 et 100 mGy. L'âge joue aussi un rôle important dans la survenue du CT. Le risque augmente lorsque l'irradiation intervient dans de l'enfance puis diminue avec l'avancement de l'âge et devient faible à l'âge adulte. Après une exposition, une période de latence minimale de 5 à 10 ans est nécessaire avant l'apparition de CT.

Après une exposition aux irradiations ionisantes, le CP est le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué. Chez les jeunes enfants, la prévalence du sous-type solide est la plus élevée avec une courte période de latence et le sous-type classique avec une période de latence plus longue. Des altérations moléculaires de type réarrangements intrachromosomiques sont fréquemment retrouvés, parmi lesquels les réarrangements RET/PTC. Elles sont fortement associées à une exposition aux radiations, qu'elles soient thérapeutiques ou environnementales [43]. Des réarrangements RET ont été retrouvés dans la majorité des CP développés après la catastrophe nucléaire de Tchernobyl en 1986 (jusqu'à 80%). Le RET-PTC3 était particulièrement fréquent dans les tumeurs qui se sont développées après une exposition à des doses élevées de radiation, avec une période de latence courte.[45]. Ces tumeurs étaient plus agressives et classées comme des variantes solides du CP [45,189]. L'ATA ne recommande pas la cytoponction sur des nodules de moins de 1 cm, sauf en cas de présence de facteurs liés au patient ou suggérant un risque supplémentaire lié aux antécédents familiaux de CT ou à une exposition aux rayonnements ionisants notamment pendant l'enfance [10].

V.3.5. Impact des antécédents de thyroïdectomie

Dans notre série, la récurrence en cancer d'une pathologie thyroïdienne antérieurement opérée représente 5,3% des cas. La courbe de survie révèle une différence statistiquement significative de survie spécifique sans maladie à 60 mois à 56,9% de patients ayant des antécédents de pathologie thyroïdienne antérieurement opérée contre 86,1% pour les autres ($p<0,001$). Il s'agit probablement de thyroïdectomies incomplètes sur lesquelles s'est greffé un CDT. D'une façon générale, la récurrence sur les moignons thyroïdiens est décrite par [190-192]. Il s'agit de patients d'âge ≥ 55 ans dans 51,7% ($p=0,003$), le type histologique 65,5% de CP, 20,7% de CV, 4% de CCV, 3% de CPD ($p=0,003$). 37,9% des patients avaient un sous-type agressif ($p<0,001$), 31% avaient une EET ($p<0,001$), 27,5% avaient des métastases ganglionnaires ($p<0,001$), 37,9% avaient des métastases à distance ($p<0,001$) et 48,3% étaient en RSI à 12 mois ($p<0,001$). 44,8% des patients étaient en échec thérapeutique dont 20,7% de décès ($p<0,001$). Ces éléments suggèrent une surveillance régulière à vie de tous les patients ayant une pathologie thyroïdienne opérée afin de déceler les anomalies pouvant faire craindre une évolution défavorable [190].

V.3.6. Impact de la qualité de la chirurgie

V.3.6.1 Impact de la qualité de la chirurgie thyroïdienne

Afin d'évaluer l'effet de la chirurgie thyroïdienne sur l'évolution clinique au long cours, les patients ont été recodés en TT et TQT dont les proportions respectives sont de 86,2% et 13,8%. Les 13,8% de TQT représentent une proportion relativement haute en comparant avec celle de López-Bru et al qui ne retrouvent que 96% TT et 4% TQT [187]. Dans tous les cas, la TT en un seul temps représente l'attitude chirurgicale dominante chez 75,2% de nos patients. La chirurgie initiale est un temps important du traitement du CT car il permet une compréhension approfondie de la maladie par le respect strict des temps pré et peropératoires.

Lors de l'étape préopératoire, les évaluations cliniques et échographiques sont la pierre angulaire de l'évaluation initiale parfois étendues à l'imagerie TDM (cas localement avancés). Ces constatations permettent d'évaluer la tumeur primaire et les extensions extrathyroïdiennes macroscopiques par la description d'un stridor, d'une fixité aux structures environnantes, de suspecter la présence de métastases ganglionnaires étendues ou

des métastases à distance symptomatiques ou de découverte fortuite. Ces investigations permettent de guider l'étendue du traitement chirurgical.

Tout aussi critiques sont les constatations peropératoires d'une EETM aux tissus mous sous-cutanés, au larynx, à la trachée, à l'œsophage ou au nerf récurrent et rend compte de l'exhaustivité de la résection chirurgicale. Ces dernières données peuvent être des facteurs pronostiques majeurs à prendre en compte lors de l'évaluation postopératoire.

La chirurgie thyroïdienne est le pilier du traitement du CT doit être correctement pratiquée par des chirurgiens de haut niveau, opérant annuellement un grand nombre de patients. Ce niveau de compétence est un gage d'une chirurgie carcinologique avec une morbidité post-chirurgicale minimale [74]. Ils doivent être intégrés dans une équipe multidisciplinaire traitant de la pathologie carcinologique de la glande thyroïde. Toutes ces conditions sont garantes du respect des procédures de sélection des patients pour cette chirurgie tout en évitant le surdiagnostic et le surtraitement des tumeurs indolentes [10,92,189] d'une part et les complications inhérentes à cette chirurgie. Lorsqu'une chirurgie est indiquée, elle doit être la plus carcinologique possible [24,119].

Récemment, le traitement des CDT a subi de nombreux changements concernant l'étendue de la chirurgie. Mazzaferri et al [193] ainsi que l'ATA [9] recommandaient une TT pour tous les CDT >1 cm, indépendamment des autres caractéristiques pathologiques, sur la base de plusieurs études montrant des taux de récurrence plus faibles chez les patients traités par TT par rapport à la lobectomie [73,194-195]. Actuellement, la lobectomie est recommandée pour les CDT uni focaux, à FR, de taille ≤ 4 cm [10,196]. Les avantages cliniques sont représentés par moins d'hypoparathyroïdies postopératoires [193,197] et l'inopportunité d'un traitement substitutif et ou freinateur pour cause d'hypothyroïdie [187]. En revanche, les patients qui subissent une TT, sont exemptés d'une totalisation chirurgicale secondaire, ont la possibilité de l'utilisation de la TG comme marqueur de la PRM, chez ceux qui nécessitent le traitement à l'I131. Elle est généralement recommandée pour tous les CDT >4cm, ou ≤ 4 cm avec des caractéristiques histologiques agressives, d'EET, de maladie multifocale ou de métastases ganglionnaires [10,196].

L'analyse de la courbe de survie nous donne une différence statistiquement significative de la survie spécifique sans maladie à 60 mois à 75,9% pour la TQT contre 86,1% pour TT ($p=0,018$). L'effet des différentes options chirurgicales sur la survie globale et la survie spécifique sur une période de 10 ans a été évaluée par Barney et al [199] qui retrouvent des taux de survie globale de 90,4% pour la TT Vs 89,5% pour la TQT, Vs 90,8% pour la lobectomie et respectivement pour la survie spécifique 96,8% Vs 96,6% Vs 98,6%. Après ajustement pour les facteurs de risque, la TQT s'est révélée inférieure à la TT en termes de survie globale (HR 1,21 ; $p=0,019$) et de survie spécifique au cancer (HR 1,39 ; $p=0,019$). Les facteurs associés à des résultats moins favorables comprenaient l'âge, la présence de maladie de stade T3-T4, des métastases ganglionnaires et la taille tumorale et concluent que la décision chirurgicale doit être soigneusement considérée en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient et de la complexité de la maladie [199].

V.3.6.2 Impact de la qualité de la chirurgie ganglionnaire

En présence de métastases ganglionnaires cliniquement évidentes du compartiment central ou latéro-cervical, une dissection thérapeutique orientée des ganglions lymphatiques est recommandée [10,80,200] car elle est associée à des taux de récurrence [201] et à des taux de mortalité spécifique [202-203] plus faibles. La dissection prophylactique des ganglions lymphatiques du compartiment central est encore débattue à ce jour et n'est pas recommandée de manière systématique [196]. Ces métastases sont à 95% des cas de moins de 1 cm, et en moyenne 2 à 3 ganglions [204]. Les dissections cervicales étendues peuvent identifier des métastases ganglionnaires chez la majorité des patients pouvant atteindre 80% des cas [190] et ce malgré un taux de survie spécifique sans maladie de plus de 99%. La proportion relative des métastases ganglionnaires dans les micro-CP classés (cN0) peut identifier des métastases dans le compartiment central dans (40-50%) et dans le compartiment latéral (45%) [204]. Bien que statistiquement significatif chez tous les patients d'âge adulte, l'impact clinique de la maladie N1 sur la survie est plus apparent chez les patients plus âgés mais l'ampleur sur la survie globale semble beaucoup plus faible si la maladie N1 n'est pas associée à la maladie T4a, T4b ou M1. Les données montrent que les taux de récurrence sont faibles avec moins de 5 métastases infracentimétriques [205].

V.4. Impact des caractéristiques histologiques sur les résultats cliniques au long cours

V.4.1. Impact du type histologique principal

La courbe de survie révèle une différence statistiquement significative de survie spécifique sans maladie à 60 mois à 90% pour le CP, à 69,8% pour le CV, et à 37,5% pour le CPD à ($p < 0,001$). Le CCO n'a pu être évalué.

Les cancers de la thyroïde dérivés des cellules folliculaires présentent un spectre de comportements biologiques allant des cancers cliniquement indolents tels que les micro-CP, notamment chez les sujets âgés, à des cancers hautement mortels comme les CPD et dans les cas extrêmes les cancers anaplasiques. À des stades comparables, le pronostic des CP et des CV est généralement très similaire. Le meilleur pronostic peut être observé dans les variantes encapsulées non invasives du CV et dans les variantes folliculaires encapsulées non invasives du CP. Un pronostic plus sombre peut être observé dans certaines variantes dont les plus agressives sont les CPD, les variantes à cellules hautes, les variantes à cellules en clous de tapissier et les variantes à cellules fusiformes.

Le CP est le type histologique le plus répandu [206-207]. Sa fréquence est en augmentation progressive depuis quelques années [32]. Elle peut atteindre 80% à 85% des cas [208]. Dans notre série, il représente 87,5% des cas. Il est de bon pronostic en matière de mortalité et de récurrences locales, locorégionales ou à distance [82,127] et ce en dehors des quelques sous-types agressifs, que sont le CP variante à cellules hautes, le CP variante en « clou de tapissier », le CP variante à cellules cylindriques, le CP variante trabéculaire solide, le CP variante sclérosant diffus [7,84].

La fréquence du CV varie entre 6 à 10% [7]. Il représente 8,3% de notre population. Il est connu comme ayant le meilleur pronostic juste derrière le CP. Cette tendance est confirmée par le taux de survie spécifique sans maladie à 69,8% $p < 0,001$. L'agressivité tumorale est conditionnée par l'intensité de l'invasion vasculaire, capsulaire, l'invasion locale ou à distance [119].

Les CCO ou à celles de Hürthle sont classés par l'OMS 4^{ème} édition comme une variante du CV mais des données plus récentes suggèrent des différences de comportement biologique et des caractéristiques uniques qui les placent comme des tumeurs à histologie distincte et non comme des sous-types du CV [8]. Il n'a pu être évalué en raison du faible nombre de

patients (1,3%). Ces tumeurs ont tendance au bon pronostic avec une survie à 5 ans variable de 60% à 80%, en absence de facteurs cliniques péjoratifs notamment la taille, le sexe masculin, l'invasion vasculaire massive, l'extension aux structures avoisinantes locales et les métastases ganglionnaires ou à distance [209].

Le CPD compte dans notre série 2,9% des cas. La survie spécifique sans maladie est de 37,5%. Nettement plus faible que tous les autres types histologiques témoin d'une agressivité extrême, il était la cause principale de décès des CDT folliculaires mortels non anaplasiques [210]. La grande disposition à l'invasion et à la récurrence locale [85] rend l'évolution du CPD plus agressive en le comparant au CDT et en le classant entre ce dernier et le carcinome anaplasique. Sur l'échelle de la progression qui va du CDT au carcinome anaplasique, la position intermédiaire en termes de survie globale à cinq ans est de 62 à 85%, de mortalité spécifique (66%) et de survie sans maladie. La récurrence locorégionale est la cause de décès chez 18% des cas. Un contrôle locorégional satisfaisant peut être atteint à cinq ans dans 81% des cas, reflet d'une chirurgie initiale complète (R0). Cependant, le contrôle des lésions à distance reste faible 59%. Les métastases comptent 85% des causes de décès liés à la maladie et siègent le plus souvent au niveau pulmonaire et osseux [211].

V.4.2. Impact du sous-type histologique

La proportion des variantes ou sous-types histologiques agressifs est de 14,3%. Ils sont représentés par le CP variante à cellules hautes, le CP variante en « clou de tapissier », le CP variante à cellules cylindriques, le CP variante trabéculaire solide, le CP variante sclérosant diffus, le CV largement invasif, le CCO avec invasion vasculaire et capsulaire massive et les CPD. La courbe de survie révèle une différence statistiquement significative de survie spécifique sans maladie à 60 mois à 59,1% pour les sous-types agressifs contre 88,9% pour les sous-types non agressifs ($p < 0,001$). Nos résultats sont confirmés par le fait que ces tumeurs sont réputées faiblement fonctionnelles avec une captation modérée à l'I131, des niveaux faibles de TG [68], sont sujettes à des récurrences locales, à des métastases à distance et à des décès liés à la maladie [212] particulièrement chez les sujets âgés de plus de 55 ans [213]. La suspicion d'une maladie résiduelle nécessite un examen au ^{18}F FDG-TEP-TDM [145].

V.4.3. Impact de la multifocalité

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois ne retrouve pas de différence statistiquement significative sur la survie spécifique sans maladie (80,3% pour la tumeur multifocale contre 86,1% pour la tumeur unifocale) $p=0,079$. La multifocalité est sujette à des publications contradictoires. Joseph et al [214] décrivent la multifocalité comme facteur de risque pour les métastases ganglionnaires OR 1,87 (95% CI=1,51–2,32) $p=0,03$, pour EET OR 3,18 (95% CI=0,69–14,71) $p<0,001$, pour les métastases à distance OR 1.00 (95% CI=0,39–2,56) $p<0,001$ et pour la récurrence locale HR 2,81 (95% CI=1,07–7,36) $p<0,001$. Au contraire, Cho et al [215] ne trouvent pas de différence significative entre les groupes de tumeurs unifocales, multifocales en termes de proportion de récurrences (5,2% Vs 3,7%) et de métastases à distance (0,4% Vs 0,1%).

V.4.4. Impact de la bilatéralité

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois nous donne une survie spécifique sans maladie avec une différence statistiquement significative à 77,4% pour la tumeur bilatérale contre 86,3% pour la tumeur unilatérale ($p=0,016$). Nos résultats sont confirmés par l'étude de Cho et al qui concluent que la multifocalité unilatérale n'était pas un facteur de risque de récurrence après une lobectomie et ne peut être considérée comme une indication à la totalisation [215]. Kim et al [216] retrouvent une différence statistiquement significative entre les taux de survie sans récurrence à 5 ans à 95,7% chez les patients avec un CP bilatéral, tandis que ceux présentant un CP multifocal unilatéral et unifocal montraient un taux de survie sans événement à 5 ans de 97,0% et 97,8%, respectivement ($p=0,004$).

V.4.5. Impact de l'intensité de l'activité mitotique

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois nous donne une survie spécifique sans maladie avec une différence statistiquement significative de 86,7% pour la catégorie non signalée, 86,8% pour l'intensité faible, 75% pour l'intensité modérée, 35,3% pour l'intensité forte ($p<0,001$).

Au regard des proportions quasi égales des catégories (non signalée et intensité faible) extraites de la courbe de survie à 60 mois, on peut dire que ces deux catégories sont identiques et que le non signalement est une habitude algérienne de ne signaler que ce qui est positif. La 5^{ème} édition de classification anatomopathologique de l'OMS incrimine l'intensité de l'activité mitotique pour le grading tumoral. En effet, une augmentation de

l'activité mitotique est associée à un haut grade. Les mitoses doivent être comptées en exprimant leur nombre par 2mm^2 . Le comptage doit commencer dans la région tumorale montrant la plus forte activité mitotique [217]. Un nombre de mitoses ≥ 5 par 2mm^2 signe une activité mitotique intense.

V.4.6. Impact de l'extension extrathyroïdienne

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois nous donne une survie spécifique sans maladie avec une différence statistiquement significative de 86,4% pour la catégorie absence d'EET, 73,7% pour EETm et 49% pour EETM ($p < 0,001$). L'EET est observée dans 8 à 32 % des CP et dans 3 à 5 % des CV (CV invasifs et/ou peu différenciés) [218]. Elle est associée à une augmentation significative du taux de récurrence, de métastases à distance et de mortalité [20,218]. L'EETm des microcarcinomes sans métastases ganglionnaires cervicales n'impacterait pas défavorablement le pronostic [219]. L'ATA estime la proportion de PRM de 2-3% pour l'EETm et de 30 à 40% pour la EETM [10]. Tam et al [220] ont comparé l'effet l'EETm associée à la taille tumorale et concluent que la présence d'EETm n'avait pas d'influence en matière de survie globale et de survie sans la maladie dans toutes les catégories de la taille tumorale ($G1 < 4\text{cm}$) ou ($G2 > 4\text{cm}$).

V.4.7. Impact de la nécrose tumorale

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois nous donne une survie spécifique sans maladie avec une différence statistiquement significative de 86,4% pour la catégorie nécrose tumorale négative contre 45,5% pour la nécrose positive ($p < 0,001$). De même que pour l'intensité de l'activité mitotique, la nécrose associée à une activité mitotique intense (≥ 5 par 2mm^2) est un facteur important dans le grading comme indiqué dans la 5^{ème} édition de la classification anatomopathologique de l'OMS [84,217].

V.4.8. Impact de l'envahissement capsulaire

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois nous donne une différence statistiquement significative de survie spécifique sans maladie de 89,9% pour la capsule intacte contre 76,8% pour la capsule envahie ($p < 0,001$). L'impact de l'invasion capsulaire seule est controversé Silberstein et al considèrent que l'invasion capsulaire fait partie des arguments justifiant le traitement à l'I131 [221]. Dans le même ordre d'idées, certains auteurs considèrent que les CV et CCO peuvent justifier d'une agressivité supplémentaire lorsqu'ils sont associés à une invasion capsulaire, vasculaire et en plus de l'EET pour le CV [7,14]. L'ATA considère que

l'invasion capsulaire seule ou avec une invasion vasculaire minime pour un CV intrathyroïdien le place dans le FR [9-10]. Momesso et al vont dans le même sens et ne trouvent pas d'association entre le risque de PRM et l'invasion capsulaire [94].

V.4.9. Impact de l'invasion vasculaire

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois nous donne une survie spécifique sans maladie avec une différence statistiquement significative de 91,1% pour l'absence d'emboles vasculaires, 72,4% pour la présence d'emboles vasculaires, 85,7% pour les emboles vasculaires <4 et 22,7% pour la présence d'emboles vasculaires >4 ($p<0,001$). L'angioinvasion peut être divisée dans le CP en présence et en absence. La présence d'invasion vasculaire constitue un facteur péjoratif pour la PRM. Selon l'ATA, le CP sans angioinvasion est classé FR ; au contraire, sa présence le place dans le RI avec un risque de récurrences estimé variant de 15-30% [10]. Pour les autres tumeurs, la présence d'angioinvasion massive fait passer le CV dans le haut risque en le comparant à l'angioinvasion minime de moins de 4 en FR avec un risque de PRM estimé à 30-55% [9-10].

V.4.10. Impact de la taille tumorale

L'analyse des tailles tumorales médianes révèle 1,9cm pour la RE contre 2,3cm pour la PRM ($p=0,051$), cette valeur proche du seuil de significativité peut être prise en compte. La classification TNM utilise, entre autres, la taille tumorale pour stadifier les tumeurs en tumeurs indolentes pour les petites tailles et en tumeurs agressives pour la majorité des grandes tailles [87], telles que les CPD, les CP variantes à cellules hautes, les CP variantes « en clou de tapissier » et les CP variante à cellules fusiformes et les formes agressives du CV). Tam et al ont comparé l'effet de la taille tumorale, associé à l'EETm et concluent que les tumeurs de plus de 4 cm étaient un facteur prédictif en matière de survie globale et de survie spécifique sans maladie [220]. Parvathareddy et al concluent aussi que la taille de >4cm était un facteur prédictif négatif chez une population pédiatrique [226].

V.4.11. Impact du stade T

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois nous donne une différence statistiquement significative de la survie spécifique sans maladie à 87,7% pour T1, à 83,6% pour T2, à 79% pour T3 et à 17% pour T4 ($p<0,001$). Ce qui est concordant avec la littérature. En effet, les

stades T1 regroupent les tumeurs les moins agressives et qui nécessitent le moins d'interventions thérapeutiques. Ils ont le plus faible taux de mortalité AJCC [8], classés FR ATA [10] et représentent le taux le plus élevé de RE en RIT [16]. Au contraire, les stades T4 regroupent les patients aux mauvais pronostics et pourvoyeurs de la majorité des décès, classés HR ATA et en échec thérapeutique en RIT. Giannoula et al partagent cette constatation avec des taux élevés de RE dans les stades T1 comparativement aux autres stades ($p=0,003$) [145].

V.4.12. Impact du stade N

La courbe de survie révèle une différence statistiquement significative de survie spécifique sans maladie à 60 mois à 88,5% pour N0, à 68,5% pour N1a et N1b à 48,9% ($p<0,001$). En général, les métastases ganglionnaires de moins de 1cm sont indolentes et 35% des patients peuvent avoir des métastases ganglionnaires cliniques [171]. La taille des métastases ganglionnaires peut avoir un impact pronostique. En effet, les patients classés cNo et N1 de petites tailles n'ont pas de signification pronostique et l'évolution est similaire à celle des pN0. L'impact des métastases ganglionnaires sur la survie est bien évident chez les patients âgés [205,227], ce qui a conduit l'AJCC 7^{ème} édition à surclasser tous les patients N1 âgés >45 ans. Ultérieurement, l'impact sur la survie globale chez les patients jeunes de moins de 45 ans a été mis en évidence par Wu et al [171]. Certains auteurs ont démontré une différence de comportement entre les ganglions métastatiques du compartiment central Vs compartiment latéral. Les ganglions métastatiques des compartiments latéraux étaient de taille plus grande que ceux des compartiments centraux qui sont le plus souvent identifiés de façon accidentelle ou lors des évidements prophylactiques utilisés par certaines équipes chirurgicales [227-228]. Adam et al ont démontré une association statistiquement significative entre le nombre de métastases ganglionnaires et l'augmentation de la survie jusqu'au nombre de six ganglions. Au-delà, aucune augmentation supplémentaire n'a été observée [225]. Lin et al [229] retrouvent 36% de récurrences chez les patients FR ou RI avec un stade pN1a.

V.4.13. Impact de la taille du ganglion métastatique

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois nous donne une différence de la survie spécifique sans maladie pour les médianes de la taille ganglionnaire qui est de 3mm pour RE contre 5 mm pour PRM avec ($p=0,415$). Cet aspect peut s'expliquer par le fait qu'aucune étude n'a adéquatement évalué l'impact de la taille des ganglions métastatiques sur la survie. Cette

analyse est d'autant plus compliquée que certains pathologistes rapportent la taille globale du ganglion tandis que d'autres rapportent la taille des foyers métastatiques [8].

V.4.14. Impact du nombre de métastases ganglionnaires

La comparaison du nombre médian de ganglions métastatiques est de 1 pour la RE contre 4 pour la PRM avec ($p=0,044$). Lorsque ces observations sont combinées avec les autres données montrent des taux faibles de récurrence avec des métastases ganglionnaires de petit volume (<5 métastases ganglionnaires infracentimétriques). Il est clair que les métastases ganglionnaires de petit volume ont peu d'impact pronostique sur la survie dans le CDT. D'autres équipes ont examiné l'impact du ratio de ganglions métastatiques (nombre de ganglions métastatiques/nombre total de ganglions prélevés) sur le pronostic. Un ratio de ganglions métastatiques ($>0,42$) était associé à une évolution péjorative limitée chez les plus âgés et les plus jeunes [225]. Nos résultats concordent avec le nombre de 4. Adam et al [225] donnent un seuil de trois ganglions lymphatiques métastatiques pourvoyeurs de risque de récurrence et des résultats de mortalité très similaires aux patients classés cN0, pN0 ou avec un petit volume de pN1.

V.4.15. Impact de l'extension extraganglionnaire.

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois nous donne une différence statistiquement significative de la survie spécifique sans maladie à 29,2% pour EEG+ contre 64,8% pour EEG- ($p=0,017$). Nos résultats concordent avec ceux de Veronese et al qui concluent que le statut EEG+ est associé à un risque significativement plus élevé de mortalité toutes causes confondues, de mortalité spécifique au cancer et de récurrence de la maladie [222]. De même Prpic et al retrouvent un taux d'échec aux traitements plus élevé chez les patients âgés de moins de 53 ans avec métastases ganglionnaires N1a et des extensions extraganglionnaires [223]. Pour Randolph et al, l'EEG n'est que rarement observée dans les métastases ganglionnaires infra centimétriques [205]. Plusieurs études ont confirmé l'association entre l'EEG et la PRM ainsi qu'une corrélation avec l'EET [224]. De plus, l'impact de l'EEG sur la survie semble dépendre du contexte clinique, avec des impacts plus significatifs observés en association avec des tumeurs mutantes BRAF ou en présence de métastases des compartiments cervicaux latéraux.

V.4.16. Impact du stade M

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois nous donne une différence sur la survie spécifique sans maladie statistiquement significative à 91% pour le stade M0 contre 5,3% pour le stade M1 ($p < 0,001$). 7% de nos patients étaient métastatiques. Il s'agit volontiers de patients âgés. En effet, 17,8% des patients sont d'âge ≥ 55 ans contre 3% des patients de moins de 55 ans ($P < 0,001$). Ils se répartissent comme suit : 4,8% des CP, 17,8% des CV et 43,8% des CPD ($p < 0,001$). 17,8% des M1 avaient EET+ contre 5,7% pour l'EET ($p = 0,003$). Les métastases osseuses et pulmonaires représentent les deux localisations les plus fréquentes à 64,4% et 47,7%. L'association des deux est retrouvée dans 1/3 des cas. Les autres localisations plus rares sont notamment cérébrales, rénales, pariétales, hépatiques et compatibles avec la littérature notamment Lloyd et al [7].

La maladie métastatique est un état pathologique sérieux, pourvoyeur de la majorité sinon de la quasi-totalité des décès malgré toutes les thérapeutiques mises en œuvre. Dans notre cas, 66% des décès (soit 26% des M1) contre 33% des décès (soit 1% des M0) ($p < 0,001$). Sans exception, toutes les classifications s'accordent à dire que la métastase est un facteur péjoratif de l'évolution à court, à moyen et à long terme [9-10,14,176,230-231]. Durante et al rapportent des taux de survie globale 42% à 10 ans, 33% à 15 ans et 29% à 20 ans [119].

La maladie oligométastatique doit être, en premier lieu, entreprise par un traitement local en l'occurrence une chirurgie dont a bénéficié un patient à type de néphrectomie élargie avec un complément d'I131 considéré depuis comme étant en RE. Cette attitude doit être encouragée dans la mesure du possible car elle peut être salvatrice [83,110].

L'I131 constitue la seule modalité thérapeutique systémique de la maladie métastatique disséminée [10,15,120]. Les facteurs déterminant l'efficacité de l'I131 sont le nombre de tumeurs, leur localisation, leur taille, leur avidité à l'I131 et au ^{18}F FDG-TEP [14,232]. Il doit être administré de façon répétée à des doses thérapeutiques et à des intervalles réguliers. L'évaluation clinique, scintigraphique, morphologique ou hybride doit être régulière à la recherche de signes indiquant un échappement de la maladie, plus précisément la perte de capacité de captation de l'I131 par des sites tumoraux préalablement hyperfixants [123,233]. Cet état est une situation pathologique très grave pourvoyeuse d'une mortalité élevée [127]. Il nécessite des investigations notamment histologiques et de l'imagerie hybride ^{18}F FDG-TEP.

V.4.17. Impact du type de stimulation

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois ne montre pas de différence statistiquement significative des taux de survie sans maladie (84,9% pour la stimulation endogène et 79,6% pour la stimulation exogène) $p=0,707$. L'administration de l'I131 exige une préparation de la stimulation des cellules tumorales par de la TSH. Cette stimulation peut se faire de deux manières soit classiquement par le sevrage en hormones thyroïdiennes soit par stimulation par de la RhTSH. En dehors de son coût exorbitant, la RhTSH constitue une alternative très intéressante au sevrage en matière de tolérance notamment chez les patients CDT en préparation à un traitement à l'I131 ou à une évaluation scintigraphique ou biologique par la mesure de TGS [120]. Les études montrent une efficacité de l'utilisation de la RhTSH chez les CDT de FR avec des activités de 30mCi Vs 100mCi [34,41,111].

V.4.18. Impact du taux de TSHS

L'analyse de la courbe de survie à 60 mois montre une différence statistiquement significative des taux de survie sans maladie (85,9% pour la TSHS<30mUI/l et 51,3% pour la TSHS >30mUI/l) $p<0,001$. Nos résultats sont concordants avec les recommandations. En effet, depuis leur publication, Edmonds et al ont suggéré qu'un seuil minimal de TSH de 30 mUI/l était nécessaire à la captation de l'I131 dans les sites tumoraux [234]. Depuis, ce seuil est toujours cité dans la littérature, y compris dans de nombreuses recommandations internationales, comme le niveau minimum de stimulation de la TSH en préparation d'un traitement à l'I131, y compris pour l'I131 ablatif [14,92,120]. Actuellement, au regard des complications physiologiques et métaboliques de l'hypothyroïdie notamment chez des sujets âgés avec des comorbidités multiples qui risquent d'être déstabilisés par un sevrage long en hormones thyroïdiennes, la RhTSH qui est une TSH exogène permet l'obtention de l'élévation optimale de la TSH sans les effets néfastes du sevrage [145].

V.4.19. Impact du taux de thyroglobuline stimulée

L'analyse des médianes de TGS retrouve une différence statistiquement significative à 4,34 ng/ml pour la RE contre 88 ng/ml pour la PRM ($p<0,001$). Ce résultat est confirmé lorsque les taux de TGS sont catégorisés en moins de 1 ng, entre 1-10 ng et au-delà de 10 ng. L'analyse de la courbe de survie montre une différence statistiquement significative entre les trois groupes en donnant les proportions respectives de 98,7%, 95,3% et de 64,4% ($p<0,001$). Le taux de TGS a été évalué par de nombreuses études qui suggèrent des cutoff

différents Webb et al [235] mais confirment la VPN associée à des taux de TGS bas pour prédire une PRM. Barres et al avaient conduit une étude dont l'objectif était notamment d'évaluer la capacité de la TGS préopératoire à prédire une RE, y compris chez ceux présentant une maladie localement avancée. Les résultats montrent que le taux de TGS était prédictif d'une RE (OR 4,04 ; 95% CI, 2,56 to 6,38) avec un cutoff <10ng /ml et une VPN à 94% [236].

V.4.20. Impact du délai de la prise en charge isotopique

L'analyse des délais médians de prise en en charge isotopique révèle 21 mois pour la RE contre 9 mois pour la PRM ($p < 0,001$). Il n'y a pas de consensus concernant le traitement isotopique ni le moment de son administration [9-10,120,221].

Pour le CP, Suman et al ne retrouvent pas d'effet sur la survie globale à 10 ans après l'administration d'I131 chez deux groupes de patients FR (≤ 3 mois) et RI ($> 3-12$ mois) [237]. Aussi, Scheffel et al ne retrouvent pas de différences statistiquement significatives en matière de survie sans maladie en RIT et à 6 ans entre deux groupes de patients traités à des médianes de 3 mois (G1) et 10 mois (G2). Les deux groupes étaient semblables (le sexe, le type histologique, la taille tumorale, les métastases à distance et l'activité thérapeutique). Seulement, les patients (G2) étaient volontairement plus âgés, sans métastases ganglionnaires et classés FR ATA [238]. Yu et al ont investigué les délais de prise en charge isotopique chez des patients RI et HR ATA scindés en (G1) < 3 mois et (G2) > 3 mois. Comparativement au G1, le G2 nous donne une proportion de RE significativement plus basse (37,9% Vs 63,5% pour FR, 52,0% Vs 73,9%, 64,4% Vs 80,3%, $p < 0,05$) et des taux de PRM plus élevés (39,7% Vs 14,9%, 36,0% Vs 9,7%, 12,2% Vs 3,9%, $p < 0,05$, respectivement) lors de l'évaluation finale. Ils concluent que l'I131 adjuvant (G1 < 3 mois) est associé à une meilleure réponse biochimique, mais sans impact sur la RSI en présence d'une EET et d'un taux de TGS élevé [239]. Dans notre série, nous avons respecté la logique de programmation en se basant sur le stade ATA. Ce qui est corroboré par les moyennes de prise en charge isotopique en fonction du risque initial de PRM estimé par l'ATA, de 13 mois pour le HR, de 19 mois pour le RI et de 23 mois pour le FR, en fonction des caractéristiques démographiques locales (nombre de patients recrutés annuellement, nombre de chambres d'hospitalisation et les retards cumulés dûs à la pandémie COVID-19).

V.5. Forces et limites de l'étude

Par ses caractéristiques, notre étude présente plusieurs atouts dont les plus importants sont :

- première étude algérienne et maghrébine en prospective sur la validation de la DRS à la lumière des dernières publications de l'ATA [10] ayant pris soin d'une large population de 545 patients dont la taille de l'échantillon est comparable à celle des études sources à l'origine des stadifications DRS [16]. Ces patients étaient originaires des diverses wilayas de l'Est algérien, reflet de la pratique clinique de vie réelle.
- étude prospective où tous les patients ont été évalués et suivis prospectivement avec le même protocole, en partant de l'évaluation post-chirurgicale, les classifications pronostiques, le choix du protocole de traitement isotopique, les modalités de l'imagerie isotopique, la même évaluation en RIT, à 6 et à 12 mois, les choix thérapeutiques ultérieurs, la profondeur de la freination de la TSH en fonction des recommandations minimisant ainsi l'hétérogénéité dans la gestion globale de la maladie.
- utilisation des classifications chez une population aux origines, aux chirurgies, aux examens anatomopathologiques, aux échographies et bilans biologiques variés reflétant le profil clinique du patient algérien dans la pratique de la médecine de la vraie vie.
- utilisation dès le début de l'étude des classifications les plus récemment publiées ou bien ayant fait l'objet de mises à jour :
 - la classification histologique de l'OMS 4^{ème} édition [7].
 - la classification TNM et les groupes de risque de l'AJCC qui en découlent [8].
 - calcul des scores pronostiques AGES [20], AMES 17-19].et MACIS[20-21].. [
 - la classification pronostique de la PRM de l'ATA [10].
 - la classification DRS de l'ATA [9,16] et sa récente mise à jour [10].
- comparativement à la majorité des études publiées qui s'intéressaient à chaque fois à une partie de la pathologie (un type histologique ou à un stade particulier...) nous avons traité tous les stades ATA, TNM et AJCC, tous les types histologiques disponibles au moment de l'étude et à toutes les classifications.

- adaptation précoce de la prise en charge ultérieure dès l'évaluation des résultats de la RIT (Chirurgie-I131) en matière de fréquence de la périodicité des bilans de contrôle ainsi que la profondeur de la freination en adéquation avec les recommandations éditées par l'ATA [10].

De l'autre côté, plusieurs limites sont à noter :

- il s'agit d'une étude monocentrique, ce qui pourrait être un biais de sélection dans la mesure où tous les patients appartiennent à un seul service.
- une période de suivi moyenne de 58 ± 10 mois était relativement courte pour certains patients comparés à d'autres car il s'agissait d'une étude basée sur un recrutement prospectif, progressif au moment du traitement isotopique. Dans la même logique en regard de la période courte du suivi, nous ne pouvons pas exclure que certains de nos résultats puissent changer sur une période de suivi plus longue.
- le nombre réduit de certains types histologiques (carcinomes à cellules oxyphiles) ainsi que certaines classes notamment groupe III de la classification AJCC car les patients présents dans l'étude sont ceux qui ont été choisis pour le traitement isotopique et sur qui est indépendant de notre volonté.
- étant donné que notre service reçoit la majorité des patients après le geste chirurgical, nous n'avons aucune implication dans l'attitude chirurgicale initiale (57,4% appartiennent au secteur privé). De ce fait, la qualité du geste chirurgical était très variable d'un patient à un autre.
- chez certains patients, la qualité de l'échographie cervicale était très disparate en fonction de la wilaya de recrutement, surmontant la variabilité inter observateur très connue de l'échographie opérateur dépendante.
- les patients provenaient de toutes les régions du l'Est du pays, ce qui peut être un frein à l'interprétation de certains résultats au regard des différentes qualités de prise en charge locales, diagnostiques en particulier la cytoponction et thérapeutiques en particulier chirurgicales.

- la prise en charge isotopique a été orientée, dans la mesure du possible au regard du risque individuel de PRM. En effet, les patients FR et RI avaient des activités ablatives ou adjuvantes et les patients à haut risque avaient des activités thérapeutiques. Dans notre structure, nous n'avions pas pu instaurer les faibles activités d'I131 (30mCi) du fait du manque d'informations fiables concernant la qualité du geste chirurgical qui laisse le plus souvent de reliquats thyroïdiens plus ou moins importants (13,8% avaient une TQT).
- le délai de prise en charge isotopique, plus ou moins long, particulièrement pour les patients HR, mais ce délai était toujours inférieur à celui des deux autres catégories FR et RI.
- l'arrêt des hospitalisations durant la période COVID-19, nous avons subi un long arrêt de l'approvisionnement en produits radiopharmaceutiques y compris l'I131, ce qui a engendré des perturbations des programmations des activités thérapeutiques dans les délais impartis en particulier pour les patients à HR.
- absence de génotypage moléculaire pour la quasi-totalité de la population de l'étude par la non disponibilité de la technique pour les CDT et le coût exorbitant au privé (BRAF^{V600E} pour 2 patients opérés à l'étranger).

VI. PERSPECTIVES

Nos données ont permis de valider à travers plusieurs tests la DRS chez une population de l'Est algérien. Dans ce cadre, un large éventail de perspectives s'ouvre à nous par la mise en pratique de la DRS de façon généralisée dans toutes les structures qui s'occupent de cette pathologie. Bien qu'encourageants, ces résultats ne nous ont pas permis d'explorer toutes les facettes de la maladie. De ce fait, il est nécessaire de prolonger localement le travail de surveillance et d'intégrer la DRS dans la prise de décision thérapeutique chez une plus grande population de patients atteints de CDT à travers les structures sanitaires qui s'occupent du traitement et suivi de ces patients à travers le pays. Cette généralisation va avoir un bénéfice immédiat par l'exploration d'un grand nombre de patients dans un court délai, l'échange de données basés sur les mêmes définitions concernant les facteurs de mauvais pronostic qu'ils soient cliniques, pathologiques thérapeutiques ou évolutifs.

Pour notre travail, le carcinome à cellules oxyphiles et le stade III de l'AJCC n'ont pu être correctement explorés au regard d'un faible effectif de ces deux catégories de patients qui méritent une attention particulière surtout lorsqu'ils s'associent à des facteurs histologiques particuliers, car ils sont sujets à des taux importants de PRM.

Nous avons retrouvé la majorité des facteurs pronostiques de la PRM à savoir une mauvaise qualité du geste chirurgical, un type et sous-type histologique agressif, une EET, une bilatéralité, une nécrose tumorale, une activité mitotique intense, des métastases ganglionnaires compliquées d'EEG et la présence de métastases à distance.

En dehors des facteurs non modifiables, il convient de relever l'importance de l'exploration préchirurgicale par une échographie cervicale de bonne qualité de la glande thyroïde et des aires ganglionnaires. Cette échographie permet de guider la cytoponction à l'aiguille fine. Nous avons remarqué dans notre série que 26,1% des cas sont opérés sans cytoponction thyroïdienne. Ceci est à l'origine de totalisations secondaires estimées à 13,2%, souvent mutilantes avec des risques chirurgicaux et des coûts économiques supplémentaires pour le système de santé.

La qualité du geste chirurgical est très importante car elle conditionne le pronostic évolutif de la maladie et mérite une attention particulière par un échange efficient d'informations entre le chirurgien, l'anatomopathologiste et les médecins thérapeutes. Ceci peut être obtenu

par le renforcement des activités des RCP sur le plan local et pourquoi pas des RCP locorégionales ou nationale et les communications scientifiques pour un panel plus large.

La sensibilisation de la qualité des examens anatomopathologiques est aussi primordiale. Ces examens doivent obligatoirement mentionner la qualité de la résection chirurgicale ainsi que tous les facteurs histopronostiques nécessaires à une bonne évaluation de la maladie. Ces informations revêtent une importance capitale car elles sont à la base de l'évaluation pronostique initiale qui conditionne l'efficacité de l'attitude thérapeutique ultérieure qui doit être adaptée au risque évolutif tout en évitant le surdiagnostic et le surtraitement des pathologies indolentes qui ne nécessitent en général qu'une prise en charge légère souvent basée sur la surveillance active d'une part et l'intensification des traitements pour les patients à HR d'autre part.

Dans le cadre de la RCP glandes thyroïde et parathyroïde, il semble très pertinent d'impliquer l'équipe de génétique. En effet, l'étude des anomalies moléculaires dans les CDT, pourrait offrir de nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques. Certaines mutations spécifiques, comme celles des gènes BRAF, RAS ou des réarrangements RET/PTC, sont connues pour être associées à des formes plus agressives de la maladie et à une réfraction à l'I131. L'identification de ces mutations dans les cancers réfractaires à l'iode, pourrait orienter vers l'utilisation de traitements systémiques ciblés contribuant ainsi à personnaliser la prise en charge oncologique et à améliorer les résultats thérapeutiques.

VII. CONCLUSIONS

L'augmentation spectaculaire de la prévalence du CT à faible risque au cours des 30 dernières années a exigé une réévaluation de la prise en charge traditionnelle du CDT. Cette transition tend vers des approches oncologiques personnalisées adaptées au risque évolutif, qui maximisent les bénéfices des thérapeutiques initiales tout en minimisant les risques des traitements et du suivi excessif. Cela a nécessité une réévaluation complète de notre approche de la prédiction de la mortalité spécifique marquée par des modifications substantielles du système de stadification AJCC, le développement et la validation du système de stratification du risque de récurrence de l'ATA, ainsi que la mise en œuvre d'une stratification dynamique pour la prédiction du risque de récurrence structurelle et ou biochimique de la maladie. Ceci a permis une évaluation en temps réel de la maladie, depuis la détection initiale jusqu'au suivi final.

La stratification du risque est un processus qui passe par plusieurs étapes dans lesquelles le risque de décès lié à la maladie et le risque initial de PRM, estimés respectivement par les systèmes de risque de l'AJCC et de l'ATA, sont utilisés pour guider la mise en œuvre des recommandations de la prise en charge initiale. Des réévaluations continues de la réponse au traitement et la DRS sont ensuite utilisées pour adapter davantage les recommandations de la prise en charge à mesure de la disponibilité de nouvelles données au fil du temps. Ce processus itératif et continu se rapproche de l'objectif de fournir une prise en charge personnalisée et conforme aux recommandations.

Notre population d'étude de 545 patients algériens adultes ont subi une TT et un diagnostic anatomopathologique de carcinome bien différencié. Tous les patients ont bénéficié d'une évaluation du risque de mortalité par les systèmes classiques AMES, AGES, MACIS, AJCC, puis des évaluations de la persistance et/ou de la récurrence par l'ATA. Les activités d'I131 ont été adaptées au risque évolutif personnalisé. Les délais de prise en charge étaient adaptés en fonction de la catégorie du risque et ce en fonction des capacités d'accueil du service. À 6 et 12 mois, l'ensemble de la population de l'étude a été évaluée en réponse initiale aux traitements chirurgicaux, isotopiques et classée en RE, RIN, RBI et RSI. Ultérieurement et sur les mêmes bases, l'évaluation s'est prolongée continuellement jusqu'à la fin de l'étude avec une intensité a été adaptée aux résultats obtenus à chaque étape du suivi dont la durée moyenne est de 58 ± 10 mois.

À travers les résultats obtenus par notre étude, nous avons pu démontrer que l'utilisation du système DRS basée sur la RIT a une supériorité certaine sur les autres systèmes pronostiques mis en jeu dans cette étude. Les paramètres quantitatifs de cette supériorité statistiquement significative se traduisent par une aire sous la courbe ROC 0,962 (IC à 95% :0,939-0,985) ($p < 0,0001$) ; un taux de PVE à 94%, des VPP à 90,9% et VPN à 96%, ce qui nous a permis de valider le système de stadification dynamique du risque dans la population algérienne.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] O. Olaleye *et al.*, “Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987-2006,” *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 268, no. 6, pp. 899–906, 2011, doi: 10.1007/s00405-010-1416-7.
- [2] H. Sung *et al.*, “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/CAAC.21660.
- [3] H. S. Ahn, H. J. Kim, and H. G. Welch, “Korea’s Thyroid-Cancer ‘Epidemic’ — Screening and Overdiagnosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 19, pp. 1765–1767, 2014, doi: 10.1056/nejmp1409841.
- [4] H. R. Harach, K. O. Franssila, and V.-M. Wasenius, “Occult papillary carcinoma of the thyroid. A ‘normal’ finding in finland. A systematic autopsy study,” *Cancer*, vol. 56, no. 3, pp. 531–538, Aug. 1985, doi: 10.1002/1097-0142(19850801)56:3<531::AID-CNCR2820560321>3.0.CO;2-3.
- [5] J. P. Brito and I. D. Hay, “Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 48, no. 1, pp. 199–213, 2019, doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.006.
- [6] S.-H. Ahn, S.-Y. Park, and S. Il Choi, “Comparison of Consecutive Results from Fine Needle Aspiration and Core Needle Biopsy in Thyroid Nodules,” *Endocr. Pathol.*, vol. 28, no. 4, pp. 332–338, 2017, doi: 10.1007/s12022-017-9496-1.
- [7] R. V Lloyd, Y. R. Osamura, G. Kloppel, and J. Rosai, “WHO classification of tumours of endocrine organs,” *WHO Press*. pp. 78–80, 2017.
- [8] M. B. Amin *et al.*, “The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more ‘personalized’ approach to cancer staging,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 67, no. 2, pp. 93–99, 2017, doi: 10.3322/caac.21388.
- [9] D. S. Cooper *et al.*, “Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer,” *Thyroid*, vol. 19, no. 11, pp. 1167–1214, Nov. 01, 2009. doi: 10.1089/thy.2009.0110.

- [10] B. R. Haugen *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*, vol. 26, no. 1, pp. 1–133, 2016, doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- [11] S. Tam *et al.*, “Survival in Differentiated Thyroid Cancer: Comparing the AJCC Cancer Staging Seventh and Eighth Editions,” *Thyroid*, vol. 28, no. 10, pp. 1301–1310, Oct. 2018, doi: 10.1089/thy.2017.0572.
- [12] R. M. Tuttle and A. S. Alzahrani, “Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-Up,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 104, no. 9, pp. 4087–4100, Sep. 2019, doi: 10.1210/jc.2019-00177.
- [13] F. Pitoia *et al.*, “Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer,” *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, vol. 53, no. 7, pp. 884–897, 2009, doi: 10.1590/s0004-27302009000700014.
- [14] S. Filetti *et al.*, “Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol.*, vol. 30, no. 12, pp. 1856–1883, 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz400.
- [15] S. Zerdoud *et al.*, “Traitement par iode 131 des cancers thyroïdiens différenciés: recommandations 2017 des sociétés françaises SFMN/SFE/SFP/SFBC/AFCE/SFORL,” *Med. Nucl.*, vol. 41, pp. S1–S22, 2017, doi: 10.1016/j.mednuc.2017.03.001.
- [16] R. M. Tuttle *et al.*, “Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American thyroid association st,” *Thyroid*, vol. 20, no. 12, pp. 1341–1349, 2010, doi: 10.1089/thy.2010.0178.

- [17] B. Cady, C. E. Sedgwick, W. A. Meissner, M. S. Wool, F. A. Salzman, and J. Werber, “Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer,” *Cancer*, vol. 43, no. 3, pp. 810–820, 1979, doi: 10.1002/1097-0142(197903)43:3<810::AID-CNCR2820430306>3.0.CO;2-B.
- [18] P. I. Haigh, D. R. Urbach, and L. E. Rotstein, “AMES prognostic index and extent of thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer in the United States,” *Surgery*, vol. 136, no. 3, pp. 609–616, 2004, doi: 10.1016/j.surg.2003.12.009.
- [19] B. Cady and R. Rossi, “An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma,” *Surgery*, vol. 104, no. 6, pp. 947–53, Dec. 1988, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3194846>
- [20] I. D. Hay, E. J. Bergstralh, J. R. Goellner, J. R. Ebersold, and C. S. Grant, “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*. Accessed: Jan. 30, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8256208/>
- [21] I. D. Hay, C. S. Grant, W. F. Taylor, and W. M. McConahey, “Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system,” *Surgery*, vol. 102, no. 6, pp. 1088–95, Dec. 1987, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3686348>
- [22] V. V.-G. S. Espiard, “Structure et physiologie de la thyroïde,” *Elsevier Masson*, vol. 16, no. 19, pp. 1–17, 2019, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941\(19\)84192-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941(19)84192-6).
- [23] “Vue antérieure de la glande thyroïde.jpg - Casimages.com.” Accessed: Sep. 06, 2024. [Online]. Available: <https://www.casimages.com/i/19033007524217173516181623.jpg.html>
- [24] D. van Dijk, B. A. C. van Dijk, A. Weistra, T. P. Links, and J. T. M. Plukker, “Surgical Complications and Referral Patterns in 567 Patients with Differentiated Thyroid Cancer in the Northern Region of the Netherlands: A Population-Based Study Towards Clinical Management Implementation,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 27, no. 10, pp. 3872–3881, 2020, doi: 10.1245/s10434-020-08470-1.

- [25] “Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings SECTION 18-4 The Thyroid Gland. - ppt download.” Accessed: Sep. 06, 2024. [Online]. Available: <https://slideplayer.com/slide/5948852/>.
- [26] Jacqueline Jonklaas et David S. Cooper, “Thyroid,” in *Goldman-Cecil Medicine*, Goldman-Cecil Medicine, 2020, pp. 1462–1476.
- [27] S. Vaccarella, S. Franceschi, F. Bray, C. P. Wild, M. Plummer, and L. Dal Maso, “Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 7, pp. 614–617, 2016, doi: 10.1056/nejmp1604412.
- [28] J. Ferlay *et al.*, “Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods,” *Int. J. Cancer*, vol. 144, no. 8, pp. 1941–1953, Apr. 2019, doi: 10.1002/ijc.31937.
- [29] J.-L. Wemeau, *Les maladies de la thyroïde*, 2 édition. Elsevier Masson SAS, 2022.
- [30] G. Pellegriti, F. Frasca, C. Regalbuto, S. Squatrito, and R. Vigneri, “Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors,” *J. Cancer Epidemiol.*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/965212.
- [31] R. M. Tuttle, B. Haugen, and N. D. Perrier, “Updated American joint committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (Eighth Edition): What changed and why?,” *Thyroid*, vol. 27, no. 6, pp. 751–756, 2017, doi: 10.1089/thy.2017.0102.
- [32] A. Y. Chen, A. Jemal, and E. M. Ward, “Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005,” *Cancer*, vol. 115, no. 16, pp. 3801–3807, 2009, doi: 10.1002/cncr.24416.
- [33] “Thyroid cancer incidence statistics | Cancer Research UK.” Accessed: May 28, 2024. [Online]. Available: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/thyroid-cancer/incidence>
- [34] M. Schlumberger *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.*, vol. 6, no. 8, pp. 618–626, Aug. 2018, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30113-X.

- [35] I. Sugitani *et al.*, “Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma,” *Thyroid*, Nov. 2020, doi: 10.1089/thy.2020.0330.
- [36] J. Buscombe, “Controversies in the Radioiodine Treatment of Patients With Differentiated Thyroid Cancer,” *Semin. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 4, pp. 475–480, 2023, doi: 10.1053/j.semnuclmed.2023.01.006.
- [37] S. Park *et al.*, “Dynamic Risk Stratification for Predicting Recurrence in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine Remnant Ablation Therapy”, doi: 10.1089/thy.2016.0477.
- [38] “Thyroid Cancer — Cancer Stat Facts.” Accessed: Jun. 25, 2024. [Online]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
- [39] B. Aschebrook-Kilfoy, M. H. Ward, M. M. Sabra, and S. S. Devesa, “Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States by Histologic Type,” 1992, doi: 10.1089/thy.2010.0021.
- [40] C. Maxwell and J. A. Sipos, “Clinical Diagnostic Evaluation of Thyroid Nodules,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 48, no. 1, pp. 61–84, 2019, doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.001.
- [41] H.-M. Dehbi, U. Mallick, J. Wadsley, K. Newbold, C. Harmer, and A. Hackshaw, “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.*, vol. 7, no. 1, pp. 44–51, 2019, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30306-1.
- [42] R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, and A. Jemal, “Cancer statistics, 2022,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 72, no. 1, pp. 7–33, 2022, doi: 10.3322/caac.21708.
- [43] C. D. Seib and J. A. Sosa, “Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer,” *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 48, no. 1. W.B. Saunders, pp. 23–35, Mar. 01, 2019. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.002.

- [44] M. Schlumberger, “Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde,” *Ann. Endocrinol. (Paris)*, vol. 68, no. 2–3, pp. 120–128, 2007, doi: 10.1016/j.ando.2007.04.004.
- [45] G. Acquaviva *et al.*, “Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance,” *Histopathology*, vol. 72, no. 1, 2018, doi: 10.1111/his.13380.
- [46] N. Ben Rais Aouad *et al.*, “Aspects épidémiologiques du cancer différencié de la thyroïde (médullaire exclu) au Maroc,” *Med. Nucl.*, vol. 32, no. 11, pp. 580–584, 2008, doi: 10.1016/j.mednuc.2008.09.002.
- [47] S. Uchino *et al.*, “Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma Characterized by Multifocality and a High Recurrence Rate in a Large Study Population,” *World J. Surg.*, vol. 26, no. 8, pp. 897–902, Aug. 2002, doi: 10.1007/S00268-002-6615-Y.
- [48] M. Capezzone *et al.*, “Should familial disease be considered as a negative prognostic factor in micropapillary thyroid carcinoma?,” *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 42, no. 10, pp. 1205–1213, Oct. 2019, doi: 10.1007/S40618-019-01039-0/METRICS.
- [49] Y. Ito *et al.*, “Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma,” *Surgery*, vol. 145, no. 1, pp. 100–105, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.surg.2008.08.004.
- [50] G. Grani *et al.*, “A Data-Driven Approach to Refine Predictions of Differentiated Thyroid Cancer Outcomes: A Prospective Multicenter Study,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 108, no. 8, pp. 1921–1928, 2023, doi: 10.1210/clinem/dgad075.
- [51] L. L. a C. Buffet a, F. Tissier b, F. Ménégaux c, C. Tresallet c, C. Ghander a, C. Lepoutre a, L. Dupasquier-Fédiaevsky a, E. Le Marois a, A. Rouxel a, S. Vignot d, J.-M. Simon e, M. Leban f, L. Chérié-Challine g, “Cancers de la thyroïde,” *EMC Endocrinol.*, vol. 13, no. 16, pp. 1–27, 2016.
- [52] I. Landa *et al.*, “Comprehensive genetic characterization of human thyroid cancer cell lines: A validated panel for preclinical studies,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 25, no. 10, pp. 3141–3151, May 2019, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2953.

- [53] J. F. Desforges and E. L. Mazzaferri, “Management of a Solitary Thyroid Nodule,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 328, no. 8, pp. 553–559, Feb. 1993, doi: 10.1056/NEJM199302253280807.
- [54] M. C. Frates *et al.*, “Management of thyroid nodules detected at US: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement,” *Radiology*, vol. 237, no. 3, pp. 794–800, Dec. 2005, doi: 10.1148/RADIOL.2373050220/ASSET/IMAGES/LARGE/R05DC27G05B.JPEG.
- [55] M. Cesur *et al.*, “Comparison of Palpation-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy to Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Evaluation of Thyroid Nodules,” <https://home.liebertpub.com/thy>, vol. 16, no. 6, pp. 555–561, Jul. 2006, doi: 10.1089/THY.2006.16.555.
- [56] E. S. Cibas and S. Z. Ali, “The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 132, no. 5, pp. 658–665, 2009, doi: 10.1309/AJCPPHLWMI3JV4LA.
- [57] Z. Baloch and V. A. LiVolsi, “Fifty years of thyroid pathology: concepts and developments,” *Hum. Pathol.*, vol. 95, pp. 46–54, 2020, doi: 10.1016/j.humpath.2019.09.008.
- [58] E. S. Cibas and S. Z. Ali, “The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology,” *Thyroid*, vol. 27, no. 11, pp. 1341–1346, 2017, doi: 10.1089/thy.2017.0500.
- [59] S. Z. Ali, Z. W. Baloch, B. Cochand-Priollet, F. C. Schmitt, P. Vielh, and P. A. Vanderlaan, “The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology,” <https://home.liebertpub.com/thy>, vol. 33, no. 9, pp. 1039–1044, Sep. 2023, doi: 10.1089/THY.2023.0141.
- [60] M. M. Sathekge, R. B. Mageza, M. N. Muthuphei, M. C. Modiba, and R. C. Clauss, “Evaluation of thyroid nodules with technetium-99m MIBI and technetium-99m pertechnetate,” *Head Neck*, vol. 23, no. 4, pp. 305–10, Apr. 2001, doi: 10.1002/hed.1035.

- [61] C. C. Report, S. Y. Lee, and S. T. Lim, “Incidentally detected follicular thyroid carcinoma mimicking parathyroid adenoma on Tc-99m MIBI scan,” vol. 18, no. April, pp. 12–16, 2024.
- [62] U. Feine, R. Lietzenmayer, J. P. Hanke, J. Held, H. Wöhrle, and W. Müller-Schauenburg, “Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer.,” *J. Nucl. Med.*, vol. 37, no. 9, pp. 1468–72, Sep. 1996, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8790195>
- [63] I. Prata, “Metabolic PET/CT Imaging in Thyroid Cancer,” in *PET/CT in Thyroid Cancer*, Cham: Springer International Publishing, 2018, pp. 61–66. doi: 10.1007/978-3-319-71846-0_7.
- [64] W. Wang *et al.*, “Resistance of [18F]-fluorodeoxyglucose - Avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine,” *Thyroid*, vol. 11, no. 12, pp. 1169–1175, Dec. 2001, doi: 10.1089/10507250152741028.
- [65] J. V. Ruiz Franco-Baux *et al.*, “PET con 18FDG en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que presentan niveles elevados de tiroglobulina sérica y rastreos con 131I negativos,” *Rev. Española Med. Nucl.*, vol. 24, no. 1, pp. 5–13, Feb. 2005, doi: 10.1157/13070351.
- [66] F. Vaisman and R. M. Tuttle, “Clinical Assessment and Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer,” *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 48, no. 1. W.B. Saunders, pp. 99–108, Mar. 01, 2019. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.002.
- [67] S. Vinjamuri, Ed., *PET/CT in Thyroid Cancer*. Cham: Springer International Publishing, 2018. doi: 10.1007/978-3-319-71846-0.
- [68] M. Schlumberger and S. Leboulleux, “Current practice in patients with differentiated thyroid cancer,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 17, no. 3, pp. 176–188, Mar. 2021, doi: 10.1038/s41574-020-00448-z.
- [69] C. Do Cao, M. Haissaguerre, C. Lussey-Lepoutre, G. Donatini, V. Raverot, and G. Russ, “Consensus SFE-AFCE-SFMN 2022 sur la prise en charge des nodules thyroïdiens Chapitre 2 Quelle évaluation initiale des patients porteurs de nodule(s) thyroïdien(s),” no. 1, 2022.

- [70] L. Lamartina *et al.*, “Surgery for neck recurrence of differentiated thyroid cancer: Outcomes and risk factors,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 102, no. 3, 2017, doi: 10.1210/jc.2016-3284.
- [71] F. Borson-Chasot *et al.*, “Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin,” *Ann. Endocrinol. (Paris)*., vol. 69, no. 6, pp. 472–486, 2008, doi: 10.1016/j.ando.2008.10.002.
- [72] E. Kandil, S. I. Noureldine, A. Abbas, and R. P. Tufano, “The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery,” *Surgery*, vol. 154, no. 6, pp. 1343–1346, 2013, doi: 10.1016/j.surg.2013.04.068.
- [73] K. Y. Bilimoria *et al.*, “Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer,” *Ann. Surg.*, vol. 246, no. 3, pp. 375–381, Sep. 2007, doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697d9.
- [74] S. Leboulleux, R. M. Tuttle, F. Pacini, and M. Schlumberger, “Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance?,” *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 4, no. 11. Lancet Publishing Group, pp. 933–942, 2016. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30180-2.
- [75] A. Miyauchi, “Clinical Trials of Active Surveillance of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid,” *World J. Surg.*, vol. 40, no. 3, pp. 516–522, 2016, doi: 10.1007/s00268-015-3392-y.
- [76] A. Miyauchi *et al.*, “Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance,” *Surg. (United States)*, vol. 163, no. 1, pp. 48–52, 2018, doi: 10.1016/j.surg.2017.03.028.
- [77] Z. Al-Qurayshi, G. W. Randolph, S. Srivastav, and E. Kandil, “Outcomes in endocrine cancer surgery are affected by racial, economic, and healthcare system demographics,” *Laryngoscope*, vol. 126, no. 3, pp. 775–781, 2016, doi: 10.1002/lary.25606.
- [78] M. H. Korkmaz *et al.*, “The need of prophylactic central lymph node dissection is controversial in terms of postoperative thyroglobulin follow-up of patients with cN0 papillary thyroid cancer,” *Langenbeck’s Arch. Surg.*, vol. 402, no. 2, pp. 235–242, 2017, doi: 10.1007/s00423-017-1556-y.

- [79] W. jun Zhao, H. Luo, Y. mei Zhou, W. yu Dai, and J. qiang Zhu, “Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 43, no. 11, pp. 1989–2000, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.ejso.2017.07.008.
- [80] F. Pacini and M. G. Castagna, “Approach to and Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma,” *Med. Clin. North Am.*, vol. 96, no. 2, pp. 369–383, 2012, doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.002.
- [81] F. Pacini *et al.*, “European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 154, no. 6, pp. 787–803, 2006, doi: 10.1530/eje.1.02158.
- [82] L. Beddar, “Le cancer de la thyroïde : Formes anatomo-cliniques et profils immunohistochimiques du carcinome papillaire; (Thèse DESM 2010),” Faculté de médecine. Université Salah BOUBNIDER Constantine3., 2010.
- [83] D. Van Nostrand, *Thyroid Cancer*, Third. New York, NY: Springer New York, 2016. doi: 10.1007/978-1-4939-3314-3.
- [84] Z. W. Baloch *et al.*, *Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms*, vol. 33, no. 1. Springer US, 2022. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.
- [85] C. De la Fouchardière *et al.*, “Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas,” *Eur. J. Cancer*, vol. 92, pp. 40–47, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.027.
- [86] S. Guyétant, M. Decaussin Petrucci, and E. Leteurtre, “Novelties of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms,” *Ann. Pathol.*, no. xxxx, 2023, doi: 10.1016/j.annpat.2023.09.002.
- [87] Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., and Wittekind C., “TNM Classification of Malignant Tumours, 8 th edition due December 2016,” *Union Int. Cancer Control*, pp. 1–272, 2017, Accessed: Jul. 04, 2024. [Online]. Available: <https://www.wiley.com/eng/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>

- [88] S. B. Edge and C. C. Compton, “The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 17, no. 6, pp. 1471–1474, Jun. 2010, doi: 10.1245/S10434-010-0985-4.
- [89] N. D. Perrier, J. D. Brierley, and R. M. Tuttle, “Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 1, pp. 55–63, Jan. 2018, doi: 10.3322/caac.21439.
- [90] I. J. Nixon *et al.*, “An international multi-institutional validation of age 55 years as a cutoff for risk stratification in the AJCC/UICC staging system for well-differentiated thyroid cancer,” *Thyroid*, vol. 26, no. 3, pp. 373–380, Mar. 2016, doi: 10.1089/thy.2015.0315.
- [91] E. L. Mazzaferri and R. T. Kloos, “Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 4, pp. 1447–1463, 2001, doi: 10.1210/jcem.86.4.7407.
- [92] B. R. Haugen *et al.*, “American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to,” *Thyroid*, vol. 27, no. 4, pp. 481–483, 2017, doi: 10.1089/thy.2016.0628.
- [93] S. A. Ghaznavi, I. Ganly, A. R. Shaha, J. Wills, and R. M. Tuttle, “Système pour affiner et individualiser la huitième édition de l’American Joint Committee on Cancer spécifique à une maladie,” vol. 28, pp. 1293–1300, 2018.
- [94] D. P. Momesso *et al.*, “Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine Denise,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no. 7, pp. 2692–2700, 2016, doi: 10.1210/jc.2015-4290.
- [95] M. G. Castagna *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.*, vol. 165, no. 3, pp. 441–446, Sep. 2011, doi: 10.1530/EJE-11-0466.

- [96] C. Durante *et al.*, “Long-Term Surveillance of Papillary Thyroid Cancer Patients Who Do Not Undergo Postoperative Radioiodine Remnant Ablation: Is There a Role for Serum Thyroglobulin Measurement?,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 8, pp. 2748–2753, Aug. 2012, doi: 10.1210/JC.2012-1123.
- [97] M. J. Jeon *et al.*, “Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 170, no. 1, pp. 23–30, Jan. 2014, doi: 10.1530/EJE-13-0524.
- [98] F. Pitoia, F. Jerkovich, A. Smulever, G. Brenta, F. Bueno, and G. Cross, “Should Age at Diagnosis Be Included as an Additional Variable in the Risk of Recurrence Classification System in Patients with Differentiated Thyroid Cancer,” *Eur. Thyroid J.*, vol. 6, no. 3, pp. 160–166, 2017, doi: 10.1159/000453450.
- [99] P. Trimboli, V. Zilioli, M. Imperiali, L. Ceriani, and L. Giovanella, “High-sensitive basal serum thyroglobulin 6–12 months after thyroid ablation is strongly associated with early response to therapy and event-free survival in patients with low-to-intermediate risk differentiated thyroid carcinomas,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 176, no. 5, pp. 497–504, May 2017, doi: 10.1530/EJE-16-1011.
- [100] Y. M. Lee, J. W. Cho, S. J. Hong, and J. H. Yoon, “Dynamic risk stratification in papillary thyroid carcinoma measuring 1 to 4 cm,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 118, no. 4, pp. 636–643, Sep. 2018, doi: 10.1002/JSO.25182.
- [101] A. Kowalska *et al.*, “The Delayed Risk Stratification System in the Risk of Differentiated Thyroid Cancer Recurrence,” *PLoS One*, vol. 11, no. 4, p. e0153242, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0153242.
- [102] F. Pacini *et al.*, “Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer: A 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology,” *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 39, no. 3, pp. 341–347, 2016, doi: 10.1007/s40618-015-0375-7.
- [103] C. Y. Lim, J.-Y. Kim, M.-J. Yoon, H. S. Chang, C. S. Park, and W. Y. Chung, “Effect of a Low Iodine Diet vs. Restricted Iodine Diet on Postsurgical Preparation for Radioiodine Ablation Therapy in Thyroid Carcinoma Patients,” *Yonsei Med. J.*, vol. 56, no. 4, p. 1021, 2015, doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.1021.

- [104] M. J. H. M. Pluijmen *et al.*, “Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 58, no. 4, pp. 428–435, Apr. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01735.x.
- [105] P. W. Rosario, G. F. Mourão, and M. R. Calsolari, “Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b),” *Arch. Endocrinol. Metab.*, vol. 61, no. 2, pp. 167–172, 2017, doi: 10.1590/2359-3997000000247.
- [106] D. Barbaro *et al.*, “Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: Effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 9, 2003, doi: 10.1210/jc.2003-030298.
- [107] R. M. Tuttle *et al.*, “Radioactive Iodine Administered for Thyroid Remnant Ablation Following Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone Preparation Also Has an Important Adjuvant Therapy Function,” <https://home.liebertpub.com/thy>, vol. 20, no. 3, pp. 257–263, Feb. 2010, doi: 10.1089/THY.2009.0401.
- [108] C. Buffet, C. Ghander, E. le Marois, and L. Leenhardt, “Indications for radioiodine administration in follicular-derived thyroid cancer.,” *Ann. Endocrinol. (Paris)*, vol. 76, no. 1 Suppl 1, pp. 1S2-7, 2015, doi: 10.1016/S0003-4266(16)30008-7.
- [109] F. A. Verburg *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*, vol. 43, no. 6, pp. 1001–1005, Jun. 2016, doi: 10.1007/S00259-016-3327-3/METRICS.
- [110] R. Michael Tuttle *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 I,” *Thyroid*, vol. 29, no. 4, pp. 461–470, 2019, doi: 10.1089/thy.2018.0597.

- [111] T. Zehnati, “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 de DESM),” Université Salah Boubnider Constantine 3. ALGERIE, Faculté de Médecine, Département de médecine., 2023. [Online]. Available: <https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/bitstream/123456789/3382/1/final.pdf>
- [112] L. Amokrane, “Cancer Vésiculaire de la thyroïde en Algérie, Aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques; (Thèse de DESM),” Université BENYOUCEF Benkhadda Alger. Faculté de médecine. Département de médecine, 1999.
- [113] A. Amimour, “Interêt de l’évaluation régulière du traitement à l’iode 131 des métastases pulmonaires et osseuses du cancer thyroïdien différencié, (Thèse de DESM),” Université BENYOUCEF Benkhadda Alger1. Faculté de médecine. Département de médecine, 2018.
- [114] T. Tian, R. Huang, and B. Liu, “Is TSH suppression still necessary in intermediate- and high-risk papillary thyroid cancer patients with pre-ablation stimulated thyroglobulin,” *Endocrine*, 2019, doi: 10.1007/s12020-019-01914-z.
- [115] I. D. Hay, S. Kaggal, and G. B. Thompson, “Radioiodine remnant ablation in stage i adult papillary thyroid carcinoma: Does it improve postoperative outcome?,” *Eur. Thyroid J.*, vol. 11, no. 4, 2022, doi: 10.1530/ETJ-22-0084.
- [116] “thyroïde pour les pros | monsite-1.” Accessed: Sep. 20, 2024. [Online]. Available: <https://www.ortoulon.com/thyroïde-pour-les-pros>
- [117] T. Y. Sung *et al.*, “Initial and Dynamic Risk Stratification of Pediatric Patients with Differentiated Thyroid Cancer,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 102, no. 3, p. jc.2016-2666, 2016, doi: 10.1210/jc.2016-2666.
- [118] K. Kim *et al.*, “Usefulness of dynamic risk stratification in pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma,” *Ann. Surg. Treat. Res.*, vol. 95, no. 4, p. 222, Oct. 2018, doi: 10.4174/astr.2018.95.4.222.

- [119] C. Durante *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.*, vol. 91, no. 8, pp. 2892–2899, 2006, doi: 10.1210/jc.2005-2838.
- [120] F. Pacini *et al.*, “2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?,” *Eur. Thyroid J.*, vol. 11, no. 1, 2022, doi: 10.1530/ETJ-21-0046.
- [121] F. Andrade *et al.*, “The Impact of Zoledronic Acid and Radioactive Iodine Therapy on Morbi-Mortality of Patients with Bone Metastases of Thyroid Cancer Derived from Follicular Cells,” *Eur. Thyroid J.*, vol. 8, no. 1, pp. 46–55, 2019, doi: 10.1159/000493190.
- [122] M. Schlumberger, “Les cancers réfractaires de la thyroïde : progrès dans leur prise en charge,” *Bull. Acad. Natl. Med.*, vol. 199, no. 8–9, pp. 1395–1407, 2015, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30825-8.
- [123] K. Kirtane and M. Y. Roth, “Emerging Therapies for Radioactive Iodine Refractory Thyroid Cancer,” *Curr. Treat. Options Oncol.*, vol. 21, no. 3, p. 18, Mar. 2020, doi: 10.1007/s11864-020-0714-6.
- [124] A. Matrone, M. C. Campopiano, A. Nervo, G. Sapuppo, M. Tavarelli, and S. De Leo, “Differentiated Thyroid Cancer, From Active Surveillance to Advanced Therapy: Toward a Personalized Medicine,” *Frontiers in Endocrinology*, vol. 10. Frontiers Media S.A., p. 884, Jan. 08, 2020. doi: 10.3389/fendo.2019.00884.
- [125] E. A. Eisenhauer *et al.*, “New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1),” *Eur. J. Cancer*, vol. 45, no. 2, pp. 228–247, 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [126] M. Schlumberger *et al.*, “Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, no. 5, pp. 356–358, May 2014, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
- [127] M. Schlumberger, C. Chougnet, éric Baudin, and S. Leboulleux, “Refractory thyroid cancers,” *Press. Medicale*, vol. 40, no. 12 PART 1, pp. 1189–1198, 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2011.09.011.

- [128] A. Berdelou, “Cancers de la thyroïde d’origine folliculaire réfractaires à l’iode,” Villejuif France, 2018. Accessed: Nov. 17, 2020. [Online]. Available: https://www.tuthyref.com/pdf/thyroide_réfractaire_2018.pdf
- [129] M. S. Brose *et al.*, “Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial,” *Lancet*, vol. 384, no. 9940, pp. 319–328, Jul. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
- [130] M. Schlumberger *et al.*, “Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 7, pp. 621–630, Feb. 2015, doi: 10.1056/nejmoa1406470.
- [131] C. Buffet *et al.*, “Redifferentiation of radioiodine-refractory thyroid cancers,” *Endocrine-Related Cancer*, vol. 27, no. 5. BioScientifica Ltd., pp. R113–R132, May 01, 2020. doi: 10.1530/ERC-19-0491.
- [132] L. A. Dunn *et al.*, “Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, Rai-refractory thyroid cancers,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 104, no. 5, pp. 1417–1428, 2019, doi: 10.1210/jc.2018-01478.
- [133] A. Iravani *et al.*, “Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Inhibition for Redifferentiation of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: An Evolving Protocol,” *Thyroid*, vol. 29, no. 11, pp. 1634–1645, Nov. 2019, doi: 10.1089/thy.2019.0143.
- [134] S. R. Brown *et al.*, “Investigating the potential clinical benefit of Selumetinib in resensitising advanced iodine refractory differentiated thyroid cancer to radioiodine therapy (SEL-I-METRY): Protocol for a multicentre UK single arm phase II trial,” *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, p. 582, Jun. 2019, doi: 10.1186/s12885-019-5541-4.
- [135] S. Wächter *et al.*, “Individualised Multimodal Treatment Strategies for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer,” *J. Clin. Med.*, vol. 7, no. 5, p. 115, May 2018, doi: 10.3390/jcm7050115.
- [136] N. Berber, “Le cancer thyroïdien différencié: Surveillance biologique ; (Thèse de DESM),” Université Abou Bekr BELKAID Tlemcen. Faculté de médecine Dr Benaouda BENZERDJEB., 1998.

- [137] M. Schemper, “The Explained Variation in Proportional Hazards Regression,” *Biometrika Trust*, vol. 77, no. 1, pp. 216–218, 1990.
- [138] G. Ritschard, “Estimer un modele de Cox en temps continu sur SPSS,” no. October 2004, 2004, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/237679648%0AEstimer>
- [139] M Schemper, “Further Results on the Explained Variation in Proportional Hazards Regression,” *Biometrika*, vol. 79, no. 1, pp. 202–204, 1992, [Online]. Available: <https://www.jstor.org/stable/2337162>
- [140] A. Kelly *et al.*, “Age, thyroglobulin levels and ATA risk stratification predict 10-year survival rate of differentiated thyroid cancer patients,” *PLoS One*, vol. 14, no. 8, p. e0221298, Aug. 2019, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0221298.
- [141] R. Ruben, P. V Pavithran, V. U. Menon, V. Nair, and H. Kumar, “Performance of ATA Risk Stratification Systems, Response to Therapy, and Outcome in an Indian Cohort of Differentiated Thyroid Carcinoma Patients: A Retrospective Study,” *Clin. Thyroidol. / Res. Artic. Eur Thyroid J*, vol. 8, pp. 312–318, 2009, doi: 10.1159/000500773.
- [142] F. Pitoia, F. Bueno, C. Urciuoli, E. Abelleira, G. Cross, and R. M. Tuttle, “Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Cancer Risk-Stratified According to the American Thyroid Association and Latin American Thyroid Society Risk of Recurrence Classification Systems,” *Thyroid*, vol. 23, no. 11, pp. 1401–1407, Nov. 2013, doi: 10.1089/thy.2013.0011.
- [143] A. Cano-Palomares *et al.*, “Clinical Study Response to Initial Therapy of Differentiated Thyroid Cancer Predicts the Long-Term Outcome Better than Classical Risk Stratification Systems,” 2014, doi: 10.1155/2014/591285.
- [144] A. S. Alzahrani *et al.*, “Course and Predictive Factors of Incomplete Response to Therapy in Low- and Intermediate-Risk Thyroid Cancer,” *J. Endocr. Soc.*, vol. 5, no. 1, Jan. 2021, doi: 10.1210/jendso/bvaa178.
- [145] E. Giannoula, C. Melidis, N. Papadopoulos, P. Bamidis, V. Raftopoulos, and I. Iakovou, “Clinical Medicine Dynamic Risk Stratification for Predicting Treatment Response in Differentiated Thyroid Cancer”, doi: 10.3390/jcm9092708.

- [146] Haute autorité de santé, “Exploration des pathologies thyroïdiennes chez l’adulte : pertinence et critères de qualité de l’échographie, pertinence de la cytoponction échoguidée,” 2021.
- [147] H. S. Ahn *et al.*, “Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality,” *Thyroid*, vol. 26, no. 11, pp. 1535–1540, 2016, doi: 10.1089/thy.2016.0075.
- [148] D. Laha, N. Nilubol, and M. Boufraqueh, “New Therapies for Advanced Thyroid Cancer,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 11, no. May, pp. 1–9, 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.00082.
- [149] K. D. Gray *et al.*, “High-dose radioactive iodine therapy is associated with decreased risk of recurrence in high-risk papillary thyroid cancer,” *Surgery*, vol. 165, no. 1, pp. 37–43, 2019, doi: 10.1016/j.surg.2018.04.059.
- [150] Y. M. Choi *et al.*, “Early prognostic factors at the time of diagnosis of bone metastasis in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinoma,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 175, no. 3, pp. 165–172, 2016, doi: 10.1530/EJE-16-0237.
- [151] I. Taha, H. Al-Thani, A. El-Menyar, M. Asim, M. Al-Sulaiti, and A. Tabeq, “Diagnostic accuracy of preoperative palpation- versus ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration cytology: an observational study,” *Postgrad. Med.*, vol. 00, no. 00, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1080/00325481.2020.1741298.
- [152] T. Rastogi *et al.*, “Cancer incidence rates among South Asians in four geographic regions: India, Singapore, UK and US.,” *Int. J. Epidemiol.*, vol. 37, no. 1, pp. 147–160, 2008, doi: 10.1093/ije/dym219.
- [153] F. Maino *et al.*, “Prognostic Factors Improving ATA Risk System and Dynamic Risk Stratification in Low- and Intermediate-Risk DTC Patients,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 109, no. 3, pp. 722–729, 2024, doi: 10.1210/clinem/dgad591.
- [154] N. Kaouache, “Facteurs de risque cardiométabolique et qualité de vie chez les survivants de cancer de la thyroïde; (Thèse de DESM),” Faculté de médecine; Université Salah BOUBNIDER Constantine3, 2023. [Online]. Available: [https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/bitstream/123456789/3370/1/Kaouache Nadjib.pdf](https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/bitstream/123456789/3370/1/Kaouache%20Nadjib.pdf)

- [155] L. Valerio *et al.*, “Dynamic Risk Stratification Integrated with ATA Risk System for Predicting Long-Term Outcome in Papillary Thyroid Cancer,” *Cancers (Basel)*., vol. 15, no. 18, 2023, doi: 10.3390/cancers15184656.
- [156] L. Pérez-Fernández *et al.*, “Validation of dynamic risk stratification and impact of BRAF in risk assessment of thyroid cancer, a nation-wide multicenter study,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*., vol. 13, no. January, 2023, doi: 10.3389/fendo.2022.1071775.
- [157] A. A. Jammah, I. M. AlSadhan, E. Y. Alyusuf, M. Alajmi, A. Alhamoudi, and M. E. Al-Sofiani, “The American Thyroid Association risk stratification and long-term outcomes of differentiated thyroid cancer: a 20-year follow-up of patients in Saudi Arabia,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*., vol. 14, no. November, pp. 1–9, 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1256232.
- [158] R. Ciappuccini *et al.*, “Tumor burden of persistent disease in patients with differentiated thyroid cancer: Correlation with postoperative risk-stratification and impact on outcome,” *BMC Cancer*, vol. 20, no. 1, p. 765, Aug. 2020, doi: 10.1186/s12885-020-07269-3.
- [159] A. Jahanshahi, A. A. Sarshoori, H. Rashidi, F. Zaman, and L. Moradi, “Risk Reassessment of Differentiated Thyroid Cancer in Ahvaz, Iran: A Cross-sectional Retrospective Study,” *Int. J. Endocrinol. Metab.*, vol. 21, no. 1, 2023, doi: 10.5812/ijem-130434.
- [160] K. T. Nam, J. H. Park, G. S. Moon, and J. H. Yoon, “Comparison of the abilities of staging and risk stratification systems to predict the long-term structural recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation,” *Gland Surg.*, vol. 10, no. 7, pp. 2200–2210, 2021, doi: 10.21037/gs-21-8.
- [161] N. Mukhtar, H. Aljamei, A. Aljomaiah, Y. Moria, and A. S. Alzahrani, “Natural Course of the American Thyroid Association Response to Therapy Statuses (Dynamic Risk Stratification) in Differentiated Thyroid Cancer,” *European Thyroid Journal*, vol. 10, no. 3, pp. 198–207, 2021. doi: 10.1159/000511708.

- [162] F. Vaisman *et al.*, “Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 77, no. 1, pp. 132–138, Jul. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04342.x.
- [163] K. Seejore *et al.*, “Outcomes of 756 patients with differentiated thyroid cancer and excellent response to treatment: An evidence-based paradigm for long-term surveillance strategies,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 96, no. 3, pp. 395–401, Mar. 2022, doi: 10.1111/CEN.14549.
- [164] P. W. Rosario, M. de Souza Furtado, G. F. Mourão, and M. R. Calsolari, “Patients with Papillary Thyroid Carcinoma at Intermediate Risk of Recurrence According to American Thyroid Association Criteria Can Be Reclassified as Low Risk When the Postoperative Thyroglobulin Is Low.,” *Thyroid*, vol. 25, no. 11, pp. 1243–1248, 2015, doi: 10.1089/thy.2015.0294.
- [165] J. H. Park, G. S. Moon, K. T. Nam, and J. H. Yoon, “Optimal Timing of Initiating Dynamic Risk Stratification During the Early Postoperative Period in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma After Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 28, no. 11, pp. 6580–6589, 2021. doi: 10.1245/s10434-021-09721-5.
- [166] F. Pitoia and F. Jerkovich, “Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer,” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 26, no. 10, pp. R553–R566, Oct. 2019, doi: 10.1530/ERC-19-0213.
- [167] J. D. Brierley, T. Panzarella, R. W. Tsang, M. K. Gospodarowicz, and B. O’Sullivan, “A comparison of different staging systems predictability of patient outcome: Thyroid carcinoma as an example,” *Cancer*, vol. 79, no. 12, pp. 2414–2423, 1997, doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970615)79:12<2414::AID-CNCR18>3.0.CO;2-U.
- [168] K. Munagala, S. Vijay Praveen, K. Maadam, S. Chopra, and S. Kishve, “Applicability of Dynamic Risk Stratification for Differentiated Thyroid Cancer (DTC) in a Resource Limited Setting,” *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, pp. 1–5, Aug. 2020, doi: 10.1007/s12070-020-02069-4.

- [169] D. I. Cuéllar, A. De los Reyes, and A. Llamas-Olier, “Modified dynamic risk stratification system further predicts individual outcome in patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer,” *Ann. Endocrinol. (Paris)*, vol. 84, no. 2, pp. 242–248, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.ando.2022.03.003.
- [170] Y. J. Morosán *et al.*, “Dynamic prediction of the risk of recurrence in patients over 60 years of age with differentiated thyroid carcinoma,” *Arch. Endocrinol. Metab.*, vol. 60, no. 4, pp. 348–354, 2016, doi: 10.1590/2359-3997000000146.
- [171] J. Wu *et al.*, “The Prospective Implementation of the 2015 ATA Guidelines and Modified ATA Recurrence Risk Stratification System for Treatment of Differentiated Thyroid Cancer in a Canadian Tertiary Care Referral Setting,” *Thyroid*, vol. 32, no. 12, pp. 1509–1518, Dec. 2022, doi: 10.1089/thy.2022.0055.
- [172] A. Zahedi *et al.*, “Risk for Thyroid Cancer Recurrence Is Higher in Men Than in Women Independent of Disease Stage at Presentation,” *Thyroid*, vol. 30, no. 6, pp. 871–877, Jun. 2020, doi: 10.1089/thy.2018.0775.
- [173] L. Z. Li T, Sheng JG, Li WQ, Shi YQ, Chen XY, Zhang JQ, Liu HM, Yu HY, Cai QC, “derivation and validation of a prediction rule for differential diagnosis of thyroid nodules,” *Zhonghua Nei Ke Za Zh*, vol. 52, no. 11, pp. 945–50, 2013.
- [174] A. Toniato, I. Boschin, D. Casara, R. Mazzarotto, D. Rubello, and M. Pelizzo, “Papillary thyroid carcinoma: Factors influencing recurrence and survival,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 15, no. 5, pp. 1518–1522, May 2008, doi: 10.1245/s10434-008-9859-4.
- [175] J. Park, K. Kim, D.-J. Lim, J. S. Bae, and J. S. Kim, “Male sex is not an independent risk factor for recurrence of differentiated thyroid cancer: a propensity score-matching study,” *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 14908, Jul. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-94461-5.
- [176] D. Zhang *et al.*, “Impact of Gender and Age on the Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma : a Retrospective Analysis Based on SEER Impact of Gender and Age on the Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma : a Retrospective Analysis Based on SEER,” no. July, 2018, doi: 10.1007/s12672-018-0340-y.

- [177] Y. Ito *et al.*, “Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: Massive but not minimal extension affects the relapse-free survival,” *World J. Surg.*, vol. 30, no. 5, pp. 780–786, 2006, doi: 10.1007/s00268-005-0270-z.
- [178] K. Sugino *et al.*, “Metastases to the regional lymph nodes, lymph node recurrence, and distant metastases in nonadvanced papillary thyroid carcinoma,” *Surg. Today*, vol. 25, no. 4, pp. 324–328, Apr. 1995, doi: 10.1007/BF00311254.
- [179] M. E. Cabanillas, D. G. McFadden, and C. Durante, “Thyroid cancer,” *Lancet*, vol. 388, no. 10061, pp. 2783–2795, Dec. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6.
- [180] M. H. Wu, Y. Y. Lee, Y. L. Lu, and S. F. Lin, “Risk Factors and Prognosis for Metastatic Follicular Thyroid Cancer,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 13, no. March, pp. 1–9, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.791826.
- [181] S. Y. Sohn, H. I. Kim, Y. N. Kim, T. H. Kim, S. W. Kim, and J. H. Chung, “Prognostic indicators of outcomes in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma during long-term follow-up,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 88, no. 2, pp. 318–326, 2018, doi: 10.1111/cen.13489.
- [182] J. Rijju, S. Thomas, and K. R. Anila, “Completion Thyroidectomy in Differentiated Thyroid Malignancy-A Prospective Analysis,” *Indian J. Surg. Oncol.*, vol. 10, no. 1, pp. 130–134, 2019, doi: 10.1007/s13193-018-0845-4.
- [183] Y. Min *et al.*, “Is Age ≥ 55 years an optimal cutoff point among patients with differentiated thyroid Microcarcinoma? a preliminary study,” *Oral Oncol.*, vol. 130, p. 105938, Jul. 2022, doi: 10.1016/J.ORALONCOLOGY.2022.105938.
- [184] Y. Sun, W. Dai, Y. Liang, and N. Xia, “Impact of age on the prognosis of papillary thyroid carcinoma,” *Arch. Iran. Med.*, vol. 23, no. 3, pp. 169–174, 2020.
- [185] L. Kashat, S. Orlov, D. Orlov, J. Assi, F. Salari, and P. G. Walfish, “Serial post-surgical stimulated and unstimulated highly sensitive thyroglobulin measurements in low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine,” *Endocrine*, vol. 54, no. 2, 2016, doi: 10.1007/s12020-016-0989-3.

- [186] A. Jukkola, R. Bloigu, T. Ebeling, P. Salmela, and G. Blanco, “Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications,” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 11, no. 3, pp. 571–579, 2004, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15369456>
- [187] D. López-Bru, A. Palazón-Bru, D. M. Folgado-de La Rosa, and V. F. Gil-Guillén, “Scoring system for mortality in patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma with a 20-year follow-up,” *PLoS One*, vol. 10, no. 6, pp. 1–12, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0128620.
- [188] Z. Li *et al.*, “Clinical relevance and outcome of familial papillary thyroid cancer: a single institution study of 626 familial cases,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 14, Sep. 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1200855.
- [189] M. L. Iglesias *et al.*, “Radiation exposure and thyroid cancer: a review,” *Arch. Endocrinol. Metab.*, vol. 61, no. 2, pp. 180–187, Mar. 2017, doi: 10.1590/2359-3997000000257.
- [190] R. Cirocchi *et al.*, “Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goitre in adults,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2015, no. 8, pp. 1–55, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD010370.PUB2.
- [191] K. L. Snook, P. L. H. Stalberg, S. B. Sidhu, M. S. Sywak, P. Edhouse, and L. Delbridge, “Recurrence after Total Thyroidectomy for Benign Multinodular Goiter,” *World J. Surg.*, vol. 31, no. 3, pp. 593–598, Mar. 2007, doi: 10.1007/s00268-006-0135-0.
- [192] V. Magra *et al.*, “Frequency of Thyroid Microcarcinoma in Patients Who Underwent Total Thyroidectomy with Benign Indication—A 5-Year Retrospective Review,” *Medicina (B. Aires)*, vol. 60, no. 3, p. 468, Mar. 2024, doi: 10.3390/medicina60030468.
- [193] E. L. Mazzaferri, “Management of low-risk differentiated thyroid cancer,” *Endocr. Pract.*, vol. 13, no. 5, pp. 498–512, 2007, doi: 10.4158/EP.13.5.498.
- [194] I. D. Hay *et al.*, “Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma?,” *Surgery*, vol. 124, no. 6, pp. 958–966, Dec. 1998, doi: 10.1016/S0039-6060(98)70035-2.

- [195] C. S. Grant, I. D. Hay, I. R. Gough, E. J. Bergstralh, J. R. Goellner, and W. M. McConahey, “Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important?,” *Surgery*, vol. 104, no. 6, pp. 954–62, Dec. 1988, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3194847>
- [196] F. Pacini *et al.*, “Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies,” *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 41, no. 7, pp. 849–876, Jul. 2018, doi: 10.1007/s40618-018-0884-2.
- [197] M. Barczyński, “Total Thyroidectomy is Associated with Increased Prevalence of Permanent Hypoparathyroidism,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 20, pp. 1675–1681, 2014, doi: 10.12659/MSM.890988.
- [198] S. J. Stoll, S. C. Pitt, J. Liu, S. Schaefer, R. S. Sippel, and H. Chen, “Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy,” *Surgery*, vol. 146, no. 4, pp. 554–560, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.surg.2009.06.026.
- [199] B. M. Barney, Y. J. Hitchcock, P. Sharma, D. C. Shrieve, and J. D. Tward, “Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer,” *Head Neck*, vol. 33, no. 5, pp. 645–649, May 2011, doi: 10.1002/hed.21504.
- [200] American Thyroid Association Surgery Working Group *et al.*, “Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer.,” *Thyroid*, vol. 19, no. 11, pp. 1153–8, Nov. 2009, doi: 10.1089/thy.2009.0159.
- [201] P. Perros, “Introduction to the updated guidelines on the management of thyroid cancer,” *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London*, vol. 7, no. 4, pp. 321–322, 2007, doi: 10.7861/clinmedicine.7-4-321.
- [202] I. Sugitani, Y. Fujimoto, K. Yamada, and N. Yamamoto, “Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography,” *World J. Surg.*, vol. 32, no. 11, pp. 2494–2502, Nov. 2008, doi: 10.1007/s00268-008-9711-9.

- [203] Y. D. Podnos, D. Smith, L. D. Wagman, and J. D. I. Ellenhorn, “The Implication of Lymph Node Metastasis on Survival in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer,” *Am. Surg.*, vol. 71, no. 9, pp. 731–734, Sep. 2005, doi: 10.1177/000313480507100907.
- [204] N. Wada *et al.*, “Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas,” *Ann. Surg.*, vol. 237, no. 3, pp. 399–407, Mar. 2003, doi: 10.1097/01.SLA.0000055273.58908.19.
- [205] G. W. Randolph *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*, vol. 22, no. 11, pp. 1144–1152, Nov. 2012, doi: 10.1089/thy.2012.0043.
- [206] L. Leenhardt and P. Grosclaude, “Épidémiologie des cancers thyroïdiens dans le monde,” *Ann. Endocrinol. (Paris)*, vol. 72, no. 2, pp. 136–148, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.ando.2011.03.025.
- [207] H. Lim, S. S. Devesa, J. A. Sosa, D. Check, and C. M. Kitahara, “Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 317, no. 13, pp. 1338–1348, 2017, doi: 10.1001/jama.2017.2719.
- [208] J. Kim, J. E. Gosnell, and S. A. Roman, “Geographic influences in the global rise of thyroid cancer,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 16, no. 1, pp. 17–29, 2020, doi: 10.1038/s41574-019-0263-x.
- [209] I. J. Nixon *et al.*, “The Impact of Distant Metastases at Presentation on Prognosis in Patients with Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland,” *Thyroid*, vol. 22, no. 9, pp. 884–889, Sep. 2012, doi: 10.1089/thy.2011.0535.
- [210] B. Xu *et al.*, “Clinicopathologic Features of Fatal Non-Anaplastic Follicular Cell-Derived Thyroid Carcinomas,” *Thyroid*, vol. 26, no. 11, pp. 1588–1597, Nov. 2016, doi: 10.1089/thy.2016.0247.
- [211] T. Ibrahimasic, R. Ghossein, J. P. Shah, and I. Ganly, “Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects,” *Thyroid*, vol. 29, no. 3, pp. 311–321, 2019, doi: 10.1089/thy.2018.0509.

- [212] R. Liu, J. Bishop, G. Zhu, T. Zhang, P. W. Ladenson, and M. Xing, “Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality,” in *JAMA Oncology*, American Medical Association, Feb. 2017, pp. 202–208. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3288.
- [213] W. Chatchomchuan *et al.*, “Recurrence Factors and Characteristic Trends of Papillary Thyroid Cancer over Three Decades,” *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/9989757.
- [214] K. R. Joseph, S. Edirimanne, and G. D. Eslick, “Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis,” *Int. J. Surg.*, vol. 50, no. September 2017, pp. 121–125, 2018, doi: 10.1016/j.ijso.2017.12.035.
- [215] J. S. Cho and H. K. Kim, “Unilateral Multifocality Is Not a Risk Factor for Recurrence After Thyroid Lobectomy: A Study of 1,684 Patients With Differentiated Thyroid Cancer,” *In Vivo (Brooklyn)*, vol. 37, no. 4, pp. 1802–1808, 2023, doi: 10.21873/invivo.13270.
- [216] H. Kim and H. Kwon, “Bilaterality as a Risk Factor for Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma,” *Cancers (Basel)*, vol. 15, no. 22, Nov. 2023, doi: 10.3390/cancers15225414.
- [217] C. K. Jung, A. Bychkov, and K. Kakudo, “Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach,” *Endocrinol. Metab.*, vol. 37, no. 5, pp. 703–718, 2022, doi: 10.3803/EnM.2022.1553.
- [218] M. J. Schlumberger, “Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, no. 5, pp. 297–306, Jan. 1998, doi: 10.1056/NEJM199801293380506.
- [219] N. Chéreau *et al.*, “Does extracapsular extension impact the prognosis of papillary thyroid microcarcinoma?,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 21, no. 5, pp. 1659–1664, May 2014, doi: 10.1245/s10434-013-3447-y.
- [220] S. Tam *et al.*, “Effect of Tumor Size and Minimal Extrathyroidal Extension in Patients with Differentiated Thyroid Cancer,” *Thyroid*, vol. 28, no. 8, pp. 982–990, Aug. 2018, doi: 10.1089/thy.2017.0513.

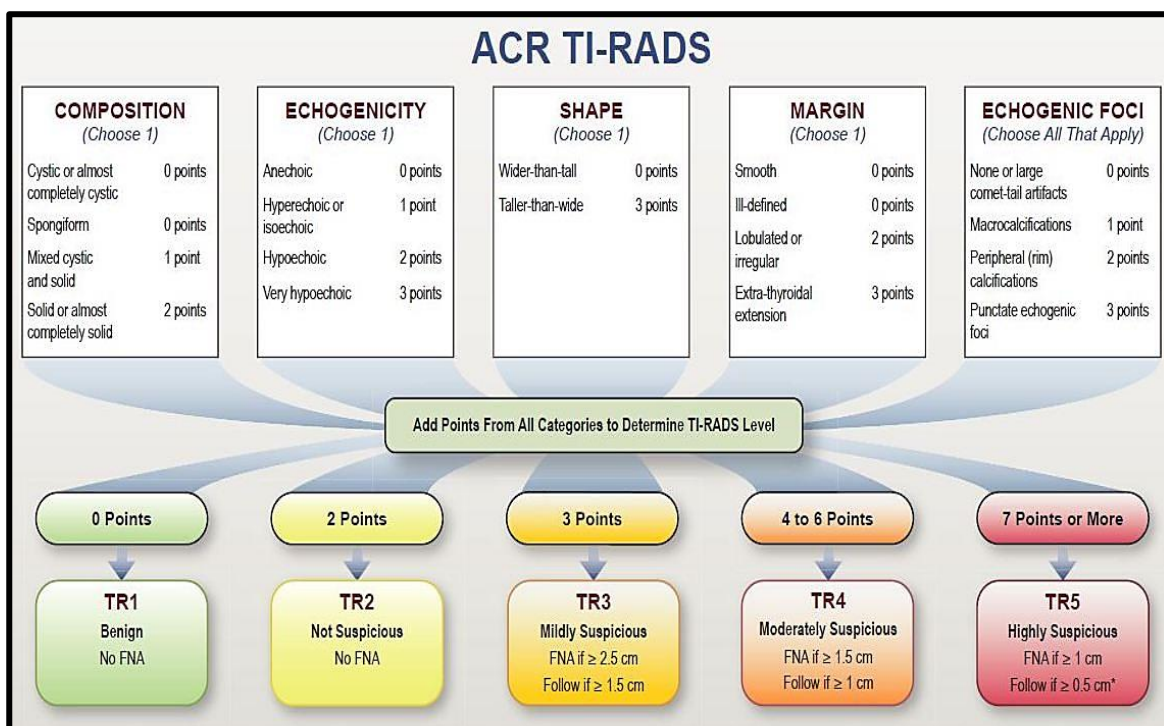
- [221] E. B. Silberstein *et al.*, “The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0,” *J. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 10, pp. 1633–1651, 2012, doi: 10.2967/jnumed.112.105148.
- [222] N. Veronese *et al.*, “Prognostic impact of extra-nodal extension in thyroid cancer: A meta-analysis,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 112, no. 8, pp. 828–833, Dec. 2015, doi: 10.1002/jso.24070.
- [223] M. Prpic *et al.*, “Prediction of radioactive iodine remnant ablation failure in patients with differentiated thyroid cancer: A cohort study of 740 patients.,” *Head Neck*, vol. 39, no. 1, pp. 109–115, 2017, doi: 10.1002/hed.24550.
- [224] J. B. Clain *et al.*, “Extrathyroidal Extension Predicts Extranodal Extension in Patients with Positive Lymph Nodes: An Important Association That May Affect Clinical Management,” *Thyroid*, vol. 24, no. 6, pp. 951–957, Jun. 2014, doi: 10.1089/thy.2013.0557.
- [225] M. A. Adam *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.*, vol. 33, no. 21, pp. 2370–2375, Jul. 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.59.8391.
- [226] S. K. Parvathareddy *et al.*, “Tumor size is an independent negative prognostic factor for event free survival in children with differentiated thyroid cancer,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 13, Aug. 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.979054.
- [227] C. J. Hughes, A. R. Shaha, J. P. Shah, and T. R. Loree, “Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: A matched-pair analysis,” *Head Neck*, vol. 18, no. 2, pp. 127–132, Mar. 1996, doi: 10.1002/(SICI)1097-0347(199603/04)18:2<127::AID-HED3>3.0.CO;2-3.
- [228] I. J. Nixon *et al.*, “The impact of nodal status on outcome in older patients with papillary thyroid cancer,” *Surgery*, vol. 156, no. 1, pp. 137–146, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.surg.2014.03.027.

- [229] X. Lin, X. Chen, Y. Jiru, J. Du, G. Zhao, and Z. Wu, “Evaluating the influence of prophylactic central neck dissection on TNM staging and the recurrence risk stratification of cN0 differentiated thyroid carcinoma,” *Bull. Cancer*, vol. 103, no. 6, pp. 535–540, 2016, doi: 10.1016/j.bulcan.2016.04.003.
- [230] D. P. Byar *et al.*, “A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. thyroid cancer cooperative group,” *Eur. J. Cancer*, vol. 15, no. 8, pp. 1033–1041, Aug. 1979, doi: 10.1016/0014-2964(79)90291-3.
- [231] A. A. Carhill *et al.*, “Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 100, no. 9. 2015. doi: 10.1210/JC.2015-1346.
- [232] X. Yang *et al.*, “TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer,” *J. Nucl. Med.*, vol. 58, no. 2, pp. 258–265, Feb. 2017, doi: 10.2967/jnumed.116.180240.
- [233] Y. Jin, D. Van Nostrand, L. Cheng, M. Liu, and L. Chen, “Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 125, pp. 111–120, May 2018, doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.012.
- [234] C. J. Edmonds, S. Hayes, J. C. Kermode, and B. D. Thompson, “Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine,” *Br. J. Radiol.*, vol. 50, no. 599, pp. 799–807, Nov. 1977, doi: 10.1259/0007-1285-50-599-799.
- [235] R. C. Webb *et al.*, “The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 8, pp. 2754–2763, Aug. 2012, doi: 10.1210/jc.2012-1533.
- [236] B. Barres *et al.*, “Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin Reduction Index Predict Excellent Response in Differentiated Thyroid Cancers,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 104, no. 8, pp. 3462–3472, 2019, doi: 10.1210/jc.2018-02680.

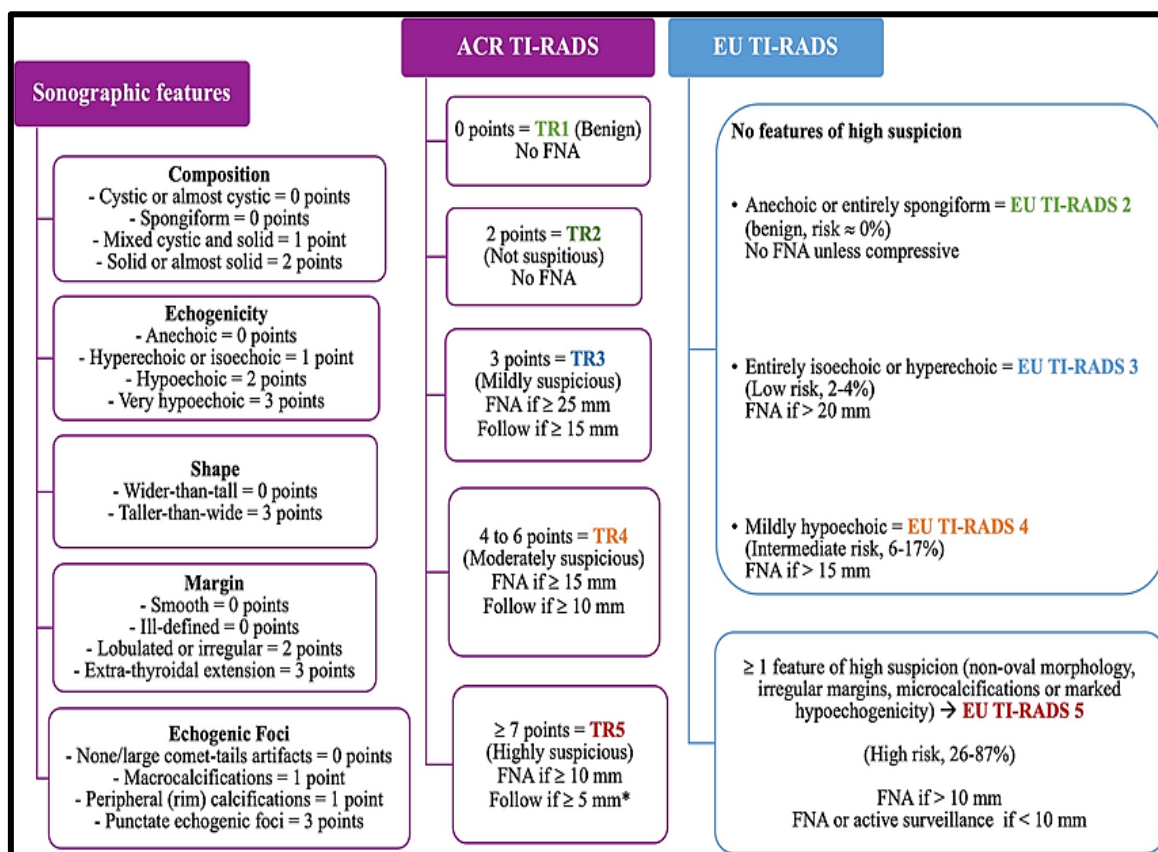
- [237] P. Suman, C.-H. Wang, T. A. Moo-Young, R. A. Prinz, and D. J. Winchester, “Timing of Adjuvant Radioactive Iodine Therapy Does Not Affect Overall Survival in Low- and Intermediate-Risk Papillary Thyroid Carcinoma.,” *Am. Surg.*, vol. 82, no. 9, pp. 807–814, 2016, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27670568>
- [238] R. S. Scheffel, A. B. Zanella, J. M. Dora, and A. L. Maia, “Timing of Radioactive Iodine Administration Does Not Influence Outcomes in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma,” *Thyroid*, vol. 26, no. 11, pp. 1623–1629, Nov. 2016, doi: 10.1089/thy.2016.0038.
- [239] F. Yu *et al.*, “Delayed Initial Radioiodine Adjuvant Therapy Does Affect Biochemical Response in Intermediate- to High-Risk Differentiated Thyroid Cancer,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 12, Nov. 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.743310.
- [240] “TIRADS Classification – Rodrigo Arrangoiz MS, MD, FACS, FSSO.” Accessed: Sep. 20, 2024. [Online]. Available: <https://arrangoizmd.com/tirads-classification/>
- [241] A. P. Borges, C. Antunes, F. Caseiro-Alves, and P. Donato, “Analysis of 665 thyroid nodules using both EU-TIRADS and ACR TI-RADS classification systems,” *Thyroid Res.*, vol. 16, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/S13044-023-00155-7.
- [242] F. Basolo, E. Macerola, A. M. Poma, and L. Torregrossa, “The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma,” *Endocrine*, vol. 80, no. 3, pp. 470–476, 2023, doi: 10.1007/s12020-023-03336-4.
- [243] D. M. Hartl *et al.*, “Les stratégies de désescalade pour les cancers différenciés de la thyroïde,” *Bull. Cancer*, vol. 108, no. 12, pp. 1132–1144, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.BULCAN.2021.07.008.

ANNEXES

Annexe A Classification TIRADS [240].



Annexe B Corrélation entre classification TIRADS et classification EU TIRADS [241].

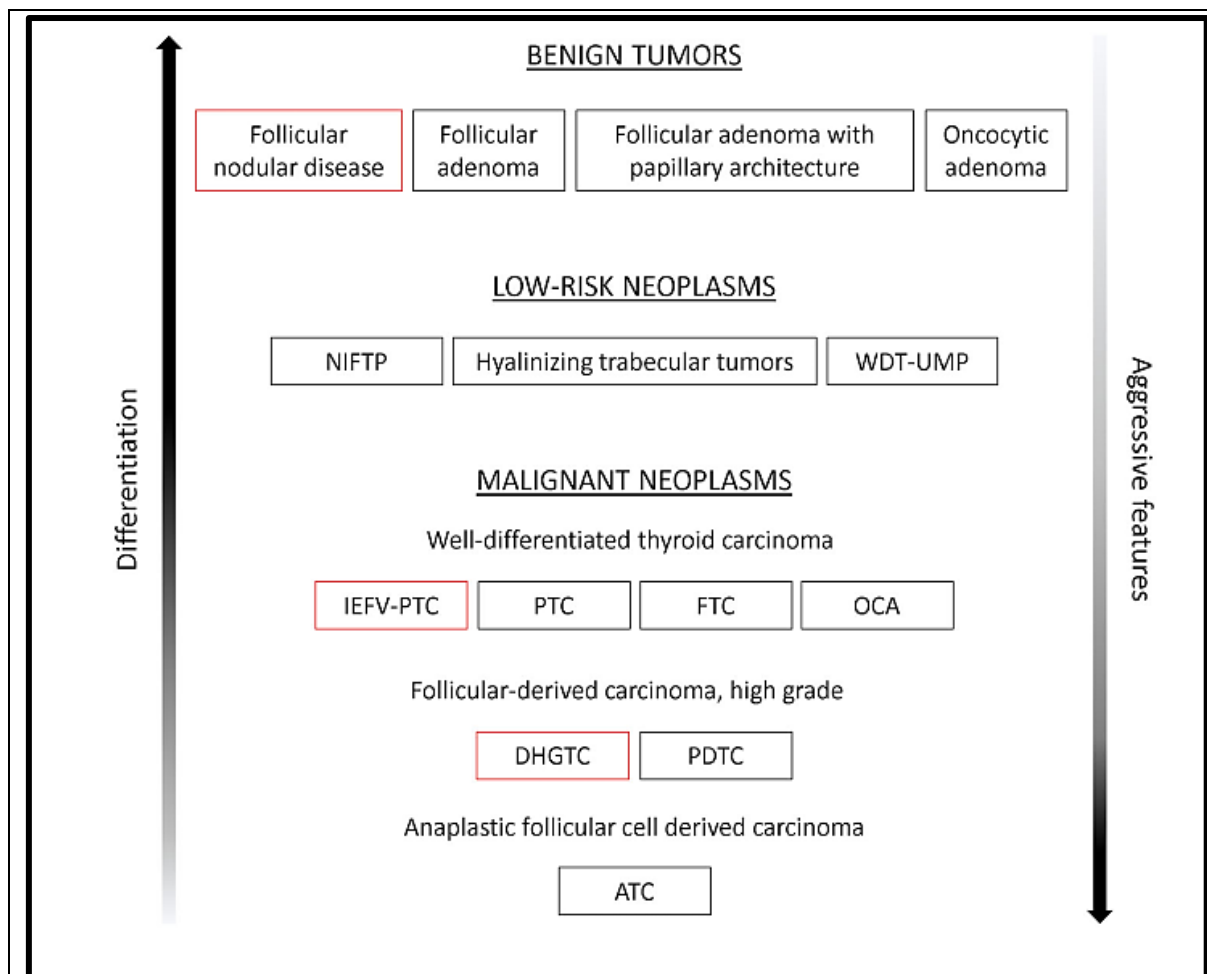


Annexe C Tableau récapitulatif de la classification Bethesda 2017 [58]

Bethesda	Catégorie diagnostique	Malignité	Attitude
1	Non contributif	5-10	Refaire ponction échoguidée
2	Benin	0-3	Surveillance clinique et échographique
3	Atypies de signification indéterminée ou lésion folliculaire à signification indéterminée	~10-30	Refaire cytoponction Analyse moléculaire Lobectomie
4	Suspicion de néoplasme folliculaire ou Néoplasme folliculaire	25-40	Analyse moléculaire Lobectomie
5	Suspect de malignité	50-75	Lobectomie Thyroïdectomie subtotale
6	Malin	97-99	Thyroïdectomie subtotale

Annexe D Classification anatomo-pathologique de l'OMS 4^{ème} édition [7]

Follicular adenoma	8330/0	Paranglioma and mesenchymal/stromal tumours	
Hyalinizing trabecular tumour	8336/1*	Paranglioma	8693/3
Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours		Peripheral nerve sheath tumours (PNSTs)	
Follicular tumour of uncertain malignant potential	8335/1*	Schwannoma	9560/0
Well-differentiated tumour of uncertain malignant potential	8348/1*	Malignant PNST	9540/3
Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features	8349/1*	Benign vascular tumours	
Papillary thyroid carcinoma (PTC)		Haemangioma	9120/0
Papillary carcinoma	8260/3	Cavernous haemangioma	9121/0
Follicular variant of PTC	8340/3	Lymphangioma	9170/0
Encapsulated variant of PTC	8343/3	Angiosarcoma	9120/3
Papillary microcarcinoma	8341/3	Smooth muscle tumours	
Columnar cell variant of PTC	8344/3	Leiomyoma	8890/0
Oncocytic variant of PTC	8342/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Follicular thyroid carcinoma (FTC), NOS	8330/3	Solitary fibrous tumour	8815/1
FTC, minimally invasive	8335/3	Hematolymphoid tumours	
FTC, encapsulated angioinvasive	8339/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
FTC, widely invasive	8330/3	Rosai-Dorfman disease	
Hürthle (oncocytic) cell tumours		Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Hürthle cell adenoma	8290/0	Primary thyroid lymphoma	
Hürthle cell carcinoma	8290/3	Germ cell tumours	
Poorly differentiated thyroid carcinoma	8337/3	Benign teratoma	9080/0
Anaplastic thyroid carcinoma	8020/3	Immature teratoma	9080/1
Squamous cell carcinoma	8070/3	Malignant teratoma	9080/3
Medullary thyroid carcinoma	8345/3	Secondary tumours	
Mixed medullary and follicular thyroid carcinoma	8346/3		
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3		
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	8430/3	The first four digits indicate the specific histological term; the fifth digit after the slash (/) is the behavior code, including /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline, or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours	
Mucinous carcinoma	8480/3		
Ectopic thymoma	8580/3		
Spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation	8588/3		
Intrathyroid thymic carcinoma	8589/3	* These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O	

Annexe E Classification anatomo-pathologique de l'OMS 5^{ème} édition [242]

The World Health Organization classification of follicular cell-derived thyroid neoplasms, 5th edition. Thyroid tumors have been subdivided into benign tumors, low-risk neoplasms and malignant neoplasms. Red squares indicate the newly introduced subtypes. Abbreviations: NIFTP noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, WDT-UMP well-differentiated tumor of uncertain malignant potential, IEFV-PTC invasive encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma, PTC papillary thyroid carcinoma, FTC follicular thyroid carcinoma, OCA oncocytic thyroid carcinoma, DHGTC differentiated high- grade thyroid carcinoma, PDTC poorly differentiated thyroid carcinoma, ATC anaplastic thyroid carcinoma.

Annexe F Stadification TNM 8^{ème} édition [8]

Stade T	Descriptif de la taille tumorale
TX	Tumeur de taille inconnue.
T0	Pas de tumeur décelable.
T1	Tumeur de taille ≤ 2 cm.
T1a	Tumeur de taille ≤ 1 cm.
T1b	Tumeur de taille >1 cm et ≤ 2 cm.
T2	Tumeur de taille > 2 cm et ≤ 4 cm.
T3	Tumeur de taille > 4 cm ou grosse EET limitée aux muscles de la sangle.
T3a	Tumeur de taille > 4 cm limitée à la thyroïde.
T3b	Toute taille avec EETM aux muscles (stéroïdien, sternothyroïdien ou omohyoïdien).
T4	EETM en dehors des muscles de la sangle.
T4a	Toute taille avec EET avec invasion des tissus mous sous-cutanés, larynx, trachée, œsophage, nerf récurrent.
T4b	Envahissement de l'aponévrose prévertébrale ou englobant la carotide ou les vaisseaux médiastinaux.
Stade N	Descriptif de l'atteinte ganglionnaire
NX	Statut ganglionnaire ne peut être évalué.
N0	Pas de ganglions cliniquement décelables.
N1a	Métastases ganglionnaires uni ou bilatérales au niveau des compartiments VI et VII (pré-trachéal, para-trachéal, ou pré-laryngé, Delphien (VI) ou le médiastin supérieur).
N1b	Métastase uni ou bilatérale, homo ou controlatérale des ganglions des compartiments cervicaux latéraux (I, II, III, IV ou V) ou les ganglions rétro-pharyngiens.
Stade M	Descriptif de l'atteinte métastatique
MX	Statut métastatique ne peut être évalué.
M0	Pas de métastases à distance.
M1	Présence de métastases à distance.

Annexe G Survie à 10 ans de la classification de AJCC 8^{ème} édition [8]

	Age < 55 ans	Age ≥ 55 ans	Survie à 10 ans
AJCC I	Tout T ; Tout N ; M0.	T1 ; N0/NX ; M0	98-100%
		T2 ; N0/NX ; M0	
AJCC II	Tout T ; Tout N ; M1	T1 ; N1 ; M0	85-95%
		T2 ; N1 ; M0	
		T3a / T3b ; Tout N ; M0	
AJCC III		T4a ; Tout N ; M0	60-70%
AJCC IVA		T4b ; Tout N ; M0	< 50%
AJCC IVB		Tout T ; Tout N ; M1	

Annexe H Survie spécifique à 10 ans seuil d'âge 45 Vs 55 ans d'après [8]

Survie spécifique à 10 ans		
	Seuil d'âge 45 ans	Seuil d'âge 55 ans
AJCC I	99,7%	99,5%
AJCC II	97,3%	94,7%
AJCC III	96,6%	94,1%
AJCC IV	76,3%	67,6%

Annexe I Classification de l'ATA d'après [10,14, 92,243]

Level of risk (ERR)	Histology	Definition	ERR
Low ($\leq 5\%$)	NIFTP	Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, formerly referred to as 'non-invasive encapsulated follicular-variant FTC'	$<1\%$
	PTC	With all of the following: <ul style="list-style-type: none"> No macroscopic tumour-tissue remnants after resection No locoregional invasion or local metastases Clinical N0 or pathological N1 disease (<5 micrometastases, each measuring <0.2 cm³) No distant metastases No RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on first post-treatment whole-body RAI scan (if ¹³¹I is given) No vascular invasion Non-aggressive histology^f BRAF V600E-mutated FTCs can be assigned to the low-risk category only if the tumour is <1 cm	1%–6% ^d
	FTC ^e	Intrathyroidal, well-differentiated FTC with capsular invasion and minimal (<4 foci) or no vascular invasion	2%–3%
Intermediate (6%–20%)	PTC	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Microscopic invasion of perithyroidal soft tissues Tumour-related symptoms Intrathyroidal tumour measuring <4 cm, BRAF V600E-mutated (if known) Aggressive histology^f Vascular invasion Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and known BRAF V600E mutation Clinical N1 or pathological N1 disease (>5 involved lymph nodes, each measuring <3 cm) 	3%–8% 9% 10% $\approx 15\%$ 15%–30% 20% 20%
		FTC ^e	RAI-avid metastatic foci in the neck on the first post-treatment whole-body RAI scan With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Clinical N1 or pathological N1 disease (>5 involved lymph nodes, each measuring <3 cm) RAI-avid metastatic foci in the neck on the first post-treatment whole-body RAI scan
	PTC	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Gross ETE (macroscopic invasion of perithyroidal soft tissues) Pathological N1 disease: one or more nodal metastases measuring >3 cm Extranodal extension Concomitant BRAF V600E and TERT mutations^g Postoperative serum Tg suggestive of distant metastases Incomplete tumour resection Distant metastases 	30%–40% 30% 40% $>40\%$ Virtually 100% 100% 100%
		FTC ^e	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Widely invasive or extensive vascular invasion (>4 foci) Postoperative serum Tg suggestive of distant metastases Incomplete tumour resection Distant metastases

^aBased on the 2015 ATA risk stratification staging system [8].
^bAll tumour sizes refer to largest diameter.
^cAggressive histologies: tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma, squamous differentiation, diffuse sclerosing variant, solid/trabecular variant.
^dIf the tumour is >4 cm, the ERR increases to 8%–10%, but the tumour is nevertheless classified as low-risk.
^eFormerly considered a type of FTC, Hürthle cell carcinoma has distinct clinical, biological and genetic features [24] that justify its recognition as a distinct type of DTC by the WHO [16]. Some authors consider it a more aggressive form of DTC. When associated with extensive vascular and/or capsular invasion, the recurrence risk should be classified as high. For minimally invasive Hürthle cell carcinoma, robust data are lacking on the true risk of recurrence.
^fThe BRAF V600E mutation is associated with aggressive histologic features, lymph node metastases and ETE, but its relative contribution to the risk of recurrence is not well-defined. Co-existing BRAF V600E and TERT mutations act synergically to increase the risk of recurrence [25, 26].
^g¹³¹I, iodine-131; ATA, American Thyroid Association; DTC, differentiated thyroid cancer; ERR, estimated risk of recurrence; ETE, extrathyroidal extension; FTC, follicular thyroid cancer; NIFTP, non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; PTC, papillary thyroid cancer; RAI, radioactive iodine; Tg, thyroglobulin; WHO, World Health Organization.

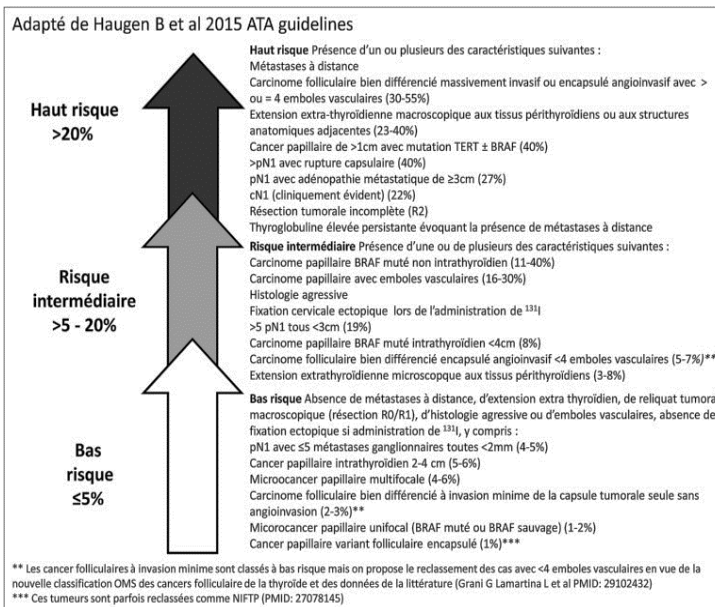


Figure 84 Classification ATA [10] [243]

Annexe J Stadification dynamique du risque (TT plus I131) selon [16]

RE	RIN	RBI	RSI
Tous les éléments Suivants	Un des éléments Suivants	Un des éléments suivants et absence de maladie identifiable	Un des éléments Suivants
TGF <0.2 TGS <1	TGF <1 TGS (≥1 - < 10)	TGF ≥1 TGS ≥10	Indépendamment du taux de TG
Échographie négative Pas maladie résiduelle (Examens fonctionnels et morphologiques)	Signes non spécifiques Pas maladie résiduelle	Progression de la TG Progression des ATG	Persistance ou apparition de la maladie (examens fonctionnels ou morphologiques)
Risque récidive à 10 ans			
1- 4,7%	15-20%	20%	50-80%
Abréviations : TG= ng/ml ; TGS = Thyroglobuline en défreination ; TGF= Thyroglobuline en freination			

Annexe K Définitions de DRS sans cure à I131 [94].

Pour la TT			
RE	RIN	RBI	RSI
Tous les éléments	Un des éléments	Un des éléments suivants et absence de maladie structurelle	Un des éléments pas de corrélation avec la TG
Échographie négative	Signes non spécifiques	Progression <ul style="list-style-type: none"> • TG • ATG 	Maladie structurelle sur des examens fonctionnels et ou morphologiques
TGF<0.2 TGS<1	TGF 0.2-5 TGS (≥2 - ≤ 10)	TGF ≥ 5 TGS ≥10	
Pour la lobectomie			
RE	RIN	RBI	RSI
Échographie négative	Signes non spécifiques en absence de maladie résiduelle	Progression TG avec des taux similaires de TSH Progression ATG	Maladie structurelle sur des examens fonctionnels et/ ou morphologiques
TGF <1 TGS <30			
Abréviations : TGS : défreination ; TGF : freination ; TG en ng /ml			

Annexe L Définitions cliniques du score MACIS [20-21]

État clinique	Description	Score
Métastases	Absente	0
	Présente	3
Âge	< 40 ans	3.1
	≥40 ans	0.8 x âge
Résection tumorale	Complète	0
	Incomplète	1
Invasion tumorale	Absente	0
	Présente	1
Taille de la tumeur	Taille en cm	0.3 x taille en cm
Score MACIS est égal à la somme des scores des items		

Annexe M Corrélations du score MACIS avec la mortalité [20-21]

Stade du risque	Score MACIS	Mortalité
MACIS 1	< 6.0	1%
MACIS 2	6.6 - 6.99	11%
MACIS 3	7.0 -7.99	44%
MACIS 4	> 8.0	76%

Annexe N Définitions des groupes de risque AMES [17-19]

	Bas risque AMES		Haut risque AMES	
	H <41 F <51	H >41 F >51	Tout âge	H >41 F >51
Taille tumorale		<5cm		>5cm
EET		CP intrathyroïdien ou CV + invasion capsulaire mineure		CP invasion capsulaire ou CV + invasion capsulaire majeure
Métastase à distance	M0		M1	
Risque de mortalité à 20 ans				
	0.8%		55%	

Annexe O Définitions cliniques du système AGES [20]

État clinique	Description	Score
	< 40 ans	0
Âge	≥ 40 ans	0.05 x âge
	Grade2	1
Grade histologique	Grade 3 ou 4	3
	Absente	0
Métastases	Présente	3
EET	Absente P	0
	Présente	1
Taille de la tumeur	0.2 x (maximum du diamètre en cm)	
Score AGES est égal à la somme des scores des items		
Grade 1 Carcinome folliculaire bien différencié ou pas de mention du grade de différenciation. Grade 2 Carcinome vésiculaire peu différencié Grade 3-4 Carcinome peu différencié, ou une tumeur avec des composantes		

Annexe P Corrélations des scores AGES avec la mortalité à 20 ans [20]

	Score	Risque de mortalité à 20 ans
AGES 1	≤ 4.0	1%
AGES 2	4.01 - 4.99	20%
AGES 3	5.0 - 5.99	67%
AGES 4	≥ 6	87%

Annexe Q Formulaire du consentement éclairé

Formulaire du recueil du consentement éclairé.

Mademoiselle, Madame, Monsieur....

Nom :Prénom :N° de dossier.....

Adresse :

Dans le cadre du travail de recherche intitulé « importance de la stadification dynamique dans la prise en charge thérapeutique des carcinomes différenciés de la thyroïde», j'ai reçu une demande écrite concernant l'utilisation de mes données personnelles et de ma maladie dans le dit travail. Il m'a été clairement expliqué que ces données vont servir à valider une classification mondialement utilisée sans aucune incidence négative ni sur l'évolution de ma maladie, ni sur la cadence des soins prodigués par le service. Il m'a été clairement expliqué que je pouvais refuser ou changer d'avis à n'importe quel moment de l'étude.

Après réflexion, j'ai donné mon accord et apposé ma signature sur ce document.

Constantine le

Annexe R Spécimen de Consignes de radioprotection

Centre Hospitalier et Universitaire Dr BENBADIS ConstantineService de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire**Consignes de radioprotection**

Après votre hospitalisation pour un traitement à l'iode radioactif, une partie de la radioactivité reste dans votre corps, mais elle ne représente pas de danger pour votre entourage. Cependant il est conseillé de suivre quelques recommandations utiles pour vous et pour votre famille pendant au moins une semaine après votre sortie. Ces consignes consistent à limiter dans la mesure du possible les contacts avec vos proches notamment les plus jeunes et les femmes enceintes :

S'éloigner des jeunes enfants (<14ans) et des femmes enceintes.
Faire chambre à part.
Éviter ou limiter les embrassades et les rapports intimes.
Prendre une douche quotidiennement dans la mesure du possible.
Se laver les mains abondamment.
Changer de linge tous les jours.
Mettre à part et laver séparément les sous-vêtements (deux semaines)
Utiliser des mouchoirs en papier à usage unique/.
Éviter la réutilisation de vos affaires personnelles pendant le séjour par d'autres personnes.
Utiliser des ustensiles de cuisine en matière plastique (éviter leur réutilisation).
Utiliser des serviettes personnelles, des draps .
Les changer fréquemment le linge (dans la mesure du possible)
Toujours garder un mètre de distance entre vous et votre entourage.

Annexe S Spécimen de fiche de recueil de données

<u>FICHE patient N°</u>	
<u>Dossier N°</u>	
Nom :	Prénom :
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
- Date de naissance : / /	Situation familiale : C <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/>
- Nombre d'enfants : <input type="text"/>	
Profession : Libérale <input type="checkbox"/> Fonctionnaire <input type="checkbox"/> Retraité <input type="checkbox"/> Sans emploi <input type="checkbox"/>	
Code wilaya de residence <input type="text"/> Urbain <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/>	
Date de découverte de la maladie : / /	
Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde :	
Degré de lien familial :	
Antécédents personnels d'irradiation cervicale :	
Antécédents personnels de chirurgie thyroïdienne :	
Autres antécédents :	
Date de la chirurgie : / /	
- Type de chirurgie	
- Lieu de la chirurgie : Privé <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> EPH <input type="checkbox"/>	
- Type de chirurgie thyroïdienne	
Type de chirurgie ganglionnaire :	
Lieu de l'examen anatomopathologique : Privé <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> EPH <input type="checkbox"/>	
- Type histologique principal :	
- Variante histologique :	
- Nombre de lésions : <input type="text"/>	
- Taille : <input type="text"/>	
- Multifocalité : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Bilatéralité : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
- Emboles vasculaires : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si applicable nombre <input type="text"/>	
- Envahissement capsulaire : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non encapsulé <input type="checkbox"/>	
- Extension extra thyroïdienne : Absente <input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <input type="checkbox"/>	
- Nécrose tumorale : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
- Intensité de l'activité mitotique : Faible <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Intense <input type="checkbox"/>	
- Métastases ganglionnaires :	
- Nombre de ganglions pathologiques <input type="text"/>	
- Nombre de ganglion extirpés : <input type="text"/>	
- Taille maximale du ganglion pathologique :	
- Présence d'extension extra-nodale : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	

- Classification T :..... T1a T1b T2 T3a T3b T4a T4b
- Classification N :..... N0 Nx N1a N1b
- Classification M :..... M0 M1
- Localisation des métastases :
- Classification TNM
- Classification AJCC/TNM :..... I II IIIa IIIb IVa IVb
- Classification MACIS Score :..... 1 2 3 4
- Classification AGES Score :..... 1 2 3 4
- Classification AMES Score :..... BR HR
- Classification ATA :..... FR RI HR

- Date d'hospitalisation :... /... /.....
- Type de stimulation :..... Endogène Exogène
 - Résultats de l'échographie :.....
 - TSH TG ATG
 - Activité administrée
 - Résultats de la scintigraphie post thérapeutique

Évaluation à 03 mois

- TSH

Réponse initiale aux traitements à 06 mois

Date du :... /... /.....	Vivant <input type="checkbox"/> Décédé <input type="checkbox"/>
- Traitement chirurgical :.....	Date: ... /... /.....
- Traitement isotopique :.....	Date: ... /... /.....
- Traitements associés :.....	
- Échographie :.....	
- TSH <input type="text"/>	TG <input type="text"/> ATG <input type="text"/>
- Autres résultats :.....	
- Classification dynamique : ER <input type="text"/> RIN <input type="text"/> RBI <input type="text"/> RSI <input type="text"/>	

Réponse initiale aux traitements à 12 mois

Date :... /... /.....	Vivant <input type="checkbox"/> Décédé <input type="checkbox"/>
- Traitement chirurgical :.....	Date: ... /... /.....
- Traitement isotopique :.....	Date: ... /... /.....
- Traitements associés :.....	
- Échographie :.....	
- TSH <input type="text"/>	TG <input type="text"/> ATG <input type="text"/>
- Autres résultats :.....	
- Classification dynamique : ER <input type="text"/> RIN <input type="text"/> RBI <input type="text"/> RSI <input type="text"/>	

..... évaluation

- Date du :... /... /..... Vivant Décédé
- Traitement chirurgical :.....Date:.. /... /.....
 - Traitement isotopique :..... Date:.. /... /.....
 - Traitements associés :.....
 - Échographie :.....
 - TSH TG ATG
 - Autres résultats :.....
 - Classification dynamique : ER RIN RBI RSI

..... évaluation

- Date :... /... /..... Vivant Décédé
- Traitement chirurgical :.....Date:.. /... /.....
 - Traitement isotopique :..... Date:.. /... /.....
 - Traitements associés :.....
 - Échographie :.....
 - TSH TG ATG
 - Autres résultats :.....
 - Classification dynamique : ER RIN RBI RSI

..... évaluation

- Date :... /... /..... Vivant Décédé
- Traitement chirurgical :.....Date:.. /... /.....
 - Traitement isotopique :..... Date:.. /... /.....
 - Traitements associés :.....
 - Échographie :.....
 - TSH TG ATG
 - Autres résultats :.....
 - Classification dynamique : ER RIN RBI RSI

..... évaluation

- Date du :... /... /..... Vivant Décédé
- Traitement chirurgical :.....Date:.. /... /.....
 - Traitement isotopique :..... Date:.. /... /.....
 - Traitements associés :.....
 - Échographie :.....
 - TSH TG ATG
 - Autres résultats :.....
 - Classification dynamique : ER RIN RBI RSI

Évaluation finale

Date du :... /... /.....

Vivant Décédé

- Traitement chirurgical :.....Date:.. /.. /.....
- Traitement isotopique :..... Date:..... /... /.....
- Traitements associés :.....
- Échographie :.....
- TSH TG ATG
- Autres résultats
- Classification dynamique finale :
- ER RIN RBI RSI Décès spécifique
- Nombre de chirurgie et types secondaires à l'iode :
- Nombre de total d'hospitalisations en chambre radio protégée
- Activité totale d'I131.....
- Date
- Persistance ou récurrence de la maladie oui non

RÉSUMÉ

Introduction :

Les cancers différenciés de la glande thyroïde (CDT) sont rares et représentent 1 à 3% de l'ensemble des cancers solides. Ils sont caractérisés par une augmentation progressive de leur fréquence depuis une trentaine d'années et par une mortalité très faible et stable au cours du temps. Cette longévité exceptionnelle contraste avec une fréquence variable de persistance et/ou de récurrence de la maladie qui doit être recherchée et traitée de façon adaptée au risque évolutif individuel estimé par les différentes classifications pronostiques au moment du diagnostic et ultérieurement par la stadification dynamique.

Patients et méthodes :

Afin de valider la stadification dynamique du risque de persistance et/ou de récurrence de la maladie, nous nous sommes proposés d'évaluer l'utilisation de la stadification dynamique du risque en plus des stadifications pronostiques AMES, AGES, MACIS, AJCC, ATA dans la prise en charge des CDT dans la population algérienne. Nous avons entrepris au service de médecine nucléaire du CHU Dr BENBADIS de Constantine une étude monocentrique, observationnelle, longitudinale, prospective sur 545 patients adultes, traités par une thyroïdectomie totale et à l'iode131, après avoir estimé les risques à travers les différentes stadifications pronostiques. Ultérieurement la réponse initiale au traitement de tous les patients a été évaluée à 6 et à 12 mois puis périodiquement en adaptant l'agressivité thérapeutique en fonction du risque évolutif individuel et ce jusqu'à la fin de l'étude.

Résultats :

Nous avons retenu 545 patients adultes sur les 581 initialement recrutés au cours de la période s'étalant du 1er janvier 2018 au 1er janvier 2024. Le sexe-ratio est de 1H pour 4,8F. L'âge moyen était de 44±14 ans et 73% avaient un âge < 55ans. L'histologie dominante était le carcinome papillaire à 87,5% puis le carcinome vésiculaire à 8,3%. T1 représente 58,7% des cas, 72,5% étaient unifocales, 80,4% étaient unilatérales. 10,2% avaient une extension extrathyroïdienne, 13,9% étaient classées N1 dont 15,6% avaient une extension extraganglionnaire. 7% étaient classées M1 dont 64,4% des métastases osseuses et 47,7% des métastases pulmonaires. Les résultats des classifications pronostiques 88,4% AJCC1, 50,3% faible risque ATA. 77,6% sont AGES1, 63,1% sont MACIS 1 et 63,5% sont AMES faible risque.

La réponse initiale au traitement à 6 et à 12 mois était respectivement de 61,7%, 73,6% de réponses excellentes (RE), 18,7%, 8,4% de réponses indéterminées (RIN) et 10,3%, 6,8% de réponses biochimiques incomplètes (RBI) et 9,4%, 11,2% de réponses structurales incomplètes (RSI). Avec un suivi moyen de 58±10 mois, les évaluations cliniques finales montrent respectivement la mortalité spécifique, RSI, RBI, RIN et RE à 2,8% ; 7,3% ; 5,1% ; 2,2% et 82,6%. La comparaison du système de la stadification dynamique du risque a montré une supériorité statistiquement significative ($p < 0,0001$) aux autres systèmes dans les prévisions de la persistance et/ou de la récurrence de la maladie, confirmée par l'analyse de la courbe ROC qui nous donne une aire sous la courbe 0,96 (IC à 95% : 0,93–0,98), des valeurs prédictives positives et négatives respectives à 90,9% et à 96,0%, ainsi qu'une proportion de la variance expliquée à 94%.

Conclusion :

En prenant considération les résultats initiaux des traitements, la stadification dynamique du risque constitue la stadification pronostique la plus fiable parmi les autres (AMES, AGES, MACIS, AJCC, ATA), en montrant une supériorité dans l'estimation des risques de persistance et/ou de récurrence de la maladie dans la prise en charge ultérieure individualisée des patients porteurs de CDT.

Mots clés :

Carcinome thyroïdien différencié, Iode131, Réponse initiale au traitement, Persistance et/ou récurrence de la maladie, Mortalité spécifique.

ABSTRACT

Introduction:

Differentiated thyroid cancers (DTC) are rare, accounting for 1 to 3% of all solid cancers. They are characterized by a gradual increase in frequency over the past thirty years and by very low and stable mortality over time. This exceptional longevity contrasts with a variable frequency of disease persistence or recurrence, which must be detected and treated according to the individual evolutionary risk estimated by various prognostic classifications at the time of diagnosis and subsequently by dynamic risk stratification.

Patients and Methods:

To validate the dynamic risk stratification of persistence and recurrence disease, we evaluated its use, in addition to prognostic staging systems such as AMES, AGES, MACIS, AJCC, and ATA, in the management of DTC in the Algerian population. A monocentric, observational, longitudinal, and prospective study was conducted at the nuclear medicine department of CHU Dr. BENBADIS in Constantine on 545 adult patients treated with total thyroidectomy and radioiodine therapy. The risks were initially estimated using different prognostic stagings. The initial treatment response of all patients was evaluated at 6 and 12 months, and periodically thereafter, adjusting the therapeutic approach based on individual evolutionary risk until the end of the study.

Results:

We included 545 adult patients out of the 581 initially recruited from January 1st, 2018, to January 1st, 2024. Sex-ratio was 1 male to 4.8 females, average age was 44 ± 14 years; 73% were under 55 years old. Dominant histology was papillary carcinoma (87.5%), followed by follicular carcinoma (8.3%). Tumors were classified as pT1 (58.7%), 72.5% of tumors were unifocal, and 80.4% were unilateral. Among the patients, 10.2% had extrathyroidal extension, 13.9% were classified as N1, 15.6% with extra nodal extension, and 7% were classified as M1 (64.4% with bone metastases and 47.7% with lung metastases). Prognostic classifications were 88.4% AJCC1, 50.3% low risk ATA, 77.6% AGES1, 63.1% MACIS 1, and 63.5% low risk AMES.

The response to initial therapy at 6 and 12 months was respectively 61.7%-73.6% excellent response (RE), 18.7%-8.4% indeterminate response (RIN), 10.3% and 6.8% biochemical incomplete response (RBI), and 9.4% and 11.2% structural incomplete response (RSI). With an average follow-up of 58 ± 10 months, final clinical evaluations of specific mortality, RSI, RBI, RIN, and RE rates were respectively 2.8%, 7.3%, 5.1%, 2.2%, and 82.6%. Dynamic risk stratification system showed a statistically significant superiority ($p < 0.0001$) over other systems in predicting disease recurrence and or persistence, confirmed by ROC curve analysis with an area under the curve 0.96 (95% CI: 0.93–0.98), positive and negative predictive value 90.9%/96.0%, and a proportion explained variance 94%.

Conclusion:

Considering the initial treatment outcomes, dynamic risk stratification is the most reliable prognostic staging system among those studied (AMES, AGES, MACIS, AJCC, ATA). It demonstrates superiority in estimating the risks of disease persistence and or recurrence, which is crucial for the subsequent individualized management of patients with DTC.

Keywords:

Differentiated thyroid carcinoma, Iodine-131, Initial treatment response, Disease recurrence or and persistence, Disease Specific mortality.

الملخص

مقدمة:

تُعد سرطانات الغدة الدرقية المتميزة نادرة وتمثل 1 إلى 3% من جميع أنواع السرطانات الصلبة. تتميز بزيادة تدريجية في تواترها على مدار الثلاثين عامًا الماضية وبمعدل وفيات منخفض ومستقر للغاية مع مرور الوقت. طول هذا العمر الاستثنائي يتناقض مع التواتر المتغير لاستمرار وتكرار المرض، والذي يجب فحصه ومعالجته بطريقة تكيف مع المخاطر الفردية لتطور المرض المقدر من قبل التصنيفات التشخيصية المختلفة في وقت التشخيص الأولي وبعد ذلك من خلال التشخيص التدريجي الديناميكي للمخاطر.

المرضى والطرق:

من أجل التحقق من صحة نظام التشخيص التدريجي الديناميكي لمخاطر استمرار وتكرار المرض اقترحنا تقييم استخدام نظام التشخيص التدريجي الديناميكي للمخاطر بالإضافة الى استخدام التصنيفات AMES و MACIS و AJCC، و ATA، في ادارة سرطانات الغدة الدرقية المتميزة لدى السكان الجزائريين. لقد أجرينا في قسم الطب النووي للمستشفى الجامعي الدكتور بن باديس بقسنطينة، دراسة مستقبلية ل 545 مريضًا بالغًا عولجوا عن طريق الاستئصال الجراحي الكلي للغدة الدرقية ومتبوعة بالعلاج باليود المشع 131، بعد تقدير المخاطر من خلال التصنيفات التشخيصية المختلفة. بعد ذلك، تم تقييم الاستجابة الأولية لجميع المرضى بعد 6 و 12 شهرًا ثم بعد ذلك بشكل دوري من خلال تكيف العلاجات وفقًا للنتائج الفردية المحصل لها وذلك حتى نهاية الدراسة.

النتائج:

اخرنا 545 مريضاً بالغاً من أصل 581 مريضاً خلال الفترة من جانفي 2018 إلى 1 جانفي 2024. كانت النسبة بين الجنسين رجل / امرأة، 4,8 / 8، ان متوسط العمر 44 ± 14 عامًا وكان 73% منهم أقل من 55 عامًا. كان النسيج السائد كان CP 87,5% يليه CV 8,3% وشكلت أورام T1 نسبة 58,7%، و 72,5% كانت أحادية البؤرة و 80,4% كانت أحادية الجانب. 10,2% منها كان لها امتداد خارج الغدة الدرقية، و 13,9% كانت مصنفة N1، 15,6% منها كانت خارج العقد للمفاوية. 7% منها كانت تم تصنيفها على أنها M1، (64,4%) منها كانت نقائل عظمية و(47,7%) نقائل رئوية. نتائج التصنيفات التنبؤية التشخيصية (AJCC1 (88,4% (50,3%) منخفضة الخطورة ATA AGES1 (77.6%) و(63,1%) MACIS 1 و(63.5%) AMES منخفض الخطورة. كانت الاستجابة الأولية للعلاج بعد 6 و 12 شهرًا على التوالي 61,7%-73.6% استجابة ممتازة (18.7% و 8.4%) استجابة غير محددة (10,3%، 6,8%) استجابة بيوكيميائية غير مكتملة (9,4% و 11,2%) استجابة هيكلية غير مكتملة. بمتوسط متابعة 58 ± 10 شهرًا، أظهرت التقييمات السريرية النهائية على نسب الوفيات 2,8%، 7,3% استجابة هيكلية غير مكتملة، 5,1% استجابة بيوكيميائية غير مكتملة، 2,2% استجابة غير محددة و 82,6% استجابة ممتازة. أظهرت الدراسة من الناحية الإحصائية ان النظام التشخيصي التدريجي الديناميكي للمخاطر تفوقًا كبيرًا مقارنة مع الأنظمة الأخرى في التنبؤ باستمرار المرض وتكراره ($p < 0.001$) وتم تأكيد على ذلك من خلال حساب مساحة تحت المنحنى ROC الذي بلغ (0.98-0.93: 95% CI) 0.96 وقيم تنبؤية إيجابية/سلبية بنسبة 90.9% مقابل 96.0% ونسبة PVE بنسبة 94%.

الاستنتاج:

مع الأخذ في الاعتبار نتائج العلاج الأولية، فإن نظام التشخيص التدريجي الديناميكي للمخاطر هو أكثر فعالية في تقدير التنبؤي الإنذاري لمخاطر استمرار المرض وتكراره من بين باقي الأنظمة المدروسة وهي AMES AGES، MACIS، AJCC، ATA، حيث يُظهر تفوقًا في الإدارة الفردية المستقبلية لسرطانات الغدة الدرقية المتميزة.

الكلمات المفتاحية:

سرطان الغدة الدرقية المتميز، اليود 131، الاستجابة الأولية للعلاج، تكرار المرض واستمراره، معدل الوفيات الخاص بالمرض.



MANSOURI Farouk

Importance de la stadification dynamique dans la prise en charge thérapeutique des carcinomes différenciés de la thyroïde

Thèse de doctorat en vue de l'obtention du diplôme de docteur en sciences médicales en médecine nucléaire et imagerie moléculaire



Résumé

Introduction :

Les cancers différenciés de la glande thyroïde (CDT) sont rares et représentent 1 à 3% de l'ensemble des cancers solides. Ils sont caractérisés par une augmentation progressive de leur fréquence depuis une trentaine d'années et par une mortalité très faible et stable au cours du temps. Cette longévité exceptionnelle contraste avec une fréquence variable de persistance et/ou de récurrence de la maladie qui doit être recherchée et traitée de façon adaptée au risque évolutif individuel estimé par les différentes classifications pronostiques au moment du diagnostic et ultérieurement par la stadification dynamique.

Patients et méthodes :

Afin de valider la stadification dynamique du risque de persistance et/ou de récurrence de la maladie, nous nous sommes proposés d'évaluer l'utilisation de la stadification dynamique du risque en plus des stadifications pronostiques AMES, AGES, MACIS, AJCC, ATA dans la prise en charge des CDT dans la population algérienne. Nous avons entrepris au service de médecine nucléaire du CHU Dr BENBADIS de Constantine une étude monocentrique, observationnelle, longitudinale, prospective sur 545 patients adultes, traités par une thyroïdectomie totale et à l'iode¹³¹, après avoir estimé les risques à travers les différentes stadifications pronostiques. Ultérieurement la réponse initiale au traitement de tous les patients a été évaluée à 6 et à 12 mois puis périodiquement en adaptant l'agressivité thérapeutique en fonction du risque évolutif individuel et ce jusqu'à la fin de l'étude.

Résultats :

Nous avons retenu 545 patients adultes sur les 581 initialement recrutés au cours de la période s'étalant du 1^{er} janvier 2018 au 1^{er} janvier 2024. Le sexe-ratio est de 1H pour 4,8F. L'âge moyen était de 44±14 ans et 73% avaient un âge < 55ans. L'histologie dominante était le carcinome papillaire à 87,5% puis le carcinome vésiculaire à 8,3%. T1 représente 58,7% des cas, 72,5% étaient unifocales, 80,4% étaient unilatérales. 10,2% avaient une extension extrathyroïdienne, 13,9% étaient classées N1 dont 15,6% avaient une extension extraganglionnaire. 7% étaient classées M1 dont 64,4% des métastases osseuses et 47,7% des métastases pulmonaires. Les résultats des classifications pronostiques 88,4% AJCC1, 50,3% faible risque ATA. 77,6% sont AGES1, 63,1% sont MACIS 1 et 63,5% sont AMES faible risque. La réponse initiale au traitement à 6 et à 12 mois était respectivement de 61,7%, 73,6% de réponses excellentes (RE), 18,7%, 8,4% de réponses indéterminées (RIN) et 10,3%, 6,8% de réponses biochimiques incomplètes (RBI) et 9,4%, 11,2% de réponses structurelles incomplètes (RSI). Avec un suivi moyen de 58±10 mois, les évaluations cliniques finales montrent respectivement la mortalité spécifique, RSI, RBI, RIN et RE à 2,8% ; 7,3% ; 5,1% ; 2,2% et 82,6%. La comparaison du système de la stadification dynamique du risque a montré une supériorité statistiquement significative ($p < 0,0001$) aux autres systèmes dans les prévisions de la persistance et/ou de la récurrence de la maladie, confirmée par l'analyse de la courbe ROC qui nous donne une aire sous la courbe 0,96 (IC à 95% : 0,93–0,98), des valeurs prédictives positives et négatives respectives à 90,9% et à 96,0%, ainsi qu'une proportion de la variance expliquée à 94%.

Conclusion :

En prenant considération les résultats initiaux des traitements, la stadification dynamique du risque constitue la stadification pronostique la plus fiable parmi les autres (AMES, AGES, MACIS, AJCC, ATA), en montrant une supériorité dans l'estimation des risques de persistance et/ou de récurrence de la maladie dans la prise en charge ultérieure individualisée des patients porteurs de CDT.

Mots clés :

Carcinome thyroïdien différencié, Iode¹³¹, Réponse initiale au traitement, Persistance et/ou récurrence de la maladie, Mortalité spécifique.

Directeur de thèse : Pr BOUYOUCEF Salah-Eddine

Faculté de médecine d'Alger

Année universitaire 2023-2024