



**HAL**  
open science

# Répercussions sur la fertilité et la qualité de vie des cancers différenciés de la thyroïde diagnostiqués et traités avant l'âge de 25 ans

Mélanie Metallo

► **To cite this version:**

Mélanie Metallo. Répercussions sur la fertilité et la qualité de vie des cancers différenciés de la thyroïde diagnostiqués et traités avant l'âge de 25 ans. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01734338

**HAL Id: hal-01734338**

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734338v1>

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolismes

par

**Mélanie METALLO**

le 20 octobre 2015

**RÉPERCUSSIONS SUR LA FERTILITÉ ET LA QUALITÉ DE VIE  
DES CANCERS DIFFÉRENCIÉS DE LA THYROÏDE  
DIAGNOSTIQUÉS ET TRAITÉS AVANT L'ÂGE DE 25 ANS**

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur Georges WERYHA

Président du Jury

Mr le Professeur Laurent BRUNAUD

Juge

Mr le Professeur Marc KLEIN

Juge

Mr le Professeur Olivier MOREL

Juge

Mme le Dr Eva FEIGERLOVA

Juge et Directeur de thèse



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Doyen de  
Professeur Marc BRAUN**

**Président de l'Université de Lorraine  
:  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**la Faculté de Médecine**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Étudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume GAUCHOTTE

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Universitarisation des professions paramédicales :* Pr Annick BARBAUD

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN  
- Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU -  
Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel  
RENARD - Jacques ROLAND  
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -  
Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert  
UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT  
- Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone  
GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques  
LECLÈRE  
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur  
Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT  
- Professeur Michel VIDAILHET

---

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René  
ANXIONNAT

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN  
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT  
Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT  
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

## **52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

## **53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

## **54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

## **55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

### **61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

### **64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

## **PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

#### 3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

### 48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'Urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

### 50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE



**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY

**55<sup>ème</sup> Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

### **Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

## **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **Remerciements**

*A mon Maître et Président de Thèse*

**Monsieur le Professeur Georges WERYHA**

Professeur d'Endocrinologie

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris au cours de ces quatre années d'internat, tant sur le plan professionnel que personnel.

J'attends avec impatience de pouvoir continuer à travailler avec vous en tant qu'Assistante.

## *Aux juges*

### **Monsieur le Professeur Laurent BRUNAUD**

Professeur de Chirurgie Endocrinienne

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté de juger cette thèse et pour les connaissances que vous m'avez transmises sur le plan chirurgical notamment lors des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires.

### **Monsieur le Professeur Marc KLEIN**

Professeur d'Endocrinologie

Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait l'honneur de participer au Jury de cette thèse et pour tous les conseils prodigués lors de sa réalisation et de son écriture.

Je vous remercie pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mon internat, dans la joie et la bonne humeur.

Et je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler à vos côtés pendant encore deux années.

### **Monsieur le Professeur Olivier MOREL**

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Merci d'avoir accepté de siéger dans le Jury de cette thèse.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

### **Madame le Docteur Eva FEIGERLOVA**

Docteur en Pédiatrie

Je te remercie de m'avoir dirigé au cours de ce travail de thèse et d'avoir supporté les hauts et les bas de sa réalisation.

Merci de m'avoir appris tant de choses au cours de mon internat, notamment sur le plan de la recherche.

## *A mes maîtres durant l'internat*

Au Docteur Lelia GROZA qui m'a tellement appris sur le plan médical, notamment à raisonner comme un médecin lors de mon premier semestre. Tu as toujours été là pendant ces quatre années dans les bons moments comme dans les moments difficiles. Je te remercie pour tout, tu es devenue une véritable amie.

A toute l'équipe du Service d'Endocrinologie de Brabois. Au Docteur CHATELIN et au Docteur PASCAL-VIGNERON pour les connaissances que vous m'avez apportées. Aux Infirmières, Aides-Soignantes, Agents de Service Hospitalier et aux secrétaires pour l'écoute dont vous avez fait preuve au cours de ces trois semestres.

Au Service de Diabétologie de Sainte-Blandine, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris sur le plan professionnel et personnel. J'ai passé l'un de mes meilleurs semestres à vos côtés.

Au Service de Diabétologie-Nutrition de Brabois, à l'équipe médicale et paramédicale, pour les connaissances que vous m'avez transmises.

Au Service de Médecine Nucléaire de Brabois pour m'avoir permis d'avoir ma première expérience d'échographie thyroïdienne et pour m'avoir fait découvrir une toute autre approche du patient.

Aux Services de Biologie de la Reproduction de la Maternité de Nancy et de Néphrologie de Bon-Secours.

## *A ma famille*

A mes parents. Je ne serais pas là sans votre soutien de tous les instants. Papa, je te remercie de m'avoir incitée à me lancer sur cette voie difficile que sont les études médicales et Maman, merci de m'avoir tant aidée dans mes révisions lors de la première année et par la suite. Vous m'avez apporté un environnement serein pour me ressourcer.

A mon frère, graphiste talentueux, et ma belle-sœur. Merci pour tout. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

A Sandra et Cyril mes meilleurs amis et ma seconde famille, je vous remercie pour votre soutien toutes ces années et pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble. Et à vos enfants si adorables, Hugo et Léa.

A mes grands-parents. J'espère que vous êtes fiers de moi. Je pense beaucoup à vous même si je ne peux pas vous voir autant que je le voudrais.

A mes oncles et tantes. Merci pour votre soutien et pour être toujours là pour moi.

A mes cousins et cousines et notamment Pierre et Lindsay, je suis très heureuse de m'être autant rapprochée de vous lors de mes déplacements à Paris.

## *A tous mes amis*

A Sara, je suis vraiment heureuse que nous ayons commencé et fini la dure vie d'interne ensemble. A toutes ces heures passées ensemble tard le soir dans le service, ça n'aurait jamais été pareil sans toi.

A tous mes co-internes, rencontrés au cours de cette aventure, qu'est l'apprentissage de la médecine. Merci pour avoir partagé de joyeux moments avec moi.

A Laurène, qui m'a aidé à voir la suite de ma vie lors de cette soirée difficile.

A Pauline avec qui j'ai vécu une première thèse et tellement de bons moments au laboratoire.

A Léa et Anna, à Anne-Laure, merci pour tout.

A Clémence, pour les bons moments et les moments de stress dans les révisions de l'ECN.

Et à tous mes amis qui sont là depuis le collège et le lycée, avec qui nous avons pu rester en contact toutes ces années. Cécile, Sophie et Sébastien, Laëtitia et Gwenaël, Aurélie.

Et à tous les autres.

## **SERMENT**

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».



## **Table des matières**

Liste des abréviations .....	16
Liste des figures et tableaux .....	17
Préambule.....	18
Introduction .....	19
Données épidémiologiques .....	19
Diagnostic du CDT chez l'enfant.....	21
Modalités thérapeutiques.....	23
Atteinte gonadique chez la femme après irathérapie.....	25
Atteinte gonadique chez l'homme après irathérapie .....	27
Issues des grossesses après irathérapie.....	29
Effets des dysthyroïdies sur la fertilité féminine et masculine et l'issue des grossesses .	31
Qualité de vie chez les patients présentant un CDT.....	33
Objectifs .....	35
Patients et méthodes .....	36
Patients .....	36
Evaluation de la fertilité .....	37
Evaluation de la qualité de vie .....	38
Estimation de l'estime physique de soi .....	38
Analyses statistiques .....	38
Résultats .....	39
Caractéristiques cliniques.....	39
Données sociodémographiques .....	43
Histoire menstruelle .....	44
Antécédents génitaux chez les hommes .....	46
Grossesses et conceptus .....	47
Qualité de vie .....	51
Discussion .....	53
Conclusions .....	60
Bibliographie.....	61
Annexe 1 : Lettre d'information et recueil écrit du consentement des patients.....	67
Annexe 2 : Questionnaire Version Féminine .....	70
Annexe 3 : Questionnaire Version Masculine.....	80
Annexe 4 : SF-36v2.....	88
Annexe 5 : ISP-25 .....	91
Annexe 6 : Commentaires libres .....	92

## **Liste des abréviations**

ACCIS : Automated Childhood Cancer Information

AJCC / TNM : Automated Joint Committee on Cancer / Tumor Nodes Metastasis

BCSS : British Childhood Cancer Survivor Study

BCT : Balayage Corporel Total

CDT : Cancer Différencié de la Thyroïde

ESTIMABL : Medico-Economic Comparison of Four Strategies of Radioiodine Ablation in Thyroid Carcinoma Patients

FIV ICSI : Fécondation In Vitro avec microinjection intra-cytoplasmique

FSH : Hormone Folliculostimulante

HAS : Haute Autorité de Santé

HELPP syndrome : Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet count

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

ISP 25 : Inventaire de Soi Physique

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LH : Hormone Lutéinisante

MeSS : Metastasis Size Sex

MIRD : Medical Internal Radiation Dose

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

QLQ-C30 : Quality of Life Questionnaire-Core 30

RET/PTC : Rearranged during Transfection proto-oncogene/Papillary Thyroid Carcinoma

RNTSE : Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant

RR : Risque Relatif

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results

SF-36 : Short-Form 36

SHBG : Sex Hormone Binding Globulin

SPECT-CT : Single Photon Emission Computed Tomography

TBG : Thyroid Binding Globulin

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

## **Liste des figures et tableaux**

Figure 1 : Patients avec un cancer différencié de la thyroïde diagnostiqué avant l'âge de 25 ans ayant participé à l'enquête.....	39
Figure 2 : Issue des grossesses après irathérapie chez les femmes ayant reçu une dose $\leq 3,85$ GBq et $> 3,85$ GBq.....	50
Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients ayant présenté un cancer différencié de la thyroïde avant l'âge de 25 ans.....	40
Tableau 2 : Histoire menstruelle chez les femmes ayant présenté un cancer différencié de la thyroïde avant l'âge de 25 ans.....	45
Tableau 3 : Antécédents génitaux chez les hommes ayant présenté un cancer différencié de la thyroïde avant l'âge 25 ans.....	46
Tableau 4 : Données concernant les grossesses et le conceptus.....	49
Tableau 5 : Qualité de vie et estime physique de soi des patients ayant présenté un CDT avant l'âge de 25 ans (données des questionnaires SF-36v2 et ISP25).....	52

## **Préambule**

Le cancer différencié de la thyroïde chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune est un cancer rare mais de bon pronostic (la survie est estimée à 91% à 30 ans pour les carcinomes papillaires). Son traitement repose sur la chirurgie (thyroïdectomie totale éventuellement associée à un curage ganglionnaire) puis une irathérapie ablatrice dans certains cas suivie d'une hormonothérapie freinatrice. En cas de maladie récidivante ou métastatique, les doses d'iode 131 utilisées peuvent être importantes entraînant des effets secondaires dose-dépendants, notamment une fibrose pulmonaire radique ou une myélosuppression permanente. Les effets à long terme sur la fertilité ont été peu étudiés mais restent une préoccupation importante chez ces patients jeunes en âge de procréer.

Le cancer différencié de la thyroïde est classiquement considéré comme ayant un bon pronostic, mais le ressenti des patients peut être différent. Des études récentes se sont intéressées à la qualité de vie liée à la santé de ces patients au moment de l'irathérapie montrant une altération importante lors du défreinage comparativement à la stimulation par TSH recombinante. Les données de la littérature sont contradictoires concernant la qualité de vie des survivants à long terme de cancer différencié de la thyroïde. A notre connaissance, il y a très peu d'études réalisées chez les sujets ayant présenté un CDT à l'âge pédiatrique.

Les objectifs de notre étude étaient d'analyser rétrospectivement les données concernant la fertilité et les grossesses des patients traités pour un cancer différencié de la thyroïde au CHU de Nancy avant l'âge de 25 ans et d'évaluer le retentissement à distance du cancer sur la qualité de vie et l'estime physique de soi.

## **Introduction**

### **Données épidémiologiques**

Le cancer différencié de la thyroïde (CDT) est un cancer rare et de bon pronostic. Son incidence en Europe est estimée à 6,3 / 100 000 par an et sa mortalité à 0,4 / 100 000 par an (1). En 2012, en France, 8211 nouveaux cas ont été rapportés, dont 72 % chez les femmes, les taux d'incidence standardisés étaient de 5,5 chez les hommes et 13,8 chez les femmes, le taux de mortalité standardisé était de 0,2 (2).

#### *Incidence du CDT de l'enfant*

Chez l'enfant, l'incidence du CDT est très faible, estimée à 1,8 / million d'habitants / an en France sur la période 1997 – 2001 mais elle est en augmentation (3). L'incidence annuelle augmente de 1,1 % par an aux Etats-Unis selon la base de données Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) qui correspond au Registre National des Cancers et couvre 26 % de la population américaine. Ceci pourrait être expliqué par une augmentation de l'utilisation de la radiothérapie dans le traitement des cancers de l'enfant (4). En Europe, l'incidence du CDT de l'enfant est de 1,2 cas / million d'habitants / an (5).

Le CDT correspond à moins de 1 % de l'ensemble des cancers de l'enfant, il est très rare avant 15 ans puis son incidence augmente avec l'âge (3). Les taux d'incidence sont similaires dans les deux sexes avant la puberté puis une différence nette est observée avec une incidence plus importante dans le sexe féminin après la puberté. L'âge moyen au diagnostic chez l'enfant est de 15,9 ans aux Etats-Unis (4).

#### *Prévalence des différents types de CDT chez l'enfant*

En France, l'analyse du Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) retrouve, parmi les cancers thyroïdiens de l'enfant, 69 % de cancers papillaires, 9 % de cancers vésiculaires et 22 % de cancers médullaires (3). En Europe, selon la base de données Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS), 75 % des enfants présentent un cancer papillaire, 13 % un cancer vésiculaire, 8 % un carcinome médullaire, 3,6 % un autre carcinome et 0,4 % un cancer anaplasique (5). Dans la base de données SEER aux Etats-Unis, il est noté 60 % de cancers papillaires, 23 % de cancers vésiculaires avec variant papillaire, 9,5 % de cancers vésiculaires et 5 % de cancers médullaires (4).

Le CDT correspond dans 6,3 % des cas à un second primitif chez les enfants ayant été traités par radiothérapie externe cervicale notamment dans le cadre de leucémies ou lymphomes (3). Selon l'étude « British Childhood Cancer Survivor Study » (BCCSS), le risque relatif de développer un carcinome thyroïdien après maladie de Hodgkin est de 3,3 (IC 95% 1,1-10,1) et de 3,4 (IC 95% 1,1-10,7) après lymphome non hodgkinien (6). Le temps de latence entre les deux cancers varie dans les différentes études mais il est en moyenne de 10 ans (7). En dehors des causes génétiques, l'exposition aux radiations ionisantes correspond au seul facteur de risque identifié de manière certaine pour la survenue d'un CDT, notamment pour la forme papillaire. Plus l'exposition survient à un jeune âge et plus le risque augmente, notamment si l'exposition survient avant 5 ans (8,9).

## Diagnostic du CDT chez l'enfant

Le diagnostic de CDT chez l'enfant est fait le plus souvent devant la présence d'un nodule thyroïdien (22-26 % des nodules thyroïdiens sont cancéreux chez l'enfant) ou devant une adénopathie cervicale, plus rarement de manière fortuite en imagerie ou devant la présence de métastases à distance (10).

Le tableau clinique chez l'enfant est toutefois différent de celui de l'adulte. La tumeur primitive a une taille plus importante, la capsule thyroïdienne et le tissu environnant sont envahis plus précocement, le cancer thyroïdien est plus souvent multicentrique (surtout pour la forme papillaire) et polyclonal et il y a une plus forte prévalence de métastases ganglionnaires et à distance, notamment pulmonaires, au moment du diagnostic (9). Selon une étude de la Mayo Clinic portant sur 1039 patients atteints de cancers papillaires thyroïdiens, au moment du diagnostic, l'envahissement ganglionnaire était de 90 % chez l'enfant contre 35 % chez l'adulte et le taux de métastases à distance respectivement de 7 % et 2 % (11). Selon Leboulleux et al., des métastases ganglionnaires étaient présentes au moment du diagnostic dans 23 à 74 % des cas et des métastases pulmonaires dans 6 à 20 % des cas chez l'enfant (12). Le caractère plus agressif du CDT chez l'enfant, notamment pré-pubertaire, peut s'expliquer par une plus petite taille de la thyroïde, un retard au diagnostic et le fait que les follicules thyroïdiens sont métaboliquement plus actifs chez les enfants de moins de 12 ans (13).

Toutefois, le CDT de l'enfant a un excellent pronostic, lié notamment à une forte expression du transporteur NIS (réarrangements RET/PTC plus fréquents) améliorant la réponse à l'irathérapie. La survie globale atteint 100 % en France à 5 ans et 98 % en Europe (14). Dans la base de données SEER, la survie est de 98 % à 5 ans, 97 % à 15 ans et 91 % à 30 ans pour les carcinomes papillaires thyroïdiens et 96 %, 95 % et 92 % à 5, 10 et 30 ans pour les carcinomes vésiculaires (4). Le risque de récurrence est toutefois élevé estimé à 40 % chez les moins de 20 ans contre 20 % chez les plus de 20 ans, nécessitant donc un suivi très prolongé (9). Les facteurs de mauvais pronostic retrouvés dans les études chez l'enfant sont le sexe masculin, les carcinomes vésiculaires, une extension à distance et l'absence de traitement chirurgical (4).

La classification utilisée chez l'enfant est la même que chez l'adulte : la classification AJCC TNM pour le cancer différencié de la thyroïde (15).

### Classification TNM actualisée en 2009 :

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

Comme chez l'adulte, les patients sont ensuite classés en risque faible (tumeur localisée à la thyroïde, N0, Nx ou N1a), risque intermédiaire (N1a extensif ou N1b faible) ou haut risque (N1b extensif, T4 ou M1). Devant les différences de pronostic observées entre les enfants et les adultes, une stadification différente a été proposée chez l'enfant : MeSS (pour métastases à distance, taille de la tumeur et sexe masculin) (16).



## Modalités thérapeutiques

Le traitement du CDT de l'enfant est similaire à celui de l'adulte. Le traitement initial est la thyroïdectomie totale. La réalisation d'un curage cervical central systématique est controversée, elle est recommandée en cas de mise en évidence d'une extension extra-thyroïdienne locorégionale lors des investigations pré ou per-opératoires ou en cas de métastases à distance (10). La chirurgie doit être réalisée par un chirurgien expérimenté afin de minimiser les complications postopératoires (hypoparathyroïdie permanente ou transitoire, atteinte du nerf récurrent, syndrome de Horner) (10).

Une irathérapie ablative est réalisée dans tous les cancers différenciés de la thyroïde en cas de haut risque de récurrence et est discutée en cas de risque intermédiaire. Son objectif est de diminuer le risque de récurrence et possiblement la mortalité et d'améliorer la surveillance du cancer basée sur le dosage de thyroglobuline en éliminant les reliquats thyroïdiens. Ce traitement est réalisé en défrenage, c'est-à-dire après retrait de la supplémentation en hormones thyroïdiennes. Les données concernant l'utilisation de la TSH recombinante chez l'enfant sont limitées mais ce traitement semble sûr. La dose d'iode 131 est calculée en fonction du poids, de la surface corporelle ou selon l'âge de l'enfant, certains centres utilisent la dosimétrie pré-thérapeutique. Un balayage corporel total est réalisé 4 à 7 jours après traitement, il peut être complété par une SPECT-CT afin de mieux caractériser les localisations anatomiques des métastases, ces examens permettent une meilleure stadification initiale du cancer. (10,17)

Le traitement par iode 131 peut entraîner des complications aiguës : thyroïdite radique, sialadénite, xérostomie et altération du goût, caries dentaires, stomatite, sécheresse oculaire, obstruction des canaux lacrymaux, inconfort gastro-intestinal et nausées, œdème et hémorragie tumorale. Une diminution des leucocytes et des plaquettes survient dans le mois suivant le traitement et une diminution moins prononcée des érythrocytes 2 mois après traitement. Les paramètres hématologiques se normalisent dans les 3 mois après traitement. (17)

Les complications à long terme sont dose-dépendantes (myélosuppression permanente et fibrose pulmonaire radique), elles dépendent du volume métastatique et de l'intervalle entre les doses d'iode 131 (17). La méta-analyse de Sawka et al., retrouve un risque relatif significativement augmenté de développer un second cancer après irathérapie, estimé à 1,19 (IC95% 1,04-1,36,  $p = 0,010$ ) et notamment un risque relatif de développer une leucémie de 2,5 (IC95% 1,13-5,53,  $p = 0,024$ ) (18). Une étude retrouvait aussi un risque augmenté de développer un cancer des glandes salivaires : RR = 11,13 (IC95% 1,35-40,2) (19).

Des complications gonadiques sont également notées, elles sont détaillées dans les paragraphes suivants. Lors du traitement par iode 131, la dose absorbée par les gonades dépend du sexe, de l'âge, de la proximité de la tumeur avec les gonades, de la profondeur de l'hypothyroïdie (qui entraîne une constipation et une diminution de la clairance rénale de l'iode 131) et de l'état d'hydratation (proximité des gonades avec la vessie). Plusieurs modèles ont été proposés afin de déterminer la dose absorbée par les gonades (notamment le modèle Medical Internal Radiation Dose MIRD (20)) mais ces modèles restent imparfaits et sous-estimeraient la dose reçue par les gonades, l'état d'hypothyroïdie modifiant la clairance de l'iode (21).

Actuellement, chez l'adulte, on observe plutôt une régression des indications de l'irathérapie et une diminution des doses d'iode 131 utilisées. L'étude ESTIMABL, ayant inclus des patients âgés de plus de 18 ans, a comparé l'utilisation de 30 mCi (1,1 GBq) vs 100 mCi (3,7 GBq) et d'une préparation par TSH recombinante ou en défreinage, pour des cancers différenciés de la thyroïde classés pT1N1 ou Nx ou pT2N0. Un taux d'ablation similaire était retrouvé entre les différentes doses et les différentes méthodes de stimulation (22). L'étude ESTIMABL2 est en cours étudiant l'irathérapie à 30 mCi (1,1 GBq) versus une surveillance sans traitement pour les cancers différenciés de la thyroïde pT1N0/Nx.

Une hormonothérapie freinatrice est ensuite mise en place (10). Ses complications à long terme sont liées à l'état d'hyperthyroïdie induite et comprennent une ostéoporose et des troubles cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche, arythmie et fibrillation atriale).

La surveillance à long terme ne sera pas détaillée ici, elle repose sur le dosage de la thyroglobuline, qui est un marqueur sensible même chez les enfants n'ayant pas été traités par iode 131, et des anticorps anti-thyroglobuline de manière concomitante, dans le même laboratoire et avec la même technique de dosage au cours du suivi ; ainsi que sur l'échographie cervicale (10).

## **Atteinte gonadique chez la femme après irathérapie**

Très peu d'études sont disponibles concernant les effets de l'irathérapie sur la fonction gonadique féminine. Les études disponibles comportent le plus souvent un faible effectif et sont observationnelles.

La présence de troubles du cycle menstruel a été décrite après irathérapie, une aménorrhée transitoire peut survenir ou un changement dans la fréquence ou l'abondance des menstruations. Aucune aménorrhée permanente n'est décrite après irathérapie. Dans les différentes études, les troubles du cycle menstruel surviennent chez 12 à 31% des patientes traitées par iode 131 pour un CDT avec des doses allant de 1,1 à 59 GBq, l'aménorrhée peut persister jusque 10 mois après traitement (23,24,25,26). Dans l'étude de Vini et al., les patientes ayant présenté des troubles du cycle menstruel avaient reçu une dose significativement plus importante que celles n'en ayant pas présenté (médiane 14 GBq contre 3 GBq) (26). Cette étude retrouvait également un âge significativement plus élevé chez les femmes ayant présenté une aménorrhée (36 ans) comparativement à celles ayant présenté une diminution de l'abondance des menstruations ou une modification de la durée du cycle menstruel (28 ans) et à celles n'ayant pas présenté de troubles (31 ans) (26).

Sur le plan hormonal, une insuffisance ovarienne transitoire est rapportée avec une augmentation transitoire significative après irathérapie des taux d'hormone folliculostimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) comparativement aux valeurs pré-thérapeutiques, sans modification des taux d'œstrogènes ni de progestérone circulants chez les patientes présentant une aménorrhée transitoire (24,25,26). Souza Rosario et al. retrouvaient une augmentation de la FSH > 15 UI/L chez 14/50 femmes (28%) à 6 mois du traitement par irathérapie pour CDT pour des doses allant de 3,7 à 5,55 GBq, le taux de FSH était normalisé à 12 mois chez toutes les patientes (25).

L'âge de la ménopause semble plus précoce après irathérapie pour un CDT. Rosario et al. ont retrouvé un âge de la ménopause significativement plus jeune chez 74 femmes traitées par irathérapie pour un CDT comparativement à 40 femmes présentant un CDT mais n'ayant pas reçu de traitement par irathérapie (46 +/- 3,5 ans contre 50,4 +/- 3,2 ans,  $p < 0,001$ ) (27). De plus, l'âge de la ménopause était significativement plus précoce chez les 38 femmes ayant reçu une dose > 3,7 GBq (5,9 GBq en moyenne) comparativement aux 36 femmes ayant reçu 3,7 GBq (45 +/- 3,3 ans contre 48 +/- 3,6 ans,  $p < 0,03$ ) (27). Ceccarelli et al. ont comparé l'âge de la ménopause chez 130 femmes traitées par irathérapie pour un CDT avec une dose

cumulée comprise entre 1110 et 40 700 MBq (médiane 3700 MBq) et 127 femmes présentant un goitre traité par Lévothyroxine avec une TSH < 0,1 mUI/L à chaque visite. La ménopause survenait plus précocement chez les patientes présentant un CDT avec un âge médian à 49,5 ans contre 51 ans pour les patientes présentant un goitre ( $p < 0,001$ ) (28). Cependant, cette étude ne retrouvait pas de différence significative pour l'âge de la ménopause dans le groupe présentant un CDT en fonction de l'âge du traitement initial < ou > 40 ans, de l'âge lors de l'administration de la dernière dose d'iode 131 < ou > 45 ans, du nombre de doses administrées < ou > 1 ni de la dose cumulée < ou > 3700 MBq (28). Une étude plus récente a comparé l'âge de la ménopause chez 34 femmes ayant présenté un CDT traité par irathérapie et leurs apparentées au premier degré et n'a pas retrouvé de différence significative : l'âge de la ménopause était de 49,94 +/- 3,45 ans chez les patientes, 49,20 +/- 5,37 ans chez leur mère et 48,73 +/- 3,74 ans chez leurs sœurs (29).

## Atteinte gonadique chez l'homme après irathérapie

Chez l'homme, très peu d'études sont également disponibles et elles concernent de faibles effectifs. Elles se sont surtout intéressées aux dosages hormonaux avant et après irathérapie, peu de spermogrammes ont pu être réalisés.

L'épithélium germinal est plus sensible à l'irradiation que les cellules de Leydig. Une suppression transitoire de la spermatogenèse est observée dès une dose de 50 cGy reçue par les testicules. Une azoospermie pouvant aller jusque 3 ans peut survenir après 2-3 Gy avec récupération complète. Pour des doses de 4-6 Gy, la récupération d'une spermatogenèse n'est pas systématique et peut prendre jusque 5 ans. Le risque de stérilité permanente est très élevé pour des doses supérieures à 6 Gy. Les cellules de Leydig sont plus résistantes, une altération de leur fonction est observée pour des doses supérieures à 15 Gy. Les doses fractionnées sont plus délétères pour le testicule qu'une dose unique. (30)

Hyer et al. ont mesuré par thermoluminescence la dose reçue par les testicules chez 14 hommes traités par irathérapie pour un CDT. Ils ont trouvé une dose absorbée par les testicules de 6,4 cGy pour une dose d'iode 131 administrée de 3 GBq. La dose reçue par les testicules allait jusque 21,2 cGy chez un patient ayant reçu 9,2 GBq. (31) L'atteinte gonadique chez l'homme est donc fonction de la dose administrée.

Sur le plan hormonal, plusieurs études ont comparé les dosages de FSH, LH, testostérone et inhibine B chez les hommes avant et après irathérapie pour CDT.

Pacini et al. ont réalisé des dosages de FSH chez 19 patients avant traitement et 103 patients après la dernière dose d'iode 131 pour un CDT diagnostiqué entre 17 et 60 ans, la dose cumulée allait de 30 à 1335 mCi. La FSH était significativement plus élevée après irathérapie (15,3 +/- 9,9 mUI/ml contre 6,5 +/- 3,1 mUI/ml avant traitement,  $p < 0,001$ ) et il existait une corrélation positive entre le taux de FSH et la dose cumulée (12,3 +/- 7,5 mUI/ml pour des doses comprises entre 30 et 100 mCi jusque 27,7 +/- 15,1 pour des doses > 600 mCi) (32). Une deuxième étude réalisée par Wichers et al. chez 25 hommes âgés de 23 à 73 ans traités par irathérapie pour CDT (dose cumulée moyenne de 9,8 +/- 0,89 GBq) a montré une augmentation significative de la FSH 6 mois après irathérapie (21,3 +/- 2,4 UI/L contre 5,4 +/- 0,77 UI/L avant traitement) puis une normalisation à 18 mois (7,4 +/- 1,3 UI/L) (33). De même, Rosario et al. retrouvaient une corrélation entre le taux de FSH et la dose cumulée (la FSH était augmentée chez 27% des patients ayant reçu une dose cumulée comprise entre 13 et 22 GBq et chez 81% des patients ayant reçu une dose supérieure à 22 GBq) (34).

Le dosage de l'inhibine B a été réalisé dans l'étude de Wichers et al. et montrait une diminution significative de son taux à 3 et 6 mois après traitement puis une normalisation à 18 mois (33).

Si un spermogramme était réalisé, une corrélation était retrouvée entre l'augmentation de la FSH et la diminution de la numération spermatique. Esfahani et al. ont réalisé un spermogramme chez 23 patients après traitement pour CDT (doses cumulées comprises entre 110 et 999 mCi) et ont retrouvé une diminution de la numération spermatique chez 35,8% des patients et une corrélation avec l'augmentation de la FSH ( $p < 0,05$ ) (35). Rosario et al. retrouvaient une oligospermie chez 8 patients (66%) ayant reçu une dose cumulée comprise entre 13 et 27,7 GBq (34). Toutefois, dans aucune étude, un spermogramme n'a été réalisé avant traitement. Les modifications de la FSH et de l'inhibine B reflètent donc une altération de la spermatogenèse liée à l'irathérapie. Un cas clinique a rapporté une azoospermie secondaire chez un patient de 32 ans, ayant déjà eu un premier enfant avant traitement, traité par 350 mCi d'iode 131 pour un carcinome papillaire de forme vésiculaire avec métastases ganglionnaires cervicales. La FSH était augmentée à 32 UI/L, les valeurs de LH, testostérone et prolactine étaient normales, de même que le volume testiculaire (36).

Concernant la LH, elle reste dans les valeurs normales après irathérapie. Wichers et al. retrouvent une augmentation significative de son taux après traitement par rapport aux valeurs pré-thérapeutiques mais en restant dans les fourchettes de la normale, elle revient ensuite à son taux initial à 18 mois (33). Hyer et al. ont retrouvé une augmentation de la LH chez 2/14 patients avec une normalisation à 18 mois (31). L'étude de Esfahani et al. n'a pas montré de corrélation entre le taux de LH et la dose cumulée (35).

De même, les taux de testostérone ne sont pas modifiés après irathérapie et il n'y a pas de corrélation avec la dose cumulée (31,32,34). L'étude de Wichers et al. retrouve toutefois un taux de testostérone totale plus élevé 12 et 18 mois après traitement mais restant dans la fourchette de la normale comparativement aux valeurs pré-thérapeutiques (19,8 +/- 1,7 nmol/l et 19,6 +/- 1,7 nmol/l contre 12,8 +/- 0,99 nmol/l) (33).

Au vu de ces données, il est proposé de réaliser une autoconservation de sperme avant irathérapie en cas de maladie métastatique laissant présager l'administration d'une dose cumulée importante (> 14 GBq soit 400 mCi), en cas de métastases pelviennes ou en cas de nécessité d'une conception dans les 4 mois suivant l'irathérapie pour des indications féminines (10,30). En effet, il est recommandé pour un homme d'attendre 4 mois après irathérapie pour concevoir, en raison de la durée de la spermatogenèse (10).

## Issues des grossesses après irathérapie

Peu d'études ont étudié la problématique des grossesses après irathérapie pour un CDT. Elles ont toutes été réalisées de manière rétrospective par l'interrogatoire des patients lors des visites médicales de suivi ou par des questionnaires envoyés aux patients. La difficulté réside dans la rareté de la pathologie et la nécessité de suivi à long terme des patients afin de connaître l'issue des grossesses et le devenir de leur descendance.

L'étude ayant inclus le plus grand nombre de patientes est celle réalisée par Schlumberger et al. Elle comprenait 2113 grossesses chez 923 femmes ayant reçu entre 1 et 6 traitements par iode 131 pour CDT (1770 grossesses avant traitement pour CDT, 83 grossesses après chirurgie seule et 258 grossesses après chirurgie et irathérapie). Il existait une augmentation significative du nombre de fausses couches dans l'année suivant l'administration d'iode 131 (40% (IC 95% 10-70%)), le nombre de fausses couches avant traitement était de 11 %, il était de 20% après chirurgie seule et 19% après chirurgie et irathérapie. Cependant, les données concernant le statut hormonal thyroïdien n'étaient pas disponibles dans l'étude et l'augmentation du nombre de fausses couches pouvait également être liée à un contrôle inadéquat de l'équilibre hormonal thyroïdien (21). L'étude de Garsi et al., poursuivant les inclusions de l'étude précédente (2078 grossesses avant traitement, 112 après chirurgie seule et 483 après irathérapie), ne confirmait pas ces résultats (37). Dans les deux études, il n'y avait pas plus de malformations, de pathologies thyroïdiennes ni de pathologies malignes chez les enfants de femmes traitées par irathérapie par rapport à la population générale (20,36). Il n'y avait pas non plus de différence significative pour le sexe, la prématurité, le petit poids de naissance et la mortalité durant la première année de vie (21,37).

L'étude de Chow et al. comparait les grossesses après CDT chez des femmes ayant reçu une dose diagnostique d'iode 131  $\leq 5$  mCi (25 grossesses) et une ou plusieurs doses thérapeutiques comprises entre 20 et 580 mCi (78 grossesses). L'intervalle entre la dose et la grossesse était de 5 +/- 4 ans pour le premier groupe et 4,5 +/- 3,2 ans pour le second. L'âge maternel moyen au moment des grossesses était de 29,3 +/- 5,3 ans. Il était retrouvé un nombre significativement plus élevé d'accouchements prématurés dans les deux groupes comparativement à la population générale (1,4% dans la population générale, 16% après irathérapie diagnostique et 9,1% après irathérapie thérapeutique). Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de naissances vivantes, d'anomalies congénitales, de fausses couches, ni concernant le sexe, le poids de naissance ou le développement ultérieur de l'enfant (38).

Les différentes études publiées ne retrouvent pas d'effet indésirable du traitement par iode 131 concernant la survenue de fausses couches, le poids de naissance, la taille ou le périmètre crânien, la croissance de l'enfant ni la survenue de maladie grave (23,24,35,39,40,41,42,43,44, 45). L'étude de Balenovic et al. comprenait 49 grossesses après des doses allant de 2,96 à 28,86 GBq administrées à un âge moyen de 25,9 +/- 5,6 ans et un intervalle entre la dose et la grossesse allant de 0,4 à 19 ans (6 +/- 5,1 ans) (39).

L'étude de Dottorini et al. incluait 65 enfants nés après irathérapie pour CDT (2,6 à 22,2 GBq avant la grossesse et intervalle de 1 à 204 mois entre dose et grossesse) et 19 enfants nés après chirurgie seule pour CDT, une différence significative concernant le sexe des enfants (45 garçons et 20 filles) était retrouvée mais possiblement liée à un faible effectif (40).

Esfahani et al. retrouvaient une augmentation des avortements après irathérapie, liés aux peurs de la mère des conséquences de ce traitement (20 avortements sur 126 grossesses pour des doses cumulées allant de 3700 à 22 200 MBq et un délai de 2 à 48 mois entre la dose et les grossesses s'étant terminées par un avortement) (35).

L'étude de Sarkar et al. qui comprenait 13 hommes et 20 femmes traités par irathérapie (âge moyen de 14,6 +/- 4,1 ans lors du premier traitement et dose totale entre 80 et 691 mCi) retrouvait un taux d'infertilité de 12% (4 patients) similaire à la population générale (45).

Une étude récente retrouve une augmentation du délai avant une première naissance vivante chez les patientes traitées par irathérapie pour un CDT comparativement aux patientes n'ayant pas reçu ce traitement dans toutes les tranches d'âge et une diminution du taux de naissance chez les femmes âgées de 35 à 39 ans. Ces résultats peuvent être liés aux recommandations des médecins par rapport au délai pour concevoir après irathérapie (46).

Les données de la littérature citées précédemment suggèrent de ne pas décourager les femmes traitées par irathérapie d'avoir des enfants même si elles ont reçu des doses cumulées importantes d'iode 131. Il convient toutefois d'attendre 6 mois à 1 an avant de débiter une grossesse après irathérapie. Le taux de TSH devra être surveillé avant puis pendant la grossesse et les posologies du traitement freinateur adaptées. Aucune étude ne suggère de réaliser une préservation de la fertilité féminine avant traitement par iode 131, même à fortes doses.



## **Effets des dysthyroïdies sur la fertilité féminine et masculine et l'issue des grossesses**

Les dysthyroïdies ont des effets sur la fertilité et la grossesse. Krassas et al. ont effectué une revue complète de la littérature et ce paragraphe en résume les points importants (47).

Les taux de SHBG (Sex hormone binding globulin) sont augmentés en cas d'hyperthyroïdie et diminués en cas d'hypothyroïdie dans les deux sexes, et les hormones sexuelles sont modifiées en cas de dysthyroïdie.

Chez l'homme, en cas d'hyperthyroïdie, la testostérone totale circulante est augmentée et sa clairance métabolique diminuée, la testostérone libre est habituellement normale, l'œstradiol total et libre est augmenté et il existe une augmentation de l'aromatation des androgènes. En cas d'hypothyroïdie, la testostérone totale et libre est diminuée et une hyperprolactinémie peut être présente. L'hyperthyroïdie entraîne une oligospermie et une diminution de la mobilité des spermatozoïdes et l'hypothyroïdie des anomalies morphologiques spermatiques, réversibles après normalisation de la fonction thyroïdienne. Des dysfonctions érectiles sont présentes chez les patients dysthyroïdiens (leur incidence allant jusque 70 % en cas d'hyperthyroïdie et 63 % dans l'hypothyroïdie), avec notamment une diminution de la libido, une éjaculation prématurée ou retardée, également réversibles après restauration de l'euthyroïdie dans la plupart des cas.

Chez la femme, en cas d'hyperthyroïdie, les taux d'œstrogènes circulants sont augmentés durant toutes les phases du cycle menstruel et leur clairance métabolique est diminuée, les taux de testostérone et d'androstènedione, ainsi que de LH sont augmentés. Dans l'hypothyroïdie, la testostérone totale et l'œstradiol sont diminués mais leurs fractions libres sont augmentées, une hyperprolactinémie peut être présente. Des troubles des règles sont décrits (hypoménorrhée et polyménorrhée en cas d'hyperthyroïdie et oligoménorrhée en cas d'hypothyroïdie), l'hypothyroïdie clinique et infra-clinique sont responsables d'une diminution de la fertilité. On note également une augmentation de la prévalence des anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline chez les patientes infertiles.

Durant la grossesse normale, il existe une augmentation de la concentration de TBG (thyroid binding globulin) circulante et une augmentation de la production des hormones thyroïdiennes qui dépend directement de l'iode disponible et de l'intégrité de la glande thyroïde. Certains auteurs ont proposé une modification des valeurs normales de la TSH en fonction du trimestre de la grossesse, l'hormone chorionique gonadotrophique ayant un effet TSH-like au niveau de la glande thyroïde.

Les dysthyroïdies entraînent des complications au cours de la grossesse : l'hypothyroïdie est une cause reconnue de fausses couches, d'accouchement prématuré, de petit poids de naissance, de détresse fœtale au cours du travail, les données sont discordantes quant à sa responsabilité dans l'HTA gravidique et le décollement placentaire. L'incidence de l'hypothyroïdie clinique correspond à 0,4% des grossesses et l'hypothyroïdie infra-clinique à 3% des grossesses. L'hyperthyroïdie est moins fréquente (0,1-1% des grossesses). Enfin, l'hypothyroïdie au cours de la grossesse (et principalement un taux bas de T4) est responsable d'un retard de développement neuropsychologique chez le conceptus.

## **Qualité de vie chez les patients présentant un CDT**

L'intérêt pour la qualité de vie chez les patients atteints de CDT est récent. Ce cancer, de bon pronostic, est donc considéré par les professionnels de santé comme étant « peu grave ». Toutefois, le ressenti des patients peut être différent, et l'annonce du diagnostic de cancer peut générer de la peur et de l'anxiété.

Lors de l'irathérapie réalisée en défreinage, une altération significative de la qualité de vie a été démontrée, comparativement aux traitements réalisés sous stimulation par TSH recombinante. Dans le cadre de l'étude ESTIMABL, la qualité de vie liée à la santé a été étudiée au moment de l'administration de l'iode radioactif puis 6 semaines et 3 et 8 mois après en utilisant le questionnaire Short Form-36 (SF-36), validé dans le cancer thyroïdien. Il existait une altération significative de la qualité de vie dans tous les domaines explorés par le questionnaire lorsque l'irathérapie était réalisée en défreinage comparativement à la stimulation par TSH recombinante ; à 8 mois, il n'y avait plus de différence significative entre les deux groupes (48). L'étude de Gamper et al., parue récemment, utilisant le questionnaire Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30), retrouve une qualité de vie liée à la santé moins bonne dans tous les domaines, particulièrement concernant la fatigue, excepté le fonctionnement cognitif, les diarrhées et l'impact financier, au moment du traitement par irathérapie en défreinage comparativement à la population générale (49).

Crevenna et al. ont administré le questionnaire SF-36 à 150 patients atteints de CDT, la période moyenne depuis le diagnostic était de 5,5 +/- 6 ans, allant de 0 à 23 ans. Des valeurs significativement plus basses concernant le bien-être émotionnel et la vitalité ont été retrouvées comparativement aux valeurs d'une population contrôle appariée sur l'âge et le sexe (50).

D'autres études réalisées à distance du traitement de CDT n'ont pas retrouvé d'altération de la qualité de vie dans cette population : Malterling et al. retrouvent une qualité de vie (estimée par le questionnaire SF-36) similaire chez les patients atteints de CDT à 14 ans de la chirurgie initiale comparativement à la population générale suédoise (51).

Chez les adolescents, une étude pilote est parue en 2012 qui retrouvait une qualité de vie et un niveau d'anxiété similaires chez les patients atteints de CDT, de thyroïdite de Hashimoto et dans la population pédiatrique générale, le questionnaire utilisé était le PedsQL 4.0. Les patients atteints de CDT étaient inclus en dehors d'une période de défreinage ou de stimulation par TSH recombinante (52).

En conclusion, la méta-analyse réalisée par Husson et al. montre une altération de la qualité de vie liée à la santé après chirurgie comparativement à la population générale, dépendante du type de chirurgie, qui se normalise à distance de la chirurgie. L'irathérapie est associée à une altération de la qualité de vie, principalement dans les domaines physiques ; toutefois, l'utilisation de TSH recombinante au lieu du défreinage préserve la qualité de vie. L'hormonothérapie freinatrice est associée à une qualité de vie normale ou légèrement altérée par rapport à la population générale. Les survivants à long terme du cancer de la thyroïde ont une qualité de vie similaire ou moins bonne comparativement à la population générale (53).

## **Objectifs**

Les objectifs de notre étude étaient d'analyser rétrospectivement les données concernant la fertilité et les grossesses des patients traités pour un cancer différencié de la thyroïde au CHU de Nancy avant l'âge de 25 ans au travers de questionnaires créés par les investigateurs de l'étude et d'évaluer le retentissement à distance du cancer sur la qualité de vie et l'estime physique de soi à travers deux questionnaires validés (Short-Form 36 version 2 et Inventaire Physique de soi – 25 items).

## ***Patients et méthodes***

### **Patients**

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nancy est le centre régional pour le traitement des cancers de la thyroïde de la région Lorraine. Les patients suivis dans le Service d'Endocrinologie du Centre Hospitalier de Nancy entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2013 pour un cancer différencié de la thyroïde (CDT) prouvé histologiquement et qui avaient moins de 25 ans au moment du premier traitement du CDT étaient éligibles pour participer à cette étude rétrospective. Les patients ont été identifiés dans la base de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) à l'aide des codes diagnostics suivants DP C-73, DR C-73, DAS C-73 et DAD C-73 (C-73 correspond au code pour les tumeurs malignes de la thyroïde, DP au diagnostic principal, DR au diagnostic relié, DAS aux diagnostics associés significatifs et DAD aux diagnostics associés à visée documentaire).

A partir des dossiers médicaux, les patients remplissant les critères d'inclusion ont été sollicités par téléphone pour participer à l'étude. Des informations concernant l'étude leur ont été transmises et leur consentement a été recueilli, des courriers ont été envoyés aux patients acceptant de participer. Les critères d'inclusion comportaient un âge  $\leq 25$  ans au moment du premier traitement du CDT. Les critères d'exclusion étaient les suivants : cancer indifférencié de la thyroïde, cancer médullaire de la thyroïde, âge  $> 25$  ans au moment du diagnostic de CDT.

Un total de 119 patients éligibles pour participer à l'étude a été extrait de la base de données. Trente-sept patients étaient injoignables ou ont refusé de participer. Les questionnaires ont été envoyés par courrier postal à 82 participants potentiels dans la période entre décembre 2014 et avril 2015. Des consentements écrits ont été recueillis pour tous les patients antérieurement à l'inclusion (annexe 1).

Tous les patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale suivie d'une irathérapie ablatrice en défreinage ou sous TSH recombinante par 1,48 – 3,7 GBq (40-100 mCi) comme traitement initial, suivie d'un balayage corporel total. Il leur était conseillé d'éviter de démarrer une grossesse dans les 6 mois suivant le traitement par iode 131. Une hormonothérapie freinatrice était ensuite mise en place.

Le suivi n'était pas standardisé compte-tenu des modifications des recommandations en fonction des années du diagnostic initial allant de 1974 à 2013. De plus, certains patients n'étaient plus suivis dans notre service après le traitement initial.

En cas de récurrence, déterminée par le dosage de la thyroglobuline, l'échographie cervicale, le scanner cervico-thoracique ou un balayage corporel total faible dose à l'iode 131 (0,11 – 0,15 GBq, soit 3 – 4 mCi), un traitement complémentaire par 3,7 GBq (100 mCi) d'iode 131 était réalisé.

Le stade TNM était déterminé selon la classification de l'American Joint Committee on Cancer de 2009 (15).

### **Evaluation de la fertilité**

Afin d'évaluer la fertilité et l'issue des grossesses, un questionnaire comprenant 4 parties, avec une version féminine (annexe 2) et une version masculine (annexe 3), a été développé par les investigateurs de l'étude après prise en compte des données pertinentes de la littérature. Le questionnaire a été envoyé aux participants par courrier postal, 30 à 45 minutes étaient nécessaires pour le remplir. Toutes les réponses étaient anonymisées.

L'étude comprenait les thèmes suivants : La première partie recueillait des informations concernant les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements habituels, les consommations d'alcool et de tabac des participants, ainsi que leur poids et taille (11 items). La seconde partie concernait les données démographiques (5 items). La troisième partie du questionnaire s'intéressait à l'histoire menstruelle et aux problèmes génitaux pour la version féminine (12 items) et aux problèmes génitaux et sexuels pour la version masculine (3 items). La quatrième partie enregistrait les données concernant la reproduction et la fertilité (fausses couches, interruptions médicales ou volontaires de grossesse, terme de la grossesse, poids de naissance, malformations néonatales et aide médicale à la procréation, 8 items).

## **Evaluation de la qualité de vie**

La qualité de vie était appréciée par le questionnaire auto-administré Short Form- 36 version 2 (SF-36 v2) (annexe 4), qui couvre 9 dimensions en rapport avec la santé (le fonctionnement physique, les limitations liées aux problèmes physiques, les limitations liées aux problèmes émotionnels, la vitalité, le bien-être émotionnel, le fonctionnement social, la douleur physique, l'état général de santé perçu et les changements de santé par rapport à l'année précédente) (54,55). Ce questionnaire a précédemment été utilisé dans le cancer thyroïdien (48,51,56,57).

## **Estimation de l'estime physique de soi**

L'estime physique de soi a été évaluée à l'aide de l'adaptation française de l'Inventaire de Soi Physique (ISP) réalisé par Ninot et al. (58) qui a été validé sur des populations francophones de jeunes adultes. L'ISP-25 (annexe 5) se présente sous la forme d'un auto-questionnaire de 25 items composé de 6 échelles : au niveau général, une échelle d'estime globale de soi, au niveau physique, une échelle de valeur physique perçue, 4 autres sous-échelles correspondent à la condition physique, évaluée sur la base de la course d'endurance, la compétence sportive, l'apparence physique et la force.

## **Analyses statistiques**

Les données quantitatives sont présentées sous la forme de moyennes et déviations standard (DS). Les distributions sont exprimées sous la forme de pourcentages. Les tests de Mann-Whitney et ANOVA ont été utilisés pour analyser les différences entre les groupes. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec Statview 5 (SAS Institute, Berkley, CA, USA) avec un seuil  $\alpha = 0,05$ .

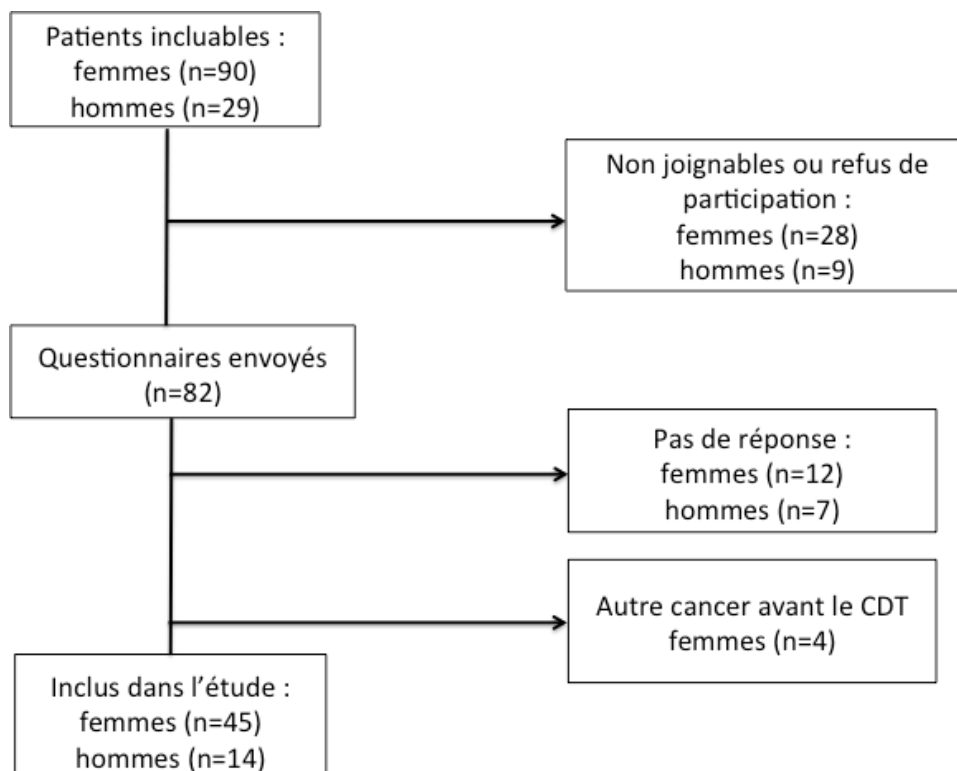


## Résultats

### Caractéristiques cliniques

Au total, 119 patients ayant présenté un CDT avant l'âge de 25 ans et suivis dans le Service d'Endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy ont été contactés pour participer à cette étude entre décembre 2014 et avril 2015, 82 questionnaires ont été envoyés. Le questionnaire a été complété par 63 sujets (49 femmes et 14 hommes), soit un taux de réponse de 77%. Quatre femmes ont été secondairement exclues car elles présentaient un autre cancer précédant le cancer thyroïdien (3 avaient un antécédent de leucémie aiguë lymphoblastique et une de sarcome d'Ewing de l'humérus droit). Sur les 59 patients inclus, 45 étaient des femmes et 14 des hommes. Les caractéristiques des participants sont détaillées dans le tableau 1.

**Figure 1 : Patients avec un cancer différencié de la thyroïde diagnostiqué avant l'âge de 25 ans ayant participé à l'enquête**



**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients ayant présenté un cancer différencié de la thyroïde avant l'âge de 25 ans**

	Femmes		Hommes	
	≤ 3,85 GBq ≤ 104 mCi ±	> 3,85 GBq > 104 mCi ±	≤ 3,85 GBq ≤ 104 mCi ±	> 3,85 GBq > 104 mCi ±
<b>Effectif</b>	18	27	5	9
Diagnostic avant 18 ans	5 (8%)	12 (20%)	1 (2%)	4 (7%)
Age au diagnostic (ans)	20 +/- 3,2	19,2 +/- 3,9	19,4 +/- 2,3	19,6 +/- 4,3
Age actuel (ans)	27,6 +/- 7,2 †	36,1 +/- 11,8 †	23,6 +/- 3 *	36 +/- 9 *
Temps depuis le diagnostic (ans)	7,6 +/- 6,1 †	17,6 +/- 12 †	4,2 +/- 2,8 *	16,4 +/- 9,3 *
<b>Type de cancer</b>				
Papillaire	16	25	5	8
Vésiculaire	2	2	0	1
<b>Stade TNM</b>				
T?	0	4	0	1
T1	7	3	1	0
T2	10	10	4	1
T3	1	6	0	5
T4	0	4	0	2
N0	15	8	4	3
N1	3	19	1	6
M0	18	23	5	7
M1	0	4	0	2
<b>Irathérapie</b>				
Dose cumulée GBq (mCi)	3,59 +/- 0,53 †† (97,1 +/- 14,3)	8,33 +/- 1,66 †† (225,1 +/- 44,8)	3,7 +/- 0 * (100 +/- 0)	12,72 +/- 5,46 * (343,8 +/- 147,7)
Nombre de BCT forte dose	0,9 +/- 0,2 ††	2,6 +/- 1,7 ††	1 +/- 0 *	3,6 +/- 1,6 *
Nombre de BCT faible dose	0,2 +/- 0,5	1,1 +/- 2,1	1 +/- 0	1,1 +/- 2
<b>Radiothérapie cervicale</b>	0	1 (30 séances)	0	0
<b>Statut marital</b>				
Célibataires	10	6	3	3
En concubinage	5	8	2	1
Mariés	3	11	0	4
Divorcés	0	1	0	1
Données manquantes	0	1	0	0
<b>Niveau d'études</b>				
Pas de diplôme	1	1	0	0
BEP/CAP	1	6	0	3
Baccalauréat	7	7	2	3
Études supérieures	9	12	3	3
Données manquantes	0	1	0	0
<b>Profession</b>				
Étudiant	6	3	2	0
Activité professionnelle en cours	8	21	3	7
Absence d'activité professionnelle en cours	4	3	0	2
<b>Tabac</b>				
Absence	11	20	3	3
Actif	6	6	2	6
Sevré	1	1	0	0
<b>Ethylisme chronique</b>				
	0	0	0	0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,4 +/- 4,3	23,7 +/- 4,6	26,9 +/- 2,6	25,4 +/- 5,5

N : nombre de sujets. BCT : balayage corporel total.  $\pm$  : dose cumulée d'iode radioactif.

Les données sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  DS ou nombre (pourcentage).

\*  $p < 0,05$  – test non paramétrique de Mann-Whitney (hommes  $\leq 3,85$  GBq vs hommes  $> 3,85$  GBq).

\*\*  $p < 0,001$  – test non paramétrique de Mann-Whitney (hommes  $\leq 3,85$  GBq vs hommes  $> 3,85$  GBq).

†  $p < 0,05$  – test non paramétrique de Mann-Whitney (femmes  $\leq 3,85$  GBq vs femmes  $> 3,85$  GBq).

††  $p < 0,001$  – test non paramétrique de Mann-Whitney (femmes  $\leq 3,85$  GBq vs femmes  $> 3,85$  GBq).

Parmi les 45 femmes incluses, 18 (40%) ont reçu une dose totale d'iode 131 inférieure ou égale à 3,85 GBq (104 mCi) et 27 (60%) une dose supérieure à 3,85 GBq (104 mCi). Cinq hommes (36%) ont reçu une dose inférieure ou égale à 3,85 GBq (104 mCi) et 9 (64%) une dose supérieure à 3,85 GBq (104 mCi).

Il n'y avait pas de différence entre l'âge moyen au diagnostic dans les 4 groupes, il était de 20  $\pm$  3,2 ans pour les femmes  $\leq 3,85$  GBq, 19,2  $\pm$  3,9 ans pour les femmes  $> 3,85$  GBq, 19,4  $\pm$  2,3 ans pour les hommes  $\leq 3,85$  GBq et 19,6  $\pm$  4,3 ans pour les hommes  $> 3,85$  GBq.

L'âge moyen actuel des sujets était significativement plus élevé dans les groupes ayant reçu une dose totale supérieure à 3,85 GBq : 36,1  $\pm$  11,8 ans contre 27,6  $\pm$  7,2 ans pour les femmes ( $p < 0,05$ ) et 36  $\pm$  9 ans contre 23,6  $\pm$  3 ans pour les hommes ( $p < 0,05$ ).

Le temps depuis le diagnostic de CDT était également significativement plus important dans les 2 groupes ayant reçu plus de 3,85 GBq : 17,6  $\pm$  12 ans contre 7,6  $\pm$  6,1 ans pour les femmes ( $p < 0,05$ ) et 16,4  $\pm$  9,3 ans contre 4,2  $\pm$  2,8 ans pour les hommes ( $p < 0,05$ ).

La majorité des patients ont présenté un cancer papillaire : 41 femmes (69%) et 13 hommes (22%). Quatre femmes (7%) et un homme (2%) ont présenté un cancer vésiculaire.

Le stade TNM est détaillé dans le tableau 1. La majorité des femmes présentait un stade pT2 : 20/45 (44%), les hommes ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq présentaient majoritairement un stade pT2 : 4/5 (80%) et les hommes ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq, un stade pT3 : 5/9 (56%). Les patients ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq étaient plus fréquemment N1 : 19/27 femmes (70%) et 6/9 hommes (67%). Cinq patients (8,5 %) présentaient des métastases au moment du diagnostic (4 des localisations pulmonaires et 1 des localisations osseuses au niveau du crâne, des côtes, du bassin, du fémur gauche et des vertèbres lombaires).

Les doses totales d'iode 131 variaient de 1,48 à 18,611 GBq soit 40 à 503 mCi (médiane 7,4 GBq soit 200 mCi), la dose totale exacte n'était pas connue pour 6 femmes et un homme (dossiers médicaux non disponibles), mais celle-ci était supérieure à 3,85 GBq.

La dose cumulée moyenne d'iode 131 était significativement plus élevée dans les groupes > 3,85 GBq : 8,33 +/- 1,66 GBq (225,1 +/- 44,8 mCi) contre 3,59 +/- 0,53 GBq (97,1 +/- 14,3 mCi) pour les femmes (p < 0,001) et 12,72 +/- 5,46 GBq (343,8 +/- 147,7 mCi) contre 3,7 +/- 0 GBq (100 +/- 0 mCi) pour les hommes (p < 0,05). Ainsi, le nombre des BCT forte dose était de 0,9 +/- 0,2 pour les femmes ≤ 3,85 GBq et 2,6 +/- 1,7 pour les femmes > 3,85 GBq (p < 0,001) et 1 +/- 0 pour les hommes ≤ 3,85 GBq et 3,6 +/- 1,6 pour les hommes > 3,85 GBq (p < 0,05). Le nombre de BCT faible dose était de 0,2 +/- 0,5 pour les femmes ≤ 3,85 GBq et 1,1 +/- 2,1 pour les femmes > 3,85 GBq (non significatif) et 1 +/- 0 pour les hommes ≤ 3,85 GBq et 1,1 +/- 2 pour les hommes > 3,85 GBq (non significatif).

Une patiente a reçu une radiothérapie externe cervicale immédiatement après la thyroïdectomie à l'âge de 14 ans.

## Données sociodémographiques

Les données sociodémographiques sont récapitulées dans le tableau 1.

Dix-neuf femmes (70%) ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq étaient en couple (en concubinage ou mariées) au moment de l'étude alors que 10 femmes (56%) ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq étaient célibataires. Trois hommes (60%) ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq et 3 hommes (33%) ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq étaient célibataires.

On note une proportion importante de femmes exerçant une profession dans le domaine paramédical (11 femmes soit 25%, dont 4 Infirmières Diplômées d'Etat et 4 Aides Soignantes).

Six femmes (33%) ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq, 6 femmes (22%) ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq, 2 hommes (40%) ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq et 6 hommes (67%) ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq avaient un tabagisme actif. Aucun patient n'avait une consommation éthylique chronique.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant l'IMC : il était de  $25,3 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup> pour les femmes ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq,  $23,7 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> pour les femmes ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq,  $26,9 \pm 2,6$  kg/m<sup>2</sup> pour les hommes ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq et  $25,4 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup> pour les hommes ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq.

## Histoire menstruelle

L'âge moyen de la ménarche n'était pas différent dans les groupes ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq et  $> 3,85$  GBq (respectivement  $12,3 \pm 1,1$  ans et  $12,4 \pm 1,6$  ans) (Tableau 2).

La durée moyenne des cycles menstruels pour les femmes sans contraception était de  $31,2 \pm 2,9$  jours chez les femmes ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq et de  $28,5 \pm 7,6$  jours pour les femmes ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq (non significatif). Très peu de femmes avaient des cycles réguliers sans contraception, 2 femmes  $\leq 3,85$  GBq et 4 femmes  $> 3,85$  GBq.

Six femmes étaient ménopausées au moment de l'étude, une femme à 42 ans dans le groupe  $\leq 3,85$  GBq et 5 femmes entre 48 et 52 ans (moyenne  $50,2 \pm 1,5$  ans) dans le groupe  $> 3,85$  GBq.

Treize femmes (72%) avaient un suivi gynécologique dans le groupe  $\leq 3,85$  GBq et 12 femmes (67%) un frottis cervico-vaginal datant de moins de 3 ans contre 23 (85%) et 18 femmes (67%) dans le groupe  $> 3,85$  GBq. Deux femmes du groupe  $\leq 3,85$  GBq et 4 femmes du groupe  $> 3,85$  GBq avaient des antécédents de frottis cervico-vaginal anormal. Trois femmes du groupe  $\leq 3,85$  GBq et 6 femmes du groupe  $> 3,85$  GBq avaient des antécédents d'infection vaginale dont 2 dans chaque groupe d'infections sexuellement transmissibles. Une conisation a été réalisée chez 2 femmes du groupe  $> 3,85$  GBq. Une femme de chaque groupe avait des antécédents d'endométriose. Aucune femme ne signalait une galactorrhée mais 2 femmes du groupe  $\leq 3,85$  GBq et 8 femmes du groupe  $> 3,85$  GBq rapportaient une augmentation de la pilosité.

**Tableau 2 : Histoire menstruelle chez les femmes ayant présenté un CDT avant l'âge de 25 ans**

<b>Population des femmes</b>	<b>≤ 3,85 GBq ± (n = 18)</b>	<b>&gt; 3,85 GBq ± (n = 27)</b>
<b>Age de la ménarche (ans)</b>	12,3 +/- 1,1	12,4 +/- 1,6
<b>Contraception</b>	11 (61%)	15 (56%)
Microprogestatifs	3	2
Œstroprogestatifs	7	6
Anneau vaginal	0	1
Dispositif transdermique	0	1
DIU progestérone	1	1
DIU cuivre	0	2
Ligature des trompes	0	1
Données manquantes	0	1
<b>Absence de contraception</b>	7 (39%)	12 (44%)
<b>Durée des cycles menstruels pour les femmes sans contraception (jours)</b>	31,2 +/- 2,9	28,5 +/- 7,6
<b>Présence de cycles réguliers chez les femmes sans contraception</b>	2	4
<b>Ménopause</b>		
Effectif	1	5
Age de la ménopause (ans)	42	50,2 +/- 1,5 ans
<b>Suivi gynécologique</b>	13 (72%)	23 (85%)
Dernier frottis cervico-vaginal < 3 ans	12	18
Antécédent de frottis cervico-vaginal anormal	2	4
<b>Antécédents gynécologiques</b>		
Infection vaginale	3	6
Infection sexuellement transmissible	2	2
Chlamydiae	1	0
Papillomavirus	1	2
Conisation	0	2
Bartholinite	1	0
Endométriose	1	1
Absents	11	18
Présence d'une galactorrhée	0	0
Présence d'un hirsutisme	2	8

n : nombre d'observations. ± : dose cumulée d'iode radioactif.

Les données sont présentées sous la forme de moyenne +/- DS ou nombre (pourcentage).

## Antécédents génitaux chez les hommes

Il n'y avait pas de différence significative entre l'âge de la puberté dans les 2 groupes (14 +/- 1,6 ans dans le groupe  $\leq 3,85$  GBq et 13,7 +/- 1,7 ans dans le groupe  $> 3,85$  GBq) (Tableau 3). Un homme du groupe  $\leq 3,85$  GBq signalait des antécédents d'infection urinaire. Un homme du groupe  $> 3,85$  GBq avait des antécédents de cryptorchidie, hernie inguinale et oreillons dans l'enfance, cet homme est célibataire, sans enfant. Aucun homme ne rapportait de troubles sexuels (dysfonction érectile, diminution de la libido).

Tableau 3 : Antécédents génitaux chez les hommes ayant présenté un CDT avant l'âge de 25 ans

Population des hommes	$\leq 3,85$ GBq $\pm$ (n = 5)	$> 3,85$ GBq $\pm$ (n = 9)
Age de la puberté (ans)	14 +/- 1,6	13,7 +/- 1,7
<b>Antécédents urologiques</b>		
Infection urinaire ou prostatite	1	0
Cryptorchidie	0	1
Hernie inguinale	0	1
Oreillons	0	1
Absents	4	8
<b>Troubles sexuels</b>	0	0

n : nombre d'observations.  $\pm$  : dose cumulée d'iode radioactif.

Les données sont présentées sous la forme de moyenne +/- DS ou nombre (pourcentage).



## Grossesses et conceptus

Les données concernant les grossesses sont détaillées dans le tableau 4.

Vingt-sept patients (21 femmes et 6 hommes) avaient des enfants. Notre population comporte 49 enfants au total (11 enfants chez les femmes  $\leq 3,85$  GBq, 27 chez les femmes  $> 3,85$  GBq, 0 chez les hommes  $\leq 3,85$  GBq et 11 chez les hommes  $> 3,85$  GBq). Cinq enfants sont nés avant tout traitement par iode 131.

L'âge moyen du premier enfant était de 26,3 +/- 5,1 ans chez les femmes  $\leq 3,85$  GBq, 27,3 +/- 2,4 ans chez les femmes  $> 3,85$  GBq et 29,2 +/- 5,2 ans chez les hommes  $> 3,85$  GBq.

Le nombre d'enfants moyen par patient est de 1,8 dans les 3 groupes allant de 1 à 3 enfants par patient.

Aucun problème de santé n'était rapporté chez les enfants nés avant ni après irathérapie (5 enfants âgés de 5 à 34 ans avant irathérapie et 44 enfants âgés de 1 à 29 ans après irathérapie).

Au total, il y avait 18 grossesses chez les femmes  $\leq 3,85$  GBq (dont 10 après irathérapie), 35 chez les femmes  $> 3,85$  GBq (dont 30 après irathérapie), 1 grossesse après irathérapie chez une conjointe d'un homme ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq et 15 grossesses chez les conjointes des hommes ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq (toutes après irathérapie).

Une fausse couche était rapportée chez les femmes  $\leq 3,85$  GBq après irathérapie et 2 avant ; chez les femmes  $> 3,85$  GBq, il y avait 5 fausses couches après irathérapie et une avant. Chez les conjointes des hommes  $> 3,85$  GBq, 3 fausses couches après irathérapie ont été rapportées. Il y a eu 5 interruptions volontaires de grossesses chez les femmes, toutes avant irathérapie. Trois interruptions médicales de grossesse ont été réalisées après irathérapie, la première chez une femme ayant été enceinte le mois suivant l'irathérapie. Pour la seconde, la conjointe d'un patient était enceinte juste avant l'irathérapie et le diagnostic de grossesse a été posé après le retour du patient au domicile après traitement et donc une irradiation du conceptus était probable, les patients ont préféré demander une interruption médicale de grossesse par peur de conséquences chez l'enfant. La troisième interruption médicale de grossesse a été réalisée à 8 mois de grossesse devant une agénésie du corps calleux pour un patient ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq. Aucune grossesse extra-utérine n'a été rapportée.

Chez les femmes  $\leq 3,85$  GBq, il y a eu 2 grossesses après inséminations intra-utérines pour des problèmes d'interactions glaire-sperme (une des patientes a ensuite eu 2 enfants dans le cadre de grossesses spontanées) et une grossesse est en cours après FIV ICSI (endométriose chez la patiente et anomalies au niveau du sperme de son conjoint). Une patiente ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq rapportait une dysovulation. Un patient ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq signalait avoir réalisé un spermogramme montrant une asthénospermie.

Concernant les complications au cours des grossesses, chez les femmes  $\leq 3,85$  GBq, une patiente a présenté une HTA gravidique associée à un HELPP syndrome entraînant un accouchement à 39,2 semaines d'aménorrhée (SA) par voie basse et une patiente des métrorragies à 13,5 SA. Chez les femmes  $> 3,85$  GBq, une patiente a présenté une menace d'accouchement prématuré entraînant une naissance par césarienne à 36,6 SA, une patiente a présenté une HTA gravidique lors de ses 2 grossesses entraînant une prématurité du premier enfant à 35 SA et une césarienne à 38 SA pour la deuxième grossesse après allègement prolongé. Une patiente a présenté un prurit de la femme enceinte lors de la première grossesse avec accouchement provoqué à 37 SA et un hématome rétro-placentaire lors de la deuxième grossesse nécessitant une césarienne en urgence à 33,7 SA. Une patiente a présenté une pré-éclampsie nécessitant une césarienne en urgence à 34,2 SA. Chez les hommes  $> 3,85$  GBq, la conjointe d'un patient a présenté un diabète gestationnel au cours des 2 dernières grossesses avec rupture prématurée des membranes lors de la dernière grossesse entraînant une prématurité à 34 SA.

Après irathérapie, 8 patientes ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq et 13 patientes ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq ont accouché par voie basse, et 1 et 6 patientes par césarienne. Il n'y avait pas de différence significative pour le terme des grossesses chez les femmes ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq ou  $> 3,85$  GBq, les termes respectifs étaient de  $40 \pm 1,2$  et  $38,7 \pm 2,4$  semaines d'aménorrhée. Le poids moyen à la naissance des enfants nés après irathérapie n'était pas significativement différent, il était de  $3,256 \pm 0,2$  kg chez les femmes  $\leq 3,85$  GBq et  $3,116 \pm 0,6$  kg chez les femmes  $> 3,85$  GBq. Il était de  $3,410 \pm 0,5$  kg chez les hommes  $> 3,85$  GBq.

Le temps moyen entre la dernière irathérapie et chaque grossesse et la dose cumulée d'iode 131 avant chaque grossesse étaient respectivement de  $69,7 \pm 47,8$  mois et  $3,74 \pm 0,08$  GBq ( $101 \pm 2$  mCi) chez les femmes  $\leq 3,85$  GBq,  $75,3 \pm 64,8$  mois et  $7,88 \pm 1,3$  GBq ( $213 \pm 35$  mCi) chez les femmes  $> 3,85$  GBq et  $80,6 \pm 42,9$  mois et  $12,21 \pm 6,7$  GBq ( $330 \pm 164$  mCi) pour les hommes  $> 3,85$  GBq.

**Tableau 4 : Données concernant les grossesses et le conceptus**

	Femmes		Hommes	
	≤ 3,85 GBq± (n = 18)	> 3,85 GBq± (n = 27)	≤ 3,85 GBq± (n = 5)	> 3,85 GBq± (n = 9)
<b>Age du premier enfant (ans)</b>	26,3 +/- 5,1	27,3 +/- 2,4	NA	29,2 +/- 5,2
<b>Nombre d'enfants</b>	11	27	0	11
Nombre d'enfants avant <sup>131</sup> I	2	3	0	0
Nombre d'enfants après <sup>131</sup> I	9	24	0	11
<b>Nombre de patients ayant des enfants</b>	6	15	0	6
<b>Nombre d'enfants par patient</b>	1,8 +/- 0,8	1,8 +/- 0,4	0	1,8 +/- 0,8
<b>Sexe des enfants (filles/garçons)</b>				
Avant irathérapie	0/2	1/1	NA	NA
Après irathérapie	4/5	6/15	NA	7/4
Données manquantes	0	4	NA	0
<b>Désir d'enfants chez les patients n'ayant pas d'enfant</b>	9 (75%)	8 (67%)	4 (80%)	3 (100%)
<b>Fausse couches (1<sup>er</sup> trimestre)</b>	3	6	0	3
Avant irathérapie	2	1	0	0
Après irathérapie	1	5	0	3
<b>Interruptions volontaires de grossesses</b>	4	1	0	0
Avant irathérapie	4	1	0	0
Après irathérapie	0	0	0	0
<b>Interruptions médicales de grossesse</b>				
Avant irathérapie	0	1	0	0
Après irathérapie	0	0	0	0
	0	1	1	1
<b>Problèmes d'infertilité après <sup>131</sup>I</b>				
Grossesses après inséminations intra-utérines	3	1	?	1
	2	0	0	
Grossesses après FIV ICSI				0
Dysovulation	1 (en cours)	0	0	0
Asthénospermie	0	1	NA	NA
	NA	NA	0	1
<b>Type d'accouchement</b>				
<i>Voie basse</i>	10 (91%)	21 (78%)	0	7 (64%)
Avant irathérapie	2	3	0	0
Après irathérapie	8	13	0	7
<i>Césarienne</i>	1 (9%)	6 (22%)	0	4 (36%)
Avant irathérapie	0	0	0	0
Après irathérapie	1	6	0	4
<b>Terme(semaines d'aménorrhée)</b>				
Avant irathérapie	40,5 +/- 0,7	39 +/- 1	NA	NA
Après irathérapie	40 +/- 1,2	38,7 +/- 2,4	NA	40,3 +/- 2,1
<b>Poids de naissance (kg)</b>				
Avant irathérapie	3,530 +/- 0,2	2,836 +/- 0,7	NA	NA
Après irathérapie	3,256 +/- 0,2	3,116 +/- 0,6	NA	3,410 +/- 0,5
<b>Temps entre irathérapie et grossesse (mois)</b>	69,7 +/- 47,8	75,3 +/- 64,8	NA	80,6 +/- 42,9
<b>Dose cumulée moyenne avant chaque grossesse Gbq (mCi)</b>	3,74 +/- 0,08 (101 +/- 2) ††	7,88 +/- 1,3 (213 +/- 35) ††	NA	12,21 +/- 6,07 (330 +/- 164)

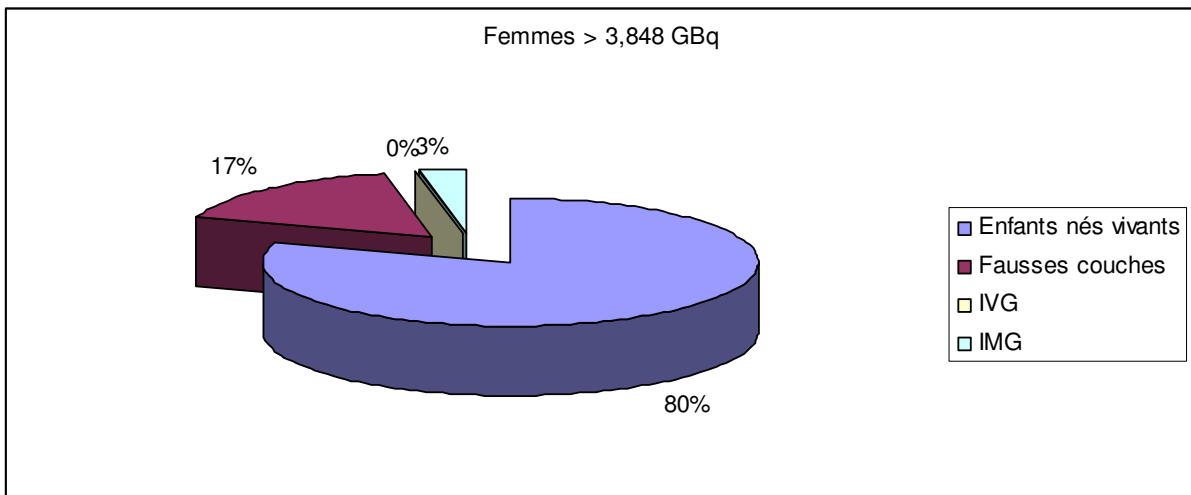
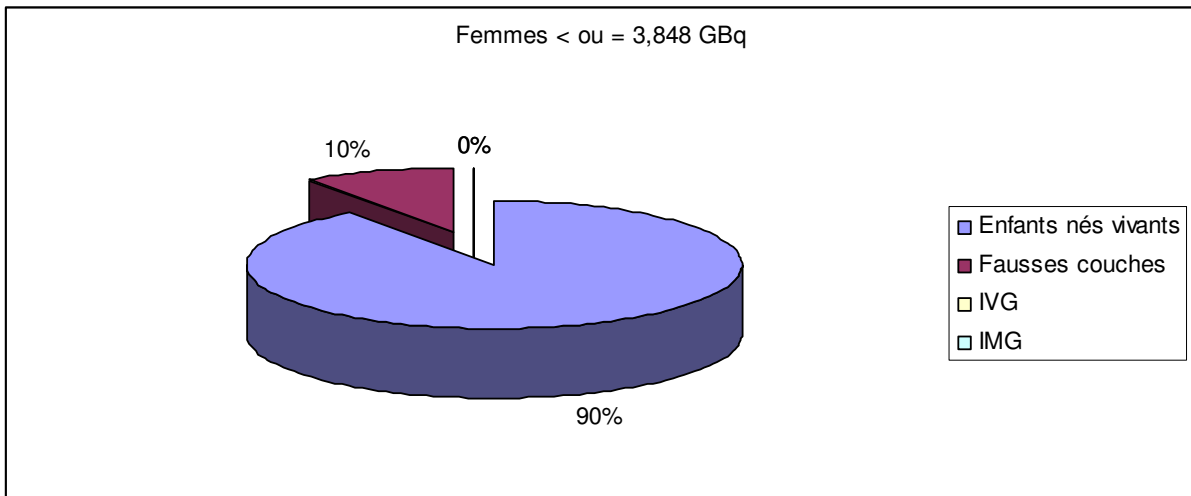
± : dose cumulée d'iode radioactif.

Les données sont présentées sous forme de moyenne +/- DS ou nombre (pourcentage).

†† p < 0,001 – test non paramétrique de Mann-Whitney (femmes ≤ 3,85 GBq vs femmes > 3,85 GBq).

NA : non applicable

**Figure 2 : Issue des grossesses après irathérapie chez les femmes ayant reçu une dose  $\leq$  3,85 GBq et  $>$  3,85 GBq**



## **Qualité de vie**

Les données concernant les résultats des questionnaires SF-36v2 et ISP25 sont présentées dans le tableau 5. Nous n'avons pas mis en évidence d'altération significative de la qualité de vie concernant le fonctionnement physique, les limitations liées aux problèmes physiques, les limitations liées aux problèmes émotionnels, la vitalité, le bien-être fonctionnel, le fonctionnement social, la douleur physique, l'état général de santé perçu ni le changement de santé par rapport à l'année précédente entre les femmes ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq ou  $> 3,85$  GBq ni entre les hommes ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq ou  $> 3,85$  GBq. Nous n'avons pas non plus mis en évidence de différence significative concernant les différents domaines du questionnaire ISP25 (estime globale de soi, valeur physique perçue, endurance, compétence sportive, apparence physique et force) entre ces différents groupes.

**Tableau 5 : Qualité de vie et estime physique de soi des patients ayant présenté un CDT avant l'âge de 25 ans**  
(données des questionnaires SF-36v2 et ISP25)

	Femmes			Hommes		
	≤ 3,85 GBq ± (n = 18)	> 3,85 GBq ± (n = 27)	p*	≤ 3,85 GBq ± (n = 5)	> 3,85 GBq ± (n = 9)	p*
<b>SF-36v2</b>	<b>n = 16</b>	<b>n = 26</b>		<b>n = 5</b>	<b>n = 8</b>	
Fonctionnement physique	87,8 +/- 12,8	88,7 +/- 11,6	0,3878	94 +/- 10,8	93 +/- 11,6	> 0,9999
Limitations liées aux problèmes physiques	65,6 +/- 40,7	69,2 +/- 37,6	0,9499	85 +/- 22,4	81,3 +/- 37,2	0,8262
Limitations liées aux problèmes émotionnels	77,1 +/- 33,8	71,8 +/- 33,6	0,4605	80 +/- 44,7	75 +/- 38,8	0,7144
Vitalité	45,7 +/- 17,3	49,8 +/- 22,3	0,8876	56,3 +/- 18,8	52,4 +/- 19,7	0,7697
Bien-être fonctionnel	64,7 +/- 13,2	61,7 +/- 15,1	0,7775	64 +/- 15,6	60,6 +/- 14,3	0,6084
Fonctionnement social	72,5 +/- 25,5	72,8 +/- 21	0,5507	82,3 +/- 16,2	74,3 +/- 25,3	0,6084
Douleur physique	67,6 +/- 35,3	73,4 +/- 27,5	0,9644	88,2 +/- 12,4	85,8 +/- 19,9	0,9417
Etat général de santé perçu	56,3 +/- 29,5	51,3 +/- 24,4	0,1485	66 +/- 27	63,1 +/- 24	0,8262
Changement de santé par rapport à l'année précédente	58,1 +/- 21,4	49 +/- 21,8	0,3087	75 +/- 25	53,1 +/- 16	0,1432
<b>ISP25</b>	<b>n = 16</b>	<b>n = 24</b>		<b>n = 5</b>	<b>n = 7</b>	
Estime globale de soi	4 +/- 1,2	4,2 +/- 1,1	0,4190	4,4 +/- 0,4	4,3 +/- 1,2	0,9353
Valeur physique perçue	2,9 +/- 1,1	3,5 +/- 1,2	0,1921	3,9 +/- 0,7	3,7 +/- 1,7	0,6847
Endurance	2,2 +/- 0,9	2,4 +/- 1,2	0,4610	3,9 +/- 1,6	2,2 +/- 0,5	0,618
Compétence sportive	2,1 +/- 1,1	2,3 +/- 1,2	0,2281	3,1 +/- 1,5	3,4 +/- 1,5	0,5698
Apparence physique	3,6 +/- 1,1	3,8 +/- 1	0,2508	3,7 +/- 0,6	4,1 +/- 1,1	0,3718
Force	2,3 +/- 1,2	2,3 +/- 1,1	0,8668	3,6 +/- 1,6	3,1 +/- 1,2	0,5160

± : dose cumulée d'iode radioactif.

n : nombre d'observations.

p\* : test non paramétrique de Mann-Whitney.

Les données sont présentées sous forme de moyenne +/- DS.

## **Discussion**

Le CDT est une pathologie rare chez l'enfant et l'adulte jeune, ayant un bon pronostic et une survie à long terme importante. Un des principaux traitements de cette pathologie est l'irathérapie à forte dose qui peut avoir des conséquences à long terme, notamment sur la fertilité. Très peu d'études ont été réalisées sur ce domaine qui reste une préoccupation majeure de ces patients jeunes. La qualité de vie après CDT est un domaine de recherche qui s'est développé ces dernières années, elle peut être altérée par la présence de difficultés à concevoir.

Nous avons étudié, sur un échantillon représentatif de patients de la région Lorraine ayant présenté un CDT avant l'âge de 25 ans et traités au CHU de Nancy, le devenir sur le plan de leur fertilité et des conséquences sur les grossesses et les enfants des traitements par iode 131, ainsi que l'effet à long terme de cette pathologie et de sa prise en charge sur la qualité de vie et l'estime physique de soi, par le biais de questionnaires.

Le taux de réponse aux questionnaires était important (77%), témoignant d'une préoccupation importante de ces patients jeunes concernant leur fertilité ultérieure. D'ailleurs, la plupart des patients nous a demandé de leur transmettre les résultats de notre étude. Une fiche récapitulative des principaux résultats et conclusions de notre étude est en cours de rédaction.

Parmi les 59 patients inclus, 45 (76%) étaient des femmes et 14 (24%) des hommes, ce qui est concordant avec les données de la littérature concernant la prévalence plus importante de ce type de cancer dans la population féminine (2). Des facteurs hormonaux ont été proposés pour expliquer la prévalence féminine de ce cancer mais cela n'a pas pu être prouvé, notamment dans le cadre de l'étude EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) (59).

Nous avons souhaité inclure un groupe témoin dans l'étude composé des hommes et femmes opérés d'une thyroïdectomie totale pour une pathologie thyroïdienne bénigne. Malheureusement, nous avons pu contacter un nombre insuffisant de patients, du fait de coordonnées invalides lors du recueil de données. Sur 21 patients potentiellement incluables, 10 ont pu être contactés par téléphone et six ont répondu au questionnaire. En effet, ces patients ont été opérés à un âge < 30 ans et n'étaient plus suivis dans notre centre après la thyroïdectomie, un nombre important d'entre eux a probablement déménagé pour des motifs personnels (mise en couple notamment) ou professionnels. Nous n'avons donc pas inclus ces données dans l'analyse finale.

Les femmes et les hommes ont été analysés séparément dans l'étude et nous avons comparé pour chaque groupe les patients ayant reçu une dose inférieure ou égale ou supérieure à 3,85 GBq d'iode 131. Le choix de ce seuil correspond à un cancer avec un risque plus important de récurrence, en effet les patients ayant un cancer peu agressif ont reçu une forte dose thérapeutique unique, éventuellement associée à une faible dose diagnostique d'iode 131 et les patients ayant présenté un cancer avec haut risque de récurrence ont reçu des doses multiples d'iode 131. Le nombre de patients était plus important dans le second groupe (60% des femmes et 64% des hommes), ceci peut être expliqué par le fait que les patients ayant une dose plus importante d'iode 131 donc un cancer de haut risque de récurrence sont suivis de manière plus prolongée dans notre centre qui est le centre régional de référence pour cette pathologie. Nous disposons donc de coordonnées récentes pour ces patients et avons pu les contacter plus facilement alors que les patients ayant reçu une seule dose de 3,7 GBq d'iode 131 ont pu être perdus de vue par notre centre et suivis par des centres périphériques ou par des endocrinologues de ville. Ceci explique également l'âge actuel significativement plus élevé des patients ayant reçu une dose plus importante d'iode 131 (36 ans pour les hommes et les femmes ayant reçu une dose > 3,85 GBq contre 23,6 et 27,6 ans pour les hommes et pour les femmes ayant reçu une dose  $\leq$  3,85 GBq). De même, le temps depuis le diagnostic de CDT était significativement plus important pour les patients ayant reçu une dose d'iode 131 plus élevée. L'âge au diagnostic initial était toutefois similaire dans les différents groupes.

Concernant les données sociodémographiques, on observait une proportion plus importante de femmes célibataires dans le groupe ayant reçu une dose  $\leq$  3,85 GBq (56%) par rapport au groupe ayant reçu plus de 3,85 GBq (22%), les femmes du premier groupe étant significativement plus jeunes. Dans les deux groupes, nous avons constaté une forte proportion (25%) de femmes exerçant une profession dans le domaine paramédical et s'y étant orientées après le diagnostic et le traitement du CDT. Ces femmes peuvent avoir été sensibilisées par le soin des autres au travers de leur propre expérience pathologique. Nous n'avons pas connaissance de données dans la littérature ayant exploré ce domaine.

Il n'y avait pas de différence significative dans l'âge de la ménarche entre les deux groupes de femmes. Toutefois, le traitement par iode 131 a été effectué chez toutes les femmes après les premières règles. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans les données gynécologiques entre les différents groupes, à distance de l'irathérapie, notamment concernant la durée des cycles menstruels. Ceci est concordant avec les données de la



littérature, qui observent une normalisation des cycles menstruels 10 mois après le traitement (60). L'analyse des données portait sur un faible effectif de patientes sans contraception hormonale (19 femmes). En raison du caractère rétrospectif et de la durée depuis la dernière irathérapie (allant jusque 42 ans), les données concernant des troubles du cycle menstruel survenus immédiatement après traitement n'ont pas pu être recueillies, de même que les données hormonales (FSH et LH).

Peu de femmes étaient ménopausées au moment de l'étude, seulement une femme ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq et 5 femmes ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq. La femme du premier groupe a présenté une ménopause chimioinduite à 42 ans suite à la prise en charge d'un cancer du sein. Pour les 5 autres femmes, la ménopause est survenue à un âge moyen de 50,2 +/- 1,5 ans. L'âge moyen de la ménopause en France se situe aux alentours de 50 ans (61). Sur ce faible effectif, l'âge de la ménopause n'est donc pas plus précoce chez ces femmes traitées par de fortes doses d'iode 131, ce qui concorde avec l'étude publiée en 2010 par Munoz et al. qui comparait l'âge de la ménopause de 34 patientes traitées pour un CDT et leurs apparentées au premier degré et ne retrouvaient pas de différence significative entre ces groupes (29). Deux études plus anciennes retrouvaient toutefois un âge de la ménopause plus précoce chez des femmes traitées par irathérapie pour un CDT comparativement aux femmes traitées uniquement par chirurgie et hormonothérapie freinatrice (27) et aux femmes présentant un goitre nodulaire traité par levothyroxine (28).

Concernant les hommes, l'âge de la puberté était similaire entre les deux groupes, mais de même, aucun traitement par iode 131 n'a été réalisé avant la puberté. Un homme rapportait des antécédents urologiques pouvant être en rapport avec une infertilité (cryptorchidie, hernie inguinale et oreillons) mais cet homme était célibataire sans enfant et n'a donc pas été inclus dans les analyses concernant la fertilité.

Après irathérapie, 40 grossesses ont été rapportées chez les femmes dont 30 chez les patientes ayant une dose cumulée  $> 3,85$  GBq et 10  $\leq 3,85$  GBq. Le taux de fausses couches spontanées précoces était de 17% chez les femmes  $> 3,85$  GBq et de 10% chez les femmes  $\leq 3,85$  GBq. En France, dans la littérature, le taux de fausses couches habituellement rapporté est de 15% (62). Nous ne disposons pas malheureusement du délai entre les fausses couches et le dernier traitement par iode 131. Schlumberger et al., sur une étude multicentrique de 923 femmes (1770 grossesses avant traitement pour un CDT, 85 grossesses après chirurgie pour un CDT et 258 grossesses après irathérapie pour un CDT) retrouvaient un taux de fausses couches de

11% avant traitement, 19% après irathérapie et 20% après chirurgie seule. Le taux de fausses couches dans la première année suivant l'irathérapie était de 40% (21). Comme dans notre étude, l'équilibre hormonal thyroïdien n'avait pas pu être évalué au cours des grossesses. L'existence d'un mauvais équilibre hormonal (hyper ou hypothyroïdie) est un facteur reconnu de fausses couches (47). Deux IMG sont directement imputables au traitement par iode 131 (chez une femme et chez un homme traités). Aucune IVG n'a été réalisée après irathérapie. En France, l'HAS recommande une contraception efficace 6 mois après irathérapie (63), et, suite à leur étude, Schlumberger et al. ont proposé un délai de un an avant de démarrer une grossesse (21).

En France, en 2014, le taux de fécondité était estimé à 2,08 enfants/femme (64). Dans notre population, il était de 1,8 enfants/femme (et 1,8 enfants chez les hommes traités par une dose > 3,85 GBq). Certaines femmes jeunes désiraient encore des enfants au moment de l'étude (elles sont en attente d'une stabilité de leur couple et d'une situation professionnelle adéquate), cette donnée est donc difficilement interprétable. Une femme décrivait un désir d'enfant repoussé en raison du diagnostic de CDT et de la crainte de problèmes durant la grossesse et chez ses enfants suite au cancer.

L'âge du premier enfant dans notre étude n'était pas significativement différent chez les femmes ayant reçu une dose  $\leq 3,85$  GBq ou  $> 3,85$  GBq, il était respectivement de 26,3 +/- 5,1 ans et 27,3 +/- 2,4 ans. En France, en 2010, il était de 28,1 ans dans la population générale (64). Le diagnostic et le traitement du CDT chez les femmes jeunes ne semblent donc pas retarder l'âge de la maternité.

Chez les enfants des femmes ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq, il existe un sex ratio en faveur des garçons (71% de garçons) dans notre étude. La plus forte prévalence de garçons peut être expliquée par un faible effectif puisque les femmes ayant reçu une dose  $> 3,85$  GBq ont eu seulement 24 enfants après irathérapie et que le sexe de 4 enfants est inconnu. Plusieurs études retrouvent une augmentation non significative du nombre de garçons chez les femmes ayant eu un traitement par iode 131 à forte dose pour un CDT. Dottorini et al., sur 65 enfants, avaient 45 garçons soit 69% des naissances (40), Schlumberger et al., pour des doses  $> 3700$  MBq, retrouvaient également 69% de garçons parmi les enfants issus de 61 grossesses (21). L'étude de Balenovic et al. comportait seulement 13 grossesses dont 8 naissances vivantes chez les femmes ayant reçu une dose  $> 100$  mCi mais 6 enfants (75%) étaient des garçons (39). Nous n'avons pas retrouvé d'explication pour ce phénomène dans la littérature. Ces résultats mériteraient d'être vérifiés sur de plus larges effectifs afin d'être confirmés.

Une IMG a été réalisée après irathérapie chez la conjointe d'un homme ayant reçu une dose > 3,85 GBq dans le cadre d'une agénésie du corps calleux. Aucune malformation n'est rapportée chez les enfants nés vivants après irathérapie, notamment aucune malformation cardiaque. Le taux de malformation dans notre population était < 1 %, ce qui est moins important que la prévalence des malformations habituellement décrite dans la population générale française qui est de 2,4% chez les enfants nés vivants et de 3,3% chez les nouveau-nés vivants, mort-nés et IMG (65). Ce faible taux de malformation peut être lié au faible effectif de notre étude.

Trois patientes et un patient rapportaient des difficultés à concevoir. Une FIV ICSI a été réalisée dans le cadre d'une endométriose sévère ; à notre connaissance aucune donnée n'est rapportée dans la littérature pouvant lier le CDT et l'endométriose. Le taux d'infertilité dans notre étude peut être estimé à 7%, ce qui est inférieur aux chiffres décrits dans la population générale française (18 à 24% de couples infertiles après un an sans contraception) (66). Les patients traités par irathérapie, même à fortes doses, ne semblent donc pas présenter plus de difficultés à concevoir que la population générale. Chez un homme ayant reçu une dose d'iode 131 de 18,61 GBq (503 mCi) dans le cadre d'un CDT classé pT4N1M0, une discrète asthénospermie a été constatée, nous ne disposons pas de données hormonales (FSH, LH, testostérone) concernant ce patient ni de la valeur de la TSH lors de la réalisation du spermogramme (ce facteur pouvant également avoir un impact). Une augmentation transitoire de la FSH est, en effet, rapportée après irathérapie et l'augmentation de la FSH est plus importante avec l'augmentation des doses cumulées (32). Cela entraîne une altération de la spermatogenèse transitoire après irathérapie. Peu d'études ont été publiées sur le sujet, la réalisation d'un spermogramme chez ces patients restant un examen invasif au moment de la prise en charge initiale du cancer. Toutefois, il est proposé dans les études de réaliser une autoconservation de sperme afin de préserver la fertilité ultérieure en cas de maladie métastatique laissant présager l'administration de doses cumulées d'iode 131 importantes ( $\geq$  400 mCi ou 14,8 GBq) ou devant la présence de métastases pelviennes augmentant la dose absorbée par les gonades (10). Une autoconservation de sperme est également recommandée en cas de nécessité de grossesse rapidement après irathérapie liée à un âge maternel avancé notamment. En effet, un délai de 4 mois entre l'irathérapie et une grossesse ultérieure est recommandée pour les hommes, correspondant à la durée de la spermatogenèse (10). Aucune étude à notre connaissance n'a proposé de réaliser une préservation de la fertilité féminine avant irathérapie, cela étant beaucoup plus lourd pour les femmes que pour les hommes.

L'irradiation des gonades provient du sang, des intestins, de la vessie, ainsi que de la présence de métastases pelviennes. L'état d'hypothyroïdie augmente l'irradiation des gonades en entraînant une constipation et une diminution de la clairance rénale de l'iode 131 par diminution du débit de filtration glomérulaire. Il est donc recommandé d'avoir une hydratation abondante au moment de l'irathérapie et d'uriner fréquemment, il faut également éviter la constipation, afin de diminuer la dose absorbée par les gonades. Les traitements réalisés sous TSH recombinante diminuent également l'irradiation des gonades car la clairance rénale de l'iode est plus importante que lors de l'état d'hypothyroïdie. (10,21)

Notre étude ne retrouvait pas de différence significative dans le terme des grossesses, ni pour le poids de naissance en fonction de la dose d'iode 131 administrée avant les grossesses.

Dans notre étude, aucune différence significative n'était retrouvée chez les hommes et les femmes en fonction de la dose d'iode 131 reçue concernant la qualité de vie ni l'estime physique de soi selon les questionnaires SF-36v2 et ISP25 à distance du traitement initial du CDT. Ces données sont concordantes avec celles retrouvées dans l'étude de Malterling et al. qui utilisait également le questionnaire SF-36 dans la population suédoise, à 14 ans en moyenne de la chirurgie du CDT (51). Au contraire, l'étude de Gamper et al., utilisant également le questionnaire SF-36 retrouvait une altération significative de la qualité de vie concernant le bien-être émotionnel et la vitalité à 5,5 +/- 6 ans du diagnostic initial de CDT comparativement à la population générale (49). Dans les commentaires libres des questionnaires que nous avons envoyé, plusieurs patients décrivent une asthénie et une angoisse plus importante depuis le diagnostic de CDT. D'autres patients ont décrit une lassitude par rapport à la nécessité de prendre le traitement tous les jours à vie, notamment les patients ayant une hypoparathyroïdie définitive. Une patiente a décrit également des répercussions du cancer sur son travail avec un changement de poste imposé suite à l'arrêt maladie et le changement du regard de ses proches suite au diagnostic (annexe 6). Une patiente aurait souhaité un suivi psychologique au moment de l'annonce diagnostique et du traitement initial, ce qui ne lui a pas été proposé dans le service (annexe 6).

Plusieurs études, notamment celle réalisée dans le cadre du protocole ESTIMABL, retrouvent une qualité de vie significativement moins bonne au moment de l'irathérapie réalisée en défreinage comparativement à l'irathérapie réalisée sous TSH recombinante (48). Notre étude étant rétrospective et réalisée à distance de l'irathérapie, les données concernant la qualité de vie au moment du traitement n'ont pas pu être recueillies.

Nous devons reconnaître plusieurs limites à cette étude. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective. Toutefois, la réalisation d'une étude prospective est difficilement envisageable compte-tenu de la rareté de la pathologie et de la nécessité de suivi à très long terme de ces patients afin de colliger toutes les données nécessaires concernant la fertilité et les grossesses. De plus, il apparaît difficilement envisageable de proposer à des hommes jeunes de réaliser un spermogramme systématique avant puis à distance de l'irathérapie alors que le diagnostic de cancer vient d'être posé et que les données de la littérature ne permettent pas d'en affirmer la nécessité. Le recueil des données hormonales chez la femme est également de réalisation difficile en raison de la nécessité de contraception lors du traitement par irathérapie. La majorité des femmes utilise une contraception hormonale interférant avec les dosages et rendant les données difficilement interprétables.

Deuxièmement, la collection des données n'est pas exhaustive et ne concerne pas la population globale des patients suivis au CHU de Nancy pour un CDT diagnostiqué avant l'âge de 25 ans.

Troisièmement, les données concernant l'équilibre hormonal thyroïdien au cours des grossesses n'étaient pas disponibles pour les patientes, pouvant entraîner un biais.

Cependant, l'objectif de ce travail consistait à évaluer auprès d'un échantillon représentatif de patients ayant présenté un CDT avant l'âge de 25 ans le devenir sur le plan de la fertilité et de la qualité de vie et l'estime physique de soi. Le faible effectif de notre population est également lié à la rareté de la pathologie chez les personnes âgées de moins de 25 ans au diagnostic.

## **Conclusions**

Les résultats de cette étude ont permis d'évaluer, auprès d'un échantillon représentatif de patients ayant présenté un CDT avant 25 ans, le devenir sur le plan de la fertilité et de la qualité de vie ainsi que l'estime physique de soi. Une analyse approfondie des données issues de cette enquête a permis de déterminer que ni la qualité de vie ni l'estime physique de soi ne sont altérées en fonction de la dose totale d'iode 131 reçue. Nos données suggèrent également qu'il n'y aurait pas d'effet délétère du traitement par iode 131 à forte dose sur le déroulement des grossesses et le devenir de l'enfant. Chez les femmes, une préservation de la fertilité n'apparaît pas nécessaire avant traitement au vu des données de notre étude ni de la littérature. Cependant les patientes doivent être averties de ne pas débuter une grossesse dans les 6 mois à un an après l'administration d'iode 131. Le statut hormonal thyroïdien doit être évalué avant et pendant la grossesse et la substitution hormonale adaptée. Chez les hommes, la réalisation d'une autoconservation de sperme pourrait être discutée au vu des données de la littérature s'il est prévu la répétition des irathérapies en raison d'un stade avancé du CDT avec une dose cumulée prévisible  $> 14$  GBq (400 mCi) et de la présence de métastases pelviennes augmentant la dose reçue par les gonades. Un délai de 4 mois avant conception est recommandé dans la littérature. Des études complémentaires sont nécessaires afin de valider ces données.

## **Bibliographie**

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2013;49(6):1374-403.
2. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 27 août 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
3. INVS | Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine. Bilan sur 25 ans [Internet]. [cité 27 août 2015]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/publications/2011/bilan\\_cancer\\_thyroide/](http://www.invs.sante.fr/publications/2011/bilan_cancer_thyroide/)
4. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res*. sept 2009;156(1):167-72.
5. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E, Lacour B, Plesko I, Parkin DM. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2006;42(13):2150-69.
6. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: Results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 15 nov 2009;125(10):2400-5.
7. Holmes L, Hossain J, Opara F. Pediatric Thyroid Carcinoma Incidence and Temporal Trends in the USA (1973–2007): Race or Shifting Diagnostic Paradigm? *ISRN Oncol* [Internet]. 6 mars 2012 [cité 30 août 2015];2012. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317016/>
8. Gow KW, Lensing S, Hill DA, Krasin MJ, McCarville MB, Rai SN, et al. Thyroid carcinoma presenting in childhood or after treatment of childhood malignancies: An institutional experience and review of the literature. *J Pediatr Surg*. nov 2003;38(11):1574-80.
9. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M, Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents; Systematic Review of the Literature, Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents; Systematic Review of the Literature. *J Thyroid Res* *J Thyroid Res*. 4 sept 2011;2011, 2011:e845362.
10. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 21 avr 2015;25(7):716-59.

11. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. déc 1988;104(6):1157-66.
12. Leboulleux S, Hartl D, Baudin E, Schlumberger M. [Differentiated thyroid cancer in childhood]. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2012;99(11):1093-9.
13. Lazar L, Lebenthal Y, Steinmetz A, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Patients: Comparison of Presentation and Course between Pre-pubertal Children and Adolescents. *J Pediatr*. 1 mai 2009;154(5):708-14.
14. Microsoft Word - rapportINVS\_versionfinale.doc - survie\_enfant\_rapportinvs\_versionfinale.pdf [Internet]. [cité 27 août 2015]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/survie\\_enfant\\_rapportinvs\\_versionfinale.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/survie_enfant_rapportinvs_versionfinale.pdf)
15. AJCC 6th Ed Cancer Staging Manual.pdf - AJCC6thEdCancerStagingManualPart1.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2015]. Disponible sur: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC6thEdCancerStagingManualPart1.pdf>
16. Shayota BJ, Pawar SC, Chamberlain RS. MeSS: A novel prognostic scale specific for pediatric well-differentiated thyroid cancer: a population-based, SEER outcomes study. *Surgery*. sept 2013;154(3):429-35.
17. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2008;35(10):1941-59.
18. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. mai 2009;19(5):451-7.
19. Iyer NG, Morris LGT, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*. 1 oct 2011;117(19):4439-46.
20. Loevinger R, Budinger TF, Watson EE. *MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations*. Society of Nuclear Medicine; 1988. 152 p.
21. Schlumberger M, Vathaire FD, Ceccarelli C, Delisle M-J, Francese C, Couette J-E, et al. Exposure to Radioactive Iodine-131 for Scintigraphy or Therapy Does Not Preclude Pregnancy in Thyroid Cancer Patients. *J Nucl Med*. 4 janv 1996;37(4):606-12.
22. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 3 mai 2012;366(18):1663-73.
23. Sioka C, Kouraklis G, Zafirakis A, Manetou A, Dimakopoulos N. Menstrual cycle disorders after therapy with iodine-131. *Fertil Steril*. sept 2006;86(3):625-8.



24. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1989;69(1):186-90.
25. Souza Rosário PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, Barroso AL, Lamego Rezende L, Lanza Padrão E, et al. Ovarian function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* juin 2005;113(6):331-3.
26. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J.* févr 2002;78(916):92-3.
27. Rosario PWS, Fagundes TA, Fagundes AV, Barraso AL, Rezende LL, Padrao EL, et al. Radioiodine therapy and age at menopause in patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 2006;64(2):225-6.
28. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2001;86(8):3512-5.
29. Manuel García-Quirós Muñoz J, Martín Hernández T, Torres Cuadro A, Cambil Molina T, Castro Montaña J, Sendón Pérez A. [Age of menopause in patients with differentiated thyroid cancer treated with radioiodine]. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr.* mars 2010;57(3):105-9.
30. Shapiro E, Kinsella TJ, Makuch RW, Fraass BA, Glatstein E, Rosenberg SA, et al. Effects of fractionated irradiation of endocrine aspects of testicular function. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* sept 1985;3(9):1232-9.
31. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2002;56(6):755-8.
32. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* sept 1994;35(9):1418-22.
33. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grünwald F, Klingmüller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* mai 2000;27(5):503-7.
34. Rosário PWS, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Borges MAR, Guimarães VC, et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* juill 2006;16(7):667-70.
35. Esfahani AF, Eftekhari M, Zenoos N, Saghari M. Gonadal function in patients with differentiated thyroid cancer treated with (131)I. *Hell J Nucl Med.* avr 2004;7(1):52-5.

36. Handelsman DJ, Conway AJ, Donnelly PE, Turtle JR. Azoospermia after iodine-131 treatment for thyroid carcinoma. *Br Med J*. 6 déc 1980;281(6254):1527.
37. Garsi J-P, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbé M, Ceccarelli C, et al. Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mai 2008;49(5):845-52.
38. Chow S-M, Yau S, Lee S-H, Leung W-M, Law SCK. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2004;59(4):992-1000.
39. Balenović A, Vlasić M, Sonicki Z, Bodor D, Kusić Z. Pregnancy outcome after treatment with radioiodine for differentiated thyroid carcinoma. *Coll Antropol*. déc 2006;30(4):743-8.
40. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. janv 1995;36(1):21-7.
41. Pomorski L, Bartos M, Narebski J. Pregnancy following operative and complementary treatment of thyroid cancer. *Zentralblatt Für Gynäkol*. 2000;122(7):383-6.
42. Casara D, Rubello D, Saladini G, Piotta A, Pelizzo MR, Girelli ME, et al. Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. *Eur J Nucl Med*. mars 1993;20(3):192-4.
43. Lin JD, Wang HS, Weng HF, Kao PF. Outcome of pregnancy after radioactive iodine treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest*. nov 1998;21(10):662-7.
44. Bal C, Kumar A, Tripathi M, Chandrashekar N, Phom H, Murali NR, et al. High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2005;63(2):449-55.
45. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent Fertility and Birth Histories of Children and Adolescents Treated with 131I for Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 6 janv 1976;17(6):460-4.
46. Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. janv 2015;25(1):133-8.
47. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. oct 2010;31(5):702-55.

48. Borget I, Bonastre J, Catargi B, Déandréis D, Zerdoud S, Rusu D, et al. Quality of Life and Cost-Effectiveness Assessment of Radioiodine Ablation Strategies in Patients With Thyroid Cancer: Results From the Randomized Phase III ESTIMABL Trial. *J Clin Oncol*. 3 août 2015;JCO.2015.61.6722.
49. Gamper E-M, Wintner LM, Rodrigues M, Buxbaum S, Nilica B, Singer S, et al. Persistent quality of life impairments in differentiated thyroid cancer patients: results from a monitoring programme. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(8):1179-88.
50. Crevenna R, Zettinig G, Keilani M, Posch M, Schmidinger M, Pirich C, et al. Quality of life in patients with non-metastatic differentiated thyroid cancer under thyroxine supplementation therapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. sept 2003;11(9):597-603.
51. Malterling RR, Andersson RE, Falkmer S, Falkmer U, Niléhn E, Järhult J. Differentiated thyroid cancer in a Swedish county--long-term results and quality of life. *Acta Oncol Stockh Swed*. mai 2010;49(4):454-9.
52. Oren A, Benoit MA, Murphy A, Schulte F, Hamilton J. Quality of life and anxiety in adolescents with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2012;97(10):E1933-7.
53. Husson O, Haak HR, Oranje WA, Mols F, Reemst PHM, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. oct 2011;75(4):544-54.
54. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. juin 1992;30(6):473-83.
55. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol*. nov 1998;51(11):1013-23.
56. Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Bockisch A, Senf W, et al. Health-related Quality of Life, depression and anxiety in thyroid cancer patients. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. mai 2006;15(4):695-703.
57. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Sherman SI, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2006;91(3):878-84.
58. L'évaluation de l'estime de soi dans le domaine corporel - Compte Rendu - Darckshadow [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.etudier.com/dissertations/l'Evaluation-De-l'E2%80%99Estime-De-Soi-Dans/555532.html>
59. Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C, Tjønneland A, Halkjaer J, Fournier A, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1 mars 2015;136(5):1218-27.

60. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf). sept 2008;69(3):479-90.
61. THS Rapport d'orientation avec erratum.doc - ths\_rap.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th\\_s\\_rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th_s_rap.pdf)
62. livre.qxd - 2005\_GO\_005\_lejeune.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2005\\_GO\\_005\\_lejeune.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2005_GO_005_lejeune.pdf)
63. ALD\_30\_GM\_CANCER\_ THYROIDE\_WEB - ald\_30\_gm\_cancer\_\_thyroide\_web.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/ald\\_30\\_gm\\_cancer\\_\\_thyroide\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/ald_30_gm_cancer__thyroide_web.pdf)
64. FRANCE - statistiques-mondiales.com - Statistiques et carte [Internet]. [cité 27 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.statistiques-mondiales.com/france.htm>
65. Données / Malformations congénitales et anomalies chromosomiques / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>
66. beh\_7\_8\_9\_2012.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2015]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/content/download/30507/155609/version/7/file/beh\\_7\\_8\\_9\\_2012.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/30507/155609/version/7/file/beh_7_8_9_2012.pdf)

## **Annexe 1 : Lettre d'information et recueil écrit du consentement des patients**



### **CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

#### **LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS**

Lisez attentivement cette notice et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles. Vous pourrez alors décider si vous voulez participer à cette recherche ou non, en demandant le délai de réflexion qui vous convient.

#### **Titre :**

**Cancer différencié de la thyroïde diagnostiqué chez l'enfant,  
l'adolescent et l'adulte jeune :  
impact à long terme sur la fertilité et la qualité de vie**

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Dans le cadre de votre suivi habituel, nous vous proposons de participer à une étude visant à explorer les effets à long terme du traitement du cancer différencié de la thyroïde (CDT) sur la fertilité et la qualité de vie.

L'étude sera réalisée dans le service d'Endocrinologie et va recueillir des données via des questionnaires chez environ 150 patients et témoins.

*Vous avez le droit de ne pas participer à cette étude sans conséquence pour votre prise en charge et la relation avec le médecin.*

#### **But du programme de recherche :**

Améliorer la qualité de vie est un objectif important de façon complémentaire au traitement médical. Des études montrent que le traitement du CDT peut avoir un retentissement sur la qualité de vie, et sur le fonctionnement au quotidien du patient et de sa famille. Très peu d'études sont disponibles sur les effets de ce traitement sur la fonction gonadique et la fertilité à long terme, en particulier si le traitement est administré avant le démarrage de la puberté, et sur la qualité de vie. Nous avons donc besoin d'outils d'évaluation.

Par conséquent, notre centre propose une étude à propos de l'influence du traitement du CDT diagnostiqué chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes. Avec votre aide et celle de votre enfant, nous pouvons en savoir plus sur les besoins des enfants et des adolescents présentant un CDT. Ceci nous aidera à améliorer les soins pour cette tranche d'âge et à les ajuster à leurs besoins.

Ci-jointes, vous trouverez des informations sur l'étude destinées à vous (votre enfant), afin de rendre la discussion plus facile sur sa participation. Si vous et votre enfant décidez de participer, nous aimerions vous inviter à remplir les questionnaires (en pièces jointes) concernant la qualité de vie, l'estime de soi et la fertilité et à les envoyer par courrier au centre d'investigation (CHU de Nancy). Après l'analyse des données, vous serez informés du résultat de l'étude.

**Lieu de conservation et nom du responsable des données :**

Après avoir été recueillies, les données seront conservées pendant toute la durée de l'étude dans le service d'endocrinologie, puis archivés pendant une durée minimum de 15 ans.

Le Professeur Georges Weryha est le responsable de cette étude et de la conservation de ces données.

Les analyses statistiques seront réalisées par le Service d'Epidémiologie, Faculté de Médecine, Vandoeuvre lès Nancy.

A tout moment, vous pouvez demander la destruction des données en adressant une lettre manuscrite au Professeur Georges Weryha, responsable de la recherche, sans que cela ne vous porte préjudice. Vous continuerez à bénéficier de la prise en charge adaptée à votre cas.

**Confidentialité :**

En application de la loi « informatique, fichiers et liberté » du 06 janvier 1978 modifiée, le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Seules les données nécessaires à la recherche seront recueillies. Vous avez néanmoins le droit de vous opposer à ce que les données vous concernant fassent l'objet d'un traitement automatisé. Si vous acceptez, vous aurez à tout moment le droit d'accéder aux données vous concernant. Vous aurez également le droit de demander à ce que les données inexactes ou devenues inexactes soient rectifiées. Vous pourrez à tout moment exercer ces droits auprès du Professeur Georges Weryha, Service d'endocrinologie, CHU de Nancy.

Pour toutes les informations de nature médicale, ces droits pourront être exercés directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

Toutes les données et informations vous concernant resteront strictement confidentielles.

Des données médicales seront recueillies et réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Le secret médical sera respecté et les données recueillies seront analysées en respectant l'anonymat.

La participation à cette étude ne présente aucun caractère obligatoire. En cas de refus de votre part, la qualité de votre surveillance médicale ne sera pas modifiée.

Si vous le désirez, les résultats globaux de ce travail vous seront communiqués à sa conclusion.

<i>Partie à remplir par le patient</i>	<i>Partie à remplir par le médecin</i>
Nom et Prénom du patient	Nom et Prénom du médecin qui a donné l'information
Signature	
Date.....	

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter le secrétariat du Pr Weryha au 03.83.15.34.39 et de demander Mélanie Metallo.

**Annexe 2 : Questionnaire Version Féminine**



## Etude ThyPed

(Impact à long terme sur la fertilité et la qualité de vie des traitements du cancer différencié de la thyroïde chez l'enfant et l'adulte jeune)

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_



**1) HISTOIRE MEDICALE :**

1.1. A quel âge avez-vous été opéré de votre cancer de la thyroïde ?  
\_\_\_\_\_ ans

1.2. Avez-vous eu d'autres cancers ?     OUI         NON

1.3. Si oui, lesquels ?

---

A quel âge ? \_\_\_\_\_ ans

Quels traitements ont été effectués ?

chirurgie     chimiothérapie     radiothérapie     autre

Etes-vous guéri de ce cancer ?     OUI     NON

1.4. Avez-vous été opéré du ventre ?

NON

OUI

Quelle pathologie ? \_\_\_\_\_

Quelle chirurgie ? \_\_\_\_\_

1.5. Avez-vous présenté des fractures ?

NON

OUI    A quel endroit ? \_\_\_\_\_

1.6. Avez-vous d'autres problèmes de santé ?

NON

OUI    Lesquels ?

---

---

---

1.7. Y-a-t-il des maladies génétiques / héréditaires dans la famille ?

NON

OUI Lesquelles ?

---

---

---

1.8. Prenez-vous des médicaments ?

NON

OUI Lesquels ?

---

---

---

1.9. Fumez-vous ? oui / non

NON

OUI Combien de cigarettes par jour ? \_\_\_\_\_  
Depuis combien de temps ? \_\_\_\_\_

1.10. Consommez-vous de l'alcool de manière régulière ?

NON

OUI Combien de verres par jour ? \_\_\_\_\_

1.11. Taille : \_\_\_\_\_ m

Poids : \_\_\_\_\_ kg

## 2) DONNEES DEMOGRAPHIQUES :

2.1 Etes-vous :

mariée    en concubinage    célibataire    veuve    divorcée

2.2 Quel est le dernier diplôme que vous avez obtenu ?

---

2.3 Quelle profession exercez-vous ?

---

2.4 Avez-vous une activité professionnelle actuellement ?    OUI    NON

2.5 Etes-vous exposée à des produits chimiques et/ou toxiques dans le contexte professionnel ou dans vos loisirs ?

NON

OUI Lesquels ? \_\_\_\_\_

---

Sur quelle durée avez-vous été exposée à ces produits ? \_\_\_\_\_

### 3) HISTOIRE MENSTRUELLE :

3.1 A quel âge avez-vous eu vos premières règles ? \_\_\_\_\_ ans

3.2 Prenez-vous une contraception ?

NON

OUI Quel type de contraception ?

Pilule contraceptive : nom : \_\_\_\_\_

Patch contraceptif : nom : \_\_\_\_\_

Anneau vaginal

Implant sous-cutané (IMPLANON)

Dispositif intra-utérin :  Stérilet à la progestérone

Stérilet au cuivre

Ligature des trompes : date : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

3.3 Quelle est la durée de vos cycles menstruels ? \_\_\_\_\_ jours

3.4 Avez-vous des cycles réguliers ?

OUI

NON Quelle est la variation de durée de vos cycles ?

Entre \_\_\_\_\_ et \_\_\_\_\_ jours

3.5 Quelle est la durée de vos règles ? \_\_\_\_\_ jours

3.6 Avez-vous des règles douloureuses ?  OUI  NON

3.7 Quelle est la date de vos dernières règles ? \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

3.8 Etes-vous ménopausée ?

NON

OUI A quel âge avez-vous été ménopausée ? \_\_\_\_\_ ans

3.9 Avez-vous un suivi gynécologique ?

NON

OUI

De quand date votre dernier frottis cervico-vaginal ? \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Etait-il normal ?  OUI  NON

Avez-vous déjà eu un résultat anormal ?  OUI  NON

3.10 Avez-vous eu des problèmes gynécologiques ?

infection vaginale

salpingite

chirurgie tubaire

conisation

maladie sexuellement transmissible

Laquelle ? \_\_\_\_\_

Autre : \_\_\_\_\_

En quelle année ? \_\_\_\_\_

3.11 Avez-vous un écoulement au niveau des seins ?  OUI  NON

3.12 Avez-vous des problèmes de pilosité ?  OUI  NON

#### 4) HISTOIRE OBSTETRICALE

4.1 Avez-vous des enfants ?

NON Pour quelle raison ? \_\_\_\_\_

OUI Combien ? \_\_\_\_\_

4.2 Avez-vous un désir d'enfant ?  OUI  NON

4.3 Vos enfants ont-ils des problèmes de santé ?

NON

OUI Lesquels ?

---

---

---

---

4.4 Avez-vous fait des fausses couches ?

NON

OUI Au cours de quel trimestre ? 1 / 2 / 3 \_\_\_\_\_ Nombre : \_\_\_\_\_

4.5 Avez-vous eu recours à des interruptions volontaires de grossesse ?

OUI Nombre : \_\_\_\_\_

NON

4.6 Avez-vous eu recours à des interruptions médicales de grossesse ?

OUI Nombre : \_\_\_\_\_

NON

4.6 Avez-vous fait des grossesses extra-utérines ?

OUI Nombre : \_\_\_\_\_

NON

4.7 Avez-vous eu des problèmes d'infertilité ?

NON

OUI

Avez-vous consulté un médecin pour cette raison ?

NON

OUI

Quel diagnostic a été posé ?

---

Avez-vous effectué ?

des fécondations in vitro

des inséminations de spermatozoïdes

Si oui, avez-vous obtenu une ou plusieurs grossesses ?

NON

OUI      Nombre : \_\_\_\_\_

4.8 Veuillez remplir le tableau suivant :

Année de la grossesse et Sexe de l'enfant	Type d'accouchement (voie basse ou césarienne)	Date prévue Et date de l'accouchement	Poids de naissance du bébé	Complications au cours de la grossesse



**5) COMMENTAIRES LIBRES**

---

---

---

---

---

---

---

**Annexe 3 : Questionnaire Version Masculine**



## Etude ThyrPed

(Impact à long terme sur la fertilité et la qualité de vie des traitements du cancer différencié de la thyroïde chez l'enfant et l'adulte jeune)

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**6) HISTOIRE MEDICALE :**

1.12. A quel âge avez-vous été opéré de votre cancer de la thyroïde ?  
\_\_\_\_\_ ans

1.13. Avez-vous eu d'autres cancers ?     OUI                     NON

1.14. Si oui, lesquels ?

---

A quel âge ? \_\_\_\_\_ ans

Quels traitements ont été effectués ?

chirurgie     chimiothérapie     radiothérapie     autre

Etes-vous guéri de ce cancer ?     OUI     NON

1.15. Avez-vous été opéré du ventre ?

NON

OUI

Quelle pathologie ? \_\_\_\_\_

Quelle chirurgie ? \_\_\_\_\_

1.16. Avez-vous présenté des fractures ?

NON

OUI A quel endroit ? \_\_\_\_\_

1.17. Avez-vous d'autres problèmes de santé ?

NON

OUI Lesquels ?

---

---

---

1.18. Y-a-t-il des maladies génétiques / héréditaires dans la famille ?

NON

OUI Lesquelles ?

---

---

1.19. Prenez-vous des médicaments ?

NON

OUI Lesquels ?

---

---

---

1.20. Fumez-vous ?

NON

OUI Combien de cigarettes par jour ? \_\_\_\_\_

1.21. Consommez-vous de l'alcool de manière régulière ?

NON

OUI Combien de verres par jour ? \_\_\_\_\_

1.22. Taille : \_\_\_\_\_ m

Poids : \_\_\_\_\_ kg

**7) DONNEES DEMOGRAPHIQUES :**

2.1 Etes-vous :

marié     en concubinage     célibataire     veuf     divorcé

2.2 Quel est le dernier diplôme que vous avez obtenu ?

---

2.3 Quelle profession exercez-vous ?

---

2.4 Avez-vous une activité professionnelle actuellement ?     OUI     NON

2.5 Etes-vous exposé à des produits chimiques et/ou toxiques dans le contexte professionnel ou dans vos loisirs ?

NON

OUI Lesquels ? \_\_\_\_\_

---

Sur quelle durée avez-vous été exposé à ces produits ? \_\_\_\_\_

## 8) DONNEES CONCERNANT VOS ENFANTS

3.1 Avez-vous des enfants ?

NON

OUI Combien ? \_\_\_\_\_

3.2 Avez-vous un désir d'enfant ?  OUI  NON

3.3 Vos enfants ont-ils des problèmes de santé ?

NON

OUI Lesquels ?

---

---

---

---

3.4 Avez-vous eu des problèmes d'infertilité ?

NON

OUI

Avez-vous consulté un médecin pour cette raison ?

NON

OUI

Quel diagnostic a été posé ?

---

Avez-vous effectué ?

des fécondations in vitro

des inséminations de spermatozoïdes

Si oui, avez-vous obtenu une ou plusieurs grossesses ?

NON

OUI Nombre : \_\_\_\_\_

4.4 Votre compagne a-t-elle fait des fausses couches ?

NON

OUI Au cours de quel trimestre ? 1 / 2 / 3 \_\_\_\_ Nombre : \_\_\_\_

4.5 Avez-vous, votre compagne et vous, eu recours à des interruptions volontaires de grossesse ?

OUI Nombre : \_\_\_\_

NON

4.6 Avez-vous, votre compagne et vous, eu recours à des interruptions médicales de grossesse ?

OUI Nombre : \_\_\_\_

NON

4.8 Veuillez remplir le tableau suivant :

Année de la grossesse et Sexe de l'enfant	Type d'accouchement (voie basse ou césarienne)	Date prévue Et date de l'accouchement	Poids de naissance du bébé	Complications au cours de la grossesse

## 9) DONNEES GENITALES

4.1 Avez-vous eu des problèmes génitaux ?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> testicule non descendu (cryptorchidie)   | <input type="checkbox"/> chirurgie testiculaire |
| <input type="checkbox"/> chirurgie pour une hernie inguinale      | <input type="checkbox"/> chirurgie prostatique  |
| <input type="checkbox"/> accident impliquant les organes génitaux | <input type="checkbox"/> torsion testiculaire   |
| <input type="checkbox"/> maladie sexuellement transmissible       | <input type="checkbox"/> hypospadias            |
| <input type="checkbox"/> infection urinaire ou prostatite         | <input type="checkbox"/> oreillons              |
| <input type="checkbox"/> vasectomie                               |   |

Autre : \_\_\_\_\_

En quelle année ? \_\_\_\_\_

4.2 Avez-vous des problèmes sexuels ?

- NON
- OUI Lesquels ? (ex : troubles érectiles, éjaculation précoce...)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Bénéficiez-vous d'un traitement ?

- NON
- OUI Lequel ?

\_\_\_\_\_

4.3 A quel âge avez-vous fait votre puberté ? \_\_\_\_\_ ans



**10) COMMENTAIRES LIBRES**

---

---

---

---

---

---

---

## Annexe 4 : SF-36v2

### QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

1.- **En général, diriez-vous que votre santé est :** (cocher ce que vous ressentez)

Excellente \_\_\_ Très bonne \_\_\_ Bonne \_\_\_ Satisfaisante \_\_\_ Mauvaise \_\_\_

2.- **Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?**

Bien meilleure qu'il y a un an \_\_\_ Un peu meilleure qu'il y a un an \_\_\_  
A peu près comme il y a un an \_\_\_ Un peu moins bonne qu'il y a un an \_\_\_  
Pire qu'il y a un an \_\_\_

3.- **vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).**

a. *Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.*

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

b. *Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.*

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

c. *Soulever et transporter les achats d'alimentation.*

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

d. *Monter plusieurs étages à la suite.*

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

e. *Monter un seul étage.*

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

f. *Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.*

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

g. *Marcher plus d'un kilomètre et demi.*

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

h. *Marcher plus de 500 mètres*

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

i. *Marcher seulement 100 mètres.*

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

**4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)**

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?		
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?		
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort		

**5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).**

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous n'espérez ?		
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?		

**6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?**

↓ ↓ ↓ ↓  
 Pas du tout                      très peu                      assez fortement                      énormément

**7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?**

↓ ↓ ↓ ↓  
 Pas du tout                      très peu                      assez fortement                      énormément

**8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?**

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Pas du tout                      un peu                      modérément                      assez fortement                      énormément

**9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :**

a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout le temps                      très souvent                      parfois                      peu souvent                      jamais

b. étiez-vous très nerveux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*f. étiez-vous triste et maussade ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

**10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?**

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

**11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?**

*a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*d. mon état de santé est excellent.*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical Care 1992;30:473-483.

## Annexe 5 : ISP-25

### QUESTIONNAIRE ISP-25

Date : ..... Nom : ..... Prénom : .....

#### CONSIGNES

*Les phrases suivantes expriment des sentiments, des opinions ou des réactions sur soi. Pour chaque phrase, cochez la réponse qui vous ressemble le plus entre Pas du tout (1), Très peu (2), Un peu (3), Assez (4), Beaucoup (5), Tout à fait (6). Aucune réponse n'est juste, elle est avant tout personnelle.*

	Pas du tout	très peu	Un peu	Assez	Beau- coup	Tout à fait
1. J'ai une bonne opinion de moi -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Globalement, je suis satisfait(e) de mes capacités physiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Je ne peux pas courir longtemps sans m'arrêter -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Je trouve la plupart des sports faciles -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Je n'aime pas beaucoup mon apparence physique -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Je pense être plus fort(e) que la moyenne -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Il y a des tas de choses en moi que j'aimerais changer -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Physiquement, je suis content(e) de ce que je peux faire ----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Je serais bon(ne) dans une épreuve d'endurance -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Je trouve que je suis bon(ne) dans tous les sports -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. J'ai un corps agréable à regarder -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Je serais bon(ne) dans une épreuve de force -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Je regrette souvent ce que j'ai fait -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Je suis confiant(e) vis-à-vis de ma valeur physique -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Je pense pouvoir courir longtemps sans être fatigué (e) -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Je me débrouille bien dans tous les sports -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Personne ne me trouve beau (belle) -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Face à des situations demandant de la force, je suis le (la) premier(ière) à proposer mes services -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. J'ai souvent honte de moi -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. En général, je suis fier(ière) de mes possibilités physiques --	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Je pourrais courir 5 km sans m'arrêter -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Je réussis bien en sport -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Je voudrais rester comme je suis -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. Je suis bien avec mon corps -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. Je ne suis pas très bon(ne) dans les activités d'endurance telles que le vélo ou la course -----	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*Merci d'avoir répondu*

## **Annexe 6 : Commentaires libres**

*Commentaires d'une patiente présentant un CDT classé pT2N1M0 traitée par  
7,4 GBq (200 mCi) d'iode 131.*

« En dehors des diverses répercussions de mon cancer sur le plan hormonal (gynécologique...), il y a eu également des répercussions sur mon travail lorsque j'ai voulu reprendre mon poste d'agent d'accueil dans une mairie, je me suis vue subir un changement de poste parce que « j'avais été malade... ». J'ai eu également un refus de mi-temps thérapeutique car je n'étais pas titulaire...

Il y a aussi les personnes que vous croisez tous les jours et à l'annonce du cancer il n'y a plus personne...

Heureusement que je suis passée au-dessus de tout ça, que je me suis battue pour m'en sortir, je n'ai jamais fait voir que j'avais un cancer et en me disant qu'il y avait pire que moi. Je tiens à écrire que malgré ma maladie, j'ai eu de très bons moments avec le personnel soignant du CHU pendant cette période. »

*Commentaires d'une patiente ayant présenté un CDT classé pT2N0M0 traitée par  
7,4 GBq (200 mCi) d'iode 131*

« [...] Il est vrai que depuis que j'ai eu ce cancer et que je prends du LEVOTHYROX, je ne suis plus la même qu'avant, je suis plus déprimée, je prends du poids ou en perds et j'ai beaucoup moins d'énergie qu'avant [...].

Pour mieux gérer l'avant et l'après cancer de la thyroïde, de l'écoute, du partage d'expérience et de la documentation, pourraient permettre au patient de mieux contrôler ses angoisses. Une fois la thyroïde enlevée, il est difficile de pouvoir gérer ses émotions. Pour les personnes qui n'ont pas de famille, ni personne à qui parler, il serait bien que désormais le patient puisse avoir le choix de pouvoir parler à un psychologue ou à une personne compétente qui pourra l'aider à faire face à la maladie.

Que ceci soit proposé au patient avant sa sortie de l'hôpital éviterait bien des interrogations !!! »



## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

### **INTRODUCTION**

Le cancer différencié de la thyroïde (CDT) est rare chez les enfants et les jeunes adultes mais de bon pronostic. La fertilité après irathérapie et la qualité de vie sont dans ce contexte peu étudiées.

### **OBJECTIFS ET MÉTHODES**

Nous avons analysé rétrospectivement, via des questionnaires structurés, la fertilité et, via les questionnaires SF-36 et ISP 25, la qualité de vie et l'estime physique de soi sur un échantillon représentatif de patients ayant présenté un CDT avant 25 ans suivis au CHU de Nancy entre janvier 2004 et décembre 2013

### **RÉSULTATS**

Au total 59 patients (45 femmes) sur 82 ont répondu. Quarante-quatre enfants sont nés après irathérapie (9 chez les femmes après une dose cumulée d'I-131 < 3,85 GBq, 24 chez les femmes  $\geq$  3,85 GBq et 11 chez les hommes  $\geq$  3,85 GBq). Aucune différence significative n'était retrouvée concernant le nombre d'enfants, les taux de fausses couches, d'interruptions médicales de grossesses, d'infertilité, le terme des grossesses, le poids de naissance, ni les malformations chez le conceptus entre les deux groupes de femmes pour des doses moyennes d'I-131 avant chaque grossesse de 3,74 +/- 0,08 GBq et 7,88 +/- 1,3 GBq. Aucune différence significative n'était retrouvée concernant la qualité de vie et l'estime physique de soi.

### **CONCLUSION**

Aucune altération de la fertilité, de la qualité de vie ni de l'estime physique de soi n'a été retrouvée suite à une irathérapie forte dose pour cancer différencié de la thyroïde chez les patients traités avant 25 ans.

---

### **TITRE EN ANGLAIS**

Fertility and Quality of Life of Patients Treated for Differentiated Thyroid Cancer before Age of 25 years

---

**THÈSE D'**Endocrinologie, Diabétologie et Métabolismes

---

### **MOTS CLEFS**

Cancer différencié de la thyroïde, traitement par iode radioactif, fertilité, conceptus, qualité de vie, âge pédiatrique, adulte jeune

---

### **INTITULÉ ET ADRESSE**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY Cedex

---