

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE  
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**Mr BLIL Tewfik**

**M<sup>lle</sup> RABIA Norelhouda**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : génétique fondamentale et appliqué.**

THÈME

# Cancer de la thyroïde

Soutenu le : 20/09/2020

DEVANT LE JURY :

Présidente :	MOKHTAR.M	M.C.A U.Mostaganem
Encadreur :	GUEDOUAR.Y	M.C.B U.Mostaganem
Examineur :	BOUZNADE.L	M.C.B U.Mostaganem

# Remerciement

En préambule à ce rapport nous remercions **ALLAH** qui nous a aidés et nous a donnés la patience et le courage durant toutes nos années d'étude.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apportés leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce rapport ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de la faculté des **Sciences de la Nature et de la Vie** de l'université de **Mostaganem**, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous tenons à remercier sincèrement Monsieur **QUEDOUAR**, promoteur de ce travail, il s'est montré à notre écoute et il était toujours disponible pour nous tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps.

Et nous n'oublions pas toutes les personnes du corps médical de l'**EHU** d'Oran et l'hôpital de Mostaganem

Enfin, nous adressons les plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragés au cours de la réalisation de ce travail,

Merci à tous et à toutes.

# Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie ce travail à :

A Ma tendre Mère **Fatima** : Tu représente pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A Mon très cher Père **Afif** : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation le long de ces années.

A mon très cher ami **Mouhir D** : Merci pour ton aide et ton soutien moral, tout cela me touche encore jusqu'à présent. A travers ce boulot reçois l'expression de ma profonde gratitude.

A mon cher frère : **Rachid, Fouad et Sidali.**

A mes sœurs : **Nadia, Djamila et Fatima.**

A mes très chère amis : **Nabila G, Kaouter D, nourlhouda S.**

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

*Tewfik BLIL*

# Dédicaces

Je dédie ce fruit de mes trois ans d'étude :

➤ A mes parents :

Ma très cher mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon cher papa, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

➤ A mes frères : **Alaeddine, Houssein Eddine et Abdelbasset**

➤ A ma sœur : **Khadidja**

Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

➤ A tous mes oncles et mes tantes.

➤ A tous mes cousins et mes cousines surtout ma cousine **Fafa** et mon cousin **HAMDUM Hakim**

➤ A mes chers amis (es) : **Sofiane, Meriem, Zohra et Hayet.**

➤ A tous les étudiants de GFA de ma promotion 2019/2020

Norelhouda RABIA



# *Introduction*

## Introduction :

La thyroïde est une glande endocrine située respectivement à la base du larynx et le long du duodénum. La thyroïde est responsable, de la synthèse de deux hormones iodées (la T4 et la T3) qui interviennent dans toutes les fonctions vitales de l'organisme. <sup>[01]</sup>

Après un rappel sur le système thyroïdien, nous regarderons ses différentes pathologies. Le deuxième chapitre est basé sur l'étude des glandes thyroïdiennes tumorales chez les patients atteints par le cancer de la thyroïde.

Les cancers de la thyroïde sont des tumeurs malignes qui se développent généralement à partir des cellules de la thyroïde. Dans plus de 90% des cas il s'agit d'un carcinome, Il représente 1,5% des cancers et le 4<sup>ème</sup> cancer chez la femme. <sup>[02]</sup>

La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) identifie au sein des cancers différenciés de la thyroïde dérivés des cellules vésiculaires des cancers bien différenciés, papillaires et vésiculaires qui représentent la grande majorité et des formes moins bien différenciées, dont le pronostic est plus mauvais que celui des formes différenciées. Les études épidémiologiques récentes font état d'une forte prédominance des carcinomes papillaires qui représentent 85 à 90 % des cas , alors que les cancers vésiculaires ne représentent que 5 à 8 % des cas et les formes peu différenciées (dont les formes insulaires) 3 à 5 %, donc les variétés principales sont les cancers papillaires et vésiculaires, devançant largement les cancers médullaires, anaplasique. <sup>[03]</sup>

Les facteurs de risque des cancers de la thyroïde ne sont pas encore tous connus. Deux facteurs de risque sont cependant établis : l'exposition aux rayonnements ionisants dans l'enfance, et la carence en iode. En plus les facteurs génétiques. <sup>[04]</sup>

Les altérations génétiques et les différentes mutations observées en pathologie thyroïdienne sont nombreuses, variant selon le sous-type histologique. Les mécanismes de tumorigénèse peuvent être associés à des changements qualitatifs (présence de mutation) ou quantitatifs (niveau d'expression des gènes). <sup>[05]</sup>

Notre travail intéresse des patients porteurs d'un cancer de la thyroïde et comporte trois parties :

-Une étude bibliographique du cancer thyroïdien.

-La seconde partie étudie l'épidémiologie du cancer thyroïdien dans la région Ouest Algérien.

-La troisième partie est consacrée aux résultats de notre analyse histopathologique des différents types de cancers thyroïdiens en comparaison avec les données de la littérature.

Durant notre étude les difficultés comme les informations incomplètes sur les renseignements cliniques (les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risques alimentaires, les mensurations de la tumeur...), et certains dossiers médicaux manquant des paramètres anatomopathologiques ont été rencontrés.

Ce travail devrait apporter des éléments de réponse à certaines interrogations :

- qu'est-ce que un cancer de la thyroïde ?
- Quelles sont les différents types histologiques des cancers de la thyroïde diagnostiqués en Ouest Algérien ?
- Déterminer le profil épidémiologique de cancer de la thyroïde dans au niveau des deux régions de l'Ouest Algérien.

# *Sommaire*



# SOMMAIRE

## Partie I

### Chapitre I

1. La glande thyroïde	3
2. Anatomie	3
2.1. Situation	5
2.2. Morphologie	5
2.3. Volume et poids de la glande	5
3. Vascularisation	6
3.1. Vascularisation artérielle	6
3.2. Vascularisation veineuse	6
3.3. Lymphatiques	7
4. Histologie	8
4.1. Les cellules folliculaires	9
4.2. Les cellules C ou para folliculaires	9
4.3. Le colloïde	10
5. Les fonctions de la glande thyroïde	10
6. Les hormones thyroïdiennes	10
6.1. Hormone thyroïdienne TSH	12
6.2. Ft4	12
6.3. Ft3	12
7. Synthèse des hormones thyroïdiennes	13
7.1. Formation et stockage de la thyroglobuline	13
7.2. Captation et oxydation de l'iodure et transformation en iode	13
7.3. Synthèse des tyrosines	13
7.4. Couplage des tyrosines et formation des thyronines	13
7.5. Endocytose du colloïde	14
7.6. Séparation des hormones	14
7.7. Dés-iodation des MIT et des DIT et recyclage de l'iodure	14
8. La régulation de la fonction thyroïdienne	14
8.1. Les rôles des hormones thyroïdiennes	15
8.2. Effets sur les métabolismes	16
8.3. Effets spécifiques au niveau des différents tissus	16

Chapitre II	
1. Les anomalies de la fonction de la thyroïde	19
2. Cancer de la thyroïde	19
2.1. Définition du cancer de la thyroïde	19
2.2. Le développement d'une tumeur sur la thyroïde	20
3. Les types histologiques de cancers de la thyroïde	20
3.1. Papillaire	21
3.2. Folliculaire	22
3.3. Anaplasique	23
3.4. Médullaire	24
4. Classification TNM	25
5. Génétique des cancers thyroïdiens	27
5.1. La génétique et les cancers différenciés	27
5.1.1. Génétique des carcinomes papillaires	27
5.1.2. Génétique des cancers vésiculaires	30
5.2. Génétique des cancers anaplasique et peu- différenciés	31
5.3. Génétique et cancer médullaire	31
Partie II	
Chapitre I	
Matériels et méthodes	36
Chapitre II	
Résultats et discussion	46
Conclusion	
Résumé	
Références bibliographique	
Annexes	

# Liste des figures

<b>Figure (01) : Anatomie de la thyroïde et les principaux organes du cou.....</b>	<b>4</b>
<b>Figure (02) : Vue antérieure de la thyroïde.....</b>	<b>5</b>
<b>Figure (03) : Vascularisation de la thyroïde – vue antérieur.....</b>	<b>7</b>
<b>Figure (04) : Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires.....</b>	<b>8</b>
<b>Figure (05) : Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens.....</b>	<b>9</b>
<b>Figure (06) : Les hormones thyroïdiennes.....</b>	<b>11</b>
<b>Figure (07) : La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes.....</b>	<b>15</b>
<b>Figure(08) : Carcinome papillaire.....</b>	<b>21</b>
<b>Figure (09) :Carcinome folliculaire.....</b>	<b>22</b>
<b>Figure (10) :Carcinome anaplasique.....</b>	<b>23</b>
<b>Figure(11) : Carcinome médullaire.....</b>	<b>24</b>
<b>Figure (12) : Les différents gènes impliqués dans le cancer thyroïdien.....</b>	<b>27</b>
<b>Figure (13) : Le réarrangement de gène RET/PTC.....</b>	<b>28</b>
<b>Figure (14) : Le réarrangement PAX 8- PPAR<math>\gamma</math> impliquant le carcinome folliculaire.....</b>	<b>31</b>
<b>Figure (15) : Locus du gène RET sur le chromosome 10 (10q11.2).....</b>	<b>32</b>
<b>Figure (16) : Activation des récepteurs tyrosine kinase de RET.....</b>	<b>33</b>
<b>Figure (17) : Mutation (non exhaustive) du proto-oncogène RET décrite dans les 3 formes des NEM2.....</b>	<b>33</b>
<b>Figure (18) :La face avant d'une thyroïdectomie totale.....</b>	<b>38</b>

<b>Figure (19) :</b> La face arrière d'une thyroïdectomie totale .....	39
<b>Figure (20) :</b> Des coupes d'une thyroïdectomie.....	40
<b>Figure (21) :</b> Automate de déshydratation.....	41
<b>Figure (22) :</b> Le produit de paraffine .....	41
<b>Figure (23) :</b> L'appareil d'inclusion .....	42
<b>Figure (24) :</b> la coupe au microtome manuel.....	43
<b>Figure (25) :</b> incubation des lames pour quelques secondes.....	43
<b>Figure (26) :</b> Représentation graphique du nombre des patients selon les années du diagnostic.....	46
<b>Figure (27) :</b> Représentation graphique de la répartition des patients selon le sexe.....	47
<b>Figure (28) :</b> Représentation graphique de la répartition des patients selon les tranches d'âge.....	49
<b>Figure (29) :</b> Représentation graphique de la répartition des patients selon le type histologique.....	51
<b>Figure (30) :</b> Représentation graphique de la répartition des cas selon le paramètre T.....	52
<b>Figure (31) :</b> Représentation graphique de la répartition des patients selon le siège de la tumeur.....	53
<b>Figure (32) :</b> Aspect histologique d'un carcinome papillaire.....	55

## **Liste des tableaux**

**Tableau (01) :** Classification TNM actualisée en 2009.....26

**Tableau (02) :** Matériels utilisé dans la technique histologique.....36

# Liste des abréviations

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ALK**: Anaplastic Lymphoma Kinase

**AGK**: Acyl glycerol Kinase

**AKT**: Serine-Threonine Kinase

**BRAF**: Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma B1

**CAT**: Cancer anaplasique thyroïdien

**CD** : Cadhérin-like domaine.

**CFT** : Cancer folliculaire thyroïdien

**CHU** : Centre Hospitalo-universitaire

**CMT** : Cancer médullaire thyroïdien

**CP** : Carcinome papillaire

**CPT**: Cancer papillaire thyroïdien

**CTNNB1**: Catenin (Cadherin- Associated Protein) Beta 1

**DIT**: Diiodotyrosine

**ETV**: ETS Transcription factor variant

**GDNF**: Glial-Derived-Nerve Growth Factor

**GTPase**: Guanosine Tri-Phosphatase

**H-RAS**: Harvey Sarcoma Virus

**HT**: Hormone Thyroïdienne

**MAPK:** Mitogenic Activated Kinase

**MEK:** Mitogen ERK Kinase

**MIT:** monoiodotyrosine

**NGF:** Nerve Growth Factor

**NTRK:** Neurotrophic Tyrosine Kinase receptor

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**PAX8:** Paired Box 8

**PI3K:** PhosphoInositide 3 kinase

**PIK3CA:** PhosphoInositide 3 kinase Catalytique Alpha

**PPAR:** Peroxisome Proliferator-Activated Protein Kinase

**PTC:** Papillary Thyroid Carcinoma

**PTEN:** Phosphatase and Tensin homologue

**RAS:** Rat Sarcoma

**RET:** Rearrangementduring Transfection Gene

**T3:** Tri-iodothyronine (T3)

**T4:** Tétraiodothyronine ou Thyroxine (T4)

**TBG:** thyroxine-binding globuline

**TCGA:** Thyroid Cancer Genome Atlas

**TFG:** Transforming Growth Factor

**TG:** Thyroglobuline


**TNM:** Tumor Node Metastasis

**TP53:** Tumor Protein P53

**TPO:** Thyrotropin Releasing Hormone

**TSH:** Thyroid Stimulating Hormone





*Partie I :*  
*Synthèse*  
*bibliographique*



*Chapitre I*

## 1. La glande thyroïde

La glande thyroïde est l'une des plus grosses glandes endocrines, c'est-à-dire un organe qui produit des hormones, substances transportées dans le sang et qui diffusent dans toutes les parties du corps. Elles agissent comme des messagers, capables d'ordonner des actions à distance de la thyroïde. La glande thyroïdienne est la seule glande de l'organisme qui stocke son produit de sécrétion au sein de ses cellules. <sup>[06]</sup>

La glande thyroïde est bien connue notamment parce qu'un grand nombre de personnes obèses attribuent leur excès de poids à leurs «glandes» (voulant dire pas à leur glande thyroïde). En réalité, l'effet des hormones thyroïdiennes sur la masse corporelle est beaucoup moins important qu'on ne le croit souvent. <sup>[07]</sup>

La glande thyroïde est située à la base de la gorge, juste sous la proéminence laryngée (ou pomme d'Adam). On peut facilement la palper au cours d'un examen physique. La thyroïde est une glande relativement grosse et abondamment vascularisée qui compose deux lobes, souvent de taille inégale, reliés par une masse centrale appelée isthme. Elle sécrète deux hormones : l'hormone thyroïdienne et la calcitonine. <sup>[01]</sup>

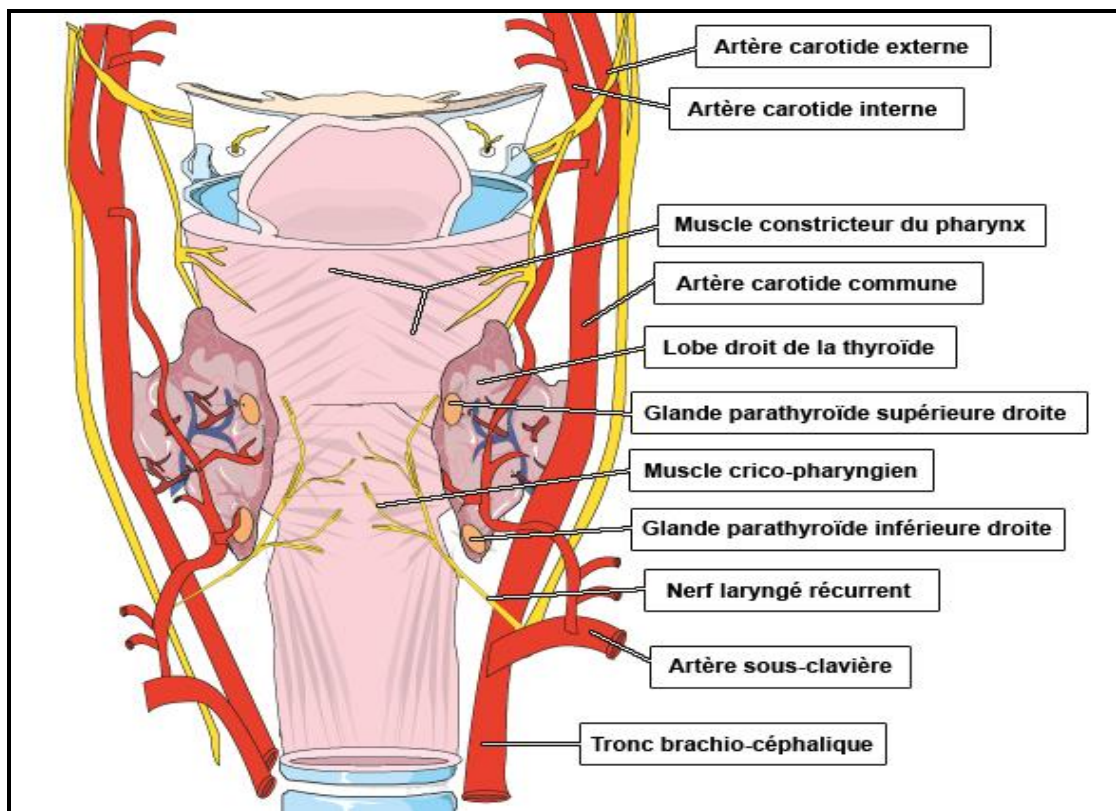
L'intérieur de la glande thyroïde est composé de milliers de structures creuses appelées follicules thyroïdiens qui emmagasine une substance colloïdale collante contenant une protéine, la thyroglobuline. L'hormone thyroïdienne est dérivée de cette protéine. (Elaine N.Maeieb). <sup>[08]</sup>

## 2. Anatomie

La thyroïde est présente chez tous les vertébrés à sang chaud et froid. Elle n'a été considérée comme une glande qu'à partir de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Elle est située au tiers inférieur du cou, appliquée sur la partie antérieure de l'axe laryngotrachéal. Elle est formée de deux parties latérales, les lobes droit et gauche. <sup>[09]</sup>

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

thyroïde est composée de deux lobes latéraux, réunis par un isthme médian, en avant de la trachée. En vue antérieure, l'ensemble de la glande ressemble grossièrement à un H ou à un papillon, concave en arrière. Chaque lobe a la forme d'une pyramide triangulaire, à sommet ou pôle supérieur effilé et à sommet ou pôle inférieur arrondi. L'isthme est aplati d'avant en arrière, avec un bord supérieur et un bord inférieur. C'est de son bord supérieur que se détache, à gauche de la ligne médiane en général, un prolongement de longueur variable : le lobe pyramidal ou pyramide de L'alouette. Ce lobe est un reliquat du tractus thyroïdienne, tractus qui naît dans la langue (situation de la glande thyroïde chez l'embryon), puis s'allonge pour amener la glande thyroïde dans sa position définitive. La glande thyroïde mesure en hauteur de 6 à 8 cm au niveau de ses lobes et de 1 à 2 cm au niveau de l'isthme. Elle pèse entre 20 et 30 grammes. Elle est naturellement plus volumineuse chez la femme que chez l'homme, augmente de volume durant la grossesse et diminue de volume chez le vieillard. Sa surface est irrégulière, sa consistance est molle, sa couleur varie du rose au violet clair. (Voir figure 01)<sup>[10]</sup>



**Figure(01) :** Anatomie de la thyroïde et les principaux organes du cou. <sup>[10]</sup>

## 2.1. Situation

Le corps thyroïde est situé dans la partie antérieure du cou; dans la région sous hyoïdienne médiane, se moulant sur la face antérieure des 5 premiers anneaux trachéaux, sur les faces latérales de la trachée et du larynx entre les 2 régions carotidiennes, en arrière des muscles sous hyoïdiens qui le recouvrent. <sup>[11]</sup>

## 2.2. Morphologie

La glande thyroïde se présente sous forme d'un papillon ou d'un H, avec une concavité postérieure. Elle est constituée de deux lobes latéraux verticaux réunis par un segment horizontal : l'isthme thyroïdien sur la ligne médiane. <sup>[12]</sup> (voir figure 02)

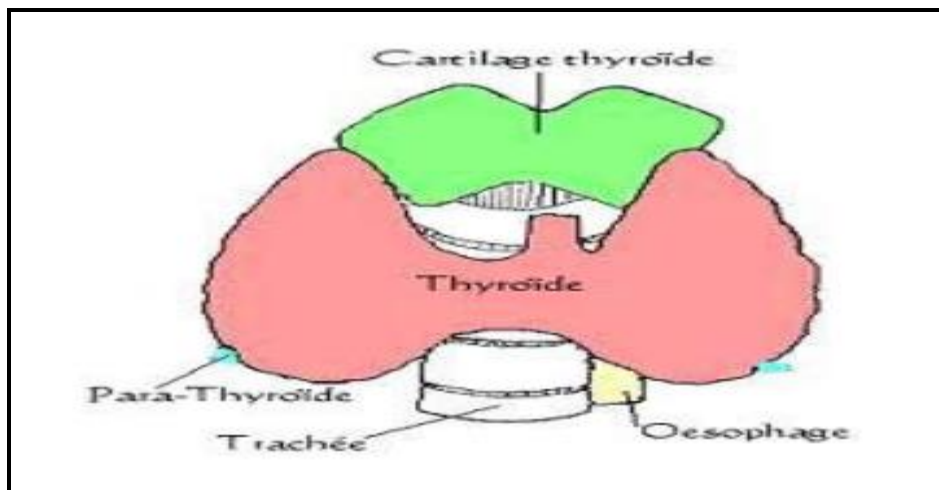


Figure (02) : Vue antérieure de la thyroïde <sup>[13]</sup>

## 2.3. Volume et poids de la glande

La thyroïde est plus développée chez la femme que chez l'homme et elle s'hypertrophie de façon transitoire au cours de la puberté et de la grossesse. En moyenne:

- La hauteur des lobes latéraux est de 6 cm.
- L'isthme mesure 1cm de large et 1,5 cm de haut.
- Le poids de la glande est estimé à 30 grammes.

### 3. Vascularisation

La glande thyroïde est richement vascularisée.

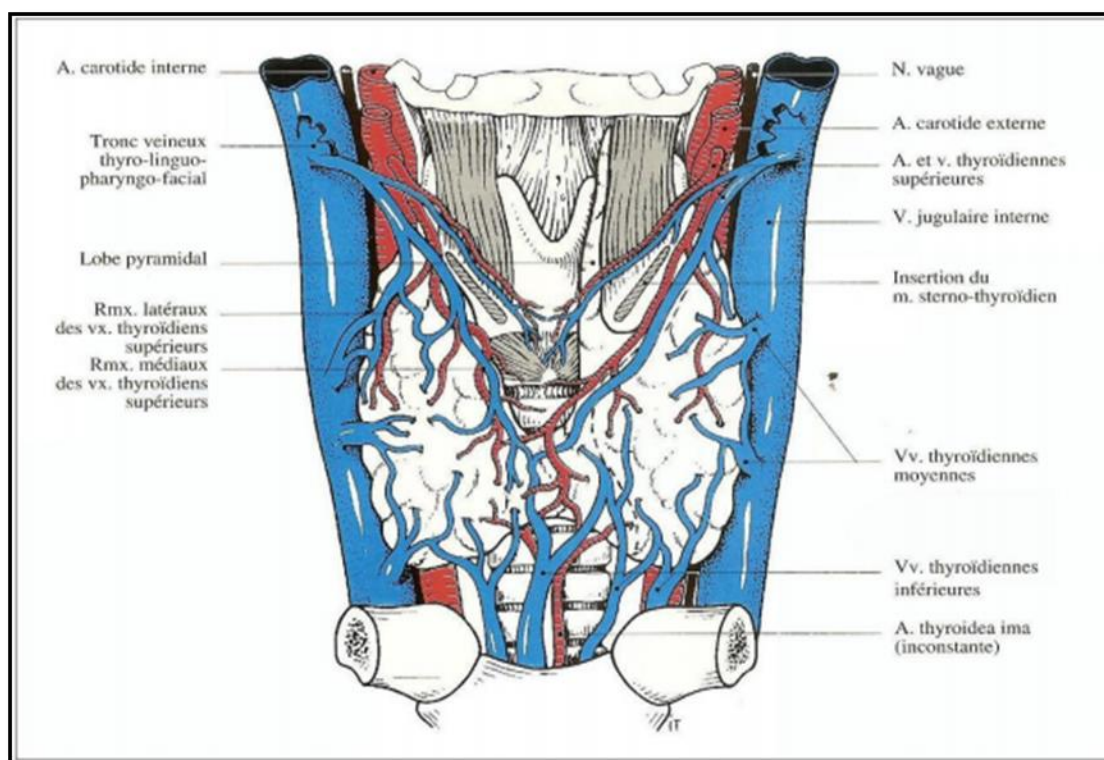
#### 3.1. Vascularisation artérielle

Elle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures. L'artère thyroïdienne supérieure est la plus volumineuse, il s'agit de la première collatérale de la carotide externe. Elle chemine vers le bas pour rejoindre le pôle supérieur du lobe thyroïdien au contact duquel elle se trifurque en branches interne, postérieure et supérieure. La branche interne s'anastomose avec son homologue controlatéral tandis que la branche postérieure s'anastomose avec une branche de l'artère thyroïdienne inférieure ipsilatérale. L'artère thyroïdienne inférieure est une collatérale du tronc bicervicoscapulaire né de l'artère sous-clavière. Elle croise la face postérieure de la carotide primitive puis se divise elle aussi en trois branches au contact du pôle inférieur du lobe latéral :

- la branche sous-isthmique réalise une anastomose avec son homologue controlatérale ;
- la branche postérieure rejoint la branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure ;
- la dernière branche pénètre le lobe latéral. L'artère thyroïdienne moyenne est inconstante. <sup>[09]</sup>

#### 3.2. Vascularisation veineuse

Le drainage veineux thyroïdien est essentiellement assuré par la veine jugulaire interne qui reçoit le tronc thyrolinguo-facial dans lequel se déverse la veine thyroïdienne supérieure. Celle-ci suit globalement le même cheminement que l'artère thyroïdienne supérieure. Latéralement au lobe naît la veine thyroïdienne moyenne se jetant elle aussi dans la veine jugulaire interne. Les veines thyroïdiennes inférieures drainent la partie inférieure des lobes et de l'isthme et gagnent le tronc veineux brachial céphalique. <sup>[09]</sup> (voir figure 03)



Figure(03) : Vascularisation de la thyroïde – vue antérieur <sup>[09]</sup>

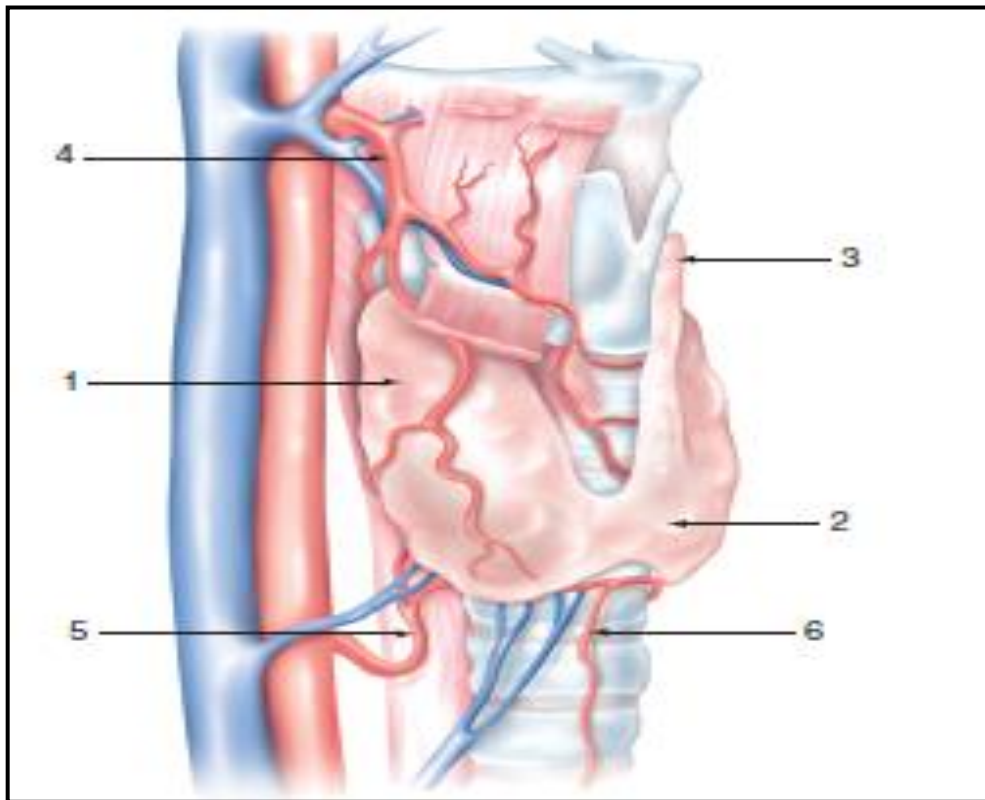
### 3.3. Lymphatiques

Le drainage lymphatique est important à connaître notamment pour la prise en charge chirurgicale des cancers thyroïdiens. En effet, 70 % des cancers papillaires très lymphophiles, s'accompagnent d'une atteinte ganglionnaire. Les vaisseaux lymphatiques sont satellites des veines thyroïdiennes. Deux groupes ganglionnaires principaux sont ainsi individualisés :

Le compartiment central comprenant les ganglions sus et sous-isthmiques, récurrentiels et médiastinaux supérieurs.

Le compartiment latéral avec les chaînes jugulaires internes et spinales.

L'atteinte des ganglions sus-claviculaires est rare et tardive. L'existence d'une possibilité de drainage lymphatique croisé est à connaître. <sup>[09]</sup> (voir figure 04).



**Figure (04) :** Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires <sup>[10]</sup>

(1) Lobe thyroïdien droit, (2) Isthme, (3) Pyramide de l'alouette (lobe médian), (4) Artère thyroïdienne supérieure, (5) Artère thyroïdienne inférieure, (6) Artère thyroïdienne médiane.

#### 4. Histologie

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

Les cellules folliculaires ou thymocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes

Les cellules C ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine. <sup>[14]</sup>

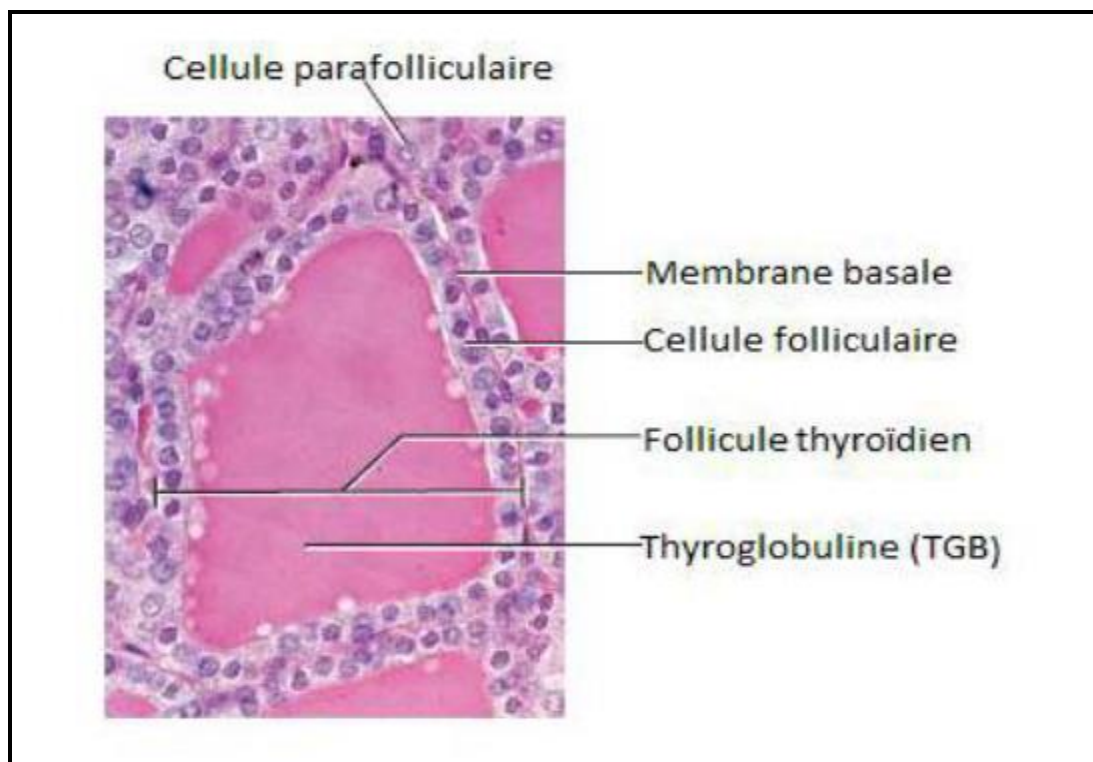


#### 4.1. Les cellules folliculaires

Les cellules folliculaires sont maintenues entre elles par des jonctions serrées, délimitant un compartiment étanche appelé lumière folliculaire. Ces jonctions ne sont retrouvées que du côté apical. Ce sont des cellules qui synthétisent les hormones thyroïdiennes. Leur taille et leur morphologie varient selon l'activité de la glande: une cellule plate est relativement inactive, et une cellule cubique active. <sup>[14]</sup>

#### 4.2. Les cellules C ou para folliculaires

Ces cellules sont beaucoup moins nombreuses que les thymocytes (moins de 0,1% de parenchyme thyroïdien). Non concernées par l'activité thyroïdienne. Elles sécrètent une hormone appelée calcitonine, qui a une action hypocalcémiante. Ce taux de calcitonine est utilisé comme un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde. <sup>[14]</sup> (voir figure 5)



**Figure (05) :** Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens. <sup>[13]</sup>

### 4.3. Le colloïde

Le colloïde est une masse pâteuse jaune plus ou moins abondante selon l'activité de la glande, contenue dans la lumière folliculaire. Elle constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes. <sup>[14]</sup>

## 5. Les fonctions de la glande thyroïde

Elle a deux fonctions essentielles. La première consiste à sécréter les hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine <sup>[15]</sup>, qui maintiennent le métabolisme dans les tissus au niveau optimal pour leur fonctionnement normale, et la seconde fonction est la sécrétion de calcitonine, une hormone qui régule les niveaux circulants de calcium.

La thyroïde n'est pas essentielle à la vie, mais son absence ou son fonctionnement réduit pendant la vie fœtale ou néonatale provoque un retard mental grave et un nanisme. Chez les adultes, l'hypothyroïdie s'accompagne d'un ralentissement mental et physique et d'une faible résistance au froid. À l'inverse, une sécrétion thyroïdienne excessive provoque un amaigrissement, de la nervosité, de la tachycardie, des tremblements et une production excessive de chaleur. <sup>[16]</sup>

## 6. Les hormones thyroïdiennes

Les hormones sont des messagers chimiques secrètes dans le sang par des cellules spécialisées. Elles assurent de nombreuses fonctions du corps, notamment celles dites à long terme, comme la croissance et le développement, le métabolisme, la régulation du milieu intérieur (température, équilibre en eau, ions) et la reproduction. Les hormones agissent sur leur cellules cibles selon une de ces trois voies de base en contrôlent :

1. Les vitesses des réactions enzymatiques.
2. Le transport des ions ou des molécules au travers des membranes cellulaires.
3. L'expression génétique et la synthèse protéique. <sup>[17]</sup>

Les tissus de la glande thyroïde produisent deux hormones très similaires résultant de la condensation de deux molécules de l'acide aminé tyrosine <sup>[18]</sup>, situés dans une protéine de très haut poids moléculaire, la thyroglobuline <sup>[19]</sup>: la thyroxine (sécrétée par les follicules thyroïdiens) aussi appelée la 3,5,3',5'-tétraiodothyronine (**T4**), parce qu'elle contient quatre

atome d'iode, et la 3,5,3'-triiodothyronine (**T3**), qui porte trois atomes d'iode. La **T4** et la **T3** sont également appelées hormones thyroïdiennes. <sup>[20]</sup> (voir figure 6)

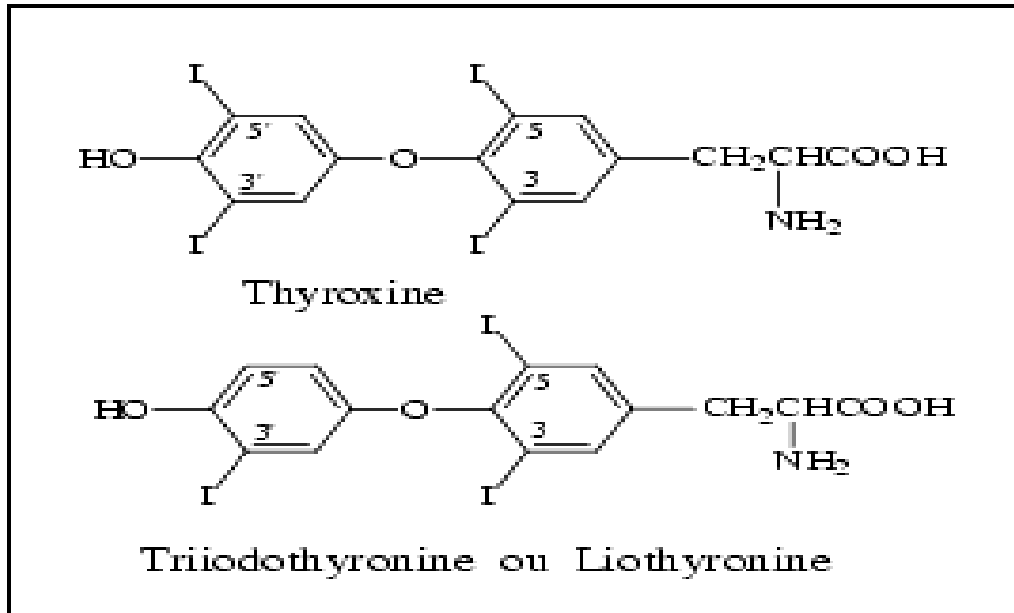


Figure (06) : Les hormones thyroïdiennes. <sup>[21]</sup>

Les cellules des vésicules thyroïdiennes produisent et sécrètent essentiellement la **T4** (la **T3** représente seulement 5 à 10% de la sécrétion thyroïdienne) mais la **T3** a une action plus forte que **T4**. La plupart de la **T3** active est produite dans d'autres tissus par déplacement d'une molécule d'iode de la **T4** <sup>[22]</sup>. Bien que les deux hormones soient liées par la même protéine réceptrice située dans le noyau TBG (thyroxine-binding globuline), ces récepteurs ont plus d'affinité avec la **T3**, qu'avec la **T4**. Donc principalement la **T3** qui entraîne des réponses de la part des cellules cible. <sup>[18]</sup>

Les hormones thyroïdiennes régissent la vitesse à laquelle le glucose est oxydé et converti en chaleur et en énergie chimique. Etant donné qu'elles dépendent d'un apport continu d'énergie chimique pour maintenir leur activité, les cellules de l'organisme sont presque toutes des cibles pour les hormones thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes sont également essentielles au développement et à la croissance des tissus, en particulier ceux du système génital et du système nerveux. <sup>[23]</sup>

Parfois les cellules para-folliculaires ou cellules C produisent la calcitonine qui libérées directement dans le sang lorsque le taux sanguin de calcium augmente, donc c'est une hormone qui participe à la régulation de l'homéostasie du calcium  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>[20]</sup> Elle inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes, antagoniste ainsi l'action de la parathormone.<sup>[22]</sup>

### 6.1. Hormone thyroïdostimulante TSH

La thyroïdestimulating hormone (**TSH**) ou thyrotropine est l'une des quatre hormones glycoprotéiques est sécrétée par l'antéhypophyse et le placenta. Elle est constituée de deux sous-unités et de plusieurs iso formes.

La concentration de **TSH** circulante est, en général, l'indice le plus sensible de l'imprégnation tissulaire en hormones thyroïdiennes. Des dosages sensibles et spécifiques, automatisés, ont été développés. Ils ont mis en évidence la relation log-linéaire entre les concentrations de **TSH** et de **T4** libre rendant inutiles les dosages conjoints de **TSH** et **T4** libre chez les sujets ambulatoires dont l'axe hypothalamo-hypophysothyroïdien est stable. Le dosage de **TSH** est le paramètre de première intention d'une évaluation biologique de la fonction thyroïdienne.<sup>[14]</sup>

### 6.2. Ft4

La **T4** est produite en totalité par la glande thyroïde. Sa concentration est un excellent reflet de la production thyroïdienne.

### 6.3. Ft3

La **T3** est l'hormone la plus active. Elle est le reflet de la production périphérique. Sa valeur dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne est limitée.

## 7. Synthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes repose sur plusieurs étapes qui débutent lorsque la **TSH** se lie aux récepteurs des cellules folliculaires.

### 7.1. Formation et stockage de la thyroglobuline

La thyroglobuline est produite dans le réticulum endoplasmique et le complexe de Golgi des cellules folliculaires. La tyrosine est incorporée dans la grosse molécule de **Tg** au cours de la production de celle-ci. Une fois formée la molécule de **Tg** contenant de tyrosine est exportée par exocytose dans le colloïde de la cavité folliculaire. <sup>[24]</sup>

### 7.2. Captation et oxydation de l'iode et transformation en iode

L'iode (**I<sub>2</sub>**) nécessaire à la synthèse d'hormone thyroïde est d'origine alimentaire. Les cellules folliculaires transfèrent l'iode du sang vers la substance colloïde grâce à la « pompe à iode » faite de protéine de transport situées dans la membrane externe des cellules folliculaires <sup>[24]</sup>

Le captage des iodures (**I<sup>-</sup>**) se fait par transport actif contre une différence de concentration considérable, car leur concentration intracellulaire est plus de 30 fois supérieure à celle du sang. Une fois à l'intérieur des cellules, les iodures sont oxydés et convertis en iode. Ceci repose sur l'action de peroxydases, est une enzyme liée à la membrane présente dans la membrane apicale des thyrocytes. <sup>[16]</sup>

### 7.3. Synthèse des tyrosines

Une fois formée, l'iode se lie à la tyrosine de la **Tg**. Cette réaction d'iodation se produit à la jonction de la cellule folliculaire apicale et du colloïde. La liaison d'un iode à une tyrosine produit la monoiodotyrosine (MIT ou T1), la MIT est ensuite iodée sur le carbone n°5 pour former la diiodotyrosine (DIT ou T2). <sup>[16]</sup>

### 7.4. Couplage des tyrosines et formation des thyronines

C'est union des tyrosines iodées et la formation de **T3** et **T4**, par des enzymes du colloïde (Peroxydase thyroïdienne) unissent le **MIT** et **DIT** entre elles <sup>[19]</sup>. Deux molécules de **DIT** pour la formation de **T4**, l'union d'une molécule **MIT** et une molécule de **DIT** pour la formation de **T3**. <sup>[25]</sup> C'est hormones sont encore liées à la Tg (thyroglobuline) dans laquelle ils sont stockés jusqu'à ce qu'ils en soient détachés pour être sécrétés. <sup>[24]</sup> **DIT + DIT** (condensation oxydative)=Tétraïodothyronine (**T4**). **MIT + DIT** (condensation oxydative)=Triiodothyronine(**T3**). <sup>[26]</sup>

### 7.5. Endocytose du colloïde

Pour que les hormones soient sécrétées, il faut que les cellules folliculaires absorbent la Tg iodée par endocytose (phagocytose et pinocytose) et que les vésicules qui en résultent s'associent à des lysosomes. [27]

### 7.6. Séparation des hormones

A l'intérieur des lysosomes, des enzymes lysosomiales séparent les hormones **T3** et **T4** du colloïde. Ces hormones passent des cellules folliculaires jusqu'à la circulation sanguine par diffusion simple. La principale hormone sécrétée est de la **T4**. [28]

### 7.7. Dés-iodation des MIT et des DIT et recyclage de l'iode

Les **MIT** et les **DIT** sont dés-iodés grâce à l'iodotyrosin déshydrogénase. L'iode est capté activement par une pompe et rejoint les iodures nouvellement absorbées. Les thyroglobulines contiennent suffisamment de **T3** et de **T4** pour assurer un état eu-thyroïdien sans nouvelle synthèse d'hormones pendant environ 2 mois. [29]

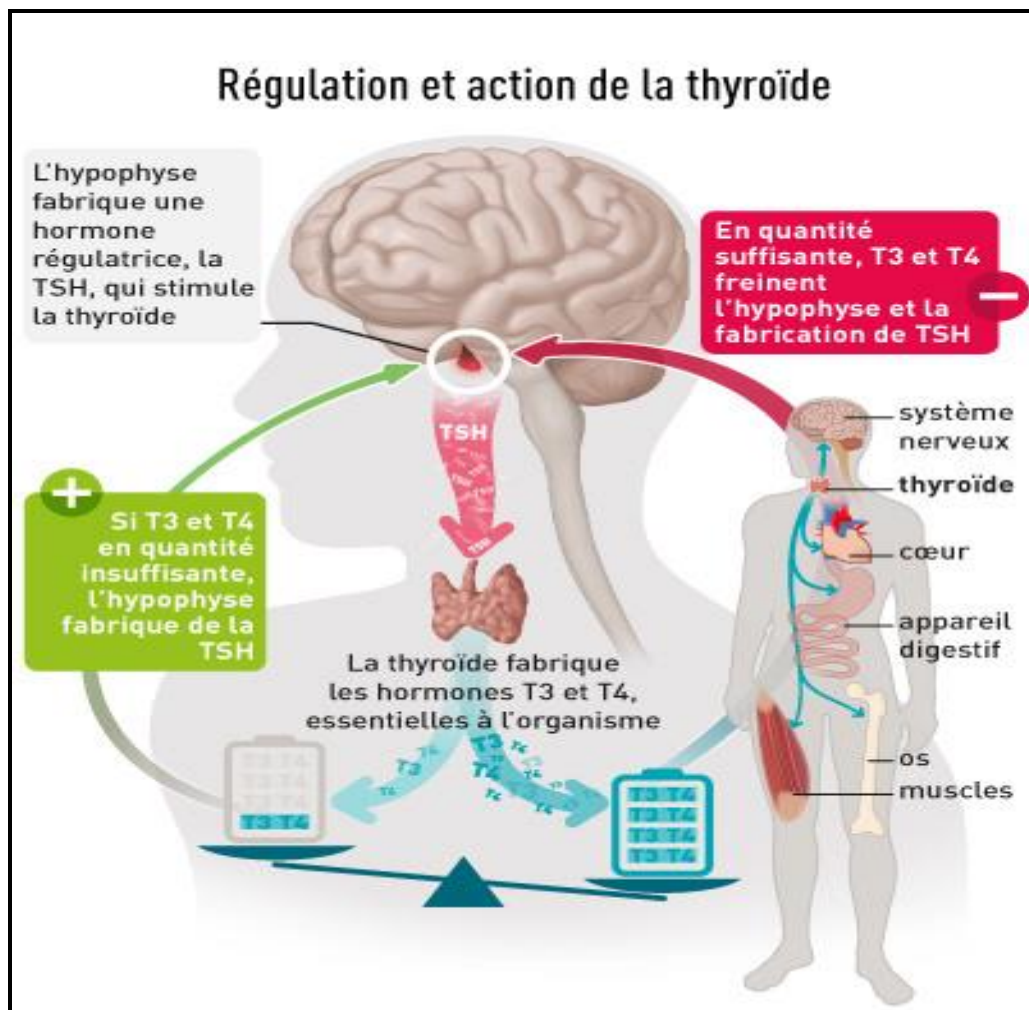
## 8. La régulation de la fonction thyroïdienne

L'activité de la glande thyroïdienne est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète thyroïdolibérine **TRH** (thyrotropine releasing hormone) qui agit sur l'adénohypophyse en stimulant la sécrétion des thyrotropine **TSH**, dont le nom complet est thyroïdostimuline (Thyroïde Stimulating Hormone). La **TSH** humaine est une glycoprotéine qui contient 211 acides aminés, elle est formée de deux sous-unités, appelées alpha et Béta. C'est la sous-unité Béta de la **TSH** qui lui confère sa spécificité fonctionnelle [16]. La **TSH** agit directement sur la thyroïde et stimule la sécrétion **T3** et **T4**. Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions de **TRH** et **TSH**. [30]

La diminution du taux sanguin de **T4** provoque la libération de **TSH**. En revanche, l'augmentation du taux sanguin de **T4** exerce une rétro-inhibition sur l'axe hypothalamus-adénohypophyse, interrompant le stimulus déclencheur de la libération de **TSH**. L'accroissement des besoins énergétiques (grossesse, froid prolongé...) stimule la sécrétion de **TRH** par l'hypothalamus, laquelle entraîne la libération de **TSH**. Dans de telles conditions

la **TRH** surmonte la rétro-inhibition ce qui provoque la libération d'une quantité accrue d'hormone thyroïdienne. <sup>[30]</sup>

Certains facteurs inhibent la libération de **TSH**. On trouve parmi eux la somatostatine, des taux élevés de glucocorticoïdes et d'hormones sexuelles (œstrogène ou progestérone) ainsi qu'un taux sanguin d'iode excessivement élevé. <sup>[31]</sup> (voir figure7)



**Figure (07) :** La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes <sup>[32]</sup>

### 8.1 Les rôles des hormones thyroïdiennes <sup>[33][34]</sup>

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle général d'accélérateur des métabolismes de l'organisme, mais aussi des effets spécifiques au niveau de différents tissus.

## 8.2. Effets sur les métabolismes

Ces hormones augmentent la consommation d'oxygène et la thermogénèse : le métabolisme basal est plus élevé.

La lipogénèse et la lipolyse sont sous la dépendance du fonctionnement de la thyroïde. On constate qu'une augmentation de la **T3** et **T4** diminue les concentrations sanguines de **LDL** et de cholestérol. La synthèse hépatique du cholestérol est stimulée, mais la dégradation de celui-ci l'est plus encore.

L'hyperthyroïdie provoque une augmentation de la production de glucose et de son utilisation ayant pour conséquence une glycosurie et une hyperglycémie postprandiale excessive en cas de surplus d'hormones thyroïdiennes.

Sur le métabolisme des protéines, on observe qu'à doses physiologiques, les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes grâce à une action directe et indirecte, en stimulant d'autres substances anabolisantes comme les glucocorticoïdes. Cependant, à doses trop élevées, elles ont un effet catabolisant. [33]

## 8.3. Effets spécifiques au niveau des différents tissus [35]

### ➤ Os et squelette

Les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur la synthèse et la destruction osseuse, la destruction étant quand même un peu plus active que la synthèse. Par conséquent, une ostéoporose peut apparaître dans les hyperthyroïdies.

### ➤ Muscles et cœur

Ces hormones ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine. Au niveau cardiaque, la **T3** et la **T4** ont un effet chronotrope (augmentent la fréquence cardiaque), inotrope (augmentent la force de contraction), et dromotrope (facilite la vitesse de conduction). Les muscles lisses sont également concernés, comme ceux impliqués dans la motilité intestinale : une augmentation du métabolisme thyroïdien les stimule, accélérant le transit jusqu'à provoquer une diarrhée.



➤ **Le système nerveux**

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux. Une carence à la naissance ou pendant les premières années de vie peut conduire à un retard mental plus ou moins important. Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, le sujet devient léthargique. Au contraire, un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est hyper-irritable et réagit excessivement à son environnement.

➤ **Le système reproducteur**

La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité.



*Chapitre II*

## 1. Les anomalies de la fonction de la thyroïde

### Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une insuffisance de fabrication d'hormones thyroïdiennes. Elle est le plus souvent due à une atteinte primitive de la glande thyroïde (hypothyroïdie primaire ou périphérique). Plus rarement, il s'agit d'une insuffisance d'origine centrale d'origine hypophysaire (trouble de la commande et de la régulation de la thyroïde). Le manque d'hormones thyroïdiennes a de multiples effets tissulaires et métaboliques dans l'organisme. [36]

### Hyperthyroïdie

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

Il existe deux grands types d'hyperthyroïdie :

- Les hyperthyroïdies diffuses : toute la glande est augmentée de volume (goitre) et sécrète des quantités anormales d'hormones. Il s'agit la plupart du temps de la maladie de Basedow au cours de laquelle s'associent aux signes cliniques de l'hyperthyroïdie une exophtalmie (saillie des globes oculaires). Il peut également s'agir d'un goitre ancien qui se met à sécréter brusquement des quantités anormales d'hormones ;
- Les hyperthyroïdies nodulaires : seule une partie de la glande est hypersécrétante, soit parce qu'il existe un nodule unique (adénome toxique), soit parce qu'il existe plusieurs nodules pathologiques (goîtres multi nodulaires hétérogènes toxiques). [36]

## 2. Cancer de la thyroïde

### 2.1. Définition du cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est une maladie des cellules de la thyroïde les cellules épithéliales folliculaires et les cellules para-folliculaires C produisant la calcitonine [37]. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique jusqu'à former une tumeur maligne [38]. Avec le temps, et si aucun

traitement n'est effectué, la tumeur peut s'étendre localement et des cellules cancéreuses peuvent s'en détacher et migrer vers d'autres tissus ou organes où elles forment des métastases <sup>[39]</sup>. Le cancer de la thyroïde est relativement rare au sein des pathologies tumorales bénignes fréquentes <sup>[40]</sup>. Il représente moins de 1% de l'ensemble des cancers <sup>[41]</sup>, il atteint plus souvent les femmes, 2 à 3 fois plus fréquent <sup>[42]</sup> que les hommes, la plupart des personnes atteintes ont entre 25 et 65 ans <sup>[43]</sup>, mais ce cancer peut néanmoins survenir à tout âge, même s'il est rare chez les enfants <sup>[44]</sup> et le type histologique le plus fréquent est le cancer papillaire, de très bon pronostic <sup>[45]</sup>.

## 2.2. Le développement d'une tumeur sur la thyroïde

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

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

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

Au moment du diagnostic, les médecins étudient précisément l'étendue du cancer afin de vous proposer le ou les traitements les mieux adaptés. <sup>[46]</sup>

## 3. Les types histologiques de cancers de la thyroïde

Il existe 4 principaux types de cancer de la thyroïde :

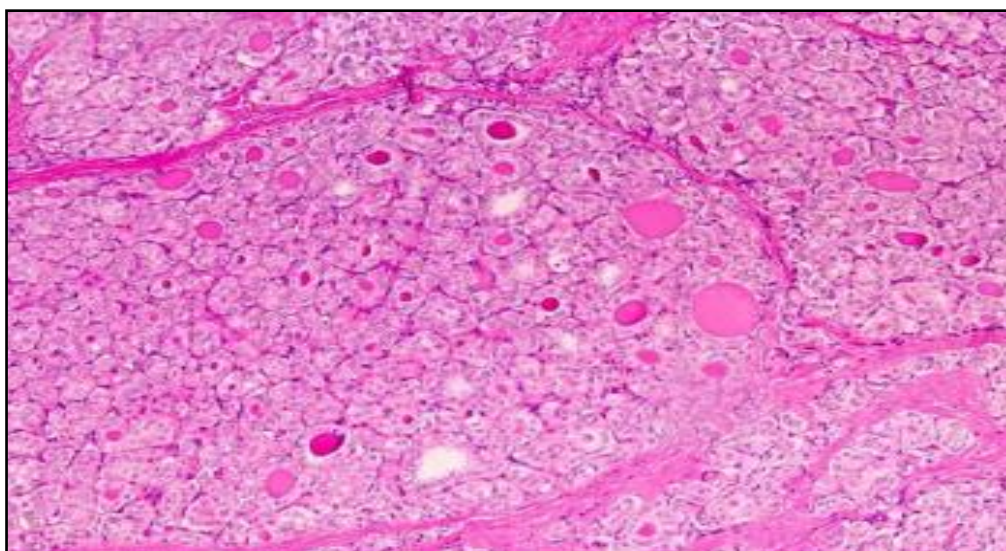
1. Papillaire (80-85 % des cas).
2. Folliculaire o vésiculaire (7-15 % des cas).
3. Anaplasique (1-2 % des cas).
4. Médullaire (3-5 % des cas).

### 3.1. Carcinome papillaire

Le type papillaire est une forme différenciée du cancer de la thyroïde, également appelé cancer de la thyroïde bien différencié. Cela signifie que les cellules cancéreuses ressemblent encore légèrement à des cellules saines. Les cancers de la thyroïde bien différenciés se forment dans les cellules folliculaires de la glande thyroïde. Le cancer papillaire est le type le plus courant de cancer de la thyroïde.

Si un cancer de la thyroïde papillaire se métastase (propage), il est probable qu'on le trouve dans les ganglions du cou. Les gens souffrant de cancer de type papillaire ont souvent plus d'un nodule cancéreux dans la glande thyroïde et dans les ganglions du cou et/ou de la poitrine.

Plus de 90 % des patients souffrant de cancer de la thyroïde présentent une forme de cancer différencié. Les bonnes nouvelles sont que ce type de cancer de la thyroïde affiche un niveau très élevé de survie (98 % chez les femmes, 93 % chez les hommes).<sup>[47]</sup> (Voir figure 08)



**Figure (08) :** La forme papillaire<sup>[47]</sup>

#### Définition

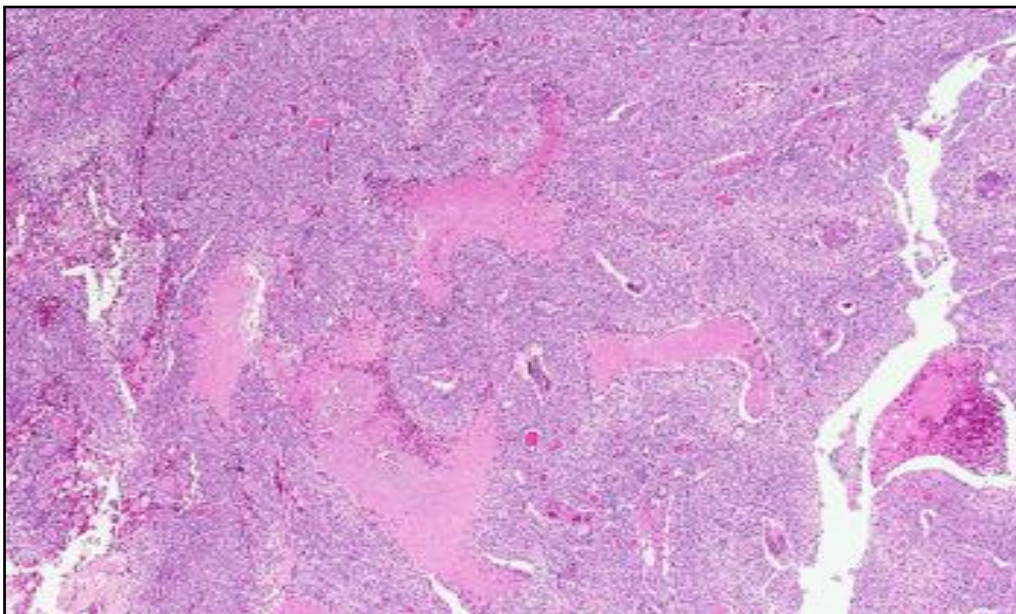
Le CP est une tumeur maligne épithéliale, manifestement de souche vésiculaire et comportant des modifications nucléaires caractéristiques.<sup>[48]</sup>

**❖ Histopathologie des CPT <sup>[46]</sup>**

- **Microscopiquement :** on observe des papilles et des vésicules. Chaque papille est formée par un axe conjonctivo-vasculaire bordé de cellules dite à «profil papillaire » dont les noyaux apparaissent chevauchants, fissurés en "grains de café", clairs au centre, dits en "verre dépoli".
- **Macroscopiquement :** ce cancer se présente comme une tumeur ferme ou dure, avec une surface granuleuse de couleur blanchâtre à la coupe et le plus souvent dépourvue de capsule donc invasive.

**3.2. Carcinome Folliculaire ou vésiculaire**

Comme le cancer de la thyroïde papillaire, le type folliculaire est également un cancer de la thyroïde différencié. Même s'il est rare, si un cancer de la thyroïde folliculaire se propage, il est plus probable qu'on trouve des traces dans les poumons ou les os. Certains patients ont une variante mixte de cancer de la thyroïde de type papillaire folliculaire. <sup>[47]</sup> (Voir figure 09)



**Figure (09) :** La forme folliculaire <sup>[47]</sup>

**Définition**

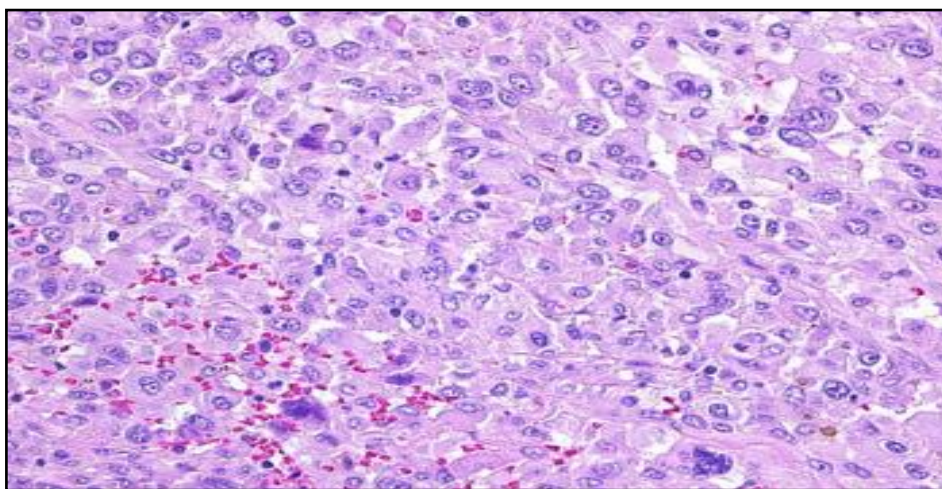
Tumeur maligne épithéliale, à l'évidence de souche vésiculaire ne possédant pas les caractéristiques diagnostiques des cancers papillaires <sup>[48]</sup>

❖ **Histopathologie des CFT** <sup>[49]</sup>

- **Macroscopiquement** : les carcinomes folliculaires se présentent sous la forme d'un nodule isolé, unique dans 90 % des cas, ferme, encapsulé et de coloration beige.
- **Microscopiquement** : du fait d'un important degré de ressemblance avec la thyroïde normale, le diagnostic anatomopathologique est difficile. Il n'existe en effet aucun critère cellulaire formel permettant d'affirmer la malignité.

### 3.3. Carcinome anaplasique

Le cancer de la thyroïde de type anaplasique est une forme de cancer de la thyroïde très rare. Les nodules de cancer du thyroïde anaplasique demeurent souvent indétectés dans le corps pendant de longues périodes de temps. Étant donné qu'ils ne sont pas traités, ils deviennent agressifs soudainement. Le cancer de la thyroïde de type anaplasique se propage rapidement et il est beaucoup plus difficile à traiter. Seulement environ 1,5 % des cas de cancer de la thyroïde sont de type anaplasique. <sup>[47]</sup> (Voir figure 10)



**Figure (10)** : La forme anaplasique <sup>[47]</sup>

#### Définition

Carcinome extrêmement agressif, qui peut être partiellement ou totalement indifférencié, mais il doit comporter une différenciation épithéliale qui parfois n'est mise en évidence que par les techniques immunohistochimiques ou ultrastructurales. Il a été également appelé carcinome pléiomorphe, carcinome sarcomatoïde, carcinome métaplasique et carcinosarcome. <sup>[48]</sup>

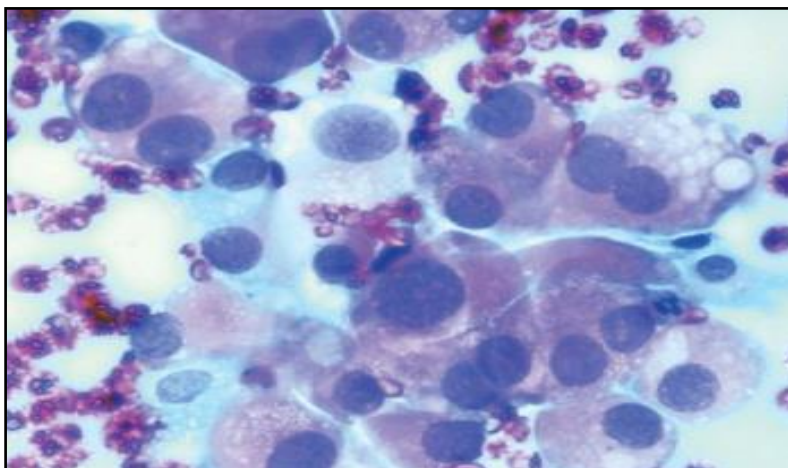
**❖ Histopathologie des CAT :<sup>[50]</sup>**

• **Macroscopiquement** : le tumeur est volumineuse, hémorragique, infiltrant la thyroïde et les tissus adjacents.

• **Microscopiquement** : le carcinome anaplasique se traduit par une prolifération de cellules fusiformes, polygonales et/ou géantes, plus rarement squamoïdes, riches en anomalies cytonucléaires et en mitoses avec des plages de nécrose. Il existe souvent un mélange de ces types cellulaires ainsi que la présence de cellules.

**3.4. Carcinome médullaire**

À l'instar des formes différenciées de cancer de la thyroïde qui prennent leur origine dans les cellules folliculaires de la glande thyroïde, le cancer de la thyroïde de type **médullaire** prend son origine dans les cellules C de la glande thyroïde. Les cellules C ne produisent pas d'hormones thyroïdiennes et n'absorbent pas l'iode. Pour cette raison, le cancer de type médullaire n'est pas traité à l'aide d'iode radioactif. Certains tests sanguins sont utilisés pour dépister le cancer de la thyroïde de type médullaire. Environ **4%** des cancers de la thyroïde sont de type médullaire.<sup>[47]</sup> (voir figure 11)



**Figure (11) : La forme médullaire<sup>[47]</sup>**

**Définition**

Le cancer médullaire de la thyroïde est développé aux dépens des cellules C de la thyroïde. Il conserve l'aptitude à produire la calcitonine.<sup>[48]</sup> Les formes familiales sont



associées à la présence de mutations génomiques sur le gène RET, que l'on retrouve en tant que mutations somatiques dans certaines formes sporadiques. Le CMT est un cancer rare. Il représente environ 5 à 15% des cancers thyroïdiens selon les séries. <sup>[51]</sup>

❖ **Histopathologie des CMT** <sup>[50]</sup>

- **Macroscopiquement** : il s'agit d'une tumeur de taille variable, de consistance variant du mou au ferme, de couleur blanche, souvent localisée à la jonction des tiers supérieur et moyen des lobes thyroïdiens (secteur où prédominent les cellules C). Normalement bien limitée, elle peut aussi présenter un aspect infiltrant et envahir les tissus adjacents.
- **Microscopiquement** : la forme typique représente 80 % des lésions. Les cellules sont rondes ou polyédriques au cytoplasme finement granuleux. Les mitoses sont rares.

## 5. Classification TNM

La classification des tumeurs de la thyroïde comporte leur degré d'extension tumoral (T) (tumor), leur envahissement ganglionnaire (N) (node) et leur diffusion métastatique (M) (metastasis) <sup>[26]</sup>, est présentée dans le tableau suivant :

**Tableau (01) : Classification TNM actualisée en 2009** <sup>[52, 53]</sup>

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

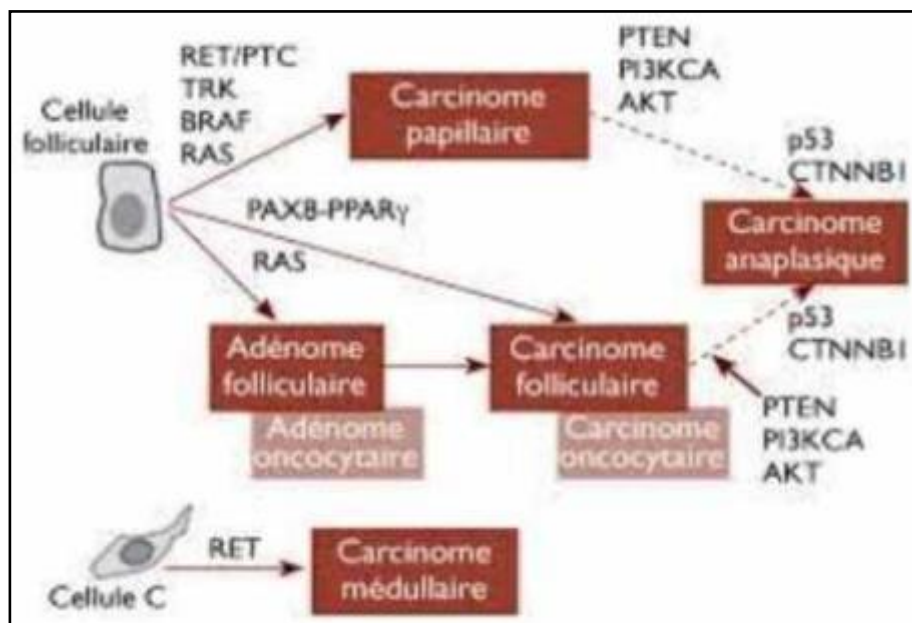
Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes.

## 5. Génétique des cancers thyroïdiens

### 5.1. La génétique et les cancers différenciés

C'est le mérite des cytogénéticiens d'avoir attiré l'attention des spécialistes de la biologie moléculaire sur les anomalies du chromosome 10 dans les cancers papillaires de la thyroïde. <sup>[54]</sup>

Les cancers papillaires sont fortement associés aux réarrangements RET/PTC (Réarrangement during Transfection Gene /Papillary Thyroid Carcinoma) qui représentent 20% des anomalies dans les CPT, et aux mutations du gène B-RAF (Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma B1), alors que les tumeurs folliculaires présentent, pour partie, des anomalies dans les gènes RAS ou PPAR $\gamma$ /PAX8 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor/ Paired Box 8). <sup>[55, 56]</sup> (voir figure 12)



**Figure (12) :** Les différents gènes impliqués dans le cancer thyroïdien <sup>[55]</sup>

#### 5.1.1. Génétique des carcinomes papillaires

Les MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) représentent une famille d'enzymes, conservées au cours de l'évolution, permettant, de façon physiologique, de transmettre le signal provenant de l'activation de récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase à

différentes cibles intracellulaires. Il existe 4 groupes différents de MAPK : extra-cellular signal-regulated kinase (ERK)- 1/2, Jun-amino-terminal kinases (JNK 1/2/3), p38 Proteins (p38 $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ / $\delta$ ) et ERK5. [57]

### 5.1.1.1. Les anomalies moléculaires de la voie MEK-ERK

Des anomalies moléculaires conduisant à une activation constitutive de la voie MEK-ERK sont identifiables dans environ 70% des CPT, les principales altérations génétiques identifiées [60, 61] sont:

#### A. Les réarrangements chromosomiques de type RET/PTC

Les réarrangements du récepteur de la tyrosine kinase (RET et TRK pour Transforming Tyrosine Kinase Protein) constituent l'anomalie principale rencontrée dans les cancers papillaires de la thyroïde. Ils sont plus fréquents chez les sujets jeunes, en particulier après des irradiations thérapeutiques ou accidentelles sans présenter pour autant la moindre spécificité [58]. Cette relation s'explique cependant assez bien en raison d'une cassure double-brin de l'ADN à l'origine d'un réarrangement RET/PTC.

Il existe plusieurs modalités de réarrangements RET/PTC par fusion du domaine de la tyrosine kinase (en 10q11-2) avec la séquence 5'terminale des différents gènes situés, en particulier en 10q. [54] (voir figure 13)

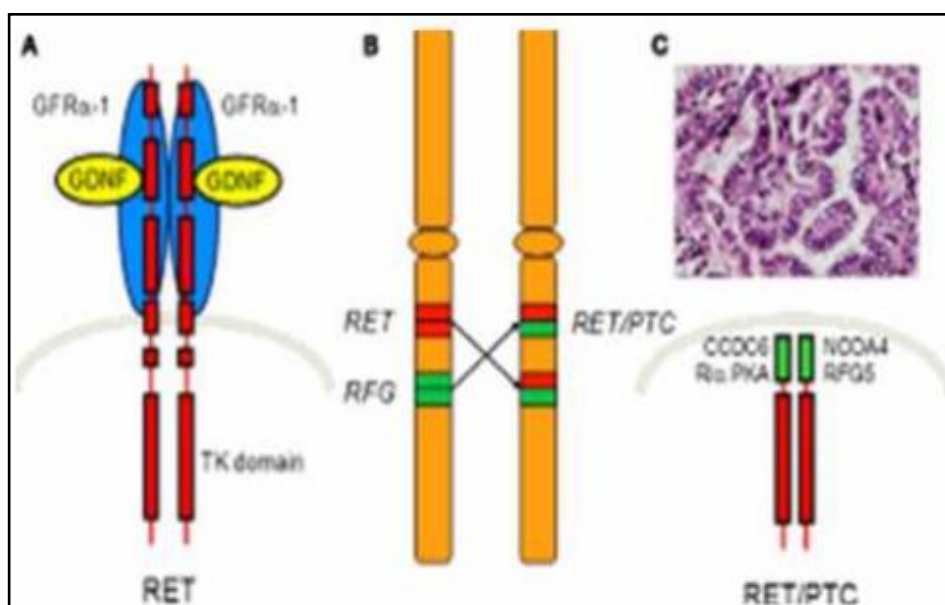


Figure (13) : Le réarrangement de gène RET/PTC [54]

### **-Réarrangement chromosomique RET/PTC1**

Les modèles murins ont montré de façon constante que le réarrangement RET/PTC était un événement précoce, capable d'initier la carcinogenèse thyroïdienne. Tous les modèles conçus, exprimant RET/PTC1 sous contrôle du promoteur de la thyroglobuline, conduisent à l'apparition de CPT. Néanmoins, leur potentiel invasif est faible, ce qui suggère que la survenue d'autres événements est nécessaire pour permettre la progression tumorale, comme la perte du gène suppresseur de tumeurs p53. <sup>[59]</sup>

### **-Réarrangement chromosomique RET/PTC3**

RET/PTC3 prédomine dans les CPT de forme solide, avec des métastases ganglionnaires, sans métastases à distance et les cancers à «tall cells» assez évolutifs. <sup>[54, 59]</sup>

## **B. Les mutations ponctuelles activatrices de l'oncogène RAS: H-RAS, N-RAS ou K-RAS**

RAS (Rat Sarcoma) est une GTPase. Les mutations ponctuelles activatrices de RAS (10%) affectent, le plus souvent, les codons 12, 13 et 61 des 3 gènes RAS. Les mutations du codon 61 des gènes H-RAS (Harvey Sarcoma Virus) et N-RAS (Neuroblastoma Human Cells) sont les plus fréquentes dans les CPT. Ces mutations bloquent l'activité GTPase de la protéine RAS-GTP la rendant constitutivement active. Les mutations RAS sont plus fréquentes parmi les CPT de variante vésiculaire. <sup>[60]</sup>

## **C. Les mutations activatrices de l'oncogène B-RAF**

La mutation de l'oncogène B-RAF pour Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma représente 40 à 50%, est plus fréquemment identifiée au sein de CPT de forme classique (60% en moyenne) ou à cellules hautes (77%) et moins fréquemment au sein des CPT de forme vésiculaire (12%).

B-RAF est une sérine thréonine kinase qui est activé par RAS, est responsable de l'activation de la protéine kinase MEK (Kinase, Mitogène Activated Protein). La mutation identifiée de façon quasi exclusive résulte de la substitution d'une valine par une glutamine au niveau du résidu 600 (mutation BRAFV600E) rendant la kinase constitutivement active. <sup>[62]</sup>

#### D. Les réarrangements chromosomiques impliquant le gène NTRK1

Aussi appelés réarrangement TRK (<2-5%) sont plus rares. Le proto-oncogène TRK est situé sur le chromosome 1(1q21), il code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase dont le ligand est le NGF (Nerve Growth Factor) [63]. Ces réarrangements sont rencontrés dans environ 10 % des tumeurs papillaires. Ils impliquent également une brisure double brin. Ils résultent d'une fusion du domaine de la tyrosine kinase situé en 1q22, avec la séquence 5' terminale du gène TFG (Transforming Growth Factor) sur le chromosome 3 [54]. De nouvelles anomalies moléculaires somatiques ont été identifiées au sein de CPT radio induits : des réarrangements entre le gène ETV6 (E- twenty six Transcription Factor Variant 6) et le gène NTRK3 (Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor type 3) d'une part et entre le gène AGK pour Acyl-Glycerol Kinase et B-RAF d'autre part, conduisant à une activation incontrôlée de la voie MAPK. Les réarrangements NTRK3-ETV6 étaient identifiés au sein de CPT de variante vésiculaire. [64]

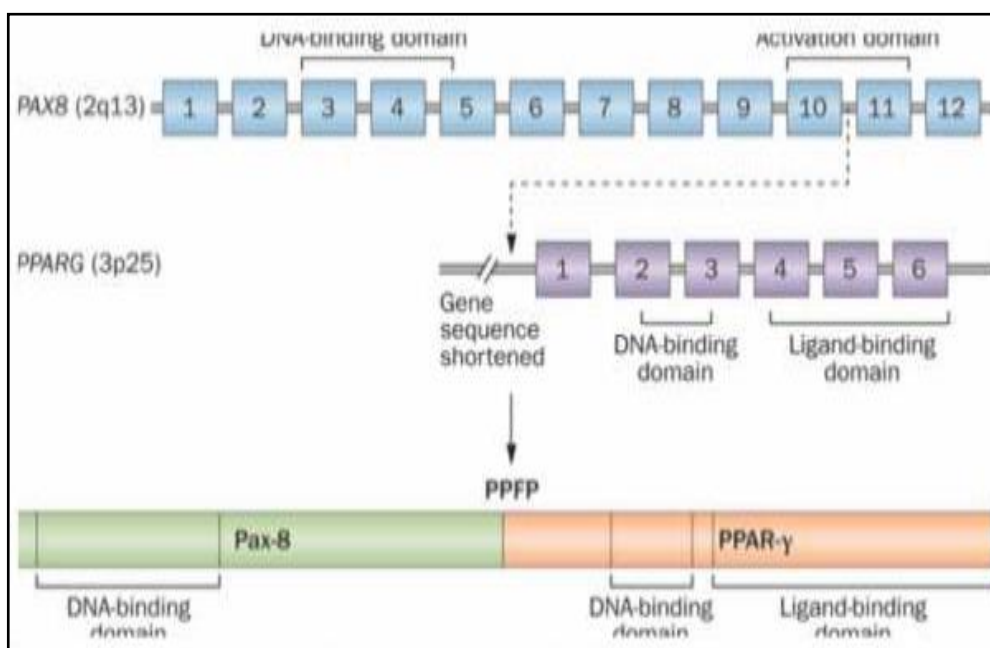
Une mutation activatrice du récepteur de la TSH classiquement identifiée au sein des adénomes toxiques de la thyroïde, a été récemment mise en évidence dans des CPT de variante vésiculaire, dont un était survenu chez un patient exposé dans l'enfance à l'irradiation de l'accident de Tchernobyl. [65]

Enfin, des réarrangements de l'ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) ont été décrits dans des CPT [66], des réarrangements de EML4-ALK survenus chez des patients ayant survécu aux bombes atomiques, essentiellement dans les CPT de forme trabéculaire/solide. [67] Ces réarrangements ALK sont identifiés de façon mutuellement exclusive avec les autres anomalies moléculaires de la voie MAPK, ce qui laisse penser qu'ils sont directement responsables de l'apparition de tumeur. [68]

##### 5.1.2. Génétique du cancer vésiculaire

Les gènes PAX8 et PPAR $\gamma$  codent tous les deux pour des facteurs de transcriptions qui jouent un rôle important dans la régulation de l'expression de plusieurs gènes spécifiques de la thyroïde [63]. Le réarrangement de PAX8/PPAR $\gamma$  résulte d'une translocation t (2 ; 3) (q13 ; p25), a été caractérisé dans les cancers folliculaires [69]. Ce réarrangement entraînent la fusion entre le gène PAX8 (2 q 13) et le gène du récepteur PPAR $\gamma$  (3 p 25), qui conduit à une forte expression de la protéine PPAR $\gamma$  [54], ce qui augmenterait la croissance cellulaire et diminuerait l'apoptose. La translocation PAX8/PPAR $\gamma$  est présente dans environ 30 - 40%

des cas. Ce type de réarrangement n'est pas plus spécifique du carcinome vésiculaire puisque retrouvé dans les adénomes et quelques carcinomes papillaires de forme vésiculaire. <sup>[58]</sup> (voir figure 14)



**Figure (14) :** Le réarrangement *PAX 8-PPAR $\gamma$*  impliquant le carcinome folliculaire <sup>[58]</sup>

## 5.2. Génétique du cancer anaplasique et peu- différenciés

Pour les cancers anaplasique sont les plus agressifs, en raison de leur caractère indifférencié, lié également à la survenue d'évènements secondaires, avec en particulier des mutations du gène suppresseur de tumeur *TP53* (Tumor Protein P53) ou du gène *CTNGB1* (Catenin [cadherin-Associated Protein] Beta 1) codant pour la bêta-caténine. Il est parfois mis en évidence la présence d'un contingent associé de carcinome papillaire, en faveur d'un phénomène de progression tumorale. <sup>[58]</sup>

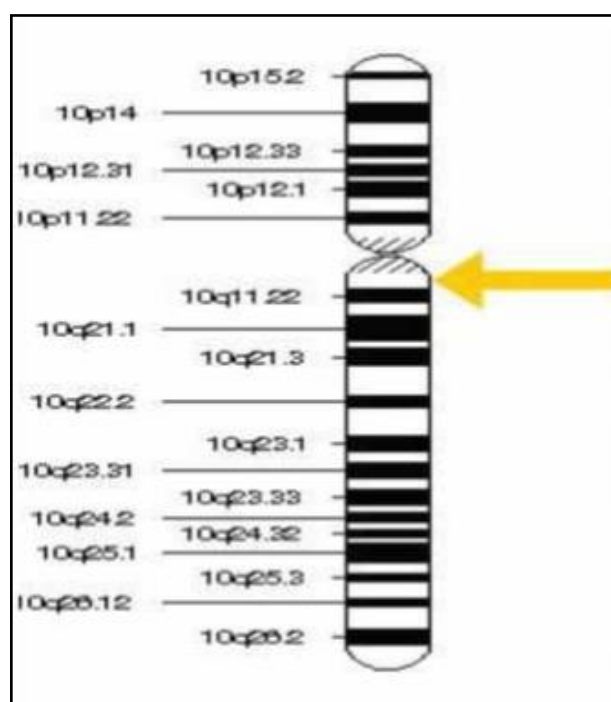
Pour les cancers peu différenciés, les mutations de *RAS* sont plus fréquentes que celles de *BRAF*. L'acquisition d'évènements secondaires semble expliquer cette augmentation de la différenciation. Les anomalies de la voie des *PI3K* (Phospho Inositide 3 Kinase) sont fréquemment retrouvées dans ce type de tumeurs, avec des mutations ou des pertes d'expression d'acteurs tels que la *PIK3CA* (Phosphoinositide-3- Kinase-Catalytique-Alpha), *PTEN* (Phosphatase and tensin homologue), *AKT1* (Serine -threonine Kinase 1) et *AKT2* (Serine -threonine Kinase 2) <sup>[58]</sup>. Les aberrations du gène *TP53* sont observées dans 20 à 30

% des cas de cancers peu différenciés, ce qui suggère la possibilité d'une transformation vers une forme anaplasique. <sup>[54]</sup>

### 5.3. Génétique et cancer médullaire

#### -Les mutations de RET et les carcinomes médullaires de la thyroïde

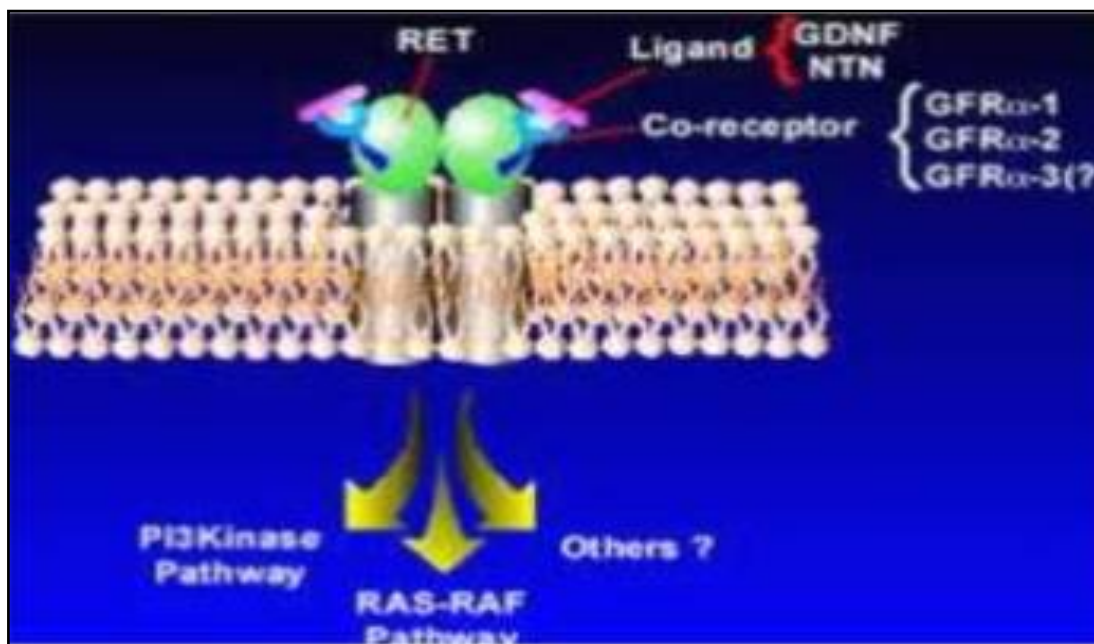
Le gène *RET* de 60 kilo-bases répartie en 21 exons, situé sur la région péri-centromérique du chromosome 10 (10q11.2) code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase <sup>[70, 71]</sup> constituée de plusieurs domaines fonctionnel dont un domaine extracytoplasmique de liaison au ligand CD (Cadhérin-like domaine), un domaine extracytoplasmique juxta-membranaire «Cys» très riche en Cystéine, un domaine transmembranaire et deux domaines tyrosine kinase (*TK1*) et *TK2* intra-cytoplasmique <sup>[72, 73]</sup>, il est muté dans 98% des NEM II A, 99% NEM IIB et 95% dans CMT familiaux. <sup>[73, 74]</sup> (voir figure 15)



**Figure (15) :** Locus du gène *RET* sur le chromosome 10 (10q11.2) <sup>[73]</sup>

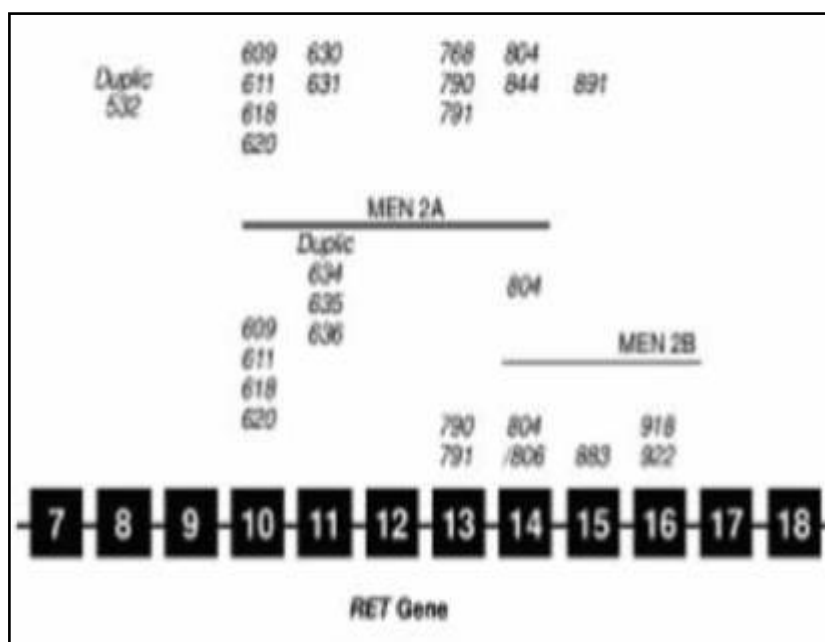
L'activation de *RET* est médiée par sa liaison dans le domaine extra-membranaire avec le corécepteur (*GDNFR $\alpha$* ) lui-même activé par le ligand *GDNF* (Glial-Derived-Nerve Growth Factor), le complexe *RET-GDNFR $\alpha$ -GDNF* entraîne la dimérisation et l'activation du domaine tyrosine kinase et des voies de transduction de signal en aval. <sup>[73]</sup> (voir figure 16)





**Figure (16) :** Activation des récepteurs tyrosine kinase de *RET* <sup>[73]</sup>

L'oncogène *RET* est exprimé uniquement dans la cellule para-folliculaire au niveau thyroïdien <sup>[58]</sup>. Le diagnostic de formes familiales ou sporadiques des CMT passe par une détection des mutations germinales de *RET* effectuées sur un prélèvement sanguin (l'ADN lymphocytaire) <sup>[75]</sup>, le plus souvent par séquençage direct des produits de PCR, sur 7 des 21 exons du protooncogène *RET* connus pour être le siège de mutations : exons 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16. <sup>[73]</sup> (voir figure 17)



**Figure (17) :** Mutation (non exhaustive) du proto-oncogène *RET* décrite dans les 3 formes des NEM2 <sup>[66]</sup>



*Partie II :*  
*Méthodologie*



*Chapitre I*

## Objectif

Notre étude a été rétrospective descriptive sur une période de 5ans, qui a consisté en l'analyse des cas de cancers de la thyroïde. Elle a été réalisée sur 50 dossiers de patients atteints du cancer de la thyroïde.

Ces données ont été obtenues au niveau du service d'anatomie et de cytologie pathologiques EPH Ernesto Che Guevara de Mostaganem avec Dr.Benchaib et le Chef de service du laboratoire d'anapath et dans la deuxième région EHU USTO d'Oran, sous la direction du Docteur Guedouar Yousef .

L'étude a porté sur tous les patients présentant un cancer de la thyroïde dans deux régions de l'ouest algérien (Oran et Mostaganem).

## I- Matériels

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

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

## **II- Méthode**

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé les techniques histologiques suivantes :

### **1. Identification des prélèvements**

Tout prélèvement doit être correctement identifié :

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

### **2. Réception et enregistrement des prélèvements**

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

### **3. Conservation des échantillons**

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

### **4. Fixation des prélèvements**

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

### **5. Technique et prélèvements**

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

L'examen anatomopathologique des pièces opératoires se déroulait en 2 temps:

-Le prélèvement et la fixation.

### 5.1. La macroscopie

L'analyse microscopique est un examen à l'œil nu, soigneux, des altérations tissulaires. Le bilan macroscopique déterminait le nombre, le siège et l'aspect des lésions observées, et permettait aussi la réalisation des prélèvements nécessaires à l'examen microscopique.

Cette étape est fondamentale dans l'analyse histologique puisque la lecture et l'interprétation microscopique des préparations en dépendent. Elle permet souvent d'orienter dès lors le diagnostic et la qualité de la réalisation de cette étape permet le bon déroulement de la suite de l'analyse.

La dissection (découpe) consiste à faire un échantillonnage des lésions de telle sorte que les coupes finales observées au microscope soient représentatives des lésions.

La technique de macroscopie doit assurer la conservation des règles de qualité de fixation de traçabilité et la qualité de réalisation des échantillons.(voir figure 18)



**Figure (18) :**La face avant d'une thyroïdectomie totale mesurant 12\*5\*3 Cm (CHU Oran.2020).

## 5.2. Technique histologique et l'étude microscopique

Qui se déroulait en plusieurs étapes :

### ➤ Instruments

La macroscopie et la dissection doivent être réalisées sur une table qui permet d'aspirer les vapeurs de formol.

Les manipulations s'effectuent toujours avec des gants. On utilise: une pince, une paire de ciseaux, un bistouri (ou scalpel), un couteau (muni d'une lame de dissection jetable) pour la découpe des grosses pièces.

Toutes les pièces doivent être conservées dans le fixateur pour conservation morphologique des structures tissulaires et cellulaires. Le fixateur utilisé était le formol à 10%.

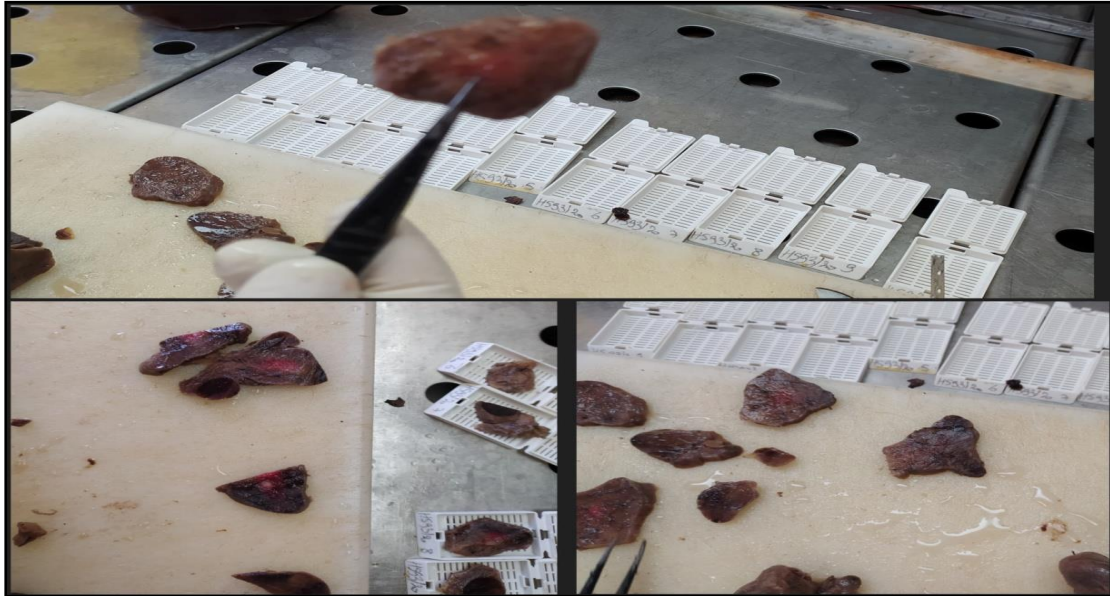
Les échantillons sont placés dans des cassettes perforées en plastique (polymère d'acétate) afin de faciliter la circulation des liquides et assurer un drainage correct au cours des étapes d'imprégnation.(voir figure 19)



**Figure (19)** : La face arrière d'une thyroïdectomie totale.

➤ **Coupage**

La dissection se fait sur une planche en polystyrène. On prend la glande thyroïdienne et on coupe la pièce tumorale et les autres pièces de la glande. (Voir figure 20)



**Figure (20) :** Des coupes d'une thyroïdectomie (CHU oran.2020)

➤ **Codages des échantillons**

Il faut identifier précisément chaque prélèvement et chaque cassette avec le numéro d'échantillon pour éviter la confusion avec autres cassettes.

➤ **Déshydrations (15 heures)**

Se faisait par un passage de chaque prélèvement dans une série de solvants organiques (alcool, xylène) qui déshydrataient et dissolvaient les graisses figurées intra tissulaires.

On utilise l'appareil de circulation pour déshydrater l'échantillon pour le rendre solide. Cet appareil contient des blocs de 12 produits : 1 formol, 2 phénols, 4 alcool, 1 acétone, 3 toluène et 1 paraffine. (voir figure 21)





Figure (21) : Automate de déshydratation (CHU.2020).

➤ **Paraffinage ou l'inclusion en paraffine**

Le bloc de paraffine permettait de rigidifier le prélèvement en orientant le fragment dans le sens de la coupe. (Voir figure 22 -23)



Figure (22) : Le produit de paraffine.



**Figure (23) :** L'appareil d'inclusion.

➤ **Réfrigération**

Toutes les cassettes sont mises dans le réfrigérateur pendant 1 h ou jusqu'à ce que la paraffine devienne solide ou le temps de découpage.

➤ **La coupe au microtome :**

La microtomie a pour but d'obtenir des rubans de qualité très fins de 3 à 4 $\mu$  du prélèvement (formation des coupes). (Voir figure 24)



**Figure(24) :** la coupe au microtome manuel.

Ensuite cette coupe est déposée et étalée sur une lame en verre.

On met les fine coupes sur les lames puis on ajoute des gouttes d'albumine sur la surface des lames par seringue pour bien fixer l'échantillon et enfin les incuber sur la plaque chauffante. (Voir figure 25)



**Figure(25) :** Incubation des lames pour quelques secondes.

➤ **Déparaffinage :** pour éliminer les déchets de la paraffine.

On met toutes les lames dans un liquide appelée (Toluène) pour débarrasser notre échantillon de la paraffine et pour avoir une bonne coloration à l'étape suivante ; cette opération est appelée déparaffinage et elle est répétées jusqu'à ce que l'échantillon soit exempt de paraffine.

➤ **La coloration hématoxyline éosine (HE)**

Permet de colorer spécifiquement les différentes structures tissulaires et cellulaires. La coloration usuelle la plus utilisée est la coloration bi chromique hématoxyline(HE) (qui met en évidence les noyaux en bleu ou en mauve) et l'éosine (qui met en évidence le cytoplasme en rouge ou en rose). Les coupes sont ensuite protégées par une lamelle de verre. Les lames ont été enfin examinées au microscope à faible au fort grossissement.

Les colorants utilisés sont :

- ❖ 2 bains de xylène ou toluène.
- ❖ 2 bains d'alcool : 70° et 90°.
- ❖ 1 bain d'hématoxyline : qui met en évidence les noyaux en bleu.
- ❖ 1 bain de carbonate de lithium.
- ❖ 1 bain d'alcool.
- ❖ 1 bain d'éosine : qui met en évidence le cytoplasme en rouge.
- ❖ 3 bains d'acétone.

➤ **Montage**

Montage entre lame et lamelle c'est-à-dire on fixe une lamelle sur la coupe a fin de protéger de la dégradation chimique des colorants utilisé.

➤ **Vérification des lames**

Vérifier chaque lame avec son bloc d'origine et sa fiche avant d'être transmise au pathologiste pour l'observation microscopique.

➤ **Observation optique**

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

Les lames ont été enfin examinées au microscope à faible puis au fort grossissement.



*Chapitre II*

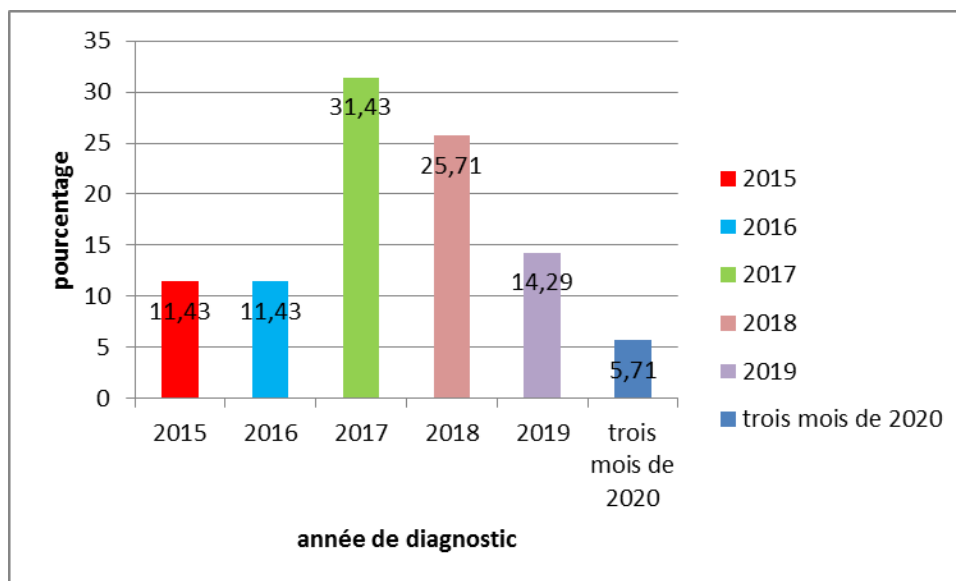
## Résultats

- Durant notre étude nous avons colligé 35 cas de cancers de la thyroïde. Evalué entre 2015 et 2020.
- Notre travail a pour but de recenser les cancers thyroïdiens dans les deux régions de l'Ouest Algérien (Oran et Mostaganem).

### 1-Données épidémiologiques

#### 1-1-Répartition selon le nombre des cas et l'année de diagnostic

- ❖ Les résultats obtenus montrent que le nombre de cas de cancer de la thyroïde est élevé
- ❖ En 2017, nous avons comptées 11 cas ce qui correspond à 31.43% de la population étudiée. (voir figure 26)

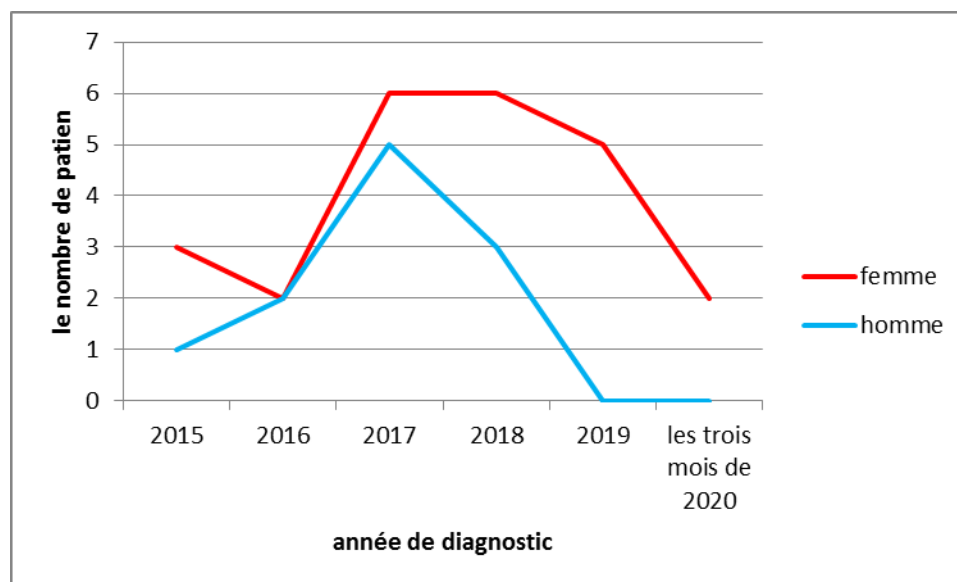


**Figure (26) :** Nombre des patients selon les années du diagnostic.

Durant les 5 années, nous avons constaté un pic de 11 cas en 2017, et d'après le graphique dans la figure (26) le nombre de cas de cancer de la thyroïde est élevé en 2017.

## 1-2- Répartition des patients selon le sexe

- ❖ Nos résultats concernant la répartition des cas ayant une pathologie thyroïdienne (n=35 patients) selon le sexe sont représentés dans la figure. (voir figure 27)



**Figure (27) :** Répartition des patients selon le sexe.

D'après la figure 27, nous remarquons que la fréquence des cancers de la thyroïde chez les femmes est plus grande que chez les hommes. En 2017, la prédominance féminine est supérieure de 1,2 ; mais la prédominance la plus forte est observée en 2018 (égale 2), cette prédominance des carcinomes thyroïdiens chez les patientes de sexe féminin est confirmée dans la plupart des études.

- ❖ La représentation graphique indique que sur les 35 patients inclus dans notre étude, 24 sont des femmes et 11 sont des hommes.
- ❖ Nous avons noté une nette prédominance du sexe féminin (68,57%), avec un sexe masculin (31,43%). Ainsi, il en découle de ce résultat que le sexe féminin est un facteur de risque pour la pathologie thyroïdienne.

En fonction du sexe pour les cinq ans d'étude montre que le sexe féminin est largement incriminé comparativement au sexe masculin.

Dans l'étude faite au CHU de Tlemcen (Algérie), **bouklikha et djamel (2014)** enregistrent 88% de cas de cancer chez les femmes contre 12% chez les hommes.

Notre analyse du cancer thyroïdien selon le sexe montre une quasi-prédominance féminine 68,57% versus 31,43% chez les hommes.

Nos résultat est inférieur avec les travaux de la littérature qui retrouvent une très forte proportion féminine. et malgré que ces proportions sont variables mais les femmes sont les plus touché par ce cancer.

Parmi les causes qui rendent les femmes plus touchées que les hommes est le changement hormonal que la femme subit le long de sa vie notamment pour le cycle de reproduction (puberté, grossesse et ménopause) et l'influence de ces hormones sur les organes cible.

Ces hormones comme : l'ostéogène ont une corrélation avec la glande thyroïde.

Une étude expérimentale récente a démontré que l'œstrogène contribue à la croissance et la prolifération de cancer de la thyroïde (**Boublat et Mehani, 2016**). Notre étude comme celles présentent dans la littérature ne sont pas encore déterminantes sur ces points.

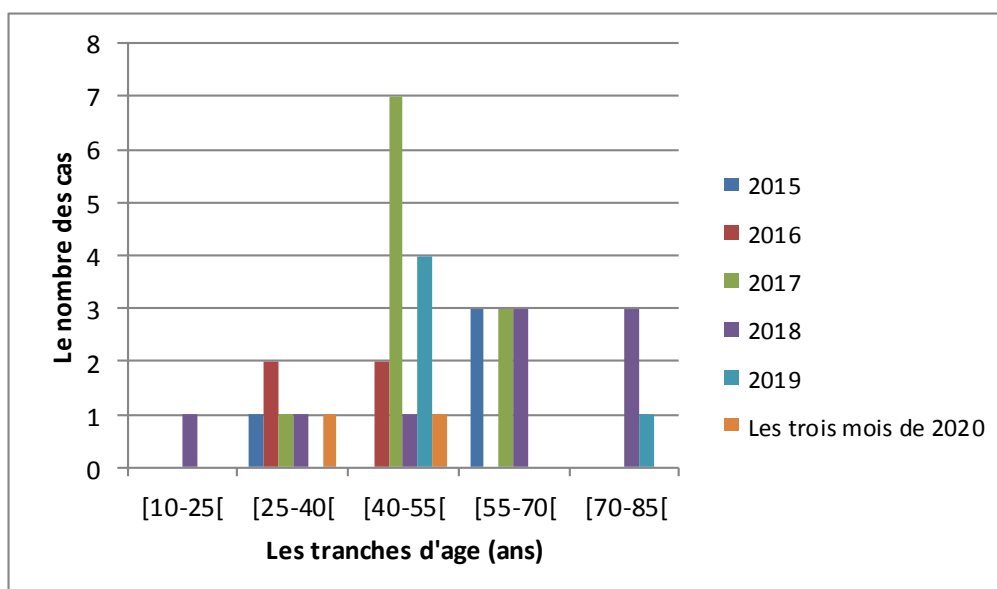
### 1-3-Répartition des patients selon l'âge

L'âge est mentionné sur les dossiers des malades. Lorsque cette information n'est pas indiquée, l'âge au moment de diagnostic à été calculé en années révolues par différence entre la date du diagnostic et la date de naissance.

Les patients sont classés en tranches d'âge de 10 ans à plus de 80 ans. Les cas sont repartis on 05 tranches. En ce qui concerne la répartition des patients selon les tranches d'âge, la figure (28) montre que le cancer de la thyroïde peut survenir à tout âge de 15ans à 85ans.

La tranche d'âge la plus touchée est celle de 40-55 ans pour l'année 2017. (Voir figure 28)





**Figure (28) :** Représentation graphique de la répartition des patients selon les tranches d'âge.

Les résultats obtenus dans cette étude ont démontré les points suivants :

- ❖ se situait entre 40 et 55 ans.

D'après la (figure 28) on peut conclure que le risque d'atteinte de cancer de la thyroïde augmente avec l'âge surtout pour les personnes de plus de quarante ans.

- ❖ La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 52 ans dans notre étude, pour les deux sexes, avec un pic situé entre 40-55 ans qui présente la tranche d'âge la plus touchée. Notre résultat est étroitement corrélé avec ceux obtenus dans d'autres travaux.
- ❖ Toutes les tranches d'âges ont été touchées par le cancer de la thyroïde, nous avons aussi une augmentation de la fréquence avec l'âge. Nos résultats concorde avec ceux de la littérature de les travaux.

On remarque que l'âge est un facteur déterminant dans le cancer de la thyroïde, l'incidence est maximale entre 40 et 55 ans. L'âge moyen été de 52 ans, avec des limites d'âge allant de 17 à 80 ans. Ce résultat est semblable à celui de résultat de obtenus dans d'autres travaux qui a trouvé un âge moyen de 40 à 60 ans.

Ce résultat est similaire à celui de **(Djamel et bouklikha)** au C.H.U. de Tlemcen **(2009- 2013)** enregistrent le taux le plus élevé dans l'intervalle de 30 à 60 ans avec un pic entre 41- 50 ans (47 cas). <sup>[76]</sup>

De plus l'étude de **(Boubelat en 2016)** à Constantine montre que la moyenne d'âge est 41 ans et le tranche d'âge la plus touché est celle de 31 -40 ans pour l'année 2014 et celle de 41 ans à 50 ans pour l'année 2015. <sup>[77]</sup>

La comparaison de nos résultats et des statistiques actuelles est proche des résultats des années précédentes avec un intervalle d'âge 40 - 55 ans ce qui concorde avec la majorité des études de la littérature. et avec un moyenne d'âge de 52 ans bien qu'il soit un peu élevé par rapport aux taux précédents mais il reste presque similaire et dans le même tranche d'âge et cette différence due à nombre des malades, car nous n'avons trouvé que 35 cas.

#### **1-4-Répartition des patients selon le type histologique**

Le type histologique est déterminé en fonction des renseignements contenu dans le dossier médical et le rapport anatomopathologique du chaque patient.

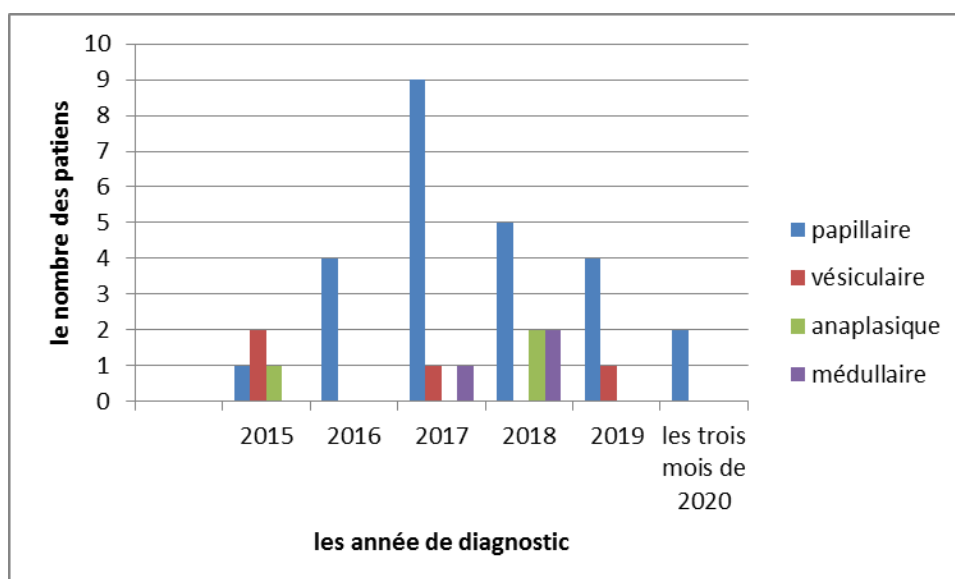
L'étude histologique montre quatre types de carcinome :

- Cancer papillaire avec : 71,42%
- Cancer vésiculaire avec : 11,43%
- Cancer anaplasique avec : 8,57%
- Cancer médullaire avec : 8,57%

Pour les cinq années, La répartition du cancer de la thyroïde selon le type histologique est dominée par les cancers thyroïdiens différenciés (carcinomes papillaires 71,42% et carcinomes vésiculaire 11,43% par rapport aux autres carcinomes (carcinomes anaplasique représentent 8,57% et carcinomes médullaires 8,57% qui est plus rare d'après la figure (29).

Donc le cancer papillaire est le cancer le type histologique plus fréquent avec une moyenne de 71,42%.

Du point de vue histologique les carcinomes folliculaires (papillaire et vésiculaire) ont été les plus fréquents avec 85.68%, ce qui laisse supposer un rôle majeur de la carence en iode dans la survenue de ces cancers.(voir figure 29)



**Figure (29) :** Représentation graphique de la répartition des patients selon le type histologique.

Nous avons trouvé 71.42% de cancer papillaire. Ce résultat est proche de celui de **(boumansour, et al, 2014)** <sup>[78]</sup> qui a trouvé 62,5%. Ce chiffre est inférieur à celui l'étude de **(Boublat et Mehani., 2016)** à Constantine qui a trouvé 88% de cancer papillaire. Et 11% de carcinome vésiculaire qui est le même pourcentage que nous avons obtenu durant notre étude avec 11,43%. <sup>[77]</sup>

Les carcinomes anaplasique et médullaire ont été rares ne représentant que 8,58% des cancers de la thyroïde.

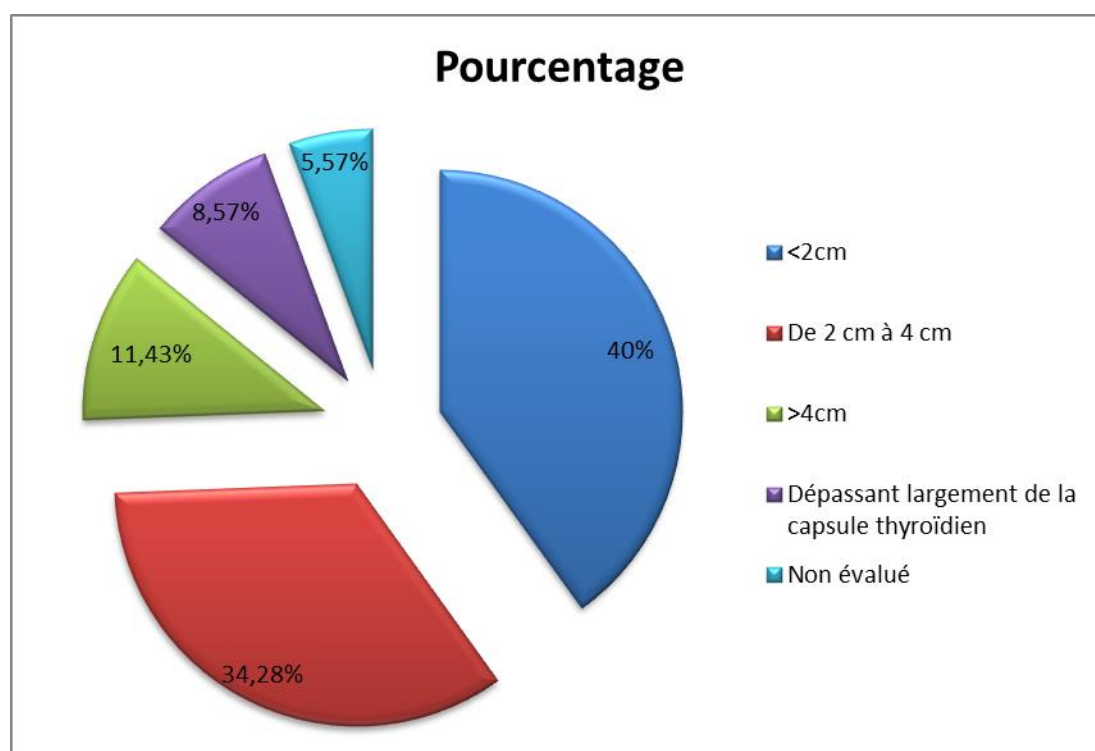
Nos résultats est concordent avec la majorité des travaux de la littérature ou la prédominance du cancer papillaire est nettement observé.

Les données rapportées peuvent ne pas refléter la situation dans la population générale de l'Ouest Algérien. En effet l'effectif réel des cancers de la thyroïde durant la période d'étude pourrait être sous-estimé. Ceci s'explique par le fait que les patients n'ont pas toujours accès aux structures adéquates de diagnostic où ont recours aux traitements traditionnels. Certains types de cancers sont de diagnostic très difficile notamment les micros carcinomes thyroïdiens.

### 1-5-Répartition selon la taille de la tumeur (paramètre T de classification TNM)

Au terme de ce bilan, nos malades ont été classés selon la classification TNM (tumornode-metastasis) de « l'Union internationale contre le cancer » (UICC) en 2009 .on trouve que la tumeur a des différentes tailles et sa on le déchiffre par le degré d'extension tumoral (T).

Les résultats sont présentés dans la figure (30).



**Figure (30) :** Représentation graphique de la répartition des cas selon le paramètre T.

Dans un travail de **Boublat T I et MehaniK** en **2016** au niveau de l'établissement hospitalier et universitaire d'Oran, 46% des patients présentent une tumeur classée en PT1 NX MX. [77]

Selon la classification anatomo-pathologique des tumeurs TNM, 40% des patients présentent une tumeur classée en PT1. Ce stade représente la plus forte proportion de tumeur connu moins de 2 cm, qui ne dépasse pas la capsule thyroïdienne, il s'agit d'un micro-carcinome. Et 34.28% des patients présentent ne tumeur de 2 cm à 4 cm classé en PT2.

Parmi les cas complexes, 11.43 des patients présentent une tumeur classée en PT3 qui sont les tumeurs de plus de 4 cm avec présence d'une adénopathie métastatique ganglionnaire régionale et le stade PT4a, la tumeur est de plus de 4 cm de diamètre, qui dépasse largement de la capsule thyroïdienne mais ce stade est rare (03 cas pour les situations). figure (30).

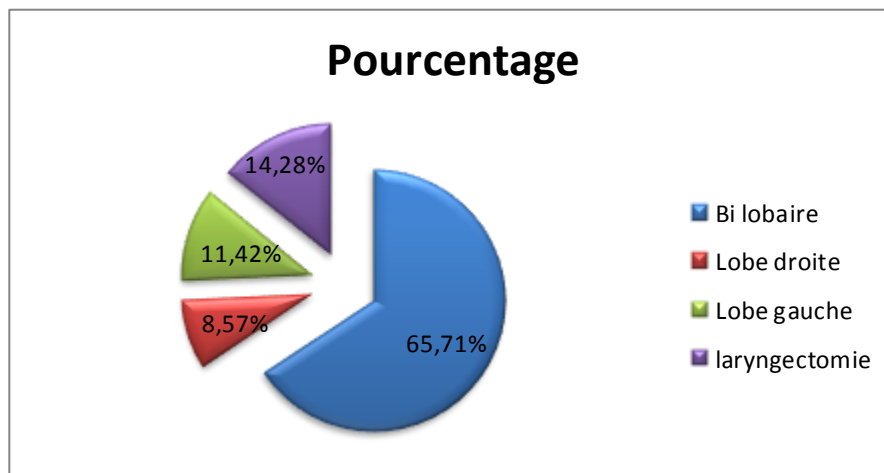
Et on a aussi des tumeurs qui ne sont pas évaluées cela représente un nombre de 2 patients (5.71%).

Notre résultat est similaire au résultat obtenu par (BOUBLAT I et MEHANI K , 2016).

### 1-6-Répartition selon le siège de la tumeur

Le siège de la tumeur thyroïdienne est un élément capital pour la technique chirurgicale et peut s'observer selon diverses localisations : lobe gauche, lobe droit, bi lobaire, laryngectomie.

Nous avons trouvé une majorité des tumeurs bi lobaires avec 65.71%. (Voir figure 31)



**Figure (31) :** Représentation graphique de la répartition des patients selon le siège de la tumeur.

Dans notre série, aucune localisation précise n'a été majoritaire, les tumeurs bi lobaires étant les plus fréquentes avec 65,71%. Ce résultat est différent de celui de (Benouis A ,2018) qui a trouvé une majorité de tumeurs bi lobaires avec 20.83%. Ceci s'expliquerait par la taille de notre échantillon. Notre résultat est supérieure au résultat obtenu par ( BENOUIS A Ep. MERAD, Oran . 2018).<sup>[79]</sup>

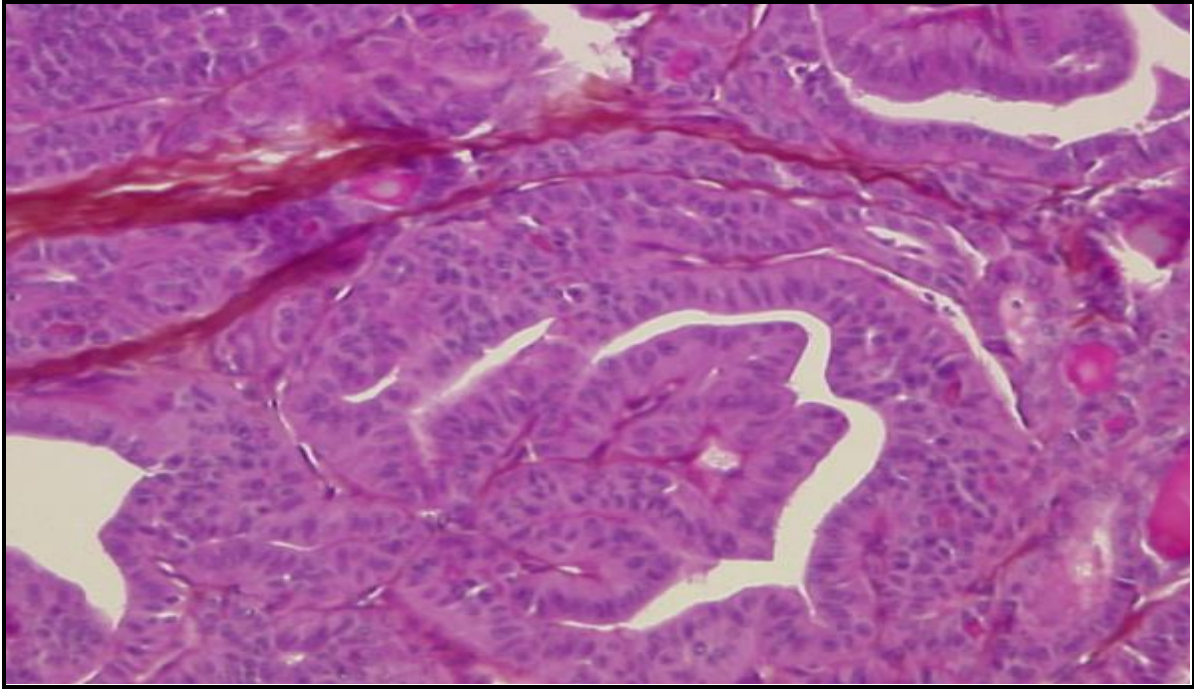
## 2-Rapports d'anatomie pathologique

Nos statistiques montrent que le nombre de cancer papillaire est élevé dans le cas ou nous avons choisis de présenter 2 rapports médicaux de différent type de cancer thyroïdien :

D'après les résultats macroscopique et microscopique de cette étude, nous soumettrons deux types de rapports : le premier pour cancer papillaire et le deuxième pour cancer vésiculaire.

### 2-1-Le cancer papillaire

- **Patiente** : âgée de 35ans atteint d'un cancer papillaire.
- **Macroscopie**
  - Pièce thyroïdectomie totale mesurant 09/03/01 cm.
  - Les deux lobes montrent un aspect charnu.
  - L'isthme aspect bigarré.
- **Microscopie**
  - L'examen de cette pièce opératoire montre au niveau de l'isthme la présence d'un prolifération tumorale d'architecture papillaire faite d'axes conjonctivo-vasculaires revêtus par épithélium atypique. (voir figure 32)



**Figure(32)** : aspect histologique d'un carcinome papillaire <sup>[80]</sup>

➤ **Conclusion**

- Type : il s'agit d'un cancer papillaire.
- Classification pTNM : PT 1a NxMx.

**2-2-Cancer vésiculaire**

➤ **Patiente:** âgée de 65 ans atteint d'un cancer vésiculaire.

➤ **Macroscopie**

- Thyroïde de 8 cm/6 cm/3 cm, de consistance ferme aspect charnu à la coupe de coloration beige grisâtre.

➤ **Microscopie**

- L'examen histologique des prélèvements effectués montre un parenchyme thyroïdien siège d'une prolifération néoplasique d'architecture tantôt micro vésiculaire tantôt trabéculaire ou les cellules sont cubiques avec un cytoplasme modérément abondant éosinophile .
- Le noyau est légèrement augmenté de taille rond, régulier avec une chromatine sombre.

➤ **Conclusion**

- Type : cancer vésiculaire maligne de la thyroïde.





*Conclusion*

## **Conclusion :**

Le cancer de la thyroïde peut apparaître spontanément, mais pourrait être la conséquence d'une carence en iode des facteurs hormonaux et des nombreux polluants présents dans notre l'environnement, et très rarement dus à une prédisposition génétique.

Les deux grands facteurs de risque des cancers de la thyroïde sont le sexe et l'âge. En effet, la grande majorité des patients atteints d'une pathologie de la thyroïde sont des femmes, de plus la maladie plus fréquente chez les sujets âgés et l'âge moyen de survenue de ce cancer est observé dans la tranche d'âge 40-55 ans, mais il peut survenir à tout âge, même s'il est rare chez les enfants.

L'objectif principal de cette mémoire est de déterminer le profil d cancer thyroïdien dans les deux wilayas de la région Ouest Algérien. En effet, ce travail est consacré a évaluer d'ne part l'étude épidémiologique d cancer thyroïdien et d'autre part l'étude histopathologie de ce cancer.

Au final, les renseignements cliniques n'ont été retrouvés dans les dossiers que pour 35 malades seulement et en absence de données nationales épidémiologiques, les résultats que nous avons obtenus sont intéressants dans la mesure où, ils pourront constituer un point de départ pour mener une enquête approfondie auprès d'une population atteinte de cancers thyroïdiens.

Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par la littérature et montrent que les cancers thyroïdiens sont en progression dans l'Ouest Algérien.

Nous avons fait le choix de cette étude, car les cancers thyroïdiens sont en nette augmentation ces dernières années. Cette étude n'est, néanmoins qu'un prélude à fin de répondre à toutes les interrogations concernant l'incidence des cancers thyroïdiens en Ouest Algérien.

En conclusion, le cancer de la thyroïde représente un problème de santé publique qui fait appel à des compétences multiples (biologistes, endocrinologues, radiologues, chirurgiens et anatomopathologistes) pour une meilleure prise en charge thérapeutique des patients. D'ici il nous est apparu nécessaire de formuler quelques recommandations :

- Adopter une alimentation équilibrée en apports iodés (
- sels).
- Faire des programmes de sensibilisation sont nécessaire afin d'aider les personnes vivant dans les zones endémiques comme l'Ouest Algérien (Les régions de Mostaganem et Oran).
- Elaborer une stratégie nationale de lutte contre le cancer de la thyroïde, en particulier dans la politique de santé publique.
- Les femmes enceintes devraient faire tous les tests pour les hormones thyroïdiennes, en particulier dans les premiers mois de la grossesse.

## Résumé :

Les cancers thyroïdiens sont rares et représentent 1 % des tumeurs malignes. Les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes (sex-ratio 3/1). Le cancer thyroïdien peut survenir à tout âge bien qu'il soit fréquent après 30 ans et significativement plus agressif chez les sujets âgés.

L'objectif de notre travail est d'étudier les différents types histologiques des cancers thyroïdiens dans l'Ouest Algérien, leurs fréquences et leurs caractéristiques cliniques.

L'étude rétrospective est basée sur l'analyse des comptes-rendus anatomopathologiques au niveau de laboratoire d'anatomie d'EPH Ernesto Chigivara du Mostaganem et au niveau de l'EHU d'Oran, sur une période de 5 ans (1 janvier 2015 au 31 mars 2020).

Parmi les cancers endocriniens, le cancer de la thyroïde est le plus fréquent, le plus souvent représenté par le cancer papillaire car la plupart des patients sont atteints par ce type de cancer, suivit par le cancer vésiculaire, les deux sont des cancers de la cellule souche folliculaire et les cancers de la thyroïde les plus rares sont le cancer médullaire et le cancer indifférencié ou anaplasique.

L'étude rétrospective a été réalisée sur 35 cas représentés par le cancer papillaire 71,42% et le cancer vésiculaire 11,43%, la tranche d'âge la plus touchée par cette maladie est celle de 45-55 ans, les femmes sont les plus atteintes que les hommes, la taille tumorale pT1 est la plus fréquente avec 40% des patients, ce stade connu par la tumeur de moins de 2 cm et la majorité des tumeurs sont bilobaires.

Les mots clés : cancer endocriniens, cancer de la thyroïde, papillaire.

## **Abstract:**

Thyroid cancers are rare and account for 1% of malignancies. Women are more frequently affected than men (sex ratio 3/1). Thyroid cancer can occur at any age, although it is common after the age of 30 and significantly more aggressive in the elderly.

The objective of our work is to study the different histological types of thyroid cancers in Western Algeria, their frequencies and clinical features.

The retrospective study is based on the analysis of the anatomopathological reports at the level of EPH Ernesto Che guivara anatomy laboratory of Mostaganem and at the level of CHU d'Usto d'Oran, over a period of 5 years (January 1, 2015 to March 31, 2020).

Among endocrine cancers, thyroid cancer is the most common, most often represented by papillary cancer as most patients are affected by this type of cancer, followed by vesicular cancer, both are follicular stem cell cancers and the rarest thyroid cancers are medullary cancer and undifferentiated or anaplastic cancer.

The retrospective study was performed on 35 cases represented by papillary cancer 71.42% and vesicular cancer 11.43%, the age group most affected by this disease is 45-55 years, women are more affected than men, the tumor size pT1 is the most common with 40% of patients, this stage known by the tumor of minus 02 cm and the majority of tumors are bilobular.

## ملخص:

سرطانات الغدة الدرقية نادرة وتمثل 1% من الأورام الخبيثة. تتأثر النساء أكثر من الرجال (نسبة الجنس 1/3). يمكن أن يحدث سرطان الغدة الدرقية في أي عمر ، فبالرغم من أنه شائع بعد سن 30 عامًا فإن كبار السن هم الأكثر عرضة له بشكل ملحوظ .

الهدف من مذكرتنا هو دراسة الأنواع النسيجية المختلفة لسرطان الغدة الدرقية في غرب الجزائر، وتواترها وخصائصها المرضية.

تستند الدراسة بأثر رجعي إلى تحليل التقارير التشريحية المرضية على مستوى مختبر التشريح لمستشفى شيفيفارا بولاية مستغانم و بمستشفى ولاية وهران على فترة تمتد ل 5 سنوات من 1 جانفي 2015 إلى 31 مارس 2020 .

من بين سرطانات الغدد الصماء ، يعتبر سرطان الغدة الدرقية الأكثر شيوعًا ، وغالبًا ما يتم تمثيله بسرطان الحليمي لأن معظم المرضى يتأثرون بهذا النوع من السرطان ، يليه سرطان حويصلي ، وكلاهما من سرطانات الخلية الخلايا الجذعية الجريبية ومن بين سرطانات الغدة الدرقية هي السرطانات النخاعية وغير المتميزة أو السرطانات الكشمية.

أجريت الدراسة بأثر رجعي على 35 حالة تمثل 71.42% سرطان حليمي و 11.43% سرطان حويصلي ، النسبة المئوية للفئة العمرية الأكثر إصابة بهذا المرض هي ما بين 45-55 سنة ،تعتبر النساء أكثر تضررا من الرجال ، الحجم الورمي من النوع الاول هو الاكثر شيوعا 40 % من المرضى ، وهذه المرحلة معروفة بورم أقل من 02 سم وأغلبية الأورام هي ثنائية الفصين.

## *Références bibliographiques*

- [01]: Kress, E.2007. “ Etude du rôle du récepteur aux hormones thyroïdiennes TRalpha 1 Dans la prolifération normale et pathologique de l'épithélium intestinal”. Thèse de doctorat en Biologie Moléculaire Intégrée et Cognitive. Université de de Lyon Ecole Normale Supérieure de Lyon. 92
- [02]: GARNIER DE LA MARE 24e ed° Maloine
- [03]: colonna M.: Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). EUR J Cancer 2002; 38: pp. 1762-1768
- [04]:ROGEL A., COLONNA M., UHRY Z., LACOUR B., SCHWARTZ C., PASCAL L, 2010. Evolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine- Bilan sur 25ans. Saint-Maurice : institut de Veille sanitaires, 58p.
- [05]: NIZZAR A., 2015. Biologie moléculaire et cancer de la Thyroïde Molecular biology and Thyroid cancer, service de médecine Nucléaire, centre Anticanceruse Batna, Algérie, 13p.
- [06]: SANLAVILLE CH., BENSIMON CH., juillet 2012. Physiologie médicale, 3eEd, Chap. IV: la physiologie endocrinienne et reproductrice, la glande thyroïde, la Tipographica Varese S.P.A, Italie, 301-315.
- [07]: Elsevier M., physiologie humaine, anatomie de la thyroïde, p368.
- [08]: Ryndak-Swiercz.A. : Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde .Les maladies de la thyroïde .Paris : Elsevier Masson, 2010.
- [09]: Ryndak-Swiercz.A, Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. In: Jean LW. Les maladies de la thyroïde. Elsevier-Masson; 2010: 3- 13.
- [10]: Anatomie de la thyroïde - Tirée de Chevrel JP, Fontaine C, Anatomie Clinique Tête et Cou, Springer Editions.
- [11]: Chevallier J.M. Anatomie ORL. 2003. Vol.3
- [12]: Chevallier JM, BonfilsP . Anatomie ORL. Flammarion. Paris : 1998, 398p
- [13]: Bakhti Sari, F. 2017. “ Hypothyroïdie: impact sur les troubles métaboliques et du statut Oxydant/antioxydant chez les femmes de la région de Tlemcen ”. Thèse de doctorat en Biologie Cellulaire et Moléculaire. Université de Tlemcen. 80.
- [14]: Brouet, C. 2011. “Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des Patients. Thèse de médecine.” Université d'Henri Poincaré-Nancy1.110.
- [15]: JUNQUEIRA M.D., Luiz C., 1998. Histologie, chap21 : thyroïde, 9e Ed, Padoue-Italie Piccin Nuova Libreria. S.P.A, 533p.

- [16]: SANLAVILLE CH., BENSIMON CH., juillet 2012. Physiologie médicale, 3eEd, Chap. IV: la physiologie endocrinienne et reproductrice, la glande thyroïde, la Tipografica Varese S.P.A, Italie, 301-315.
- [17]: SILVERTHORN D.U., OBER W.C., GARRISON C.W., SILVERTHORN A.C, JOHNSON B.R., 2007. Physiologie humaine, une approche intégrée, chap07 : les hormones, 4e Ed, Pearson Education France.47 bis, rue des Vinaigriers75010 paris, 196-198.
- [18]: CAMPBELL N., REECE J., 2007. Biologie, chap05 : Anatomie et physiologie animales, 7e Ed, Pearson Education France, 1025-1048.
- [19]: KAMOUN P., LAVOINNE A., VERUEUIL H., 2003. Biochimie et biologie moléculaire, chap29 : Molécule informatives, Edition Flammarion Médecine-Sciences, Paris-France, 399-401.
- [20]: SOHIE G.M, D.O., 2007. Troubles Thyroïdiens, 1-3.
- [21]: RICHARD W., FURANTTO and JOSEPH N.D., may 1984. Somatomédines \_C Receptors and Growth effects in Human breast cells Maintained in long term tissue culture , CANCER RESEARCH 44 , 2122-2128.
- [22]: DEFOSSEZ A., MAURAGE C.A., CARATERO., juillet 2006.Histologie humaine, chap14 : Système endocrine, 3e Ed, imprimé en chine (Hong-Kong) par CTPS, 283-293.
- [23]: MARIEBE M., 2008. Biologie humaine, Chap. 09 : le système endocrinien, 8e Ed, Pearson Education France, 47 bis, rue des Vinaigriers 75010 Paris, 346-349.
- [24]: LOKHART A., MOLOTCHNIKOFF S., 2006. Physiologie humaine, chap17 : système endocrine, 2e Ed, imprimé en Italie par la Tipografica Varese S.P.A, 529-582.
- [25]: Leclère J. et al, La thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2ème édition, Editions Elsevier (2001), 617 pages, passim.
- [26]: Physiologie de la glande thyroïde, les hormones thyroïdiennes. Univ.ency-education.com/Uploads/physiologie2an-thyroïde.
- [27]: BARBRET J, CAMPION L, KRACBER F, Chatal JF, 2005.Pronostic impact of serum Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling- times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin EndocrinolMetab 90 (11):60.77-84.
- [28]: LAUREGIRAUDET A., ALGHULZAN A., AUPREIN A., LEBOULEUX S., CHEHBOUN A., TROALEN F., DROMAIN C., LUMBROSO J., BAUDIN E., SCHLUMBERGER M., 2008. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. Eur J Endocrinol, 158 (2): 239-246.
- [29]: RAISONNIER A., 8 janvier 2003. Métabolisme des molécules-Signa, 79p.



- [30]: ZAYDFUDIN V., FEVRER I.D., GRIFFIN M.R., et al. 2008. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas, *Surgery*.144:1070-1078.
- [31]: KEITA A., 2007. Le cancer de la thyroïde au Mali aspect épidémiologie et anatomoclinique. Thèse de médecine : Université de Bamako, 99 p.
- [32]: DAUGHADAY W.H., 2000. GROWTH hormone axis overview-somatomedines hypothesis Box157, Balboa Island, CA 92662, USA, 14:537-540.
- [33]: Hazard J., Perlemuter L., *Endocrinologie*, 4ème édition, Editions Masson (2000), 484 pages, p.125 à 222.
- [34]: Leclère J. et al, *La thyroïde : des concepts à la pratique clinique*, 2ème édition, Editions Elsevier (2001), 617 pages, passim.
- [35]: Gallois M., *L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ?*, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2008.
- [36]: NIZZAR A., 2015. *Biologie moléculaire et cancer de la Thyroïde Molecular biology and Thyroid cancer*, service de médecine Nucléaire, centre Anticanceruse Batna, Algérie, 13p.
- [37]: NIKIFOROVA M.N., 2013. Targeted Next-Generation Sequencing Panel (ThyroSeq) for Detection of Mutations in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(11):1852-1860.
- [38]: *Les traitements cancers de la thyroïde*, juillet 2013. Collection Guides patients cancer info, Inca, 84p.
- [39]: *Le Cancer de la thyroïde en détail*.2011. Futura Science Source : <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/qr/d/cancer-cancer-thyroidedetail-2635/>
- [40]: SCHVEITZER N.D., CABARRAT E., GUIMBAUD R., Moyale E., janvier 2003. *Cancérologie Clinique*, chap04: Cancer de la thyroïde, 2e Ed, MASSON Editeur 120, Boulevard Saint-Germain 75280 Paris, Belgique, 45-50.
- [41]: MONGEM., BERGERON CH., LACROIX I., Olichon D., SCHLAMGETER M.H., Septembre 2006. *Cancérologie et Biologie. Marqueur tumoraux organe par organe*, Elsevier Masson SAS, France, 119-153.
- [42]: BERNARD CAILLOU., *Cancer de la thyroïde*, Le groupe d'experts remercie le, institut Gustave-Roussy, 228p.
- [43]: BELANGER R.A., BOUCHER M.H., Février 2014. *Cancer de la thyroïde*, Société canadienne du cancer, 4005131, 1-3.
- [44]: LAURENCE L., 2014. *Cancer de la thyroïde*. Service d'Endocrinologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Paris, 28p.

- [45]: ROGEL A., COLONNA M., UHRY Z., LACOUR B., SCHWARTZ C., PASCAL L, 2010. Evolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine- Bilan sur 25ans.Saint-Maurice : institut de Veille sanitaires, 58p.
- [46]: BERGER N, BORDA A, BIZOLLON MH. Le carcinome papillaire de la thyroïde et ses variantes. Expansion scientifique publications, Arch. Anat. Cytol. Pathol., 1998, vol. 46; n°1-2: pp. 45 – 61
- [47]: Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014;159:676–90.
- [48]: DeLellis RA, Lloyd RD, Heitz PU, et al. World Health Organisation classification of tumors: Tumors of endocrine organs. IARC Press. Lyon, France: 2004, 502p.
- [49]: SCHMID KW, FARID NR. How to define follicular thyroid carcinoma? Virchows Arch., 2006 Feb 28.
- [50]: MALICK KONE aspects épidémiologiques et anatomo-cliniques des goitres au Mali thèse médecine 2004.
- [51]: Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer 2000; 88 : 1139-1148.
- [52]: Collège de la Haute Autorité de Santé en mai 2010. Cancer de la thyroïde. Institut national du cancer.
- [53]: Réseau National de prise en charge des tumeurs neuro-endocrines Malignes Rares Sporadiques et Hériditaire, 2009. Labellisation INCA, 12p.
- [54]: Smallridge RC. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2566–72.
- [55]: FREDERIQUE S., Septembre 2010. Classification moléculaire des tumeurs thyroïdiennes : intérêt et limites de l'approche transcriptomique, Inserm UMR694, CHU D'Angers, XIV(7), 4p.
- [56]: HARDI L., 1992. Hopital Militaires instruction Mohamed V-RABAT.m2DECINE DU Meghreb, 31. 5p.
- [57]: YAKER AN., Décembre 1985. Cancerologie generale: Anatomie pathologique, place central de Ben-AKnoun, Alger, 1638, 65-80.
- [58]: BUFFET C., GROUSSIN L., Février 2015. Grands acteurs de la tumorigenèse thyroïdienne et leur conséquence en pratique VOL 74MCED. www.mced.fr

- [59]: BUFFET C., septembre 2012. Modèles animaux du cancer papillaire de la thyroïde, Institut Cochin, département endocrinologie métabolisme et cancer, équipe tumeurs endocrines et signalisation, Paris, 5p.
- [60]: NIKIFOROU Y.K., NIKIFOROVA M.N., 2011. Molecular genetics and diagnostics of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*, 7(10): 569-580.
- [61]: XING M., 2013. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer, *Nat Rev Cancer*, 13(3): 184-199.
- [62]: XING M., 2007. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, Molecular bases, and clinical implications. *EndocRev*, 28(7): 742-762.
- [63]: LUDOVIC LACROIX., JEAN S.CH., 2005. Oncogènes et tumeurs de la thyroïde. *Bulletin de Cancer. Institut Gustave-Roussy*, 94805.Ville juif cedex.92(1),37-43.
- [64]: RICARTE-FILHO J.C., 2013. Identification of kinase fusion oncogenes in post Chernobyl Radiation- induced thyroid cancers. *J Clin Invest*. 123(11) : 4935-4944.
- [65]: NIKIFOROVA M.N., 2013. Targeted Next-Generation Sequencing Panel (ThyroSeq) for Detection of Mutations in Thyroid Cancer. *J ClinEndocrinolMetab*, 98(11):1852-1860.
- [66]:GTE\_cancer médullaire de la Thyroïde et Néoplasie Endocriniennes Multiple de 2 Recommandation pour la prise en charge Diagnostic et Thérapeutique.2003, 71p.
- [67]: HAMATANI K., 2010. Rearranged anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene in adult onset papillary thyroid cancer amongst atomic bomb survivors. *Thyroid*, 22(11): 1153-1159.
- [68]: KELLY L.M., 2014. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acadsci USA*.
- [69]: BERNHEIM A., 2011. Anomalies chromosomiques dans les tumeurs solides, collège National des Enseignantes et praticiens de génétique Médical, Institut Gustave Roussy, 9480. Villejuif, 10p.
- [70]: MONGEM., BERGERON CH., LACROIX I., Olichon D., SCHLAMGETERM.H., Septembre 2006. *Cancérologie et Biologie. Marqueurs tumoraux organe par organe*, Elsevier Masson SAS, France, 119-153.
- [71]: STRACHAN T., READ A.P., 1996. Génétique moléculaire humaine, Chap17 : Mutation somatiques et cancer Flammarion Médecine-sciences, Paris, 460-467.
- [72]: SIRE N.P., Devolx B.C., Octobre 2007. Néoplasies endocriniennes multiples de type 2, Hôpitaux Marseille, 254, rue Saint-Pierre.13385 Marseille cedex05, France, 12p.

- [73]: NICCOLI B., 2005. Devolx et le Groupe d'étude des tumeurs Endocrines (GTE), mutation de RET et traitement préventif du cancer médullaire de la Thyroïde, Masson, Paris, 66, 3 :168-175.
- [74]: PETRUCCI D.M., 2008. Practical Diagnostic approach to solid/ trabecular nodules in the thyroid. *Endorpathol*, 19.75-81.
- [75]: NIZZAR A., 2015. Biologie moléculaire et cancer de la Thyroïde Molecular biology and Thyroid cancer, service de médecine Nucléaire, centre Anticanceruse Batna, Algérie, 13p.
- [76]: Bouklikha C et Sefiane D . cancer de la thyroïde .thèse de doctorat en médecine, université de Tlemcen (Algérie) , 2014.
- [77]:Boubelat I et, mehani K. cancer de la thyroïde, mémoire de master II en génétique moléculaire, université de Constantine , 2016.
- [78]:Boumansour N, Beldjilali H Agag F, Ouhaj,Tidani R et Midoun N. Profil épidémiologique des cancers thyroïdiens à l'ouest algérien. Service d'épidémiologie et d médecine préventive de l'Etablissement hospitalier et universitaire d'Oran Algérie. *Revue Epidémiologique de santé publique* 2014;62: 214.
- [79]:Benouis A, cancer de la thyroïde, thèse de doctorat en biologie moléculaire et oncogénèse, université Oran 1 Ahmed ben Bella, 2018 .
- [80]: Cabanne.F et JL Bon enfant ANATOMIE PATHOLOGIE : principe de pathologie générale et spécifique Paris Maloine 1980. 14 -44P.



*Annex*