

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DU MALI

Un peuple- Un but- Une foi



U.S.T.T.B



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Année universitaire 2021-2022

Mémoire N°...../

TITRE :

**CANCER PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE SUR
MALADIE DE BASEDOW COMPLIQUÉE
D'EXOPHTALMIE MALIGNNE :
A PROPOS D'UN CAS**

MEMOIRE

Présenté et soutenu publiquement le **19 / 01 / 2023** devant la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako

Par

Dr MAIGA Mariam

**Pour obtenir le diplôme d'études spécialisées d'Endocrinologie,
Maladies Métaboliques et Nutrition (EMMN)**

JURY

Président : Pr DJROLO François

Directrice : Pr SIDIBE Assa TRAORE

Membre : Pr DRABO Joseph Youssouf

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Je remercie :

ALLAH, le miséricordieux, pour m'avoir assisté tout au long de cette formation et avoir permis la réalisation de ce travail. Louange à Toi, Seigneur de l'univers.

A mon Feu grand père Fatogoma BERTHE (In memoriam)

Tu aurais souhaité voir de tes yeux ce moment solennel, ton soutien permanent indéfectible m'a permis d'être ce que je suis aujourd'hui.

Je te dédie affectueusement ce travail en témoignage de mon sincère reconnaissance et de ma profonde gratitude. Dors en paix

A mon cher et tendre époux Seydina Oumar NIMAGA

Les mots me manquent pour te qualifier. Tu m'es si précieux et sans pareille ton soutien et tes encouragements m'ont été d'un apport inestimable pendant ces années de formation t'avoir comme époux est la plus belle chose qui pouvait m'arriver dans la vie. Nos efforts conjugués ont abouti aujourd'hui à ce travail qui est aussi le tien. Qu'ALLAH consolide un peu plus chaque jour notre union dans l'amour, la santé et la longévité.

A la famille MAIGA, NIMAGA, BERTHE, DIARRA, BARRY

Vos affections, vos encouragements et vos bénédictions m'ont apporté réconfort et consolation. Vous avez été d'un apport inestimable dans l'élaboration de ce travail. Soyez rassurés de ma sincère reconnaissance.

A tous les personnels du service de la médecine interne et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali

Acceptez avec plaisir mes remerciements les plus sincères pour tout ce que j'ai appris avec vous, et aussi pour vos encouragements interminables. Mes très sincères remerciements et reconnaissances.

A tous les personnels du service d'endocrinologie de l'hôpital Bel-Air de Metz Thionville

Merci pour le plus que vous m'avez apporté dans ma formation de DES, du soutien psychologique et social au cours de mon séjour.

A toutes les personnes qui de près ou de loin auront participé d'une manière ou d'une autre à l'élaboration de ce travail.

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction.....	2
II.	Observation.....	11
III.	Discussion.....	18
	Conclusion.....	24
	Recommandations.....	25
	Références.....	27

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Le Cancer thyroïdien et la maladie de basedow étaient considérés autres fois comme deux entités antinomiques de la pathologie thyroïdienne [1], cependant leur association n'est plus rare.

En effet, la pathogénie de l'association hyperthyroïdie auto-immune-cancer de la thyroïde reste mal élucidée et soulève un bon nombre de questions d'ordre physiopathologique.

Tous les types histologiques de cancers de la thyroïde peuvent être associés à l'hyperthyroïdie. Le plus fréquent est le carcinome papillaire de la thyroïde. L'association avec le carcinome anaplasique et médullaire est exceptionnelle, cela est dû aussi à la faible incidence de ces cancers en général.

Nous décrivons un cas d'hyperthyroïdie par maladie de basedow compliquée d'orbitopathie prédominante à droite.

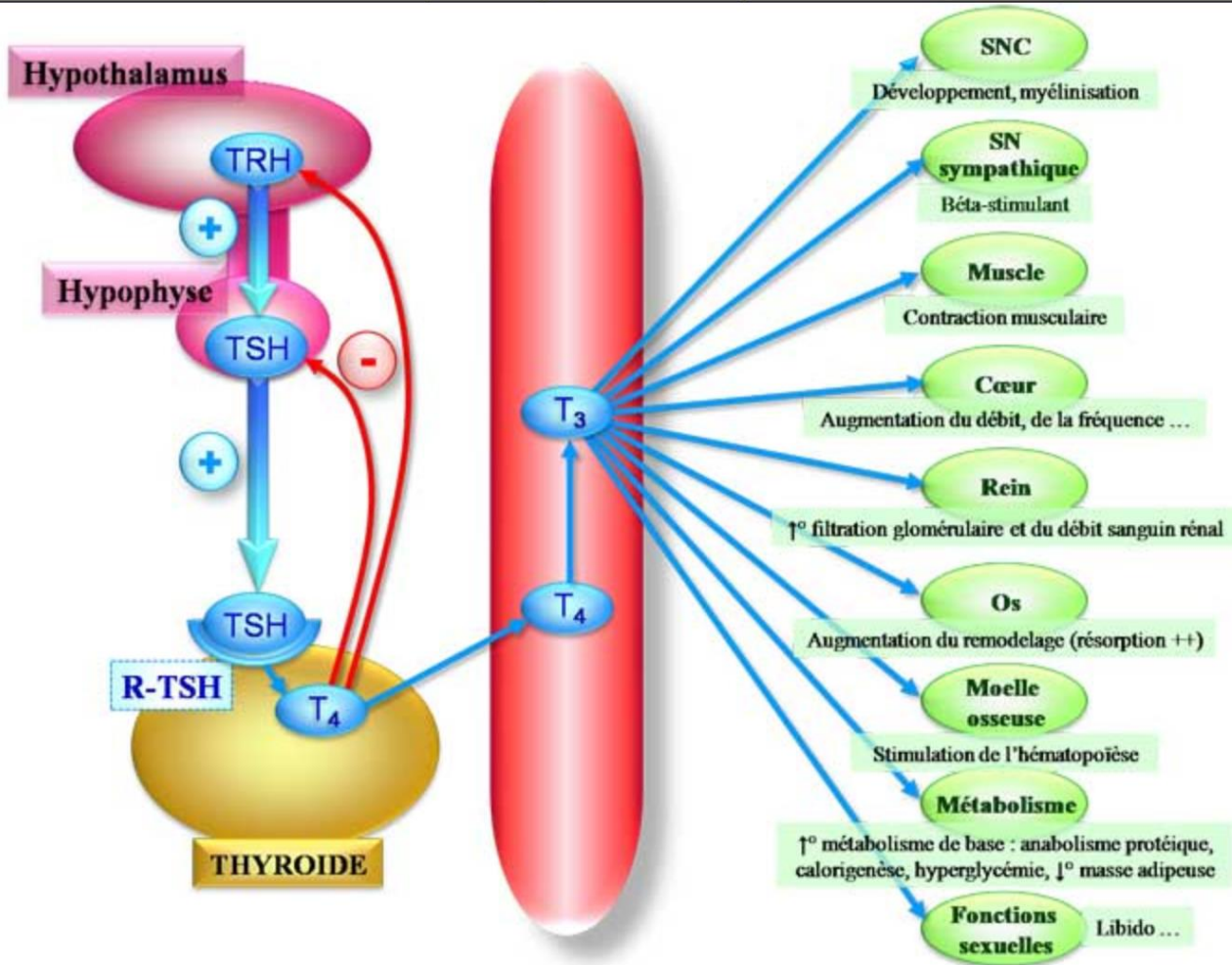
La patiente bénéficie d'une thyroïdectomie totale avec découverte histologique d'un microcancer papillaire de la thyroïde sur pièce opératoire.

Nous évoquerons les facteurs favorisant cette association et la problématique de la prise en charge du cancer de la thyroïde sur

une maladie de basedow compliquée d'Orbithopathie
Dysthyroïdienne (OD).

Rappels :

Physiologie thyroïdienne :



La thyroïde produit 2 types d'hormones :

- **Les hormones thyroïdiennes** T3 et T4, fabriquées dans les vésicules thyroïdiennes sous l'influence de l'axe thyroïdienne (axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien).

- **La calcitonine (ou thyrocalcitonine)**, fabriquée dans les cellules C parafolliculaires (à côté des vésicules) impliquée dans le métabolisme osseux par son action hypocalcémisante.

La régulation de la synthèse hormonale s'effectue par le classique **rétrocontrôle négatif**.

L'iode est le principal élément des hormones thyroïdiennes (et ne sert qu'à ça dans l'organisme), son apport recommandé est de 150-200 µg/j : dont 60 % est éliminé dans les urines et 40 % incorporé dans la thyroïde.

Il pénètre dans la thyroïde par le symporteur spécifique NIS (Iode-Sodium).

Ainsi, une surcharge en iode intrathyroïdienne inhibe l'activité des transporteurs et empêche son incorporation.

La thyroglobuline (TG) est le marqueur endogène de la sécrétion thyroïdienne : C'est au sein de la TG que la synthèse de T3 et T4 va se poursuivre.

La thyroperoxydase (TPO) est l'enzyme-clé responsable de l'oxydation de l'iode.

Elle permet la liaison de l'iode à la tyrosine qui va donner les iodotyrosines (MIT, DIT).

L'activité de la TPO est stimulée par la TSH et inhibée par un excès d'iode (**effet Wolff-Chaikoff**) ou par les antithyroïdiens de synthèse.

Une fois sécrétées, les hormones T3 et T4 se fixent sur les protéines de transport appelées TBG (thyroxin binding globuline).

La fraction libre (non liée à un transporteur) de ces hormones est faible.

Les hormones thyroïdiennes actives en périphérie sont les hormones libres. Elles subissent une désiodation par l'enzyme appelée monodéiodase qui convertit la T4 en T3 (et rT3, inactive).

- La T3L est la véritable hormone active : 80 % proviennent de la désiodation et 20 % proviennent directement de la thyroïde. - La T4L est l'hormone de réserve.

Physiopathologie de la maladie de Basedow:

C'est une pathologie auto-immune pendant laquelle les récepteurs de la TSH (thyroid-stimulating hormone) (TSH-R) sont la cible d'autoanticorps, entraînant une synthèse excessive d'hormones thyroïdiennes par les thyrocytes.

- Les TRAK miment l'action inductrice et trophique de la TSH, ce qui conduit à : Un syndrome de thyrotoxicose (effet inducteur) et à une augmentation de volume de la thyroïde (effet trophique)

- Les TRAK provoquent une inflammation menant à l'accumulation de glycosaminoglycanes au niveau des muscles et la graisse rétro-orbitaire, provoquant l'orbitopathie dysthyroïdienne (OD).

L'orbite représente donc une seconde cible des autoanticorps.

Environ 60 % de ces patients vont développer une OD.

- La production des TRAK résulte d'une tendance à l'auto-immunité et la maladie de Basedow peut s'intégrer dans une polyendocrinopathie auto-immune. Il importe alors de rechercher certains signes associés.

Anatomopathologie du cancer thyroïdien

On distingue schématiquement cinq grands types histologiques

➤ **Les carcinomes d'origine vésiculaire** (développés aux dépens des cellules folliculaires thyroïdiennes, d'origine épithéliale) : ils représentent 90 à 95 % des cas de cancers thyroïdiens. La thyroglobuline, protéine d'origine exclusivement thyroïdienne, est utilisée comme marqueur de suivi. Ce groupe comprend :

Les carcinomes papillaires différenciés : 85 % des cas, sont d'excellents pronostics (95 % de survie à 10 ans) [4].

Ils se caractérisent par la fréquence des atteintes ganglionnaires; c'est la seule forme observée chez les sujets jeunes.

Le diagnostic cytologique et histologique repose sur la présence d'anomalies caractéristiques des noyaux ;

Les carcinomes vésiculaires différenciés : 5% des cas, ils ont moins de tropisme ganglionnaire et peuvent avoir une dissémination hématogène. Le diagnostic de certitude est uniquement histologique, il repose sur la mise en évidence d'une invasion vasculaire et/ou de la capsule de la tumeur ;

Les carcinomes peu différenciés et oncocytaires: 2 à 5 %, de pronostic plus défavorable, rencontrés chez des sujets plus âgés;

Les carcinomes anaplasiques : ils sont devenus rares (1 %), survenant surtout chez le sujet âgé. Leur pronostic est très péjoratif (la survie relative à 1an est de 15%) et ils nécessitent une prise en charge en urgence. Ils sont responsables des trois quarts des décès par cancer thyroïdien ;

➤ **Les carcinomes médullaires :** développés aux dépens des cellules C : ils représentent 5 % des cas ; ce sont des tumeurs neuroendocrines dont le marqueur est la calcitonine. Ils expriment aussi l'antigène carcinoembryonnaire (ACE). Leur pronostic dépend du stade au diagnostic. La survie à 5 ans est estimée à 80 %. Ils ont la particularité de s'intégrer, dans 25 % des cas, à des syndromes de prédisposition familiale, les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) liées à différentes mutations activatrices de l'oncogène *RET* ;

➤ **Autres cancers :** rares (1 %), il peut s'agir de lymphomes ou de métastases thyroïdiennes d'un autre cancer (notamment du cancer du rein à cellules claires).

Physiopathologie de l'association cancer de la thyroïde et maladie de basedow :

Des études ont montré que l'anticorps anti-récepteurs de la TSH, dont les taux sont élevés dans la maladie de basedow, peuvent stimuler l'activité adénylcyclase et induire la formation et la croissance d'un cancer thyroïdien à la manière de la TSH [5].

Par ailleurs, l'influence du traitement par les antithyroïdiens de synthèse a été également soulevée. Si la TSH est freinée en situation d'hyperthyroïdie, la normalisation de son taux après traitement médical, voire son élévation, risque de favoriser la croissance d'une tumeur jusqu'alors occulte. La situation la plus fréquente reste l'hyperthyroïdie juxtanéoplasique, dans la maladie de basedow, il se présente sous la forme d'un nodule froid au sein d'un goitre captant intensément le radiotracteur de manière plus ou moins homogène.

OBSERVATION

II. OBSERVATION :

Il s'agit de madame LM âgée de 62 ans,

Aux antécédents suivants :

- Cure chirurgicale d'hémorroïdes,
- Hémi colectomie droite (colite ischémique en 2009),
- Hystérectomie totale et d'annexectomie bilatérale,
- Dyslipidémie,
- TVP à 3 reprises,
- Embolie pulmonaire suite à un voyage en avion en Géorgie,
- Syndrome dépressif,
- Arthrose.

Elle est G3P3 (3 accouchements par voie basse).

Elle n'a pas de notion d'intoxication éthylo-tabagique.

Pas d'ATCD familial de cancer de la thyroïde

Elle présentait depuis 2018 une hyperthyroïdie fruste avec une TSH basse à 0.11 avec une T4 normale, découvert dans un contexte de surcharge iodée suite à la réalisation d'un angioscanner pour suspicion d'embolie pulmonaire.

L'échographie thyroïdienne réalisée à l'époque retrouvait une glande thyroïde de volume normal de 17 cc avec nodules des lobes droit et gauche de classification EU-tirads 3,

Ce qui a conclu à une surveillance de la TSH (1 mois) et de l'échographie thyroïdienne (1 an).

Le bilan cardiaque était normal.

Suivie par son médecin traitant qui en 02/2020 à réaliser :

Une Scintigraphie thyroïdienne qui montre : une hyperfixation diffuse de la glande thyroïdienne.

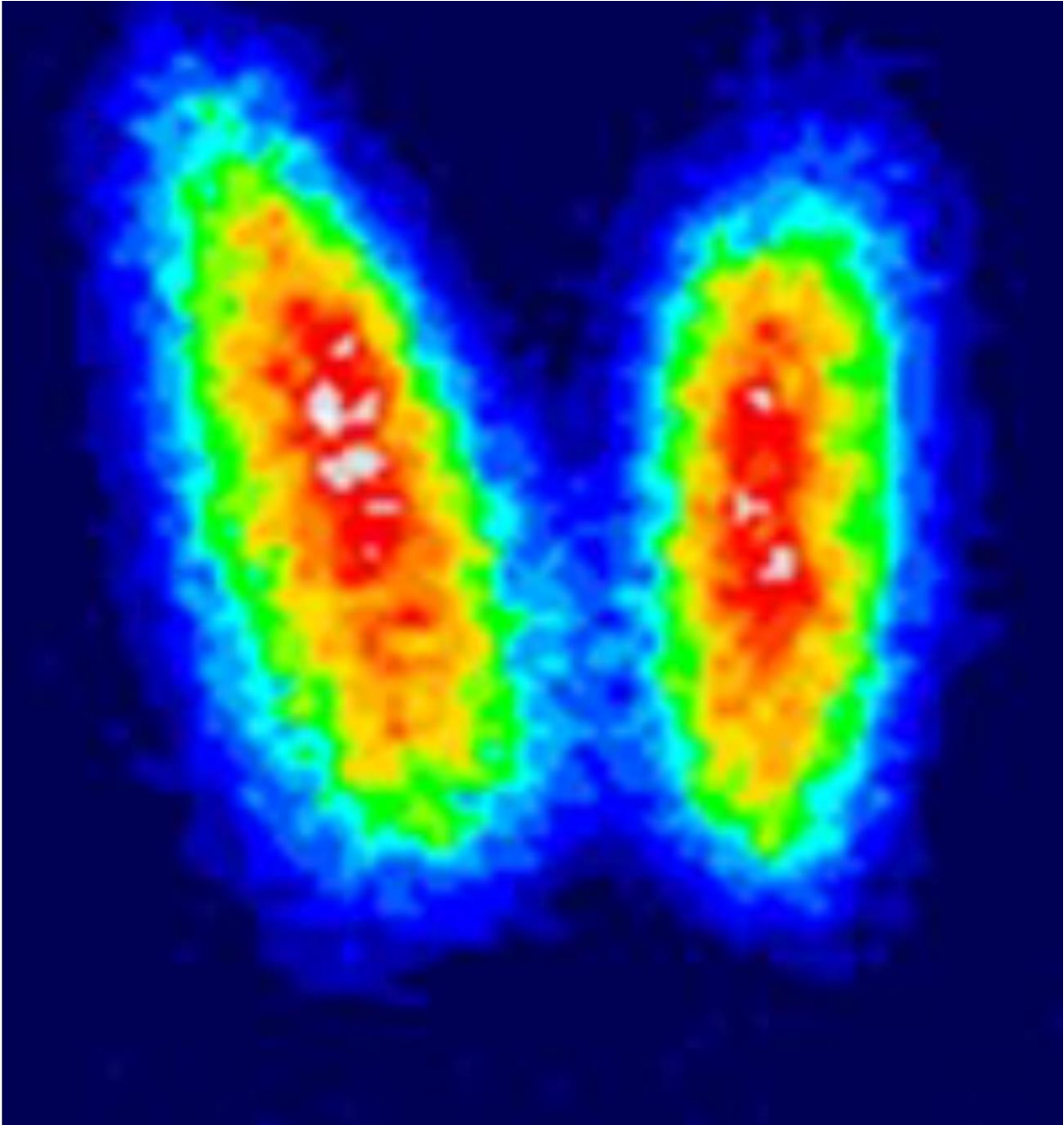


Image 1 : Scintigraphie thyroïdienne

Un scanner cervical retrouve : une glande thyroïde multi nodulaires.

Probable adénopathie de 17 mm de grand axe jugulaire inférieure gauche, avec une deuxième de 13 mm de grand axe, jugulaire supérieure gauche.

Une échographie thyroïdienne retrouve un nodule du pôle supérieur du lobe supérieur de 1 cm classé TIRADS 5.

-Ce nodule a bénéficié d'une cytoponction qui conclue en des atypies de signification indéterminée (catégorie 3 selon BETHESDA).

Devant ce résultat la patiente fut adressée en endocrinologie pour prise en charge.

A l'interrogatoire la patiente décrit des douleurs rétro-orbitaires, avec rougeur conjonctivale et une diplopie évoluant depuis 6 mois très gênante pour la patiente.

La palpation cervicale retrouve une thyroïde ferme, sans nodule ni adénopathie palpable.

L'examen ophtalmologique retrouve une exophtalmie de grade I non pulsatile avec une petite sécheresse oculaire.

Il n'y avait pas d'atteinte des nerfs optiques au fond d'œil.

Un traitement par GELTIM et lubrifiants a alors débuté.

Le bilan biologique réalisé retrouve :

TSH basse avec T4 normale, sous 5mg de néomercazole, les TRAK positifs à 5.2 UI/l.

Anticorps anti-TPO et anti-TG négatifs.

Devant ces résultats le diagnostic de la maladie de basedow fut posé et une thyroïdectomie totale a été réalisée.

L'histologie de la pièce opératoire retrouve un micro carcinome papillaire de 4 mm, non encapsulé sans embole vasculaire lymphatique du lobe thyroïdien gauche.

Il n'y avait pas d'extension carcinomateuse extra thyroïdienne.

La tumeur a été classée pT1aNxMx.

En RCP, une abstention thérapeutique avait été décidée devant l'orbithopathie non stabilisée

Puis 2021 : **devant**

L'aggravation de l'exophtalmie avec persistance des TRAK malgré des séances de bolus de corticoïde et la réalisation d'une aphérèse (3 séances /semaine pendant 4 semaines)

A noter que la patiente a présenté une réaction allergique au traitement immunosuppresseur par RITUXIMAB.

Une échographie thyroïdienne réalisée met en évidence un ganglion suspect du groupe IV, un curage ganglionnaire cervical gauche a été réaliser le 05/10/2021, qui retrouve un carcinome

papillaire thyroïdienne sur 2 ganglions sur 10 avec effraction capsulaire focale

Dans ces conditions, son dossier est passé en RCP, il a été décidé une Ira thérapie sous Thyrogen à 100mCi.

La scintigraphie corporelle totale a pu mettre en évidence un reliquat cervical iodofixant de 1%, une adénopathie cervicale iodofixante droite et des multiples nodules pulmonaires. Ces nodules ont fait l'objet de plusieurs contrôles scanographiques sans aucune évolution décelable.

Le bilan de surveillance retrouve: la TSH est effondrée, la TG basse, et l'AC anti-TG négatifs.

Un TEP FDG a été demandé.

Concernant l'exophtalmie aggravante, sa prise en charge est bien codifiée par l'**EUGOGO (European Group on Grave's Orbitopathy)**.

L'IRM cérébrale et orbitaire ne trouve d'anomalie ni tumorale ni vasculaire.

Une chirurgie de recul du droit inférieur a été proposée, mais impossible pour le moment car la thyroïde est non équilibrée.

DISCUSSION

III. DISCUSSION

La maladie de Basedow ou « Graves disease », est une affection auto-immune de la thyroïde survenant sur un terrain génétiquement prédisposé.

➤ **Epidémiologie :**

La maladie de basedow représente 50 à 80 % des causes d'hyperthyroïdie [1,2].

Elle prédomine chez la femme, souvent dans un contexte familial de maladie thyroïdienne. Bien qu'elle puisse être observée à tout âge, le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans [5].

Le carcinome thyroïdien sur maladie de Basedow est particulièrement rare (1 à 2%). Le plus souvent, il s'agit d'un carcinome papillaire. Celui-ci est le plus souvent de découverte fortuite.

Dans une méta-analyse incluant 7 études, la présence d'au moins un nodule thyroïdien chez les patients ayant une maladie de Basedow était associée à un risque 5 fois supérieur de cancer thyroïdien [7].

La présence de nodule thyroïdien paraît donc un élément prédictif de cette association.

➤ **Clinique :**

Les signes cliniques observés sont dus à la maladie de Basedow et non aux nodules car un nodule fonctionnel est rarement cancéreux.

➤ **Imagerie :**

Echographie thyroïdienne : elle est systématiquement réalisée pour toute anomalie de la glande thyroïdienne ;

C'est un examen indolore qui permet, grâce aux ultrasons, d'obtenir des images de la thyroïde : structure, taille de la glande, présence éventuelle d'un ou plusieurs nodules.

En présence d'un nodule, le médecin recherche aussi un éventuel risque de cancer, à partir de plusieurs critères qui sont :

- Présence ou non de microcalcifications (petits dépôts de calcium) ;
- Limites régulières ou irrégulières ;
- Forme Ovale ou non ;
- Importance de la vascularisation,

Ces caractéristiques échographiques sont résumées dans un score appelé EU-TIRADS qui permet d'identifier les nodules les plus à risque de malignité. Les nodules observés pendant l'examen seront reportés sur un schéma qui servira de référence pour le suivi.

Cytoponction : Cet examen n'est effectué qu'en présence d'anomalies à l'échographie pouvant faire suspecter un cancer ou dans un contexte à risque de cancer.

Scintigraphie à l'iode 123 : elle sert à explorer la glande thyroïde, tant du point de vue structurel que fonctionnel. Elle est utile aussi dans le traitement et le suivi de certaines pathologies thyroïdienne.

TEP-FDG : elle n'est pas indiquée, faute de spécificité suffisante, pour caractériser un nodule thyroïdien : l'échographie et la cytoponction permettent le diagnostic histologique, et peuvent être complétées par la scintigraphie à l'iode-123 en cas de suspicion de nodule autonome.

Elle est utile pour localiser la récurrence en cas d'augmentation de la thyroglobulinémie alors qu'aucun foyer fixant l'iode-131 n'est retrouvé [6].

➤ **Traitement :**

La chirurgie : c'est le traitement de première intention de pratiquement tous les cancers de la thyroïde. Elle permet de réaliser un examen anatomopathologique qui permet le diagnostic de certitude. Elle peut être totale ou partielle, parfois associée à un curage ganglionnaire.

Traitement hormonale :

Le traitement de lévothyroxine est administré à dose légèrement supraphysiologique pour freiner la TSH après chirurgie dans les formes à haut risque de récurrence et en cas de maladie récidivante ou métastatique. L'objectif est de prévenir le risque de récurrence et/ou ralentir la progression de la maladie. Lorsque le patient est en rémission, il n'est pas nécessaire de conserver le freinage, car l'hyperthyroïdie biologique expose à des risques cardiaques (troubles du rythme de type arythmie complète par fibrillation auriculaire) et osseux (ostéoporose). La TSH est maintenue dans la moitié inférieure des valeurs normales. Le taux de TSH est mesuré au moins 6 semaines après le début du traitement pour l'adaptation de la posologie. Par la suite, une surveillance annuelle ou biannuelle est suffisante.

Traitement adjuvant par l'iode 131, ou IRAthérapie :

Ce traitement n'est indiqué que chez les patients ayant subi une thyroïdectomie totale et présentant une forme à haut risque de récurrence.

Il permet la destruction des résidus thyroïdiens, il est systématiquement couplé à une scintigraphie corporelle totale qui permet de visualiser d'éventuels foyers tumoraux et de réaliser ainsi le bilan d'extension.

Surveillance :

Elle est biologique et repose sur le dosage de TSH pour s'assurer que le traitement substitutif est adéquat, et celui de la thyroglobuline (marqueur du cancer) pour dépister une récurrence ganglionnaire ou métastatique. Cette dernière doit être indétectable après thyroïdectomie complétée par l'administration d'une dose d'iode radioactif. Sa concentration plasmatique élevée traduit une maladie persistante ou récidivante et conduit à la réalisation d'examens complémentaires tels que : L'échographie cervicale, un scanner thoracique et/ou une tomographie par émissions de positons au fluorodéoxyglucose (TEP-FDG).

CONCLUSION
ET
RECOMMANDATIONS

Conclusion :

La survenue d'une maladie de Basedow n'élimine pas la possibilité d'un cancer thyroïdien associé.

Quoi qu'il en soit, chez un patient ayant une maladie de Basedow et des nodules thyroïdiens, il faut être particulièrement attentif et faire une échographie complétée d'une éventuelle cytoponction, et proposer un geste chirurgical en fonction du résultat.

Nous croyons que notre observation contribuerait à la connaissance disponible sur le cancer de la thyroïde sur maladie de basedow.

Recommandations :

Aux praticiens :

Tenir compte du risque de cancer dans l'évaluation préopératoire des patients atteints de maladie de Basedow.

Permettre une bonne collaboration entre les médecins généralistes et les endocrinologues.

REFERENCES

References:

1. Habra MA, Hijazi R, Verstovsek G, Marcell M. Medullary thyroid carcinoma associated with hyperthyroidism: a case report and review of the literature. *Thyroid*. 2004;14(5):391–396.
2. J.G. Yi et al. Focal uptake of fluorodeoxyglucose by the thyroid in patients undergoing initial disease staging with combined PET/CT for non-small cell lung cancer. *Radiology* (2005)
3. F.F. Chou, S.M. Sheen-Chen, Y.S. Chen, M.J. Chen.
 - a. Hyperthyroïdie et cancer concomitant de la thyroïde *Surg. int.*,78(1993), pp.343-346
4. R. Gabriele, C. Letizia, M. Borghese, G. DeToma, M. Celi, L.Izzo, A. C avallaro. Cancer de la thyroïde chez les patients atteints d'hyperthyroïdie. *Horm. Rés.*, 60(2003), pp.79-83
5. I.B. Hales, A. McElduff, P. Crummer, P. Clifton, Bligh, L. Delbridge, R. Hoschl, A. Poole, T.S. Reeve, E. Wilmshurst, J. Wiseman. La maladie de Graves ou la thyrotoxicose affecte-t-elle le pronostic du cancer de la thyroïde. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 75 (3) (1992), pp. 886-889
6. Jean-Noël Talbo et al. La TEP dans le cancer de la glande thyroïde PET in thyroid cancers. La Presse Médicale **Volume 35**, **Issue 9, Part 2**, September 2006, Pages 1377-1385
7. Papanastasiou A. et al. Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients. *Clin Endocrinol* 2019 ; 1991 : 571-577.

FICHE SIGNALÉTIQUE :

Nom et prénom : Dr MAIGA Mariam

Pays de soutenance : Mali

Année universitaire : 2021-2022

Titre du mémoire : Cancer papillaire de la thyroïde sur maladie de Basedow compliquée d'exophtalmie maligne : à propos d'un cas.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine et d'odontostomatologie, Bamako – Mali.

Secteurs d'intérêt : CHR Bel air Metz-Thionville en France

❖ RESUME

Patiente présentant un cancer papillaire de la thyroïde découvert sur pièce opératoire après thyroïdectomie totale pour maladie de Basedow compliquée d'exophtalmie maligne

Nous avons constaté une aggravation de l'exophtalmie avec persistance des TRAK malgré des séances de bolus de corticoïde, la réalisation d'irathérapie et d'une aphérese.