

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

2017

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement
Le 19 Octobre 2017 à Poitiers
Par Monsieur Gaël Guian

Titre

Microcarcinome papillaire de la thyroïde : Analyse des facteurs de risque
de récurrence, à propos d'une série de 440 cas.

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Michel Carretier

Membres :

- Monsieur le Professeur Richard Marechaud
- Madame le Docteur Marie-Hélène Bouin-Pineau

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Louis Krimps

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

2017

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement
Le 19 Octobre 2017 à Poitiers
Par Monsieur Gaël Guian

Titre

Microcarcinome papillaire de la thyroïde : Analyse des facteurs de risque
de récurrence, à propos d'une série de 440 cas.

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Michel Carretier

Membres :

- Monsieur le Professeur Richard Marechaud
- Madame le Docteur Marie-Hélène Bouin-Pineau

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Louis Kraimps

Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIoT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens
Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité d'octobre à janvier**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusqu'au 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Michel Carretier

Cher Maître,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de votre spécialité ainsi que pour votre soutien durant ces années d'internat. Votre respect pour les patients restera un exemple que je m'efforcerai d'appliquer tout au long de ma carrière.

Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean Louis Kraimps

Cher Maître,

Vous me faites l'honneur de diriger ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité au quotidien ainsi que votre accompagnement, votre aide m'a été précieuse.

Je tenais aussi à vous remercier pour votre enseignement en chirurgie endocrinienne.

Ces années passées au bloc opératoire à vos côtés ont été enrichissantes.

Je vous témoigne mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Richard Marechaud

Cher Professeur,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Marie-Hélène Bouin-Pineau

Madame,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Votre présence m'honore. Je vous prie de croire en mon respect le plus sincère.

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel durant ces longues années. Rien n'aurait été possible sans vous.

A mes grands-parents, merci pour votre présence et votre amour.

A ma sœur, merci d'avoir fait le déplacement jusqu'à Poitiers.

A Stephen, merci pour toutes ces belles années parisiennes passées à tes côtés. L'externat n'aurait pas été pareil sans toi.

A David, fidèle compagnon d'internat. Merci pour ton amitié durant ces années de rire et de galères.

A Clémentine, qui m'a soutenu et supporté durant cette dernière année.

A tous mes amis de Paris Descartes, Pauline et Hugal, OuiOui, Arnall, La Louise, Morguy, Pimpal, Paquet, Rubial, Mitchou, Thibal, Pauline G, Choupinet, Gros Pi et les autres. Merci pour ces années de folie.

A mes co-internes préférés : Cynthia, Guillaume, Vallat, Elsa, POD, Colas, Marie, Aïcha, Paul, Clément, Charlotte, Boris et Simon. On aura bien rigolé.

A Antoine Julienne, pour le nombre d'heures passées à jouer au Tekken et à boire des bières.

A Pierre Hestin, compère de kitesurf. Promis, la prochaine fois on aura du vent !

A toute l'équipe d'Angoulême : Pépin, Claire F., Greg, Martin, Marie-Loue, Claire R., Théo et Dudule. Merci pour ce semestre inoubliable.

A mes chefs de clinique adorés : Marie Laure, Régis, Jérôme, Pambos et Anthony. Merci pour votre enseignement prodigué au quotidien.

A Romain Lavocat et Deborah Obadia, qui m'ont donné goût à la chirurgie.

A tous les chirurgiens du service de chirurgie viscérale du CHU de Poitiers. Merci pour votre accueil et votre formation.

Au Dr. Mathieu Desvergnès, ta rigueur et ton respect pour les patients resteront des exemples. Merci pour ton soutien et ton accueil durant ce dernier semestre.

Au bar Chez Michel, merci pour les gin to.

Table des matières

I.	Introduction	9
II.	Généralités.....	10
A.	Définition	10
B.	Incidence	10
C.	Facteurs de risque.....	11
D.	Circonstance de découverte.....	12
E.	Anatomopathologie	13
F.	Biologie moléculaire.....	14
G.	Evolution et facteurs pronostiques	16
H.	Recommandations actuelles sur la prise en charge des microcarcinomes papillaires de la thyroïde.	17
III.	Expérience au CHU de Poitiers	22
A.	Matériels et Méthodes	22
B.	Résultats.....	24
C.	Discussion.....	29
IV.	Annexes	34
V.	Bibliographie	36
VI.	Résumé et mots clés.....	40

Abréviations

AJCC : American Joint Committee on Cancer

APC : Adenomatous Polyposis Coli

ATA : American Thyroid Association

BTA : British Thyroid Association

ETA : European Thyroid Association

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinases

NEM : Néoplasie Endocrinnienne Multiple

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAF : Polypose Adenomateuse Familiale

PTC : Papillary Thyroid Carcinoma

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

RET : REarranged during Transfection

TCO : Thyroid tumors with Cell Oxyphilia

TNM : Tumour Nodes Metastasis

I. Introduction

Le cancer papillaire de la thyroïde représente 80% des cancers de la thyroïde et son incidence a plus que triplé de 1973 à 2006, passant de 2.88 à 9.25 pour 100.000 habitants aux Etats-Unis [1].

Parmi eux, le microcarcinome papillaire de la thyroïde est défini par une taille inférieure ou égale à 10 mm, [2] et il représente à lui seul 43% des nouveaux cancers de la thyroïde chez les patients âgés de plus de 45 ans [3].

Généralement considéré de très bon pronostic, avec un taux de mortalité de 0% à 10 ans, la récurrence est évaluée à moins de 4% [4].

L'arsenal thérapeutique s'étend de la simple surveillance après isthmo-lobectomie, à la thyroïdectomie totale associée à une IRA-thérapie en cas d'envahissement ganglionnaire initial ou d'extension extra-thyroïdienne [5] [6].

De nombreux articles mettent en évidence des facteurs de mauvais pronostic associés à un risque de récurrence locorégionale : âge < 45 ans, sexe masculin, tumeur multifocale, envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic, extension extra-thyroïdienne, formes histopathologiques agressives.

Le but de ce travail est d'analyser le rôle de ces facteurs sur le risque de récurrence sur une cohorte de 440 malades atteints de microcarcinome papillaire de la thyroïde opérés au CHU de Poitiers.

II. Généralités

A. Définition

D'après la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le microcarcinome papillaire de la thyroïde se définit comme un cancer papillaire dont la plus grande dimension est inférieure ou égale à 1 cm.

Sur le plan histopathologique le microcarcinome papillaire se décrit comme une tumeur « non encapsulée, sclérosante, souvent sous capsulaire, principalement papillaire, n'infiltrant pas le parenchyme thyroïdien avoisinant. » [2].

B. Incidence

Le cancer papillaire de la thyroïde représente 80% des cancers de la thyroïde et son incidence a plus que triplé de 1973 à 2006, passant de 2.88 à 9.25 pour 100.000 habitants aux Etats-Unis [1].

Parmi eux, le microcarcinome papillaire représente à lui seul 43% des nouveaux cancers de la thyroïde chez les patients âgés de plus de 45 ans [3].

Cette augmentation est multifactorielle : amélioration notable des méthodes diagnostiques, notamment d'imagerie [7], augmentation du nombre de thyroïdectomies pratiquées chaque année (25% des microcarcinomes papillaires sont découverts de manière fortuite sur la pièce de thyroïdectomie) [8]; mais cela n'exclut pas l'impact des différents facteurs de risque comme l'exposition aux radiations ionisantes, les prédispositions génétiques, ainsi que les antécédents de maladie thyroïdienne [9].

C. Facteurs de risque

Radiations ionisantes

La thyroïde est un organe extrêmement radiosensible durant les premières années de vie. L'exposition aux radiations ionisantes avant l'âge de 15 ans augmente le risque de développer un cancer papillaire de la thyroïde [10].

Par ailleurs, l'exposition répétée aux examens d'imagerie durant l'enfance, tels que le scanner, multiplie par 3 le risque de développer une leucémie ou un cancer cérébral [11]. Cependant ce rôle n'est pas démontré dans la survenue des cancer thyroïdiens.

Carence iodée

Plusieurs modèles animaux démontrent qu'une carence iodée prolongée augmente le risque de développer un cancer thyroïdien, rôle qui n'est pas démontré chez l'Homme [12].

Cependant, on remarque que la carence iodée a un effet sur le ratio cancer papillaire/cancer vésiculaire. En effet, dans les zones de goitre endémique on observe plus de cancers folliculaires que de cancers papillaires, ceci étant expliqué par une stimulation permanente de la TSH [13].

Thyroïdite auto-immune d'Hashimoto

Une étude récente semble démontrer un risque accru de développer un cancer papillaire la thyroïde chez les gens atteints d'une thyroïdite auto-immune. En effet, sur une cohorte de 1198 patients ayant bénéficiés d'une thyroïdectomie, les femmes pressentant une thyroïdite auto-immune auraient un risque accru de 30% de développer un carcinome papillaire [14].

D. Circonstance de découverte

Séries autopsiques

La prévalence sur cadavre est très variable allant de 0,1% aux Etats-Unis, jusqu'à 35,6% en Finlande. Ces différences peuvent s'expliquer par les différents facteurs de risque environnementaux mais aussi génétiques.

A noter aussi que les méthodes histopathologiques employées ont une forte incidence sur la prévalence observée, allant de 9,9% lorsqu'on examine uniquement une lésion suspecte, contre 15,5% quand on examine la glande en totalité [15].

Nodules thyroïdiens

C'est le mode le plus fréquent de découverte du cancer micro-papillaire. Il est découvert en préopératoire à la suite d'une échographie et/ou d'une cytoponction suspecte. Ce chiffre est variable dans la littérature, allant de 45% [16], jusqu'à 83% dans les centres pratiquant de manière systématique la cytoponction échoguidée [17].

Métastase ganglionnaire

C'est le mode de révélation le plus rare : environ 9% des microcarcinomes papillaires sont révélés par une métastase ganglionnaire [16].

Découverte fortuite

2 séries récentes montrent que 3,1 à 21% des carcinomes papillaires sont découverts de manière fortuite chez des patients opérés pour une pathologie bénigne de la thyroïde [15].

E. Anatomopathologie

Définition

Le carcinome papillaire est une tumeur épithéliale de souche vésiculaire caractérisée par des aspects nucléaires distinctifs.

Le micro carcinome papillaire est un carcinome papillaire dont la taille est inférieure ou égale à 1 cm [2].

Aspect macroscopique

Les carcinomes papillaires sont de taille et d'aspect variés, allant de moins d'1 mm jusqu'à 1 cm. Ils sont souvent fermes, mal limités, blanc grisâtre, d'aspect granuleux à la coupe [2].

Aspect microscopique [18]

Les noyaux des cellules constituant le carcinome ont des aspects caractéristiques : ils sont clairs avec un aspect en verre dépoli, plus larges et arrondis que les noyaux folliculaires normaux. Ils se chevauchent souvent, et pressentent des inclusions intranucléaires de cytoplasme. Les mitoses sont rares ou absentes.

Variantes histologiques [15]

La forme papillaire pure est la plus rependue, elle concerne 65 à 99% des cas selon les séries. La variante vésiculaire est observée dans 9,7 à 31% des cas. La forme sclérosante occulte est présente dans 5,7 à 11% des cas.

Les formes à cellules hautes et oncocytaires sont présentent dans moins de 1% des cas.

Classification TNM

Au terme de l'analyse histopathologique, la tumeur peut être classifiée selon la classification TNM suivante, issue de la 7^{ème} édition de l'AJCC.

Cette classification pourra par la suite permettre de stadifier la maladie en niveaux de risque de récurrence [19].

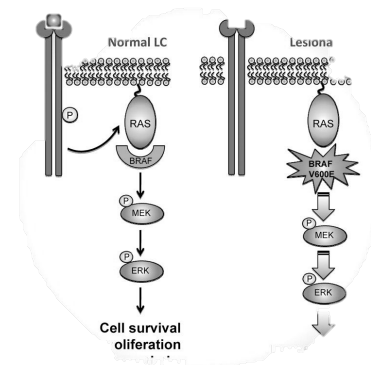
F. Biologie moléculaire

Mutation BRAF-V600E [20]–[24]

La protéine kinase BRAF joue un rôle important dans la voie de signalisation MAPK, elle-même impliquée dans la croissance, la prolifération et la division cellulaire.

Lorsque celle-ci est activée en permanence, elle entraîne une prolifération cellulaire anormale ainsi que des effets sur les phénomènes d'adhésion et migration cellulaire ; conduisant à la carcinogenèse.

La mutation BRAF V600E est la mutation la plus fréquente dans le carcinome papillaire de la thyroïde et elle est retrouvée dans 20 à 50% des cas dans les micro carcinomes papillaires



Réarrangement RET/PTC [20]–[24]

Le rôle des mutations de l'oncogène RET est bien établi dans les cancers médullaires de la thyroïde (forme familiale et forme sporadique) ainsi que dans les NEM 2A et NEM 2B.

Cependant, des réarrangements chromosomiques nommés RET/PTC semblent avoir une place importante dans les cancers papillaires de la thyroïde, allant de 14% à 43%.

Autres voies de signalisation [20]–[24]

D'autres voies de signalisation sont impliquées, notamment dans les formes métastatiques du cancer papillaire de la thyroïde [25] :

- Surexpression de la Cycline D1
- Inhibition de la protéine p27
- Mutation de p53.

Formes familiales de cancers papillaires de la thyroïde

Deux catégories sont à distinguer lorsqu'on parle de forme familiale de cancer papillaire de la thyroïde : les syndromes génétiques de prédisposition tumorale et les cancers familiaux non syndromiques.

Dans les syndromes génétiques de prédisposition tumorale nous retiendront la polypose familiale colique (PAF) ou syndrome de Gardner et le syndrome de Cowden. Le premier est lié à une mutation du gène APC, situé dans la région q21 du chromosome 5. Le risque d'avoir un cancer papillaire de la thyroïde est d'environ 2% chez ces patients. Il se développe quasi exclusivement chez les jeunes femmes (âge moyen au diagnostic : 28 ans) et se présente sous la forme d'un carcinome cribriforme. Il est donc essentiel de dépister un éventuel cancer de la thyroïde chez les femmes atteintes d'une PAF [26], [27].

Le deuxième syndrome est lié dans sa forme typique à une mutation du gène suppresseur de tumeur PTEN.

Il associe cancers du sein, de la thyroïde, du colon, de l'endomètre, du rein et une macrocéphalie avec un retard mental [28].

Le risque de développer un cancer de la thyroïde est de 35% chez ces patients, il touche essentiellement les hommes, avec un âge moyen au diagnostic de 35 ans.

Chez les patients atteints de ce syndrome, une surveillance échographique annuelle est nécessaire [29].

Enfin, plusieurs études semblent mettre en évidence des formes familiales non syndromiques de cancer papillaire de la thyroïde. Dans 3 à 5% des cas de cancers papillaires on retrouve un contexte familial suggérant une prédisposition génétique [30].

Une récente étude rétrospective sur une cohorte de 119 patients atteints de microcarcinome papillaire suggère une forme familiale dans 5 à 9% des cas [31]. Les gènes impliqués dans ces formes familiales sont encore peu identifiés, probablement en raison de l'origine polygénique du cancer de la thyroïde. A noter cependant que le gène TCO (Thyroid tumors with Cell Oxyphalia), situé sur la partie p13.2 du chromosome 19, prédispose aux formes familiales de carcinomes oncocytaires de la thyroïde [32], [33].

G. Evolution et facteurs pronostiques

Le microcarcinome papillaire est de très bon pronostic. Une méta-analyse récente retrouve une mortalité liée au cancer uniquement chez 32 patients sur 9379 (0,34%), et une récurrence locorégionale chez 2,4% des malades.

Une autre méta-analyse de 2014 met en évidence que les microcarcinomes de découverte fortuite ont un meilleur pronostic que ceux découverts à la suite d'un examen suspect. En effet, dans le groupe de découverte fortuite il n'est pas observé de récurrence ou de mortalité ; contre 6% de récurrence ($p < 0,001$) dans le groupe examen suspect [34].

Afin de d'adapter la prise en charge des patients, les patients sont stratifiés en catégories de risque de récurrence de la maladie, en fonction des caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur et de l'histoire des patients.

La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'European Throid Association proposent 3 catégories de risque de récurrence [35], [36] :

Niveaux de risque		
Très faible	Faible	Elevé
pT1 < 10 mm Unifocal N0 ou Nx	pT1 Sous-groupe 10 – 20 mm pT2 N0 – Nx pT1(m) N0 – Nx Multifocal	Tout pT3 et pT4 Tout pTx N1 Tout M1 Histologie invasive Résection tumorale R2

H. Recommandations actuelles sur la prise en charge des microcarcinomes papillaires de la thyroïde.

Traitement chirurgical

L'American Thyroid Association (ATA) et l'European Thyroid Association (ETA) considèrent qu'une simple isthmo-lobectomie est suffisante pour les micro-carcinomes papillaires en l'absence de métastase ganglionnaire ou d'envahissement extra-thyroïdien de la tumeur [5], [36].

L'ATA recommande une thyroïdectomie totale en cas d'atteinte ganglionnaire ou de tumeur unilatérale associée à nodules controlatéraux suspects, un âge < 45 ans, un antécédent d'irradiation cervicale ou un apparenté au premier degré avec un antécédent de cancer différencié de la thyroïde.

Si une isthmo-lobectomie a été pratiquée, une totalisation de la thyroïdectomie est nécessaire en cas de tumeur multifocale, d'atteinte ganglionnaire ou d'extension extra-thyroïdienne.

Curage ganglionnaire thérapeutique

Le curage « thérapeutique » est indiqué en cas d'atteinte ganglionnaire prouvée en pré ou peropératoire (échographie suspecte, cytoponction ou examen extemporané). Les différentes sociétés savantes s'accordent sur le fait de pratiquer de manière systématique un curage en cas de ganglions manifestement métastatiques ; cependant quelques différences existent entre les différents consensus.

L'European Thyroid Association (ETA) et la British Thyroid Association (BTA) préconisent un curage central en cas d'atteinte ganglionnaire central, et un curage latéral en cas d'adénopathie suspecte dans ce compartiment [36], [37].

Ce curage réduit les risques de récurrence chez tous les patients et permet une meilleure stratification de la maladie.

L'American Thyroid Association recommande quant à elle un curage central associé à un curage latéral homolatéral lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire centrale ou latérale [5].

Curage prophylactique

Le curage prophylactique concerne les patients considérés comme indemnes de métastase ganglionnaire en pré ou peropératoire. Ses indications restent discutées. Il n'existe pas de preuve dans la littérature que celui-ci diminue les récives chez les patients qui en ont bénéficié, mais par contre il serait associé à une morbidité accrue, principalement une hypoparathyroïdie post-opératoire permanente [38], [39]. Cependant, un curage prophylactique latéral et central permettrait d'identifier des micro-métastases, et ainsi améliorer la stadification de la maladie, pouvant conduire à l'indication d'un traitement complémentaire par iode radioactif [40].

L'ETA ne recommande aucun curage prophylactique en considérant qu'il n'a jamais démontré son intérêt en matière de récive et qu'il expose à un risque accru de complications post-opératoires (lésion réccurentielle, hypoparathyroïdie) [36].

L'ATA préconise un curage central prophylactique systématique en cas de tumeur T3 ou T4 ; mais pas pour les tumeurs T2 ou T3 [5]

Les sociétés japonaises sont plus agressives, et proposent un curage central et latéral systématique en s'appuyant sur le fait que les métastases ganglionnaires du compartiment central sont difficiles à mettre en évidence en préopératoire [41].

La majorité des microcarcinomes papillaires sont découverts sur la pièce de thyroïdectomie. Aucun curage prophylactique n'est recommandé chez ces patients compte tenu du risque de morbidité accru et de la fiabilité de l'échographie de surveillance pour détecter une éventuelle récive.

IRA-thérapie

Les objectifs de la radiothérapie interne métabolique vectorisée par l'iode 131 (Ira-thérapie) sont de détruire les résidus thyroïdiens sains restant dans la loge de thyroïdectomie afin de faciliter la surveillance, de traiter les éventuels reliquats tumoraux et de détecter les reliquats thyroïdiens ainsi que les métastases à distance lorsqu'elle est couplée à une scintigraphie corps entier [42].

Elle est réalisée via une administration de 100 mCi d'iode 131, précédée par une stimulation de la TSH, soit par sevrage en hormones thyroïdiennes durant 4 à 5 semaines, soit par administration de TSH recombinante humaine (Thyrogen).

Les bénéfices de l'IRA-thérapie en matière de survie et de récurrence locorégionale sont bien démontrés chez les patients appartenant au High Risk Group de l'ATA (T4 ou M1) [43], mais elle ne semble pas améliorer le pronostic dans les groupes à plus faible risque de l'ATA, en particulier les microcarcinomes papillaires de la thyroïde [44].

L'ETA préconise une IRA-thérapie par une activité de 100 mCi d'iode 131 chez les patients ayant un cancer T3-T4 et/ou N+ ou en cas de résection incomplète de la tumeur. Elle n'est pas indiquée pour les cancers de taille inférieure ou égale à 1 cm sans métastase ganglionnaire. Il n'y existe pas de consensus pour les tumeurs de plus de 1 cm, mais l'ETA retient une probable indication pour ces tumeurs [36].

De son côté, l'ATA recommande de délivrer une activité de 100 mCi d'iode-131 de manière systématique chez tous les patients présentant une tumeur T4 ou M1 [5].

Bien que le bénéfice de l'IRA-thérapie ne soit pas formellement prouvé chez les patients atteints d'un cancer T1-T3 avec ou sans métastase ganglionnaire, l'ATA indique qu'elle peut être envisagée chez certains patients (âge > 45 ans, plus de 5 métastases ganglionnaires).

Hormonothérapie thyroïdienne frénatrice

Après traitement chirurgical, le but de l'hormonothérapie thyroïdienne frénatrice par L-thyroxine est d'obtenir le freinage d'un éventuel tissu tumoral persistant et ainsi de diminuer le risque de récurrence.

L'objectif est d'obtenir un taux de TSH sanguin $< 0,1$ mUi par litre.

Surveillance

Le but de la surveillance est de détecter les récurrences locorégionales précoces.

L'ETA préconise un premier bilan à 6-12 mois comprenant un examen cervical, une échographie cervicale, un dosage de la TSH et de la Thyroglobuline.

Un bilan annuel doit ensuite être pratiqué selon les mêmes modalités sans l'échographie, qui sera effectué uniquement à 2, 5 et 7 ans, ou en cas de suspicion clinique de récurrence [45].

Protocole de surveillance active

La surveillance active consiste à différer la chirurgie et à surveiller de manière annuelle les patients chez qui a été découvert un microcarcinome papillaire.

Initiée au milieu des années 1990 par les Japonais, la surveillance active se justifie par l'excellent pronostic de ce cancer.

Le protocole consiste à surveiller par un examen clinique annuel associé à une échographie cervicale les patients présentant un carcinome papillaire (diagnostiqué par cytoponction), de taille inférieure ou égale à 10 mm, sans métastase ganglionnaire. Le traitement chirurgical est indiqué en cas de croissance tumorale > 3 mm ou apparition de métastases ganglionnaires.

La première analyse (162 patients) a été publiée en 2003, celle-ci a démontré que 70% des tumeurs n'avaient pas évolué, avec un recul de 10 ans [46].

Une autre série publiée en 2014, concernant 1235 patients, avec un suivi de 10 ans, a retrouvé que seulement 8% des tumeurs avaient progressé en taille, et que seulement 3,8% des patients avaient développé des métastases ganglionnaires [47].

Aucun patient des séries Japonaises n'est décédé de son carcinome thyroïdien, et ceux qui ont développé des métastases ganglionnaires ont tous été opérés et n'ont pas présenté de récurrence par la suite [48].

De plus, les auteurs avancent que le coût de la surveillance active est 4 fois moins élevé par rapport aux patients opérés et surveillés pendant 10 ans.

III. Expérience au CHU de Poitiers

A. Matériels et Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective de l'ensemble des patients atteints de microcarcinome papillaire de la thyroïde ayant bénéficié d'une thyroïdectomie au CHU de Poitiers entre Janvier 1991 et Décembre 2016.

Le bilan préopératoire comprenait systématiquement un examen clinique complet, une échographie de la thyroïde avec examen de la région cervicale associée à une cytoponction des nodules suspects en cas de besoin et un bilan biologique de routine. Les patients ont bénéficié soit d'une thyroïdectomie totale en cas de nodules bilatéraux, soit d'une isthmo-lobectomie en cas de nodules d'un seul côté associés à un lobe controlatéral normal.

Le curage ganglionnaire récurrentiel homolatéral n'était pratiqué qu'en cas d'envahissement ganglionnaire diagnostiqué en préopératoire ou de suspicion peropératoire.

Les patients étaient suivis en consultation à 1 mois post-opératoire puis une fois par an avec échographie cervicale et dosage sanguin de la TSH, de la thyroglobuline et des anticorps anti-thyroglobuline. Le traitement post-opératoire comprenait systématiquement une hormonothérapie suppressive par L-Thyroxine.

Nous avons inclus tous les patients présentant une tumeur papillaire de taille inférieure ou égale à 1 centimètre.

Nous avons exclu les patients présentant une tumeur de taille supérieure à 1 cm ou ceux présentant une tumeur non papillaire de la thyroïde.

Tous les patients présentant une atteinte ganglionnaire ou une extension extra-thyroïdienne à l'analyse histopathologique ont bénéficié d'une radiothérapie interne métabolique par administration d'une activité de 100 mCi d'Iode 131 après thyroïdectomie totale ou totalisation en cas d'isthmo-lobectomie.

Nous avons récolté les données suivantes : âge, sexe, type d'intervention (thyroïdectomie totale ou isthmo-lobectomie), les résultats anatomo-pathologiques (taille, focalité, envahissement ganglionnaire, stade T, N et M, le volume tumoral total en cas de multifocalité et la variante anatomopathologie), la date d'IRA-thérapie si celle-ci a été réalisée et la date des dernières nouvelles.

La récurrence était définie par une atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée à distance de la première intervention.

Nous avons comparé les patients appartenant au groupe très faible risque de la classification de l'ATA 2015 à ceux appartenant au groupe Intermédiaire / Elevé.

Les critères définissant le groupe très faible risque sont définis ci-dessous :

- Absence d'antécédent familial de néoplasie thyroïdienne
- Absence d'antécédent d'irradiation cervicale
- Carcinome unifocal
- Cancer T1 N0
- Carcinome non infiltrant
- Forme papillaire pure

La survie globale, la survie avec récurrence et la survie sans récurrence ont aussi été recueillies.

Nous avons analysé l'impact des facteurs de mauvais pronostic sur le risque de récurrence : taille > 5 mm, sexe masculin, multifocalité, âge < 45 ans, atteinte ganglionnaire initiale.

Nous avons modélisé le risque de récurrence ganglionnaire à l'aide d'un modèle de régression logistique, dont les résultats sont présentés à l'aide des odds ratio et de leur intervalle de confiance à 95%.

Le seuil de significativité était de 5 % pour l'ensemble des analyses.

Les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel SAS version 9.3 software package (SAS Inc, Cary, NC, USA).

L'analyse de la différence de récurrence entre les groupes à risque a été calculée par un test exact de Fisher. La différence était statistiquement significative si $p < 0.05$.

Cette analyse a été effectuée via le logiciel R version 3.4.2 (The R Project for Statistical Computing, The R Foundation).

B. Résultats

De 1991 à 2016, sur les 11870 patients opérés d'une thyroïdectomie au sein du CHU de Poitiers, l'analyse histologique a permis de trouver 973 (8,2%) carcinomes papillaires dont 440 (45,2%) microcarcinomes.

Le suivi moyen était de 73 mois (6 ans).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques	N (%)
Découverte fortuite	330 (75)
Age moyen	49 +/-
Ratio F / H	4,7 (1,1)
Antécédent familial de cancer thyroïdien	37 (8,4)
Thyroïdectomie totale	380 (86,4)
Isthmo-lobectomie	60 (13,6)
Atteinte multifocale	88 (20)
Taille < 5 mm	199 (45,2)
Taille > 5 mm	234 (53,2)
Volume tumoral moyen (mm)	6 (1,4)
Métastases ganglionnaires	34 (7,7)
Envahissement extra-thyroïdien	9 (2,0)
Ira-thérapie	125 (28,4)
Ré intervention	37 (8,4)
Récidive	13 (3,0)
Décès lié à la pathologie thyroïdienne	0
Suivi moyen (mois)	73 (1 – 285)

75% des microcarcinomes ont été découverts de manière fortuite sur l'analyse histopathologique définitive.

380 patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale, 60 d'une isthmo-lobectomie.

53% d'entre eux ont eu une tumeur > 5 mm, et dans 20% des cas celle-ci était multifocale.

Un envahissement ganglionnaire initial a été retrouvé chez 34 malades (7,7%).

Aucun décès lié à la maladie thyroïdienne n'a été rapporté.

Sur les 440 patients, 13 patients (2,95%) ont présenté une récurrence ganglionnaire histologiquement prouvée.

Le tableau 1 résume les caractéristiques des patients de l'étude.

Les caractéristiques des patients ayant récidivé à distance sont présentées dans le tableau 2. Sur ces 13 patients, seulement 1 d'entre eux appartenait au groupe très faible risque de la classification de l'ATA.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients présentant une récurrence à distance

Caractéristiques	N (%)
Circonstance de découverte	
• Examen suspect	6 (46)
• Fortuit	7 (54)
Antécédent familial de cancer thyroïdien	2 (15)
Age < 45 ans	11 (85)
Envahissement ganglionnaire initial	8 (62)
Multifocal	6 (46)
Taille > 5 mm	13 (100)
Envahissement extra-thyroïdien	3 (23)
IRA-thérapie	13 (100)
Suivi moyen (mois)	160

En analyse univariée, l'âge < 45 ans (**OR = 9,72** ; IC 95% : 2,13 – 44,44 ; p < 0,05) et la localisation multifocale (**OR = 3,58** ; IC 95% : 1,17 – 10,96 ; p < 0,05) apparaissent être des facteurs de risque de récurrence à distance. L'envahissement ganglionnaire initial et le sexe masculin ne ressortent pas comme facteur de risque.

Tous les patients qui ont récidivé avaient une taille > 5 mm ; nous n'avons pu évaluer le risque lié à cette variable.

Ces résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Facteurs de risque univariés de récurrence ganglionnaire (13 événements).

<i>Variables</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>Intervalle de confiance 95%</i>	<i>p-value</i>
Sexe masculin	2.28	0.68-7.61	0.1816
Age inférieur à 45 ans	9.72	2.13-44.44	0.0034
Age (année)	0.94	0.90-0.98	0.0038
Taille de la tumeur supérieure à 5	-	-	-
N+	0.60	0.16-2.33	0.4598
Localisation multifocal	3.58	1.17-10.96	0.0253

En analyse multivariée, indépendamment l'un de l'autre, l'âge est un facteur protecteur (**OR = 0,94** ; IC95% : 0,90 – 0,98 ; p < 0,05) et la localisation multifocale (OR = 3.32 ; 1 ; IC95% : 1.07 – 10,35 ; p < 0,05) est un facteur de risque de récurrence.

Cette analyse est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : modèle multivarié de récurrence ganglionnaire

<i>Variables</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>Intervalle de confiance 95%</i>	<i>p-value</i>
Age (année)	0.94	0.90-0.98	0.0054
Localisation multifocale	3.32	1.07-10.35	0.0386

Dans notre étude, 300 patients appartenaient au groupe très faible risque de la classification 2015 de l'ATA et 140 patients appartenaient groupe intermédiaire à élevé. Seulement 1 seul de ces patients a présenté une récurrence à distance contre 12 dans l'autre groupe. A noter que 30 de ces patients ont bénéficié d'une IRA-thérapie. Le nombre de récurrence était moins important dans le groupe très faible risque (1 vs. 12), cette différence était statistiquement significative (**OR = 0,04** ; IC95% : 0.0008 – 0,2475 ; **p< 0,05**). Ces résultats sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Very Low Risk Group vs. Medium / High Risk Group

	Very Low Risk Group	Medium / High Risk Group	p - value
Nombre (%)	300 (68)	140 (32)	
Curage			
Oui	10	38	
Non	290	102	
Récidive			
Oui	1	12	< 0,005
Non	299	128	
Décès lié au cancer thyroïdien	0	0	
IRA-thérapie	30	95	
Suivi moyen (mois)	63	94	

C. Discussion

Cette étude démontre que l'âge < 45 ans et que le caractère multifocal du microcarcinome sont des facteurs de risque de récurrence ganglionnaire. Par ailleurs, le sexe masculin, et l'envahissement ganglionnaire initial ne ressortent pas comme facteurs de risque.

L'effet de la taille n'a pu être analysé, car tous les patients qui ont récidivé avaient une taille > 5 mm.

Multifocalité

Notre étude démontre que le caractère multifocal est associé à un risque plus élevé de récurrence ; ce qui est confirmé par les données de la littérature [15], [49].

Age

Notre analyse confirme que l'âge < 45 ans est un facteur de mauvais pronostic, comme l'on décrit E. Rôti et al. [15], ainsi que Pedrazzini et al. [50].

Envahissement ganglionnaire initial

De nombreuses études soulignent que les patients N+ au moment du diagnostic ont un risque plus élevé de récurrence à distance [15], [17].

Ce facteur ne ressort pas dans notre étude, probablement car le curage n'est pas fait de manière systématique dans notre centre (seulement 6 patients sur les 13 qui ont récidivés). Celui-ci est pratiqué uniquement en cas d'envahissement ganglionnaire diagnostiqué en préopératoire ou en cas de suspicion peropératoire. Si le curage avait été fait systématiquement nous aurions probablement plus de patients N+ dans ce groupe.

Taille > 5 mm

Cette donnée n'a pu être analysée, car tous les patients présentant une récurrence à distance avaient une tumeur > 5 mm au moment du diagnostic.

Cependant plusieurs études ne démontrent pas l'effet de ce facteur sur le risque de récurrence [15], [17], [51].

Circonstances de découverte et autres facteurs pronostiques

Une méta-analyse de 2014 portant sur 17 études, avec un total de 3523 patients, démontre que les facteurs de risque précédemment cités (âge, sexe, caractère multifocal, statut N+, taille) n'ont pas d'impact sur la récurrence à distance.

Par contre ils mettent en évidence que c'est le mode de découverte qui influe sur l'évolution de la maladie. Les cancers diagnostiqués en préopératoire présentent un risque plus élevé de récurrence que ceux diagnostiqués de manière fortuite avec un odds ratio (OR) à 14,7 (95% CI, 5.6–54.8, P .001) [34].

Une autre étude de 2013 confirme ces données et démontre aussi que les cancers découverts en préopératoire présentent les mêmes caractéristiques histopathologiques que les carcinomes papillaires (> 10 mm) agressifs [52].

Cela tend à démontrer que les facteurs de risque choisis pour notre étude ont peu d'impact sur l'évolution de la maladie et qu'il y a d'autres facteurs influençant la récurrence comme la circonstance de découverte ou le statut moléculaire de ces tumeurs.

En effet, dans une étude de 2011, Niemener et al. [53] ont démontré que le statut BRAF muté est associé à des formes plus agressives de microcarcinome papillaire, avec une prévalence de 77%, et une autre équipe retrouve une surexpression de la protéine D1 chez les patients présentant une forme métastatique de microcarcinome papillaire [54].

Groupe à très faible risque de récurrence

Dans notre étude, 300 patients appartenaient au groupe très faible risque de la classification de l'ATA. Seulement 1 de ces patients a présenté une récurrence. Ce malade n'avait pas bénéficié d'un curage récurrentiel homolatéral, conduisant probablement à une sous stadification. De plus la taille de son cancer était de 10 mm, taille limite pour la définition du carcinome micro-papillaire.

Ces résultats sont en accord avec les données présentées par Durante et al. [55], qui ne retrouve aucune récurrence à distance chez ces malades, avec un suivi moyen de 6,7 ans.

A noter que 30 de ces patients ont bénéficiés d'une IRA-thérapie postopératoire.

Forces et limites de notre étude

Notre population d'étude présente toutes les caractéristiques d'une population « classique » de patients atteints de microcarcinome papillaire de la thyroïde : 4 fois plus de femmes que d'hommes ; un âge moyen de 50 ans au diagnostic, une tumeur unifocale, de 5 mm environ, sans métastase ganglionnaire, diagnostiquée de manière fortuite, d'excellent pronostic avec une mortalité de 0% et un taux de récurrence < 3 %.

Le nombre de récurrence est peu fréquent (< 3%) dans la pathologie étudiée, ce qui nécessite d'avoir une population d'étude importante afin de mettre en évidence les facteurs de risque de récurrence. Malgré 442 malades inclus dans notre série, seulement 13 patients ont présenté une évolution de la maladie après le traitement initial, et seulement 2 facteurs de risque sont ressortis.

De plus, pour la période 1991-2003, nous avons inclus uniquement les patients dont les informations étaient disponibles sur notre dossier médical informatisé, c'est-à-dire les patients les mieux suivis (métastases ganglionnaires initiales, récurrence, volume tumoral total > 1 cm). Les patients qui ont été perdus de vue (petit cancer sans métastase) n'ont pas été inclus. Cela constitue probablement un biais de sélection, conduisant à une perte de force statistique dans notre série.

Parmi les 13 patients qui ont récidivé, la récurrence a été diagnostiquée en moyenne 3,5 ans (43 mois) après la première chirurgie.

Malgré un suivi moyen de 6 ans, 88 patients (20%) ont été perdus de vue après la première année de suivi, ce qui est trop court pour détecter une récurrence, diminuant ainsi le nombre d'évènement dans notre population.

Comme nous l'avons décrit plus haut, le curage n'est pas réalisé de manière systématique chez nos patients, d'autant plus que 70% de nos cancers sont diagnostiqués en post-opératoire. Un curage systématique chez les patients dont le diagnostic était suspecté en préopératoire aurait probablement conduit à découvrir plus de métastases ganglionnaires initiales.

Malgré cela, le pronostic de nos patients est excellent, avec 0% de décès lié à la pathologie thyroïdienne et un taux de récurrence < 3% ; ces données sont comparables aux autres équipes.

A l'heure de la biologie moléculaire, aucun de nos patients n'a bénéficié d'une caractérisation de la tumeur afin de détecter une mutation BRAF, qui est présente dans environ 50% des cas selon les séries.

Implication clinique

Notre série est la première série pronostique concernant les microcarcinomes papillaires au CHU de Poitiers.

Elle confirme l'excellent pronostic de cette maladie avec moins de 3% de récurrence avec un suivi moyen de 6 ans. Cependant elle met en évidence un risque accru de développer une récurrence chez les patients âgés de moins de 45 ans présentant une tumeur multifocale. Ces patients sont donc à surveiller de manière annuelle avec une échographie.

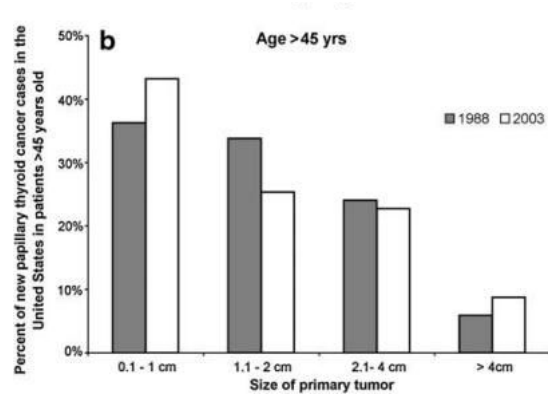
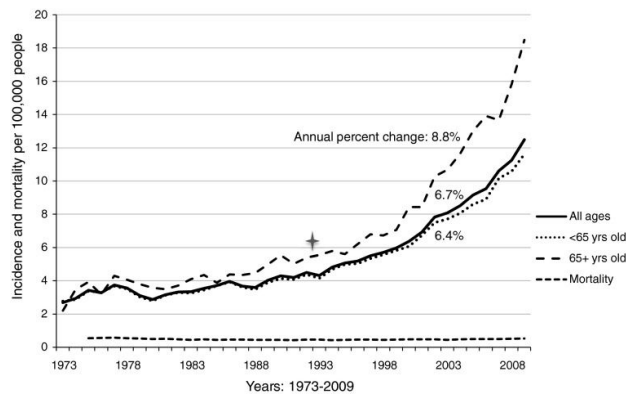
D'un autre côté, l'ensemble des patients appartenant au groupe très faible risque de l'ATA n'ont pas présenté d'évolution de la maladie.

Les études Japonaises récemment publiées sur la surveillance active démontrent la validité de cette méthode en matière d'efficacité et de coût. C'est une option thérapeutique que nous pourrions proposer à nos patients dont le diagnostic a été établi en préopératoire.

Le curage prophylactique n'est pas effectué dans notre centre, cela ne semble pas avoir d'impact sur la survie et la récurrence de nos patients. Cependant des études prospectives randomisées sont nécessaires afin de prouver cela.

Le microcarcinome papillaire de la thyroïde reste un cancer très fréquent de découverte fortuite d'excellent pronostic, cependant il reste nécessaire de surveiller au long cours les patients, surtout ceux âgés de moins de 45 ans avec un cancer multifocal.

IV. Annexes



Annexe 1 : Evolution de l'incidence du carcinome papillaire de la thyroïde [1]
[3].

	Factor	Source
Exogenous	X-rays	Medical imaging (dental X-ray and CT scans)
	^{131}I	Nuclear medicine procedures
	Iodine	Diet, iodine prophylaxis, BRAF ^{V600E} (?)
	Nitrate	Water and diet
	Westernized lifestyle and environmental	Undiscovered carcinogens
	pollutants	Bisphenol A (BPA), polychlorinated biphenyls (PCB), polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)
	Factor	Mechanism
Endogenous	TSH	Thyroid growth stimulation
	Autoimmune	increased TSH and oxidative stress
	Thyroiditis	
	Obesity and insulin resistance	Hyperinsulinemia promotes cancer, but this factor is not specific for the thyroid

Annexe 2 : Facteurs de risque de cancer de la thyroïde [9].

TABLE 10. AJCC 7TH EDITION/TNM CLASSIFICATION SYSTEM FOR DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

	Definition
T0	No evidence of primary tumor
T1a	Tumor ≤1 cm, without extrathyroidal extension
T1b	Tumor >1 cm but ≤2 cm in greatest dimension, without extrathyroidal extension
T2	Tumor >2 cm but ≤4 cm in greatest dimension, without extrathyroidal extension.
T3	Tumor >4 cm in greatest dimension limited to the thyroid <i>or</i> Any size tumor with minimal extrathyroidal extension (e.g., extension into sternothyroid muscle or perithyroidal soft tissues).
T4a	Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve.
T4b	Tumor of any size invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels
N0	No metastatic nodes
N1a	Metastases to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes).
N1b	Metastases to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (level VII)
M0	No distant metastases
M1	Distant metastases

Annexe 3 : Classification TNM des cancers différenciés de la thyroïde [19].

Genetic alteration	Well-differentiated thyroid carcinoma		Poorly differentiated thyroid carcinoma	Undifferentiated thyroid carcinoma	Post-Chernobyl childhood thyroid cancer	References
	Papillary thyroid carcinoma	Follicular thyroid carcinoma				
RET rearrangement	13–43%	0%	0–13%	0%	50–90%	14,51–56, 67–69
BRAF mutation	29–69%	0%	0–13%	10–35%	0–12%	47,74,77–79
BRAF rearrangement	1%	Unknown	Unknown	Unknown	11%	16,47
NTRK1 rearrangement	5–13%	Unknown	Unknown	Unknown	3%	55,88–90
Ras mutation	0–21%	40–53%	18–27%	20–60%	0%	93–99,102
PPARG rearrangement	0%	25–63%	0%	0%	Unknown	99, 107–112
CTNNB1 mutation	0%	0%	0–25%	66%	Unknown	195,198
TP53 mutation	0–5%	0–9%	17–38%	67–88%	Unknown	181–186

CTNNB1, β-catenin; NTRK1, neurotrophic tyrosine kinase receptor, type 1; PPARG, peroxisome-proliferator-activated-receptor-γ.

Annexe 4 : Mutations génétiques dans le cancer thyroïdien [25].

V. Bibliographie

- [1] J. D. Cramer, P. Fu, K. C. Harth, S. Margevicius, et S. M. Wilhelm, « Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry », *Surgery*, vol. 148, n° 6, p. 1147-1152; discussion 1152-1153, déc. 2010.
- [2] D. RA, L. RV, H. PU, et E. C, *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*.
- [3] D. T. Hughes, M. R. Haymart, B. S. Miller, P. G. Gauger, et G. M. Doherty, « The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years », *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 21, n° 3, p. 231-236, mars 2011.
- [4] E. Baudin *et al.*, « Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience », *Cancer*, vol. 83, n° 3, p. 553-559, août 1998.
- [5] B. R. Haugen *et al.*, « 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer », *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 26, n° 1, p. 1-133, janv. 2016.
- [6] M. R. Pelizzo *et al.*, « Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients », *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.*, vol. 32, n° 10, p. 1144-1148, déc. 2006.
- [7] J. P. Brito, J. C. Morris, et V. M. Montori, « Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours », *BMJ*, vol. 347, p. f4706, août 2013.
- [8] L. Leenhardt, P. Grosclaude, L. Chérié-Challine, et Thyroid Cancer Committee, « Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee », *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 14, n° 12, p. 1056-1060, déc. 2004.
- [9] G. Pellegriti, F. Frasca, C. Regalbuto, S. Squatrito, et R. Vigneri, « Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors », *Journal of Cancer Epidemiology*, 2013. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/jce/2013/965212/>. [Consulté le: 09-oct-2017].
- [10] D. Williams, « Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl », *Oncogene*, vol. 27 Suppl 2, p. S9-18, déc. 2008.
- [11] M. S. Pearce *et al.*, « Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study », *Lancet*, vol. 380, n° 9840, p. 499-505, août 2012.
- [12] G. Pellegriti *et al.*, « Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 101, n° 22, p. 1575-1583, nov. 2009.
- [13] U. Feldt-Rasmussen, « Iodine and Cancer », *Thyroid*, vol. 11, n° 5, p. 483-486, mai 2001.
- [14] D. Repplinger, A. Bargren, Y.-W. Zhang, J. Adler, M. Haymart, et H. Chen, « Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? », *J. Surg. Res.*, vol. 150, n° 1, p. 49-52, nov. 2008.
- [15] E. Roti, E. C. degli Uberti, M. Bondanelli, et L. E. Braverman, « Thyroid papillary

- microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 159, n° 6, p. 659-673, déc. 2008.
- [16] M. R. Pelizzo *et al.*, « Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience », *Nucl. Med. Commun.*, vol. 25, n° 6, p. 547-552, juin 2004.
- [17] G. Mercante *et al.*, « Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients », *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 19, n° 7, p. 707-716, juill. 2009.
- [18] V. A. LiVolsi, « Papillary thyroid carcinoma: an update », *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc*, vol. 24 Suppl 2, p. S1-9, avr. 2011.
- [19] « Thyroid Cancer Staging: TNM Classification for Thyroid Cancer », sept. 2016.
- [20] X. Zheng *et al.*, « Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF(V600E) mutational status of 977 cases », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 20, n° 7, p. 2266-2273, juill. 2013.
- [21] F. Li *et al.*, « BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis », *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 22, n° 2, p. 159-168, avr. 2015.
- [22] R. K. Virk *et al.*, « BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype-phenotype correlation », *Mod. Pathol.*, vol. 26, n° 1, p. 62-70, janv. 2013.
- [23] J. Y. Kwak *et al.*, « Study of peripheral BRAF(V600E) mutation as a possible novel marker for papillary thyroid carcinomas », *Head Neck*, vol. 35, n° 11, p. 1630-1633, nov. 2013.
- [24] J. Y. Kwak, E.-K. Kim, W. Y. Chung, H. J. Moon, M. J. Kim, et J. R. Choi, « Association of BRAFV600E Mutation with Poor Clinical Prognostic Factors and US Features in Korean Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma », *Radiology*, vol. 253, n° 3, p. 854-860, déc. 2009.
- [25] T. Kondo, S. Ezzat, et S. L. Asa, « Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 6, n° 4, p. 292-306, avr. 2006.
- [26] F. Cetta, G. Montalto, M. Gori, M. C. Curia, A. Cama, et S. Olschwang, « Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, n° 1, p. 286-292, janv. 2000.
- [27] S. Septer, V. Slowik, R. Morgan, H. Dai, et T. Attard, « Thyroid cancer complicating familial adenomatous polyposis: mutation spectrum of at-risk individuals », *Hered. Cancer Clin. Pract.*, vol. 11, n° 1, p. 13, oct. 2013.
- [28] C. Eng, « PTEN: one gene, many syndromes », *Hum. Mutat.*, vol. 22, n° 3, p. 183-198, sept. 2003.
- [29] J. Ngeow, J. Mester, L. A. Rybicki, Y. Ni, M. Milas, et C. Eng, « Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with Cowden and Cowden-like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, n° 12, p. E2063-2071, déc. 2011.
- [30] T. J. McDonald *et al.*, « Familial papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis », *J. Oncol.*, vol. 2011, p. 948786, 2011.
- [31] G. Lupoli *et al.*, « Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 353, n° 9153, p. 637-639, févr. 1999.
- [32] H. R. Harach *et al.*, « Histology of familial thyroid tumours linked to a gene mapping to chromosome 19p13.2 », *J. Pathol.*, vol. 189, n° 3, p. 387-393, nov. 1999.
- [33] J. L. Kraimps *et al.*, « Familial papillary carcinoma of the thyroid », *Surgery*, vol. 121, n° 6, p. 715-718, juin 1997.

- [34] H. Mehanna *et al.*, « Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, n° 8, p. 2834-2843, août 2014.
- [35] « Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer de la Thyroïde ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_969305/fr/ald-n-30-cancer-de-la-thyroïde. [Consulté le: 04-oct-2017].
- [36] F. Pacini *et al.*, « European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 154, n° 6, p. 787-803, juin 2006.
- [37] J. C. Watkinson et British Thyroid Association, « The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults », *Nucl. Med. Commun.*, vol. 25, n° 9, p. 897-900, sept. 2004.
- [38] T. Zetoune *et al.*, « Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 17, n° 12, p. 3287-3293, déc. 2010.
- [39] C.-X. Shan, W. Zhang, D.-Z. Jiang, X.-M. Zheng, S. Liu, et M. Qiu, « Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis », *The Laryngoscope*, vol. 122, n° 4, p. 797-804, avr. 2012.
- [40] R. Ducoudray, C. Trésallet, G. Godiris-Petit, F. Tissier, L. Leenhardt, et F. Menegaux, « Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? », *World J. Surg.*, vol. 37, n° 7, p. 1584-1591, juill. 2013.
- [41] H. Takami, Y. Ito, T. Okamoto, et A. Yoshida, « Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons », *World J. Surg.*, vol. 35, n° 1, p. 111-121, janv. 2011.
- [42] F. Borson-Chazot *et al.*, « Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin », *Ann. Endocrinol.*, vol. 69, n° 6, p. 472-486, déc. 2008.
- [43] J. Jonklaas *et al.*, « Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy », *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 16, n° 12, p. 1229-1242, déc. 2006.
- [44] H. J. Kim *et al.*, « Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 78, n° 4, p. 614-620, avr. 2013.
- [45] L. Leenhardt *et al.*, « Good practice guide for cervical ultrasound scan and echo-guided techniques in treating differentiated thyroid cancer of vesicular origin », *Ann. Endocrinol.*, vol. 72, n° 3, p. 173-197, juin 2011.
- [46] Y. Ito *et al.*, « An Observation Trial Without Surgical Treatment in Patients with Papillary Microcarcinoma of the Thyroid », *Thyroid*, vol. 13, n° 4, p. 381-387, avr. 2003.
- [47] Y. Ito, A. Miyauchi, M. Kihara, T. Higashiyama, K. Kobayashi, et A. Miya, « Patient Age Is Significantly Related to the Progression of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Under Observation », *Thyroid*, vol. 24, n° 1, p. 27-34, sept. 2013.
- [48] Y. Ito, A. Miyauchi, et H. Oda, « Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials », *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.*, mars 2017.
- [49] K. Gülben, U. Berberoğlu, O. Celen, et H. H. Mersin, « Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid--factors affecting lymph node metastasis », *Langenbecks Arch. Surg.*, vol. 393, n° 1, p. 25-29, janv. 2008.

- [50] L. Pedrazzini, A. Baroli, L. Marzoli, R. Guglielmi, et E. Papini, « Cancer recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a multivariate analysis on 231 patients with a 12-year follow-up », *Minerva Endocrinol.*, vol. 38, n° 3, p. 269-279, sept. 2013.
- [51] N. Wada *et al.*, « Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection », *Ann. Surg.*, vol. 237, n° 3, p. 399-407, mars 2003.
- [52] T. Karatzas, I. Vasileiadis, S. Kapetanakis, E. Karakostas, G. Chrousos, et G. Kouraklis, « Risk factors contributing to the difference in prognosis for papillary versus micropapillary thyroid carcinoma », *Am. J. Surg.*, vol. 206, n° 4, p. 586-593, oct. 2013.
- [53] L. A. Niemeier *et al.*, « A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma », *Cancer*, vol. 118, n° 8, p. 2069-2077, avr. 2012.
- [54] M. L. C. Khoo, S. Ezzat, J. L. Freeman, et S. L. Asa, « Cyclin D1 protein expression predicts metastatic behavior in thyroid papillary microcarcinomas but is not associated with gene amplification », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 87, n° 4, p. 1810-1813, avr. 2002.
- [55] C. Durante *et al.*, « Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, n° 11, p. 4882-4888, nov. 2010.

VI. Résumé et mots clés

Introduction : Le microcarcinome papillaire de la thyroïde représente à lui seul 43% des nouveaux cancers de la thyroïde chez les patients âgés de plus de 45 ans. Généralement considéré de très bon pronostic, avec un taux de mortalité de 0% à 10 ans, la récurrence est évaluée à moins de 4%. Le but de ce travail est d'analyser le rôle de ces facteurs sur le risque de récurrence.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective de l'ensemble des patients atteints de microcarcinome papillaire de la thyroïde ayant bénéficié d'une thyroïdectomie au CHU de Poitiers entre Janvier 1991 et Décembre 2016. Nous avons analysé l'impact des facteurs de mauvais pronostic sur le risque de récurrence : taille > 5 mm, sexe masculin, multifocalité, âge > 45 ans, atteinte ganglionnaire initial. Nous avons modélisé le risque de récurrence ganglionnaire à l'aide d'un modèle de régression logistique.

Résultats : Sur les 440 patients, 13 patients (2,95%) ont présentés une récurrence ganglionnaire histologiquement prouvée. En analyse univariée, l'âge < 45 ans (**OR = 9,72** ; IC 95% : 2,13 – 44,44 ; **p < 0,05**) et la localisation multifocale (**OR = 3,58** ; IC 95% : 1,17 – 10,96 ; **p < 0,05**) apparaissent être des facteurs de risque de récurrence à distance.

Conclusion : Le microcarcinome papillaire de la thyroïde reste un cancer très fréquent de découverte fortuite d'excellent pronostic, cependant il reste nécessaire de surveiller au long cours les patients, surtout ceux âgés de moins de 45 ans avec un cancer multifocal.

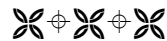
Mots-Clés : Microcarcinome papillaire, Facteurs de risque, Récurrence, Thyroïde

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé et mots clés

Introduction : Le microcarcinome papillaire de la thyroïde représente à lui seul 43% des nouveaux cancers de la thyroïde chez les patients âgés de plus de 45 ans. Généralement considéré de très bon pronostic, avec un taux de mortalité de 0% à 10 ans, la récurrence est évaluée à moins de 4%. Le but de ce travail est d'analyser le rôle de ces facteurs sur le risque de récurrence.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective de l'ensemble des patients atteints de microcarcinome papillaire de la thyroïde ayant bénéficié d'une thyroïdectomie au CHU de Poitiers entre Janvier 1991 et Décembre 2016. Nous avons analysé l'impact des facteurs de mauvais pronostic sur le risque de récurrence : taille > 5 mm, sexe masculin, multifocalité, âge > 45 ans, atteinte ganglionnaire initiale. Nous avons modélisé le risque de récurrence ganglionnaire à l'aide d'un modèle de régression logistique.

Résultats : Sur les 440 patients, 13 patients (2,95%) ont présentés une récurrence ganglionnaire histologiquement prouvée. En analyse univariée, l'âge < 45 ans (**OR = 9,72** ; IC 95% : 2,13 – 44,44 ; **p < 0,05**) et la localisation multifocale (**OR = 3,58** ; IC 95% : 1,17 – 10,96 ; **p < 0,05**) apparaissent être des facteurs de risque de récurrence à distance.

Conclusion : Le microcarcinome papillaire de la thyroïde reste un cancer très fréquent de découverte fortuite d'excellent pronostic, cependant il reste nécessaire de surveiller au long cours les patients, surtout ceux âgés de moins de 45 ans avec un cancer multifocal.

Mots-Clés : Microcarcinome papillaire, Facteurs de risque, Récurrence, Thyroïde