

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 1530

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Christelle TAVERGNIER

le 04/07/2013

**ETUDE PRONOSTIQUE DES NODULES THYROIDIENS DE
CYTOLOGIE INDETERMINÉE A SUSPECTE**

Directeur de thèse : M le Professeur Sébastien VERGEZ
Codirecteur de thèse : Mme le Dr Laëtitia LACOSTE-COLLIN

JURY

Président :	M le Professeur Elie SERRANO
1er assesseur :	M le Professeur Bernard FRAYSSE
2ème assesseur :	M le Professeur Philippe CARON
3ème assesseur :	M le Professeur Sébastien VERGEZ
Suppléant :	Mme le Docteur Laëtitia LACOSTE-COLLIN
Membre invité :	M le Docteur Sébastien FONTAINE

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury de thèse,

Monsieur le Professeur Elie Serrano,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse-Rangueil,

Service d'oto-rhinologie-laryngologie.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider notre jury de thèse.

Nous vous remercions de l'enseignement apporté au cours de ces quatre semestres passés dans votre service.

Nous admirons vos qualités chirurgicales, humaines et pédagogiques.

Votre calme à toute épreuve et vos qualités de modérateurs sont des exemples pour nous.

Nous espérons pouvoir travailler longtemps au sein ou en collaboration avec votre équipe.

Veuillez accepter ce témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Bernard Fraysse,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse-Purpan,

Service d'oto-rhinologie-laryngologie.

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous admirons votre parcours, votre rigueur, vos qualités chirurgicales et l'étendue de vos connaissances.

Nous vous remercions de nous faire partager votre passion constante pour l'otologie à chaque occasion.

Nous espérons être dignes de votre enseignement.

Votre avis compte beaucoup pour nous et espérons ne pas vous décevoir

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Philippe Caron,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,

Service d'endocrinologie.

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury.

Nous vous remercions de nous faire partager votre expertise dans ce domaine.

Veillez accepter l'expression de notre profond respect.

**A mon Maître et Directeur de thèse,
Monsieur le Professeur Sébastien Vergez,
Professeur des Université et Praticien Hospitalier,
Service d'oto-rhinologie-laryngologie.**

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail, et d'en avoir corrigé les fautes!

Ce travail a évolué au fur et à mesure de nos entretiens. J'espère que le résultat est à la hauteur de nos projets.

J'admire ta passion, ton humanité, ton humilité, ta gentillesse, ta patience, tes dons de pédagogue, ta capacité de multiplier les heures d'une journée pour faire tout ce que tu as à faire, ta dextérité au bloc opératoire, au babyfoot, l'étendue de tes connaissances, y compris en matière de chiroptères.

Tu fais parti de ceux qui font évoluer notre spécialité.

J'espère ne jamais te décevoir et pouvoir travailler longtemps à tes côtés, ou pas trop loin en tout cas.

A mon Codirecteur de thèse,

Madame le Docteur Laetitia Lacoste-Collin,

Maître de conférences des universités – praticien hospitalier

Service d'anatomo-pathologie et cytologie

Je te suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Ton expertise a été indispensable et nous n'aurions pas pu réaliser ce travail sans toi.

Merci d'avoir pris le temps de combler un peu mes lacunes. J'admire ta patience et ton calme.

J'espère pouvoir compléter ce travail. Je serais fière qu'il serve de support à une plus large étude pour faire progresser le diagnostic cytologique des nodules thyroïdiens.

Soit assurée de mon plus profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Sébastien Fontaine,

Diabétologie - Maladies Métaboliques – Nutrition.

Nous te remercions d'avoir accepté de siéger dans notre jury de thèse.

J'ai apprécié la qualité de ton travail et ta rigueur dans le suivi des patients.

Merci d'avoir partagé un petit peu de ton savoir, de m'avoir ouvert les portes de ta consultation aussi facilement et de m'avoir permis d'assister à des cytoponctions.

Reçois l'expression de ma sincère gratitude.

A mes Maîtres d'internat,

Monsieur le Professeur Jean-Jacques Pessey,

Monsieur le Professeur Olivier Deguine,

Monsieur le Professeur Franck Boutault,

Monsieur le Professeur Frédéric Lauwers,

Monsieur le Professeur Jacques Lagarrigue,

Monsieur le Professeur Alain Cérène,

Monsieur le Docteur Iskandar

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de nous faire progresser.

Soyez assurés de notre profond respect.

A Bruno,

Tu es mon socle, tu supportes mes humeurs et me remotive dans mes coups de mou. Tu es l'être le plus généreux que je connaisse. Merci d'accepter les contraintes de mon choix professionnel et de m'avoir attendu. Je t'aime.

A Hugo,

Tu es mon -notre- rayon de soleil. J'espère ne jamais passer à côté et que tu ne souffriras jamais de nos rythmes de vie. Accompagnée de ton père, j'essaye et j'essayerai, du mieux que je peux, de profiter de toi, de t'accompagner pas après pas vers l'avenir, d'être présente à chaque étape et surtout de te rendre heureux. Sois sûr que tu passeras toujours avant le reste. J'espère que tu seras fière de ta maman, au moins jusqu'à l'adolescence ! Je t'aime à un point que tu ne peux pas imaginer.

A mes parents,

Vous m'avez conduit là où je suis. Merci de votre soutien dans mes choix et notamment dans ces études longues. L'équilibre a été difficile à retrouver, pour vous, une fois vos filles parties, mais vous êtes pour moi un modèle de parents et j'espère respecter les principes que vous m'avez inculqués. J'espère surtout ne jamais vous décevoir.

A Emilie,

Nous avons grandi ensemble et le temps nous a éloignées géographiquement. C'est forcément plus difficile d'entretenir la complicité mais l'amour, la confiance et l'admiration de ta « cricri » ne seront jamais entamés par les kilomètres.

A Chloé,

Ma princesse, tu as été la première à faire grandir notre famille. Tu auras toujours une place à part dans mon cœur et je serai toujours là pour toi.

A Sébastien, à Justin, petit bonhomme,

J'aimerais vous voir plus souvent, mais si les occasions de le montrer sont rares soyez assurés de l'importance que vous avez pour moi et de toutes l'affection que je vous porte.

A Mamie,

Tu restes le pilier des Tavergnier. Tous ces moments passés ensemble nous ont construits et restent gravé au fond de moi. Merci d'être là en ce jour spécial.

A Pépé et Mémé

J'ai pour vous une tendresse sans borne. Je sais que vous auriez aimé être capables de venir amis vous êtes présents dans nos pensées. Pépé, soit rassuré, nous te voyons toujours comme le grand-père plein d'énergie qui nous faisait faire des tours de brouette.

A Eric, MON Parrain,

Merci d'être venu. Tu comptes beaucoup pour moi, tu gardes toujours une place à part, comme un point fixe là-bas, très loin, dans mon univers agité...un vrai parrain !

A Aurore et Cyprien,

Merci de l'accueil que vous m'avez toujours réservé et de l'affection dont vous faites preuves pour nous trois.

A la famille Jozwak,

Nathan, Viktor, Séverine, Stéphane, Marie Ange et Richard, Cédrik, Adeline et Violaine, vous avez toute ma tendresse.

A ma marraine, mes oncles, tantes, cousins, cousines...

J'ai, avec chacun, des souvenirs ineffaçables...

A Papy...

Je tiens aussi à dédier ces quelques lignes à mes amis.

A ceux qui restent présents depuis le lycée. Mumu, Annabelle, Guillaume, Damien, Mélanie, Cécile, et JB (et votre petite Matilda), je suis heureuse d'avoir pu entretenir ce lien fragile. Merci de m'avoir aidé à surveiller mon téléphone du coin de l'œil toutes ces soirées d'astreintes en votre compagnie...

A ceux de l'externat, qui restent plus ou moins proches avec le temps, mais à qui je pense toujours avec beaucoup d'affection, en particulier Fannette, et Moustelle (on se la fait cette soirée maintenant ?). Et puis aussi Fouad, Domie, Soppel, Pierre, Ivania, Max P, Tat...beaucoup de souvenirs avec vous tous, au plaisir d'en créer de nouveaux.

A celles que j'ai rencontrées grâce à Bruno, je ne voudrais surtout plus vous perdre...Marie-Elise, Virginie, Marie-Alix, Maylis, Manue, Coco...il nous faut plus de soirées nanas...et plus de goûters maintenant pour réunir nos loulous : Noé, Jules, Romy, Paul, Margaux, Louise, Eliott et Elisa, j'ai tellement de tendresse pour vous tous, j'adore vous voir grandir.

A ceux avec qui je partage généreusement mon chéri, Géraud, Olivier, Benoit, Nico, Dorian.

A ceux qui sont maintenant loin, Kiki, Maïa, Aymeric, Charlotte et Romane qu'avez-vous à chercher ainsi le soleil ?

Aux autres que je vois moins souvent mais toujours avec plaisir, KD, Jean-Rémy, Pinou et Marion, Cap', Xavier, Romy, les « Ludos », Riki and co...et à ceux qui ne me viennent pas à l'esprit...

Et bien, sûr, je ne t'oublie pas Jeff, je sais que c'est la seule page que tu auras lu...

Et enfin, je veux remercier tous ceux que j'ai rencontrés grâce à l'hôpital, on y passe du temps mais souvent en bonne compagnie...

A Madame le Docteur Estève Fraysse, merci de m'avoir fait partager un peu de votre expertise. Ces six mois avec vous m'ont beaucoup apporté, professionnellement et humainement. J'ai pour vous un profond respect.

A Josiane et Marie Noëlle, vous avez toutes les deux toute ma gratitude. Vous m'avez fait progressé, m'avez permis de prendre confiance en moi, tout en échangeant plus que vos connaissances.

A mes anciens chefs de cliniques devenus grands, en commençant par Anne, bien sûr, tu as toute mon amitié. Et les autres, Arthur, Sébastien, Tommaso, Bertrand Marcheix...

A mes anciens co-internes devenus chefs. Myriam et Blandine, vous avez été des modèles pour moi...Boris et Nathalie, je me rappelle d'un trajet en voiture à discuter de nos projets respectifs...vous m'avez devancée mais je crois qu'on est proches de ce qu'on attendait.

Benjamin, Guillaume...n'oubliez pas les bans...Clémence, Mathieu, Mireille vous êtes tellement « grands » maintenant, on y arrive donc un jour !

A mes co-internes. Btissam, Julie De (allez, courage les filles), je suis très contente de continuer à travailler à vos côtés pour les 2 ans à venir (enfin à priori). Sarah (la plus courageuse), Aurélien (mon « cousin »), Julie Di (petit ovni), Alexandra (la tchatcheuse), Emmanuelle, Mark, Anthony, Ahmed (merci de vos marques de confiance), Gaël, Clément, Charles Edouard et Sébastien (nous aurons l'occasion de travailler ensemble)...et j'en oublie sûrement.

A ceux que j'ai côtoyés dans mes autres stages, en particulier, Mathilde, Alexandre et Franck...j'ai beaucoup aimé travailler avec vous, j'ai rencontré plus que des co-internes. Et bien sûr, tous les autres que je ne pourrais citer sans en oublier.

Aux autres médecins Séniors dont je croise ou ai croisé le chemin : les anesthésistes (en particulier M Canut), les équipes de CMF (Raphael...), de neurochirurgie et de CCV, Corine Bergès...dans notre métier, chaque rencontre nous fait grandir.

Je tiens aussi à remercier les équipes paramédicales qui ont toujours été patientes, compétentes et aidantes...de Larrey d'abord. Les filles de la consultation, les Michèles, Claire, Véronique...et les autres, vous égayez les astreintes. Celles (et celui) de l'hospitalisation (les Célines, Jade, Lucie, Nathalie, Christèle, Arnaud...) et les autres, merci de votre bonne humeur perpétuelle. Je n'oublie pas le bloc opératoire, l'endroit où on a le plus besoin d'être entouré de personnes de confiance, et en particulier Michelle (courage), Christine, Maité, Adéla : vous m'avez connue bébé et aidée à grandir...et bien sûr, à Mlle Oliva. Et enfin les secrétaires, Marie, Isabelle, Christelle, Caroles, Marion, Marie-Ange, vous savez taper les courriers, mais aussi réconforter quand vous nous voyez débordés...merci.

Et bien sûr, je n'oublie pas les équipes de Purpan, à la consultation (Mumu, Martine, Claire, Sandrine, Marie France...), les infirmières du service (les Delphines, Aurélie...), Coco, les personnels de bloc, les secrétaires...vous avez été mes premiers contacts avec l'orl, certaines m'ont choyées en début de grossesse, ce sont des choses qu'on n'oublie pas, j'ai adoré travaillé avec vous.

Enfin, dans tous les services où je suis passée (CMF, CCV, Neurochirurgie, Orthopédie), toutes les équipes paramédicales se sont montrées accueillantes et chaleureuses. Merci.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	15
INTRODUCTION	18
GENERALITES	20
1. La thyroïde	20
1.1. Un peu d'histoire	20
1.2. Embryologie.....	22
1.3. Anatomie.....	24
1.3.1. Morphologie	24
1.3.2. Vascularisation	25
1.3.3. Nerf laryngé inférieur	26
1.3.4. Nerf laryngé supérieur	27
1.3.5. Glandes parathyroïdes	28
1.3.6. Le drainage lymphatique	28
1.4. Histologie.....	30
1.4.1. Le follicule en microscopie optique	30
1.4.2. Le follicule en immunohistochimie.....	32
1.4.3. Le follicule en microscopie électronique.....	32
1.4.4. Histophysiologie de la cellule folliculaire	32
1.4.5. Les cellules C	33
1.4.6. Vestiges du corps ultimo-branchial	34
1.4.7. Variations microscopiques	35
2. Nodule thyroïdien	36
2.1. Epidémiologie.....	36
2.2. Histologie et pronostic	38
2.2.1. Tumeurs thyroïdiennes bénignes.....	38
2.2.2. Tumeurs thyroïdiennes malignes.....	40
2.2.3. Pronostic des nodules thyroïdiens	51
2.3. Démarche diagnostique devant un nodule thyroïdien.....	52
2.3.1. Echographie	52

2.3.2.	Cytologie	57
2.3.3.	Examen extemporané	63
2.3.4.	Recommandations actuelles	64
3.	Thyroïdectomie	75
3.1.	Indications opératoires	75
3.1.1.	Lobo-isthmectomie	75
3.1.2.	Thyroïdectomie totale	75
3.1.3.	Geste ganglionnaire	76
3.2.	Complications	78
4.	Problématique	79
ETUDE		81
1.	Objectifs	81
2.	Matériel et Méthode	82
2.1.	Critères d'inclusion	82
2.2.	Méthode	82
3.	Résultats	84
3.1.	Description de la cohorte	84
3.2.	Données cliniques et échographiques générales	85
3.2.1.	Corrélation thérapeutique et clinique	86
3.2.2.	Corrélation thérapeutique et cytologique	88
3.2.3.	Corrélation thérapeutique et échographique	89
3.3.	Données du groupe opéré	93
3.3.1.	Corrélation cyto-histologique	93
3.3.2.	Corrélation histo-clinique	94
3.3.3.	Corrélation histo-échographique	96
3.3.4.	Corrélation histologie définitive et examen extemporané	100
3.3.5.	Analyse statistique du critère principal	101
3.3.6.	Modalités chirurgicales	102
3.4.	Evaluation de l'examen extemporané	107
3.4.1.	Caractéristiques épidémiologiques de l'extemporané	107
3.4.2.	Données de l'extemporané dans le groupe malin	108
3.5.	Analyse de la morbidité	109
3.5.1.	Hypoparathyroïdie	109

3.5.2. Paralysies récurrentielles	111
DISCUSSION.....	112
1. Critique de l'étude.....	112
1.1. Validité de la cohorte	112
1.2. Biais de l'étude	115
2. Objectif principal	117
2.1. Corrélation cyto-histologique	117
2.2. Corrélation histo-clinique	117
2.3. Corrélation histo-échographique.....	118
2.4. Corrélation histologie définitive et examen extemporané	121
3. Objectifs secondaires.....	122
3.1. Choix thérapeutique en fonction des données cliniques, cytologiques et échographiques	122
3.2. Choix de modalité chirurgicale.....	123
3.2.1. Nature de l'exérèse	124
3.2.2. Examen extemporané, Thyroïdes multinodulaires et Gestes ganglionnaires....	124
3.3. Evaluation de la pertinence de l'extemporané	125
3.4. Morbidité de la chirurgie	128
3.4.1. Hypoparathyroïdie	128
3.4.2. Paralysie récurrentielle	128
PERSPECTIVES	130
1. Autres outils d'évaluation des nodules thyroïdiens.....	130
1.1. Immunologie.....	130
1.2. Biologie moléculaire.....	131
1.3. Elastographie	132
1.4. Autres	133
2. Projet d'étude complémentaire et résultats préliminaires	134
CONCLUSION	138
BIBLIOGRAPHIE	140

INDEX.....	150
Annexe 1 : Détail de la vascularisation thyroïdienne	153
Annexe 2 : Autre variantes de l'adénome vésiculaire	154
Annexe 3 : Autres variantes du carcinome papillaire (rares)	155
Annexe 4 : Autres étiologies malignes de nodule thyroïdien.....	156

Liste des abréviations

ACE : Antigène CarcinoEmbryonnaire

ADN : Acide DésoxyRibonucléique

AEM : Antigène Epithélial de Membrane

Beth : Bethesda

B-Raf : proto-oncogene codant pour B-Raf and v-Raf

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CG+/CG- : marqueur de l'hormone Chorionique Gonadotrope postif / négatif

CK19+/CK19- : Anticorps anti-CytoKératine 19 positif / négatif

CMT : Carcinome Médullaire de la Thyroïde

CP : Carcinome Papillaire

CT : Calcitonine

CT+/CT- : anticorps anti-CalciTonine positif / négatif

CUB : Corps Ultimo-branchiaux

CV : Carcinome Vésiculaire

ETC : Ebauche Thyroïdienne Centrale

F : Femme

Gal 3 : Galectine 3

Gène APC : gene Anaphase Promoting Complex

Gène PRKAR1A : gene “protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type I, alpha” ou gène codant pour la sous-unité régulatrice de la protéine Kinase de type I alpha, AMPc-dépendante.

Gène PTEN : gene Phosphatase and TENsin homolog

GH : Growth Hormone

H : Homme

HBME-1+/HBME- : Mesothelia Marqueur anticorps-1 positif / négatif

IGF1 : Insulin-like Growth factor

IQR : intervalle Interquartile

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Max : valeur Maximale

Mean : valeur Moyenne

Med : valeur Médiane

MIB-1 membranaire +/- ou antiKi67+/- : anticorps monoclonal marqueur de la protéine Ki-67 sur la membrane (marqueur de prolifération) positif/négatif

Min : valeur Minimale

NC : Non connu(e)

NEM : Néoplasie Endocrinienne Multiple

NR : Non Réalisée (extemporané)

NTRK : Nucleoside Diphosphate-Kinase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PAS : Periodic Acid Schiff (coloration Périodique de Schiff)

PAX-8 : appartient à la famille des « Human Paired Box gene »

PPAR γ : Peroxysome Proliferator-Activator-Receptor
Ras : Proto-oncogène codant pour la protéine Ras
RET/PTC : Rearranged in Transformation/Papillary Thyroid Carcinomas
SD : Standard Deviation ou écart-type
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité
T3 : Tri-iodothyronine
T4 : Thyroxine
TDM : Tomodensitométrie
TEP-scanner : Scanner de type Tomographie par Emission de Positron
Tg+/Tg- : anticorps anti-ThyroGlobuline positif / négatif
TNM : tumor, Node, Metastasis
TPO : ThyroPerOxydase
TSH : Thyroïd Stimulating Hormone
TTF-1+/- : anticorps anti-Thyroid Transcription Factor-1 positif / negative
VPP : Valeur Prédictive Positive
VPN : Valeur Prédictive Négative

INTRODUCTION

De tout temps, la thyroïde a été source d'interrogations pour nos pairs.

Si actuellement les mystères de l'embryologie, de l'anatomie, de la physiologie et de l'histologie de la thyroïde normale sont éclaircis, il persiste des zones d'ombre lorsque l'on aborde sa pathologie.

C'est notamment le cas des nodules thyroïdiens. Ces anomalies du tissu thyroïdien sont très fréquentes. On les diagnostique pour 4 à 7 % de la population mais les chiffres seraient en réalité bien plus élevés en raison d'un grand nombre d'individus totalement asymptomatiques. Les principaux facteurs favorisant leur formation sont essentiellement l'irradiation cervicale et la carence iodée.

Il est important d'explorer ces nodules lorsqu'on les découvre car leur histologie est très variable allant de formes bénignes (adénomes) à extrêmement invasives (carcinomes anaplasiques). Entre ces 2 formes de pronostics parfaitement opposés, on retrouve un éventail très large d'étiologies, parmi lesquelles les plus fréquentes sont les carcinomes papillaires, vésiculaires ou médullaires.

Le bilan pronostique et diagnostique de ces nodules fait intervenir plusieurs spécialités : endocrinologues, radiologues, anatomo-pathologistes, et, en dernier lieu, des chirurgiens (ORL, Thoraciques, vasculaires...) qui s'efforcent d'appliquer les recommandations actuelles pour proposer la meilleure prise en charge aux patients. Chacun recherche donc, dans son domaine, des arguments en faveur d'un carcinome. Pour le radiologue, il s'agit, entre autres, d'un nodule solide, hypoéchogène, avec des microcalcifications et à vascularisation centrale. L'anatomopathologiste, qui peut analyser le matériel issu d'une cytoponction sous échographie, dispose d'une échelle (classification de Bethesda) qui lui permet de classer les lésions en 6 catégories de « non contributif » à « malin ». Il est également chargé d'examiner les pièces opératoires en extemporané pour en évaluer le risque de malignité.

A ce jour, c'est le stade Bethesda des nodules qui détermine la prise en charge, selon que le nodule doit, ou non, être contrôlé histologiquement. Or, les intervenants se heurtent à l'inconnu pour les cytologies Bethesda III, IV et V (atypies indéterminées, lésions vésiculaires et suspect de malignité).

La plupart du temps, les patients concernés doivent être opérés pour contrôler la nature du nodule. Se pose alors le dilemme de l'endocrinologue et du chirurgien, qui ne savent pas s'ils sont face à une thyroïde fonctionnelle sans cancer, ou si le geste

chirurgical doit se faire à visée carcinologique. Le seul outil diagnostique du chirurgien en per-opératoire est l'examen extemporané, qui est régulièrement mis en défaut, surtout dans les lésions vésiculaires. Au cours des thyroïdectomies, les séquelles et complications sont omniprésentes à l'esprit du praticien : hypothyroïdie incontournable dans la chirurgie totale, hypoparathyroïdie et paralysie récurrentielle, plus fréquentes en cas de curage mais aussi lors des reprises chirurgicales.

Nous présentons dans ce travail une étude rétrospective sur les nodules Bethesda III, IV et V dans le but de mettre en évidence des facteurs pronostiques de malignité. Nos objectifs secondaires seront de discuter les prises en charge proposées, les modalités chirurgicales choisies, d'évaluer la pertinence de l'examen extemporané et la morbidité du geste chirurgical, d'après les données cliniques, échographiques, histologiques extemporanées et définitives des patients opérés d'un nodule thyroïdien classé Bethesda III, IV ou V par l'équipe d'anatomopathologie du CHU Rangueil.

GENERALITES

1. La thyroïde

1.1. *Un peu d'histoire*

La thyroïde, glande endocrine cervicale non visible à l'état physiologique, a pu être identifiée chez des patients porteurs de goîtres (thyroïde de volume augmenté) il y a déjà 5000 ans en Chine. On cherche alors à les traiter à partir d'algues et d'éponge marines calcifiées qui permettent de compenser une carence iodée (1600 avant JC) et 2000 ans plus tard, on propose d'utiliser de la poudre de thyroïde d'animaux [1].

Marco Polo, dans « *Le livre des merveilles* » (XIII^{ième} siècle) explique cette particularité anatomique constatée en Chine par la nature de l'eau qu'ils boivent et en effet, les goîtres sont plus fréquents dans les régions où l'eau est plus faiblement concentrée en iode [1].

La première publication utilisée comme base pour l'enseignement cathédrale de l'anatomie humaine pendant environ deux siècles, a été le « *Anothomia de Mundinus Liucius* » de Mondino de'Liuzzi, publié en 1316. Dans le chapitre sur les vaisseaux sanguins du cou, il décrit deux glandes, qu'il appelle « amigdalae », situées « *sous les muscles longitudinaux et au-dessous du larynx* ». Il leur attribue 3 rôles : lubrifier et humidifier le larynx, combler l'espace entre le larynx et la trachée et enfin, protéger les vaisseaux profonds [2].

Le terme « amigdalae » va entraîner une confusion chez les anatomistes du XV^{ième} et du XVI^{ième} siècles (Achillini, Massa et Zerbus) qui cherchent à situer ces éléments dans les amygdales pharyngées [2].

Berengario da Carpi, dans son grand traité *Commentaria super-Anothomia Mundini* (1521), confirme l'emplacement des glandes de Mundini (en réalité, les 2 lobes) sous le larynx mais s'oppose à la conception "d'amygdales" précisément à cause des 3 rôles que Mondino de'Liuzzi leur a attribués [2].

C'est au XVI^{ième} siècle, à la renaissance, que l'anatomie générale de la thyroïde est mise en place. C'est Léonard de Vinci qui, grâce à la dissection de 30 cadavres par autorisation papale, réalise des études du larynx et va, le premier, représenter la thyroïde sur ses planches anatomiques vers 1500 conservées à la « Royal



Figure 1 : planche anatomique (Léonard de Vinci)

Library » à Windsor (Figure 1) ou au « musée des offices » à Florence (Figure 2) [1].

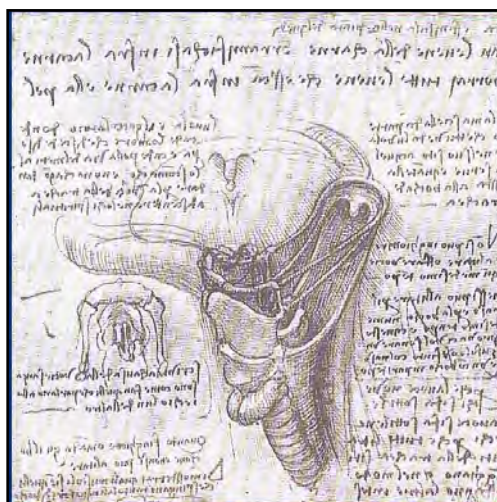


Figure 2 : planche anatomique (Léonard de Vinci)

On lui doit également des planches représentant des sujets porteurs de goitres comme cette tête d'homme visible à la pinacothèque de Milan (Figure 3). Il est le premier à considérer la thyroïde comme un organe anatomique à part entière et comme pathologique quand on la retrouvait chez un sujet [2, 3].



Figure 3 : sujet porteur de goitre (Léonard de Vinci)

C'est en 1543 que André Vésale décrit les 2 lobes thyroïdiens, appelés alors laryngis glandulae, dans « *De Humani Corpori Fabrica* » [1, 2]. On croyait alors que les deux lobes étaient séparés et c'est 20 ans plus tard que l'isthme thyroïdien est décrit par Bartholomew Eustachius qui réalise des gravures sur cuivre vers 1560 (publiées seulement en 1714 avec une description par Johannes Maria Lancisius) [1, 3].

En 1656, Thomas Wharton, dans « *Adenographia* » donne aux « masses glanduleuses qui occupent la partie supérieure de la trachée » le nom de thyroïde (dérivé du nom des boucliers grecs), qui deviendra thyroïde, et il cherche également à lui attribuer une fonction [1, 3, 4].

Au XVIII^{ième} siècle, le français Pierre Lalouette décrit un reliquat embryonnaire qui part de l'isthme de la thyroïde, la pyramide de Lalouette [1, 4].

La nature glandulaire de la glande a été entrevue par Sylvius (XVII^{ième} siècle) et Morgagni (XVIII^{ième} siècle) mais c'est Lalouette qui identifiera les vésicules (XVIII^{ième} siècle) alors que les cellules C ne seront décrites qu'au cours du XIX^{ième} siècle [1].

Quant à la fonction thyroïdienne, elle est longtemps restée inconnue. L'hypothèse la plus soutenue était celle d'un rôle lubrificateur pour le larynx. Plusieurs auteurs ont d'ailleurs décrit un canal excréteur abouchant tantôt à la glotte, tantôt à la trachée, ou encore un « trou caecum de la langue » (Santorini, Morgagni, Heisser, Walther, Bordeu, Lalouette...) [1, 4].

On peut également citer la théorie de Wharton : *« la thyroïde sert à régulariser et embellir le cou ; ceci est très net chez la femme et c'est la raison pour laquelle la nature a doté les femmes d'une thyroïde plus volumineuse que celle des hommes »* ; de Vercelloni : *« la thyroïde est un réceptacle pour des vers qui gagnent ensuite l'oesophage par des canaux spécifiques »* ou encore Lalouette qui pense aussi qu'elle intervient *« pour moduler l'expression de la voix au moyen du liquide qu'elle élabore »*. Bichat écrit vers 1800 : *« la thyroïde est l'un de ces organes dont les usages nous sont absolument inconnus »*. Cependant, au XVI^{ième} siècle Paracelse, médecin suisse, avait déjà fait le lien entre le crétinisme et le goitre [1].

C'est en constatant l'apparition d'un état pathologique proche du myxœdème lors des thyroïdectomies que des chirurgiens du XIX^{ième} siècle comme King ; Kocher ou Murray vont approcher la vérité [1].

La thyroïde est longtemps restée énigmatique tant au point de vue anatomique que physiologique. Les progrès de la médecine ont permis d'en explorer le développement embryologique, l'anatomie et l'histologie.

1.2. Embryologie

C'est au 22^{ième} jour du développement embryonnaire qu'apparaît l'ébauche thyroïdienne centrale (ETC). Il s'agit d'un épaississement médian de l'endoderme du

plancher du pharynx primitif. Il s'invagine ensuite vers le 26^{ième} jour formant alors le diverticule thyroïdien, qui augmente progressivement de volume. Au 32^{ième} jour, la partie antérieure de l'ETC se rétrécit en un canal épithélial, le canal thyroéglasse, qui lie l'ébauche linguale à l'ETC qui est maintenant composée de 2 lobes reliés par une zone amincie, l'isthme [5-8].

Dès le 33^{ième} jour, on assiste à une fragmentation du canal thyroéglasse qui peut parfois persister dans sa partie caudale (lobe pyramidal), et laissant, au niveau de l'ébauche linguale, une fossette vestigiale, le foramen caecum de la langue [9]. (Figure 4)

Les corps ultimo-branchiaux (CUB), diverticules ventraux émanant des 4^{èmes} poches pharyngiennes, forment des ébauches latérales, qui arrivent au contact de l'ETC, avec laquelle ils fusionnent vers la 7^{ième} semaine en se détachant du pharynx. La thyroïde a alors atteint sa position définitive sur la face ventrale de la trachée [7].

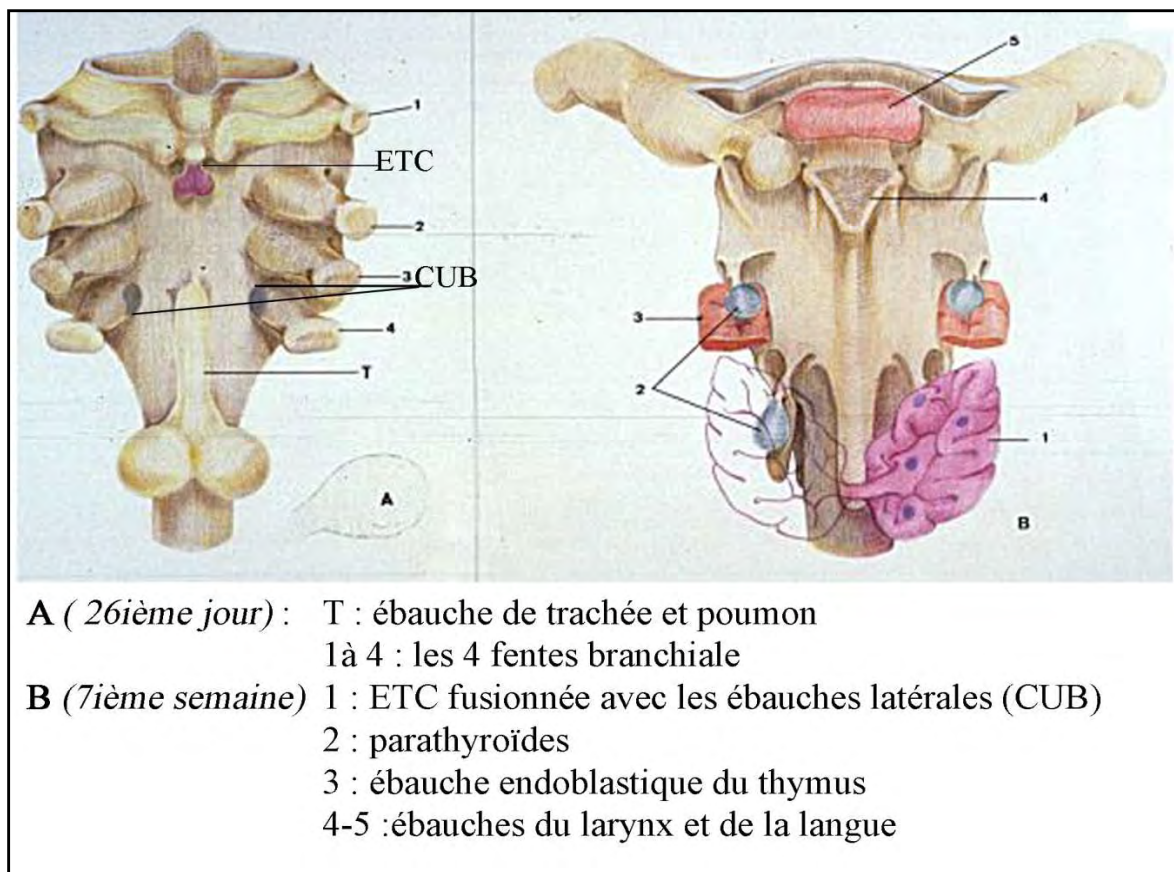


Figure 4 : embryologie de la thyroïde, migration des corps ultimo-branchiaux (Université Catholique de Louvain) [10]

L'histogénèse fonctionnelle se déroule entre la 7^{ième} et la 10^{ième} semaine avec la prolifération des cellules de l'endoderme de l'ETC en feuillets épithéliaux dans lesquels se développeront en 2 mois l'ensemble des follicules thyroïdiens primaires de façon

asynchrone. Les cellules de l'ETC s'organisent et acquièrent une polarité structurale et sécrétoire : formation de jonctions intercellulaires, distribution asymétrique de protéines et de lipides entre les domaines apicaux et basaux de la membrane cytoplasmique et distribution polarisée des organites intracellulaires. Des canalicules intracellulaires, présentant des microvillosités, se transforment en cavités qui gagnent l'apex des cellules où elles s'ouvrent dans les espaces intercellulaires et confluent pour former la lumière folliculaire [5-9, 11].

La formation ultérieure de follicules se fait par bourgeonnement ou cloisonnement de ces follicules primaires.

D'autres parts, lors de la fusion des CUB et de l'ETC, les cellules ultimobranchiales envahissent les lobes thyroïdiens et se différencient en cellules parafolliculaires (cellules claires ou cellules C).

La mise en place du tissu thyroïdien débute au 22^{ième} jour pour s'achever à la 7^{ième} semaine. Débute alors l'histogénèse fonctionnelle avec le développement des vésicules et des cellules C. La thyroïde fonctionnelle est en place vers le 5^{ième} mois.

1.3. Anatomie

1.3.1. Morphologie

La glande thyroïde (Figure 5) se situe dans le fascia prétrachéal, et se compose de deux lobes symétriques en forme de poire, unis sur la ligne médiane par un isthme qui recouvre la trachée en regard des 2^{ième}, 3^{ième} et 4^{ième} anneaux. On peut retrouver un lobe pyramidal qui peut se prolonger jusqu'au niveau du cartilage thyroïde, généralement latéralisé à gauche [12].

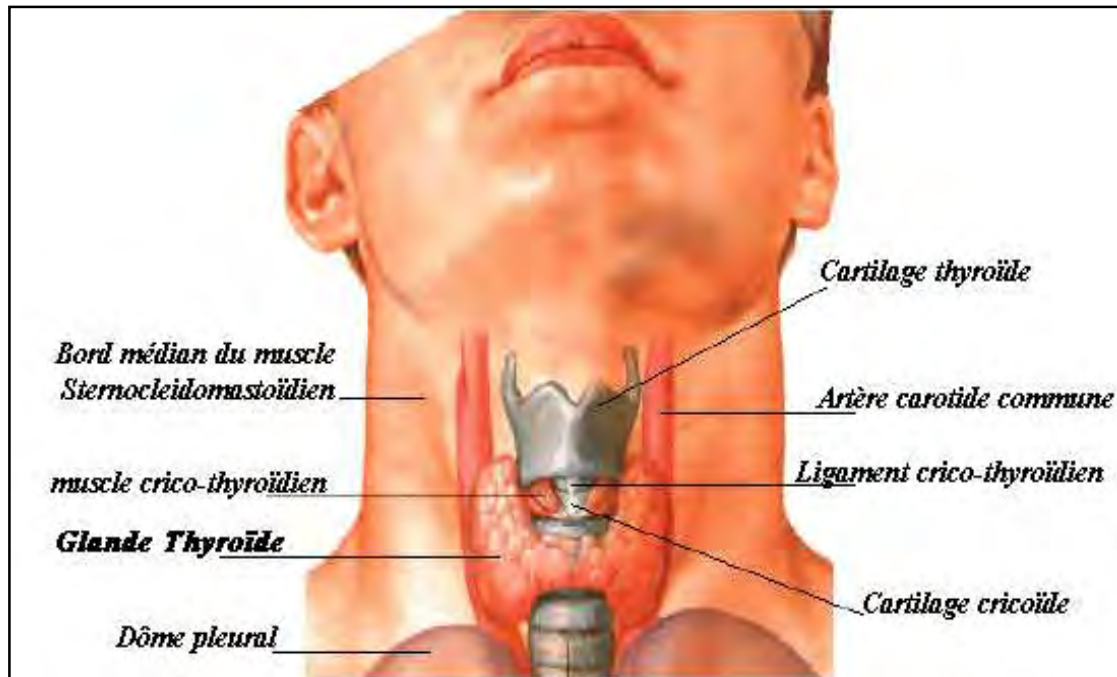


Figure 5 : glande thyroïde-situation anatomique (Netter) [13]

On peut observer de rare variations anatomiques telles qu'un lobe unique (0,03%), absence de l'isthme (0,02%), du tissu thyroïdien ectopique situé dans la base de langue (0,02%) ou situé sur le trajet du tractus thyroïdienne (0,01%) ou encore des localisations moins communes telles que le larynx, la trachée ou le médiastin (0,01%). Il est exceptionnel que ce tissu ectopique soit l'unique contingent thyroïdien [12, 14, 15].

1.3.2. Vascularisation

La vascularisation de la glande thyroïdienne (Figure 6) est assurée par l'artère thyroïdienne supérieure (première branche de la carotide externe), l'artère thyroïdienne inférieure (issue du tronc thyro-cervical de l'artère sous-clavière) et parfois de l'artère thyroïdienne moyenne (branche de l'artère brachio-céphalique) [12].

Les veines thyroïdiennes forment un important plexus à la surface de la glande.

Le détail de la vascularisation est reporté en annexe 1.

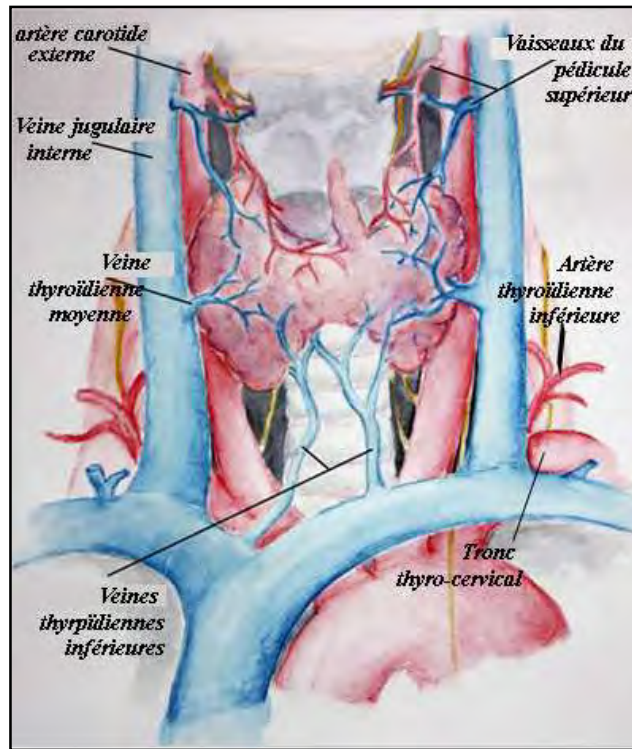


Figure 6 : vascularisation de la thyroïde (Association Américaine des Chirurgiens endocrines) [16]

1.3.3. Nerf laryngé inférieur

L'étroit rapport anatomique du nerf laryngé inférieur et de la glande thyroïde est essentiel à connaître car il joue un rôle majeur lors de toute chirurgie thyroïdienne.

Cette branche du nerf vague, monte dans le cou depuis le médiastin supérieur.

A gauche (Figure 7a), le nerf laryngé inférieur effectue sa récurrence dans le thorax, sous la crosse de l'aorte. Dans la région cervicale, le nerf est classiquement plus postérieur et plus vertical dans l'angle trachéo-œsophagien [7, 12].

Sur le côté droit (Figure 7b), le nerf réalise une boucle autour de l'artère sous-clavière et remonte médialement dans la gouttière trachéo-œsophagienne, en arrière du ligament thyro-trachéal de Gruber. Il pénètre dans le larynx en passant sous le bord inférieur du muscle constricteur inférieur du pharynx. Au cours de son trajet ascendant, il abandonne des filets à destinée œsophagienne, pharyngienne et trachéale. Il peut être bi- ou tri-furqué. Il croise la direction transversale de l'artère thyroïdienne inférieure ; ce croisement peut, d'après Blondeau, s'effectuer de 28 façons différentes avec des entremêlements fréquents du nerf et des branches de l'artère [7, 12, 17, 18].

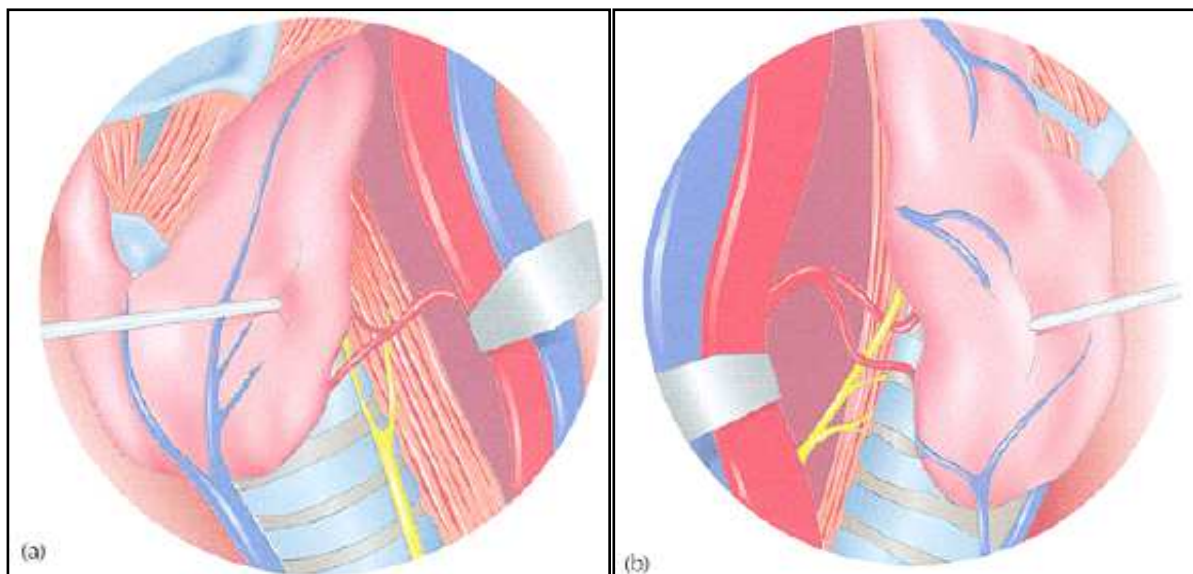


Figure 7 : repérage des nerfs récurrents (Evans P.H.R.M) [12]

On peut retrouver plusieurs variations anatomiques telles qu'un nerf laryngé inférieur non-récurrent, le plus souvent du côté droit (2-3%) traversant médialement à partir du nerf vague. Cette anomalie est associée à une artère sous-clavière droite en position rétro-œsophagienne [7, 12].

1.3.4. Nerf laryngé supérieur

Le nerf laryngé supérieur donne une première branche interne qui pénètre dans le larynx à travers la membrane hyo-thyroïdienne. Elle véhicule la sensibilité de la muqueuse laryngée [7]

La branche externe du nerf laryngé supérieur, moteur du muscle crico-thyroïdien (tenseur de la corde-vocale) est en relation étroite avec le pédicule laryngé supérieur, il doit être soigneusement identifié et préservé lors de la ligature de l'artère et de la veine laryngée supérieure. Il est particulièrement vulnérable lors d'une ligature en masse du pôle supérieur à laquelle il faut préférer une ligature sélective.

Une lésion du nerf ou de sa branche externe peut entraîner une modification de la voix avec une perte des tonalités aiguës et une voix plus grave due à une perte de la tension des cordes vocales [7, 12].

1.3.5. Glandes parathyroïdes

La relation entre les glandes parathyroïdes à la thyroïde est importante. Toute chirurgie thyroïdienne doit s'efforcer de préserver du tissu parathyroïdien fonctionnel.

Les parathyroïdes supérieures se situent à proximité du pôle supérieur de la thyroïde. Dans 77% des cas, elles se trouvent accolées au cartilage cricoïde, derrière la glande ; dans 22% des cas, elles sont en arrière du pôle supérieur de la thyroïde et seulement dans 1% des cas, on les retrouve en position rétropharyngée [12, 19]. 50 % des parathyroïdes supérieures se situent dans la capsule de la glande thyroïdienne mais elles sont très rarement intrathyroïdiennes.

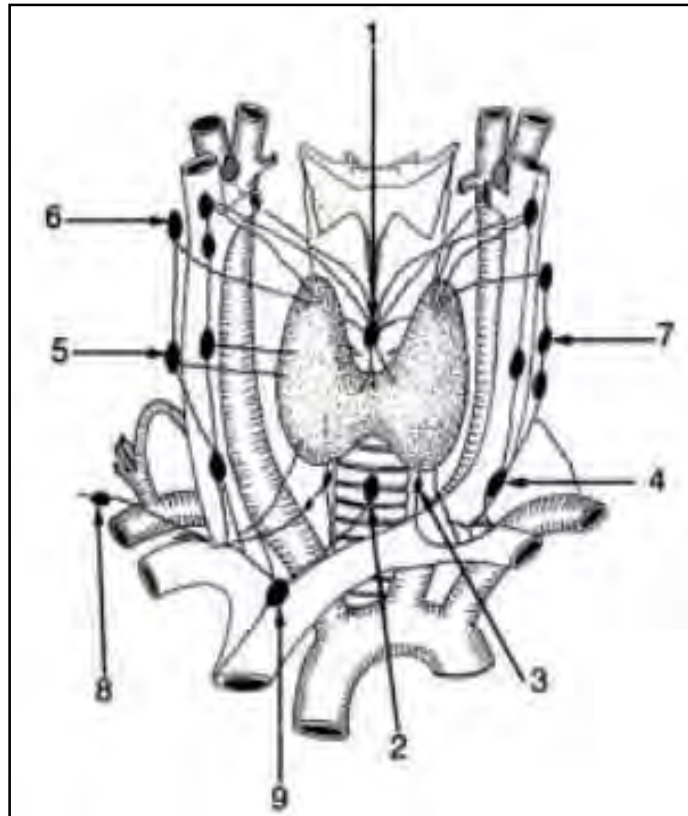
Les parathyroïdes inférieures présentent des positions très variables. 42% se trouvent à proximité du pôle inférieur de la thyroïde, proche de la pénétration de l'artère thyroïdienne inférieure, environ 15% sont près de la thyroïde, au-dessus du pôle inférieur, 41 % sont intra-thymiques et 2% sont ectopiques [12, 19]. Les parathyroïdes inférieures se situent généralement à proximité du nerf récurrent et de l'artère thyroïdienne inférieure. Wang en a également retrouvé dans 1% des cas en position rétropharyngée ou rétrooesophagienne [19].

1.3.6. Le drainage lymphatique

La thyroïde présente un réseau lymphatique dense, qui lie les 2 lobes et se draine dans des troncs collecteurs médians, qui isolent des zones de drainages droite, gauche et médiane [7, 20, 21]. (Figure 8)

Ce réseau est très riche et les relais très variables, ceci explique les métastases parfois à distance dans les cancers.

Peuvent aussi être concernés la chaîne jugulo-carotidienne (aires II, III et IV), le triangle postérieur (aires V, occipitale et susclaviculaire) et enfin en rétropharyngé et rétrooesophagien [12].



1-ganglions pré-trachéaux sus-isthmiques ;
 2-ganglions pré-trachéaux sous-isthmiques ;
 3-ganglions récurrentiels ;
 4-ganglions jugulo-carotidiens inférieurs ;

5-ganglions jugulo-carotidiens moyens
 6-ganglions jugulo-carotidiens supérieurs ;
 7-ganglions spinaux ;
 8-ganglions sus-claviculaires ;
 9-ganglions médiastinaux antéro-supérieur

Figure 8 : drainage lymphatique de la thyroïde (Chevrel) [20]

La thyroïde est une glande prétrachéale richement vascularisée. Lors d'une chirurgie d'exérèse, il faut tenir compte de la proximité du nerf laryngé inférieur, du nerf laryngé supérieur ainsi que de la localisation inconstante des parathyroïdes afin d'éviter les séquelles chirurgicales (paralysie récurrentielle, perte des tonalités aigues et hypoparathyroïdie).

Si un curage ganglionnaire est nécessaire, il faut tenir compte de la richesse du réseau et notamment de la possibilité de drainage bilatéral et à distance du lobe concerné.

1.4. Histologie

La thyroïde humaine est une glande cervicale qui pèse en moyenne 10 à 20 grammes dans des conditions normale [7].

Elle est entourée d'une capsule conjonctive de laquelle partent des cloisons fibreuses dans lesquelles cheminent vaisseaux et nerfs et délimitant des lobules. Chaque lobule est composé de 20 à 40 unités morpho-fonctionnelles, des FOLLICULES. On évalue à 3 millions environ le nombre de follicules dans une thyroïde adulte.

La glande thyroïdienne est très vascularisée et s'accompagne d'un réseau lymphatique lui aussi très riche qui encercle les follicules et relie les 2 lobes en traversant la région isthmique.

L'innervation, de type adrénergique et cholinergique, agit sur la sécrétion thyroïdienne par effets vasomoteurs.

1.4.1. Le follicule en microscopie optique

L'unité fondamentale de la thyroïde est le follicule, structure sphérique, creuse, formée d'un épithélium unistratifié reposant sur une mince lame conjonctive. Les cellules folliculaires, appelées aussi cellules vésiculaires ou thyrocytes sont donc disposées en une assise unique. En son centre, on retrouve une lumière contenant une substance visqueuse, la colloïde, sécrétée par les cellules folliculaires [22-26]. (Figure 9)

Les follicules sont de taille très variables, selon qu'ils sont au repos (200 – 500 micromètres) ou en activité (30 à 50 micromètres).

Des cellules folliculaires de forme aplatie traduisent un état d'inactivité, tandis qu'une forme cubique s'observe pour une activité fonctionnelle moyenne avec sécrétion de colloïde. Une forme cylindrique, plus rare, indique, quant à elle, une résorption accrue de Thyroglobuline (depuis la colloïde) et une excrétion d'hormone active dans le sang.

Le noyau cellulaire est en position centrale dans une cellule au repos et parabasale lorsqu'elle est en activité. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse.

Le cytoplasme est faiblement éosinophile. La membrane basale repose sur la membrane collagène, en contact avec le réseau sanguin.

La colloïde est une substance protéique essentiellement constituée de thyroglobuline. En microscopie optique et technique standard, elle est le plus souvent

éosinophile homogène. Elle est également colorée par la réaction à l'acide périodique de Schiff (PAS) et par le bleu alcian. A noter que dans les follicules actifs, de petites vacuoles optiquement vides (vacuoles de résorption), s'observent à l'interface entre l'épithélium et la colloïde.



**Coupe de thyroïde au repos au microscopie optique
(coloration PAS, échelle x 900) :
thyrocyte (exemple : flèches noires), colloïde (astérisque jaune),
vacuole de résorption (cercle noir) et cellule C (flèche blanche)**

Figure 9 : thyroïde au repos (microscope optique) (Faculté de médecine Pierre et marie Curie) [27]

1.4.2. Le follicule en immunohistochimie

Les cellules folliculaires et la colloïde expriment la thyroglobuline, la tri-iodothyronine (T3), la thyroxine (T4) et la peroxydase avec des anticorps mono- et polyclonaux correspondants [22]. Les thyrocytes réagissent aussi avec des kératines de faible poids moléculaire, l'antigène épithélial de membrane (AEM), la vimentine [28], et possèdent également des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone [29].

1.4.3. Le follicule en microscopie électronique

En microscopie électronique, on distingue au pôle apical des cellules folliculaires, de multiples microvillosités émanant du cytoplasme et plongeant dans la colloïde. Le pôle basal est lui intimement appliqué contre la basale du follicule. Il est déformé par de profondes invaginations qui peuvent remonter jusqu'à proximité du noyau. Les faces latérales, enfin, sont pourvues de desmosomes et de systèmes de jonction efficaces, surtout au pôle apical [30].

Le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi sont très développés et caractéristiques de cellules sécrétoires.

1.4.4. Histophysiologie de la cellule folliculaire

La synthèse de la thyroglobuline s'effectue par un mouvement ascendant, du pôle basal vers le pôle apical (mode de fonctionnement exocrine), par assemblage de chaînes polypeptidiques dans les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux, puis incorporation d'hydrates de carbone pendant le transport vers et dans l'appareil de Golgi. La thyroglobuline est alors assemblée en vésicules d'exocytose qui sont dirigées vers le pôle apical et déversées dans la colloïde.

L'iodation se produit alors à l'interface pôle apical-colloïde sous l'action de la peroxydase thyroïdienne.

La production de T3 et T4 s'effectue par un mouvement intracellulaire inverse (fonctionnement de type endocrine). La thyroglobuline est captée dans la colloïde sous forme de vésicules d'endocytose, qui sont résorbées dans le cytoplasme, où elles fusionnent avec des lysosomes. La thyroglobuline est alors protéolysée avec libération de T3-T4 ensuite sécrétées au pôle basale [7]. (Figure 10)

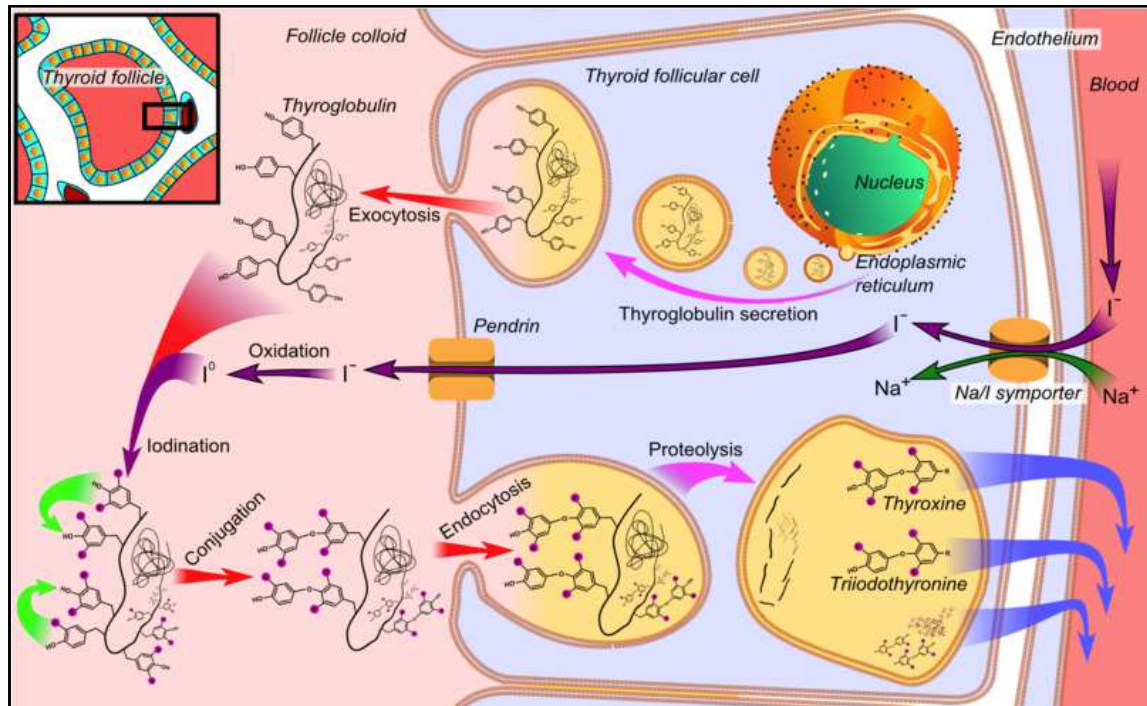


Figure 10 : physiologie thyroïdienne (Mikael Häggström)

1.4.5. Les cellules C

Le parenchyme thyroïdien est composé pour 99,9% de cellules folliculaires (thyrocytes ou cellules vésiculaires) et pour 0,1% de cellules C (ou cellules à calcitonine ou encore cellules parafolliculaires, intersititiales ou claires), qui appartiennent au système neuroendocrine diffus. Leur nombre est plus élevé chez l'homme que chez la femme et augmente en post-natal et plus tard à partir de cinquante ans [31].

Elles sécrètent un polypeptide, la calcitonine (CT).

En microscopie optique, elles sont plus volumineuses que les thyrocytes, situées à l'intérieur du follicule ou en position parafolliculaire, isolées ou en groupe de 3 à 5 éléments, avec un cytoplasme clair, finement granuleux et un noyau ovale central (Figure 9).

Les cellules claires sont mieux visualisées par la coloration de Grimélius grâce à leur affinité pour les grains d'argent mais cette technique est actuellement supplantée par l'immunohistochimie (Figure 11). Les cellules C sont positives avec les marqueurs neuroendocrines généraux (chromogranine, synaptophysine, neuron-specific-enolase) et négatives pour les protéines des neurofilaments. Elles expriment aussi des cytokératines de faible poids moléculaires mais non la vimentine. Enfin, elles sont repérées avec les

anticorps anti-calcitonine (CT+) ou anti-katacalcine ou anti-calcitonon-gene-related-peptide [32].



Figure 11 : cellule C en immunohistochmie (Stevens, A., Human Histology) [32]

En microscopie électronique, toutes les cellules C sont visualisées à l'intérieur du follicule (l'aspect parafolliculaire du microscope optique est lié à une incidence de coupe) [23], elles ne sont jamais en contact avec la colloïde. On retrouve au sein des cellules C des granules neurosécrétoires, formées d'un centre dense aux électrons et d'une membrane basale lipoprotéique, de taille variable, d'environ 250-280nm (granule de type I) ou plus petite de 130nm de moyenne (granule de type II) [30].

1.4.6. Vestiges du corps ultimo-branchial

Situés à l'union des tiers supérieur et moyen de chaque lobe, ils sont d'aspect compact ou kystique. Ces amas cellulaires compacts (solid cell nests) sont retrouvés dans plus de 60% des thyroïdes étudiées en coupes sériées et plus fréquemment chez les hommes. Arrondis ou ovalaires, à contours palissadiques, ils sont formés de cellules basaloïdes présentant parfois une différenciation malpighienne, ce qui a pu les faire confondre avec des foyers métaplasiques.

En immunohistochimie, ces amas expriment la cytokératine mais ni la calcitonine, ni la thyroglobuline [33]. C'est à leur contact que l'on retrouve les cellules C. Ils sont tapissés d'un épithélium pluristratifié ou mucipare cilié [34]. (Figure 12)

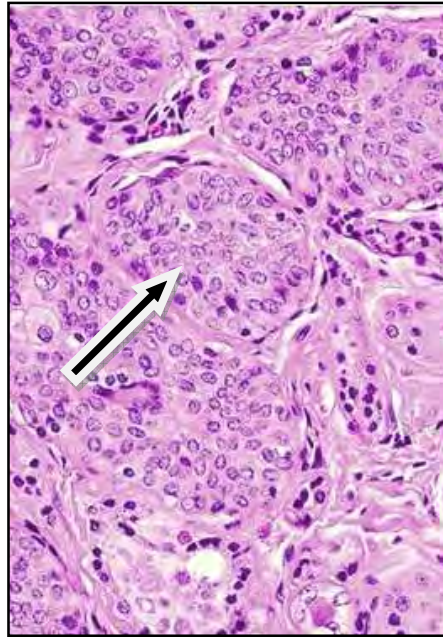


Figure 12 : solid cell nest (Rios Moreno) [34]

1.4.7. Variations microscopiques

Les variations microscopiques sont très nombreuses [7]. Il faut surtout citer l'existence de la métaplasie éosinophile (oxyphile) ou cellules de Hürthle ou cellules oncocytaires.

En microscopie optique (Figure 13), c'est une cellule de grande taille, polyédrique à cytoplasme abondant, fortement éosinophile et granuleux, centrée par un gros noyau nucléolé [35].

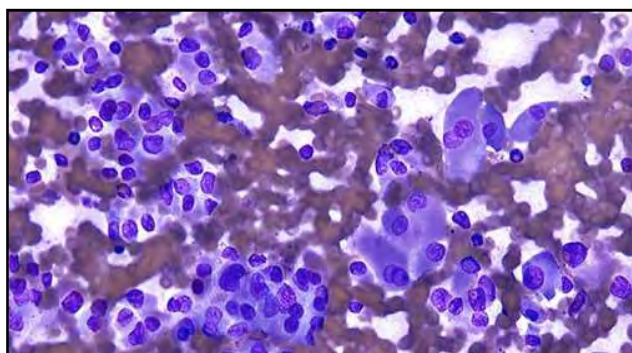


Figure 13 : cellules de hürthle (microscopie optique) (John Hopkins University) [35]

En microscopie électronique, l'aspect granuleux est dû à la présence de nombreuses et volumineuses mitochondries parfois anormales mais de signification obscure. Cet aspect traduit un état d'hyperfonctionnement pour certains auteurs, d'épuisement pour d'autres.

On l'observe dans un grand nombre de conditions pathologiques (Hashimoto, basedow). Ces cellules peuvent aussi être à l'origine de tumeurs bénignes ou malignes.

L'histologie de la thyroïde normale permet surtout de décrire l'aspect des follicules, mais aussi celui des travées conjonctives, des cellules C, des cellules de Hürthle. Ces images servent de référence pour y comparer les coupes de nodules à analyser et poser les diagnostics de malignité ou bénignité.

Les amas cellulaires compacts (solid cell nests) ne doivent pas être confondus avec des foyers métaplasiques.

2. Nodule thyroïdien

2.1. *Epidémiologie*

Les nodules thyroïdiens font partie des pathologies courantes atteignant cette glande.

Ils sont plus fréquemment retrouvés avec l'avancée de l'âge, chez les femmes, en cas de carence iodée ou encore en cas d'irradiation cervicale [36-39].

L'influence de la carence iodée a également été clairement établie notamment par une équipe danoise qui a observé une large population avant et après introduction de sel iodé et constaté qu'une modification même minime des apports iodés diminuait la prévalence et l'incidence des nodules ainsi que les dysfonctions thyroïdiennes [40].

Les conséquences de l'irradiation ont été, elles aussi, documentées largement notamment par Imaizumi et al chez les survivants des attaques nucléaires de Hiroshima et Nagasaki, en 2006. Une atteinte thyroïdienne était retrouvée chez 44,8% des 4091 participants (32,2% des hommes et 51% des femmes). Plus précisément, des nodules solides ont été diagnostiqués chez 14,6% des participants, des tumeurs malignes chez 2,2%, des tumeurs bénignes chez 4,9% et des nodules kystiques chez 7,7% [41].

En dehors de ces facteurs de risques environnementaux que constituent l'irradiation et la carence iodée, les chiffres sont très variables en fonction de la méthode de dépistage :

- Par simple palpation, une large étude, concernant 4469 personnes sélectionnées au hasard plus 740 volontaires dans une ville de 10000 habitants (Framingham,

Massachusetts) avec un suivi de 15 ans a permis d'estimer la prévalence a été à **40 pour 1000** avec une incidence annuelle de 0,1% [42]. Mais les chiffres sont très variables en fonction des études : la prévalence va de **4,7 à 51 pour mille** adultes et de 2,2 à 14 pour mille enfants [43-47].

- Par échographie, une étude prospective portant sur 100 sujets asymptomatiques a établi une prévalence de **67%** à l'échographie (76% des femmes, 41% des hommes) dont 21% avec un ou plusieurs nodules palpables (concordance radio-clinique de 49%) [48]. Plusieurs autres études ont été réalisées sur ce modèle de détection avec une prévalence variant de **190 à 347 pour 1000** habitants, avec des chiffres variant aussi selon la sensibilité de la sonde [43, 49, 50].
- De façon plus anecdotique, une étude récente parue en 2012 sur la découverte fortuite de nodule à l'angio-IRM a retrouvé 102 nodules sur 90 des 2010 examens relus de façon rétrospective (**45 pour 1000**) [51].
- Enfin, les séries post-mortem donnent des chiffres de prévalence allant de **82 à 650 pour 1000** autopsies [52-57].

L'incidence du cancer thyroïdien se situe entre 0,5 et 10 cas pour 100 000 habitants par an [58], d'autres auteurs donnent les chiffres de 7,5/100 000/an pour les femmes et de 2,2/100 000/an pour les hommes [59].

En France, même s'ils ne représentent que 1,3 % de tous les cancers, le risque de malignité d'un nodule est estimé entre de 7,6% et 24% selon les auteurs [60-62].

Entre les nodules bénins et les carcinomes thyroïdiens, il existe une multitude d'histologies différentes, ayant chacune leur propres caractéristiques épidémiologiques et leur pronostic. Le chapitre suivant en cite les caractéristiques principales.

La prise en charge des nodules constitue donc un réel enjeu de santé publique car il s'agit d'une pathologie courante dont le risque de malignité est faible mais non négligeable

2.2. *Histologie et pronostic*

Nicole Berger et Angela Borda ont rédigée un ouvrage référence en anatomopathologie : « Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne » en s'appuyant sur la classification des nodules thyroïdiens, actualisée en 2004 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [63].

Les données résumées dans les paragraphes suivants en sont extraites.

2.2.1. Tumeurs thyroïdiennes bénignes

2.2.1.1. Adénome vésiculaire

2.2.1.1.1. *Définition OMS*

Tumeur bénigne encapsulée montrant une différenciation cellulaire de type vésiculaire.

2.2.1.1.2. *Epidémiologie*

La très grande majorité des nodules thyroïdiens sont en réalité des adénomes mais les chiffres sont difficiles à établir car nombre d'anatomopathologistes assimilent dans leur conclusion un adénome à un nodule dystrophique. De fait, dans la littérature, les adénomes sont régulièrement confondus avec les nodules hyperplasiques.

2.2.1.1.3. *Macroscopie*

L'adénome thyroïdien est une lésion solitaire arrondie ou ovale avec une fine capsule bien visible.

2.2.1.1.4. *Microscopie*

Il s'agit d'une tumeur d'architecture homogène, encapsulée, bien séparée du parenchyme adjacent, sans signe d'invasion. En fonction du type de vésicule et du stroma de soutien, l'adénome est normovésiculaire, macrovésiculaire ou microvésiculaire, trabéculaire ou pseudo-papillaire.

On retrouve également des formes oncocytaires ou à cellules oxyphiles ou encore à cellules de Hürthle. Ces adénomes sont constitués à 75% ou plus de ce type de cellules.

Les autres variantes plus rares sont citées en annexe 2 ;

2.2.1.1.5. *Diagnostics différentiels*

Quand il existe des noyaux caractéristiques, une tumeur maligne, telle qu'un carcinome vésiculaire ou papillaire, peut être suspectée. La présence de cellules oncocytaires doit faire évoquer les variantes oncocytaires de chaque type tumoral (vésiculaire, papillaire et médullaire). La présence de cellules claires fera hésiter, entre autres, avec le carcinome vésiculaire à cellule claire.

2.2.1.1.6. *Pronostic*

L'adénome reste une lésion totalement bénigne.

2.2.1.2. Tumeur trabéculaire hyalinisante

2.2.1.2.1. *Définition OMS*

Tumeur rare de souche vésiculaire d'architecture trabéculaire et comportant une hyalinisation intra-trabéculaire.

2.2.1.2.2. *Epidémiologie*

Elle survient essentiellement chez les femmes entre 40 et 70 ans.

2.2.1.2.3. *Macroscopie*

Tumeur solitaire arrondie ou ovale, ferme bien circonscrite.

2.2.1.2.4. *Microscopie*

Les critères de la tumeur trabéculaire hyalinisante ont été énoncés par J.A. Carney en 1987 [64] (sous le terme « d'adénome trabéculaire hyalinisant ») avec des critères très

précis (concernant les limites, l'architecture, les cellules, les noyaux, la substance hyaline, les vésicules, le stroma général et les calcifications), tout comme les critères immunohistochimiques (Tg +, **CT** -, CG -, MIB-1 membranaire +, HBME-1 -, **CK19** -).

2.2.1.2.5. *Diagnostics différentiels*

Hormis l'adénome vésiculaire, les principaux diagnostics différentiels sont le carcinome médullaire et le carcinome papillaire (différentiel posé par l'immunomarquage CT+ pour le carcinome médullaire et CK19+ pour le papillaire).

2.2.1.2.6. *Pronostic*

Cette lésion reste bénigne lorsque tous les critères décrits plus haut sont présents.

2.2.2. Tumeurs thyroïdiennes malignes

2.2.2.1. Carcinome papillaire (CP)

2.2.2.1.1. *Définition OMS*

Carcinome différencié à cellules vésiculaires comportant des critères nucléaires caractéristiques de ce type tumoral. Le diagnostic de carcinome papillaire repose donc exclusivement sur des anomalies nucléaires spécifiques, sans qu'il soit nécessaire de démontrer la présence de papilles ou de signes d'envahissement capsulaire ou vasculaire.

2.2.2.1.2. *Epidémiologie*

Il représente près de 90% des carcinomes thyroïdiens. Il se voit à tout âge avec une prédominance féminine (4 femmes pour 1 homme) et un pic de fréquence entre 20 et 40 ans.

On constate ces dernières années une augmentation de l'incidence du carcinome papillaire lié à une meilleure étude des pièces opératoires (micro carcinomes) et à la modification des critères diagnostiques.

L'apparition d'un CP est influencée par l'irradiation, la consommation iodée excessive, l'imprégnation oestrogénique et des facteurs héréditaires (polypose adénomateuse familiale et CP familiaux si trois membres au premier degré atteints).

2.2.2.1.3. Macroscopie

Le nodule est de taille variable, avec l'aspect d'une tumeur mal limitée, infiltrant le parenchyme thyroïdien de voisinage, de consistance dure ou crayeuse, de coloration blanc-grisâtre, sans nécrose ou alors de façon très focale (en cas de nécrose étendue, il faudra rechercher un contingent tumoral plus agressif)

La multifocalité s'observe dans 20% des cas.

L'extension extra-thyroïdienne doit être recherchée soigneusement.

2.2.2.1.4. Microscopie

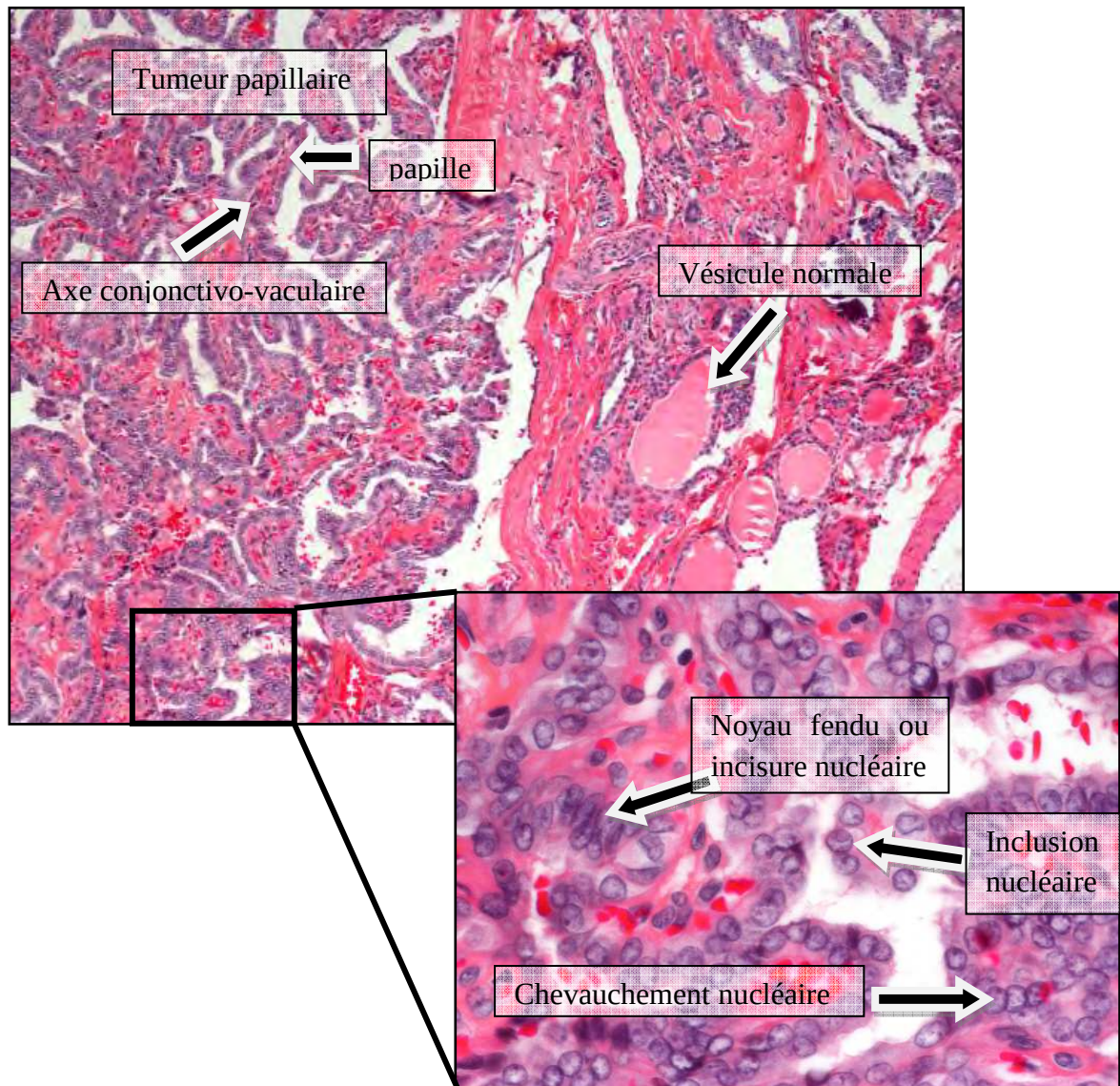
Le CP est une tumeur infiltrante non encapsulée. L'architecture est composée de papilles (structures en doigts de gants) ; de vésicules de taille variable, contenant une colloïde hyperchromatique, hétérogène, festonnée et décollée des bords de la paroi vésiculaire ; et de structures plus compactes (travées). [65]

Les cellules sont cubiques, cylindriques ou polyédriques, plus grandes que des cellules normales. Leur cytoplasme est pâle et éosinophile. Les caractéristiques nucléaires font le diagnostic (Figure 14) :

- augmentation de la taille nucléaire (par rapport aux cellules du parenchyme adjacent),
- clarification du noyau (chromatine dispersée contre la membrane nucléaire) qui apparaît vide, « en verre dépoli » après la fixation tissulaire,
- superposition ou chevauchement nucléaire,
- irrégularités de contour du noyau,
- incisures dues aux irrégularités de contour,
- pseudo-inclusions cytoplasmiques également liées à l'irrégularité de la membrane nucléaire.

Le stroma est abondant avec une fibrose dense responsable de l'aspect étoilé des CP. Des calcifications sont mises en évidence en son sein :

- macro calcifications non spécifiques,
- et/ou des calcosphérites ou psammomes (calcifications arrondies, en bulbes d'oignon) spécifiques mais inconstantes.



Carcinome papillaire : aspect des formes usuelles d'architecture papillaire.

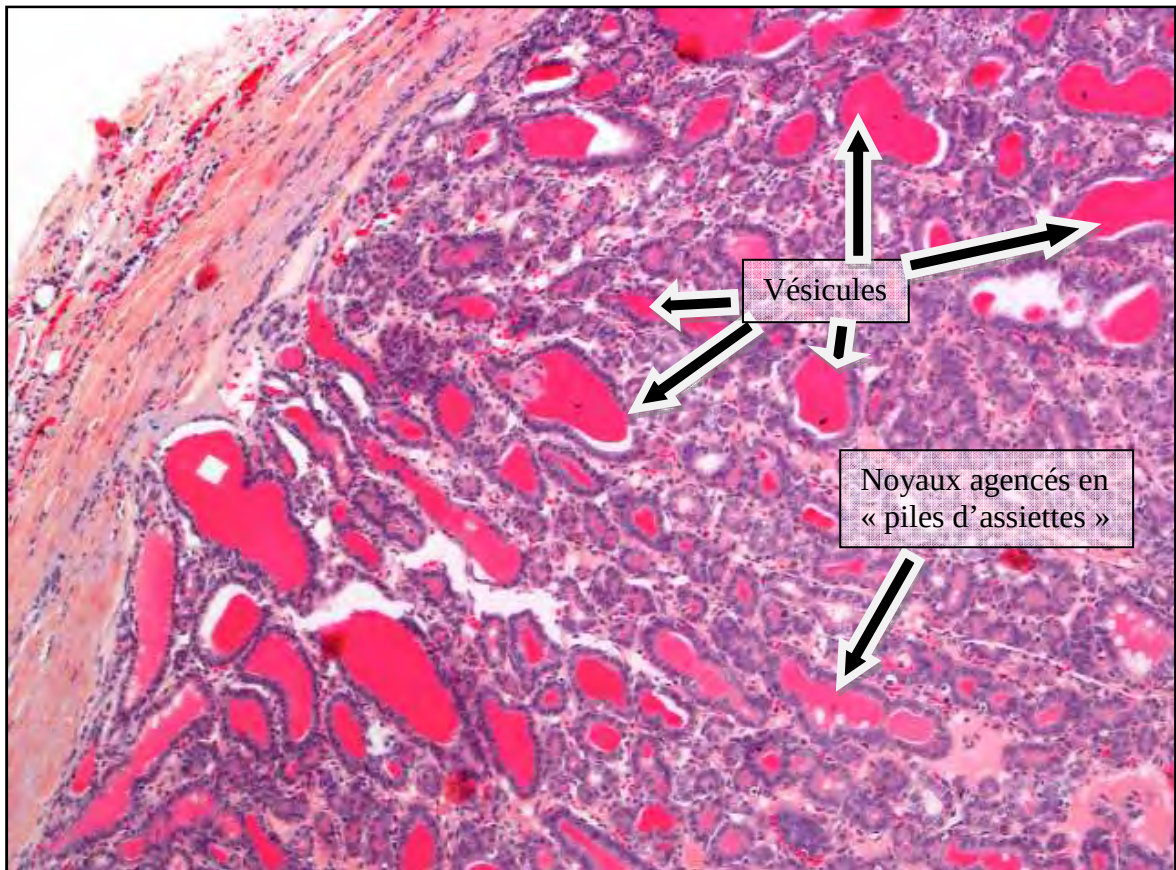
En haut : la papille est centrée par un axe conjonctivo-vasculaire tapissé d'une bordure épithéliale

En bas : les cellules possèdent des noyaux souvent fendus (incisure nucléaire), chevauchés, avec inclusion nucléaire

Figure 14 : carcinome papillaire (microscopie optique) (Lacoste-Collin, CHU Toulouse)

Il existe une multitude de variantes du CP à distinguer dont :

- le micro carcinome papillaire (taille inférieure à 1 cm) ;
- le carcinome papillaire à variante vésiculaire (Figure 15). Il représente 18 à 40 % des CP. Il peut être invasif ou mal circonscrit ; encapsulé avec ou sans invasion capsulaire ; multinodulaire ou enfin macrovésiculaire.



Carcinome papillaire de forme vésiculaire : tumeur formée exclusivement ou presque, de vésicules dont les cellules comportent des caractéristiques nucléaires de CP, sans formation de papilles

Figure 15 : carcinome papillaire, variante vésiculaire (microscopie optique) (Lacoste-Collin, Toulouse)

- les nombreuses autres variantes, plus anecdotiques, sont citées en Annexe 3.

2.2.2.1.5. Immunohistochimie

Le CP est marqué par les anticorps spécifiques de Tg, TTF-1, galectine-3, et HBME-1 (marqueur le plus discriminant).

2.2.2.1.6. Diagnostics différentiels

En fonction de la variante concernée, la difficulté consiste à établir un diagnostic certain sans s'orienter vers une autre variante.

Dans la variante vésiculaire, la difficulté sera d'établir la malignité lésionnelle. Lorsque les noyaux sont douteux la lésion sera classée en « tumeur vésiculaire différenciée de potentiel de malignité incertain ».

2.2.2.1.7. *Pronostic*

Le CP est doté d'agressivité locale, lymphophile, essaimant peu à distance. L'extension extra-glandulaire concerne 20 à 25% des CP et doit être recherchée. Elle peut atteindre le tissu adipeux, puis le muscle péri-thyroïdien, puis les organes adjacents...La multifocalité est assez fréquente puisqu'elle se retrouve dans 22 à 35% des cas. L'envahissement ganglionnaire loco-régional est présent dans 30 à 50% des cas. Les métastases à distance sont rares (6 à 14%) atteignant préférentiellement le poumon (70%) et l'os (20%).

2.2.2.2. Carcinome vésiculaire (folliculaire) (CV)

2.2.2.2.1. *Définition OMS*

Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne provenant de la cellule vésiculaire, ne comportant pas de stigmates nucléaires de cancer papillaire.

2.2.2.2.2. *Epidémiologie*

L'incidence se situe actuellement autour de 5 à 10% de l'ensemble des cancers thyroïdiens. On constate une diminution de l'incidence en grande partie artéfactuelle, due à une meilleure reconnaissance des carcinomes papillaires à forme vésiculaire, mais également grâce à la prophylaxie iodée.

Le CV s'observe à l'âge moyen de la vie (50 ans) pour la forme conventionnelle, et vers 60 ans pour la forme oncocytaire. Le CV est très rare chez l'enfant. Le sexe-ratio est de 1,5 femmes pour 1 homme.

2.2.2.2.3. *Etio-pathogénie*

La relation entre adénome et carcinome vésiculaire n'est pas élucidée mais il existe des similitudes morphologiques et biologiques, ainsi que des arguments en faveur de la

progression possible de l'adénome en carcinome. Morphologiquement, l'adénome ne diffère du carcinome que par l'absence de signes d'invasion capsulaire et/ou vasculaire, il survient 1 à 10 ans plus tôt que le carcinome. Enfin, le diagnostic de CV au stade de micro cancer est exceptionnel ce qui laisse à penser qu'il se développe sur une lésion préexistante.

2.2.2.2.4. Macroscopie

Le CV est une tumeur solitaire, arrondie ou ovoïde, à capsule épaisse, mesurant habituellement plus de 2 cm de diamètre. Le tissu tumoral est charnu, de coloration beige/grisâtre ou brun clair, avec peu de remaniements kystiques ou hémorragiques.

2.2.2.2.5. Microscopie

La capsule du nodule est toujours présente, bien limitée et complète, siège d'un épaissement quasi constant. Elle est formée de fibres conjonctives parallèles et traversée de nombreux vaisseaux sanguins de taille moyenne, à paroi musculaire épaissie, œdémateuse.

L'architecture ressemble à celle d'un adénome mais est souvent plus dense en cellule. Elle est souvent microvésiculaire.

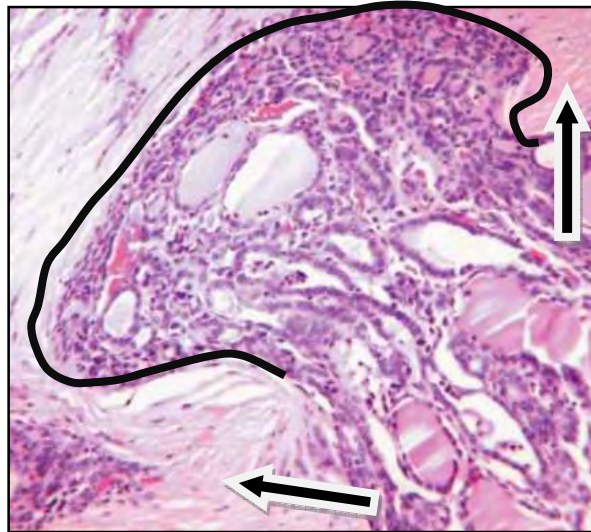
Les cellules sont proches des cellules normales, cubiques, avec un cytoplasme modérément abondant, faiblement éosinophile ou amphophile. Le noyau est petit, rond, à contours réguliers. Il peut exister un certain pléomorphisme sans signification pronostique. On décèle souvent une augmentation modérée des mitoses sans atypie.

Le stroma est réduit, la fibrose est discrète avec des remaniements plus ou moins anciens sur le trajet de cytoponction. Il n'existe aucune bande fibreuse hyaline, nécrose ou calcosphérite comme dans le CP.

Aucun des éléments sus-cités ne permet donc de faire le diagnostic de malignité. En revanche, les 2 éléments suivants réunis ou séparément font le diagnostic :

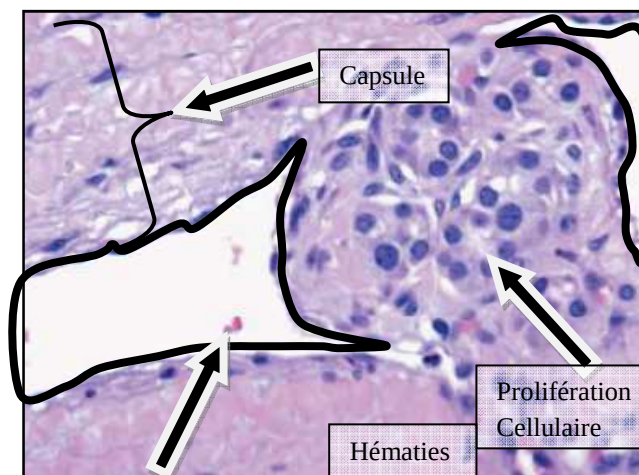
- l'invasion capsulaire. Elle apparaît sous la forme d'une zone de rupture nette des fibres conjonctives capsulaires, au sein de laquelle le tissu tumoral fait protrusion, (Figure 16),

- l'invasion vasculaire, colonisation de la lumière d'un vaisseau, par extension directe à travers sa paroi ou par la présence de matériel tumoral dans la lumière de ce vaisseau. (Figure 17).



Invasion capsulaire (contourée) sous forme de champignon avec rupture nette des fibres conjonctives (flèche)

Figure 16 : invasion capsulaire d'un carcinome papillaire (microscope optique) (Baloch) [66]



Invasion vasculaire : lumière vasculaire (contoure). Hématies dans la lumière, la capsule nodulaire et la prolifération cellulaire au sein du vaisseau (flèches)

Figure 17 : invasion vasculaire d'un carcinome papillaire (microscope optique) (Baloch) [66]

Le degré d'invasion doit être précisé pour classer la tumeur dans un des 2 groupes évolutifs définis par l'OMS : le CV encapsulé avec invasion minime ou le CV franchement invasif voire dans un des 4 groupes définis par Y. Nikiforov [67] (CV encapsulé avec invasion capsulaire microscopique, CV encapsulé avec invasion capsulaire macroscopique,

CV encapsulé avec angioinvasion et CV avec invasion franche) qui ont des pronostics très différents.

On décrit quelques variantes au CV :

- le CV à cellules oncocytaires, constitué de plus de 75% de cellules oncocytaires. Il représente 20 à 25 % des CV, pour le reste de sa constitution, on retrouve les critères de la forme classique ;
- le CV à cellules claires, d'architecture et d'évolution identiques à la forme classique mais dont les cellules contiennent un cytoplasme riche en glycogène, mucines, lipides ou mitochondries dilatées avec pour effet d'optique des cellules « vides » ;
- la variante mucineuse, avec de larges plages de mucus interstitiel ou dans la lumière vésiculaire ;
- le CV à cellules en bague à chaton, rarissime, remarquable par sa difficulté diagnostique ;
- le CV associé à un contingent de carcinome peu différencié dont le pronostic va différer complètement du CV classique et se calquer sur le contingent peu différencié.

2.2.2.2.6. *Diagnostics différentiels*

L'adénome et le nodule adénomateux des goitres hétérogènes peut parfois être difficile à dissocier d'un carcinome peu invasif.

En effet, l'effraction capsulaire n'est parfois pas facile à mettre en évidence et peut évoquer les stigmates d'une cytoponction. De même, les nodules adénomateux n'ont pas de capsule véritable mais les lames conjonctives irrégulières qui les entourent peuvent en imposer pour une capsule rompue. Il existe également de fausses images d'invasion causées par un repli artéfactuel de la capsule, en forme de V, lié aux manipulations la pièce opératoire.

L'invasion vasculaire peut aussi être douteuse en cas de vaisseau situé au sein du parenchyme, d'amas cellulaires entourés d'un halo clair et situés dans des fentes intracapsulaires, d'amas cellulaires faisant hernie dans la lumière du vaisseau sans rupture de l'endothélium...etc.

La variante vésiculaire du carcinome papillaire présente des critères d'architecture superposables au CV mais le diagnostic se pose grâce aux anomalies nucléaires.

Les formes très compactes de CV peuvent aussi être source de confusion avec un carcinome médullaire de la thyroïde.

Les CV invasifs présentent des aspects proches des carcinomes peu différenciés.

La variante à cellule claire est difficile à distinguer des autres tumeurs intra-thyroïdiennes à cellules claires (adénome parathyroïdien, métastase d'un carcinome à cellules claires d'origine rénale...).

2.2.2.2.7. *Pronostic*

Le CV est une tumeur solitaire, encapsulée d'extension locale, moins agressive que le CP. L'envahissement ganglionnaire est quasiment inexistant.

La dissémination se fait essentiellement par voie veineuse avec des sites de métastases préférentiels au poumon et à l'os.

Les récurrences locales après thyroïdectomie et les métastases à distance sont de l'ordre de 15 à 30 % des cas au cours des 5 premières années après la chirurgie.

La survie globale est appréciée autour de 85% pour le CV classique et 75% dans la variante oncocyttaire.

2.2.2.3. Carcinome anaplasique

2.2.2.3.1. *Définition OMS*

Il s'agit d'une tumeur thyroïdienne maligne hautement agressive, composée, en partie ou en totalité, de cellules indifférenciées qui présentent des critères immunohistochimiques et ultrastructuraux de différenciation épithéliale.

Cette tumeur provient des cellules vésiculaires sans qu'il soit possible de mettre en évidence des marqueurs morphologiques et immunohistochimiques de son origine thyroïdienne.

2.2.2.3.2. *Epidémiologie*

Cette tumeur est rare, représentant 1 à 2% de l'ensemble des tumeurs de la thyroïde. Une incidence plus élevée est constatée dans les zones de carence iodée, de goitre endémique, ou encore dans les zones de faible pouvoir socio-économique (délai de

dépistage plus long). C'est une tumeur du sujet âgé, prédominant légèrement chez les femmes (1,5 pour 1 homme).

2.2.2.3.3. Macroscopie

On retrouve une lésion volumineuse, de malignité évidente, plus ou moins nécrosée, hémorragique. La tumeur est presque toujours observée à un stade extra-capsulaire, envahissant largement les structures adjacentes

2.2.2.3.4. Microscopie

Le carcinome anaplasique est constitué de plusieurs types de cellules, fusiformes, épithélioïdes, géantes avec index mitotique très élevé. On y retrouve une infiltration tumorale constante et massive, une nécrose tumorale systématique, un stroma d'abondance variable, un fond très inflammatoire

2.2.2.3.5. Diagnostics différentiels

La distinction avec le carcinome peu différenciée est essentielle car le traitement et le pronostic seront différents. Certains cancers différenciés papillaires et parfois vésiculaires peuvent simuler un anaplasique de la thyroïde mais ne comportent pas ce pléomorphisme nucléaire, ni son index mitotique élevé. D'autres lésions peuvent évoquer un carcinome anaplasique : le carcinome médullaire, la thyroïdite de Riedel, le lymphome malin, le carcinome malin d'autre origine...etc.

2.2.2.3.6. Pronostic

Il s'agit d'une tumeur hautement maligne dont l'évolution locale domine la scène clinique. La tumeur est souvent inextirpable au moment du diagnostic avec des métastases à distance. Le décès est souvent causé par la compression cervicale.

2.2.2.4. Carcinome médullaire (CMT)

2.2.2.4.1. Définition OMS

Tumeur maligne de la thyroïde provenant des cellules C.

2.2.2.4.2. *Epidémiologie*

5 à 10% des cancers thyroïdiens. Le pic de fréquence se situe vers 50 ans pour la forme sporadique et 30 ans pour la forme familiale (NEM 2A, NEM 2B et CMT familial).

2.2.2.4.3. *Macroscopie*

La tumeur est de taille variable, de 2/3 cm à 8/12 cm, souvent bien limitée, à contours arrondis mais sans capsule nettement identifiable, de consistance ferme avec de nombreuses calcifications, sans nécrose (ou très rare) ou remaniements hémorragiques.

2.2.2.4.4. *Microscopie*

On note ici un grand polymorphisme cytologique et architectural définissant de nombreuses variantes. Le noyau cellulaire arrondi ou ovalaire contient une chromatine finement granulaire lui donnant un aspect poivre et sel, typique des tumeurs endocrines. Les mitoses sont rares ou absentes. La limite de la tumeur est souvent nette sans réelle capsule.

2.2.2.4.5. *Pronostic*

L'évolution locale est dominée par l'extension extra-thyroïdienne et les envahissements ganglionnaires fréquents. Au moment du diagnostic, 50 à 70 % des patients présentent des métastases ganglionnaires et 15 % des métastases à distance (poumon, foie, os, surrénales et cerveau). Après thyroïdectomie, les récives sont fréquentes.

En dehors de ces 4 étiologies malignes principales, il en existe près d'une vingtaine d'autres, plus rares. L'enjeu, pour l'anatomopathologiste, est de ne pas méconnaître un carcinome et d'autant plus, un carcinome de mauvais pronostic.

Nous constatons ici la complexité des diagnostics aux vues des nombreux différentiels possibles pour chaque étiologie. Ceci est particulièrement vrai concernant les lésions d'aspect vésiculaire [66] et celle avec cellules oncocytaires, ce type d'anomalies cellulaires pouvant se retrouver aussi bien dans des adénomes que des carcinomes

2.2.3. Pronostic des nodules thyroïdiens

En effet, s'agissant des nodules thyroïdiens, le diagnostic est très variable allant de l'adénome vésiculaire, lésion totalement bénigne, au carcinome anaplasique de pronostic effroyable [63, 64].

Le pronostic de ces cancers est intimement lié au type histologique, mais également au terrain :

- la mortalité augmente au-delà de 45 ans,
- les récurrences sont plus fréquentes chez les jeunes et après 60 ans,
- la mortalité est plus élevée chez les hommes.

Le pronostic est également variable en fonction des caractéristiques de la tumeur au moment de son diagnostic, qui définissent un stade plus ou moins favorable, allant de I à IV, en fonction du score TNM et de l'âge du patient. Cette classification TNM a été mise à jour en 2002, avec une formule plus détaillée, comme le montre le tableau 1 [65].

Tumeur primitive		
	1992	2002
T0	Pas de tumeur primitive	Pas de tumeur primitive
T1	Tumeur ≤ 1 cm limitée à la thyroïde	≤ 2cm limitée à la thyroïde
T2	Tumeur > 1 ≤ 4 cm limitée à la thyroïde	Tumeur > 2 ≤ 4 cm limitée à la thyroïde
T3	Tumeur > 4 cm limitée à la thyroïde	Tumeur > 4 cm limitée à la thyroïde ou extension à la capsule thyroïdienne et/ou microscopique au tissu cellulaire
T4	Toute tumeur dépassant la capsule	T4a tumeur dépassant la capsule vers le tissu mou sous-cutané, le larynx, la trachée, l'œsophage ou le nerf récurrent T4b tumeur dépassant la capsule et atteignant l'aponévrose prévertébrale ou encapsulant l'artère carotide ou les vaisseaux du médiastin supérieur
Statut ganglionnaire : dans la classification 2002, il faut au moins six ganglions à examiner pour pouvoir classer en N0 si les ganglions sont bénins. Sinon, la tumeur est classée Nx concernant le statut ganglionnaire.		
Statut ganglionnaire	1992	2002
N0	Pas d'adénopathie	Pas d'adénopathie
N1	Adénopathie métastatique	Adénopathies métastatiques, régionales, cervicales homolatérales
N1a		Adénopathies métastatiques cervicales bilatérales, médianes, ou controlatérales ou métastases ganglionnaires médiastinales
N1b		
Métastases à distance		
M0	Pas de métastase	Pas de métastase
M1	Métastase à distance	Métastase à distance
Stade		
	1992	2002
Âge < 45 ans		
Stade I	Tout T, tout N, M0	Tout T, tout N, M0
Stade II	Tout T, tout N, M1	Tout T, tout N, M1
Âge ≥ 45 ans		
Stade I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
Stade II	T2-T3, N0, M0	T2, N0, M0
Stade III	T4, N0, M0 ou tout T, N1, M0	T3, N0, M0 ou tout T1-3, N1a, M0
Stade IV	Tout T, tout N, M1	IVa : T1-3, N1b, M0 ou T4a, tout N, M0 IVb : T4b, tout N, M0 IVc : tout T, tout N, M1

Tableau 1: classification TNM 1992 et 2002 (Leehhardt) [65]

L'objectif est donc de pouvoir établir, au plus tôt, le type histologique du nodule diagnostiqué, dont est porteur le patient. Ceci permet d'adapter la prise en charge thérapeutique en fonction du risque pronostique.

Dans le chapitre suivant, nous allons exposer la démarche diagnostique actuellement proposée et décrire les examens utiles et leurs limites.

2.3. Démarche diagnostique devant un nodule thyroïdien

2.3.1. Echographie

2.3.1.1. Modalités d'examen

L'examen échographique est un examen peu invasif, utilisant les ultrasons, qui permet de confirmer l'existence du nodule et d'en donner les principales caractéristiques morphologiques. Classiquement, l'échographie est réalisée en mode B ce qui permet d'obtenir un signal en nuance de gris, où le blanc signifie qu'il y a eu un écho et le noir, qu'il n'y en a pas [68].

Chaque nodule est numéroté et identifié sur un schéma de face et de profil [69, 70] comme celui-ci-après proposé par la Société Française d'Endocrinologie (Figure 18).

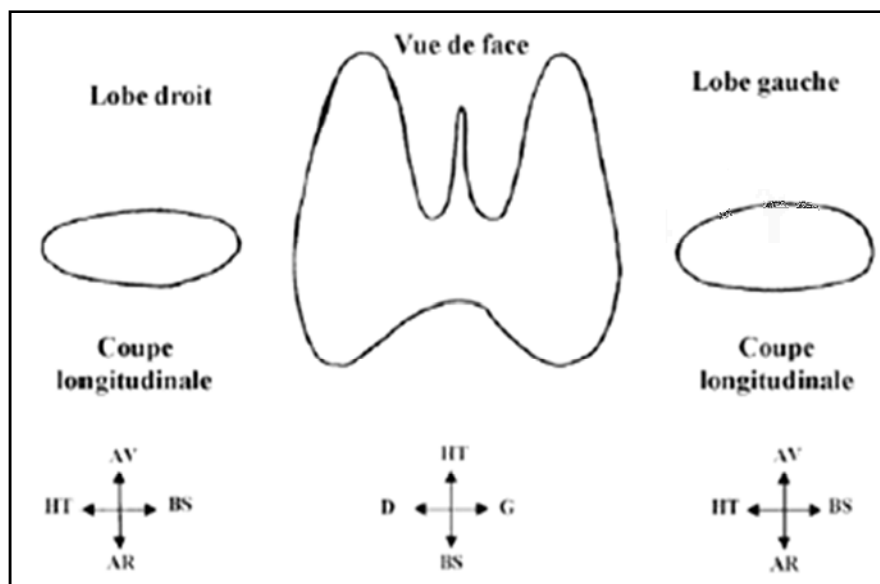


Figure 18 : schéma de la thyroïde pour échographie (Wemeau) [70]

Le radiologue doit décrire avec soin chacun des nodules en précisant [68, 71-79] :

- leur localisation au sein de la thyroïde et par rapport aux structures avoisinantes ;
- leur volume : au minimum, sa plus grande dimension ;
- leur forme : ovale ou ronde (Figure 19);
- leur échostructure : solide = tissulaire, liquide = kystique ou mixte (Figure 20) ;
- leur échogénicité par rapport au tissu thyroïdien avoisinant : hypo - iso ou hyperéchogène (Figure 21) ;
- leurs contours : nets, flous ou festonnés (Figure 22) ;
- les calcifications éventuelles : en précisant leur volume, leur localisation au sein du nodule, leurs caractéristiques (Figure 23) ;
- leur vascularisation en mode doppler (Figure 24Figure 24) :
 - o type I : avasculaire,
 - o type II : vascularisation périnodulaire,
 - o type III : vascularisation mixte,
 - o type IV : vascularisation intranodulaire exclusive ou prédominante ;
- Les adénopathies éventuelles retrouvées à proximité de la thyroïde, avec les caractéristiques qui la rendent suspecte de métastase :
 - o index de Steinkamp (le plus grand diamètre / le plus petit diamètre) inférieur à 2,
 - o disparition du hile graisseux,
 - o une vascularisation atypique,
 - o une consistance hétérogène.

D'autres modalités échographiques peuvent s'avérer utiles comme l'écho-doppler pulsé (fourni l'index de résistance) ou l'élastographie (fournit une échelle de rigidité du nodule).

La Société Française d'Endocrinologie [70] a recensé les **signes échographiques en faveur de la bénignité** :

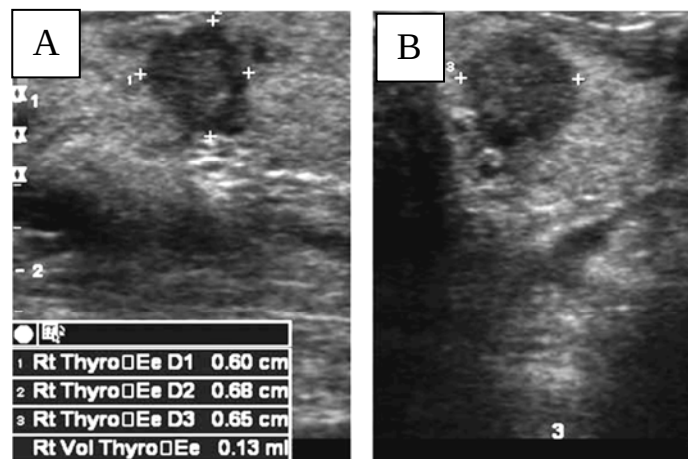
- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Nodules liquidien - Caractère solide, ou hyperéchogène ou microkystique - Halo périphérique fin complet - Calcification périphérique complète - Vascularisation périphérique - Absence d'adénopathie - Absence de gradient de rigidité avec le tissu avoisinant |
|---|

Et les **signes échographiques faisant suspecter la malignité** :

- Caractère solide et hypoéchogène du nodule
- Limites floues, festonnées ou spiculées
- Formes quadrangulaires
- Effraction capsulaire
- Envahissement des structures adjacentes
- Disparition de la mobilité lors de la déglutition
- Diamètre antéro-postérieur > diamètre transverse
- Microcalcifications
- Macrocalcifications périphériques discontinues
- Vascularisation de type IV (intra-nodulaire dominante)
- Index de résistance vasculaire > 0,8
- Index de dureté élevé en élastographie
- Adénopathies dans les territoires de drainage

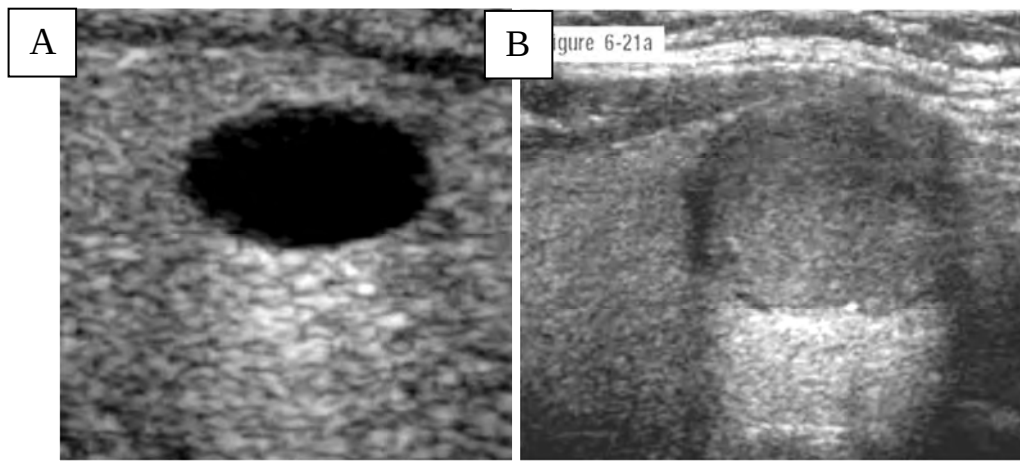
2.3.1.2. Illustrations

Les Figure 19 à 24 illustrent les principales caractéristiques échographiques citées plus haut.



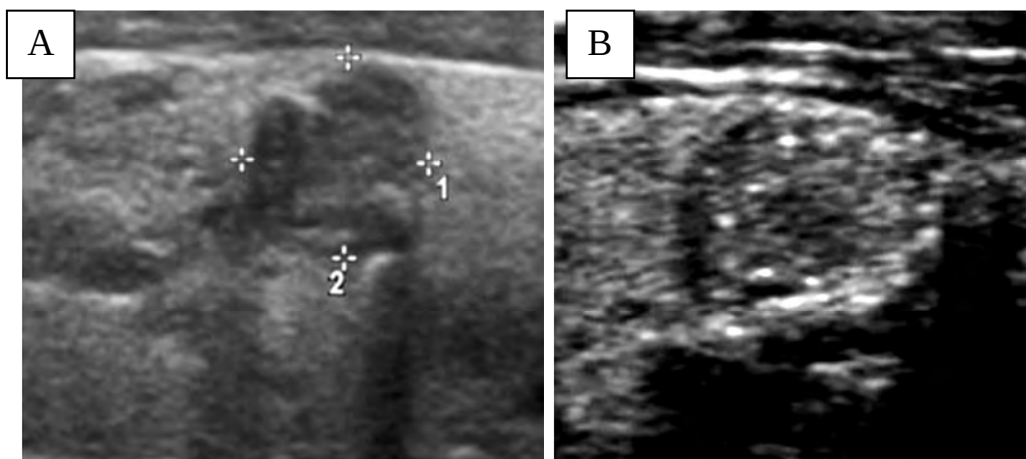
FORME : Nodule plus épais (6,8mm) que large (6,0mm) : coupes longitudinale (A) et transversale (B)

Figure 19 : mesure des diamètres nodulaires en échographie (Tramalloni) [68]



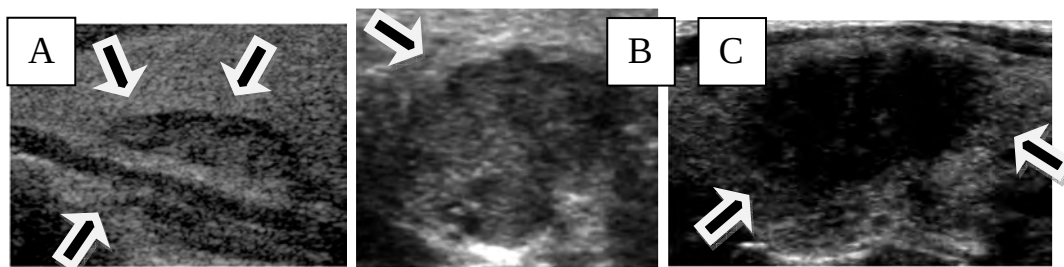
ECHOSTRUCTURE : Nodule kystique (A) et solide (B)

Figure 20 : échostructure nodulaire (Tramalloni) [68]



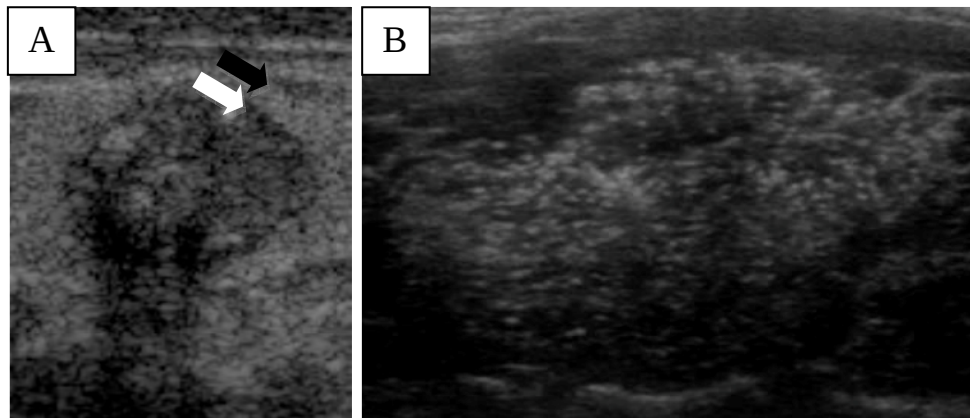
ECHOGENICITE : Nodule hypoéchogène (A) et isoéchogène (B)

Figure 21 : échogénicité nodulaire (Tramalloni) [68]



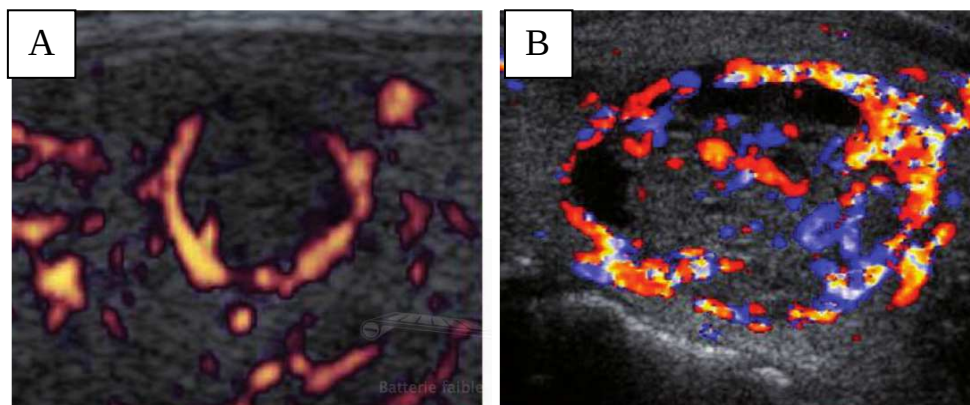
CONTOURS : Nets (A), festonnés (B) ou flous (C)

Figure 22 : contours nodulaires (Tramalloni) [68]



CALCIFICATIONS : macrocalcification (flèche noire) (A) avec cône d'ombre (flèche blanche) et microcalcifications multiples (B)

Figure 23 : calcifications nodulaires (Tramalloni) [68]



VASCULARISATION : Périphérique (A) et Mixte (B)

Figure 24 : vascularisation nodulaire (Tramalloni) [68]

2.3.1.3. Limites

Si cet examen est très informatif, sa sensibilité est fréquemment mise en cause. La figure 25 illustre ce défaut de sensibilité. On y retrouve l'échographie de 2 nodules chez une même patiente : d'une part un nodule solide, hypoéchogène, bien limité, sans calcification et à vascularisation périphérique (A), et, d'autre part, un nodule solide, isoéchogène, mal défini, avec microcalcifications et à vascularisation centrale (B). Le contrôle histologique a permis de diagnostiquer 2 carcinomes papillaires. [80]

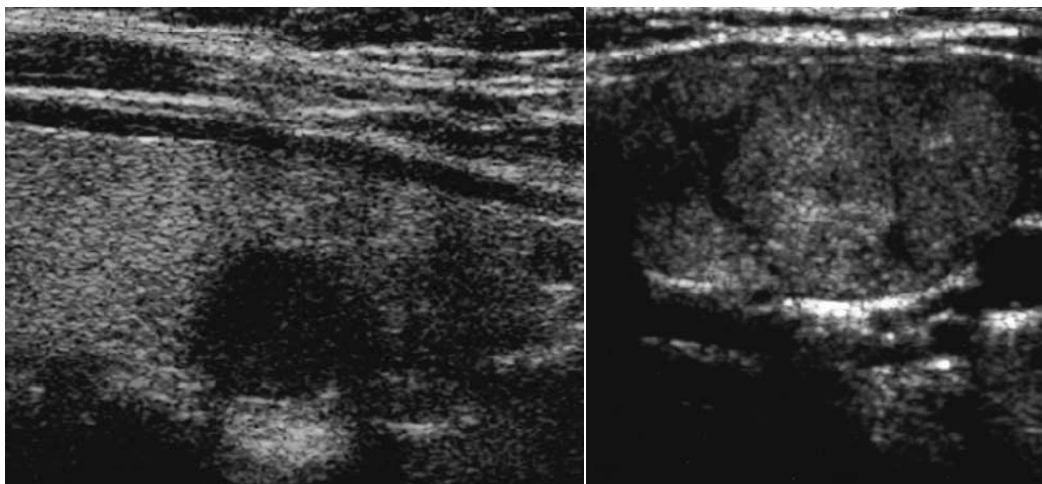


Figure 25 : hétérogénéité des carcinomes papillaire à l'échographie (Iannuccilli) [80]

Nous serons amenés à développer les limites de l'échographie dans la discussion.

2.3.2. Cytologie

Dans l'ouvrage référence en anatomo-pathologie « Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne », Nicole Berger et Angela Borda consacrent un grand chapitre à la cytoponction thyroïdienne [63].

Cette technique née dans les années 1930 aux Etats-Unis, négligée pendant 50 ans a été ramenée sur le devant de la scène par des auteurs scandinaves. Elle permet, dans plus de 70% des cas, un diagnostic de certitude. Du fait de l'importance croissante de la cytologie, le National Cancer Institute (NCI) a organisé sur ce thème une conférence internationale et interdisciplinaire d'experts en octobre 2007, à Bethesda (Maryland), permettant d'établir un consensus concernant les indications, la technique, la terminologie, les critères morphologiques de diagnostic et les techniques complémentaires après cytoponction [81].

2.3.2.1. Technique de cytoponction

La cytoponction doit être réalisée par un opérateur expérimenté, il peut être radiologue, endocrinologue, pathologiste ou chirurgien, elle peut être effectuée sous contrôle échoguidé (de plus en plus courante) ou non. Les contre-indications sont rares (troubles majeurs de l'hémostase). Les complications à craindre sont essentiellement les hémorragies (locales ou intra-kystiques) et de façon plus anecdotique, syncope, douleurs

locales, ponction trachéale (sans conséquence pathologique), paralysie récurrentielle transitoire, infection...

Le patient est installé en décubitus dorsal avec hyperextension cervicale. L'opérateur utilise une aiguille de 25 à 27G pour s'introduire dans le nodule cible après antisepsie locale. Le matériel de prélèvement monte par capillarité. En cas de contenu trop dense, il est possible de ponctionner en aspiration, notamment pour vider un kyste.

Le matériel prélevé est ensuite classiquement étalé sur lame puis analysé. On peut également effectuer une cytologie en couche mince en introduisant le matériel dans un flacon contenant le liquide fixateur. Ceci permet une lecture plus facile, des immunomarquages ou des techniques de biologie moléculaire, mais son coût est plus important et l'interprétation nécessite une formation particulière. Enfin, la lecture peut également se faire en blocs de paraffine à partir d'un culot cellulaire si une étude immunohistochimique est souhaitée.

Une fiche informative est jointe au prélèvement précisant la date du prélèvement, le côté concerné, les dimensions du nodule et ses caractéristiques échographiques, l'existence ou non d'une pathologie thyroïdienne associée, les antécédents d'irradiation externe, de cancer non thyroïdien, les antécédents familiaux de cancers thyroïdiens, le niveau de TSH, et l'éventuelle prise d'un traitement antithyroïdien.

2.3.2.2. Terminologie

Après plusieurs propositions de classement des lésions cytologiques par plusieurs équipes (Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice en 1997 ; American Thyroid Association en 2006 ; American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi en 2006), la dernière classification Bethesda 2007 [81, 82] , a homogénéisé la terminologie comme détaillée ci-dessous (Tableau 2). La classification est validée par le NCI (National Cancer Institute), notamment la distinction faite entre les lésions d'atypie indéterminées (catégorie III) et les néoplasmes ou suspicion de néoplasmes vésiculaires qui sont plus fréquemment malins au contrôle cytologique [83].

I :	Sans diagnostic ou non satisfaisant
	Prélèvement acellulaire, ou parasité (hémorragique, artéfacts)
	Liquide de kyste uniquement
II :	Bénin
	Compatible avec un nodule vésiculaire bénin (y compris nodule adénomatoïde, nodule colloïde...)
	Compatible avec une thyroïdite lymphocytaire (Hashimoto) en fonction du contexte clinique
	Compatible avec une thyroïdite granulomateuse (subaiguë)
	Autres
III :	Atypies de signification indéterminée ou lésion vésiculaire de signification indéterminée
IV :	Néoplasie vésiculaire ou suspicion de néoplasie vésiculaire
	Spécifier en cas de variante à cellule de Hürthle
V :	Suspect de malignité
	Suspect de carcinome papillaire
	Suspect de carcinome médullaire
	Suspect de métastase
	Suspect de lymphome
	Autres
VI :	Malin
	Carcinome papillaire de la thyroïde
	Carcinome peu différencié
	Carcinome médullaire de la thyroïde
	Carcinome indifférencié (anaplasique)
	Carcinome épidermoïde
	Carcinome à composante multiple
	Carcinome secondaire (métastase)
	Lymphome non Hodgkinien
	Autre

Tableau 2 : classification Bethesda

A chacune des 6 catégories, il est associé un risque de malignité et une proposition de prise en charge adaptée (Tableau 3) :

	Risque de malignité
Bethesda I	1 à 4%
Bethesda II	0 à 3%
Bethesda III	5 à 15%
Bethesda IV	15 à 30%
Bethesda V	60 à 75%
Bethesda VI	97 à 99%

Tableau 3 : risque de malignité par catégorie Bethesda

2.3.2.3. Critères morphologiques de diagnostic

Lors de la lecture d'une lame, le pathologiste doit relever plusieurs éléments qui sont résumés dans le tableau 4. Il doit détailler le fond de la lame, la densité cellulaire, l'aspect général des thyrocytes, leur mode de regroupement cellulaire, l'aspect du cytoplasme et des noyaux et toutes les particularités de l'étalement.

Les prélèvements acellulaires, ou pour lesquels les différents points ne peuvent être renseignés, sont classés Bethesda I.

Les lésions classées Bethesda III comportent certaines modifications architecturales et /ou cytologiques, mais cependant insuffisantes pour porter le diagnostic de néoplasme vésiculaire ou de suspicion de malignité. Il peut s'agir d'une architecture purement microvésiculaire ou d'une prédominance de cellules oncocytaires, ou encore de modifications focales suggestives de carcinome papillaire, dans un étalement d'apparence bénigne. Parfois l'interprétation est gênée par des artefacts techniques...

Les lésions classées Bethesda IV sont d'architecture vésiculaire sans aspect nucléaire de type papillaire. La difficulté dans cette catégorie serait de faire la part entre des lésions bénignes (nodule hyperplasique, nodule colloïde, adénome) et un carcinome vésiculaire. Aucun des éléments n'est spécifique des carcinomes vésiculaires car seules

l'invasion capsulaire et/ou vasculaire poseront le diagnostic lors du contrôle histologique. Les lésions classées dans cette catégorie conduiront à la découverte d'un cancer dans 15 à 30% des cas, et dans leur grande majorité il s'agit de la variante vésiculaire du carcinome papillaire.

La mise en évidence de cellules de Hürthle (cell. De Hütthle) est courante dans ces néoplasmes vésiculaires. Elles peuvent être réactionnelles ou en rapport avec de vrais néoplasmes thyroïdien à cellules oncocytaires majoritaires (adénome oncocytaire, carcinome vésiculaire à cellules oncocytaires, variantes de carcinome papillaire et de carcinome médullaire). Le contrôle histologique sera là-encore souvent indispensable au diagnostic.

La découverte d'éléments décisifs pour le diagnostic de ces lésion vésiculaires représente, à ce jour encore, un challenge pour les cytopathologistes [84].

Dans la catégorie Bethesda V, les lésions présentent des critères diagnostiques de malignité mais de façon incomplète.

Enfin la catégorie Bethesda VI regroupe, dans la plupart des cas, des lésions de carcinome papillaire. Leur identification repose sur des critères majeurs de l'aspect nucléaire (cf histologie) mais également des critères mineurs.

Les autres cancers identifiables sont le carcinome peu différencié, le carcinome médullaire, le carcinome anaplasique, le carcinome épidermoïde, le carcinome métastatique, le lymphome non hodgkinien.

Dans cette catégorie, les étalements doivent comporter tous les critères de malignité nécessaires pour chaque type de cancer.

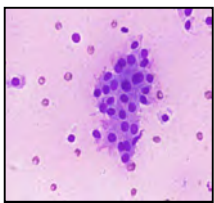
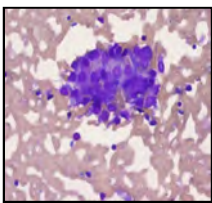
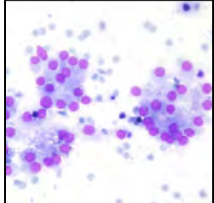
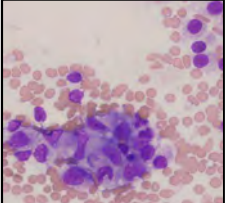
	Bethesda II	Bethesda III	Bethesda IV	Bethesda V
Fond	fond colloïde abondant	un fond peu colloïde	absence de colloïde	aspect de chewing-gum
Densité Cellulaire	pauci-cellulaire	Pauci-cellulaire	cellularité abondante	cellularité abondante
Thyréocytes	petite taille	mitoses	Uniformes, +/- cell. de Hürthle	cellules géantes multinucléées,
Mode de groupement	amas plats en nid d'abeille		-micro vésicules, -structures trabéculaires -cellules isolées	l'architecture papillaire ou en lambeaux monocouche
Aspect du cytoplasme et des noyaux	noyaux ronds, uniformes, hyper chromatiques, également espacés	petit nombre de cellules à noyau augmenté	-cytoplasme normal -noyaux peu augmentés de volume, +/- entassés et superposés +/- pléomorphisme nucléaire	-Particularités cytologique du type histologique suspecté (cf histologie des nodules)
Eléments associés	noyaux nus dispersés macrophages.	+/-Infiltrat lymphoïde atypique		calcosphérites
Exemple d'étalement cellulaire				
Description sommaire de l'étalement	Cellules en nids d'abeille sur colloïde abondante	Atypies cellulaires vésiculaires fond pauvre	Pléomorphisme superposition nucléaire, pas de colloïde	Suspicion de carcinome papillaire

Tableau 4 : critères morphologiques cytologiques de la classification Bethesda

2.3.2.4. Limites

La principale limite vient de l'impossibilité de reconnaître un carcinome vésiculaire en cytologie pure. En effet, si la cytologie thyroïdienne est de valeur diagnostique certaine pour plusieurs lésions, elle ne permet pas d'identifier les carcinomes vésiculaires au sein des néoplasmes vésiculaires. Cette méthode est dotée d'une grande spécificité évaluée entre 95 et 99% par la plupart des auteurs, mais sa sensibilité est bien moindre, avec des résultats variant de 55 à 75 % [85, 86], en grande partie à cause de ces néoplasmes vésiculaires et aux lésions indéterminées ou suspectes.

D'autre part, on dénombre une quantité importante de faux-négatifs (entre 1 et 12%), souvent dus à une quantité de matériel insuffisante, à un échantillon de mauvaise qualité (hémorragique) ou à des étiologies de diagnostic difficile en cytologie (variante vésiculaire du carcinome papillaire, carcinome papillaire kystique qui fournit des échantillons pauci-cellulaires).

Enfin, les faux-positifs, plus rares (0 à 8%), sont expliqués quand la malignité n'est pas certaine mais que le cytologiste préfère un contrôle chirurgical par crainte de méconnaître une lésion maligne

2.3.3. Examen extemporané

L'examen extemporané en pathologie thyroïdienne est pratiqué de façon courante actuellement. S'il est positif, il permet d'éviter d'attendre l'histologie définitive et donc une reprise opératoire après lobectomie. Il se pratique sur la pièce opératoire congelée, en examen direct au microscope de la tranche de section [87].

Ces intérêts sont tout d'abord de confirmer le diagnostic de malignité donné par la cytoponction (qui peut comporter quelques rares faux-positifs), et de déceler des lésions papillaires de formes vésiculaires, en cas de cytologie indéterminée. Enfin, cet apport de tissu frais congelé peut être utile pour des études ultérieures de biologie moléculaire [63].

De nombreux détracteurs sont cependant retrouvés dans la littérature. En effet, si la théorie d'une méthode de diagnostic immédiat est séduisante, la sensibilité de cet examen ne permet pas de conclure systématiquement sur la nature de la lésion. C'est notamment le cas des carcinomes vésiculaires qui sont rarement identifiés, car la tranche de section doit faire apparaître sur une image formelle de pénétration capsulaire ou vasculaire.

Les autres difficultés soulevées sont

- les possibilités de lésions cancéreuses (micro-papillaire le plus souvent) à distance de la lésion bénigne analysée ou encore,
- le choix du nodule à explorer au sein d'une thyroïde multinodulaire,
- et enfin les risques de compromettre l'examen définitif en multipliant les sections de la pièce [88].

Une équipe brésilienne a recensé 45 parutions entre 1986 et 2007 évaluant la fiabilité de l'examen extemporané sur des cohortes de 36 à 2470 patients. La sensibilité varie entre 17 et 100% et la spécificité 87 à 100%. Selon les auteurs, la fiabilité est évaluée entre 78 et 100% [89]. Cette équipe recommande la réalisation d'examens extemporanés seulement en cas de cytologie non concluante, seule occasion de modifier le projet opératoire.

D'autres auteurs, plus catégoriques, affirment que le coût et le temps supplémentaires induits ne sont pas justifiés et que cet examen n'entraîne pas de modifications de leurs plans opératoires dans leur cohorte [90]. Lumachi et al arrivent aux mêmes conclusions concernant les néoplasmes vésiculaires mais soulignent tout de même l'intérêt dans les suspicions de carcinomes papillaires [91].

Ainsi, l'examen extemporané reste actuellement recommandé pour des nodules indéterminés et suspects, ou unilatéral quelque soit leur cytologie, pour rechercher des arguments justifiant une totalisation. Cela se discute en cas de cytoponction maligne en fonction de l'expérience du chirurgien. Cependant, son manque de sensibilité, surtout pour les lésions folliculaires, pourraient amener les praticiens à réviser l'utilisation.

2.3.4. Recommandations actuelles

2.3.4.1. Présentation clinique

D'un point de vue épidémiologique, on retrouve des terrains à risques suivants bien documentés par la littérature :

- Les âges extrêmes [58, 92, 93]. Dans la série de Belfiore et al (1992) [94], 19% des nodules cancéreux étaient attribués aux moins de 20 ans et 54% aux plus de 60 ans ;

- Le sexe masculin ; en effet, si la répartition hommes/femmes des nodules thyroïdiens varie de 27% / 73% à 14,5% / 85,5% [60, 95, 96], les nodules diagnostiqués chez l'homme sont plus à risques de cancer (11 à 21,8%) que chez les femmes (4,3 à 10,4%) [60-62, 92-97];
- L'existence d'un néoplasie endocrinienne multiple (NEM 2A ou NEM 2B) s'associe au cancer médullaire de la thyroïde [63] ;
- D'autres facteurs génétiques sont impliqués dans de rares cas, tels que la maladie de Cowden (mutation inactive du gène PTEN), la polypose colique familiale (mutation de gène APC), le complexe de Carney (mutation germinale inactive du gène PRKAR1A), [98, 99]. Des recherches sont en cours pour la mise en évidence de gènes de susceptibilité [100, 101] ;
- L'irradiation cervicale, qu'elle soit d'origine accidentelle lors d'incident nucléaire, ou iatrogène par irradiation cervicale, est corrélé à une augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens jusqu'à 14 à 39% (incidence proportionnelle à la dose perçue au-delà de 10cGy et majorée dans le sexe masculin) [102-105] ;
- Une carence iodée augmente la proportion de carcinomes vésiculaires [97, 102, 106, 107] ; mais sans modifier le risque de cancer (diminution de la proportion de carcinome papillaire) ;
- Les facteurs hormonaux sont également pointés du doigt, tels qu'une exposition prolongée à la GH ou à l'IGF1 dans l'acromégalie [108] .

Certaines caractéristiques cliniques sont également en rapport avec un risque plus important de carcinome :

- La présence de signes d'accompagnement (dysphonie, dysphagie, dyspnée) très en faveur d'un carcinome [109] de même qu'une paralysie récurrentielle initiale [62, 110] augurant d'un cancer dans 71 à 83,3% des cas; ou encore la fixité du nodule par rapport aux plans superficiels ou musculaires [111] ;
- Le nodule solitaire, en opposition à un goitre multinodulaire, serait plus à risques d'après certains auteurs [112-114], mais ceci est également démenti par d'autres [115] ;
- La taille du nodule, suspecte au-delà de 4cm pour certains [60, 62]. Cependant, plusieurs auteurs s'opposent à cette notion [110, 116]. Certaines études voient plutôt un facteur pronostique lié à la taille [117-119]. C'est pourquoi il est malgré

tout de règle de prendre avec prudence les nodules dont le volume avoisine ou excède 3-4cm ;

- La consistance « dure » du nodule, représentant un risque de malignité de 21 à 64% selon les études [60, 96, 120] ;
- L'existence d'adénopathie cervicale associée évocatrice d'un cancer dans 33,5 à 92,3% des cas [60, 120].

Aux vues de ces données épidémiologiques, la société française d'endocrinologie retient **des marqueurs cliniques du risque de cancer en présence d'un nodule [70] :**

- Age < 16 ans ou >65 ans
- Sexe masculin
- Hérité de carcinome papillaire dans la famille, d'épithélioma médullaire ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2
- Existence de maladie de Cowden, de polyadénomatoose colique familiale isolée ou dans la cadre du syndrome de Gardner, de complexe de Carney, de maladie de von Recklinghausen
- Antécédent d'irradiation cervicale
- Nodule récemment apparu ou rapidement évolutif
- Nodule dur, irrégulier ou fixé
- Paralysie récurrentielle
- Adénopathie proximale

En cas de découverte d'un nodule thyroïdien, l'objectif du clinicien est donc d'en évaluer le risque carcinologique en fonction des données cliniques. Il pourra également bénéficier d'autres outils biologiques, échographiques et cytologiques pour définir l'histologie du nodule.

2.3.4.2. Dosage de la calcitonine (CT)

Le dosage systématique de la calcitonine est actuellement sujet à controverse. D'une part, il s'agit d'un marqueur sensible des carcinomes médullaires de la thyroïde [71] mais a contrario, il n'en est pas spécifique car il sera également élevé dans les hyperplasies à cellules C, d'autres tumeurs [121] ou encore chez les hommes d'âge mûr, en surpoids ou

ayant beaucoup fumé. Il n'est pas non plus certain que la mortalité soit abaissée par la découverte plus précoce d'un microcarcinome médullaire [122, 123].

La Société Française d'Endocrinologie recommande donc [70] : « afin d'éviter toute perte de chance et les prises en charge thérapeutiques inadaptées, au minimum de mesurer la CT :

- dans un contexte héréditaire connu de CMT, de flush, de diarrhée motrice,
- en cas de suspicion de malignité (nodule cliniquement, échographiquement ou cytologiquement suspect),
- de principe avant toute intervention pour goitre ou nodule. »

« La mesure de la calcitonine peut aussi s'envisager plus largement lors de l'évaluation initiale d'un nodule, en veillant bien à ne pas répéter sa mesure si la valeur est normale. »

L'interprétation d'un dosage accru doit être corrélée au volume nodulaire, aux données de l'interrogatoire du patient (sexe, poids, âge, fonction rénale, tabagisme). Il faudra y confronter des résultats de l'immuno-histochimie, de la cytologie voire de la mesure de la calcitonine dans le liquide de rinçage de l'aiguille lors de la ponction.

« En cas d'augmentation modérée de la calcitonine, on recommande d'effectuer un deuxième contrôle après 3-12 mois (en fonction du contexte clinique), puis, en cas d'élévation permanente de la CT (...) :

- d'envisager la chirurgie, si (...) la CT basale excède 50 pg/mL ou si une progression >20% est constatée,
- de renouveler les mesures, en doublant l'intervalle de surveillance si le taux de CT est stable,
- d'arrêter les surveillances si le taux de CT a diminué. »

2.3.4.3. Echographie

L'échographie est devenue l'examen de référence en matière d'évaluation des nodules thyroïdiens. Elle nécessite un opérateur rompu à la technique et du matériel adapté [70, 119, 124-126]. L'examen aboutit à un schéma détaillé de l'ensemble des nodules et une description de leurs caractéristiques qui fournit des arguments en faveur de la bénignité ou de la malignité.

2.3.4.4. Cytoponction

En tenant compte des données de la littérature, la Société Française d'Endocrinologie recommande une cytoponction dans les cas suivants [70] :

- Contexte à risques :

- o antécédent de radiothérapie externe dans l'enfance,
- o histoire familiale de CMT ou de NEM2,
- o antécédent personnel ou familial de maladie de Cowden, polypose familiale, complexe de Carnev, syndrome de McCune-Albright,
- o taux de calcitonine basal élevé à deux reprises,
- o nodule accompagné d'une adénopathie suspecte,
- o nodule découvert dans le cadre de l'évaluation d'une métastase prévalente.

- Nodule à risques :

- o nodule ayant des caractéristiques cliniques de suspicion (dureté, signes compressifs, augmentation de volume en quelques semaines ou mois),
- o nodule ayant augmenté de 20% en volume (ou dont 2 dimensions au moins ont augmenté de 2mm au moins) depuis la dernière estimation de taille,
- o nodule ayant au moins deux des critères échographiques de suspicion suivants : solide et hypoéchogène, microcalcifications, limites/bords imprécis, forme plus épaisse que large, vascularisation intra-nodulaire dominante ou exclusive,
- o nodule repéré à l'occasion d'un TEP-scanner au 18FDG avec un hypermétabolisme focal,
- o nodule pour lequel les étalements cytologiques initiaux se sont révélés non contributifs, ou comportent une lésion vésiculaire de signification indéterminée.

- En cas de multinodularité sans contexte à risques ni nodule à risques :

- o nodule dominant de plus de 2 cm (non kystique pur) au sein d'une thyroïde pluri-nodulaire : une cytoponction se justifie pour ne pas méconnaître une tumeur vésiculaire de grande taille qui peut paraître banal à l'échographie.

- Dans le cadre du suivi d'un nodule ponctionné une première fois avec résultats bénins :
 - o 6 à 12 mois après la première évaluation,
 - o lors de modifications cliniques ou échographiques.

Cet examen permet, dans les cas informatifs, d'obtenir les caractéristiques cellulaires et de les typer selon la classification Bethesda [81]. A chacune des 6 catégories correspond une proposition de prise en charge comme décrit dans le tableau 5.

	Risque de malignité	Conduite à tenir
Bethesda I	1 à 4%	répéter la cytoponction échoguidée
Bethesda II	0 à 3%	suivi clinique
Bethesda III	5 à 15%	répéter la cytoponction
Bethesda IV	12 à 35%	indication de lobectomie
Bethesda V	60 à 75%	lobectomie/thyroïdectomie
Bethesda VI	97 à 99%	lobectomie/thyroïdectomie

Tableau 5 : conduite à tenir en fonction du classement Bethesda

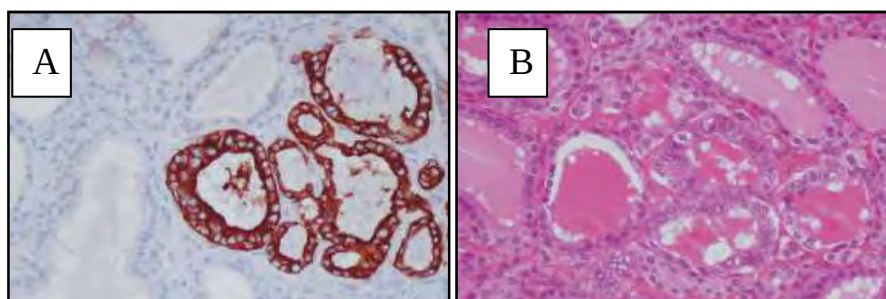
2.3.4.5. Immuno-cytochimie et biologie moléculaire

Il n'y a pas de preuve suffisante à ce jour pour justifier une immuno-cytochimie systématique pour une cytoponction indéterminée ou suspecte. Cependant, sa réalisation dans les bonnes indications peut permettre d'affiner un diagnostic cytologique au besoin. Voici les marqueurs actuellement les plus documentés [86]

- **l'anticorps antithyroperoxydase TPO** : anticorps le plus anciennement connu qui est positif dans les adénomes vésiculaires et négatif dans les carcinomes, quelle que soit leur nature (vésiculaire, papillaire, médullaire ou indifférenciée) ;
- **HBME-1** : anticorps, plus récent qui a fait preuve de son efficacité dans les diagnostics des lésions vésiculaires. Il est à l'origine un anticorps anticellules mésothéliales, mais qui est également positif dans environ 90% des carcinomes vésiculaires et 70% des carcinomes papillaires. Il faut néanmoins savoir qu'un marquage positif focal peut exister dans les adénomes ou dans les nodules

vésiculaires d'un goitre. Actuellement, on considère qu'il faut plus de 25% de cellules positives pour porter un diagnostic de malignité [127, 128] ;

- **Galectine 3 (Gal 3)** : Cette galectine est une protéine d'adhésion cellulaire qui est exprimée par les cellules thyroïdiennes malignes. Sa sensibilité varie de 87 à 100% et sa spécificité reste élevée, en général supérieure à 94%. La validité de cet immunomarquage concerne essentiellement les carcinomes vésiculaires [129]. Certains carcinomes papillaires peuvent être négatifs et la plupart des carcinomes médullaires ou peu différenciés ne sont pas marqués. Enfin, il faut signaler que 10% environ des adénomes vésiculaires présentent une positivité avec Gal 3 [130, 131] ;
- **Cytokératine CK19** : pendant un temps la cytokératine CK19 a été considérée comme très spécifique des carcinomes papillaires (Figure 26). Sa sensibilité varie de 92 à 100% des cas et sa spécificité reste élevée aux alentours de 97%. Les carcinomes vésiculaires sont négatifs avec cet anticorps. Néanmoins, il a été montré que dans les adénomes ainsi que dans les thyroïdites chroniques, jusqu'à 30% des cellules pouvaient exprimer cet anticorps. Par conséquent, seul un marquage diffus et net devra être considéré comme positif. Cet anticorps peut donc être utile lors d'un examen histologique mais plus aléatoire lors des examens cytologiques ;



**Marquage positif avec l'anticorps anticytokératine 19 (A)
d'un petit foyer, suspect de correspondre à un microcarcinome
papillaire à la coloration par l'hématoxyline-éosine-safran (x 400) (B)**

Figure 26 : immunomarquage anti CK 19 (Cochand-Priollet) [86]

- **Anticorps antithyrocalcitonine (CT)** : très spécifique du carcinome médullaire qui se développe à partir des cellules C de la thyroïde, responsables de la sécrétion de cette substance ;
- **Anticorps antiantigène carcinoembryonnaire (ACE)** : présente une très haute affinité pour le carcinome médullaire. Néanmoins, il n'est pas spécifique, puisqu'il

est également positif dans d'autres tumeurs et en particulier dans des tumeurs de nature non thyroïdienne ;

- **Thyroid transcription factor (TTF-1)** : une protéine de transcription initialement décrite dans l'encéphale et l'épithélium respiratoire également présente dans la thyroïde. Ce marqueur est présent dans la majorité des tumeurs thyroïdiennes, qu'il s'agisse des carcinomes vésiculaires, papillaires ou peu différenciés. Il peut être positif dans certains carcinomes médullaires. Il a également été décrit comme positif dans les tumeurs oncocytaires, qu'elles soient bénignes ou malignes. Il reste négatif dans les carcinomes anaplasiques [132]. Cet anticorps ne permet donc pas de déterminer formellement le type lésionnel et n'élimine pas une métastase d'origine bronchique.

Une revue de la littérature a amené la Société Française d'Endocrinologie à indiquer l'utilisation de l'immuno-cytochimie (sur culot cellulaire inclus en paraffine ou sur étalement cellulaire monocouche) dans des indications bien limitées [70] :

- suspicion de carcinome médullaire (recherche de l'expression de CT et/ou de la chromogranine, de l'ACE ou de la TG sur la ponction),
- suspicion de carcinome anaplasique (recherche de pancytokératine),
- suspicion de tumeur secondaire (recherche de TTF1, ou d'autres anticorps selon la morphologie standard et le contexte clinique),
- suspicion de lymphome (recherche de marqueurs lymphoïdes T et B),
- suspicion de lésion parathyroïdienne (recherche de parathormone, de TTF1, de la chromogranine),
- suspicion de métastase ganglionnaire de carcinome thyroïdien (recherche de TTF1, de la TG, de la CT sur la cytologie ganglionnaire).

La biologie moléculaire est encore de domaine de la recherche clinique [133].

Il est actuellement reconnu que des mutations génétiques facilitent le développement de carcinomes différenciés en altérant les séquences ADN codant pour des récepteurs de tyrosine kinase (RET/PTC, NTRK), de protéines nucléaires (PAX-8/PPAR γ) et protéines de signallement (Ras, B-Raf). Les réarrangements des gènes RET/PTC sont en cause dans les cancers papillaires uniquement mais les mutations NTRK et B-Raf sont plus

communes. Plus de 70% des cancers papillaires présentent une mutation B-Raf, Ras ou RET/PTC [134], tandis que des mutations du proto-oncogène Ras ou des réarrangements PAX-8-PPAR γ seront retrouvés dans environ 70% des carcinomes vésiculaires [135].

Les mutations B-Raf sont les seules qui aient prouvé leur valeur dans le diagnostic de malignité. Leur détection signe avec certitude le carcinome papillaire (taux de faux positif très faible de 0,2%) [63]. Les mutations ponctuelles Ras et les réarrangements RET/PTC ou PAX-8/PPAR γ ont une valeur plus limitée car ont également été retrouvés dans des lésions bénignes.

2.3.4.6. Scintigraphie

Actuellement les indications de la scintigraphie se sont nettement réduites, notamment dans le but de différencier un nodule malin d'un nodule bénin. Elle reste cependant utile pour évaluer la nature fonctionnelle ou non du nodule (chaud ou froid). Elle reste indiquée en situation d'hyperthyroïdie pour évaluer le rôle des nodules dans la sécrétion d'hormone car un nodule hypersécrétant (chaud) est exceptionnellement malin.

2.3.4.7. Imageries conventionnelles (TDM, IRM, TEP-scanner)

Ces examens n'ont pas de place dans la recherche étiologique des nodules.

2.3.4.8. Prise en charge thérapeutique

La Société française d'Endocrinologie recommande une prise en charge chirurgicale par thyroïdectomie totale devant :

- un nodule malin ou suspect de malignité sur les données cliniques, échographiques ou cytologiques,
- une augmentation franche de la calcitonine sérique,
- un nodule volumineux authentiquement responsable de symptômes locaux de compression (troubles de la déglutition, dysphonie),
- l'apparition secondaire de signes cliniques, échographiques ou cytologiques suspects.

Elle sera discutée devant :

- un nodule entraînant un problème esthétique, une anxiété ou une cancérophobie,
- un nodule solide ou mixte après deux examens cytologiques non contributifs ou rapportant la présence d'une lésion folliculaire de signification indéterminée,
- un nodule hyperfonctionnel ou toxique, même si le traitement radio-isotopique constitue une alternative à la chirurgie en ces circonstances,
- les nodules plongeants ou endothoraciques, si leurs caractéristiques le justifient ;
- une adhésion insuffisante à la surveillance proposée, en informant le patient des risques opératoires (hématome compressif, atteinte récurrentielle, hypoparathyroïdie après thyroïdectomie) et de ses inconvénients (cicatrice, hormonothérapie postopératoire).

Pour les nodules ne relevant pas d'une chirurgie, la surveillance clinique, biologique, échographique voire cytologique doit être instaurée dans des délais de 6 à 18 mois avec espacement progressif, en l'absence de modification significative, pour aboutir à un suivi tous les 2 puis 5 puis 10 ans.

L'introduction d'un traitement freinateur sera discutée au cas par cas.

Les recommandations de la prise en charge des nodules thyroïdiens sont donc bien établies, l'objectif étant d'évaluer la malignité de la lésion. On constate que si une grande partie des nodules seront caractérisés à la fin de ce bilan, pour certains patients il persistera un doute diagnostique qui ne pourra être levé, à ce jour, que par l'examen histologique définitif après thyroïdectomie.

Nous proposons l'arbre décisionnel présenté en ci-dessous (Figure 27 et Figure 28) en se basant sur les Recommandation de la Société Française d'Endocrinologie [70].

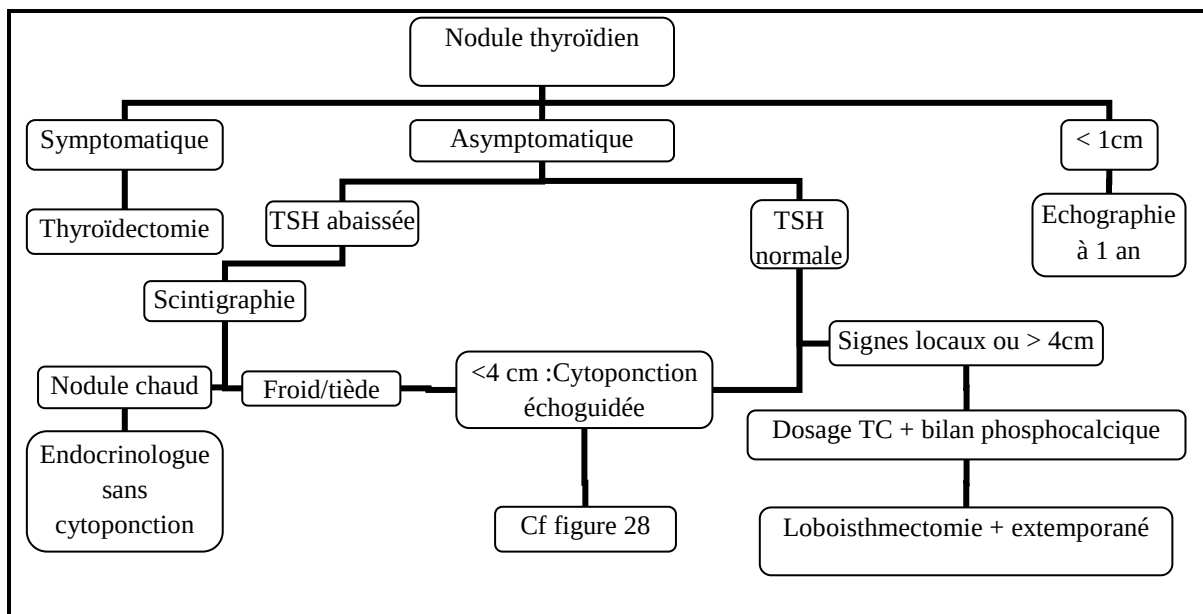


Figure 27 : organigramme de prise en charge du nodule thyroïdien

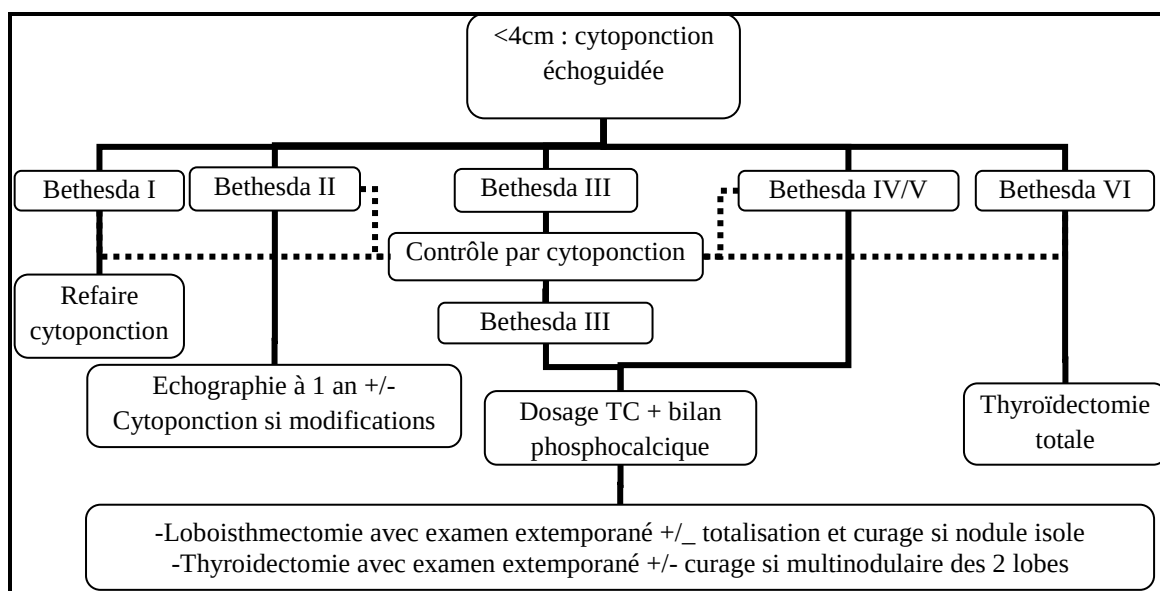


Figure 28 : organigramme de prise en charge du nodule après cytoponction

La démarche diagnostique est codifiée par la Société d'Endocrinologie.

La découverte d'un nodule thyroïdien doit conduire à la réalisation d'une échographie. En fonction de ses caractéristiques lors de cet examen, sera, ou non, effectuée une cytoponction. Le résultat cytologique peut conduire à une surveillance ou un contrôle histologique. D'autres analyses peuvent être demandées au cas par cas. Les modalités d'une éventuelle chirurgie sont imposées par le risque de malignité du nodule.

3. Thyroïdectomie

La prise en charge chirurgicale de la thyroïde va constituer à la fois la première étape du traitement de tout cancer thyroïdien et le moyen d'obtenir une certitude histologique d'une lésion non étiquetée.

Elle se pratique classiquement sous anesthésie générale, avec une durée d'hospitalisation de plus en plus courte, jusqu'à l'ambulatoire pour certaines équipes. Elle doit être pratiquée par un chirurgien expérimenté après information du patient sur les risques encourus et les effets secondaires possibles.

La chirurgie nécessite une cervicotomie médiane basse, puis un abord de la loge thyroïdienne et une dissection de la glande avec ligature des pédicules supérieurs, inférieurs et moyen et exérèse de la glande en respectant le nerf récurrent, la branche externe du nerf laryngé supérieur et les glandes parathyroïdes ;

Le type de chirurgie dépendra de l'indication opératoire [65].

3.1. *Indications opératoires*

3.1.1. Lobo-isthmectomie

L'exérèse chirurgicale du lobe porteur du ou des nodules en cause représente le geste minimum en cas de nécessité d'un contrôle histologique en l'absence d'atteinte controlatérale. Elle est alors systématiquement documentée par un examen extemporané qui amène à stopper le geste en cas de bénignité ou de résultat différé, ou à l'étendre en cas de malignité.

Ce geste est souvent réservé aux patients à faibles risques (cancer de taille inférieure à 1cm, unifocal, sans métastase ganglionnaire) et pouvant bénéficier d'une surveillance échographique.

3.1.2. Thyroïdectomie totale

Elle est indiquée en cas de :

- goitre multinodulaire,
- analyse extemporanée en faveur de malignité,
- cancer médullaire.

Elle doit aboutir à une exérèse macroscopiquement totale du tissu glandulaire.

3.1.3. Geste ganglionnaire

Cette pratique et ses indications sont sujettes à polémique et ont fait l'objet, en 2011 de mises au point par des endocrinologues sous le direction de B.Carnaille [136].

Les curages sont différenciés en curages prophylactiques ou thérapeutiques selon qu'il existe, ou non, un envahissement ganglionnaire évident.

Concernant l'étendue du curage les aires (Figure 29) concernées vont dépendre des équipes [136]. S'il y a lieu, le curage doit comprendre systématiquement les compartiments centraux : les aires VI, voire s'étendre jusqu'au tronc brachio-céphalique [137, 138] et certains auteurs évoquent également la prise en charge du thymus qui peut comporter des micro-métastases [139]. La prise en charge des aires latérales est à discuter. Elles comprennent les aires III et IV, et s'étendent aux aires I, II et V s'il existe des cibles ganglionnaires [139-142], voire de façon systématique au japon [143].

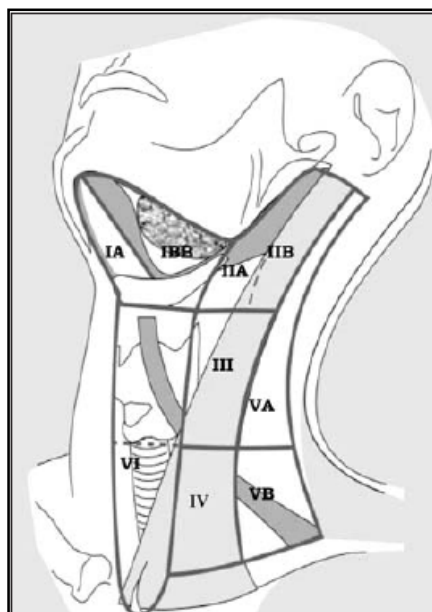


Figure 29 : schéma des aires ganglionnaires (Carnaille) [136]

Concernant l'indication des curages dans les compartiments centraux, si elle ne fait aucun doute en cas de certitude de cancer, elle pose plus de problème en prophylaxie

En faveur de leur réalisation systématique en cas de suspicion de cancer, plusieurs arguments.

- Tout d'abord, à visée pronostique. Une étude récente des registres américains, comportant 9900 cas de cancers thyroïdiens avec statut ganglionnaire, et suédois,

comportant 5554 cas [144, 145], établit que la présence de métastases ganglionnaires diminue la survie et augmente le risque de décès lié au cancer ;

- D'autre part, à visée thérapeutique. La réalisation du curage permet de mieux déterminer le stade tumoral et donc d'ajuster au mieux les traitements complémentaires et la surveillance [146] ;
- Enfin, pour améliorer le suivi. Le taux de thyroglobuline post-opératoire serait à son minimum après ce geste, et toute ré-augmentation pourrait être facilement interprétée.

A l'opposé, nombre d'auteurs soulèvent

- le risque plus élevé de complications post-opératoires ;
- l'absence de preuve évidente d'amélioration de la morbi-mortalité après curage ;
- l'absence de preuve du rôle des micro-métastases dans l'évolution de la maladie après traitement complémentaire à l'iode ;
- une diminution du taux de thyroglobuline uniquement à court terme sans preuve sur l'effet à long terme [147-150].

Le tableau 6 schématise les conduites variées quant à la prise en charge prophylactique du compartiment central.

France	A discuter, éventuellement sous la forme d'un curage unilatéral.
British Thyroid Association	Uniquement en cas de facteurs de risque : homme, âge > 45ans, tumeur > 4cm, extension extra-capsulaire.
European Society for Medical Oncology	Non indiqué pour cancer folliculaire. Discutable pour établir le stade des cancers papillaires.
American Thyroid Association	Peut être réalisé en cas de tumeur T3 ou T4.
National Comprehensive Cancer Network	A envisager si âge < 15ans ou > à 45ans, antécédent de radiothérapie cervicale, présence de métastases à distance, nodules bilatéraux, extension extra-thyroïdienne, tumeur > 4 cm de diamètre, variante agressive.
Japon	Systématiquement recommandé.

Tableau 6 : attitudes de différentes équipes face au curage prophylactique des aires centrales

La prise en charge des compartiments latéraux est aussi très différente en fonction des équipes. La plupart du temps, le curage de ces aires n'est recommandé qu'à visée thérapeutique en cas d'adénopathie retrouvée. Au Japon, tout carcinome de la thyroïde amène à un curage complet des ces compartiments.,

Actuellement, dans notre pratique, nous nous conformons au référentiel régional Oncomip actualisé en décembre 2007 [151] : le curage sera réalisé d'emblée en cas découverte pré ou per-opératoire d'un carcinome thyroïdien papillaire. Si le diagnostic est posé sur l'histologie définitive, une reprise chirurgicale avec curage sera justifiée si le patient présente des facteurs de mauvais pronostic, ou si une totalisation thyroïdienne est à organiser. Dans les cancers vésiculaires, le curage est plus discuté étant donné son caractère peu lymphophile.

En ce qui concerne la chirurgie thyroïdienne, il est possible, soit de ne retirer qu'un lobe, soit de retirer la totalité du tissu thyroïdien. En cas de malignité, toute la glande doit être retirée et un geste ganglionnaire de l'aire VI doit alors y être associé. En cas de cible ganglionnaire à distance ou d'histologie agressive, une prise en charge des compartiments latéraux peut y être associée. Si l'histologie définitive est connue à posteriori, la reprise chirurgicale est indispensable en cas de lobectomie primitive. Elle doit être discutée dans les autres cas.

3.2. *Complications*

En dehors de complications exceptionnelles péri-opératoires de l'hématome, troubles cicatriciels...deux complications à moyen et long termes dominent les suites opératoires :

- La paralysie récurrentielle, observée dans moins de 3% des cas [152] restera définitive (sans récupération) dans la moitié des cas. Elle est responsable d'une dysphonie, avec une voix qui devient classiquement bitonale, mais peut également rester asymptomatique. En cas d'atteinte bilatérale, cela entraîne une diplégie laryngée pouvant justifier d'une cordotomie voire d'une trachéotomie pour insuffisance respiratoire aiguë ;

- L'hypoparathyroïdie, fréquente en post-opératoire immédiat, est considérée comme définitive en cas de nécessité de prendre 1g ou plus de calcium par jour au-delà de 3 mois après la chirurgie. Elle se manifeste alors pour 3 à 7% des patients opérés d'une thyroïdectomie totale [153].

Erbil et al ont cherché à mettre en évidence des facteurs de risques de ces complications sur une série de 3380 thyroïdectomies réalisées entre 1990 et 2005 à Istanbul. Ils ont notamment mis en évidence une augmentation significative en cas de reprise chirurgicale pour totalisation (paralysie : 6,2% vs 0,07% et hypoparathyroïdie : 15% vs 5,9%) [154]. Il a également été reporté par plusieurs auteurs que la réalisation de curages augmentait le nombre de complications [148, 155, 156] mais certains auteurs contredisent cette pensée [157].

Les principales complications de la chirurgie thyroïdienne sont la paralysie récurrentielle et l'hypoparathyroïdie. Elles peuvent être transitoires ou permanentes. La reprise chirurgicale et la réalisation de curages semblent favoriser leur survenue mais ceci reste controversé.

4. Problématique

Longtemps, l'impossibilité pour les cliniciens de reconnaître la nature des nodules thyroïdiens et la hantise de méconnaître un cancer ont conduit à leur exérèse de principe. L'importante quantité de chirurgies pour des nodules bénins a amené les praticiens à ajuster les indications et à uniformiser les pratiques avec des recommandations nationales, voire internationales [70].

Désormais, le projet thérapeutique est clair et facile à justifier pour les nodules dont la bénignité, ou la malignité, est établie. La discussion est bien plus soutenue pour les nodules de cytologie indéterminée à suspecte (classés Bethesda III, IV ou V).

Dans ces situations, lors de la consultation pré-opératoire, le chirurgien et/ou l'endocrinologue donnent des informations les plus exhaustives possibles, aux vues de l'arbre décisionnel qui s'impose à eux :

- l'intérêt de diagnostiquer un cancer de la thyroïde par examen histologique,
- les risques de la chirurgie pour obtenir ce diagnostic de certitude,
- la possibilité de réaliser un curage ganglionnaire en cas de carcinome retrouvé à l'examen extemporané,
- à l'inverse, la possibilité d'une reprise chirurgicale avec majoration des risques si le diagnostic n'est pas apporté en per-opératoire,
- la supplémentation hormonale à prévoir en cas de totalisation, même si l'histologie ne retrouve que des lésions bénignes

Cette difficulté de prise en charge est d'autant plus vraie pour les lésions d'aspect vésiculaire pour lesquelles ni la cytologie, ni l'examen extemporané n'ont de bon résultats [91, 158].

De nombreux articles sont parus sur ces lésions de cytologie indéterminée, avec pour objectif de les décrire, d'en déterminer les facteurs pronostiques, et d'en optimiser la prise en charge [159-161].

A notre tour, nous nous sommes intéressés à cette catégorie de patients afin de réaliser une étude pronostique de nodules de cytologie indéterminée à suspecte.

ETUDE

1. Objectifs

L'objectif principal de notre étude est d'identifier les facteurs pronostiques cytologiques, échographiques et histologiques extemporanés de nodules thyroïdiens de cytologie indéterminée à suspecte (stade Bethesda III, IV ou V à la cytoponction). Pour ce faire, nous souhaitons :

- Corréler la cytologie des ces nodules opérés avec l'histologie définitive ;
- Corréler l'histologie définitive de ces nodules avec les données cliniques ;
- Corréler l'histologie définitive de ces nodules avec l'interprétation échographique du même nodule opéré (à la recherche de facteurs prédictifs de malignité) ;
- Corréler l'histologie définitive de ces nodules avec l'analyse extemporanée (du même nodule) des patients opérés.

Nos objectifs secondaires sont multiples :

- Discuter les choix thérapeutiques pour l'ensemble des patients avec un nodule de cytologie indéterminée. Pour cela, nous souhaitons
 - o Corréler la prise en charge thérapeutique (chirurgie ou surveillance) et les données cliniques pour l'ensemble des nodules Bethesda III, IV et V ;
 - o Corréler la prise en charge (chirurgie ou surveillance) et les données cytologiques pour l'ensemble des nodules Bethesda III, IV et V ;
 - o Corréler la prise en charge (chirurgie ou surveillance) et les données échographiques pour l'ensemble des nodules Bethesda III, IV et V.
- Discuter les choix de modalités chirurgicales pour les patients opérés. Pour cela, nous souhaitons :
 - o Corréler les résultats de l'analyse extemporanée, avec les différentes modalités chirurgicales ;
 - o Corréler les résultats de l'histologie définitive, avec les différentes modalités chirurgicales.
- Evaluer la pertinence de l'analyse extemporanée. Pour cela, nous souhaitons :
 - o Déterminer les données épidémiologiques de l'examen extemporané ;
 - o Décrire les résultats de l'extemporané du sous-groupe de nodules malins.
- Evaluer la morbidité de notre geste chirurgical grâce à un sous-groupe de patients avec complications.

2. Matériel et Méthode

Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive multicentrique.

2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude tous les patients présentant un (ou des) nodule(s) ponctionné(s) sous contrôle échographique par deux opérateurs distincts, seniors, dans deux institutions différentes (Dr S. Fontaine, endocrinologue à l'hôpital Joseph Ducuing ou Dr F. Blain, radiologue attaché au service de radiologie du Centre Hospitalier Universitaire -CHU- Ranguel) de cytologie indéterminée (classés Bethesda III, IV ou V). Toutes ces analyses cytologiques ont été interprétées dans le laboratoire d'anatomo-pathologie et cytologie de Ranguel par deux anatomo-pathologistes (Dr D. D'Aure ou Dr L. Lacoste-Collin) entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2012.

Les prélèvements cytologiques ont été acquis selon deux techniques distinctes : par capillarité ou par aspiration.

Le début des inclusions correspond à la mise en place, de formulaires d'analyse échographique à compléter et à renvoyer avec le prélèvement, au sein du CHU.

2.2. Méthode

Pour l'ensemble des patients concernés, nous avons recueilli les données cliniques suivantes : sexe, âge au moment de la cytoponction, statut thyroïdien (euthyroïdie, hyperthyroïdie ou hypothyroïdie ?), antécédent d'irradiation cervicale.

Nous avons également relevé les caractéristiques échographiques du nodule, décrites dans le compte-rendu de la cytoponction, concernant : sa taille, sa localisation, son échogénicité (hypo, iso, hyperéchogène ou hétérogène), son échostructure (solide, kystique ou mixte), la présence ou non de calcifications, son type de vascularisation (centrale, périphérique ou mixte) ainsi que le caractère suspect ou non suspect selon l'examineur lorsque cela a été précisé.

Enfin, pour l'ensemble des patients, nous avons recherché dans le dossier hospitalier, l'existence d'une prise en charge chirurgicale. A défaut, une enquête a été menée auprès des médecins traitants ou spécialistes en charge, pour obtenir ces informations. En cas de chirurgie, nous avons ainsi complété le recueil de données par les différents points suivants : réalisation ou non d'un examen extemporané et son résultat (malin, bénin ou différé), résultat histologique définitif concernant le nodule en cause (malin ou bénin et histologie détaillée).

Nous nous sommes également intéressés aux suites opératoires, soit dans le dossier médical disponible pour les patients traités au CHU, soit par l'interrogatoire des médecins traitants. Nous avons cherché l'existence d'une supplémentation phospho-calcique ou d'une dysphonie.

La base de données anonymée a été encodée sous forme de classeur Excel. Ce dernier a été confié à l'équipe de l'Unité de Soutien Méthodologique, avec le dictionnaire des variables, pour l'analyse statistique. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique Stata version 11.2. Avant toute analyse, une phase de vérification des données manquantes, aberrantes ou incohérentes a été réalisée.

Les variables qualitatives ont été décrites par leur effectif (N) et leur pourcentage (%). Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide du minimum (min), maximum (max), de la moyenne (Mean), de l'écart-type (SD), de la médiane (Med) et de l'intervalle interquartile (IQR=p25-p75) (sur les données renseignées).

La comparaison des nodules selon le caractère bénin ou malin a reposé sur des tests de comparaison de pourcentages (test du chi 2 ou test exact de Fisher selon les effectifs théoriques) pour les variables qualitatives et sur des tests de comparaison de moyennes (test de Student, si normalité et égalité des variances) ou de distributions (test non paramétrique de Mann-Whitney) pour les variables quantitatives (analyse univariée).

Les variables significativement associées au caractère malin en analyse univariée (au seuil de 0.20) ont été introduites dans un modèle de régression logistique. Le modèle final comprenant les variables significativement et indépendamment associées au caractère malin a été obtenu par méthode « pas à pas descendante ».

Le degré de significativité est $p < 0.05$

3. Résultats

3.1. Description de la cohorte

Entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2012, 1228 examens échographiques ont été réalisés par les deux opérateurs au cours desquels 1317 prélèvements échoguidés ont été effectués et envoyés en anatomo-pathologie (801 prélèvements par aspiration 516 par capillarité).

Le tableau 7 représente les résultats cytologiques des 1317 prélèvements, selon la classification Bethesda, et leur répartition en fonction du type de prélèvement, par aspiration (PPA) ou par capillarité (PPC).

	Nombre total de prélèvements (%)	Par aspiration (pourcentage des PPA)	Par capillarité (pourcentage des PPC)
Bethesda I	416 (31,6)	209 (26,1)	207 (40,1)
Bethesda II	632 (48,0)	392 (49,0)	240 (46,5)
Bethesda III	103 (7,8)	72 (9,0)	31 (6,0)
Bethesda IV	92 (7,0)	72 (9,0)	20 (3,9)
Bethesda V	40 (3,0)	34 (4,2)	6 (1,2)
Bethesda VI	34 (2,6)	22 (2,7)	12 (2,3)
Total	1317	801	516

Tableau 7 : répartition Bethesda des cytoponctions obtenues par aspiration ou capillarité

Ces analyses concernent 1108 patients dont 115 pour lesquels les examens ont été répétés (dont 5 patients à 2 reprises). Le tableau 8 détaille les caractéristiques démographiques de ces patients.

	Nombre (%)	Age moyen	Age médian	Age minimum	Age maximum
Femmes	912 (82,3)	51,6	52,6	12,3	89,3
Hommes	196 (17,7)	56,8	57,6	12,8	86,8
Total	1108	52,5	53,7	12,3	89,3

Tableau 8 : caractéristiques démographiques des patients

Les observations cytologiques ont finalement permis d'explorer 1192 nodules par une ou plusieurs ponctions. Le tableau 9 montre la répartition Femmes / Hommes des nodules selon la classification Bethesda. Quand il existe plusieurs prélèvements pour un même nodule, nous avons ici retenu le stade le plus élevé, le plus significatif.

NB : 84 patients (71 femmes et 13 hommes) sont porteurs de plusieurs nodules.

	Beth. I (%)	Beth. II (%)	Beth. III (%)	Beth. IV (%)	Beth. V (%)	Beth. VI (%)	Total
F	270 (83,9)	502 (83,5)	85 (82,5)	76 (82,6)	22 (55)	28 82,4	983 (82,5)
H	52 (16,1)	99 (16,5)	18 (17,5)	16 (17,4)	18 (45)	6 (17,6)	209 (17,5)
Total	322	601	103	92	40	34	1192

**Tableau 9 : répartition des nodules de chaque catégorie Bethesda (Beth.)
entre les Hommes (H) et les Femmes (F)**

Nous nous sommes donc intéressés aux 235 nodules répondant aux critères d'inclusion (cytologies classées Bethesda III, IV ou V), appartenant à 226 patients. La prise en charge ultérieure (chirurgie, suivi...) a pu être retrouvée pour 233 nodules (224 patients) mais 2 patients ont été perdus de vue. Les données de ces derniers ne seront pas utilisées dans les analyses.

3.2. Données cliniques et échographiques générales

Parmi les 235 nodules (226 patients) inclus :

- 143 nodules (134 patients) ont déjà bénéficié d'un contrôle histologique au moment du recueil de données,
- 8 nodules (8 patients) doivent être opérés dans les mois à venir,
- 74 nodules (74 patients) sont suivis par examen clinique et/ou échographique,
- 8 nodules (8 patients) classés initialement Bethesda III ont été reclassés Bethesda II (Bénin) lors d'une cytoponction de contrôle, donc non opérés et enfin,
- 2 patients (2 nodules) ont été perdus de vue.

3.2.1. Corrélation thérapeutique et clinique

Pour l'ensemble des 226 patients, nous disposons des caractéristiques cliniques de sexe, d'âge et de statut thyroïdien. Pour aucun patient il n'est mentionné d'antécédent d'irradiation cervicale. Ces éléments sont repris dans le tableau 10.

		134 opérés	8 = chirurgie prévue	74 = chirurgie non prévue	8 bénins au contrôle	2 perdus de vue
Sexe	F (%)	104 (77,6)	4 (50)	62 (83,8)	7 (87,5)	0
	H (%)	30 (22,4)	4 (50)	12 (16,2)	1 (12,5)	2
Age (années)	Mean	52,5	51,6	51,4	46,9	58,7
	(DS)	13,3	16,8	14,4	11,6	8,7
	Méd (IQR)	54,7 (43,2-63,1)	51,2 (42,7-65,4)	52,8 (43,3-61,2)	45,6 (36,3-57,6)	58,7
	Min/Max	12,6 / 84,8	23,3 / 74,8	17,4 / 85,1	34,2 / 63,6	52,5 / 64,8
Statut thyroïdien (%)	euT	109 (81,4)	8 (100)	58 (78,3)	8 (100)	2
	HypoT	20 (14,9)	0	12 (16,3)	0	
	HyperT	3 (2,2)	0	3 (4,0)	0	
	NC	2 (1,5)	0	1 (1,4)	0	

Tableau 10 : caractéristiques cliniques des patients inclus
 sexe (F = Femme, H = Homme), âge (Mean = moyenne, DS = écart-type, Méd = médiane, IQR = intervalle interquantile, Min/Max = Minimum/Maximum) et statut thyroïdien (euT = euthyroïdie, HypoT = hypothyroïdie, HyperT = hyperthyroïdie, NC = Non Connu)

Pour la suite de l'étude, nous avons regroupé dans un même groupe « chirurgie », les nodules pour lesquels nous possédons les résultats de la chirurgie et ceux pour lesquels un contrôle histologique est prévu. A l'inverse, les « sans chirurgie » représentent les nodules suivis. Le 3^{ème} groupe « bénin », sont les nodules contrôlés bénins. Si nous ajoutons les données des groupes « opérés » et « chirurgie prévue » et les comparons à « chirurgie non prévue », nous retrouvons 108 femmes (76,1%) et 34 hommes (23,9%) d'une part pour 62 femmes (83,8%) et 12 hommes (16,2%) de l'autre.

Ainsi, les hommes présentant un ou des nodules de cytologie indéterminée sont plus fréquemment opérés que les femmes (73,9% des 46 hommes de l'étude, contre 63,5% des 170 femmes de l'étude), mais cela reste non significatif ($p = 0,222$). Il n'existe pas non plus de différence statistiquement significative quant à l'âge des patients opérés ou leur statut thyroïdien comparé aux patients surveillés.

On remarque également que l'âge n'est pas une limite opératoire (âges extrêmes du groupe opéré = 84,8 ans pour 85,1 ans chez les surveillés).

Les dysthyroïdies ne sont pas pourvoyeuses d'interventions chirurgicales, ni l'euthyroïdie de traitements conservateurs dans ce groupe de patients : 82,4% des patients opérés sont euthyroïdiens contre 78,3% des patients surveillés.

Le tableau 11 répertorie la localisation et la taille du nodule pour les nodules avec indication chirurgicale et ceux à surveiller.

		Chirurgie (151)	Sans chirurgie (74)	Total (225)
Localisation du nodule	Lobe droit (%)	82 (54,3)	42(56,8)	124(55,1)
	Lobe gauche (%)	61 (40,4)	27 (36,5)	88 (39,1)
	Isthme (%)	8 (5,3)	2 (2,7)	10 (4,5)
	Non Connu (%)	0	3 (4,0)	3 (1,3)
Taille du nodule	Nombre (NC)	149 (2)	68 (3)	217 (5)
	Mean (DS) (mm)	17,1 (7,2)	18,2 (7,5)	17,3 (7,6)
	Méd (IQR) (mm)	16 (12-20)	15 (12-25)	15,5 (12-21)
	Min/max (mm)	5/40	6/40	5/40

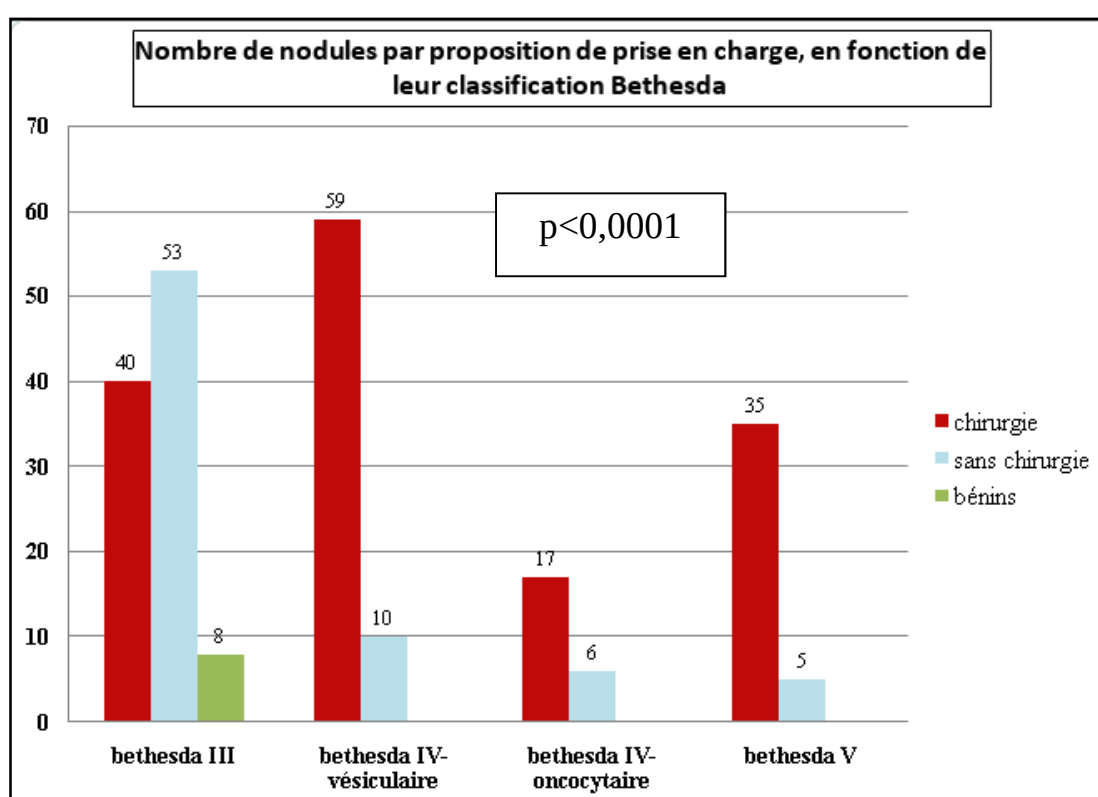
Tableau 11 : localisation et taille des nodules entre les nodules à contrôler et ceux à surveiller
(Nombre = nombre de nodules avec données connues, NC = Non Connue, Mean = moyenne, DS = écart-type, Méd = médiane, IQR = intervalle interquantile, Min/Max = Minimum/maximum)

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les patients du groupe chirurgie et sans chirurgie en termes de localisation et taille nodulaire. En particulier, les nodules opérés ne sont pas plus volumineux (médiane à 16mm contre 15mm), même dans les valeurs extrêmes (40 mm dans les 2 groupes).

3.2.2. Corrélation thérapeutique et cytologique

Le projet thérapeutique des 233 nodules, en fonction de leur classification Bethesda est représenté dans le graphique 1.

Ici, chaque nodule est considéré comme évoluant pour son propre compte. Ainsi, 2 nodules répondant aux critères d'inclusion évoluant au sein d'une même thyroïde opérée sont décrits comme 2 « chirurgies ». Les 8 nodules contrôlés bénins ont été représentés dans ce graphique (groupe « bénin »). Une distinction a été faite quant à la nature vésiculaire ou oncocytaire des lésions classées Bethesda IV.



Graphique 1 : répartition des nodules de chaque catégorie Bethesda en fonction de leur projet thérapeutique

Ainsi les nodules avec indication chirurgicale sont plus fréquemment Bethesda IV ou V (dans 77,6 % des cas) de façon statistiquement significative ($p < 0,0001$). Seuls 38,8% des nodules classés Bethesda III seront contrôlés histologiquement contre 82,6% des Bethesda IV et 87,5% des Bethesda V.

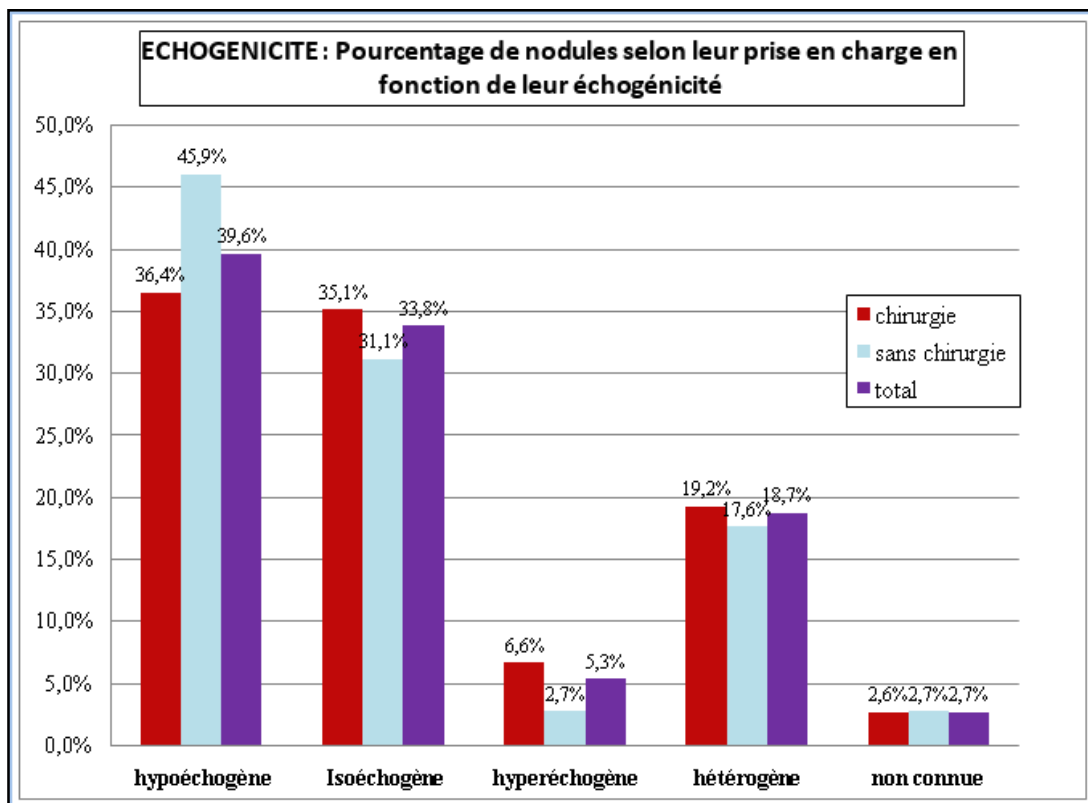
3.2.3. Corrélation thérapeutique et échographique

Pour la suite de l'étude, nous ne tiendrons plus compte des nodules contrôlés bénins car, par définition, leur cytologie n'est plus indéterminée.

Pour les nodules avec un contrôle histologique (« chirurgie ») et ceux avec choix de suivi (« sans chirurgie »), nous avons répertorié les données de l'examen échographique.

Les graphiques 2 à 6 représentent la répartition en pourcentage des signes échographiques analysés dans les 2 groupes, en terme d'échogénicité, d'échostructure, de calcification, de vascularisation ainsi que le caractère suspect ou non du nodule quand cela est précisé par l'examineur.

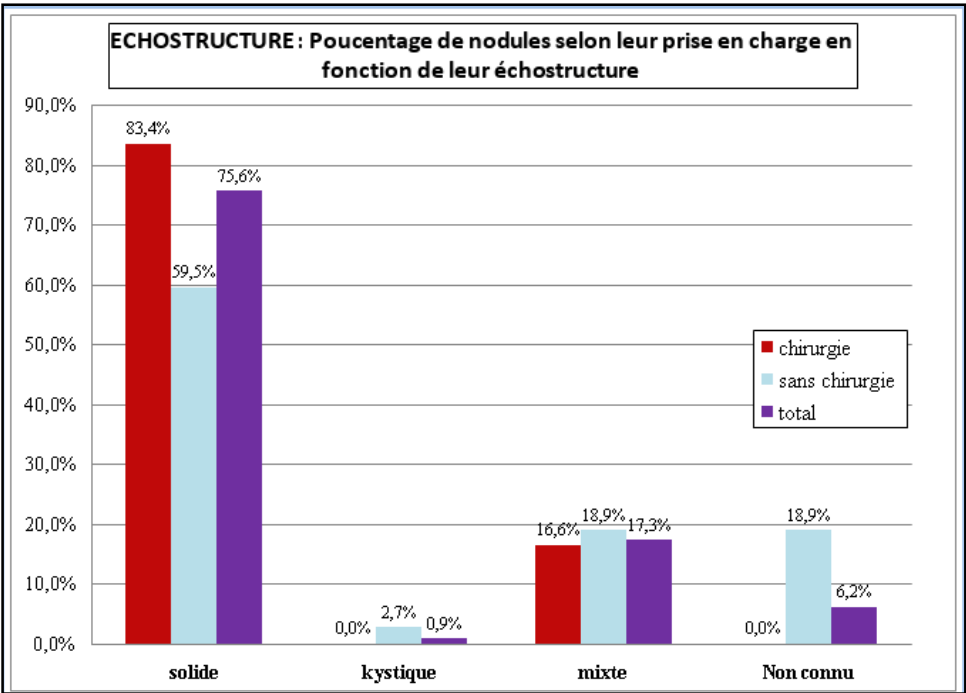
Concernant le critère « échogénicité », un nodule hypoéchogène ET hétérogène est retenu comme étant SEULEMENT hypoéchogène, pour ne pas sous-estimer l'incidence de ce facteur reconnu comme suspect de malignité.



Graphique 2 : répartition du signal d'échogénicité des nodules à contrôler et à surveiller

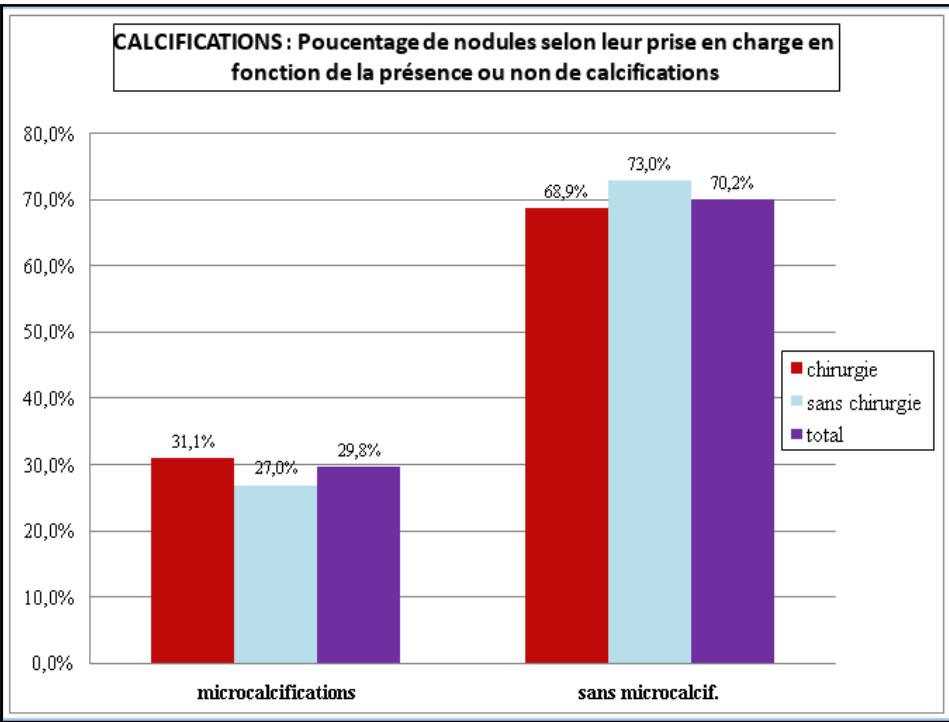
On note ici que les nodules isoéchogènes sont plus souvent opérés que surveillés. Paradoxalement, l'hypoéchogénicité n'est pas corrélée avec un plus grand nombre de

chirurgie, de même que l'hyperéchogénicité ne s'associe pas à un suivi des nodules plus fréquent.



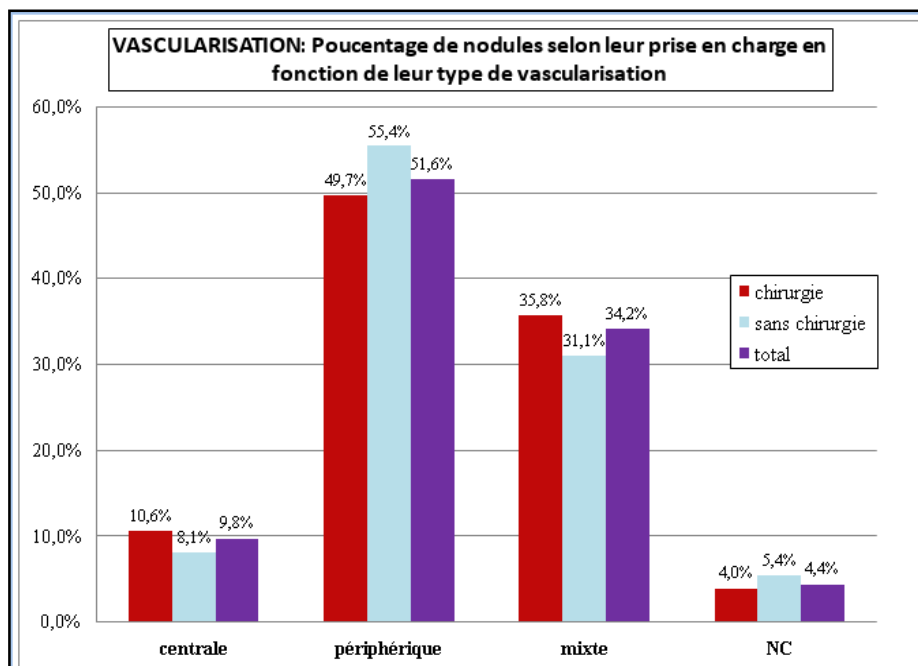
Graphique 3 : répartition de l'échostructure des nodules à contrôler et à surveiller

On voit ici que les nodules solides sont plus souvent opérés que surveillés.



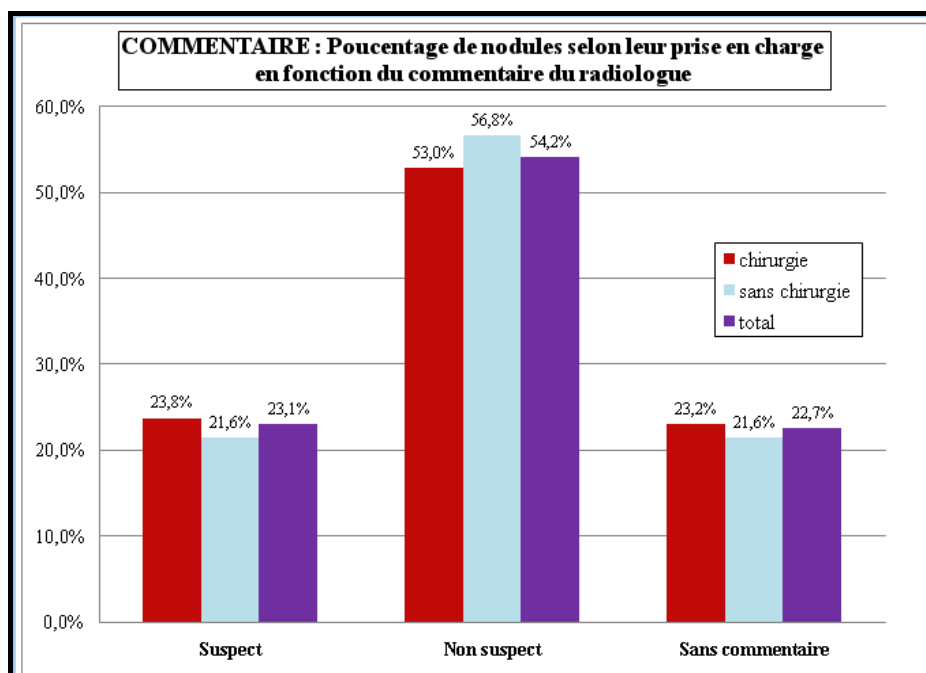
Graphique 4 : répartition des microcalcifications dans les nodules à contrôler et à surveiller

Un contrôle histologique est un peu plus souvent indiqué pour des nodules avec microcalcifications.



Graphique 5 : répartition du type de vascularisation des nodules à contrôler et à surveiller

La chirurgie est plus souvent indiquée, en cas de vascularisation centrale ou mixte.



Graphique 6 : caractère suspect à l'échographie des nodules à contrôler et à surveiller

Enfin ce sixième graphique permet de constater que les nodules thyroïdiens jugés suspects par le radiologue sont un peu plus fréquemment opérés que les non suspects. Cependant, les nodules « suspects » restent 2,2 fois plus surveillés qu’opérés.

Le tableau 12 décrit en détail les caractéristiques échographiques avec calcul de p-value à la recherche de différences statistiquement significatives dans le choix de prise en charge en fonction du critère étudié.

		Total	Chirurgie (151) (%)	Sans chirurgie (74) (%)	p-value
Echogénicité	HypoEchogène	89 (39,6)	55 (36,4)	34 (45,9)	0,1885
	IsoEchogène	76 (33,8)	53 (35,1)	23 (31,1)	0,6506
	HyperEchogène	12 (5,3)	10 (6,6)	2 (2,7)	0,3449
	Hétérogène	42 (18,7)	29 (19,2)	13 (17,6)	0,8560
	Non connue	6 (2,7)	4 (2,6)	2 (2,7)	
Echostructure	Solide	170 (75,6)	126 (83,4)	44 (59,5)	0,1220
	kyste	2 (0,9)	0	2 (2,7)	0,0799
	Mixte	39 (17,3)	25 (16,6)	14 (18,9)	0,3252
	Non Connue	14 (6,2)	0	14 (18,9)	
Calcifications	Présence	67 (29,8)	47 (31,1)	20 (27,0)	0,6418
	Absence	158 (70,2)	104 (68,9)	54 (73,0)	
Vascularisation	Centrale	22 (9,8)	16 (10,6)	6 (8,1)	0,6398
	Périphérique	116 (51,6))	75 (49,7)	41 (55,4)	0,3827
	Mixte	77 (34,2)	54 (35,8)	23 (31,1)	0,3628
	Non Connue	10 (4,4)	6 (4,0)	4 (5,4)	
Commentaire	Suspect	52 (23,1)	36(23,8)	16 (21,6)	0,7264
	Non suspect	122 (54,2)	80 (53,0)	42 (56,8)	
	Sans commentaire	51 (22,7)	35 (23,2)	16 (21,6)	

Tableau 12 : signes échographiques des nodules à contrôler et à surveiller

Quelque soit le critère échographique analysé, malgré les différences de répartition, entre les nodules à contrôler et ceux à surveiller, mises en évidence à la lecture des graphiques, aucune n'est statistiquement significative.

Pour répondre à notre objectif principal, nous nous sommes intéressés aux patients pour lesquels nous disposions du résultat histologique définitif.

3.3. *Données du groupe opéré*

143 nodules avaient bénéficié d'un contrôle histologique à la fin du recueil de données. Le délai moyen entre la cytoponction et l'analyse anatomopathologique définitive sur pièce opératoire varie de moins d'un mois à 18 mois. Le délai moyen est de 3,6 mois (DS : 2,6) pour une médiane de 3 mois.

Nous avons pu recenser plus d'une vingtaine de chirurgiens, dont 9 au sein du CHU (5 de l'équipe d'ORL, 4 de l'équipe de chirurgie thoracique) et les autres exerçant soit en centre hospitalier périphérique, soit en structure privée. 80 patients ont été opérés au CHU (59,7%) pour 54 à l'extérieur (40,3%).

Sur 143 nodules, 27 se sont révélés malins et 116 bénins.

Tout d'abord, nous décrivons les corrélations histologiques avec les données cytologiques, cliniques, échographiques et de l'extemporané pour les 143 nodules (124 patients) en comparant les résultats des nodules bénins et malins. Nous aborderons ensuite de détail des modalités des différentes prises en charge chirurgicales.

3.3.1. Corrélation cyto-histologique

Le tableau 13 fait état de la répartition cytologique au sien des histologies définitives bénignes et malignes.

Bethesda	Bénins (116)	Malins (27)	Total	p-value
III	30 (25,9)	5 (18,5)	35	0,0012
IV (néoplasie vésiculaire)	50 (43,1)	6 (22,2)	56	
IV (néoplasie à cellule de Hürthle)	16 (13,8)	1 (3,7)	17	
V	20 (17,2)	15 (55,6)	35	

Tableau 13 : répartition des catégories Bethesda en fonction de l'histologie définitive

Le stade Bethesda est significativement associés à la malignité : les nodules malins sont plus fréquemment Bethesda V (55,6%) que les bénins (17,2%) ($p < 0.0001$). Les données épidémiologiques du stade Bethesda V dans les nodules malins sont :

- sensibilité : 55,6%,
- spécificité : 82,8%,
- VPP : 42,9%,
- VPN : 88,9%.

3.3.2. Corrélation histo-clinique

Les tableaux 14 et 15 récapitulent les données cliniques des patients (sexe, âge, statut thyroïdien) puis la localisation et la taille des 143 nodules selon les résultats histologiques.

		Bénins (108) (%)	Malins (26) (%)	p-value
sexe	Femme	85 (78,7)	19 (73,1)	0,6015
	Homme	23 (21,3)	7 (26,9)	
Age	Mean (DS)	53,3 (13,2)	50 (13,4)	0,0868
	Méd (IQR)	55,3 (44,4-63,5)	47,3 (38,6-58,2)	
	Min/Max	12,6/82	34,6/84,8	
Statut thyroïdien	Euthyroïdie	88 (81,5)	21 (80,7)	0,5408
	Hypothyroïdie	16 (14,8)	4 (15,4)	
	Hyperthyroïdie	3 (2,8)	0	
	Non Connu	1 (0,9)	1 (3,8)	

Tableau 14 : données cliniques des patients opérés

(Mean = moyenne, DS = écart-type, Méd = médiane, IQR = intervalle interquantile, Min/Max = Minimum/maximum)

D'un point de vue clinique, nous avons recensé 104 femmes, dont 85 (81,7%) porteuses de nodules bénins et 19 (18,3%) de nodules malins. En ce qui concerne les hommes, pour un total de 30 hommes, 23 (76,7%) avec un (ou plusieurs) nodules(s) bénin(s) et 7 (23,3%) avec des nodules malins. Ainsi, dans notre étude, un nodule, de cytologie indéterminée, porté par un homme, a plus de risques d'être malin, mais sans que cela soit statistiquement significatif (p = 0,6015).

D'autre part, dans notre étude, 73,1% des patients porteurs de nodules malins sont des femmes. L'âge médian des patients avec nodules malins est de 47,3 ans (IQR : 38,6-58,2) contre 55,3 ans (IQR : 44,4-63,5) pour ceux avec nodules bénins. Les nodules malins ont tendance à être plus fréquemment retrouvé chez des femmes moins âgées que les nodules bénins

NB : on parle de tendance lorsque $p < 0.20$ et $p > 0.05$

Une grande majorité de nos patients ont été opérés en euthyroïdie (81,5% des patients avec nodules bénins pour 80,7% de ceux avec nodules malins). Il n'existe aucune différence statistique s'agissant du statut thyroïdien.

		Bénins (116) (%)	Malins (27) (%)	p-value
Localisation du nodule	Lobe droit	62 (53,4)	17 (63)	0,0190
	Lobe gauche	50 (43,1)	6 (22,2)	
	Isthme	4 (3,4)	4 (14,8)	
Taille	Mean (DV)	17,5 (7,2)	16,2 (6,5)	0,3634
	Méd (IQR)	16 (12- 20)	15 (10.5-20)	
	Min/max	5/40	8/30	

Tableau 15 : localisation et taille des nodules avec contrôle histologique
(Mean = moyenne, DS = écart-type, Méd = médiane, IQR = intervalle interquantile, Min/Max = Minimum/maximum)

La localisation de la tumeur est significativement associée à la malignité : les nodules malins sont plus fréquemment situés au niveau du lobe droit que les bénins (respectivement 63% et 53,4%) et sont plus fréquemment situés au niveau de l'isthme que les bénins (respectivement 15 et 3%) ; $p=0.0190$.

Enfin, concernant la taille des nodules bénins et malins, nous n'avons pas retrouvé de différence statistique dans notre étude ($p = 0,3634$).

3.3.3. Corrélation histo-échographique

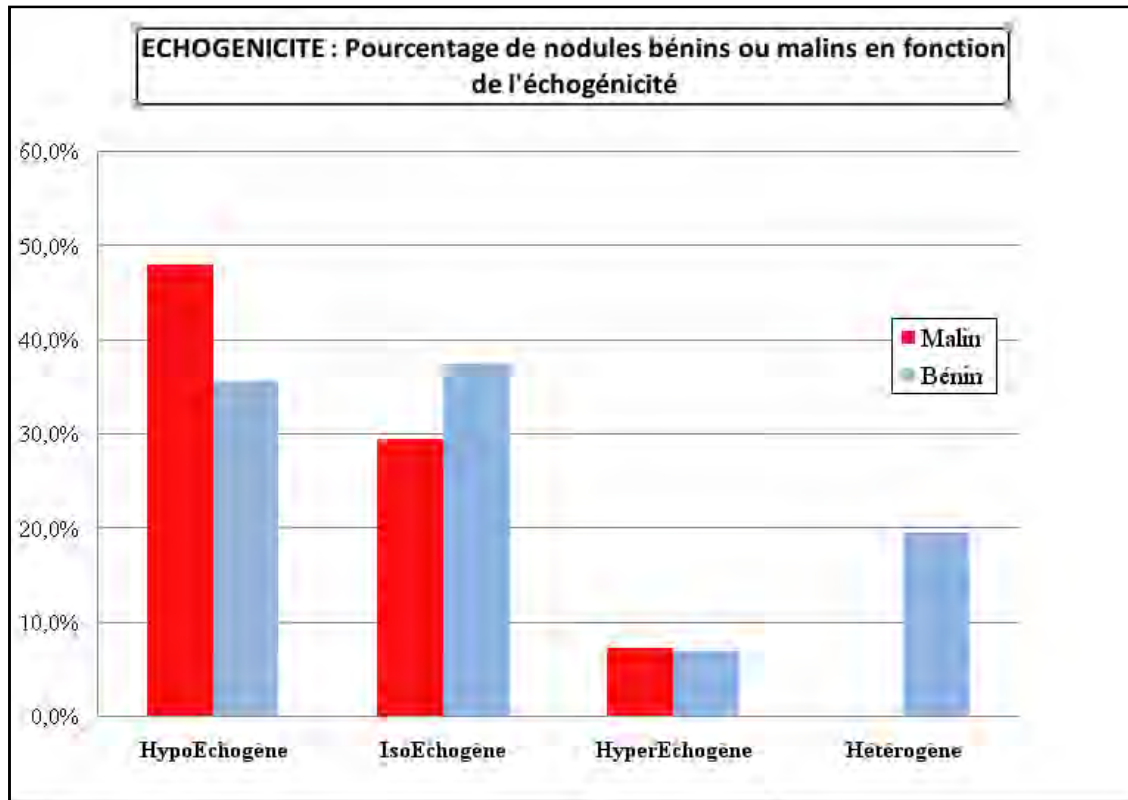
Le tableau 16 expose l'ensemble des caractéristiques échographiques pour les nodules bénins et malins.

		Bénin (116) (%)	Malin (27) (%)	p-value
Echogénicité	HypoEchogène	40 (35,7)	13 (48,1)	0,6744
	IsoEchogène	42 (37,5)	8 (29,6)	
	HyperEchogène	8 (7,1)	2 (7,4)	
	Hétérogène	22 (19,6)	4 (14,8)	
Echostructure	Solide	98 (84,5)	23 (85,2)	1
	Mixte	18 (15,5)	4 (14,8)	
Calcifications	Présence	36(31)	9 (33,3)	0,8167
	Absence	80(69)	18 (66,7)	
Vascularisation	Périphérique	55 (49,5)	13(50)	1
	Centrale	12 (10,8)	3 (11,5)	
	Mixte	44 (39,6)	10 (38,5)	
Commentaire	Non supect	62 (70,5)	14 (60,9)	0,3783
	Suspect	26 (29,5)	9 (39.1)	

Tableau 16 : signes échographiques des nodules bénins et malins

On constate qu'aucun critère échographique n'est significativement associé à la malignité.

Grâce aux graphiques 8 à 12, nous allons exposer chacun des critères échographiques et déterminer la sensibilité (se) et spécificité (sp) des signes, décrits par la Société Française d'Endocrinologie, comme faisant évoquer la malignité : hypoéchogénicité, échostructure solide, présence de microcalcifications, vascularisation centrale ou mixte.

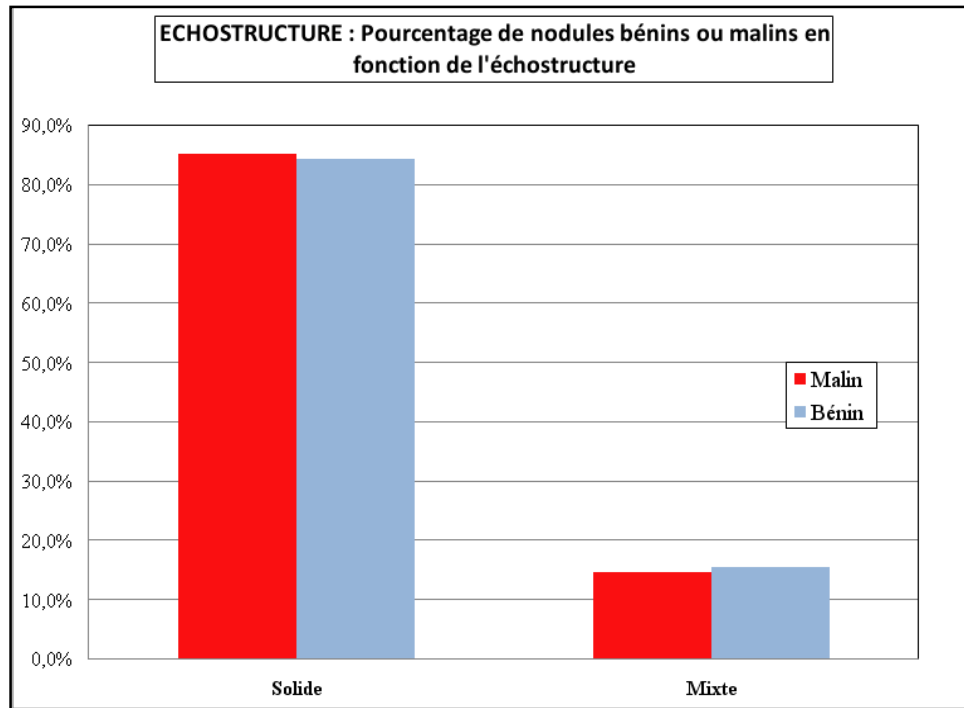


Graphique 7 : répartition du signal d'échogénicité des nodules malins et bénins

On note ici une plus grande proportion de nodules hypoéchogènes dans les nodules malins que bénins sans qu'il y ait de différence statistiquement significative de répartition d'échogénicité entre ces 2 groupes.

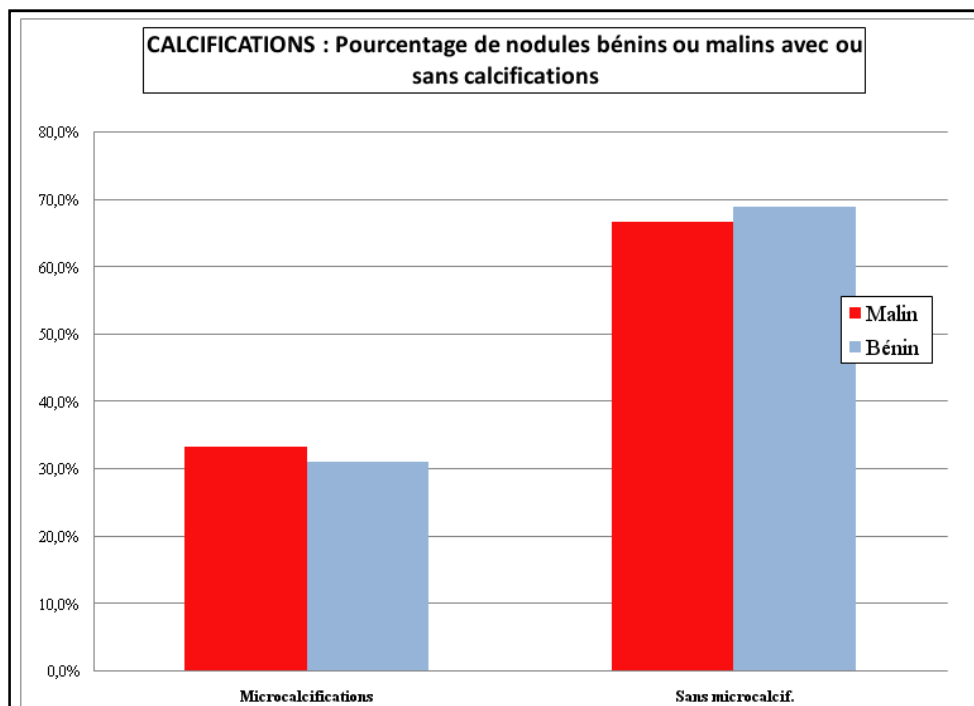
Dans notre étude, l'**hypoéchogénicité** prédit la malignité avec une sensibilité (se) de 48,1% et une spécificité (sp) de 64,3%

NB : ces données sont non connues pour 4 nodules bénins.



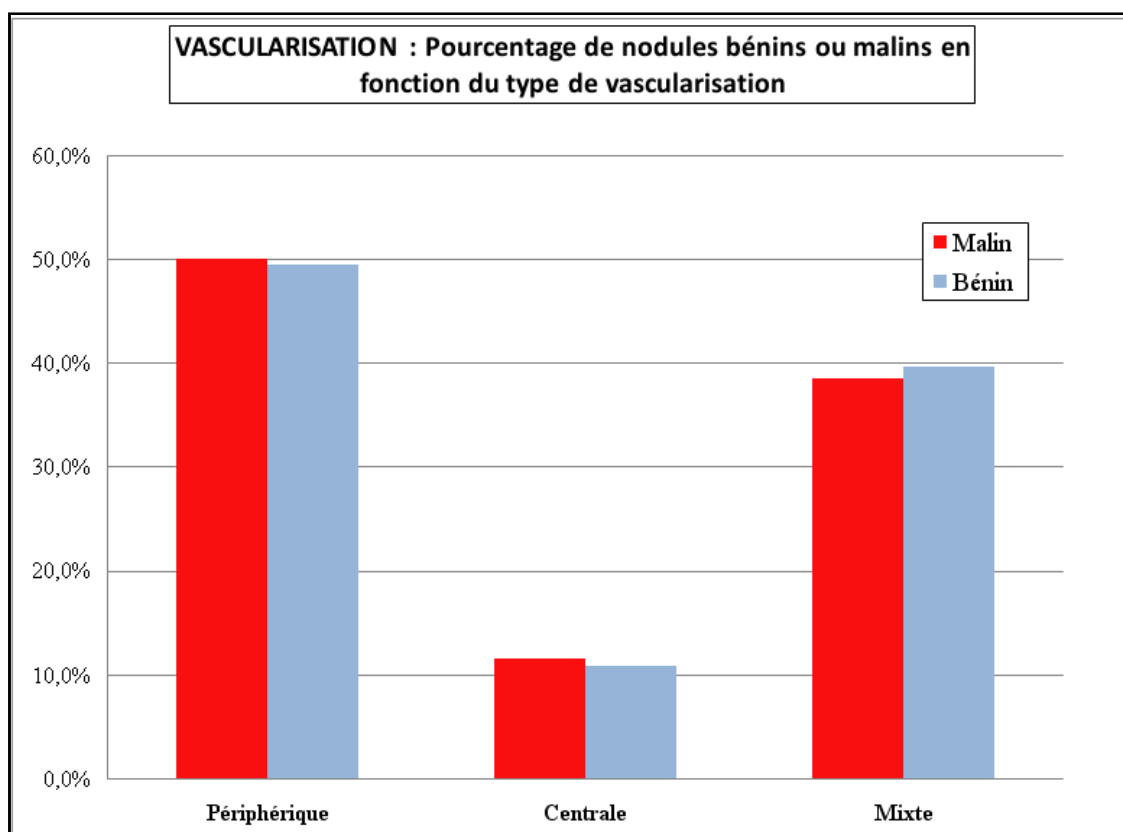
Graphique 8 : répartition de l'échostructure des nodules malins et bénins

On constate qu'il n'y a aucune différence de répartition nodule solide/nodule mixte (tissulaire et kystique) entre les histologies bénigne et malignes. Dans notre étude, **le caractère solide** du nodule en échographie présente une bonne sensibilité (se) (85,2%) mais sa spécificité (sp) est médiocre (15,5%).



Graphique 9 : répartition des microcalcifications dans les nodules malins et bénins

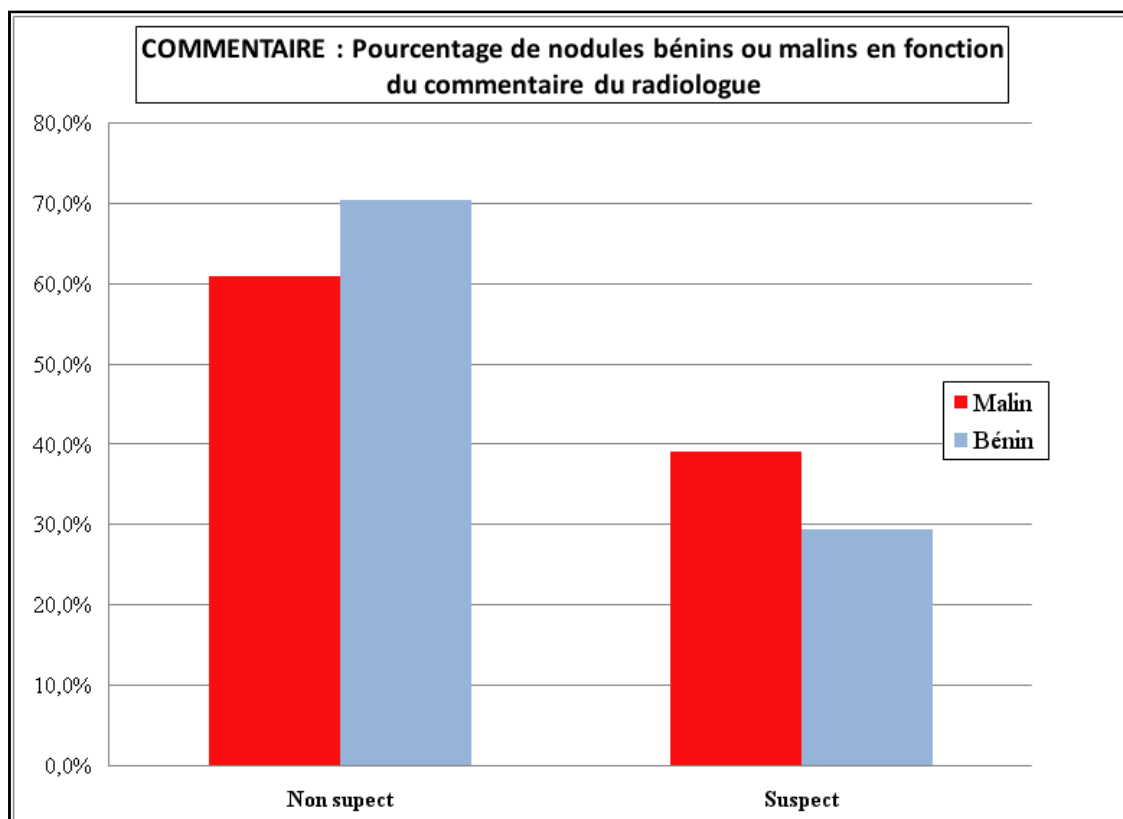
En ce qui concerne la présence de **calcifications**, la sensibilité de ce test est mauvaise (33,3%) avec une spécificité légèrement meilleure (69%).



Graphique 10 : répartition du type de vascularisation des nodules malins et bénins

Là-encore, la répartition des nodules à **vascularisation centrale ou mixte** est presque identique entre les nodules bénins et malins. La sensibilité et la spécificité de ce signe sont respectivement de 50% et 49,5% dans notre étude.

NB : Ces données ne sont pas connues pour 5 nodules bénins et 1 nodule malin



Graphique 11 : caractère suspect à l'échographie des nodules malins et bénins

Le radiologue ne commente pas systématiquement ses examens, ou parfois de façon difficilement interprétable (« plus ou moins suspect »), ce qui explique que seul 88 nodules bénins et 23 malins soient désignés comme suspect ou non suspect.

Dans notre étude, la probabilité pour qu'un nodule soit considéré comme suspect alors qu'il est malin est faible (se = 39,1%). En revanche, celle qu'un nodule bénin apparaisse non suspect est meilleure (sp = 70,5%).

3.3.4. Corrélation histologie définitive et examen extemporané

111 nodules ont été examinés en per-opératoire. La réponse de l'anatomopathologique a été « Bénin » pour 70 nodules (63,1%) « Malin » dans 7 cas (6,3%) et « Différé » pour 34 patients (30,6%).

Le tableau 17 récapitule la répartition de la réponse extemporanée en fonction de l'histologie définitive.

Extemporané	Histologie définitive		Total (%)
	Bénin (%)	Malin (%)	
Non réalisé	27(23,3)	4(15,5)	32(22,3)
Bénin	67 (57,8)	3 (11,5)	70 (49,0)
Malin	2 (1,7)	5(19,2)	7 (4,9)
Différé	20(17,2)	14 (53,8)	34 (23,8)
Total	116	26	143

Tableau 17 : répartition de la réponse extemporanée en fonction de l'histologie définitive

Si nous limitons la corrélation histologique aux nodules malins AVEC EXAMEN EXTEMPORANE REALISE, seuls 26,1% des nodules malins sont identifiés contre 13,0% mal diagnostiqués (« bénin ») et 60,9% non étiquetés (« différé »). Malgré ces faibles résultats, les nodules malin sont plus souvent étiquetés « malins » en per-opératoire que les bénins, et ce de façon statistiquement significative (p=0,0032).

3.3.5. Analyse statistique du critère principal

Les variables significativement associées au caractère malin en analyse univariée (au seuil de 0.20) ont été introduites dans un modèle de régression logistique afin d'identifier les variables significativement et indépendamment associées au caractère.

Seul le stade Bethesda est significativement associé à la malignité : les nodules Bethesda V sont 6 fois plus fréquemment malins que les Bethesda III/IV (OR=6[2.4-14.7], p<0.001).

Cependant la sensibilité du stade Bethesda V est mauvaise, ses caractéristiques épidémiologiques dans notre étude sont :

- sensibilité (se) : 55,6%,
- spécificité (sp) : 82,8%,
- valeur prédictive positive (VPP) : 42,9%,
- valeur prédictive négative (VPN): 88,9%,
- prévalence : 18,9%.

A noter que les VPP et VPN ont été calculées pour la prévalence observée de la malignité parmi les patients opérés dans cette étude. Il serait faux d'extrapoler ces taux de

VVP et VPN à l'ensemble de notre population de patients ponctionnés car pour 40,4% d'entre eux nous n'avons pas d'analyse histologique définitive.

3.3.6. Modalités chirurgicales

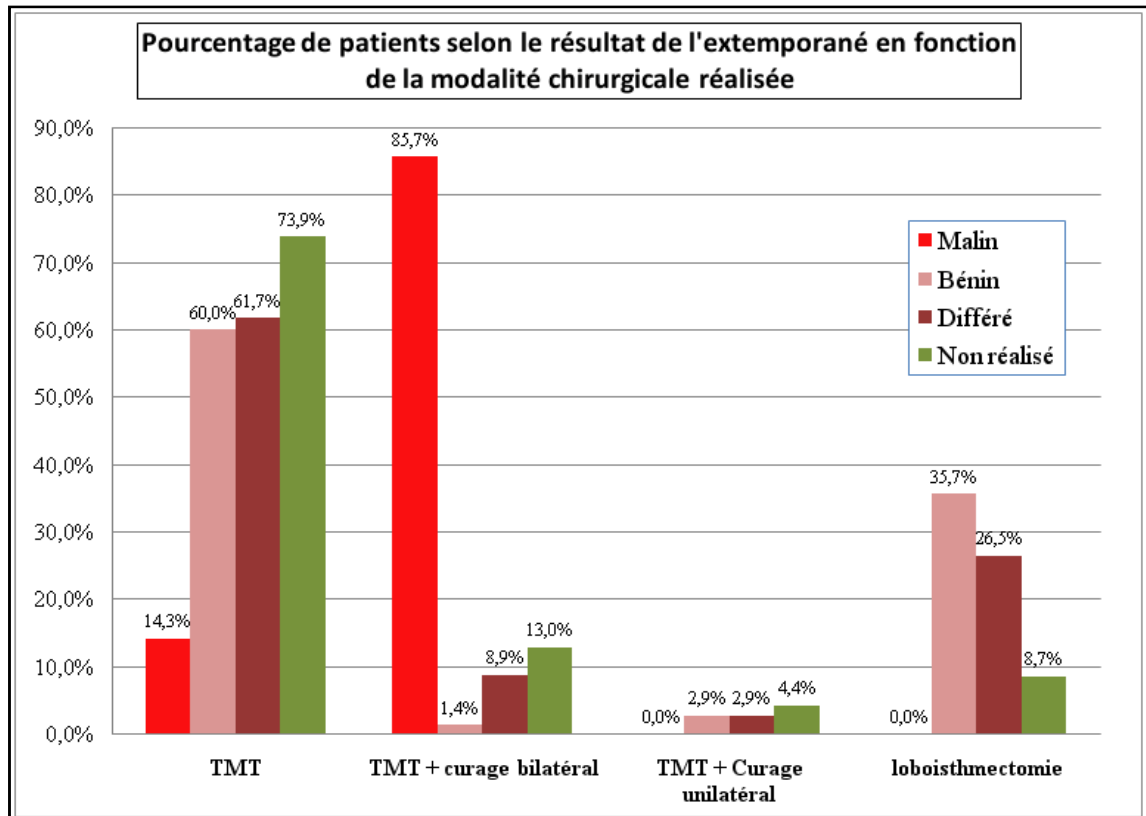
Le tableau 18 détaille le résultat de l'examen extemporané et le type d'intervention effectuée pour les 124 patients.

	Chirurgie	TMT	TMT + curage bilatéral	TMT + curage unilatéral	Lobo- Isthmectomie	Total (%)
Extemporané						
Malin (%)		1 (14,3)	6 (85,7)	0	0	7 (5,2)
Bénin (%)		42 (60)	1 (1,4)	2 (2,8)	25 (35,6)	70 (52,2)
Différé (%)		21 (61,7)	3 (8,9)	1 (2,9)	9 (26,5)	34 (25,4)
NR (%)		17 (73,9)	3 (13,0)	1 (4,4)	2 (8,7)	23 (17,2)
Total (%)		81 (60,4)	13 (9,7)	4 (3,0)	36 (26,9)	134

Tableau 18 : modalités chirurgicales en fonction de l'histologie extemporanée
(TMT = thyroïdectomie macroscopiquement totale, NR = extemporané non réalisé)

3.3.6.1. Corrélation extemporané et modalités de chirurgie

Un examen extemporané a été effectué pour 111 interventions (82,8%). Le résultat est revenu « malin » pour 7 patients, « bénin » pour 70 patients et « différé » pour 34 patients. Pour les 9 thyroïdes comportant 2 nodules inclus, l'analyse extemporanée n'est réalisée que sur le plus suspect. Le graphique 12 représente la répartition des résultats de l'extemporané dans les différents types d'intervention.



Graphique 12 : répartition des résultats extemporanés selon les différentes modalités chirurgicales

On met surtout là en évidence le choix plus important de réaliser un curage en cas d'extemporané malin. Un résultat d'extemporané malin s'associe à un curage bilatéral de façon statistiquement significative comparé aux autres résultats d'extemporané ($p=0,0002$).

En revanche, en cas de résultat per-opératoire « bénin » ou « différé », les choix du type d'exérèse (total ou partiel), de la réalisation ou non d'un geste ganglionnaire, et de son étendue sont très différents d'un patient à l'autre. Il semble que les curages soient alors plus réalisés pour les « différés » que les « bénins » (11,8% pour 4,3%).

3.3.6.2. Thyroïdectomie totales

98 patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec ou sans geste ganglionnaire.

- 22 étaient porteurs d'un carcinome au sein du nodule ponctionné (dont 1 patient avec 2 carcinomes papillaires) ;
- dont 3 étaient également porteurs d'un carcinome micropapillaire en dehors du ou des nodule(s) en cause ;

- 18 thyroïdes supplémentaires étaient le siège d'un (ou plus) carcinome micropapillaire, accompagnant un nodule bénin.

On dénombre donc 76 thyroïdes opérées, indemnes de macronodule malin (77,6%) et 58 indemnes de tout cancer (59,2%)

3.3.6.3. Loboisthmectomies

Nous avons dénombré 21 loboisthmectomies droites pour 14 gauches et une isthmectomie. Elles ont permis le diagnostic de 4 nodules malins (19,0%), ces patients nécessitent d'une reprise chirurgicale en vue de retirer toute la glande et, dans ce même temps, les chaînes ganglionnaires.

6 autres lobes thyroïdiens étaient porteurs de carcinome micropapillaire, sans que cela ne modifie la prise en charge chirurgicale dans leur cas.

3.3.6.4. Thyroïdes multinodulaires

9 interventions ont eu lieu pour des thyroïdes sièges de 2 nodules inclus dans cette étude. Le détail des cytologies et de la localisation des 2 nodules est fait dans les tableaux 19 et 20 :

- 6 patients (Tableau 19) ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale ;
- 3 patients ont bénéficié d'une loboisthmectomie (Tableau 20) ;

		Pat.1	Pat.2	Pat.3	Pat. 4	Pat.5	Pat. 6
Localisation	Lobe droit	Beth V	Beth V		Beth III	Beth IV	
	Lobe gauche	Beth V	Beth V	2 Beth III	Beth III	Beth III	
	Isthme						Beth III/V
Extemporane		Différé	NR	NR	Différé	NR	malin
Définitif		Bénin	Bénin	Bénin	Bénin	Bénin	2 pap

Tableau 19 : répartition de 2 nodules inclus au sein de la me thyroïde et résultats histologiques après thyroïdectomie totale

(Pat = patient, NR = extemporané Non réalisé, Beth = Bethesda, pap = carcinome papillaire)

		Patient 7	Patient 8	Patient 9
Localisation	Lobe droit	2 Beth IV		2 Beth IV
	Lobe gauche		2 Beth IV	
Extemporané		Bénin	Bénin	Bénin
Définitif		Bénin	Bénin	Bénin

Tableau 20 : répartition de 2 nodules inclus au sein de la me thyroïde et résultats histologiques après loboisthmectomie

Parmi les 125 autres patients, nous en avons retrouvé 19 porteurs d'un deuxième nodule cytoponctionné non inclus (classé Bethesda I, II ou VI). Le tableau 21 illustre leur distribution :

		NODULES INCLUS		
		Beth III	Beth IV	Beth V
NODULES NON INCLUS	Beth I		3	1
	Beth II	4	8	2
	Beth VI			1

Tableau 21 : association d'un deuxième nodule non inclus avec un nodule inclus

Pour ces 19 patients, 10 présentaient les nodules dans le même lobe. Pour ces cas, on note 8 examens extemporanés (5 « bénins », 0 « malin », 3 « différés »). Les modalités chirurgicales ont été :

- 8 thyroïdectomies totales sans curages pour 8 nodules bénins dont 2 s'accompagnaient de carcinome micropapillaire
- 1 thyroïdectomie avec curage pour un nodule bénin (extemporané différé).
- 1 loboisthmectomie pour un nodule bénin

Les 9 autres patients présentaient un nodule droit et un gauche. Ceux là ont bénéficié d'examen extemporané dans 6 cas (3 bénins, 0 malin, 3 différés).

- 7 patients ont bénéficiés de thyroïdectomies totales sans curage :
 - o 5 nodules bénins dont 2 accompagnés de carcinome micropapillaire et
 - o 2 nodules malins (différés en extemporané).

- 2 patients ont eu d'emblée une thyroïdectomie totale avec curage.
 - o L'un avec un nodule Bethesda III et un Bethesda II, sans extemporané et avec nodule bénin accompagné d'un micropapillaire au définitif,
 - o L'autre avec un Bethesda V et un Bethesda VI, sans extemporané et malin au définitif.

On peut voir ici la disparité de la prise en charge dans ces thyroïdes multinodulaires.

3.3.6.5. Gestes ganglionnaires

Un geste ganglionnaire a été réalisé dans 17 cas dont 13 avec curage bilatéral. (Tableau 22)

	Bethesda			Extemporané				Définitif	
	III	IV	V	Malin	Bénin	Différé	NR	Bénin	Malin
Patient 1			x	x					x
Patient 2		x					x	x	
Patient 3			x	x					x
Patient 4			x			x		x	
Patient 5			x			x			x
Patient 6			x		x			x	
Patient 7			x				x	x	
Patient 8		x					x	x	
Patient 9			x	x					x
Patient10			x	x				x	
Patient 11			x			x		x	
Patient 12			x	x					x
Patient 13			x	x					x
Total (%)	0	2 (15,4)	11 (84,6)	6 (46,2)	1 (7,6)	3 (13,1)	3 (13,1)	7 (53,8)	6 (46,2)

Tableau 22 : détail cytologique et histologique des patients avec geste ganglionnaire bilatéral (NR = Non Réalisé)

Les 13 curages bilatéraux sont réalisés dans 84,6% pour les nodules Bethesda V (soit 11 nodules). Sur ces 11 nodules, 10 sont examinés en per-opératoires avec 6 résultats « malins » (60%), 3 résultats « différés » (30%) et un « bénin » (10%),

On constate également que 53,8% des gestes ganglionnaires, chez nos patients, ont été réalisés sur thyroïde bénigne (ligne grisées), mais dans la plupart des cas, il s'agit de nodules avec extemporanée différée ou non réalisée.

A noter que le patient 7 était finalement porteur d'un carcinome micropapillaire.

Le tableau 23 reprend les mêmes données pour les 4 curages unilatéraux.

	Bethesda			Extemporane				Définitif	
	III	IV	V	Malin	Bénin	Différé	Non réalisé	Bénin	Malin
Patient 14			x			x			x
Patient 15	x						x	x	
Patient 16	x				x			x	
Patient 17			x		x			x	
Total	2		2		2	1	1	2	1

Tableau 23 : détail cytologique et histologique des patients avec geste ganglionnaire unilatéral

Les 4 curages unilatéraux sont réalisés pour moitié en présence de nodules Bethesda III et pour moitié de Bethesda V. 3 patients sur 4 ont bénéficié d'une analyse extemporanée :

- 2 « bénins » confirmés à l'histologie et
- un « différé », carcinomateux au définitif.

3.4. Evaluation de l'examen extemporané

3.4.1. Caractéristiques épidémiologiques de l'extemporané

Nous avons calculé la sensibilité (probabilité que la réponse soit « malin » si le nodule est malin) et la spécificité (probabilité que la réponse soit « bénin » si le nodule est

bénin) de l'examen extemporané en considérant les réponses différées comme faux-négatif pour les nodules malins et faux positif pour les nodules bénins :

- Sensibilité = 22,7%
- Spécificité = 75,3%

Pour le calcul de des valeurs prédictives, nous ne tenons pas compte des réponses différées :

- Valeur Prédictive Positive = 71,4%
- Valeur Prédictive Négative = 95,7%

Le taux d'histologie définitive maligne et bénigne en cas d'extemporané différée :

- Malin : 41,2%
- Bénin : 58,8%

3.4.2. Données de l'extemporané dans le groupe malin

L'histologie des 27 nodules malins se répartit de la façon suivante :

- 15 carcinomes papillaires purs,
- 10 carcinomes papillaires de forme vésiculaire,
- 1 carcinome médullaire, initialement classé Bethesda V à la cytologie et sans extemporané réalisé,
- 1 carcinome vésiculaire à variante oncocytaire, étiqueté Bethesda IV (néoplasie oncocytaire) et d'extemporané différé.

Le détail cytologique et histologique extemporané des carcinomes papillaire est donné dans le tableau 24.

	Carcinome papillaire					Carcinome papillaire forme vésiculaire				
EXT	B.III	B.IVvés	B.IVonc	B.V	total	B.III	B.IVvés	BIVonc	B.V	Total
bénin	1			1	2				1	1
Malin	1			4	5				1	1
Diff	2	3		2	7	1	2		3	6
NR		1			1				2	2
Total	4	4	0	7	15	1	2	0	7	10

Tableau 24 : détail cytologique et extemporané des carcinomes papillaires
(EXT = Extemporané, Diff = différé, NR = Non Réalisé, B. = Bethesda, IVvés = néoplasie vésiculaire, IVonc = néoplasie à cellule de Hürthle)

Si plus d'un tiers (35,7%) des carcinomes papillaires classiques ont pu être diagnostiqués en per-opératoire, seul un huitième (12,5%) des carcinomes papillaires de variante vésiculaire a été identifié.

On note également que les résultats de la cytologie sont très satisfaisants puisque 15 nodules sur 27 (55,6%) étaient « suspects de malignité » avant la chirurgie. Ceci est d'autant plus vrai dans le groupe des papillaires de formes vésiculaire, puisque 70% étaient classés Bethesda V.

Enfin, une grande part de résultats per-opératoires sont « différés » (14 sur 23 extemporanés soit 60,8%) dans ce groupe de patients.

3.5. Analyse de la morbidité

Dans notre étude, nous avons recensé 14 patients avec hypoparathyroïdie séquellaire et 8 paralysies récurrentielles. Aucun patient n'a présenté de diplégie laryngée et aucun ne cumulait les 2 complications.

3.5.1. Hypoparathyroïdie

Dans notre série, nous avons relevé 14 patients avec des hypoparathyroïdies séquellaires :

- 6 dans les suites d'une chirurgie avec geste de curage (Tableau 25). Pour un de ces patients, le curage a été réalisé lors d'une reprise chirurgicale et 5 patients avec thyroïdectomies et geste ganglionnaire d'emblé.
- Dans notre étude, nous avons relevé 17 gestes ganglionnaires de première intention, dont 5 (29,4%) se sont compliqués d'hypoparathyroïdie.
 - o Pour le patient 2, la première intervention était une loboisthmecomie droite avec extemporané différée qui a conduit à une totalisation avec curage dans un second temps, compliquée d'hypoparathyroïdie
 - o On remarque ici que 3 des 5 patients ont bénéficiés d'un curage « prophylactique » alors que l'extemporané était non réalisé, différé, voire bénin ; et avec résultat définitif bénin.
 - o Les 2 patients avec histologie maligne, avaient eu une réponse différée à l'extemporané

	Bethesda			Extemporane				Définitif	
	III	IV	V	Malin	Bénin	Différé	Non réalisé	Bénin	Malin
Patient 1			x		x			x	
Patient 2		x				x			x
Patient 3			x			x			x
Patient 4			x			x		x	
Patient 5			x				x	x	
Patient 6			x	x					x
Total		1	5	1	1	3	1	3	3

Tableau 25 : caractéristiques cytologiques et histologiques des patients avec hypoparathyroïdie séquellaire après curage

- 8 patients sans geste ganglionnaire (Tableau 26) sur les 117 recensés dans l'étude, soit 6,8% se sont compliqués d'hypoparathyroïdie. Seul 1 patient était finalement porteur d'un carcinome (12,5%), aucun des 8 examens extemporanés n'étaient malins mais la moitié étaient différés.

	Bethesda			Extemporane				Définitif	
	III	IV	V	Malin	Bénin	Différé	NR	Bénin	Malin
Pat 7	x					x			x
Pat 8		x			x			x	
Pat 9	x				x			x	
Pat 10		x			x			x	
Pat 11			x		x			x	
Pat 12			x			x		x	
Pat 13		x				x		x	
Pat 14		x				x		x	
Total	2	4	2	0	4	4		7	1

Tableau 26 : caractéristiques cytologiques et histologiques des patients avec hypoparathyroïdie séquellaire sans curage (NR = Non Réalisé)

Il existe une association statistiquement significative entre hypoparathyroïdie et les patients bénéficiant d'un curage ($p = 0,0096$)

La fréquence en fonction de la cytologie est 5,7% des nodules Bethesda III (2 cas), 6,8% des Bethesda IV (5cas) et 20% des Bethesda V (7cas) : les hypoparathyroïdies sont statistiquement plus présente pour les Bethesda V que les III ou IV ($p = 0,0429$).

3.5.2. Paralysies récurrentielles

8 patients se sont compliqués de paralysie récurrentielle. Voici leur répartition :

- En fonction de la cytologie : 1 Bethesda III, 3 Bethesda IV et 4 Bethesda V. Cette complication est donc plus fréquente en cas de nodules suspect de malignité mais de façon non significative ($p = 0,1005$) ;
- En fonction de l'analyse extemporanée : 1 malin (malin au définitif), 4 bénins (dont 1 malin au définitif), 2 différés et 1 non réalisé ;
- En fonction des modalités chirurgicales : 7 thyroïdectomies totales dont 3 avec curages (dont 1 pour nodule bénin au définitif) et 1 loboisthmectomie ;
- En fonction de l'histologie définitive : 4 nodules malins pour 4 bénins.

Pour cette complication, l'association avec le curage n'est pas statistiquement significative ($p = 0,0640$) mais elle est tout de même plus fréquente en cas de nodule classé Bethesda V et en cas de curage ganglionnaire.

Dans le chapitre suivant, nous discuterons de ces différents points et tâcherons de répondre à l'objectif principal et aux secondaires.

DISCUSSION

1. Critique de l'étude

1.1. Validité de la cohorte

Pour s'assurer de la validité de notre cohorte, nous en avons comparé les chiffres avec d'autres études disponibles dans la littérature.

La répartition des différentes cytologies analysées au sein du laboratoire d'anatomopathologie et cytologie de Rangueil est comparée avec celle de 3 publications. (Tableau 27)

	Beth.I (%)	Beth.II (%)	Beth.III (%)	Beth.IV (%)	Beth.V (%)	Beth.VI (%)	Total cytoponction
Notre étude	416 (31,6)	632 (48,0)	103 (7,8)	92 (7,0)	40 (3,0)	34 (2,6)	1317
Alexander 2002 [161]	189 (13)	929 (63,7)	74 (5,1)	136 (9,3)	80 (5,5)	47 (3,2)	1458
Nga 2010 [162]			183 (9,2)	338 (17)			1986
Yang 2007 [163]	488 (10,4)	3036 (64,6)	152 (3,2)	544 (11,6)	124 (2,6)	359 (7,6)	4703

Tableau 27 : répartition des différentes catégories Bethesda dans la littérature (Beth = Bethesda)

Nous notons surtout un taux important de cytologies non contributives dans notre étude. En revanche, les taux de cytologie Bethesda III, IV et V sont comparables aux données des autres équipes

Nous avons cherché une explication au fort taux de cytologie Bethesda I en détaillant celles provenant de ponctions aspiratives et celles provenant de ponctions par capillarité. Nous avons alors été surpris par le fort taux de cytologies non contributives dans les prélèvements par capillarité (40,1%) par rapport à celles obtenues par aspiration (26,1%), alors que cette première technique est la référence actuellement reconnue pour cet examen [63, 81]. En détaillant les résultats en fonction de la date de la cytoponction, nous avons noté l'irrégularité des résultats en fonction de la période analysée. En effet, d'un

trimestre à l'autre, le taux de cytologies non contributives varie de 30% à 41%. Après renseignements pris auprès de l'opérateur, il semble que cela corresponde à des périodes de formations de nouveaux praticiens, ou à des essais de nouveaux matériels (modification d'aiguilles). Ces taux importants de Bethesda I seraient donc liés à des ajustements de pratiques et une courbe d'apprentissage au sein de cette structure.

Concernant notre cohorte de nodules classés Bethesda III, IV et V, la répartition des nodules à contrôler et à surveiller, ainsi que la proportion de nodules bénins et malins à l'histologie définitive, est comparée avec 4 études détaillant les résultats pour les groupes des nodules de cytologie indéterminée à suspecte. (Tableau 28).

	Patients Opérés (%)	Non opérés(%)	Patients contrôlé bénins (%)	Nodules malins (%)	Nodules bénins (%)
Notre étude	134 (62)	74 (34,3)	8 (3,7)	27 (18,9)	116 (81,1)
Yoon 2010 [159]				19 (12,2)	80 (80,8)
Chang 1997 [164]				34 (23)	114 (77)
Lee 2011 [165]	69 (65,7)	36 (34,3)			
Yang 2007 [163]			79 (25,6)		

Tableau 28 : répartition des prises en charge et de l'histologie définitive dans la littérature

Nos chiffres sont, pour la plupart, comparables avec ceux des autres cohortes. Seuls les contrôles cytologiques « bénins » sont moins fréquents que ceux retrouvés dans la littérature (donnée rapportée dans une seule de ces études).

Pour ce groupe de nodules, nous nous intéressons maintenant aux taux de malignité par catégorie Bethesda. Nous notons qu'ils diffèrent de ceux attendus d'après les chiffres donnés à conférence de Bethesda [81]. En effet, pour les Bethesda III, le risque de malignité attendu est compris entre 5 à 15%, 15 à 30% pour les Bethesda IV, et 60 à 75% pour les Bethesda V. Or le risque de malignité de chaque groupe dans notre étude est respectivement de 14,3%, 9,6% et 42,9%.

Les différences entre le risque de malignité attendu et le risque de malignité observé dans les Bethesda IV et V sont intéressants à discuter.

Tout d'abord, cela va dans le sens de l'état des lieux actuel de l'utilisation de cette classification par les cytologistes [166]. En effet, il y a actuellement polémique sur les chiffres donnés par la conférence de Bethesda.

Ensuite, les résultats histologiques dont nous disposons sont uniquement ceux des thyroïdes OPÉRÉES. Plus de la moitié des nodules Bethesda III, 17% des Bethesda IV et 14% des Bethesda V n'ont pas été contrôlé histologiquement. Cela peut modifier le taux de malignité au sein de ces classes et entraîner un biais d'interprétation.

D'autre part, il peut être difficile de départager des étalements d'aspect vésiculaire entre une classe Bethesda III ou Bethesda IV. Le cytologiste peut être tenté de classer en Bethesda IV des atypies qu'il souhaite faire contrôler histologiquement : nous avons détaillé l'histologie définitive des nodules bénins classés Bethesda IV :

- 50 cytologies « lésions folliculaires » :
 - o 34 : « dystrophie nodulaire » (68%)
 - o 12 : « adénome vésiculaires » (24%)
 - o 4 : « adénomes oncocytaires » (8%)
- 15 cytologies « lésions oncocytaires »
 - o 9 : « dystrophies nodulaires » (60%)
 - o 1 : « adénome vésiculaire » (6,7%)
 - o 4 : « adénome oncocytaire » (26,6%)
 - o 1 : « pseudo-tumeur inflammatoire » (6,7%)

Un certain nombre de nodules, correspondant finalement à des dystrophies nodulaires, auraient probablement pu être classés Bethesda III.

Enfin, concernant le taux de malignité dans la catégorie Bethesda V, il peut être abaissé en raison d'un plus grand nombre de nodules classé « malins » (Bethesda VI). Il peut aussi être lié à des difficultés d'interprétation quand les lésions sont très cellulaires et très hémorragiques masquant le fond colloïde, et lorsque les placards cellulaires sont trop épais, générant alors des anomalies nucléaires.

Concernant le groupe des nodules malins à cytologie indéterminée, nos patients ont présenté moins de carcinomes vésiculaires que les patients inclus par les autres auteurs (Tableau 29). Pour le reste, nos valeurs sont comparables.

	Carcinome Papillaire classique (%)	Carcinome papillaire vésiculaire (%)	Carcinome vésiculaire (%)	Carcinome médullaire (%)	Total
Notre étude	15 (55,6)	10 (37)	1 (3,7)	1 (3,7)	27
Yoon 2010 [159]	1 (5,3)	4 (21)	10 (52,6)	0	19
Nga 210 [162]	25(59,5)		17 (40,5)		52
Maia 2011 [167]	9 (45)	6 (30)	4 (20)	1 (5)	20

Tableau 29 : répartition de l'histologie des nodules de cytologie indéterminée à suspecte contrôlés dans la littérature

En conclusion, notre cohorte de patients est comparable avec les données de la littérature. Le risque de malignité par catégorie Bethesda diffère de celui énoncé à la conférence de Bethesda mais ce constat est partagé avec les cytologistes qui remettent ces chiffres en cause. Seule l'importante proportion de nodules de cytologie non contributive est remarquable par rapport aux autres études mais liée à des ajustements de pratiques.

1.2. Biais de l'étude

Notre étude présente plusieurs biais dont il faut tenir compte pour l'interprétation des résultats.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective. Pour cette raison, la qualité du recueil de données peut-être amoindri ; tous les critères évalués n'étaient pas disponibles pour tous les patients, ce qui explique des caractéristiques « Non Connues » qui peuvent fausser certains résultats.

De plus, nos principaux interlocuteurs pour les patients non traités au CHU ont été les médecins généralistes traitants. Cela nuance alors le recueil de données, notamment en termes de « complications post-opératoires », qui repose sur les plaintes fonctionnelles du patient (dysphonie, fourmillements) et son traitement (supplémentation calcique), et non sur un examen de la mobilité laryngée et un bilan phosphocalcique.

D'autre part, l'interprétation des résultats de l'objectif principal ne portent que sur les patients avec un nodule classé Bethesda III, IV ou V OPÉRÉS et non pas sur tous les Bethesda III, IV et V, ce qui peut biaiser les résultats. L'extrapolation du pronostic en fonction des caractéristiques cliniques, cytologiques et échographiques à l'ensemble des nodules Bethesda III, IV et V doit donc se faire avec prudence.

Nous avons aussi rencontré, lors du recueil de données, quelques patients pour lesquels il existe « une indication théorique à un contrôle histologique » mais qui préfèrent, en accord avec le médecin référent, opter pour un suivi clinico-échographique, en l'absence de diagnostic de certitude pré-opératoire. Là aussi, cela peut amoindrir la fiabilité de nos résultats.

A noter également que nous aurions souhaité établir un score pronostique en associant plusieurs critères cliniques, cytologiques et échographiques. Cependant, d'un point de vue statistique, il est nécessaire de regrouper 10 évènements par critère pour établir un tel score. Il aurait donc fallu recenser 80 à 90 nodules malins, de cytologie indéterminée à suspecte. Hors, nous avons dénombré 27 carcinomes en 2 ans. En extrapolant, il faudrait donc obtenir les informations cliniques, cytologiques, échographiques et histologiques depuis 2006. Cela nous apparaît impossible car ce n'est que récemment que la classification Bethesda est utilisée en routine et surtout que les signes échographiques du nodule cytoponctionné sont recensées et enregistrées.

En conclusion, nous avons identifié un certain nombre de biais dans notre étude : son caractère rétrospectif, le manque de preuves documentant les complications, l'analyse des seuls nodules **contrôlés** en histologie, le choix de certains patients d'être surveillés malgré une indication opératoire et enfin le nombre insuffisant de cancers thyroïdiens pour établir un score pronostique. S'y ajoute également le taux important de cytologies classées Bethesda I comme vu dans la description de cohorte. Tous ces points nous amènent à interpréter les résultats avec prudence.

2. Objectif principal

Notre objectif principal, en réalisant cette étude, est d'identifier le pronostic des nodules de cytologie indéterminée en utilisant les données cytologiques, cliniques, échographiques et histologiques. Pour cela, nous disposons d'une cohorte de 134 patients opérés. Cela correspond à 143 nodules parmi lesquels 116 sont identifiés comme bénins pour 27 malins.

2.1. *Corrélation cyto-histologique*

Dans l'étude détaillée ci-dessus, nous avons recensé 143 nodules opérés répartis de la façon suivante : 35 Bethesda III, 73 Bethesda IV, 35 Bethesda V. Le nombre de nodules d'histologie maligne par classe Bethesda est respectivement 5 (14,3%), 7 (9,6%) et 15 (42,9%). Parmi les Bethesda IV, on note une grande majorité de lésions vésiculaires par rapport aux lésions oncocytaires (56 contre 17).

Le stade Bethesda V est associé à la malignité de façon statistiquement significative ($p < 0,001$) avec cependant une sensibilité et une VPP très faibles (respectivement 55,6%, 42,9%).

La corrélation stade Bethesda V et nodule malin est retrouvée dans la littérature avec des taux de 60 à 85% de nodules malins dans ce groupe [63, 165, 167-169], ce qui est également cohérent avec les conclusions de la conférence de Bethesda.

2.2. *Corrélation histo-clinique*

Les résultats de notre étude s'agissant de l'analyse des données cliniques des patient opéré et des nodules contrôlé sont les suivants : un nodule porté par un homme a plus de risques d'être malin (23,3%) qu'un nodule porté par une femme (18,3%), les nodules malins sont malgré cela plus fréquemment retrouvés chez des femmes, plus jeunes et des patients en euthyroïdie. La seule association statistiquement significative retrouvée est entre les nodules malins et la localisation au lobe droit.

Nos données sont comparables avec celles de la littérature portant sur la même catégorie de patients [159, 167] : il n'existe pas de critère clinique spécifique ET sensible pour prévoir un risque de malignité majoré. (Tableau 30)

	F/H (%)	Malin F/H (%)	p-value : sexe	Age B/M (années)	p-value : Age	p-value : Statut thyroïdien	p-value : Taille
Notre étude	77,7 / 22,4	18,3 / 23,2	0,6015	53,3 / 50	0,0868	0,5408	0,3634
Yoon 2010 [159]	86,9 / 13,1	15,1 / 46,2	0,02	42,3 / 49,7	0,134	/	/
Maia 2011 [167]	87,5 / 12,5	28,3 / 30,0	0,7047	49,8 / 48,3	0,60	0,42	0,038

Tableau 30 : caractéristiques cliniques en fonction de l'histologie dans la littérature

(F/H = répartition du nombre de femmes et d'hommes en pourcentage, Malin F/H = pourcentage de nodules malins chez les femmes et chez les hommes, p-value : sexe = significativité du sexe pour prédire la malignité, Age B/M = âge moyen des patients avec nodules Bénins et nodules Malins, p-value : Age = significativité de l'âge pour prédire la malignité, p-value : statut thyroïdien = significativité du statut thyroïdien pour prédire la malignité, p-value : taille = significativité de la taille du nodule pour prédire la malignité)

A noter, que seule notre étude montre une tendance à la malignité pour des patients plus jeunes.

La notion de lobe droit plus à risques de cancers a déjà été évoqué dans des études sur l'épidémiologie des nodules thyroïdiens, tout type de cytologie confondu [170]. Mais nous n'avons pas d'explication physio-pathogénique à proposer

Concernant la taille, plusieurs études utilisent le seuil de 4 cm pour prédire du risque de malignité, or aucun de nos patients ne présentait de nodule de plus de 4cm [167].

2.3. *Corrélation histo-échographique*

Dans notre étude, les nodules malins présentant les caractéristiques suivantes sont plus à risques de malignité : hypoéchogénicité, échostructure solide, présence de microcalcifications, vascularisation centrale et aspect « suspect » d'après l'examineur. Cependant aucun de ces critères pris individuellement n'est statistiquement significatif.

Les caractéristiques à risques sont identiques à celles énoncées par le Société française d'Endocrinologie [70].

De nombreuses publications se sont intéressées aux signes échographiques pour identifier les plus discriminants. La plupart portent sur les nodules toutes catégories Bethesda confondues. Plus rares sont les études qui se sont attardées sur les signes échographiques des nodules de cytologie indéterminée à suspecte. Ces dernières concluent toutes en l'absence de signes échographiques à la fois spécifiques ET sensibles des nodules malins (Tableau 31) :

	p-value échogénicité	p-value échostructure	p-value calcifications	p-value vascularisation
Notre étude	0,6744	1	0,8167	1
Yoon 2010 [159]	0,164	0,470	0,021	
Maia 2011 [167]	Non significatif		Non significatif	Non significatif
Choi 2009 [171]	0,108	0,460	0,348	0,030

Tableau 31 : significativité des signes échographiques pour prédire la malignité dans la littérature

L'évaluation du caractère suspect ou non selon le radiologue donne des résultats très variables selon les études. Si Yoon retrouve une corrélation statistiquement significative entre l'évaluation « suspect de malignité » et l'histologie définitive ($p < 0,001$) [159]. Lee et al montrent que la corrélation valable pour les autres stades Bethesda est perdue pour les nodules de cytologie indéterminée dans une étude portant sur 819 nodules isolés, de toute histologie confondue [165]. Le tableau récapitulatif extrait de l'article de Lee est représenté ci-dessous (Tableau 32).

Table 1. US Categories and Final Diagnoses According to Cytological Results					
Cytological results	US categories	Mean size (range, mm)	Final diagnosis		
			Benign (%)	Malignant (%)	<i>p</i> value*
Inadequate (n=49)	Benign (n=40)	20.1 (5-43)	40 (83.3)	0	0.184
	Suspicious (n=9)	9.2 (4-15)	8 (16.7)	1	
Benign (n=560)	Benign (n=452)	19.1 (3-100)	450 (81.2)	2 (33.3)	0.014
	Suspicious (n=108)	13.5 (3-60)	104 (18.8)	4 (66.7)	
Indeterminate (n=21)	Benign (n=20)	26.1 (12-70)	19 (95)	1	1.000
	Suspicious (n=1)	6	1 (5)	0	
Suspicious for malignancy (n=48)	Benign (n=12)	14.9 (5-40)	8 (72.7)	4 (10.8)	<0.001
	Suspicious (n=36)	9.3 (3-34)	3 (27.3)	33 (89.2)	
Malignant (n=141)	Benign (n=9)	18.4 (4-33)	0	9 (6.4)	1.000
	Suspicious (n=132)	11.9 (3-52)	1	131 (93.6)	

*from Fisher's exact test.

Tableau 32 : corrélation cyto-histologique d'après Lee et al [165]

Dans la plupart de ces publications, on retrouve également une analyse portant sur les contours du nodule et la forme du nodule [80, 172-174]. Yoon et al, par exemple, trouvent une valeur de « p » inférieure à 0,001 pour des contours irréguliers dans les nodules malins, ce qui est confirmé par Maia et al [159, 167]. Ce critère a une bonne spécificité mais une très mauvaise sensibilité.

Il pourrait être intéressant de demander de façon systématique de renseigner également ces critères (actuellement spécifiés de façon sporadique) pour en évaluer la sensibilité et spécificité auprès de nos patients. La diffusion et l'usage généralisé du score de risques échographiques (TIRADS) proposé par la série de Horvath [175], comme présenté ci-après, permettra d'établir un pronostic échographique pouvant être confronté au score pronostique cytologique. (Tableau 33)

Scores de risques échographiques (TIRADS)			
Caractérisation échographique	Pattern US (modèle Américain)	Malignité	TIRADS
Anéchogène avec spots hyperéchogènes. Vascularisation nulle	Colloïde type 1	0 %	TIRADS 2 Bénin
Non encapsulé, mixte, limité, avec spots hyper-échogène aspect spongiforme, vascularisé	Colloïde type 2	0 %	TIRADS 2 Bénin
Non encapsulé, mixte avec zone solide, avec spots hyper-échogène, vascularisé	Colloïde type 3	0 %	TIRADS 2 Bénin
Hyper, iso ou hypoéchogène, partiellement encapsulé, vascularisation périphérique, dans un contexte de Hashimoto	Pseudo-nodule	<5 %	TIRADS 3 a priori bénin
Solide ou mixte, hyper, hypo ou isoéchogène, avec une fine capsule	Bénin	5–10 %	TIRADS 4A indéterminé
Hypoéchogène sans limites nettes, ni calcifications	De Quervain		TIRADS 4A indéterminé
Hyper, hypo ou isoéchogène, hypervascularisé avec un halo large, micro ou macrocalcifications	Suspect		TIRADS 4B suspect
Hypoéchogène, sans halo, avec limites irrégulières, vascularisation pénétrante, avec ou sans calcifications	Cancer Pattern 1	10–80 %	TIRADS 4B suspect
Iso ou hypoéchogène, sans halo, avec microcalcifications multiples et hyper vascularisation	Cancer Pattern 2	> 80 %	TIRADS 5 sûrement malin
Sans halo, iso ou hypo, vascularisation mixte avec ou sans calcifications sans artéfact colloïde	Cancer Pattern 3	> 100 %	TIRADS 6 malin

Tableau 33 : score TIRADS

2.4. *Corrélation histologie définitive et examen extemporané*

Concernant les 111 analyses extemporanées réalisées au cours de 134 interventions, nous trouvons 70 résultats bénins (dont 67 Vrais-Négatifs et 3 Faux-négatifs) pour 8 malins (6 Vrais-Positifs et 2 Faux-Positifs) et 34 différés (20 pour des nodules bénins et 14 pour des malins). Les nodules malins sont significativement plus souvent interprétés comme « malins » que les nodules bénins (p=0,0032).

Ceci est également retrouvé dans les études comparables comme celle réalisée par Yoon.[159].

Dans notre étude, nous avons comparé les caractéristiques cliniques, cytologiques, échographiques et histologiques entre les nodules, de cytologie indéterminée en fonction du résultat définitif (bénin et malin). Nos résultats sont comparables aux données de la littérature. Les caractéristiques les plus discriminantes (sensibles) d'un nodule malin sont : sa découverte chez un homme, dans un lobe droit ; une cytologie Bethesda V ; des signes échographiques en faveur de la malignité (hypoéchogénicité, échostructure solide, présence de micro-calcification, vascularisation centrale) et jugé suspect par l'échographe ainsi qu'une extemporanée positive.

Une amélioration de l'évaluation échographique pourrait être apportée en complétant le recueil de données avec l'évaluation de la forme et la description des contours du nodule. L'utilisation d'un score d'évaluation échographique, tel que le score TIRADS peut également être proposée, ce qui simplifierait la lecture et l'interprétation des comptes-rendus.

3. Objectifs secondaires

3.1. Choix thérapeutique en fonction des données cliniques, cytologiques et échographiques

Pour répondre à cet objectif, nous avons comparé les données cliniques, cytologiques et échographiques des nodules pour lesquels un traitement chirurgical avec contrôle histologique a été demandé et ceux pour lesquels un suivi a été mis en place. Nous avons ici assimilé les données concernant les patients déjà opérés (134 patients-143 nodules) avec ceux pour qui une date opératoire est programmée à distance du recueil de données (8 patients-8 nodules).

Concernant la corrélation thérapeutique et clinique : tout comme dans notre étude, aucune donnée dans la littérature ne met en évidence de différence clinique entre les patients opérés et surveillés. Le fait que les hommes semblent plus fréquemment opérés est cohérent avec un risque de malignité accru des nodules retrouvés chez eux.

Concernant la corrélation thérapeutique et cytologique : dans notre cohorte, les contrôles histologiques des nodules classés Bethesda III, IV et V sont respectivement de 38,8%, 82,6% et 87,5%. Les auteurs retrouvent des chiffres similaires comme Lee et al, par exemple, qui ont contrôlé l'histologie de 52,5% des nodules Bethesda III et IV (confondu dans cette publication) pour 73,8% des « suspects de malignité » [165]. Ceci est cohérent avec les recommandations de la Société Française d'Endocrinologie [70]: un pourcentage important de nodules Bethesda III doit être surveillé en attendant la cytoponction de contrôle.

Concernant la corrélation thérapeutique et échographique : les signes échographiques des nodules avec contrôle histologique et ceux surveillés ne sont pas significativement différents dans notre étude. Malgré tout, les indications opératoires semblent être orientées par les signes à risques de malignité exposés par la Société Française d'Endocrinologie [70]. L'hypoéchogénicité est le seul signe de mauvais pronostic non corrélé avec une indication chirurgicale. Ceci est probablement lié à la fréquence importante de nodules hypoéchogènes et la mauvaise valeur prédictive positive de ce signe.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude faisant le détail des signes échographiques entre les nodules contrôlés et surveillés, car les études s'y intéressant regroupent les signes échographiques en « examen suspect » ou « examen non suspect », en fonction du nombre de signes de mauvais pronostic.

Nous pouvons conclure ici que, hormis l'échogénicité, le contrôle histologique des nodules de notre effectif est corrélé aux signes cytologiques et échographiques de mauvais pronostic documentés par la littérature.

3.2. *Choix de modalité chirurgicale*

Les 134 interventions se distribuent en 98 thyroïdectomies totales dont 17 avec un geste de curage associé (11 bilatéraux et 4 unilatéraux) et 37 loboisthmectomies.

3.2.1. Nature de l'exérèse

Si on s'intéresse aux résultats histologiques définitifs des thyroïdectomies totales, on note 76 thyroïdes indemnes de macronodules cancéreux (77,6%) dont 18 sont porteuses de carcinomes micropapillaires. Cela correspond donc à 59,2% de thyroïdes opérées indemnes de tout cancer.

Parmi le 36 loboisthmectomies, 11,1% (4 patients) nécessitent une reprise chirurgicale pour découverte d'un carcinome et 88,9% évitent les risques et conséquences d'une thyroïdectomie totale.

A la lecture de ces résultats, nous nous interrogeons sur notre attitude interventionniste à poser l'indication de thyroïdectomie totale. Bien des auteurs se sont posés la même question. Pour une part d'entre eux, il n'y a pas d'intérêt à réaliser une lobectomie, surtout devant le risque de reprise chirurgicale [176-178]. Cependant, dans le groupe des lobectomies, seul un patient a nécessité une reprise chirurgicale dans notre cohorte.

Certains auteurs estiment également que la lobectomie est une option intéressante [179, 180], elle serait pourvoyeuse de moins de complications, et permettrait de sursoir dans certain cas à une opothérapie substitutive.

3.2.2. Examen extemporané, Thyroïdes multinodulaires et Gestes ganglionnaires

Lors de l'analyse des résultats dans ces 3 sous-groupes, nous avons systématiquement noté une grande disparité de prise en charge. Cela peut s'expliquer par le grand nombre d'intervenants et par la crainte soit d'une ré-intervention, soit au contraire d'être délétère par un geste invasif non justifiable a posteriori (une fois l'histologie définitive connue). La prise en charge dépendra de l'expérience de l'endocrinologue et du chirurgien. Il pourra s'appuyer sur des données de la littérature, mais comme nous l'avons évoqué plus haut, les auteurs ne sont pas unanimes quant à la conduite à tenir.

Il convient probablement de discuter avec les différents intervenants concernés par cette prise en charge : endocrinologue, chirurgien et patient. Il faut évaluer les conséquences de chaque option thérapeutique et adapter la prise en charge au cas par cas.

Si une lobectomie est envisagée, il faut s'assurer de la motivation du patient pour un suivi ultérieur, sa façon d'envisager une deuxième chirurgie éventuelle et si le choix se porte vers une thyroïdectomie totale, sa capacité d'observance à un traitement et un éventuel désir de grossesse devront être pris en compte.

En conclusion, nous observons dans cette étude une grande variabilité de modalités de chirurgie, concernant le type d'exérèse, la réalisation d'extemporané, l'indication de curage et sa réalisation uni ou bilatérale. Ces différences d'un patient à l'autre s'expliquent en partie par le grand nombre d'endocrinologues et de chirurgiens de l'étude mais également par l'absence de recommandations précises quant aux modalités précises des interventions et l'absence de cohésion dans la littérature.

La prise en charge sera donc adaptée à l'expérience du binôme endocrinologue-chirurgien et discutée avec le patient à la consultation pré-opératoire, avec une information claire et loyale des bénéfices et risques de chaque option thérapeutique.

3.3. *Evaluation de la pertinence de l'extemporané*

L'analyse des résultats de l'extemporané nous permet de dire que seuls 22,7% des nodules malins (au sein des nodules de cytologie indéterminée à suspecte) seront dépistés en per-opératoire par cette technique. De plus, si le résultat extemporané est « malin », l'histologie définitive ne le confirmera que dans 71,4% des cas avec 28,6% de faux positifs.

Nos résultats sont comparables avec ceux de l'étude de Yoon et al [159] portant sur ces mêmes nodules (Tableau 34). Sont considérés comme « Vrais Positifs » les nodules malins identifiés à l'extemporané et « Faux Négatifs » ceux diagnostiqués bénins en per-opératoire, « Vrais Négatifs » les nodules bénins identifiés à l'extemporané et « Faux positifs » ceux faussement identifiés comme malins.

	Vrais positifs (%)	Faux positifs (%)	Vrais négatif (%)	Faux négatif (%)	Différés malin (%)	Différés bénin (%)	total
Notre étude	5 (4,5)	2 (1,8)	67 (60,4)	3 (2,7)	14 (12,6)	20 (18,0)	111
Yoon 2010 [159]	4 (5,1)	0	43 (55,1)	2 (2,6)	7 (9,0)	22 (28,2)	78

Tableau 34 : données épidémiologiques de l'analyse extemporanée des nodules de cytologie indéterminée à suspecte dans la littérature

Si on regarde uniquement les données de l'extemporané des nodules malins, on constate que seul un tiers des 15 carcinomes papillaires classiques et un dixième des formes vésiculaires sont identifiés par cette technique, le carcinome vésiculaire ayant eu un résultat différé.

Nous mettons là en évidence la difficulté de porter un diagnostic par une coupe sur pièce congelée, comme nous l'avons déjà évoqué dans les généralités.

Enfin, nous avons remarqué à plusieurs reprises que l'attitude du chirurgien n'était pas en adéquation avec les résultats de l'extemporané :

- Parmi les thyroïdectomies totales, nous dénombrons au moins 8 modalités opératoires non cohérentes avec le résultat de l'extemporané (9%): 3 curages malgré un résultat « bénin » ; 4 curages malgré un résultat « différé » et un patient sans curage, malgré un résultat « malin »,
- Au sein des nodules Bethesda V avec curage bilatéral, 10 sont examinés en per-opératoires avec 6 résultats « malins », 3 résultats « différés » et un « bénin », sans modification du geste ganglionnaire
- Pour les curages unilatéraux, 2 chirurgies réalisées avec extemporané « bénin ».

Cela rend compte de la difficulté des chirurgiens face à la réponse per-opératoire, surtout quand elle s'éloigne de leur intuition clinique et du projet thérapeutique établi en amont en accord avec l'endocrinologue.

La revue de la littérature retrouve de nombreux auteurs qui se sont penchés sur la pertinence de l'analyse extemporanée. Certains la trouvent intéressante pour guider le geste opératoire entre thyroïdectomie partielle et totale [181] et pour éviter le risque et le surcoût d'une deuxième intervention [182, 183]. Cependant, la plupart la décrient :

- premièrement, le projet chirurgical est rarement modifié après le résultat de l'extemporané [90, 91, 158, 184] ;
- deuxièmement, les caractéristiques épidémiologiques de l'extemporané sont moins intéressantes que celles de la cytologie seule. L'association de ces 2 techniques n'améliore pas la précision diagnostique [91]. ;
- troisièmement, dans les cas des lésions folliculaire, la sensibilité de l'analyse per-opératoire est très faible [185].

Nous sommes donc tentés de remettre en cause la réalisation d'extemporané systématique en cas de nodule classé Bethesda III, IV ou V.

En cas d'atypies vésiculaires (III), de néoplasie vésiculaire ou oncocytaire (IV), on pourra proposer une lobectomie en cas de nodule isolé ou une thyroïdectomie totale en cas de goitre multinodulaire. Les données échographiques peuvent également faire pencher la balance si plusieurs signes en faveur de malignité, ou au contraire, de bénignité, sont réunis.

En cas de suspicion de carcinome papillaire (V), l'extemporané peut être réalisée. Un projet thérapeutique pourra être élaboré en amont après discussion avec le patient, en cas de réponse différée. Là encore, on pourra s'appuyer sur les résultats de l'échographie pour argumenter un risque de malignité plus important. Avec l'accord du patient, on pourra alors proposer une thyroïdectomie totale en cas de réponse per-opératoire non contributive. Dans ce cas, un curage peut être réalisé dans l'hypothèse d'un nodule malin s'il présente des facteurs de mauvais pronostic qui justifieraient d'une reprise chirurgicale (rupture capsulaire ou situation sous capsulaire, nodule de grande taille). [91, 186, 187]

L'extemporané reste légitime en cas de nodules avec atypies de signification indéterminée non vésiculaires à plusieurs reprises ou suspects de malignité d'histologie autre que papillaire.

L'analyse des résultats de l'extemporané et de la littérature, nous amène à remettre en cause la réalisation d'une analyse extemporanée systématique. Ceci est d'autant plus vrai si la cytoponction pré-opératoire a retrouvé des lésions vésiculaires. Comme la plupart des auteurs, nous pensons que la réalisation de l'examen extemporané doit être orientée par la cytologie : elle peut se justifier en cas de suspicion de carcinome papillaire.

Il serait intéressant que le cytologiste propose dans son compte-rendu de cytologie, la réalisation d'examen extemporané s'il pense pouvoir améliorer le diagnostic ou inversement prévenir de son inutilité.

3.4. Morbidité de la chirurgie

Nous cherchons ici à décrire et analyser les complications survenues au cours des 134 interventions chirurgicales.

Au total 22 patients présentent des séquelles de la chirurgie : 14 hypoparathyroïdies (10,4% des chirurgies) et 8 paralysies récurrentielles (6% des chirurgies).

3.4.1. Hypoparathyroïdie

La fréquence en fonction de la cytologie est 5,7% des nodules Bethesda III (2 cas), 6,8% des Bethesda IV (5 cas) et 20% des Bethesda V (7 cas). Le stade V est associé de façon significative à l'apparition d'une hypoparathyroïdie par rapport aux autres stades ($p = 0,0429$).

Dans notre étude, 42,8% des 13 hypoparathyroïdies apparaissent à la suite d'un geste ganglionnaire de première intention. Une a été constatée au décours d'une reprise chirurgicale (4 patients ont nécessité une reprise dans notre étude).

Cette complication survient dans 29,4% des curages (contre 6,8% des chirurgies sans curage). L'association curage – hypoparathyroïdie est statistiquement significative ($p = 0,0096$).

On constate surtout que 3 patients avec un nodule Bethesda V bénéficient d'un geste ganglionnaire sans argument apporté par l'extemporané (2 « différés » et un « bénin ») alors que leur histologie définitive est bénigne.

3.4.2. Paralysie récurrentielle

La fréquence de cette complication en fonction de la cytologie est 2,7% des Bethesda III (1cas), 4,1% des Bethesda IV (3 nodules) et 11,4% des Bethesda V (4 cas).

Les paralysies récurrentielles sont donc plus fréquentes en cas de nodule classé Bethesda V mais pas de façon significative ($p = 0,1005$)

Cette complication est survenue pour 17,6% des gestes ganglionnaires contre 4,3% des chirurgies sans curage ($p = 0,0640$).

Pour expliquer le taux plus important de complications en cas de nodule classé Bethesda V, nous avançons l'hypothèse d'une chirurgie instinctivement plus agressive quand le risque de malignité attendu se situe entre 60 et 75%.

Les complications en cas de curage peuvent être aussi liées à l'intuition du chirurgien d'intervenir pour un carcinome, et de l'importance de ne laisser aucun tissu thyroïdien en place. Les glandes parathyroïdes peuvent aussi se confondre avec le tissu ambiant cellulo-adipeux retiré dans les curages.

Nous ne pouvons pas interpréter le taux de complication en cas de reprise chirurgicale (25% dans notre étude), en raison d'un nombre de cas insuffisant (4 cas).

La revue de la littérature retrouve de nombreux articles faisant état de complications plus fréquentes en cas de curage ganglionnaire [148, 155, 188] et pour certains de façon significative [154]. Nos chiffres sont comparables avec ceux de ces études. Elles évoquent aussi une augmentation des risques en cas de ré-interventions. Dans notre cohorte, nous n'avons les résultats que d'une seule reprise qui s'est compliquée d'hypoparathyroïdie, ce qui ne suffit pas à extrapoler une tendance ou un risque.

Il semble que les chirurgiens tolèrent une plus grande prise de risques sur les parathyroïdes, et en moindre mesure, sur le nerf récurrent, en cas de suspicion de malignité. En effet, une complication sera mieux tolérée dans un contexte carcinologique qu'une séquelle sur thyroïde saine. Malgré tout, il convient d'éviter les prises de risques abusive, notamment en tenant compte de l'extemporané quand il est réalisé.

Les curages sont pourvoyeurs d'hypoparathyroïdies de façon significative et sont plus fréquemment lié à une paralysie récurrentielle.

PERSPECTIVES

1. Autres outils d'évaluation des nodules thyroïdiens

Afin d'améliorer le dépistage des nodules malins, de nombreux outils ont été évalués par diverses équipes.

1.1. *Immunologie*

La réalisation de techniques complémentaires sur matériel de cytoponction doit mettre en balance leur coût très élevé. Comme nous l'avons vu dans les généralités, plusieurs marqueurs sont actuellement bien documentés dans les carcinomes thyroïdiens.

A ce jour, malgré l'existence de quelques publications très enthousiastes, il n'existe pas d'anticorps permettant de résoudre, dans tous les cas, les problèmes de diagnostics rencontrés [131, 189, 190]. Comme il est habituel en anatomie et cytologie pathologiques, il faut en général utiliser un panel d'anticorps pour tenter de poser un diagnostic. De nombreux auteurs ont cherché l'association d'anticorps la plus discriminante pour poser un diagnostic de certitude, surtout en ce qui concerne les lésions vésiculaires.

Dans cet objectif, l'association d'immunohistochimie HBME-1 et anti-CK19 est très prometteuse. Une étude de Cochand-Priollet et al portant sur 150 cytoponctions a permis d'améliorer les caractéristiques épidémiologiques de l'analyse morphologique seule (se = 100%, sp= 85,2%, VPN = 100%, VPP = 86,2%) [191].

Des études récentes ont testé un autre marqueur dans cette indication : l'anticorps anti Ki67 (MIB 1). Cette protéine est un bon marqueur de prolifération cellulaire, qui est exprimée par la cellule pendant sa multiplication cellulaire (jamais exprimée pendant la phase G0) [192]. Certains l'ont retrouvée comme fortement exprimée dans les lésions malignes [193] quand d'autres ne retrouvent pas de différence significative entre carcinome et adénome [194]. Hirokawa et al en 1995 l'ont également retrouvée fortement exprimée dans les adénomes trabéculaires hyalinisants [195]. Ce marqueur, peu utilisé jusqu'à présent, mérite d'être plus documenté pour investiguer l'agressivité tumorale et améliorer le diagnostic différentiel.

Enfin, l'équipe de Fadda et al a trouvé des résultats prometteurs en associant HBME-1 et Galectine-3. Ils ont amélioré la précision diagnostique de la seule analyse

morphologique pour leurs 50 lésions Bethesda III (78,3% contre 54,2%) [196]. Des résultats équivalents sont retrouvés par l'équipe de Rossi [197].

L'immunohistochimie sur le matériel de cytoponction permet d'améliorer la précision du diagnostic cytologique. Les limites de cette technique sont liées à la nécessité de matériel en quantité suffisante pour multiplier les marquages et le coût supplémentaire qu'implique sa réalisation.

1.2. Biologie moléculaire

Les études récentes ont prouvé l'intérêt diagnostique de la recherche des mutations B-Raf, surtout dans les nodules de cytologie indéterminée. En effet, si de nombreux nodules malins n'expriment pas de telles mutations, en cas de lésion suspecte de carcinome papillaire, une confirmation par recherche de B-Raf positive améliore la prise en charge, avec une meilleure sensibilité que l'examen extemporané.

Une revue de la littérature concernant les implications chirurgicales d'une mutation B-Raf en cytoponction a été publiée par Meckel et al en 2010 [198].

Les mutations B-Raf sont spécifiques des carcinomes papillaires, peu différenciés ou anaplasiques. Elles n'ont, à ce jour, jamais été retrouvées au sein de tumeurs folliculaires, médullaires ou de nodules bénins. Elles sont également retrouvées dans les variantes vésiculaires des carcinomes papillaires mais pas dans les formes oncocytaires [199, 200], et la sensibilité du diagnostic de malignité est augmentée lors de l'analyse systématique des mutations B-Raf sur les cytoponctions nodulaires [201].

Ces mutations semblent jouer aussi un rôle pour évaluer l'agressivité tumorale en pronostiquant le risque d'extension extra-thyroïdienne, le risque de métastases locales et à distance ou le risque de récurrences d'un carcinome papillaire [202-204]. Mais cela reste controversé par quelques parutions [205].

Dans le cas des cytologies indéterminées, la prévalence de la mutation B-Raf a été évaluée dans quelques études entre 8% et 27% [206-209]. Les lésions folliculaires ne sont en effet que rarement, voire jamais, associées à cette mutation, contrairement aux lésions suspectes de malignité, ce qui explique la moins bonne sensibilité de ce test dans cette population. Malgré cela, sa spécificité en fait un test de choix, ce d'autant que plusieurs

études ont rapporté que 15 à 39% des mutations B-Raf, retrouvées sur des échantillons de cytoponctions, le sont sur des cytoponctions indéterminées (Bethesda III) voire non contributives (Bethesda I) [135, 207, 208, 210-212].

Quoiqu'il en soit, des équipes américaines ont d'ores et déjà intégré la recherche de mutation B-Raf (et Ras) dans leur pratique comme le montre l'arbre décisionnel publié par Boméli [87] et al d'après les travaux de Cooper [124]. (Figure 30).

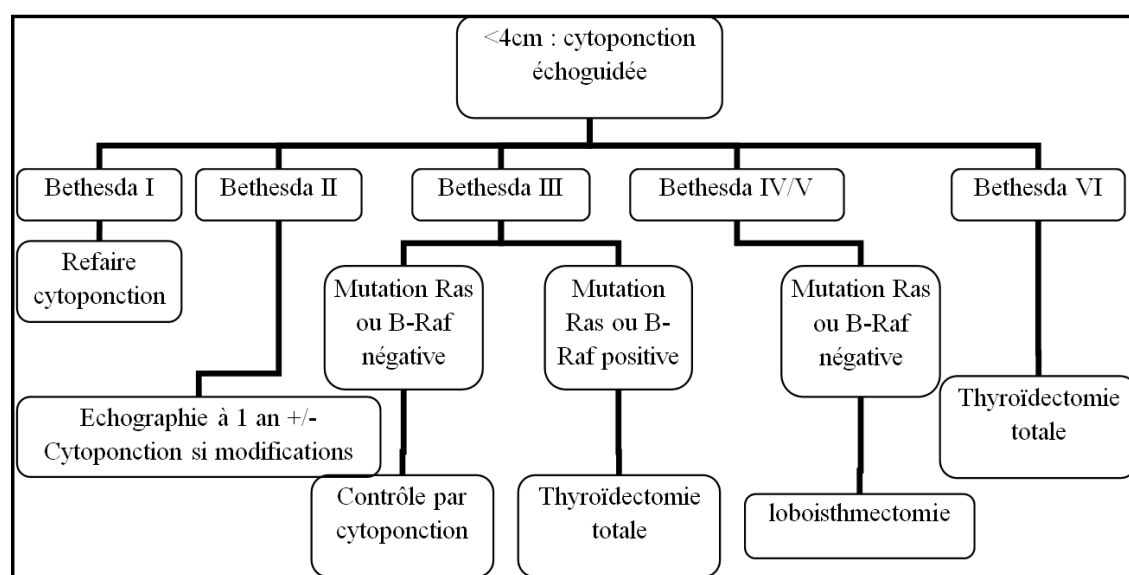


Figure 30 : organigramme de prise en charge du nodule thyroïdien après cytoponction (Boméli) [87]

La recherche de mutation B-Raf est donc très intéressante en raison de sa spécificité et semble pouvoir améliorer les performances de l'observation morphologique classique. Cependant, sa recherche dans les cytologies indéterminées reste fréquemment négative sans que cela n'exclue un carcinome. Il convient donc de se rappeler de la faible sensibilité surtout dans les groupes avec lésions vésiculaires. Pour améliorer ces performances, des auteurs ont couplé ce test à l'immunohistochimie avec des résultats intéressants [213].

1.3. Elastographie

L'élastographie a elle aussi été testée par plusieurs équipes. Cette technique permet d'évaluer la densité tissulaire des nodules explorés et de les classer en 4 à 6 grades selon les équipes, du plus « élastique » au plus « dense » comme l'exemple ci-dessous utilisé par Rago et al [214]. (Figure 31)

Score	
 1	Elasticité de tout le nodule
 2	Elasticité de la majorité du nodule
 3	Elasticité périphérique uniquement
 4	Absence d'élasticité au sein du nodule
 5	Absence d'élasticité et cône d'ombre postérieur

Figure 31 : échelle d'élastographie (Rago et al) [214]

-Rago et al ont, en 2007, publié une étude portant sur 92 patients avec un nodule unique et ont obtenu une sensibilité de 97% pour une spécificité de 100% pour des nodules de cytologie établie et une sensibilité de 72% et spécificité de 97% pour les cytologies indéterminées (32 nodules) [214].

-Astier et al (2008), retrouvent des chiffres proches d'une sensibilité de 94% et spécificité de 81%, la valeur prédictive positive (VPP) est alors de 55,2% (16/29) et valeur prédictive négative (VPN) de 98,2% (56/57) toute cytologie confondue, chiffres en accord avec Rubaltelli L et al (2009) (se : 81,8%, sp : 87,5%, VPP : 64%, VPN : 94,5%) [215, 216].

-Hong Y et al se sont également intéressés à l'intérêt d'un tel examen en fonction de la taille du nodule, montrant de très bons chiffres aussi pour des lésions infracentimétriques (se : 88%, sp : 93%) [217].

L'élastographie semble donc très prometteuse en association avec les autres moyens diagnostiques avec comme principales limites, son caractère opérateur-dépendant (comme toute échographie), et l'impossibilité de la réaliser pour les goitres multinodulaires.

1.4. Autres

D'autres méthodes ont bénéficié de publications sporadiques dans la littérature. Nous avons retenus 2 examens d'imageries :

- Scintigraphie au technicium 99 [218]- Les auteurs concluent à un intérêt possible dans l'investigation des nodules non oncocytaires (marquage des lésions oncocytaires bénignes et malignes identiques). Cependant les avis sont partagés et beaucoup ne voient aucun apport de cette technique à celles citées précédemment. De plus, il s'agit d'un examen plus invasif et coûteux [167].
- TEP scanner au FDG [219]. Cet examen a montré une bonne sensibilité (100%) pour les nodules supra-centimétriques avec une spécificité insuffisante (59%). Son intérêt résiderait plutôt dans l'exclusion d'un diagnostic de malignité que dans le dépistage de carcinome, en raison d'une bonne Valeur Prédictive Négative et sa bonne sensibilité. Là encore, cependant, sa nature irradiante, coûteuse et la durée d'un examen par patient n'en font pas un test de choix pour une pathologie aussi fréquente que le nodule thyroïdien. En revanche, la détection fortuite d'un nodule fixant à l'occasion d'un examen doit amener à bilancer l'histologie de ce dernier.
- ...

D'autres moyens diagnostiques ont été évalués dans la littérature mais pour la plupart, il s'agit d'examens difficiles à mettre en place en routine, à cause de leur accessibilité, de leur coût ou de leur nature invasive.

Les méthodes de marquage immunohistochimiques, de biologie moléculaire et d'élastographie semblent actuellement les plus accessibles à la pratique quotidienne.

2. Projet d'étude complémentaire et résultats préliminaires

La réalisation et l'analyse de cette étude nous a conforté dans notre sensation clinique d'un manque d'évaluation pronostique des nodules de cytologie indéterminée à suspecte. Il nous apparaît indispensable de chercher des moyens d'améliorer l'évaluation histologique pour obtenir une prise en charge adaptée et optimale, surtout en cas de chirurgie pour que les modalités opératoires soient adaptées au risque carcinologique dès la première intervention.

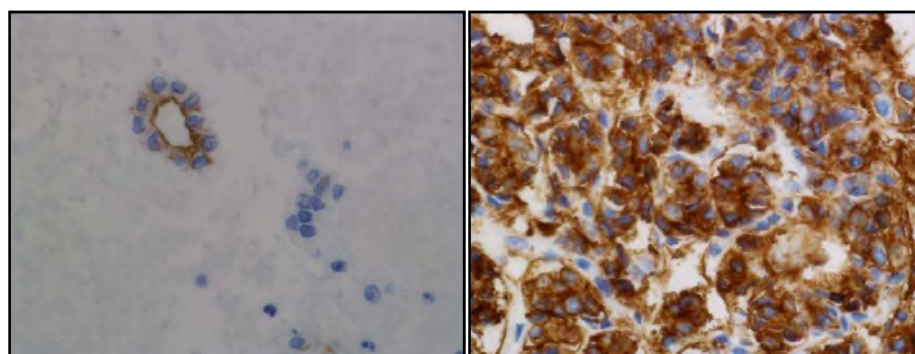
Dans cet objectif, nous avons le projet, avec les différents intervenants ayant participé à cette thèse, d'une étude prospective évaluant des outils pronostiques non

invasifs, accessibles techniquement et financièrement raisonnables parmi la liste des outils cités dans le chapitre précédent.

Pour cela, nous avons choisi d'évaluer l'élastographie, l'immunohistochimie et la biologie moléculaire en plus des examens de routine. Après discussion avec la l'équipe de biostatistique, la validation de ces outils nécessiterait une étude prospective menée à grande échelle dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC). Nous incluerions tous les patients de cytologie Bethesda III, IV et V en prospectif et analyserions les résultats de l'élastographie. Secondairement, le profil immunohistochimique et les marqueurs de biologie moléculaire seraient établis grâce à l'inclusion en paraffine de matériel de ponction restant dans le flacon de monocouche.

En immunohistochimie seraient testés les anticorps HBME-1, anti-CK19 et anti-Ki67. En biologie moléculaire, il s'agirait de rechercher une mutation B-Raf. L'antiKi67 a été choisi devant la mise en évidence récente d'une différence statistiquement significative de prolifération cellulaire, entre les adénomes et les carcinomes vésiculaires, grâce à ce marqueur par l'équipe du laboratoire de Pathologie et d' Histo-Cytologie du CHU Rangueil (article en soumission). [220]

La figure 32 illustre des marquages positifs avec l'anti-CK19 et l'HBME-1.



**Figure 32 : immunomarquage CK 19 (à gauche) et immunomarquage HBME-1 (à droite)
(Lacoste-Collin, CHU Toulouse)**

La première étape de cette étude à grande échelle est l'analyse de sa faisabilité sur une vingtaine de patients afin d'aider à en justifier le financement.

Voici les premiers constats de l'étude de faisabilité en cours.

- Concernant l'élastographie : sa réalisation semble compromise pour plusieurs raisons.

- o Elle doit être faite avant la cytoponction car une ponction du nodule pourrait modifier l'élasticité du nodule. Il faudrait donc que TOUS les patients bénéficient de cet examen en même temps que la cytoponction. Ce qui augmente considérablement le temps d'examen ET le coût du bilan des nodules thyroïdiens. Cela reste par contre envisageable en cas de contrôle cytologique à distance pour les Bethesda III.
- o D'autre part, le CHU ne dispose pas de l'échographe adapté, ce qui exclurait tout une partie de nos patients.
- Concernant les compléments cytologiques, nous nous heurtons à une limite d'inclusion en raison de la faible quantité de matériel analysable. En effet, il faut suffisamment de matériel pour obtenir un culot cellulaire, l'inclure en paraffine avant examen immunohistochimique et biomoléculaire..

Nous avons actuellement recensé 10 patients avec suffisamment de matériel pour le complément d'examens. Il y en a pour le moment 4 avec un contrôle histologique disponible. Le tableau 35 répertorie les données de l'immunologie et l'histologie de ces 4 patients (4 nodules).

	Cytologie	Immunologie			Histologie	
		HBME-1	CK 19	Ki67	extemporanée	définitive
1	IV vés	>70%	100%	3%	différée	CP
2	V	100%	>70%	<1%	Maline	CP
3	VI	70%	>70%	2%	Maline	CP
4	V	100%	<30%	<1%	Différée	CP

Tableau 35 : données cytologiques, immunohistochimiques et histologiques de l'étude de faisabilité (IV vés = Bethesda IV néoplasie vésiculaire, CP = Carcinome Papillaire)

Le carcinome papillaire est la seule histologie définitive retrouvée pour le moment mais les résultats préliminaires semblent prometteurs dans cette indication. HBME-1 et CK19 semblent sensibles et l'absence de marquage Ki67 est constante. A noter que pour 2 des patients, avec des résultats immunologiques concordants, la réponse extemporanée a été différée et n'a donc pas permis d'adapter la chirurgie. Si l'immunologie s'avérait

spécifique dans la suite de l'étude, nous verrions là un argument supplémentaire pour sursoir à l'extemporané.

La recherche de mutation B-Raf sera réalisée lorsque nous disposerons d'un plus grand nombre de patients inclus. En attendant, un immunomarquage a été réalisé avec l'anticorps VE1 spécifique de la mutation BRAF-V600E. Nous avons retrouvé 2 réponses positives sans équivoque (patients 2 et 3), un cas avec un marquage nucléaire (patient 1) et un dernier faiblement positif. Ces résultats devront être corrélés aux résultats de la biologie moléculaire mais si ces tests avaient été réalisés pour indiquer la prise en charge, ils auraient déjà orienté vers la malignité de 2 nodules d'extemporané différé.

En conclusion, l'amélioration du diagnostic préthérapeutique des nodules thyroïdiens paraît incontournable pour améliorer la prise en charge des patients. Une étude prospective à grande échelle évaluant la combinaison de l'élastographie, de l'immunohistochimie et la recherche de mutation B-Raf dans le cadre d'un PHRC semble indiquée. L'étude de faisabilité montre que les modalités de réalisation de l'élastographie doivent être discutées avec les radiologues des différents sites car à ce jour, il semble difficile d'en faire un examen systématique. Les premiers résultats immunohistochimiques semblent prometteurs pour l'identification du carcinome papillaire.

CONCLUSION

Les nodules thyroïdiens de cytologie indéterminée à suspecte posent actuellement des difficultés dans le choix de la prise en charge. En effet, la méconnaissance du diagnostic en pré-opératoire peut amener des situations délétères telles que des chirurgies « agressives » de thyroïdes non cancéreuses ou des lobectomies de thyroïdes carcinomateuses nécessitant une reprise chirurgicale. Pour cette raison, nous avons cherché à identifier des facteurs pronostiques pour les nodules de cytologies classées Bethesda III, IV et V.

Cette étude nous a permis d'analyser les données cliniques, échographiques et histologiques de 134 patients pour 143 nodules dont 27 malins (26 patients).

Analysés individuellement, aucun des critères cliniques et échographiques étudiés, en dehors du stade Bethesda, n'est statistiquement significatif de malignité.

D'autre part, nous avons constaté que seule une cytologie Bethesda V est significativement corrélée à un contrôle histologique du nodule en cause mais il semble que le choix d'opérer un patient soit plus fréquent s'il présente de signes échographiques de malignité. Les modalités chirurgicales sont actuellement très variables d'un praticien à l'autre. En l'absence de recommandations détaillées, tenant compte des différents résultats possibles à chaque étape du diagnostic, le choix final revient au duo endocrinologue et chirurgien qui agit d'après son expérience et son intuition clinique.

Par ailleurs, nous sommes amenés à remettre en cause l'intérêt de l'examen extemporané systématique, en raison de sa faible sensibilité et spécificité. Nous proposons que la réalisation de l'analyse extemporanée soit guidée par l'anatomo-pathologiste et limitée aux cas où le résultat attendu est « bénin » ou « malin » en excluant les probables « différés ».

Enfin, aux regards de la morbidité de la chirurgie, nous avançons l'hypothèse de chirurgies plus « agressives » quand le chirurgien pense intervenir pour un cancer. Une fois encore, il semble indispensable que le risque de malignité soit mieux documenté pour abaisser le taux de complications, particulièrement en l'absence de cancer.

L'ensemble de ces éléments nous poussent à améliorer l'analyse pronostique des nodules thyroïdiens. Dans la littérature plusieurs techniques ont été proposées, parmi lesquelles les plus prometteuses sont : la recherche de mutation B-Raf en biologie moléculaire, l'immunohistochimie et l'élastographie. Dans l'avenir, nous souhaiterions analyser l'apport de ces nouvelles technologies pour les patients avec cytologie

indéterminée à suspecte, par une étude prospective à grande échelle. Dans ce sens, une étude de faisabilité est en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aurego, A. *A la découverte de la thyroïde*. 2005; Available from: http://www.chups.jussieu.fr/polys/histoire_medecine/histoiredelathyroide/histthyrotxt.pdf.
2. Lamberg, B.A., [*The thyroid gland in Anothomia Mundini (1316)*]. *Dan Medicinhist Arbog*, 2001: p. 142-7.
3. Lydiatt, D.D. and G.S. Bucher, *Historical vignettes of the thyroid gland*. *Clin Anat*, 2011. **24**(1): p. 1-9.
4. Portal, M., *Tableau chronologique des ouvrages d'anatomie et de chirurgie par ordre des matières*. 1ère édition ed. Vol. Tme VI, partie 1. 1773, Paris. 720.
5. Arey, L.B., *Developmental anatomy : a textbook and laboratory manual of embryology*, ed. 7-révisée. 1974, Michigan. 695.
6. Hamilton, W.J.B., J.D.; Mossman, H.W., *Hamilton, Boyd and Mossman's embryology : prenatal development of form and function*. 4ième édition, illustrée, réimprimée ed. 1972, Michigan. 646.
7. Leclère, J.O., J.; Rousset, B.; Schlienger, J.L.; Wémeau, J.L., *La thyroïde des concepts à la pratique*. 2ième édition ed. 2001, Nancy. 621.
8. O'Rahilly, R., *The timing and sequence of events in the development of the human digestive system and associated structures during the embryonic period proper*. *Anat Embryol (Berl)*, 1978. **153**(2): p. 123-36.
9. Gray, S.W.S., J.E., *Embryology for surgeons : the embryological basis for the treatment of congenital defects*. 1972, Michigan. 918.
10. Denef, J.F. *Les glandes endocrines/Thyroïde/Embryogénèse*. Available from: <http://www.isto.ucl.ac.be/safe/endocr.htm>.
11. Chambard, M., J. Gabrion, and J. Mauchamp, *Influence of collagen gel on the orientation of epithelial cell polarity: follicle formation from isolated thyroid cells and from preformed monolayers*. *J Cell Biol*, 1981. **91**(1): p. 157-66.
12. Evans, P.H.R.M., P.Q.; Gullane, P.J., *Principles and Practices of Head and Neck Oncology*. illustrée ed. 2003. 1135.
13. Netter, F.H., *Atlas d'anatomie humaine*. 5 ed. 2011. 570.
14. Armed Forces Institute of Pathology (U.S.), N.R.U.S., subcommittee on Oncology, Universities Associated for Research and Education in Pathology, *Atlas of Tumor Pathology*. 1997. 278.
15. Williams, E.D., C.E. Toyn, and H.R. Harach, *The ultimobranchial gland and congenital thyroid abnormalities in man*. *J Pathol*, 1989. **159**(2): p. 135-41.
16. Chabot, E. *What is the thyroid?/ illustration : vascularisation thyroïde*. Available from: http://endocrinediseases.org/thyroid/thyroid_background.shtml.
17. Blondeau, P., [*Surgical relationships between the recurrent nerve and the inferior thyroid artery (from 250 surgical dissections)*]. *J Chir (Paris)*, 1971. **102**(5): p. 397-414.
18. Flament, J.B., J.F. Delattre, and J.P. Palot, [*Anatomic pitfalls of recurrent laryngeal nerve dissection*]. *J Chir (Paris)*, 1983. **120**(5): p. 329-33.
19. Wang, C., *The anatomic basis of parathyroid surgery*. *Ann Surg*, 1976. **183**(3): p. 271-5.
20. Chevrel, J.P., et al., [*Venous and lymphatic drainage of the thyroid gland*]. *J Chir (Paris)*, 1965. **90**(5): p. 445-63.
21. Flament, J.B.A., C.; Launay, P.; Ouedraogo, T.; Delattre, J.F., *Les curages cervicaux dans les cancers thyroïdiens : aspects anatomiques et techniques*. *Lyon chirurgical*, 1995. **91**(2).
22. De misso, C., *Immunohistochimie des carcinomes thyroïdiens*. *Annals de Pathologie*, 1989. **9**(4): p. 233-4916.

23. DeLellis, R.A., et al., *C-cell granule heterogeneity in man. An ultrastructural immunocytochemical study*. Lab Invest, 1978. **38**(3): p. 263-9.
24. Franc, B. and E. Modigliani, [*Medullary thyroid carcinoma: evolution of concepts*]. Arch Anat Cytol Pathol, 1998. **46**(1-2): p. 100-11.
25. Girod, C., *Leçons sur les glandes endocrines*. 1968: Simep éditions. 336.
26. Sternberg, S.S., *Histology for pathologists*. 1997: Lippincott-Raven Publ. 1200.
27. Curie, F.d.m.P.e.M. *Histologie : organes, systèmes et appareils/ Les glandes endocrines périphériques*. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/glandocrines>.
28. Miettinen, M., et al., *Expression of intermediate filament proteins in thyroid gland and thyroid tumors*. Lab Invest, 1984. **50**(3): p. 262-70.
29. Bur, M., W. Shiraki, and S. Masood, *Estrogen and progesterone receptor detection in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues*. Mod Pathol, 1993. **6**(4): p. 469-72.
30. Johannessen, J.V., *Electron microscopy in human medicine*. 1985: McGraw-Hill. 348.
31. O'Toole, K., C. Fenoglio-Preiser, and N. Pushparaj, *Endocrine changes associated with the human aging process: III. Effect of age on the number of calcitonin immunoreactive cells in the thyroid gland*. Hum Pathol, 1985. **16**(10): p. 991-1000.
32. Stevens, A., *Human Histology 2e Middle East Edit*. 1998: Mosby.
33. Cameselle-Teijeiro, J., et al., *Solid cell nests of the thyroid: light microscopy and immunohistochemical profile*. Hum Pathol, 1994. **25**(7): p. 684-93.
34. Rios Moreno, M.J., et al., *Immunohistochemical profile of solid cell nest of thyroid gland*. Endocr Pathol, 2011. **22**(1): p. 35-9.
35. institutions, T.d.o.c.J.H.m. *Hurthle cell neoplasm (thyroid)*. Available from: http://pathology.jhu.edu/cytopath_tut/considerations/showImage.cfm.
36. Dean, D.S. and H. Gharib, *Epidemiology of thyroid nodules*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(6): p. 901-11.
37. Gharib, H., *Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1997. **26**(4): p. 777-800.
38. Leech, J.V., L.W. Smith, and H.M. Clute, *Aberrant Thyroid Glands*. Am J Pathol, 1928. **4**(5): p. 481-492 7.
39. Rojeski, M.T. and H. Gharib, *Nodular thyroid disease. Evaluation and management*. N Engl J Med, 1985. **313**(7): p. 428-36.
40. Laurberg, P., et al., *The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives*. Eur J Endocrinol, 2006. **155**(2): p. 219-28.
41. Imaizumi, M., et al., *Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure*. JAMA, 2006. **295**(9): p. 1011-22.
42. Vander, J.B., E.A. Gaston, and T.R. Dawber, *The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy*. Ann Intern Med, 1968. **69**(3): p. 537-40.
43. Brander, A., et al., *Thyroid gland: US screening in a random adult population*. Radiology, 1991. **181**(3): p. 683-7.
44. Matovinovic, J., et al., *Goiter and Other Thyroid Diseases in Tecumseh, Michigan; Studies in a Total Community*. JAMA, 1965. **192**: p. 234-40.
45. Rallison, M.L., et al., *Thyroid nodularity in children*. JAMA, 1975. **233**(10): p. 1069-72.
46. Trowbridge, F.L., et al., *Iodine and goiter in children*. Pediatrics, 1975. **56**(1): p. 82-90.
47. Tunbridge, W.M., et al., *The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey*. Clin Endocrinol (Oxf), 1977. **7**(6): p. 481-93.
48. Ezzat, S., et al., *Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography*. Arch Intern Med, 1994. **154**(16): p. 1838-40.

49. Bruneton, J.N., et al., *Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules*. J Ultrasound Med, 1994. **13**(2): p. 87-90.
50. Woestyn, J., et al., *Demonstration of nodules in the normal thyroid by echography*. Br J Radiol, 1985. **58**(696): p. 1179-82.
51. Choi, N., et al., *Thyroid incidentaloma detected by time-resolved magnetic resonance angiography at 3T: prevalence and clinical significance*. Korean J Radiol, 2012. **13**(3): p. 275-82.
52. Hellwig, C.A., *The Thyroid Gland in Kansas*. American Journal of Clinical Pathology, 1935. **5**: p. 103-111.
53. Hull, O.H., *Critical analysis of two hundred twenty-one thyroid glands; study of thyroid glands obtained at necropsy in Colorado*. AMA Arch Pathol, 1955. **59**(3): p. 291-311.
54. Mortensen, J.D., L.B. Woolner, and W.A. Bennett, *Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands*. J Clin Endocrinol Metab, 1955. **15**(10): p. 1270-80.
55. Oertel, J.E. and G.H. Klinck, *Structural Changes in the Thyroid Glands of Healthy Young Men*. Med Ann Dist Columbia, 1965. **34**: p. 75-7.
56. Rice, C.O., *Incidence of nodules in the thyroid : a comparative study of symptomless thyroid glands removed at autopsy and hyperfunctioning goiters operatively removed*. Archives of Surgery, 1932. **24**: p. 505-515.
57. Schlesinger, M.J.G., S.L.; Saxe, I.H., *Studies in nodular goiter : incidence of thyroid nodules in routine necropsies in a nongoitrous region*. JAMA : The Journal of the American Medical Association, 1928. **110**: p. 3.
58. van Tol, K.M., et al., *Differentiated thyroid carcinoma in the elderly*. Crit Rev Oncol Hematol, 2001. **38**(1): p. 79-91.
59. Remontet, L.B., A.; Velten, M.; Jouglu, E.; Estève, J., *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000*. 2003, Rapport InVS. p. 149-153.
60. Cannoni, M.D., F., *Les nodules thyroïdiens du diagnostic à la chirurgie*, R.d.l.s.f.d.o.-r.-l.e.d.p. cervico-faciale, Editor. 1995.
61. Chow, S.M., et al., *Changes in clinical presentation, management and outcome in 1348 patients with differentiated thyroid carcinoma: experience in a single institute in Hong Kong, 1960-2000*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2003. **15**(6): p. 329-36.
62. Tourniaire, J., *Prise en charge du nodule thyroïdien isolé : évaluation clinique*. Annales d'endocrinologie, 1993. **54**: p. 226-229.
63. Berger, N.B., A., *Patologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surénalienne*. 2010. 366.
64. Carney, J.A., J. Ryan, and J.R. Goellner, *Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland*. Am J Surg Pathol, 1987. **11**(8): p. 583-91.
65. Leenhardt, L.M., F.; Franc, B.; Hoang, C.; Salem, S.; Bernier, M.O.; Dupasquier-Fédiaevsky, L.; Le Marois, E.; Rouxel, A.; Chigot, J.P.; Chérié-Challine, L.; Aurengo, A., *Cancers de la thyroïde*. M-Consult, 2005: p. 27.
66. Baloch, Z.W. and V.A. Livolsi, *Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist*. Am J Clin Pathol, 2002. **117**(1): p. 143-50.
67. Nikiforov, Y.E., P.W. Biddinger, and L.D.R. Thompson, *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid: A Comprehensive Guide for Practicing Thyroid Pathology*. 2012: Wolters Kluwer Health. 448.
68. Tramalloni, J., *Imagerie de la thyroïde et des parathyroïdes*. 2011: Lavoisier Médecine Sciences Publications. 268.
69. Tramalloni, J., et al., *[Imaging of thyroid nodules]*. J Radiol, 1999. **80**(3): p. 271-7.
70. Wemeau, J.L., et al., *[Recommendations of the French Society of Endocrinology for the management of thyroid nodules]*. Presse Med, 2011. **40**(9 Pt 1): p. 793-826.
71. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, N., et al., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1167-214.

72. Frates, M.C., et al., *Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement*. Radiology, 2005. **237**(3): p. 794-800.
73. Erdogan, M.F., et al., *Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism*. Thyroid, 2007. **17**(3): p. 223-8.
74. Kim, E.K., et al., *New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(3): p. 687-91.
75. Lee, M.J., et al., *Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation*. Thyroid, 2009. **19**(4): p. 341-6.
76. Popowicz, B., et al., *The usefulness of sonographic features in selection of thyroid nodules for biopsy in relation to the nodule's size*. Eur J Endocrinol, 2009. **161**(1): p. 103-11.
77. Tramalloni, J., et al., *[Thyroid nodule management: ultrasonography, fine-needle cytology]*. J Radiol, 2009. **90**(3 Pt 2): p. 362-70.
78. Triggiani, V., et al., *Microcalcifications and psammoma bodies in thyroid tumors*. Thyroid, 2008. **18**(9): p. 1017-8.
79. Vitti, P., et al., *Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis*. J Endocrinol Invest, 1995. **18**(11): p. 857-61.
80. Iannuccilli, J.D., J.J. Cronan, and J.M. Monchik, *Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy*. J Ultrasound Med, 2004. **23**(11): p. 1455-64.
81. Bethesda, C.d. *conclusion*. 2007; Available from: <http://thyroidfna.-cancer.gov/pages/conclusions>.
82. Layfield, L.J., E.S. Cibas, and Z. Baloch, *Thyroid fine needle aspiration cytology: a review of the National Cancer Institute state of the science symposium*. Cytopathology, 2010. **21**(2): p. 75-85.
83. Faquin, W.C. and Z.W. Baloch, *Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: Diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations*. Diagn Cytopathol, 2010. **38**(10): p. 731-9.
84. Faquin, W.C., *Diagnosis and reporting of follicular-patterned thyroid lesions by fine needle aspiration*. Head Neck Pathol, 2009. **3**(1): p. 82-5.
85. Cap, J., et al., *Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **51**(4): p. 509-15.
86. Cochand-Priollet, B.W., M.; Dahan,H.;Polivka,M.;Guillausseau,P.-J., *Tumeurs de la thyroïde : corrélation cytologique et histologique ; apport des nouvelles technologies*. EMC-oto-rhino-laryngologie, 2004. **1**(2): p. 113-25.
87. Bomeli, S.R., S.O. LeBeau, and R.L. Ferris, *Evaluation of a thyroid nodule*. Otolaryngol Clin North Am, 2010. **43**(2): p. 229-38, vii.
88. Bataille, N. and B. Franc, *[Extemporaneous pathologic examinations in breast and thyroid diseases. Working group put together by ANAES. National Agency for Accreditation and Evaluation of Health]*. Ann Pathol, 1999. **19**(4): p. 344-72.
89. Almeida, J.P., et al., *The role of intraoperative frozen sections for thyroid nodules*. Braz J Otorhinolaryngol, 2009. **75**(2): p. 256-60.
90. Kahmke, R., et al., *Utility of Intraoperative Frozen Sections during Thyroid Surgery*. Int J Otolaryngol, 2013. **2013**: p. 496138.
91. Lumachi, F., et al., *FNA cytology and frozen section examination in patients with follicular lesions of the thyroid gland*. Anticancer Res, 2009. **29**(12): p. 5255-7.
92. Gatta, G.C.d.A., R.; Stiller,C.; Coebergh,J.W.; and the eurocare working group, *Cancer survival in European adolescents and young adults*. European Journal of Cancer, 2003. **39**: p. 26-26.
93. Wemeau, J.L. and C. Do Cao, *[Thyroid nodule, cancer and pregnancy]*. Ann Endocrinol (Paris), 2002. **63**(5): p. 438-42.

94. Belfiore, A., et al., *Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity*. Am J Med, 1992. **93**(4): p. 363-9.
95. Brooks, A.D., et al., *Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors*. Ann Surg Oncol, 2001. **8**(2): p. 92-100.
96. Castillo, L., et al., *[Predictive malignancy factors in thyroid nodular disease]*. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2000. **117**(6): p. 383-389.
97. Gogas, J.G. and G.D. Skalkeas, *Thyroid nodules and thyroid carcinoma*. Int Surg, 1975. **60**(10): p. 534-5.
98. LiVolsi, V.A.B., .W., *Familial thyroid carcinoma: the road less travelled in thyroid pathology*. Diagnostic Histopathology, 2009. **15**(2): p. 7.
99. Nose, V., *Familial non-medullary thyroid carcinoma: an update*. Endocr Pathol, 2008. **19**(4): p. 226-40.
100. Adjadj, E., M. Schlumberger, and F. de Vathaire, *Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer*. Lancet Oncol, 2009. **10**(2): p. 181-90.
101. Gudmundsson, J., et al., *Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations*. Nat Genet, 2009. **41**(4): p. 460-4.
102. Wemeau, J.L., et al., *[Thyroid and Chernobyl]*. Ann Endocrinol (Paris), 2001. **62**(5): p. 435-6.
103. Acharya, S., et al., *Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence*. Cancer, 2003. **97**(10): p. 2397-403.
104. Brignardello, E., et al., *Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(12): p. 4840-3.
105. Metzger, M.L., et al., *Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma*. Pediatr Blood Cancer, 2006. **46**(3): p. 314-9.
106. Franceschi, S., *Iodine intake and thyroid carcinoma--a potential risk factor*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1998. **106 Suppl 3**: p. S38-44.
107. Wemeau, J.L., et al., *Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): p. 4928-34.
108. Volzke, H., et al., *Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(10): p. 4039-45.
109. Makeieff, M., et al., *[Substernal goiter. Report of 212 cases]*. Ann Chir, 2000. **125**(1): p. 18-25.
110. Mazzaferri, E.L., *Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack*. Am J Med, 1992. **93**(4): p. 359-62.
111. Haff, R.C., et al., *Factors increasing the probability of malignancy in thyroid nodules*. Am J Surg, 1976. **131**(6): p. 707-9.
112. Burger, A.G., *Nodules et goitres thyroïdiens*. Forum med suisse, 2002: p. 1039-43.
113. Mansi, L., et al., *Nuclear medicine in diagnosis, staging and follow-up of thyroid cancer*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **48**(2): p. 82-95.
114. Rios, A., et al., *Risk factors for malignancy in multinodular goitres*. Eur J Surg Oncol, 2004. **30**(1): p. 58-62.
115. Hegedus, L., S.J. Bonnema, and F.N. Bennedbaek, *Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives*. Endocr Rev, 2003. **24**(1): p. 102-32.
116. Modigliani, E., *[Comments on the evaluation of the surgical treatment of isolated thyroid nodules]*. Ann Endocrinol (Paris), 1993. **54**(4): p. 283-5.
117. Frates, M.C., et al., *Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(9): p. 3411-7.
118. Mandel, S.J., *A 64-year-old woman with a thyroid nodule*. JAMA, 2004. **292**(21): p. 2632-42.

119. Mazzaferri, E.L., *Management of a solitary thyroid nodule*. N Engl J Med, 1993. **328**(8): p. 553-9.
120. Hugues, F.C., M. Baudet, and H. Laccourreye, [The thyroid nodule. A retrospective study of 200 cases]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 1989. **106**(2): p. 77-81.
121. Costante, G., et al., *Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2009. **5**(1): p. 35-44.
122. Elisei, R., *Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(6): p. 941-53.
123. Scheuba, C., et al., *Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences*. Endocr Relat Cancer, 2009. **16**(1): p. 243-53.
124. Cooper, D.S., et al., *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2006. **16**(2): p. 109-42.
125. études, A.n.p.l.d.d.l.é.m.S.d., *La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien: recommandations pour la pratique clinique*. 1997: NHA communication.
126. Gharib, H., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules*. Endocr Pract, 2006. **12**(1): p. 63-102.
127. Guyétant, S., et al., [Diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Significance of immunohistochemistry]. Ann Pathol, 2003. **23**(1): p. 11-20.
128. van Hoeven, K.H., A.J. Kovatich, and M. Miettinen, *Immunocytochemical evaluation of HBME-1, CA 19-9, and CD-15 (Leu-M1) in fine-needle aspirates of thyroid nodules*. Diagn Cytopathol, 1998. **18**(2): p. 93-7.
129. Saggiorato, E., et al., *Galectin-3 as a presurgical immunocytodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(11): p. 5152-8.
130. LiVolsi, V.A., *Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features*. Am J Clin Pathol, 1992. **97**(3): p. 426-34.
131. Nikiforova, M.N., et al., *PAX8-PPARgamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(8): p. 1016-23.
132. Bejarano, P.A., et al., *Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2000. **8**(3): p. 189-94.
133. Filie, A.C., et al., *Utilization of ancillary studies in thyroid fine needle aspirates: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference*. Diagn Cytopathol, 2008. **36**(6): p. 438-41.
134. Adeniran, A.J., et al., *Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(2): p. 216-22.
135. Nikiforov, Y.E., et al., *Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(6): p. 2092-8.
136. Carnaille, B.D., G. Kirby-Bott,J.; Arnalsteen,L.;Caiazzo,R.;Pattou,F., *Chirurgie ganglionnaire pour cancer thyroïdien différencié*. mises au point d'endocrinologie, 2011.
137. American Thyroid Association Surgery Working, G., et al., *Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1153-8.
138. Hartl, D.M. and J.P. Travagli, *Central compartment neck dissection for thyroid cancer: a surgical technique*. World J Surg, 2011. **35**(7): p. 1553-9.
139. Grodski, S., et al., *Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique*. ANZ J Surg, 2007. **77**(4): p. 203-8.
140. Caron, N.R., et al., *Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer-is level I, II and V dissection always necessary?* World J Surg, 2006. **30**(5): p. 833-40.

141. Moo, T.A. and T.J. Fahey, 3rd, *Lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma*. Semin Nucl Med, 2011. **41**(2): p. 84-8.
142. Roh, J.L., et al., *Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma*. J Surg Oncol, 2009. **99**(1): p. 28-31.
143. Takami, H., et al., *Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons*. World J Surg, 2011. **35**(1): p. 111-21.
144. Lundgren, C.I., et al., *Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study*. Cancer, 2006. **106**(3): p. 524-31.
145. Podnos, Y.D., et al., *The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer*. Am Surg, 2005. **71**(9): p. 731-4.
146. Vergez, S., et al., *Lymph node management in clinically node-negative patients with papillary thyroid carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(8): p. 777-82.
147. Cranshaw, I.M. and B. Carnaille, *Micrometastases in thyroid cancer. An important finding?* Surg Oncol, 2008. **17**(3): p. 253-8.
148. Henry, J.F., et al., *Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma*. Langenbecks Arch Surg, 1998. **383**(2): p. 167-9.
149. Lang, B.H., et al., *Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(1): p. 60-7.
150. Randolph, G.W., *Papillary cancer nodal surgery and the advisability of prophylactic central neck dissection: primum, non nocere*. Surgery, 2010. **148**(6): p. 1108-12.
151. Oncomip, *référentiel régional de prise en charge-Thyroïde*. 2007.
152. Hundahl, S.A., et al., *Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study*. Cancer, 2000. **89**(1): p. 202-17.
153. Samaan, N.A., et al., *The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(3): p. 714-20.
154. Erbil, Y., et al., *Predictive factors for recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism after thyroid surgery*. Clin Otolaryngol, 2007. **32**(1): p. 32-7.
155. Rigual, N.R. and S.M. Wiseman, *Neck dissection: current concepts and future directions*. Surg Oncol Clin N Am, 2004. **13**(1): p. 151-66.
156. Debry, C., et al., *[Analysis of complications of thyroid surgery: recurrent paralysis et hypoparathyroidism. On a series of 588 cases]*. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 1995. **112**(5): p. 211-7.
157. Shen, W.T., et al., *Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: the reliability of surgeon judgment in predicting which patients will benefit*. Surgery, 2010. **148**(2): p. 398-403.
158. Grannan, K., et al., *Operative decision-making for follicular thyroid lesions: a community hospital system experience*. Am Surg, 2011. **77**(4): p. 443-6.
159. Yoon, J.H., et al., *How to approach thyroid nodules with indeterminate cytology*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(8): p. 2147-55.
160. Abele, J.S. and R.A. Levine, *Diagnostic criteria and risk-adapted approach to indeterminate thyroid cytodiagnosis*. Cancer Cytopathol, 2010. **118**(6): p. 415-22.
161. Alexander, E.K., et al., *Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): p. 4924-7.

162. Nga, M.E., et al., *Experience with standardized thyroid fine-needle aspiration reporting categories: follow-up data from 529 cases with "indeterminate" or "atypical" reports.* Cancer Cytopathol, 2010. **118**(6): p. 423-33.
163. Yang, J., et al., *Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations.* Cancer, 2007. **111**(5): p. 306-15.
164. Chang, H.Y., et al., *Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules.* J Clin Pathol, 1997. **50**(12): p. 1005-9.
165. Lee, M.J., et al., *Cytological results of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: emphasis on correlation with sonographic findings.* Yonsei Med J, 2011. **52**(5): p. 838-44.
166. Baloch, Z.W., S.J. Mandel, and V.A. LiVolsi, *Are we ready to modify the Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification scheme?* Cancer Cytopathol, 2013. **121**(4): p. 171-4.
167. Maia, F.F., et al., *Value of ultrasound and cytological classification system to predict the malignancy of thyroid nodules with indeterminate cytology.* Endocr Pathol, 2011. **22**(2): p. 66-73.
168. Zhang, Y.X., et al., *[Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: a clinical evaluation].* Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2011. **46**(11): p. 892-6.
169. Kihara, M., et al., *Role of ultrasonography in patients with cytologically follicular thyroid tumor.* Auris Nasus Larynx, 2011. **38**(4): p. 508-11.
170. Gandon, J., *Le nodule thyroïdien.* J.F.ORL, 1986. **35**(7): p. 315-18.
171. Choi, J.S., et al., *Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT.* AJR Am J Roentgenol, 2009. **193**(3): p. 871-8.
172. Rago, T. and P. Vitti, *Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(6): p. 913-28.
173. Rago, T. and P. Vitti, *Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules.* Q J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **53**(5): p. 455-64.
174. Ozel, A., et al., *The diagnostic efficiency of ultrasound in characterization for thyroid nodules: how many criteria are required to predict malignancy?* Med Ultrason, 2012. **14**(1): p. 24-8.
175. Horvath, E., et al., *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1748-51.
176. Giles, Y., et al., *The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter.* Arch Surg, 2004. **139**(2): p. 179-82.
177. Giles Senyurek, Y., et al., *The long term outcome of papillary thyroid carcinoma patients without primary central lymph node dissection: expected improvement of routine dissection.* Surgery, 2009. **146**(6): p. 1188-95.
178. Vaiman, M., et al., *Hypothyroidism following partial thyroidectomy.* Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. **138**(1): p. 98-100.
179. Olson, S.E., J. Starling, and H. Chen, *Symptomatic benign multinodular goiter: unilateral or bilateral thyroidectomy?* Surgery, 2007. **142**(4): p. 458-61; discussion 461-2.
180. Lozano-Gomez, M.J., et al., *[Hemithyroidectomy in a unilateral goiter: a valid therapeutic option. Review of the contralateral hemithyroid ten years after treatment].* Cir Esp, 2006. **80**(1): p. 23-6.
181. Chadwick, D.R. and B.J. Harrison, *The role of fine-needle aspiration cytology and frozen section histology in management of differentiated thyroid cancer: the UK experience.* Langenbecks Arch Surg, 1998. **383**(2): p. 164-6.
182. Leteurtre, E., et al., *Why do frozen sections have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid?* Am J Clin Pathol, 2001. **115**(3): p. 370-4.
183. Roach, J.C., et al., *The value of frozen section examinations in determining the extent of thyroid surgery in patients with indeterminate fine-needle aspiration cytology.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(3): p. 263-7.

184. Davoudi, M.M., K.A. Yeh, and J.P. Wei, *Utility of fine-needle aspiration cytology and frozen-section examination in the operative management of thyroid nodules*. *Am Surg*, 1997. **63**(12): p. 1084-9; discussion 1089-90.
185. LiVolsi, V.A. and Z.W. Baloch, *Use and abuse of frozen section in the diagnosis of follicular thyroid lesions*. *Endocr Pathol*, 2005. **16**(4): p. 285-93.
186. Moon, H.J., et al., *The combined role of ultrasound and frozen section in surgical management of thyroid nodules read as suspicious for papillary thyroid carcinoma on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study*. *World J Surg*, 2009. **33**(5): p. 950-7.
187. Chen, H., et al., *Papillary carcinoma of the thyroid: can operative management be based solely on fine-needle aspiration?* *J Am Coll Surg*, 1997. **184**(6): p. 605-10.
188. Osmolski, A., Z. Frenkiel, and R. Osmolski, *[Complications in surgical treatment of thyroid diseases]*. *Otolaryngol Pol*, 2006. **60**(2): p. 165-70.
189. De Micco, C., V. Vassko, and J.F. Henry, *The value of thyroid peroxidase immunohistochemistry for preoperative fine-needle aspiration diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid cancer*. *Surgery*, 1999. **126**(6): p. 1200-4.
190. Tallini, G., *Molecular pathobiology of thyroid neoplasms*. *Endocr Pathol*, 2002. **13**(4): p. 271-88.
191. Cochand-Priollet, B., et al., *Immunocytochemistry with cytokeratin 19 and anti-human mesothelial cell antibody (HBME1) increases the diagnostic accuracy of thyroid fine-needle aspirations: preliminary report of 150 liquid-based fine-needle aspirations with histological control*. *Thyroid*, 2011. **21**(10): p. 1067-73.
192. Cattoretti, G., et al., *Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections*. *J Pathol*, 1992. **168**(4): p. 357-63.
193. Saiz, A.D., et al., *Immunohistochemical expression of cyclin D1, E2F-1, and Ki-67 in benign and malignant thyroid lesions*. *J Pathol*, 2002. **198**(2): p. 157-62.
194. Liang, H.S., et al., *Comparative analysis of protein expression in differentiated thyroid tumours: a multicentre study*. *J Int Med Res*, 2009. **37**(3): p. 927-38.
195. Hirokawa, M., et al., *Columnar Cell Carcinoma of the Thyroid: MIB-1 Immunoreactivity as a Prognostic Factor*. *Endocr Pathol*, 1998. **9**(1): p. 31-34.
196. Fadda, G., et al., *Follicular thyroid neoplasms can be classified as low- and high-risk according to HBME-1 and Galectin-3 expression on liquid-based fine-needle cytology*. *Eur J Endocrinol*, 2011. **165**(3): p. 447-53.
197. Rossi, E.D., et al., *Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasms on thin-layer smears from fine-needle aspiration biopsies*. *Cancer*, 2005. **105**(2): p. 87-95.
198. Mekel, M., et al., *Surgical implications of B-RafV600E mutation in fine-needle aspiration of thyroid nodules*. *Am J Surg*, 2010. **200**(1): p. 136-43.
199. Musholt, P.B., et al., *Follicular histotypes of oncocytic thyroid carcinomas do not carry mutations of the BRAF hot-spot*. *World J Surg*, 2008. **32**(5): p. 722-8.
200. Nikiforova, M.N., et al., *BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(11): p. 5399-404.
201. Kim, S.W., et al., *BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for evaluation of thyroid nodule: a large series in a BRAFV600E-prevalent population*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(8): p. 3693-700.
202. Xing, M., *BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications*. *Endocr Rev*, 2007. **28**(7): p. 742-62.
203. Xing, M., et al., *BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens for preoperative risk stratification in papillary thyroid cancer*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(18): p. 2977-82.
204. Kebebew, E., et al., *The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer*. *Ann Surg*, 2007. **246**(3): p. 466-70; discussion 470-1.

205. Puxeddu, E., et al., *BRAF(V599E) mutation is the leading genetic event in adult sporadic papillary thyroid carcinomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(5): p. 2414-20.
206. Xing, M., et al., *Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2867-72.
207. Cohen, Y., et al., *Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: a potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(8): p. 2761-5.
208. Salvatore, G., et al., *Analysis of BRAF point mutation and RET/PTC rearrangement refines the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(10): p. 5175-80.
209. Rowe, L.R., B.G. Bentz, and J.S. Bentz, *Utility of BRAF V600E mutation detection in cytologically indeterminate thyroid nodules*. Cytojournal, 2006. **3**: p. 10.
210. Jo, Y.S., et al., *Diagnostic value of pyrosequencing for the BRAF V600E mutation in ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy samples of thyroid incidentalomas*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70**(1): p. 139-44.
211. Kim, S.K., et al., *Pyrosequencing analysis for detection of a BRAFV600E mutation in an FNAB specimen of thyroid nodules*. Diagn Mol Pathol, 2008. **17**(2): p. 118-25.
212. Pizzolanti, G., et al., *Fine-needle aspiration molecular analysis for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma through BRAF V600E mutation and RET/PTC rearrangement*. Thyroid, 2007. **17**(11): p. 1109-15.
213. Wallander, M., et al., *Follicular variant of papillary carcinoma: reproducibility of histologic diagnosis and utility of HBME-1 immunohistochemistry and BRAF mutational analysis as diagnostic adjuncts*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2010. **18**(3): p. 231-5.
214. Rago, T., et al., *Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8): p. 2917-22.
215. Asteria, C., et al., *US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules*. Thyroid, 2008. **18**(5): p. 523-31.
216. Rubaltelli, L., et al., *Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography*. Ultraschall Med, 2009. **30**(2): p. 175-9.
217. Hong, Y., et al., *Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules*. J Ultrasound Med, 2009. **28**(7): p. 861-7.
218. Saggiorato, E., et al., *99mTc-MIBI Imaging in the presurgical characterization of thyroid follicular neoplasms: relationship to multidrug resistance protein expression*. J Nucl Med, 2009. **50**(11): p. 1785-93.
219. Traugott, A.L., et al., *Exclusion of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology after negative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: interim analysis*. World J Surg, 2010. **34**(6): p. 1247-53.
220. L. Lacoste-Collin,L.; d'Aure,D.; Bérard,E.; Rouquette,I.; Delisle,MB.; Courtade-Saïdi,M., *Improvement of the cytological diagnostic accuracy of thyroid indeterminate lesions by the use of MIB-1 in addition to CK19 and HBME-1 immunomarkers: a prospective study of 123 cases of liquid-based fine needle aspiration*.
221. Volante, M., et al., *Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(8): p. 1256-64.

INDEX

Figure 1 : planche anatomique (Léonard de Vinci).....	20
Figure 2 : planche anatomique (Léonard de Vinci).....	21
Figure 3 : sujet porteur de goitre (Léonard de Vinci).....	21
Figure 4 : embryologie de la thyroïde, migration des corps ultimo-branchiaux	23
Figure 5 : glande thyroïde-situation anatomique (Netter) [13]	25
Figure 6 : vascularisation de la thyroïde (Association Américaine des Chirurgiens endocrines) [16]	26
Figure 7 : repérage des nerfs récurrents (Evans P.H.R.M) [12].....	27
Figure 8 : drainage lymphatique de la thyroïde (Chevrel) [20].....	29
Figure 9 : thyroïde au repos (microscope optique) (Faculté de médecine Pierre et marie Curie) [27]	31
Figure 10 : physiologie thyroïdienne (Mikael Häggström).....	33
Figure 11 : cellule C en immunohistochimie (Stevens, A., Human Histology) [32]	34
Figure 12 : solid cell nest (Rios Moreno) [34]	35
Figure 13 : cellules de hürthle (microscopie optique) (John Hopkins University) [35].....	35
Figure 14 : carcinome papillaire (microscopie optique) (Lacoste-Collin, CHU Toulouse).....	42
Figure 15 : carcinome papillaire, variante vésiculaire (microscopie optique) (Lacoste-Collin, Toulouse).....	43
Figure 16 : invasion capsulaire d'un carcinome papillaire (microscope optique) (Baloch) [66].....	46
Figure 17 : invasion vasculaire d'un carcinome papillaire (microscope optique) (Baloch) [66].....	46
Figure 18 : schéma de la thyroïde pour échographie (Wemeau) [70]	52
Figure 19 : mesure des diamètres nodulaires en échographie (Tramalloni) [68]	54
Figure 20 : échostructure nodulaire (Tramalloni) [68].....	55
Figure 21 : échogénicité nodulaire (Tramalloni) [68]	55
Figure 22 : contours nodulaires (Tramalloni) [68].....	55
Figure 23 : calcifications nodulaires (Tramalloni) [68]	56
Figure 24 : vascularisation nodulaire (Tramalloni) [68]	56
Figure 25 : hétérogénéité des carcinomes papillaires à l'échographie (Iannuccilli) [80].....	57
Figure 26 : immunomarquage anti CK 19 (Cochand-Priollet) [86]	70
Figure 27 : organigramme de prise en charge du nodule thyroïdien.....	74
Figure 28 : organigramme de prise en charge du nodule après cytoponction.....	74
Figure 29 : schéma des aires ganglionnaires (Carnaille) [136]	76
Figure 30 : organigramme de prise en charge du nodule thyroïdien après cytoponction (Boméli) [87].....	132
Figure 31 : échelle d'élastographie (Rago et al) [214].....	133
Figure 32 : immunomarquage CK 19 (à gauche) et immunomarquage HBME-1 (à droite).....	135
Tableau 1: classification TNM 1992 et 2002 (Leehardt) [65].....	51
Tableau 2 : classification Bethesda	59
Tableau 3 : risque de malignité par catégorie Bethesda.....	60
Tableau 4 : critères morphologiques cytologiques de la classification Bethesda.....	62
Tableau 5 : conduite à tenir en fonction du classement Bethesda.....	69
Tableau 6 : attitudes de différentes équipes face au curage prophylactique des aires centrales	77
Tableau 7 : répartition Bethesda des cytoponctions obtenues par aspiration ou capillarité	84

Tableau 8 : caractéristiques démographiques des patients	84
Tableau 9 : répartition des nodules de chaque catégorie Bethesda	85
Tableau 10 : caractéristiques cliniques des patients inclus	86
Tableau 11 : localisation et taille des nodules entre les nodules à contrôler et ceux à surveiller.....	87
Tableau 12 : signes échographiques des nodules à contrôler et à surveiller	92
Tableau 13 : répartition des catégories Bethesda en fonction de l'histologie définitive.....	94
Tableau 14 : données cliniques des patients opérés	94
Tableau 15 : localisation et taille des nodules avec contrôle histologique.....	95
Tableau 16 : signes échographiques des nodules bénins et malins	96
Tableau 17 : répartition de la réponse extemporanée en fonction de l'histologie définitive	101
Tableau 18 : modalités chirurgicales en fonction de l'histologie extemporanée	102
Tableau 19 : répartition de 2 nodules inclus au sein de la me thyroïde et résultats histologiques après thyroïdectomie totale	104
Tableau 20 : répartition de 2 nodules inclus au sein de la me thyroïde et résultats histologiques après loboisthmectomie.....	105
Tableau 21 : association d'un deuxième nodule non inclus avec un nodule inclus.....	105
Tableau 22 : détail cytologique et histologique des patients avec geste ganglionnaire bilatéral ..	106
Tableau 23 : détail cytologique et histologique des patients avec geste ganglionnaire unilatéral .	107
Tableau 24 : détail cytologique et extemporané des carcinomes papillaires.....	108
Tableau 25 : caractéristiques cytologiques et histologiques des patients avec hypoparathyroïdie séquellaire après curage	110
Tableau 26 : caractéristiques cytologiques et histologiques des patients avec hypoparathyroïdie séquellaire sans curage.....	110
Tableau 27 : répartition des différentes catégories Bethesda dans la littérature	112
Tableau 28 : répartition des prises en charge et de l'histologie définitive dans la littérature	113
Tableau 29 : répartition de l'histologie des nodules de cytologie indéterminée à suspecte contrôlés dans la littérature	115
Tableau 30 : caractéristiques cliniques en fonction de l'histologie dans la littérature.....	118
Tableau 31 : significativité des signes échographiques pour prédire la malignité dans la littérature	119
Tableau 32 : corrélation cyto-histologique d'après Lee et al [165]	120
Tableau 33 : score TIRADS	121
Tableau 34 : données épidémiologiques de l'analyse extemporanée des nodules de cytologie indéterminée à suspecte dans la littérature.....	126
Tableau 35 : données cytologiques, immunohistochimiques et histologiques de l'étude de faisabilité	136
Graphique 1 : répartition des nodules de chaque catégorie Bethesda	88
Graphique 2 : répartition du signal d'échogénicité des nodules à contrôler et à surveiller	89
Graphique 3 : répartition de l'échostructure des nodules à contrôler et à surveiller.....	90
Graphique 4 : répartition des microcalcifications dans les nodules à contrôler et à surveiller	90
Graphique 5 : répartition du type de vascularisation des nodules à contrôler et à surveiller	91
Graphique 6 : caractère suspect à l'échographie des nodules à contrôler et à surveiller	91
Graphique 7 : répartition du signal d'échogénicité des nodules malins et bénins	97
Graphique 8 : répartition de l'échostructure des nodules malins et bénins.....	98
Graphique 9 : répartition des microcalcifications dans les nodules malins et bénins	98
Graphique 10 : répartition du type de vascularisation des nodules malins et bénins	99
Graphique 11 : caractère suspect à l'échographie des nodules malins et bénins	100

Graphique 12 : répartition des résultats extemporanés selon les modalités chirurgicales.....	103
--	-----

Annexe 1 : Détail de la vascularisation thyroïdienne.....	153
Annexe 2 : Autre variantes de l'adénome vésiculaire	154
Annexe 3 : Autres variantes du carcinome papillaire (rares)	155
Annexe 4 : Autres étiologies malignes de nodule thyroïdien.....	156

Annexe 1 : Détail de la vascularisation thyroïdienne

L'artère thyroïdienne supérieure, 1^{ère} branche de la carotide externe, aborde la thyroïde au niveau de son pôle supérieur en se divisant en 3 branches, soit au contact, soit à distance de la glande. La branche médiale descend sur le versant médial du pôle supérieur avant de constituer une anastomose sus-isthmique avec son homologue controlatérale. La branche externe se distribue sur la face supéro-externe du lobe et la branche postérieure, chemine sur la face postérieure du lobe, avant de s'anastomoser avec une branche de la thyroïdienne inférieure [7].

L'artère thyroïdienne inférieure, branche de la thyro-cervicale (collatérale de la sous-clavière), croise la face postérieure du pédicule jugulo-carotidien, et aborde le lobe thyroïdien avec une direction transversale, croisant le nerf récurrent vertical. Elle se divise également en 3 branches : l'inférieure (forme l'anastomose infra-isthmique avec son homologue), la postérieure (anastomose avec la branche postérieure de la thyroïdienne inférieure) et l'interne [7].

L'artère thyroïdienne moyenne, présente dans 8 à 10% des cas, naît de la crosse aortique ou du tronc brachio-céphalique. Elle monte devant la trachée pour vasculariser l'isthme et compléter l'anastomose infra-isthmique [7].

Les veines thyroïdiennes forment un important plexus à la surface de la glande. Elles se drainent par des veines supérieures, qui se jettent dans la jugulaire interne par l'intermédiaire du tronc thyro-linguo-pharyngo-facial, les veines moyennes inconstantes (se drainent dans la jugulaire interne) et les veines thyroïdiennes inférieures qui émergent au niveau du pôle inférieur, et se drainent dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche [7, 12].

Annexe 2 : Autre variantes de l'adénome vésiculaire

- le lipoadénome (stroma infiltré d'adipocytes matures),
- l'adénome à cellules claires (cytoplasme cellulaire claire-vidé),
- l'adénome vésiculaire à cellules en bague à chaton (cellules dont le noyau est refoulé en périphérie par une vacuole optiquement vide),
- l'adénome vésiculaire mucosécrétant (accumulation de mucine extra-cellulaire),
- l'adénome vésiculaire à noyaux bizarres (zones dont les cellules ont des noyaux volumineux, irréguliers, parfois même monstrueux),
- et enfin l'adénome vésiculaire atypique (néoplasme vésiculaire présentant des anomalies architecturales et/ou cytoplasmique évocatrices de la malignité, mais sans invasion capsulaire et/ou vasculaire et sans noyau de type papillaire). Ce terme est actuellement très contesté et son emploi est même déconseillé par l'OMS en raison de la difficulté diagnostique (on lui préfère maintenant « tumeur vésiculaire encapsulée de potentiel de malignité incertain ou TPMI »).

Annexe 3 : Autres variantes du carcinome papillaire (rares)

- carcinome papillaire à cellules hautes (variante constituée d'au moins 50% de cellules 3 fois plus hautes que larges) ;
- carcinome papillaire à cellules cylindriques ;
- variante sclérosant diffuse du CP, rencontrée chez l'enfant et l'adulte jeune, caractérisée par un envahissement diffus d'un lobe ou de toute la thyroïde (3% des CP, 9% des carcinomes du sujet jeune) ;
- variante solide ou trabéculaire du CP, constituée entièrement ou à plus de 50% d'une architecture solide trabéculaire, en nids ou en îlots, et dont les cellules comportent des noyaux typiquement papillaires ;
- variante oncocyttaire, rare, entièrement constituée de cellules oncocytaires ;
- variante à cellules claires ;
- variante à cellules fusiformes ;
- variante cribriforme ;
- carcinome papillaire à cellules géantes ;
- variante à cellules en « clou de tapissier » ;
- variante avec stroma-réaction à cellules fusiformes ;
- CP avec contingent peu différencié focal ;
- CP avec carcinome épidermoïde ;
- CP avec contingent focal de carcinome anaplasique ;
- formes particulières du CP en fonction de l'âge

Annexe 4 : Autres étiologies malignes de nodule thyroïdien

o Carcinome peu différencié

Définition OMS : carcinome de souche vésiculaire dont l'architecture vésiculaire est limitée et qui occupe, tant sur le plan morphologique qu'évolutif, une position intermédiaire entre le carcinome différencié et le carcinome indifférencié (anaplasique).

Epidémiologie : environ 4% des cancers thyroïdiens, se voit surtout chez les sujets âgés de 55 à 60 ans, avec un sexe-ratio proche de 1.

Pathogénie : le carcinome peu différencié se développe soit par dédifférenciation focale d'un carcinome papillaire, soit par dédifférenciation focale d'un carcinome vésiculaire, soit par survenue de novo sans cancer différencié pré-existant.

Macroscopie : ce sont des tumeurs de taille supérieure aux carcinomes différenciés, solides, blanc-grisâtres, parsemées de foyers de nécrose.

Microscopie : les critères diagnostiques ont été redéfinis et complétés lors du consensus de Turin [221] : une architecture solide/trabéculaire/insulaire, des noyaux dépourvus de caractéristiques nucléaires de CP et présence d'au moins un de ces 3 critères : noyaux convolutés, index mitotique $\geq 3 \times 10$ HPF ou nécrose tumorale.

Diagnostics différentiels : la variante solide du carcinome papillaire, le carcinome vésiculaire de forme invasive ou encore le carcinome anaplasique (entre autres) peuvent être confondus avec ce type de cancer.

Pronostic : l'évolution locale se fait sous forme de récidives tumorales dans le lit de la thyroïdectomie. Au niveau loco-régional, l'envahissement ganglionnaire est fréquent, uni ou bi-latéral voire médiastinal. La survenue de métastases à distance est une des caractéristiques fréquentes et précoces (environ 20% des patients d'emblée métastatiques). Le décès survient par dissémination métastatique multiple (os, poumon) ou extension locale incontrôlée.

o Carcinome mixte médullaire et vésiculaire

Définition OMS : tumeur associant des aspects morphologiques de CMT et des aspects morphologiques de carcinome à cellules vésiculaires.

Epidémiologie : extrême rareté.

Pronostic : identique à celui du CMT classique.

o Carcinome épidermoïde

Définition OMS : tumeur maligne primitive de la thyroïde (supposé provenir de l'épithélium vésiculaire ou d'un canal thyroïdienne persistant ou encore de reliquats de poches branchiales), formée en totalité de cellules à différenciation malpighienne, sans cellule mucosécrétante, et sans signe d'invasion directe en provenance d'un organe adjacent. Cette dernière condition nécessite souvent le recours à une évaluation endoscopique ou radiologique pour l'affirmer.

Epidémiologie : 0,5 à 1% des tumeurs malignes thyroïdiennes.

Macroscopie : tumeur de grande taille.

Microscopie : cellules malpighiennes (qui possèdent des jonctions intercellulaires et produisent de la kératine), d'aspect similaire aux carcinomes épidermoïdes dans d'autres localisations.

Pronostic : très défavorable, analogue à celui du carcinome anaplasique (survie moyenne inférieure à 1 an, survie à 5 ans inférieure à 10%).

o Carcinome mucoépidermoïde

Définition OMS : tumeur épithéliale dont les cellules produisent du mucus, de la kératine ou les deux.

Epidémiologie : 0,5% des tumeurs thyroïdiennes, à prédominance féminine.

Macroscopie : tumeur de grande taille, ferme d'aspect hétérogène avec zones kystiques.

Microscopie : on retrouve des cordons anastomosés, des îlots ou structures glandulaires constitués à la fois de cellules épidermoïdes et mucosécrétantes. Dans la moitié des cas, des foyers de carcinomes papillaires ont été observés.

Diagnostics différentiels : thyroïdite de Hashimoto, carcinome papillaire avec métaplasie épidermoïde.

Pronostic : tumeur à potentiel de malignité réduit, d'évolution indolente et de bon pronostic.

o Carcinome mucoépidermoïde sclérosant avec éosinophilie

Définition OMS : tumeur à différenciation épidermoïde et glandulaire avec stroma riche en éosinophile et en lymphocytes

Epidémiologie : rarissime (moins de 50 cas rapportés dans la littérature)

Macroscopie : tumeurs mal limitées.

Microscopie : présence d'un stroma scléreux fibro-hyalin très abondant et très riche en éosinophiles accompagnant des structures carcinomateuses (cellules épidermoïdes et cellules muco-sécrétantes).

Diagnostics différentiels : le cancer anaplasique, le lymphome hodgkinien, le carcinome avec différenciation thymus-like.

Pronostic : cette tumeur est indolente avec une possibilité d'extension extra-thyroïdienne. L'extension ganglionnaire est fréquente contrairement aux métastases à distance.

o Carcinome mucineux

Définition OMS : tumeur primitive de la thyroïde, formée de nids cellulaires néoplasiques dispersés dans des lacs de mucine extravasée.

Epidémiologie : extrême rareté.

Macroscopie : masse tumorale de taille variable, gélatineux à la coupe

Microscopie : cette tumeur est encapsulée, les cellules sont cubiques ou cylindriques avec des vacuoles de mucine intra-cytoplasmiques. Leur noyau est de grande taille, à contour irrégulier, contenant un nucléole proéminent. On peut parfois retrouver une invasion capsulaire ou vasculaire.

Diagnostics différentiels : d'autres origines primitives sont à exclure : colon, poumon, sein... On pourra également se poser la question du diagnostic de tumeurs thyroïdiennes sécrétantes, papillaires, vésiculaires ou médullaires.

Pronostic : difficile à évaluer étant donné le peu de cas à ce jour.

o Tumeur SETTLE ou carcinome à cellules fusiformes avec différenciation de type thymus-like

Définition OMS : tumeur maligne rare caractérisée par une architecture lobulée faite d'une prolifération cellulaire biphasique, associant des cellules fusiformes et des structures glandulaires.

Epidémiologie : tumeurs exceptionnelles affectant les enfants ou les jeunes adultes avec une large prédominance masculine.

Macroscopie : tumeur encapsulée ou infiltrante dans les tissus mous du cou, de consistance ferme, d'aspect solide.

Microscopie : il s'agit d'une tumeur très cellulaire rappelant le thymus primitif, d'architecture lobulée avec un mélange de cellules épithéliales fusiformes en lobules, peu mitotiques, et des structures glandulaires tubulaires, papillaires ou kystiques.

Diagnostics différentiels : ces tumeurs sont difficiles à différencier d'un carcinome anaplasique, d'un thymome ectopique ou d'un carcinome médullaire à cellules fusiformes.

Pronostic : son évolution est lente avec apparition de métastases tardives.

o Carcinome à différenciation de type thymus-like

Définition OMS : carcinome thyroïdien similaire d'un point de vue architectural et cytologique aux tumeurs épithéliales thymiques.

Epidémiologie : 0,1% des tumeurs thyroïdiennes, affectant des adultes entre 40 et 50 ans, avec faible prédominance féminine.

Macroscopie : lésion située au sein même de la thyroïde, le plus souvent au pôle basal, bien limitée.

Microscopie : formé de lobules épithéliaux de taille et de formes différentes, plus ou moins anastomosés. Les cellules tumorales sont fusiformes ou squamoïdes, pourvues d'un cytoplasme abondant et d'un noyau à chromatine fine, avec des nucléoles de petite taille et un discret pléomorphisme.

Diagnostics différentiels : il doit se faire avec le carcinome anaplasique, le carcinome épidermoïde, le carcinome médullaire.

Pronostic : après thyroïdectomie, on constate des récurrences locales et des envahissements ganglionnaires dans 30% des cas. Le pronostic est imprécis pour ces tumeurs rares.

- Tumeurs thyroïdiennes non épithéliales

o Tératome

Définition OMS : néoplasme comportant des tissus matures ou immatures dérivés de l'ectoderme et du mésoderme. Cette tumeur est considérée comme un tératome thyroïdien si elle occupe une partie de la glande, s'il existe une continuité directe ou une relation anatomique avec la thyroïde et/ou si le tératome cervical est accompagné d'une absence totale de glande thyroïde.

Epidémiologie : 300 cas ont été décrits dans la littérature. Plus de 90% des tératomes néonataux sont bénins alors que plus de 50% des tératomes observés à l'âge adulte sont malins.

Macroscopie : la tumeur est de grande taille, multiloculaire, parsemée de kystes, à contenu mucoïde ou crémeux, avec des zones solides et fréquemment des zones d'aspect cartilagineux ou osseux.

Microscopie : le diagnostic repose sur la mise en évidence de tissu thyroïdien en association avec des structures tératomateuses, quelle que soit sa localisation. Selon le degré de maturité des différents tissus constitutionnels, le tératome est classé de grade 0 (bénin, mature) à 3 (malin).

Diagnostics différentiels : le sarcome ou le mélanome doivent être éliminés. Chez le nouveau né, on évoquera aussi un lymphangiome kystique, un kyste du canal thyroéglasse ou un kyste branchial.

Pronostic : la découverte d'une telle tumeur est de pronostic variable selon le grade établi en microscopie.

o Lymphome primitif et plasmocytome

Epidémiologie : lésion représentant 1 à 5% des néoplasmes thyroïdiens, 1 à 2,5% des lymphomes en général et 7% des lymphomes extra ganglionnaires. On constate une nette prédominance féminine (sex ratio 8/1), survenant vers la sixième décennie. Le lymphome primitif est plus fréquent que le lymphome secondaire.

Il prend naissance au niveau de tissu lymphoïde apparu au sein de la thyroïde au cours d'affections variées (goitre, thyroïdite...).

La majorité des lymphomes thyroïdiens sont des lymphomes diffus à grandes cellules B (75% des cas), on retrouve également des lymphomes MALT (mucosae associated lymphoid tissue) dans 20 à 30% mais aussi tous les autres types de lymphomes.

Diagnostics différentiels : en fonction du type de lymphome, la confusion peut être faite tantôt avec des lésions de thyroïdite florides, tantôt avec un carcinome neuro-endocrine (CMT par exemple) ou encore un carcinome anaplasique.

Pronostic : l'Index Pronostique International utilisé couramment dans les lymphomes s'applique également dans ce cas. Il varie aussi en fonction du type de lymphome (bon pronostic pour le lymphome MALT et plus péjoratif pour les lymphomes malins de grade avancé ou le lymphome diffus à grande cellule B).

o Thymome ectopique

o Angiosarcome

Définition OMS : tumeur maligne primitive de la thyroïde montrant une différenciation cellulaire endothéliale.

Epidémiologie : les données les plus récentes font état d'un taux de 2,3% de toutes les tumeurs thyroïdiennes entre 1990 et 1994. Il se trouve chez des sujets âgés (au-delà de 70 ans) avec une prédominance féminine (sexe ratio de 4,5/1).

Macroscopie : tumeur bien circonscrite de grande taille.

Microscopie : l'angiosarcome thyroïdien est composé d'une prolifération de canaux vasculaires anastomotiques béants, limités par des cellules endothéliales atypiques. Cette tumeur est le siège d'hémorragies fraîches ou en voie d'organisation ainsi que des plages de nécrose. En périphérie, il présente des caractéristiques d'une tumeur infiltrante.

Diagnostics différentiels : le carcinome anaplasique de la thyroïde a longtemps été confondu avec l'angiosarcome. La confusion a été diminuée grâce aux marqueurs vasculaires plus fiables. D'autres lésions tumorales sont à éliminer comme une métastase de carcinome indifférencié ou un angiosarcome des tissus mous adjacents invasif...

Pronostic : tumeur extrêmement maligne d'extension, locale et à distance, rapide. Le pronostic est très sombre avec un décès dans les 6 mois pour la plupart des patients.

o Tumeur des muscles lisses

Définition OMS : tumeur bénigne ou maligne montrant des signes de différenciation musculaire lisse.

Epidémiologie : extrêmement rare.

Macroscopie : taille variable avec tranche de section lisse ou nodulaire.

Microscopie : les cellules tumorales sont disposées en faisceaux plus ou moins entrecroisés. On note en plus des atypies cellulaires, de la nécrose, des embolies et une infiltration en périphérie dans les lésions malignes.

Diagnostics différentiels : il inclut la tumeur SETTLE, la tumeur fibreuse solitaire et le carcinome anaplasique.

Pronostic : si les léiomyomes sont de très bon pronostic, les léiomyosarcomes ont un pronostic plus péjoratif et variable selon le grade.

o Tumeurs des gaines des nerfs périphériques

Définition OMS : tumeur bénigne (schwanome) ou maligne provenant des nerfs périphériques ou montrant une différenciation de type cellule de Schwann.

Epidémiologie : très rare, cette tumeur se retrouve chez des sujets âgés. Elles sont développées aux dépens de l'innervation sympathique et parasympathique de la thyroïde (plexus cervical) ou des nerfs sensitifs.

Macroscopie : tumeur de taille variable.

Pronostic : identique au pronostic des tumeurs nerveuses dans d'autres localisations

o Paragangliome

Définition OMS : tumeur neuroendocrine intrathyroïdienne dérivée des cellules paraganglionnaires extra-surréaliennes.

Epidémiologie : il s'agit d'une localisation rare de paragangliome, survenant à tout âge avec un pic entre 40 et 60 ans.

Macroscopie : tumeur ferme brun-jaunâtre, bien limitée ou infiltrante, souvent située à proximité de la capsule thyroïdienne

Microscopie : aspect microscopique identique aux paragangliomes dans d'autres localisations.

Diagnostics différentiels : le diagnostic se pose entre autres avec le cancer médullaire de la thyroïde, une tumeur trabéculaire hyalinisante, un carcinome papillaire.

Pronostic : tumeur strictement bénigne.

o Tumeur fibreuse solitaire

Définition OMS : tumeur mésenchymateuse identique aux autres localisations, en particulier pleurale.

Epidémiologie : tumeur rare survenant vers la 5^{ème} décennie avec une légère prédominance féminine.

Macroscopie : tumeur bien limitée, voire encapsulée, de 2 à 8 cm, blanchâtre ou brune à la section, parsemée de plages kystiques.

Microscopie : on observe une prolifération cellulaire fusiforme avec une alternance de plages hypocellulaires riches en stroma collagène desmoplastique et de plages hypercellulaires d'aspect très spécifique.

Pronostic : bon pronostic après exérèse.

o Tumeur à cellules dendritiques folliculaires

Définition OMS : excessivement rare cette tumeur est associée dans les autres localisations à la maladie de Castelman. Elle provient des cellules folliculaires dendritiques présentatrices d'antigène, situées dans les centres germinatifs primaires et secondaires, du ganglion lymphatique.

o Histiocytose à cellules de Langerhans

Définition OMS : type d'histiocytose caractérisée par une prolifération de cellules dendritiques de Langerhans, associée à une infiltration d'éosinophiles matures.

o Tumeurs secondaires

Définition OMS : tumeur envahissant la thyroïde soit par extension directe à partir de structures contiguës, soit par propagation lymphatique et/ou veineuse à partir de sites éloignés.

Epidémiologie : la fréquence d'un processus métastatique sur pièce opératoire est évaluée de 1 à 7% de l'ensemble des tumeurs malignes. Ces chiffres s'élèvent jusqu'à 25% dans les études autopsiques des patients ayant eu un cancer disséminé.

Théoriquement, tous les sites de l'organisme peuvent envoyer des métastases au corps thyroïde. En pratique, les origines les plus fréquentes sont rein-poumon (25 à 40% chacun) puis sein (12%) et mélanome (5%).

Macroscopie : masse tumorale unique ou multiple.

Microscopie : les métastases présentent les caractéristiques des cellules de l'organe d'origine de la métastase.

Title: Prognostic study about thyroid nodules with indeterminate or suspicious for malignancy cytology

Abstract :

The management of thyroid nodules with indeterminate or suspicious for malignancy cytology currently leads some troubles for both Endocrinologists and Surgeons.

To assess prognostic factors for malignancy, we performed a retrospective multicenter study and identified cytology, ultrasound, intraoperative and final histology for nodules classified Bethesda III, IV or V.

134 patients with 143 nodules were operated. 116 were monitored for benign and 27 malignant. Except for Bethesda V staging, no criterion was independently correlated with malignancy. We especially noticed a lack of uniformity of management due to the uncertainty diagnostic and the limits of Frozen Section Biopsy. This kind of situation could cause more complications because of more harmful surgeries.

The procedures should be guided by cytology and ultrasonographic signs and discussed with a detailed information of the consequences of each treatment options. Frozen section examination should be performed only if it can provide a definite answer intraoperatively.

The discovery of new tools for assessing thyroid nodules should further assess more accurately the risk of malignant nodules biopsied.

ETUDE PRONOSTIQUE DES NODULES THYROIDIENS DE CYTOLOGIE INDETERMINEE A SUSPECTE

RESUME EN FRANÇAIS :

La prise en charge des nodules thyroïdiens de cytologie indéterminée à suspecte pose actuellement des difficultés aux binômes endocrinologue-chirurgien.

Pour identifier des facteurs pronostiques de malignité, nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique et relevé les données cytologiques, échographiques, histologiques per-opératoires et définitives pour les nodules classés Bethesda III, IV ou V.

134 patients (143 nodules) ont été opérés. 116 nodules étaient bénins et 27 malins. En dehors d'un stade Bethesda V, aucun critère analysé n'était indépendamment corrélé à la malignité. Nous avons surtout noté un manque d'uniformité de prise en charge en raison de l'incertitude diagnostique et des limites de l'analyse extemporanée. Ces situations semblent pouvoir générer un plus grand nombre de complications en raison de chirurgies plus agressives.

Les modalités opératoires devraient être proposées en s'appuyant sur les données cytologiques et les signes échographiques et après information détaillée des conséquences des différentes options thérapeutiques. L'examen extemporané ne devrait être réalisé que si l'on peut en attendre une information per-opératoire supplémentaire fiable.

Dans l'avenir, la découverte de nouveaux outils diagnostiques devraient permettre d'évaluer plus précisément le risque de malignité des nodules ponctionnés.

TITRE EN ANGLAIS : Prognostic study about thyroid nodules with indeterminate or suspicious for malignancy cytology

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Otorhinolaryngologie

MOTS-CLES : nodule thyroïdien, facteurs pronostiques, cytologie indéterminée, corrélation clinique, corrélation échographique, extemporané, histologie thyroïdienne, Bethesda III IV et V, modalités chirurgicales, curage ganglionnaire, paralysie récurrentielle, hypoparathyroïdie, carcinome papillaire, carcinome vésiculaire

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

CHU Larrey, 24 chemin de Pouvoirville, TSA 30030 31059 Toulouse cedex 9.

Directeurs de thèse : M le Professeur VERGEZ Sébastien

Mme le Docteur LACOSTE-COLLIN Laëtitia .