



ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES

***RESULTATS CYTOLOGIQUES DE 205
NODULES THYROIDIENS
CHEZ 133 PATIENTS***

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur MATALI Suzanne

Née le 01/10/1977 à Brazzaville (République du Congo)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Endocrinologie et maladies métaboliques

Sous la direction de

Professeur AJDI FARIDA

Session Juin 2016

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION

II. GENERALITES SUR LES NODULES THYROIDIENS

EPIDEMIOLOGIE ET ASPECTS CLINIQUES

FACTEURS ETIOPATHOGENIQUES

III. PRISEN EN CHARGE DES NODULES THYROIDIENS

1. EVALAUTION BIOLOGIQUE

2. EVALUATION ECHOGRAPHIQUE

3. EVALUATIONS CYTOLOGIQUE

INDICATION DE LA CYTOPONCTION

CONTRE INDICATION DE LA CYTOPONCTION

4. STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET DE SURVEILLANCE

IV. METHODOLOGIE

V. RESULTATS

VI. DISCUSSION

VII. CONCLUSION

VIII. REFERENCES

REMERCIEMENTS

*À mon maître, Mme AjDi Farida professeur
d'enseignement supérieur, responsable de
l'UFR d'endocrinologie et diabétologie à la
faculté de médecine et pharmacie de Fès
Chef de service d'endocrinologie et diabétologie
au CHU d'Agadir*

Vous nous avez confié ce travail et aidé à son élaboration.

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous
nous avez fait en nous acceptons dans votre service. Vous
nous avez reçus en toute circonstance avec sympathie et
bienveillance, nous vous remercions pour tous vos efforts,
votre temps et vos compétences que vous aviez mis à notre
disposition pour notre formation. Nous sommes fières de
l'expérience acquise au sein de votre service.*

*Aucune expression ne saurait témoigner de ma gratitude et
de la profonde estime que je porte à votre personne. Veuillez
accepter, Madame, l'assurance de notre plus grande estime
et de nos respects les plus sincères.*

*A mon maître, Madame Hane El Ouahabi,
professeur d'enseignement supérieur à la
faculté de médecine de Fès, chef de service
d'endocrinologie et diabétologie au CHU de Fès*

Nous avons eu le grand plaisir et le privilège de travailler sous votre direction, nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vos qualités humaines et scientifiques font de vous un maître exemplaire. Veuillez trouver ici, cher maître l'expression de nos sincères remerciements.

A TOUS MES PROFESSEURS

*J'exprime aussi ma gratitude à tous mes professeurs de la
Faculté de Médecine de Fès qui ont contribué à ma
formation*

*A monsieur le capitaine de vaisseau Marcel
Ngouya, Attaché de défense de la république
Congo au Maroc*

Un grand merci pour votre soutien sans faille.

***Au capitaine Arnaud César Pangaboa
Ossengué***

Le temps imparti pour notre mission sobrement remplie arrive à son terme, une autre page s'ouvre pour notre

carrière professionnelle. Nous remercions sincèrement le cabinet de défense pour son soutien.

*A mon frère d'Arme le médecin capitaine Bompangue
Kanga sun son well born*

Mon chemin était parsemé d'embûches, mais grâce à la détermination, la cohésion, ton soutien moral, nous voici enfin à la fin du périple.

Tu as toujours été présent depuis la préparation du concours jusqu'à ce jour.

Merci pour tout.

*A tout le personnel du service d'endocrinologie au CHU de
Fès*

*Mme Nadia Hassani, Mme Dogmi Aïcha, le personnel infirmier, l'aide soignante ainsi qu'aux médecins résidents.
Merci pour les moments passés en ensemble.*

I - INTRODUCTION

On désigne sous le nom de nodule toute hypertrophie localisée de la glande thyroïde qu'il soit palpable et ou identifié à l'échographie. Les nodules thyroïdiens sont un problème clinique très fréquent, avec une nette prépondérance féminine. Un nodule thyroïdien peut être palpé chez 4-7% des adultes [1]. Cette prévalence est encore plus grande (20 à 30% et jusqu'à 70% selon les études et l'âge des sujets) si l'on inclut les nodules non palpables, détectés à l'imagerie (incidentalomes) ou à l'autopsie. La majorité de ces nodules sont bénins, moins de 10% sont malins.

La cytologie thyroïdienne est la méthode diagnostique la plus efficace pour estimer la probabilité de bénignité ou de malignité. La cytoponction thyroïdienne est une technique rapide, simple, fiable, généralement peu invasive et associée à une faible morbidité, permettant de réduire significativement les actes chirurgicaux effectués pour des nodules thyroïdiens bénins.

Notre étude prospective était destinée à rapporter l'expérience du service d'endocrinologie à la réalisation de la cytoponction écho-guidée et orienter ainsi la conduite thérapeutique en triant les lésions à opérer ou à surveiller.

*II-GENERALITE SUR LES
NODULES THYROIDIENS*

II -1 EPIDEMIOLOGIE ET ASPECTS CLINIQUES

Prévalence des nodules

Dans des pays d'apports iodés suffisants (USA, UK) la prévalence clinique est de 5,3 et 6,4 % pour les femmes, de 0,8 et 1,6 %, pour les hommes. La prévalence est environ 3 fois plus forte chez les femmes et augmente avec l'âge [2].

La prévalence échographique est environ 10 fois supérieure, sensiblement égale à celle de la décennie des sujets examinés (MAZZAFERI). Elle a été estimée en France entre 11 % (H de 45-60 ans, étude SU.VI.MAX, sonde de 7,5 MHz [3]) et jusqu'à 55 % (H et F de 40 ans et plus, sonde de 13 MHz [4]).

La prévalence autopsique est de 8,2 à 65 % [5], également fonction de l'âge, du sexe et de la taille seuil.

La prévalence des incidentalomes thyroïdiens a été estimée à 9.4 % des examens vasculaires du cou, 16 % des TDM ou IRM.

II- 2 Facteurs étiopathogéniques

Les nodules de la thyroïde peuvent être considérés comme une majoration de l'hétérogénéité intrinsèque du tissu thyroïdien normal. Cette amplification va conduire, selon la nature, l'intensité, la chronologie et la durée des mécanismes initiateurs, puis promoteurs, au large éventail de lésions, de l'hyperplasie au cancer anaplasique.

Schéma général de la croissance du tissu thyroïdien

Le parenchyme thyroïdien, même s'il est composé très majoritairement de thyrocytes, et s'il se renouvelle peu durant la vie d'un individu, n'est pas un tissu monomorphe ou figé. ILS 'agit au contraire d'un tissu hétérogène avec de nombreuses possibilités de régulation. L'hétérogénéité du tissu concerne

aussi bien la prolifération (dépendance plus ou moins nette vis-à-vis de l'effet permissif de la TSH, impact des autres facteurs de croissance), que la différenciation (capacité à capter et métaboliser l'iode, par exemple).

Les possibilités de régulation dépendent de facteurs endocriniens (TSH), de substances produites in situ (vascular *endothelial growth factor* [VEGF]), ainsi que du contexte pathologique (i.e. acromégalie) ou environnemental (ingestats iodés).

De plus, les diverses voies biochimiques impliquées dans ces régulations peuvent voir leur impact bloqué, ou au contraire amplifié (i.e. récepteur de la TSH), par des mutations soit germinales (mutations de *Gsp* dans le syndrome de McCune Albright), soit somatiques (i.e. *BRAF*). Pour ces mutations, l'effet mutagène des radiations ionisantes (cancers thyroïdiens après irradiation thérapeutique ou accidentelle) est une étiologie aussi claire qu'elle est, pour les cancers thyroïdiens pris dans leur ensemble, peu fréquente.

Facteurs prédisposant à la survenue des nodules

Facteurs constitutionnels [6] : L'impact de l'âge, du sexe féminin, de la parité (prévalence 3 fois plus faible chez les nullipares) est formel. La surcharge pondérale constitue également un facteur favorisant.

Certains facteurs stimulent la multiplication ou de la croissance des cellules thyroïdiennes: 5

La carence iodée, même relative, favorise la nodulogenèse (nodules normo fonctionnels et nodules autonomes) [7]. L'incidence des cancers thyroïdiens n'est pas liée à l'apport iodé, Cependant l'abondance de l'iode ou la correction d'une carence iodée diminuent la proportion de cancers vésiculaires au profit des papillaires [8].

Certaines maladies monogéniques rares prédisposent au cancer de la thyroïde et aux nodules thyroïdiens. L'interrogatoire en permet la reconnaissance, sauf en cas de mutation *de novo* [9] :

- NEM2 ou CMT familial: affection autosomique dominante par mutation du gène *RET* (20-25 % des CMT).
- Maladie de Cowden: affection autosomique liée, dans 80 % des cas à une mutation inactivatrice du gène *PTEN*. Elle est responsable de tumeurs thyroïdiennes bénignes ou malignes, de tumeurs du sein.
- Polypose Colique Familiale (avec ou sans syndrome de Gardner) : affection autosomique dominante liée à une mutation du gène *APC*. Le cancer papillaire de la thyroïde y est rare (1-2 %) mais précoce, avec un sex ratio féminin de 10/1.
- Complexe de Carney: pathologie polyendocrine autosomique dominante liée dans 60 % des cas à une mutation germinale inactivatrice du gène *PRKARIA*. Des tumeurs thyroïdiennes, bénignes ou malignes, sont observées chez 16 à 28% des patients.
- Syndrome de McCune-Albright: affection relevant d'une mutation postzygotique, activatrice, du gène *GNAS*. L'atteinte thyroïdienne est au second plan, associant nodules kystiques et solides dont certains sont des nodules autonomes.

Autres facteurs :

- Les formes familiales de cancer papillaire représentent moins de moins de 5 % des cancers de la thyroïde. L'étude de suggère que la modularité de la thyroïde relève pour 2/3 de facteurs génétiques, pour 1/3 de facteurs environnementaux [10].
- Des gènes de susceptibilités sont recherchés [11].
- L'acromégalie, favorise la survenue de nodules et de cancers, sans doute par le biais d'une surexposition prolongée à GH ou IGF-1. Le rôle de l'IGF1 est aussi suggéré dans les populations non acromégales [12].
- Irradiation thérapeutique ou accidentelle:

La radiothérapie externe, à doses faibles et modérées, accroît le risque de nodules (x 2 ou 3) et de cancer (même si une large majorité des nodules sont bénins) [13]. Ce risque est proportionnel à la dose (dès 10 cGy), majoré dans le sexe masculin et surtout en cas d'irradiation dans le jeune âge. L'incidence est maximum 15-20 ans après l'irradiation. Les cancers radio-induits sont surtout de type de type papillaire.

II-3 PROPORTIONS DES NODULES MALINS

Le pourcentage de nodules malins a été estimé entre 3 et jusqu'à 20 % dans des séries chirurgicales. Une série mono centrique importante (n = 21748) fait état d'un pourcentage de 3,9 % de cancers [14]. Le chiffre de 5 % est ordinairement retenu par l'ensemble des experts (GHARIB, SCHLUMBERGER).

Le risque de cancer est similaire qu'il s'agisse d'un nodule solitaire ou au d'un goitre pluri nodulaire. Au sein d'une thyroïde pluri nodulaire, le nodule dominant n'est responsable du cancer que dans 50 à 70 % des cas [15].

Le sexe masculin, ou un âge de moins de 20 ans ou de plus de 60 ans, multiplie par 2 le risque de cancer [16].

La taille du nodule n'a pas d'influence sur le risque de cancer. En revanche, si le nodule s'avère correspondre à un cancer, son pronostic est influencé par la taille. C'est pourquoi il est de règle de prendre avec prudence les nodules dont le volume avoisine ou excède 3-4 cm

En cas d'antécédent de radiothérapie externe, le risque de cancer atteint 14 à 39 %.

II-4 LE DEVENIR DES NODULES THYROIDIENS

En ce qui concerne les nodules apparemment bénins quelques études, rarement prospectives [17] suggèrent que :

- une régression spontanée d'au moins 50 % du volume s'observe dans 30 % des cas en moyenne (8-52 %) ;
- une stabilisation est le fait de 30 % des nodules ;
- une augmentation de volume d'au moins 15 % est identifiée dans 20-56 %, après un suivi d'au moins 3 ans

La caractérisation secondaire d'un cancer pour des nodules apparemment bénins, notamment en cytologie est faible, et l'augmentation de la taille ne doit pas isolément être considérée comme un élément suspect de malignité [18]. La faible évolutivité des micro cancers de la thyroïde [19] est corroborée par l'observation de 162 micro cancers laissés en place après un diagnostic cytologique de malignité [20].

Apparition de nouveaux nodules lors de la surveillance :

Après lobectomie pour des lésions uniques ou unilatérales, la récurrence nodulaire est rare avant 4 ans et concerne de 3 à 28 % des sujets [21]. La prévention des récurrences par la lévothyroxine a donné des résultats contradictoires. Dans les

cohortes de sujets suivis pour une pathologie nodulaire, ce traitement paraît diminuer l'incidence de survenue de nouveaux nodules [22].

La transformation maligne d'un nodule bénin est une crainte évoquée par les patients. Il faut tenir compte des lésions cancéreuses focales au sein de lésion par ailleurs bénignes : 2,3 % dans une série de 826 thyroïdectomies dont 346 cancers [23]. Par ailleurs, certaines lésions sont de classification histologique très difficile, regroupées dans le cadre des Tumeurs de Potentiel de Malignité Incertain [24]

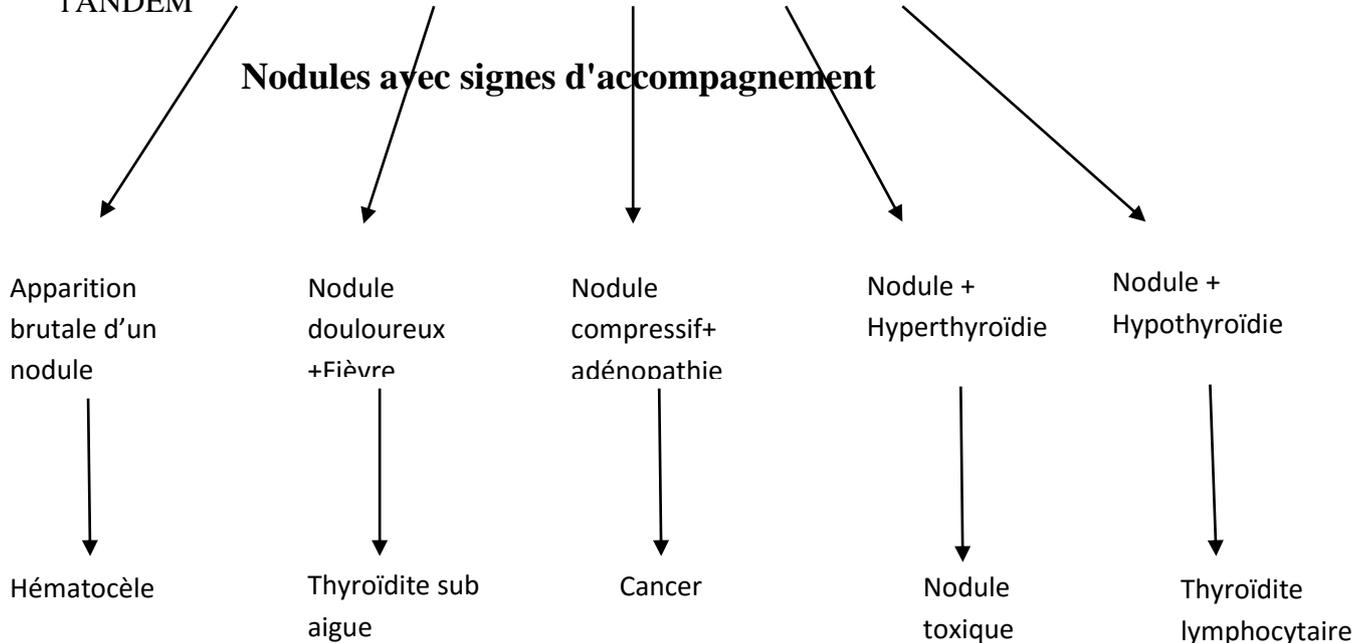
Ces lésions vésiculaires encapsulées avec atypies nucléaires modérées ont en immunohistochimie un profil intermédiaire entre ceux des lésions franchement bénignes ou malignes. La présence dans certaines de ces lésions de mutation des gènes (*Ras*, *Ret*, *Met*, *p53*) impliqués dans la tumorigenèse thyroïdienne (à l'exclusion notable de *B-RAF*) permet aussi de penser que des lésions clonales bénignes ont un potentiel de transformation maligne.

Cette transformation maligne d'une tumeur bénigne est donc incertaine et rare, ce qu'atteste la haute prédominance des carcinomes papillaires, alors que la dégénérescence des adénomes vésiculaires devrait plutôt être responsable d'épithéliomas vésiculaires. En revanche est bien documentée la transformation des carcinomes papillaires en anaplasique.

Passage à une hyperthyroïdie franche d'un nodule pré toxique ou seulement hyperfixant : cette éventualité est estimée à 4 % par année pour les nodules chauds [25]. Ce risque est majoré pour un nodule de plus de 3 cm, chez les sujets âgés, et en cas de surcharge iodée.

III PRISE EN CHARGE DES NODULES THYROÏDIENS

EVALUATION CLINIQUE INITIALE DES NODULES THYROÏDIENS d'après l'ANDEM



MARQUEURS CLINIQUES DU RISQUE DE CANCER EN PRESENCE D'UN NODULE THYROÏDIEN

Âge < 16 ans ou > 65 ans

Sexe masculin

Hérédité de carcinome papillaire (plus de 2 sujets dans la famille), d'épithélioma médullaire ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2

Coïncidence de maladie de Cowden, de polyadénomatoose colique familiale isolée ou dans le 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

III- 1 EVALUATION BIOLOGIQUE

– **La mesure la TSH** [26].

Tous les consensus, recommandations ou guidelines sont unanimes sur le fait que le seul dosage de TSH suffit en première intention. En présence d'un nodule, ses sensibilités et spécificité lui permettent en effet de détecter l'ensemble des dysfonctions thyroïdiennes avérées mais aussi subclinique

On effectuera les dosages de T3 et T4 libres si la TSH est basse, ceux de T4 libre et d'anticorps antiTPO si la TSH est accrue

Elle sera ultérieurement utile dans la surveillance des nodules cancéreux opérés. Toutefois sa valeur diagnostique mérite d'être appréciée dans les situations de métastases diffuses : son taux est ordinairement très élevé (> 1500 ng/ml) lorsque l'origine est primitivement constituée par un cancer de souche vésiculaire différencié ; en l'absence d'anticorps spécifique, une valeur normale permet raisonnablement d'exclure cette origine, même en présence d'un nodule occulte fortuitement découvert

– **Dosage de la calcitonine** [27]

Recommandation est donc dans l'immédiat, afin d'éviter toute perte de chance et les prises en charge thérapeutiques inadaptées, au minimum de mesurer la CT:

- 1- dans un contexte héréditaire connu de CMT, de flush, de diarrhée motrice
- 2- en cas de suspicion de malignité (nodule cliniquement, échographiquement ou cytologiquement suspect)
- 3- 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.

La valeur diagnostique d'un taux accru de la calcitonine basale est à apprécier en comparaison du volume du nodule, et en confrontation avec les données de l'examen cytologique, voire l'immunocytochimie ou la mesure de la calcitonine dans le liquide de rinçage de l'aiguille lors de la ponction. La confrontation avec l'âge, le sexe, l'état du poids, de la fonction rénale, le tabagisme actuel ou ancien est indispensable : les taux de calcitonine sont en effet fréquemment accrus chez les hommes d'âge mûr, en surpoids, ayant beaucoup fumé.

Pour les situations intermédiaires, il n'y a pas lieu d'envisager d'emblée une intervention chirurgicale du seul fait d'un accroissement modéré du taux de la calcitonine. Le test de stimulation par la pentagastrine (ou lorsqu'elle est indisponible par le calcium), donne des arguments non spécifiques en faveur de l'origine primitivement thyroïdienne, mais ne permet pas la distinction entre cancer et hyperplasie. On en préconise la réalisation seulement lorsqu'est suspectée une tumeur extra thyroïdienne.

En revanche, 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 (> 15 pg/ml chez la femme, > 30 pg/ml chez l'homme) :

- d'envisager la chirurgie, si (en l'absence d'autre cause individualisée) la CT basale excède 50 pg/ml ou si une progression > à 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

III-2 EVALUATION ECHOGRAPHIQUE.

L'échographie est devenue l'examen d'imagerie de référence du nodule thyroïdien [28].

Cette prééminence vaut pour la détection, le diagnostic, la recherche de signes de malignité et la surveillance du nodule.

APPORTE DE L'ECHOGRAPHIE A L'EVALUATION DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES NODULES

CARACTERISATION ECHOGRAPHIQUE DU (DES) NODULE(S)

1° Localisation- rapports

Il importe de préciser si ce nodule est situé :

- au sein d'une thyroïde de volume normal ou d'un goitre
- dans un tissu normo ou hypoéchogène
- dans une thyroïde uni ou multinodulaire

L'échographie permet de localiser avec précision la position du nodule dans le lobe ou dans l'isthme

En outre, certaines localisations ont leur importance propre :

- partie externe du tiers moyen ou de la jonction tiers supérieur-tiers moyen (siège des tumeurs médullaires)
- dans le lobe pyramidal ou le tractus thyroïdienne
- en dessous des lobes (caractère plongeant)
- sur du parenchyme thyroïdien ectopique

La localisation par rapport aux structures de voisinage est précisée avec recherche de :

- compression (en particulier trachéale)
- conflits postérieurs lors de la déglutition

Volume

Il est impératif de mesurer le volume de chaque nodule en utilisant les trois mesures orthogonales dans la formule de l'ellipsoïde de révolution $L \times l \times p \times 0,52$. C'est la seule technique permettant une surveillance objective des nodules.

Echostructure

Un nodule peut être solide, liquide ou mixte. Il convient d'indiquer dans ce dernier cas quelle est la composante prédominante et dans quelle proportion.

La caractérisation des nodules mixtes se fait sur l'échogénicité de la portion solide.

Les nodules à liquide épais (colloïde, sang ...) peuvent prendre un aspect faussement solide hypoéchogène. Le Doppler et l'élastographie sont alors très utiles : un nodule liquide n'a pas de vascularisation. Son aspect élastographique est caractéristique (image « en bi-zone » très contrastée).

Le nodule liquidien est défini par 4 caractéristiques en écho mode B:

- a) anéchogène au réglage normal du gain
- b) se remplissant d'échos fins en saturation du gain

- c) sans paroi propre ou avec une paroi fine et régulière
- d) avec un renforcement postérieur.

Le risque de cancer pour ce type de nodule a été rapporté à moins de 2%.

Dans certains cas il peut contenir des formations solides en suspension ou en dépôts (niveau net de sédimentation mobile lors du passage en position assise). Il ne s'agit plus alors d'un nodule **purement liquidien**.

Echogénicité

Elle concerne les nodules solides et mixtes. Elle est évaluée en comparaison avec le parenchyme avoisinant (ce qui peut poser problème lorsque ce dernier est hypoéchogène comme dans le cas des thyroïdites).

Un nodule peut être hypo, iso ou hyperéchogène. Certains nodules solides ont une échogénicité complexe, qu'il importe de signaler.

Limites et formes

Il convient de décrire

- les contours du nodule qui peuvent être nets, flous ou festonnés (nets mais irréguliers). La présence éventuelle d'un halo hypoéchogène doit être signalée
- le contact éventuel avec la capsule antérieure (déformation ou envahissement)
- la forme du nodule
 - o classiquement rond ou ovale.
 - o Il faut signaler si le nodule est plus épais que large (diamètre antéropostérieur supérieur au diamètre transversal).

Calcifications

Elles sont très hyperéchogènes et génèrent lorsqu'elles sont suffisamment volumineuses, un cône d'ombre acoustique postérieur qui peut empêcher la mesure antéropostérieure du nodule. On distingue

- les macro calcifications périphériques en « coquille d'œuf »
- les macro calcifications intra nodulaires.
- les micro calcifications plus ou moins diffuses au sein du nodule, et qui n'occasionnent pas de cône d'ombre. Toutefois, en cas d'accumulation on peut noter une atténuation du faisceau acoustique. Elles correspondent aux psammomes ou calcosphérites, décrits en histologie dans les cancers papillaires [29].

Il faut bien faire la distinction entre ces microcalcifications et les artéfacts liés à la présence de colloïde. La présence d'une queue de comète postérieure (artéfact de répétition) en est un précieux indicateur [30].

Mode Doppler [31]

La caractérisation **écho-Doppler couleur ou énergie** classe les nodules en 4 groupes

- I : aucune vascularisation (éventualité de plus en plus rare avec l'augmentation de sensibilité des modules Doppler)
- II : vascularisation péri-nodulaire presque exclusive
- III : riche vascularisation péri et intra nodulaire
- IV : vascularisation intra nodulaire exclusive ou prédominante.

En **écho-Doppler pulsé** on peut dégager deux caractéristiques :

- l'index de résistance qui dans le cas des nodules folliculaires aurait une valeur péjorative au dessus de 0.78

- la vitesse circulatoire intra nodulaire qui en cas de valeurs élevées (à condition d'être mesurée à distance de la périphérie du nodule et comparativement à celle enregistrée sur l'artère afférente correspondante) oriente vers une formation autonomisée.

Elastographie [32]

Cette technique permet d'évaluer la dureté d'un nodule. Cliniquement on sait qu'un nodule dur est suspect. Les constatations histologiques le confirment.

Les études menées sur le nodule thyroïdien ont utilisé la technique d'élastographie relative (ou de contrainte ou *strain imaging*) avec encodage couleur ou gris. Elle permet d'évaluer la rigidité d'un nodule en comparaison du tissu sain avoisinant.

Le caractère prédictif de tumeur maligne selon la dureté du nodule est observé dans toutes les publications. Les techniques de quantification directe confirment ces résultats.

La technique d'élastographie transitoire (*shear waves*) permettra une quantification chiffrable en s'affranchissant de la comparaison avec le tissu sain

Diagnostic différentiel

- Faux-nodule en arrière d'un septum (zone postérieure)
- Pseudo-nodule de thyroïdite. C'est un écueil majeur car la description abusive d'un nodule risque d'entraîner une cytoponction non justifiée. Dans le cas du pseudo-nodule, il n'y a ni syndrome de masse, ni effet d'encorbellement, ni gradient de rigidité en élastographie
- Ganglion (récurrentiel pris pour un nodule postérieur ou du territoire 6 supérieur pris pour un nodule isthmique)
- Nodule non thyroïdien, en particulier parathyroïdien
- Image œsophagienne inhabituelle (Débord œsophagien droit, diverticule de Zencker, tumeurs)

- Tumeurs de voisinage adhérentes à la capsule

Limites de l'échographie

Certains facteurs peuvent gêner le déroulement de l'examen échographique et limiter la validité de la caractérisation nodulaire (et ce faisant, de la cytoponction écho-guidée) : la très grande multinodularité, les confluences nodulaires totolobaires, les nodules plongeants, certaines conditions locorégionales (macrocalcifications, séquelles de chirurgie ou de radiothérapie, obésité, amylose)

TABLEAU 1 : signes échographiques en faveur de la bénignité

-Nodules liquidiens
-Caractères solide, ou hyperéchogène, ou micro kystique
-Halo périphérique fin et complète
-Calcification périphérique complète
-Vascularisation périphérique
-Absence d'adénopathie
-Absence d'antécédents personnels ou familiaux pouvant faire craindre un cancer
-Absence de gradient de rigidité avec le tissu avoisinant

TABLEAU 2 : signes échographiques faisant suspectés la malignité

- Caractère solide et hypoéchogène du nodule
- Limites floues, festonnées ou spiculées
- Forme quadrangulaire
- Effraction capsulaire
- Envahissement des structures adjacentes
- Disparition de la mobilité lors de la déglutition
Diamètre antéropostérieur (AP) > diamètre transverse (T)
- Microcalcifications
- Macro calcifications périphériques discontinues
- Vascularisation de type IV (hyper vascularisation intra nodulaire exclusive ou prédominante)
- Index de résistance vasculaire (IR) > 0,8
- Index de dureté élevé en élastographie(18)
- Adénopathie(s) dans les territoires de drainage

CLASSIFICATION TIRADS [33]

L'acronyme TIRADS est employé en premier par Horvath et son équipe radiologique en 2009. Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective comportant plusieurs phases successives sur huit ans qui définit dix catégories d'aspect échographique. Celles-ci sont fondées essentiellement sur l'existence de ponctuations hyperéchogènes, d'une capsule, sur l'échogénicité et vascularisation. Six catégories d'évaluation en sont dérivées : TIRADS 1 à 6 liant ces aspects à la probabilité de malignité.

TABLEAU 3 : SCORE DE RISQUE ECHOGRAPHIQUE (TIRADS)

Caractérisation échographique	Pattern US	Risque de malignité	TIRADS
Anéchogène avec spots hyperéchogène Vascularisation nulle	Colloïde type 1	0%	TIRADS 2 Bénin
Non encapsulé, mixte, limité, avec spot échogène, vascularisé	Colloïde type 2		
Non encapsulé, mixte avec zone solide, avec spots hyperéchogène, vascularisé	Colloïde type 3		
Hyper, iso ou hypoéchogène, partiellement encapsulé, vascularisation périphérique, dans un contexte d'Hashimoto	Pseudo-nodule	Inferieur à 5%	TIRADS 3 à 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	DeQuervin		TIRADS 4B suspect
Hyper, hypo ou isoéchogène, hyper vascularisé avec un halo large, micro ou macrocalcifications	Suspect		
Hypoéchogène, sans halo, avec limites irrégulières, vascularisation pénétrante, avec ou sans calcifications	Cancer pattern 1	10-80%	
Iso ou hypoéchogène, sans halo, avec microcalcifications multiples et hyper vascularisation	Cancer Patten 2	> 80%	TIRADS 5 surement malin
Sans halo, iso ou hypo, vascularisation mixte avec ou sans calcifications sans artefact colloïde	Cancer Pattern 3	>100%	TIRADS 6 cancers

INDICATION DE LA CYTOPONCTION

Les recommandations du National Cancer Institute (NCI) publiées en 2008 sur les indications de la cytologie dans le cas des incidentalomes, proposent d'effectuer une cytoponction si le nodule a un plus grand diamètre d'au moins 10-15 mm sauf s'il s'agit de kystes purs ou de kystes cloisonnés sans composante solide notable. La cytoponction est conseillée, quelle que soit la taille du nodule, s'il présente échographiquement des signes évocateurs de malignité (cf tableau 2). L'American Thyroid Association (ATA), l'Academy of Clinical Thyroidologists (ACT), l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) et la Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) ont émis des recommandations plus nuancées concernant les indications de cytoponction en tenant compte des différents aspects échographiques. Les séries de Mc Cartney 2008 et Horvath 2009 tentent de hiérarchiser ces indications de cytoponction en évaluant la rentabilité diagnostique de différentes approches diagnostiques [34] ou en établissement des scores de risque échographiques TIRADS afin d'éviter de ponctionner tous les nodules thyroïdiens. L'attitude de cytoponction systématique de tout nodule supracentimétrique se révèle peu rentable [35].

La version révisée de l'ATA en 2015 des directives pour la gestion des nodules thyroïdiens comprennent les recommandations touchant l'évaluation initiale, et de l'échographie clinique Critères de ponction à l'aiguille fine, l'interprétation de ponction à l'aiguille fine des résultats, l'utilisation de marqueurs moléculaires, et la gestion des nodules thyroïdiens bénins (cf. : algorithme pour évaluation des nodules thyroïdiens) [36] .

Ces nouvelles directives recommandent la cytoponction dans les situations suivantes :

(A) Les nodules ≥ 1 cm dans sa plus grande dimension avec haute suspicion échographique.

(B) Les nodules de plus d' un 1 cm dans sa plus grande dimension avec intermédiaire suspicion échographique pattern.

(C) Les nodules $\geq 1,5$ cm dans sa plus grande dimension avec faible suspicion échographique.

(D) des nodules ≥ 2 cm dans sa plus grande dimension avec un très faible taux de suspicion.

(E) La cytoponction n'est pas recommandée pour les nodules qui ne répondent pas aux critères ci-dessus.

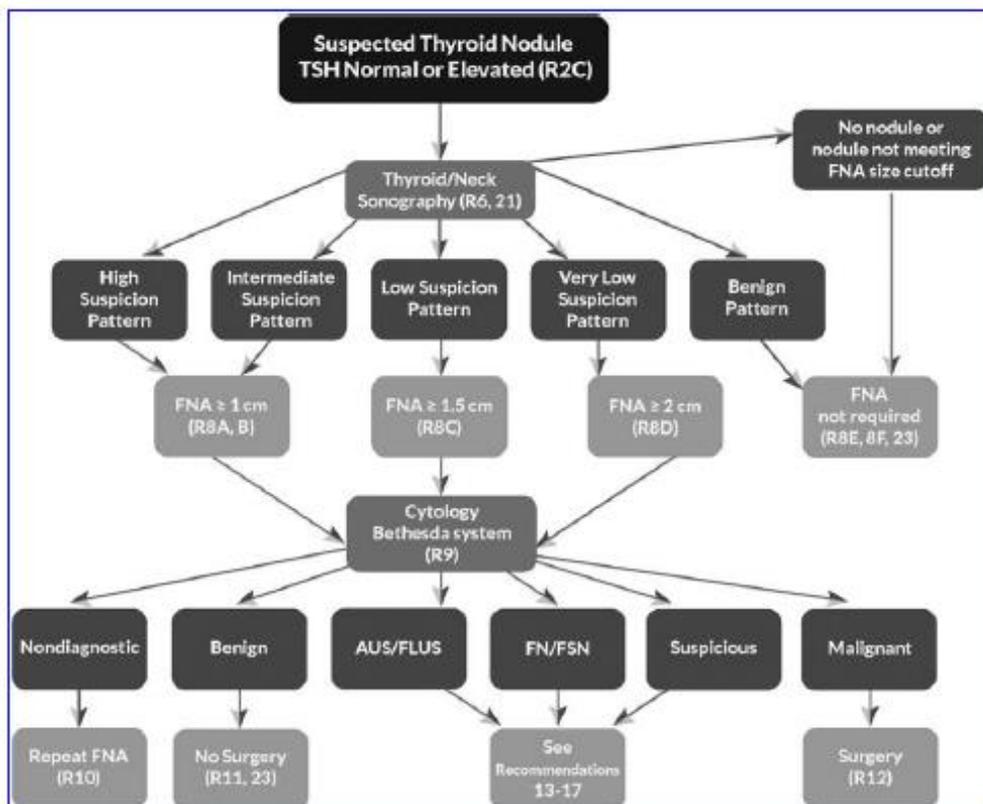


FIG. 1. Algorithm for evaluation and management of patients with thyroid nodules based on US pattern and FNA cytology. R, recommendation in text.

En 2011 la French Society of Endocrinology for the management of thyroïde nodules recommande la cytoponction dans les situations suivantes :

Un contexte à risque :

- Antécédent de radiothérapie externe dans l'enfance
- Histoire familiale de CMT ou NEM2
- Antécédent personnel ou familial de maladie de Cowden, de Polypose familiale, de Complexe de Carney, de syndrome de McCune-Albright
- Taux de Calcitonine basal élevé à deux reprises
- Nodule accompagné d'une adénopathie suspecte
- Nodule découvert dans le cadre de l'évaluation d'une métastase prévalente.

Un nodule à risque :

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

CONTRE INDICATIONS DE LA CYTOPONCTION

L'examen est contre indiqué en cas d'altération majeure des fonctions de l'hémostase et chez un patient soumis à un traitement anti coagulant.

L'interruption des traitements anti coagulants, si elle est possible, est conseillée une semaine avant la ponction

III- 3 EVALUATION CYTOLOGIQUE

- Conditions requises pour une cytologie performante

Une cytologie thyroïdienne performante repose sur une technique de ponction optimale et une interprétation cytologique de qualité. Ces 2 pré-requis reposent sur une série d'étapes incontournables.

-Technique de ponction

1) la ponction du nodule doit être pratiquée par un préleveur expérimenté dont les performances dans le choix du nodule à ponctionner et dans l'obtention de matériel cytologique sont vérifiées et ce quelle que soit la technique de ponction (palpation ou sous échographie). Les équipes comportant un seul ou peu de préleveurs et effectuant de nombreuses ponctions sont les plus performantes.

2) les aiguilles sont de 25 à 27 Gauge. Il n'est pas nécessaire d'aspirer (technique de Zajdela), sauf si le prélèvement est liquidien, le matériel cellulaire montant dans l'aiguille par capillarité. L'aiguille doit rester en place 2 à 5 secondes avec des mouvements de va et vient (3/sec). Chaque passage doit produire 1 à 2 lames.

3) en cas de kyste, il est préférable de le vider très lentement sinon le risque est qu'il se remplisse immédiatement par du sang.

4) le nombre de passages est dépendant de la mise à disposition ou non d'une lecture « extemporanée ». L'intérêt de cette lecture extemporanée est discuté. En l'absence de « lecture extemporanée », 2 à 5 passages sont recommandés ; en cas de « lecture extemporanée », 2 passages sont recommandés et suffisants si

:a) un diagnostic de malignité est porté ; b) si le matériel cellulaire est suffisant pour une interprétation ; c) en cas de kyste s'il n'y a pas de liquide ni de lésion solide résiduels. Le caractère kystique ou non du nodule ne justifie pas un nombre de passages différents ; les passages doivent être effectués dans des zones différentes en cas de nodule de grande taille, hétérogène. Les lames issues de chaque passage doivent être identifiées comme telles.

5) l'utilisation ou non d'une anesthésie locale est à la discrétion du préleveur en accord avec le patient. Si anesthésie locale utiliser 0,5 à 1,5 ml de lidocaïne 1-2% en injection sous-cutanée lente ou prescrire une pommade anesthésiante (type EMLA) faisant effet en une heure.

6) une cytoponction sous repérage échographique est indiquée lorsque le nodule thyroïdien n'est pas palpable, lorsque le nodule comporte une composante kystique > 25% ou lorsqu'une cytoponction antérieure a déjà été effectuée et apparaissait non satisfaisante pour le diagnostic.

7) lorsque la cytoponction est réalisée sous échographie, l'aiguille ne doit pas passer au travers du gel interposé entre la sonde d'échographie et la peau. En effet si ce gel se dépose sur les lames d'étalement, il peut recouvrir les amas cellulaires et gêner l'interprétation cytologique.

- Technique cytologique:

Il est actuellement admis que la méthode optimale est l'étalement direct fait par un préleveur expérimenté. Les techniques cytologiques en milieu liquide (LBC) et d'inclusion du culot cellulaire en paraffine (cellblock) sont plus longues, plus coûteuses et n'ont pas fait la preuve de leur supériorité. Ces techniques sont cependant acceptables dans des situations particulières.

1) en cas de nodule solide et si « lecture extemporanée », étalements directs obligatoires ; sinon soit étalements directs et/ou cytologie LBC et/ou cellblock. En cas d'étalements, la technique doit être optimale.

2) en cas de kyste, technique de cyto-centrifugation (cytospins) ou LBC et cellblock si microfragments en suspension.

3) Colorations : lames séchées à l'air pour coloration par le MGG ou équivalent (Diff quick, Giemsa...) et fixées pour la technique de coloration de Papanicolaou ou équivalent (Harris Schorr).

4) l'interprétation est dépendante des performances propres du cytopathologiste qui doit être formé et régulièrement évalué. Les équipes avec un seul ou peu de lecteurs et qui examinent de nombreuses cytoponction de thyroïde sont les plus performantes.

5) en règle générale, une cytoponction est jugée satisfaisante lorsqu'elle comporte 5 à 6 placards comportant chacun plus de 10 cellules épithéliales thyroïdiennes. Certaines situations diagnostiques font exception à cette règle, un diagnostic pouvant être proposé alors que les cellules étudiées sont moins nombreuses : la présence de rares cellules suspectes ou malignes justifie un diagnostic de lésion suspecte ou maligne ; la présence de quelques cellules épithéliales observées dans un contexte cytologique inflammatoire permet un diagnostic de thyroïdite.

Quand répéter l'examen cytologique ?

Le bilan initial du nodule étant réalisé, la question de répéter l'examen cytologique se pose, après analyse des caractéristiques cliniques et para cliniques du nodule, dans deux situations différentes :

1. Lorsque le prélèvement est non satisfaisant pour le diagnostic ou comporte une lésion vésiculaire de signification indéterminée.
2. En conformité avec les recommandations de la majorité des auteurs et de Bethesda, cette nouvelle ponction est à réaliser sous guidage échographique, dans un délai de 3 à 6 mois pour les nodules solides, dans un délai de 6 à 18 mois pour les nodules d'échostructure mixte.

3. Au cours de la surveillance des nodules à cytologie bénigne. Cette nouvelle ponction peut être réalisée de principe après 6 mois ou un an lors de la première réévaluation, ou seulement secondairement et alors impérativement lorsque des modifications cliniques ou échographiques suspectes (notamment une augmentation de volume du nodule de plus de 20% en un an) le justifient [38].

TABLEAU 4 : SYSTEME BETHESDA 2010 POUR LA CLASSIFICATION CYTOLOGIQUE DES LESIONS [39].

Catégories diagnostique Bethesda		Risque de cancer	Conduite à tenir
I	Matériel inadéquat	1-4%	Ponction 4 à 6 mois
II	Benin	Moins de 1%	Surveillance clinique et échographique
III	AUS	5-10%	Ponction à 4 -6 mois, chirurgie si AUS
IV	Néoplasme a cellule oncocytaires Néoplasme folliculaire	20-35%	Chirurgie thyroïdienne (Lobectomie)
V	Suspect de malignité	50-75%	Chirurgie thyroïdienne (lobectomie ou thyroïdectomie)
VI	Malignité	98-100%	Chirurgie thyroïdienne (lobectomie ou thyroïdectomie)

AUS : atypie cellulaire de signification indéterminée (atypie of undetermined significance)

Le type précis de la chirurgie dépend de la classification Bethesda, du contexte et de l'équipe chirurgicale

Place de l'immunocytochimie

Les indications de l'immuno-cytochimie en cytologie thyroïdienne sont les suivantes :

- 1- Suspicion de carcinome médullaire : si la morphologie n'est pas explicite on peut rechercher l'expression de la calcitonine et/ou de la chromogranine, de l'antigène carcino-embryonnaire, éventuellement de la thyroglobuline sur la ponction. Un dosage sérique de la calcitonine est indiqué.
- 2- Suspicion de carcinome anaplasique : on peut faire une pancytokératine
- 3- Suspicion de tumeur secondaire : faire l'immuno-cytochimie de TTF1. En cas de négativité élargir la gamme d'anticorps selon la morphologie standard et le contexte clinique.
- 4- Suspicion de lymphome : on peut rechercher en immuno-cytochimie l'expression de marqueurs lymphoïdes T et B. Certaines équipes réalisent cette caractérisation phénotypique par technique de cytométrie en flux.
- 5- Suspicion de lésion parathyroïdienne : faire l'immunocytochimie de la parathormone, de TTF1, de la chromogranine. Un dosage de parathormone sur le produit de ponction est complémentaire de l'étude immuno-cytochimique.
- 6- Suspicion de métastase ganglionnaire de carcinome thyroïdien : si la morphologie n'est pas explicite, on peut rechercher sur le produit de cytoponction ganglionnaire l'expression de TTF1, de la thyroglobuline, de la calcitonine selon le contexte. Un dosage de thyroglobuline sur le produit de ponction est complémentaire de l'étude immuno-cytochimique.
- 7- Cytoponction indéterminée ou suspecte : il n'y a pas de preuves suffisantes pour établir une recommandation sur l'utilité de marqueurs de malignité ou de bénignité.

Place de la scintigraphie thyroïdienne [40]

La scintigraphie thyroïdienne peut être utile en deuxième intention dans les goîtres multinodulaires (nodules > 10 mm), quel que soit le taux de TSH, lorsque les conditions anatomiques (développement sub-sternal prédominant) ne permettent pas une analyse précise de l'ensemble de la glande en échographie, ou que les nodules identifiés en échographie ne sont pas accessibles à la cytoponction. Elle peut permettre de

- préciser une extension médiastinale éventuelle
- d'aider, en complément de l'échographie, à la sélection des nodules hypo-contrastés relevant d'une cytologie
- d'envisager un traitement radio-isotopique

Elle peut se discuter au cas par cas dans les situations suivantes ou l'identification du caractère hyperfixant d'un nodule aura un impact sur la prise en charge:

- lorsqu'il existe une contre-indication à la ponction (altération de l'hémostase)
- lorsqu'un geste chirurgical est envisagé en raison d'une cytologie ininterprétable sur plusieurs prélèvements successifs, ou de classe intermédiaire (lésion vésiculaire de signification indéterminée), ou en cas d'augmentation régulière de volume d'un nodule à cytologie négative
- lorsque la vascularisation en écho-doppler est suggestive d'un nodule fonctionnel
- Lorsque la TSH est régulièrement proche de la limite inférieure de la normale, pour éliminer un adénome ou une thyroïde multinodulaire pré-toxique.

La mise en évidence d'un ou plusieurs nodules hyperfonctionnels suggérera un risque d'évolution vers une hyperthyroïdie, surtout en cas d'apport iodé, contre-indiquera un traitement par Lévothyroxine, ne justifiera pas (sauf en cas d'autres critères forts de suspicion), de cytoponction et permettra d'envisager un traitement radio-isotopique.

La scintigraphie n'est pas un examen de surveillance. Elle n'a pas à être répétée lorsqu'un premier examen a montré un nodule hypo- ou iso fixant.

Le traceur utilisé est de préférence l' ^{123}I car il permet une quantification de l'image (fixation) utile pour le diagnostic et le traitement des hyperthyroïdies. A défaut on utilisera le $^{99\text{m}}\text{Tc}$, plus largement disponible et moins coûteux dont l'image permet le diagnostic des formes typiques (9-11). Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ou le ^{201}Tl peuvent être réalisés devant un nodule hypo-contrasté ($^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$), suspect en échographie, lorsque la cytologie est contre indiquée ou non informative. Les nodules suspects fixent davantage et ont une rétention plus élevée que celle du parenchyme sain. Il s'agit, cependant, d'examens coûteux, dont la valeur prédictive négative est bonne mais dont la spécificité est médiocre.

La scintigraphie thyroïdienne sera prescrite en première phase de cycle, sauf si l'on est certain de la qualité de la contraception en cours. En cas d'injection accidentelle lors de la grossesse, l'irradiation fœtale est très faible (environ 0.008 mSv/MBq). L'irradiation de la thyroïde fœtale est négligeable avant le 3ème mois.

En cas d'allaitement, l'indication de la scintigraphie doit être pesée car l'examen peut souvent être différé. Dans le cas contraire, on préférera le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ avec interruption transitoire de l'allaitement pendant 24 heures. Le lait sera tiré et jeté durant ce laps de temps. L' ^{123}I n'est pas utilisable durant l'allaitement du fait des radio contaminants qui imposeraient une interdiction de 10 périodes, soit environ 100 h.

Apport de l'imagerie conventionnelle par TDM ou IRM [41]

Les indications de l'imagerie conventionnelle se limitent aux nodules plongeants et aux goitres multinodulaires. La TDM est utile pour préciser l'extension médiastinale, l'existence d'une compression trachéale ou œsophagienne et en préopératoire les rapports vasculaires. Il faut se méfier des injections d'agents de contraste radiographiques iodés, susceptibles de déclencher l'hyperactivité de nodules fonctionnels. La TDM peut être couplée à l'imagerie fonctionnelle scintigraphique en utilisant une caméra hybride SPECT-TDM. L'IRM a l'avantage d'être moins irradiante et de mieux visualiser les rapports vasculaires mais elle est plus coûteuse. L'absence de fixation ne permet pas, non plus, d'exclure formellement la malignité.

IV- STRATEGIES THERAPEUTIQUE ET DE SURVEILLANCE [42, 43,44]

Chirurgie thyroïdienne

La chirurgie s'impose en cas de :

- nodules cliniquement, échographiquement et/ou cytologiquement suspects,
- élévation franche de la calcitonine,
- volumineux nodules ou goitres multinodulaires compressifs,
- évolutivité d'un nodule solide ou mixte malgré deux cytologies bénignes.

La lobectomie-isthmectomie, éventuellement élargie en thyroïdectomie totale en fonction des résultats de l'étude anatomopathologique extemporanée du nodule,

constitue un procédé thérapeutique traditionnel. Elle est grevée d'un taux de récurrence de 30 à 40 % des cas, en cas de nodule bénin. Compte tenu de la très fréquente dystrophie nodulaire controlatérale documentée par l'échographie en préopératoire, les indications de la thyroïdectomie totale s'élargissent.

Surveillance

La surveillance constitue une alternative à la chirurgie pour les nodules non suspects. Elle s'effectue au plan clinique et échographique. Pour éviter une médicalisation excessive, l'ANDEM a recommandé une surveillance clinique et échographique selon un mode progressivement espacé : par exemple après 6 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans, 10 ans... pour les formations apparemment bénignes. Selon les recommandations américaines, une échographie de surveillance est conseillée 6 à 18 mois après la cytologie initiale. Pour les formations nodulaires initialement considérées comme bénignes, cliniquement et cytologiquement, l'évidence secondaire d'une malignité est possible, mais rare, estimée entre 0,85 et 2 %. Le renouvellement de la cytologie se justifie en cas d'augmentation de volume du nodule ou modifications de ses caractéristiques échographiques. La définition de l'augmentation de volume est sujette à discussion, du fait de la variabilité inter opérateur de l'échographie. Une définition a été publiée comme une augmentation de 20 % dans un diamètre, avec une augmentation minimum de 2 mm dans au moins 2 diamètres.

Traitement hormonal frénateur

Le traitement hormonal frénateur par l'hormone thyroïdienne a pour intention de prévenir l'aggravation du nodule et la dystrophie péri nodulaire. Son efficacité est controversée et la connaissance de ses effets secondaires, cardiaques et osseux, implique une évaluation du rapport bénéfice-risque avant prescription. Il est déconseillé de principe chez les sujets de plus de 50 ans.

Traitements alternatifs

Alcoolisation, laser, radiofréquence et destruction par ultrasons focalisés de haute intensité de nodules cytologiquement bénins ou d'adénomes toxiques font l'objet d'études en cours.

IV- METHODOLOGIE

OBJECTIFS

- Déterminer si l'efficacité de la cytoponction écho guidée des nodules thyroïdiens varie avec la taille des nodules et leur score TI-RADS
- Trier les lésions à opérer et à surveiller
- Orienter le geste chirurgicale : chirurgie carcinologique d'emblée si examen cytologique est en faveur de malignité.

Il s'agit d'une étude prospective sur une période d'une année.

L'étude a porté sur 205 nodules thyroïdiens chez 133 patients âgés de 14 à 68 ans reçus pour cytoponction thyroïdienne au service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès.

Les paramètres étudiés (nombre de nodules, la caractéristiques échographiques des nodules selon la classification TIRADS, concordance entre les données échographiques et les résultats cytologiques, résultats cytologique et l'histologie des nodules opérés)

Dans la salle de cytoponction, on expliquait au patient le déroulement de la cytoponction écho-guidée ainsi que l'intérêt de cet examen.

Les données échographiques, à savoir l'échostruture, les contours, la vascularisation, présence ou non des calcifications, présence ou non d'adénopathie, le nombre et la taille des nodules ont été étudiés le jour de la ponction écho- guidée à l'aiguille fine et ont été inscrits dans un registre répertoriant des patients adressés pour cyponction thyroïdienne. Chaque patient avait bénéficié d'au moins deux passages et ceux porteurs de plusieurs nodules fournissaient plusieurs séries de cytoponction. Les lames ont été acheminées immédiatement au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Fès pour lecture.

Les patients inclus dans l'étude étaient pour la majorité suivis au service d'endocrinologie, et certains nous ont été adressés par les endocrinologues hors du CHU et avaient donc bénéficié tous d'un examen clinique : examen cervical, présence ou non d'adénopathie, mesure du pouls, et disposaient tous d'un bilan biologique à savoir une TSH, LT3, LT4 et devaient être tous en euthyroïdie biologique et clinique ; d'une échographie cervicale.

Nous avons recruté 133 patients porteurs de nodules thyroïdiens durant une période d'un an allant de janvier 2015 à février 2016.

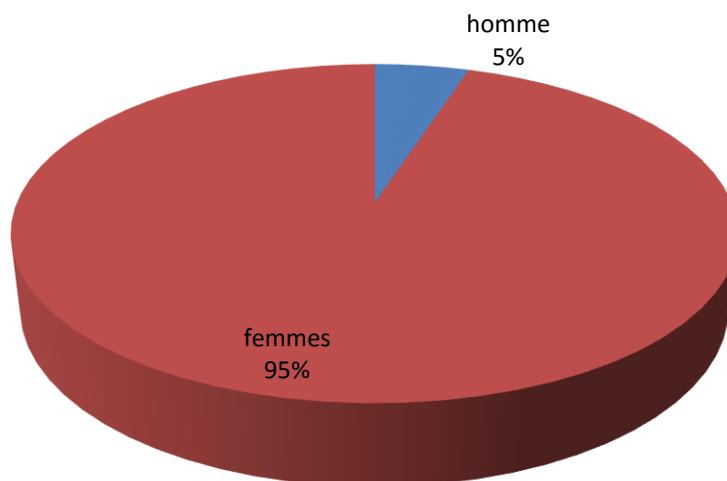
Au total 205 nodules thyroïdiens ont été ponctionnés dans notre salle d'exploration durant la période d'étude.

Nos données ont été traitées à l'aide du logiciel SPSS et comparées aux données de la littérature.

V RESULTATS

Tableau descriptif

Sexe	Femme (95%)
Age moyen	43 ans \pm 11,6 DS
Nombre de nodules ponctionnés	205
Taille moyen des nodules	2 cm \pm 0,6 DS



Répartition des patients en fonction du sexe

Répartition des nodules par patient

Nombre de patients	Nombre de nodules	Fréquences
79	1	59,39%
36	2	27,08%
18	3	13,53%
Total 133	205	100%

59,39% des patients avaient un seul nodule

Répartition des nodules en fonction de la taille

Taille de nodule (T)	< 1 cm	$1 \geq T \leq 2$ cm	$2 > T \leq 3$ cm
Nombre de nodules	2	145	58

145 nodules avaient une taille comprise entre 1 et 2 cm

Fréquence des nodules en fonction de leur classification TIRADS

TIRADS	Nombre de nodules	Fréquences (%)
3	96	46,83
4A	87	42,43
4B	20	9,76
4C	2	0,98
Total	205	100%

44,49% des nodules étaient scorés TIRADS 3

Répartition des nodules en fonction de leur classification TIRADS et leur taille

TIRADS Taille de nodules(T)	Tirads3	Tirads4A	Tirads4B	Tirads4C
< 1 cm	0	3	1	0
1 < T ≤ 2 cm	65	60	13	1
2 > T ≤ 3 cm	28	26	7	1
Total (205)	93	89	21	2

Les nodules scorés TIRADS 3 et ayant une taille comprise entre 1 et 2 cm étaient plus représentatifs 93 sur 205 soit 45,36 %.

Relation entre la classification TIRADS et les résultats cytologiques

Classification TIRADS	Résultats cytologiques						
	Benin	acellulaire	Néoplasme à cellule de Hurt	Néoplasme folliculaire	Néoplasme vésiculaire	Indéterminé	Lésion suspecte de malignité capillaire
TIRADS3	87	1	1	7	1	2	1
TIRADS4A	68	3	0	14	1	1	
TIRADS4B	14	0	1	1	3	1	
TIRADSC	1			1			
TOTAL	170	4	2	23	5	4	
FREQUENCE	82,92%	1,95	0,97	11,21	2,43	1,95	0,48%

170 nodules soit 82,92% des nodules étaient bénins selon la classification de Bethesda. 68 d'entre eux et étaient scorés TIRADS4A, 14 TIRADS 4B et une seule lésion suspecte de malignité qui était scoré TIRADS 3. On n'a pas noté de corrélation entre la classification TIRADS et les résultats cytologiques (p : 0 .25)

Tableau représentant le suivi des patients ponctionnés

Attitude thérapeutique	Nombre de patients	Score TIRADS et résultats cytologique
Chirurgie	22	scorés 4C ayant une cytologie bénigne et ceux scorés 4A ou 4B ou 4C avec néoplasme folliculaire, vésiculaire ou avec cellule de hunrt et suspecte de malignité
Suivi clinique, biologique, échographique annuelle et cytoponction en cas d'apparition de critères échographique de malignité ou augmentation de plus de 20% de la taille du nodule	85	TIRADS 3 avec cytologie bénigne
Cytoponction répétée à 6 mois	6	T3 avec Avec cytologie acellulaire, indéterminée
Suivi clinique, biologique, échographique, et cyponction écho guidée à 6 mois pour les nodules solides, et à 18 mois pour les nodules d'échostructure mixte	20	TIRADS 4A, TIRADS B avec cytologie bénigne

VI - DISCUSSION

Le diagnostic du nodule thyroïdien repose sur l'échographie et la classification TIRADS (Thyroid Imaging-reporting and data base Système) qui stratifie le risque de malignité en fonction des critères échographiques. Il en découle une prise en charge dont la cytoponction écho guidée est la pierre angulaire. Cette dernière permet de classer les nodules thyroïdien en 6 catégories cytologiques associées un risque de cancer et à une conduite à tenir diagnostique et thérapeutique selon la classification de Bethesda 2010 [45].

La cytoponction à l'aiguille fine est classiquement effectuée par capillarité à l'aide d'une aiguille de 27 à 25 gauge. Cependant les aiguilles de plus gros calibres (21 Gauge) peuvent offrir un meilleur confort à l'opérateur sans occasionner plus de douleur [46].

Le nodule est généralement ponctionné à deux ou trois fois reprises sous contrôle échographique en temps réel. Des mouvements de va-et-vient permettent aux cellules de remonter dans l'aiguille de ponction par capillarité. C'était la technique utilisée lors de notre étude. Néanmoins, certains opérateurs réalisent avec succès leurs prélèvements par aspiration à la seringue. Les cellules sont ensuite étalées sur lame ou placées dans tube pour étude monocouche.

La rentabilité diagnostique (pourcentage de prélèvement contributif) devrait avoisiner 90% des prélèvements. Les prélèvements sont ensuite analysés et classés en utilisant la classification de Bethesda 2010 (tableau IV) de cette classification découle une probabilité diagnostique de cancer et une conduite à tenir consensuelle.

Les nodules TIRADS4 et 5 doivent faire l'objet d'une cytoponction, la probabilité de malignité nodulaire varie de 5% (4A) à 69% (4B) et atteint presque 100% pour TIRADS5 [47] ; la cytoponction des nodules TIRADS 3(probabilité de malignité <0,25%) se discute au cas par cas en fonction des autres éléments sémiologiques (taille > 20 mm, critères de vascularisation doppler par

exemple) et clinique (évolutivité, contexte familial de cancer, antécédents d'irradiation cervicale, ganglion satellite suspect) ; Les ganglions suspects des chaînes satellites (secteurs III, IV,VI) [48] doivent aussi faire l'objet d'une cytoponction, à laquelle doit être idéalement associée un dosage de la thyroglobuline notamment dans les formes kystiques

Les nodules thyroïdiens sont bénins dans plus de 90 % des cas [49]. Ils peuvent être isolés ou inscrits dans un goitre multinodulaire, étant donné que le risque de malignité est similaire que le nodule soit isolé ou situé au sein d'un goitre multinodulaire [50] d'où la recommandation de ponctionner le nodule dominant, mais la taille du nodule n'est pas un critère de malignité. Il est donc conseillé de ponctionner les nodules échographiquement suspects, même s'ils ne sont pas les plus gros. Le cancer est présent, dans un tiers des cas, dans ce nodule non dominant [51].

Une grande étude a révélé qu'un nodule solitaire avait une probabilité plus élevée de malignité que celui d'un nodule non solitaire ($p : 0,01$), bien que d'accord avec les autres études le risque de tumeur maligne par patient était le même et indépendant du nombre de nodules [52].

En général, seulement les nodules de 1 cm devraient être évalués, car ils ont un plus grand potentiel pour être cliniquement significatif de cancers. Occasionnellement, il peut y avoir des nodules de 1 cm qui nécessitent une évaluation plus approfondie en raison de symptômes cliniques ou ganglions associés- adénopathie.

La ponction du nodule pour étude cytologique à l'aiguille fine est l'examen le plus sensible en faveur de la malignité. Cet examen simple, peu invasif, est bien toléré ; ses complications sont rares et mineures (hématome au point de ponction, douleur, malaise vagal). La cytologie divise par 4 le nombre de nodules opérés et augmente la prévalence du cancer à 30 % dans ces séries de

nodules opérés. La série de Ravetto (37 895 cytoponctions) rapporte une sensibilité de 91,8 % et une spécificité de 75,5 % [53]. La cytologie est effectuée sous échographie en cas de nodule non palpable, profond ou en grande partie kystique. Ses indications sont bien codifiées [54]. Elle doit être dirigée sur les nodules supracentimétriques, cliniquement ou échographiquement suspects. Pour les nodules thyroïdiens non palpables, il est recommandé de ne ponctionner que les supracentimétriques, ou à partir de 8 mm seulement si le contexte clinique est évocateur et/ou si le nodule est solide et hypoéchogène [55].

La prévalence échographique des nodules thyroïdiens a été estimée en France entre 11 % (H de 45-60 ans, étude SU.VI.MAX, sonde de 7,5 MHz) et jusqu'à 55 % (H et F de 40 ans et plus, sonde de 13 MHz).

Dans notre étude 95% des femmes étaient porteuses de nodules thyroïdiens contre seulement 5% d'hommes cela s'explique par le fait que la prévalence clinique des nodules thyroïdiens est plus élevée chez la femme. Nos données confirment celle de la littérature. Toutefois la majorité des auteurs s'accordent sur le risque de malignité plus élevé chez l'homme [56].

La fréquence des nodules thyroïdiens augmentent avec l'âge. Ceci a été clairement démontré par les évaluations de Mortensen [57]. Dans la série de Roger, l'âge moyen était de 39,26 ans avec des extrêmes : 18 -75 ans [58]

Dans notre série l'âge moyen est de 43 ans \pm 11,6DS, ceci peu être expliqué par le caractère jeune de la population marocaine.

Les âges extrêmes ont un risque de malignité plus sévère dans la littérature [59,60].

205 nodules ont été ponctionnés chez 133 patients lors de notre étude, 59,39% d'entre eux étaient porteurs d'un seul nodule. La taille moyenne des nodules était de 2 \pm 0,6 cm, ces nodules étaient répartis sur 3 catégories selon leur taille (< 1 cm, 1 \geq , 1 \geq T \leq 2 cm , 2 > T \leq 3 cm), 2 nodules étaient

infracentriques. Dans la série A.Harrarti où la taille moyenne de nodule était de 3,43 cm, la relation taille malignité n'était pas significative ($p=0,241$) [61]. Rappelons aussi que la taille du nodule ne constitue pas un argument en faveur du cancer ; Cependant le pronostic des cancers est lié à leur taille [15].

Les résultats cytologiques ont été présentés selon la classification de Bethesda 2010, six classes de résultats sont possibles : bénin, acellulaire, néoplasme folliculaire, lésion indéterminée, lésion suspecte de malignité, lésion maligne. Il a été rapporté dans la littérature qu'environ 25 % en moyenne de ces cytologies douteuses correspondent à un cancer [62].

Dans notre étude 82,92% des nodules ponctionnés étaient classés en catégorie bénigne selon Bethesda 201. Des résultats similaires ont été rapportés dans la série de G.Russ où cinq cent (500) nodules ponctionnés, trois cent quarante et un (341) cas étaient classés catégorie bénigne et Cent cinquante neuf (159) en catégorie maligne selon Bethesda 2008 [47]. Seulement quatre (4) nodules dans notre échantillon soit 1,95% avaient une cytologie indéterminée ; et seul 1 seul a été opéré avec un examen histologique qui était bénin.

R.E MERCERON et *al* ont rapporté des résultats identiques concernant une étude sur 311 nodules ponctionnés où seuls 6% avaient une cytologie indéterminée [63], Gharib avait également trouvé de résultat similaire [64].

Nous avons noté une seule cytologie suspecte de malignité de carcinome papillaire par contre 11% de néoplasme folliculaire, 2.39% de néoplasme vésiculaire et 1,91% de cytologie acellulaire et non diagnostique.

La valeur des caractéristiques échographiques pour prédire la malignité dans les nodules de la thyroïdiens diagnostiqués comme néoplasie folliculaire sur la

cytologie a été étudié par Chng CL et al. Dans son étude le taux de malignité globale de néoplasme folliculaire était de 24,3%. Il y avait un pourcentage élevé de nodules malins (20% vs 0% $p=0.000$), hypoéchogénéité (74,3 versus 51,4% $p=0.013$) et taller à l'échelle de la morphologie (17,1% versus 0,9% $p=0,001$) par rapport aux nodule bénins, le risque de malignité augmentait avec le score TIRADS [65] .

Il est clairement admis que les nodules thyroïdiens classés TIRADS 4C et TIRADS5 sont considérés comme à haut risque de malignité. En effet la représentation d'un domaine d'intervention fortement hypoéchogène dans le nodule thyroïdien folliculaire peut être un argument fort pour la malignité, à savoir dans les cas de oncocytomas, transformation anaplasique ou la présence de composant de tumeur doubles (cellules mal différenciées).

Cependant un petit nombre de nodules classées en tant que tels sont bénins conduisant à ainsi à la chirurgie excessive [66]. Les auteurs soulignent que ces nodules thyroïdiens devraient subir un examen complet échographique, avec un examen couleur flux/Doppler à la recherche des caractéristiques de malignité en plus des critères TIRADS.

Les caractéristiques Doppler américaines comprennent vascularisation centrale anarchique emmêlée, les navires pénétrant (le signe de l'épée), et l'indice de résistivité élevé sur Doppler analyse de forme d'ombre (recommandation américaine 2015). A l'inverse le motif de vaisseaux de roue de rayon est suggestif de nodule bénin. Les nodules thyroïdiens kystiques présentent généralement les critères américains de malignité selon la classification TIRADS. Selon l'expérience d'Alexi Lacout et al, ces nodules sont presque avasculaires. Cela peut être spontané ou secondaire à la cytoponction à l'aiguille fine par aspiration ou percutanée ablation alcoolisation par radiofréquence. L'imagerie américaine est essentielle pour confirmer le diagnostic. L'image système d'archivage et communication (PACS) peut

montrer une diminution significative caractéristique précédemment bénigne (TIRADS 2 ou 3) de nodule thyroïdien sans nœuds ipsilatéraux malins.

La majorité des nodules de notre échantillon soit 46,83% étaient scorés TIRADS3 ; 42,43% scorés TIRADS4A et 0,98 % TIRADS4C. Ces résultats concordent avec les résultats cytologiques qui sont de 82,92%. Mais il se pose le problème des faux négatifs, surtout que le diagnostic de cancer thyroïdien reste anatomopathologique. Selon les données de la littérature les faux négatifs de la cytoponction sont de l'ordre de 2 %. Ils correspondent à des ponctions effectuées en zone bénigne, ou à des cancers papillaires à présentation vésiculaire, ou enfin à des cancers vésiculaires bien différenciés encapsulés à invasion minime [67]. La prévalence du cancer dans les nodules soumis à une cytoponction est de 9.2 à 13 %.

Pour les formations nodulaires initialement considérées comme bénignes, cliniquement et cytologiquement, l'évidence secondaire d'une malignité est possible, mais rare, estimée entre 0,85 et 2 %.

Une étude récente a évalué les conséquences à long terme d'un faux négatif de cytologie bénigne [68] ,un total de 1369 patients avec 2010 cytologiquement bénins ont été suivies des nodules thyroïdiens pour une moyenne de 8,5 ans. Dix-huit cas faux-négatifs ont été identifiés, bien que seulement un sous ensemble de patients avaient bénéficié d'une cytoponction répétée ou la chirurgie de la thyroïde. Trente morts ont été documentés dans l'ensemble de la cohorte au cours de cette période et aucun n'était attribuable au cancer de la thyroïde. Ces données montrent qu'une cytologie bénigne initiale donne une évaluation globale excellente pronostic et une stratégie de suivi conservateur est raisonnable.

Une autre récente étude durant 5 ans, multicentrique prospective a évalué des résultats de 1597. Les nodules provenant de 992 patients avec des critères

échographiques bénins [69]. Les nodules de 1 cm ou plus ont fait l'objet d'une cytoponction écho guidée et nodules subcentimétriques étaient définis comme échographiquement fondé sur les caractéristiques d'imagerie bénigne équivalente à l'ATA à faible ou très faible de suspicion patterns. Tous les nodules ont été suivis annuellement. Le taux de faux-négatif d'une tumeur bénigne cytologiquement diagnostic a été de 1,1 %. Des quatre cancers manqués, sur base imagerie trois étaient américains et hypoéchogène iso échochogène solide et un avec microcalcifications. Une autre observation critique de cette étude était que seul un cancer a été détecté dans 5 ans parmi les 852 nodules subcentimétrique classés comme échographiquement bénins au départ. Ce cancer a été identifié sur le 5 ans, lorsque sa composition a changé à partir de mélanges fibrose, solide à marges irrégulières solide avec une hypo-échogènes incitant une cytoponction [69]. Actuellement, il n'y a pas d'études de suivi sur des nodules avec la cytologie bénigne, coûteuse et peuvent être inutiles.

Des enquêtes récentes concernant la répétition de cytoponction dans les nodules avec la cytologie bénignes initiale montrent des taux de détection plus élevés pour de ces nodules de malignité manqués avec une forte suspicion échographique plutôt qu'à augmentation de la taille [70,71].

Kwak et al ont rapporté un taux de tumeurs malignes significativement plus élevé de 20,4% dans les nodules avec la cytologie bénigne qui présentaient soit marques hypoéchogène, les bordures irrégulières, ou microcalcifications plus hautes que larges versus une forme 1,4 % dans celles qui présentaient des risques d'une augmentation de volume de 15% mais n'avait pas ces caractéristiques. Fait important, le faible risque de tumeur maligne n'a pas différé entre les nodules négatif qui augmentent de taille et ceux qui n'ont démontré aucun changement de taille d'intervalle (1,4 % vs 0,5%, $p=0,18$). De même, Rosario et al [70] ont détecté le cancer chez 17,4 % des nodules avec cytologie bénigne avec caractéristiques suspectes versus 1,3 % de ceux sans

caractéristiques suspectes à l'aide des critères d'une augmentation de 50% de volume. Ces études indiquent que l'utilisation de suspicions caractéristiques plutôt que la croissance des nodules devrait être l'indication pour la répétition de la cytoponction malgré un premier diagnostic de cytologie bénigne.

Dans notre série les cytologies non diagnostiques étaient retrouvées uniquement dans les nodules infra centimétriques soit 2 nodules.

A noter que le risque d'obtenir un résultat cytologique non diagnostique n'est que faiblement augmenté dans les nodules infra-centimétriques et ne varie pas avec le score TI-RADS [72].

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la taille de nodule et la classification TIRADS, d'autant plus que les nodules scorés TIRADS 4B ou 4C étaient bénins dans la majorité des cas selon Bethesda 2010. L'occasion d'un diagnostic de malignité est rare et de ce fait souvent difficile surtout dans le cas des carcinomes vésiculaires dont l'image n'est ni univoque ni familière [73].

Tous les nodules classés en catégorie maligne dans l'étude de G.Russ [56] étaient scorés 4C, les résultats histologiques des nodules opérés montraient 130 carcinomes papillaires, 14 carcinomes vésiculaires et 15 carcinomes médullaires. La taille moyenne des carcinomes vésiculaires était de 31 mm contre 20 mm pour l'ensemble des carcinomes et le plus petit mesurait 11mm, contre 4mm pour les carcinomes papillaires et 7mm pour les carcinomes médullaires. Tandis que dans notre série la seule lésion suspecte de malignité (carcinome papillaire) à la cytologie était scorée TIRADS 3.

Dans une importante série de 32 241 nodules ponctionnés et 6 494 soit 11% étaient opérés, la proportion de cancers retrouvés lors de l'examen histologique définitif variait de : 2 % de cancers dans le groupe des bénins, 13 à 18 % dans le groupe des prélèvements inadéquats, 17 à 54 % dans le groupe des douteux, 55 à 100 % dans le groupe des malins [74]. R.E MERCERON et *al* ont rapporté des

résultats identiques concernant une étude sur 311 nodules ponctionnés, 11 soit 4% avaient une cytologie suspecte. 7 de ces nodules étaient bénins à l'histologie, et 4 étaient des cancers (2 vésiculaires et papillaires) [74]. Dans la série d'A. HARRARTI sur 50 cytoponctions réalisées, 3 cas de cytologie malignes s'étaient révélées malignes à l'histologie définitive et une seule cytologie suspecte sur 5 cas était maligne à l'histologie définitive [62].

Nous avons confiés 22 patients au chirurgien, seul 3 ont pour l'instant bénéficié d'une chirurgie. Les résultats de l'étude histologique était bénigne pour deux patients dont l'un avec cytologie indéterminée et l'autre avec néoplasme folliculaire. Le 3^e avait un néoplasme folliculaire et une histologie maligne. Le principal objectif de la chirurgie de la thyroïde pour un nodule thyroïde, cytologiquement indéterminé est d'établir un diagnostic histologique et la suppression définitive, tout en réduisant les risques associés à la chirurgie corrective dans le champ exploité antérieurement si le nodule s'avère malignes

Etant donné que l'étude est en cours nous ne pouvons par conséquent comparer les résultats cytologiques des nodules ponctionnés aux résultats histologiques des nodules opérés car la majorité des patients sont en attente de leur rendez-vous pour la chirurgie. Néanmoins ces résultats préliminaires nous donnent un aperçu sur la fréquence des nodules thyroïdiens malins histologiquement identifiés dans notre population d'étude.

An total 22 patients ont été confiés au chirurgien, notamment ceux porteurs des nodules scorés 4C ayant une cytologie bénigne et ceux scorés 4A ou 4B avec néoplasme folliculaire, vésiculaire ou avec cellule de Hurthle, indéterminée ou cytologie suspecte de malignité suspecte.

Pour les nodules scorés TIRADS 3 avec une cytologie bénigne un examen clinique, une surveillance échographique annuelle était proposée, et ceux scorés

4A et 4B ou 4C classés en catégorie bénigne l'examen clinique, une surveillance échographique et cytologique conformément avec les recommandations de la majorité des auteurs et de Bethesda, cette nouvelle ponction est à réaliser sous guidage échographique, dans un délai de 3 à 6 mois pour les nodules solides, dans un délai de 6 à 18 mois pour les nodules d'échostructure mixte.

Au cours de la surveillance des nodules à cytologie bénigne, cette nouvelle ponction peut être réalisée de principe après 6 mois ou un an lors de la première réévaluation, ou seulement secondairement et alors impérativement lorsque des modifications cliniques ou échographiques suspectes (notamment une augmentation de volume du nodule de plus de 20% en un an) le justifient [18].

En raison des difficultés inhérentes à la pathologie thyroïdienne, l'objectif de la cytologie thyroïdienne est davantage de trier lésions à opérer ou à ne pas opérer que d'établir un diagnostic strict de lésion bénigne ou de lésion maligne.

VII - CONCLUSION

L'examen cytologique d'un nodule thyroïdien constitue un outil diagnostique simple, qui ne renseigne que sur la lésion ponctionnée. Tout comme les examens de laboratoires et l'échographie, la cytoponction permet d'optimiser la prise en charge des nodules thyroïdiens.

Un nodule est échographiquement suspect quand il est solide, hypoéchogène, à contours peu nets, avec microcalcifications et vascularisation pénétrante centrale. Seul l'examen anatomopathologique permet de poser le diagnostic de certitude du cancer thyroïdien.

La lobectomie-isthmectomie ne constitue pas la meilleure approche diagnostique et thérapeutique des nodules thyroïdiens. L'augmentation des thyroïdectomies totales effectuées, suite au constat échographique préopératoire d'une fréquente dystrophie nodulaire bilatérale, est responsable d'une augmentation de l'incidence des microcancers thyroïdiens de découverte fortuite à l'histologie

VIII-References

- [1] ROSJESKI MT, GHRIB H. Nodular thyroid disease: Evaluation and management; *N Engl J Med* 1985; 313: 428-35
- [2] Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993; 328: 553-559.
- [3] Valeix P, Zarebska M, Bensimon M, *et al*. Ultrasonic assessment of thyroid nodules, and iodine status of French adults participating in the SU.VI.MAX study. *Ann Endocrinol*. 2001; 62: 499-506.
- [4] Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, *et al*. Very high frequency (13 MHz) examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med*. 1994; 13: 87-90.
- [5] Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Endocrinol Metab*. 2008; 22: 901-911.
- [6] Krohn K, Führer D, Bayer Y, *et al*. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev*. 2005; 26: 504-524.
- [7] Guan H, Ji M, Bao R *et al*. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94: 1612-1617.
- [8] Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jorgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*. 2002; 12: 879-888.
- [9] Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 4253-4255.
- [10] Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN, *et al*. The relative importance of genetic and environmental factors in the aetiology of thyroid nodularity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol*. 2002; 62: 380-386.
- [11] Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF *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.
- [12] Adjadj E, Schlumberger M, de Vathaire F. Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 181-190.
- [13] Volzke H, Friedrich N, Schipf S, *et al*. Association between serum insulin-like growth factor-1 levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4039-4045.

- [14] Lin JD, Chao TC, Huang BY et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005; 15: 708–717.
- [15] Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, *et al.* Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3411-3417.
- [16] Mandel SJ. A 64 year old women with a thyroid nodule. *JAMA.* 2004; 292: 2632-2642.
- [17] Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, *et al.* Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 780-783.
- [18] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, *et al.* Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006; 16: 1-33.
- [19] Illouz F, Rodien P, Saint-André JP, *et al.* Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 303-308.
- [20] Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observational trial without surgical treatment in patients with papillary micro carcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003; 13: 381-387.
- [21] Phitayakorn R, McHenry C. Follow-up after surgery for benign nodular thyroid disease: evidence-based approach. *World J Surg.* 2008; 32: 1374-1384.
- [22] Arora N, Scognamiglio T, Zhu B, Fahey III TJ. Do benign nodules have malignant potential? An evidence-based review. *World J Surg.* 2008; 32: 1237-1246.
- [23] Williams ED. Guest editorial: Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol.* 2000; 8 : 181-183.
- [24] Wemeau JL, Caron P, Schwartz C, 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: 4928–4934.
- [25] Corvilain B. The natural history of thyroid autonomy and hot nodules. *Ann Endocrinol (Paris).* 2003; 64: 17-22.
- [26] Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58(2):138-40.
- [27] Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, Dromain C, Lumbroso J, Baudin E, Schlumberger M. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol.* 2008 ; 158(2):239-46.
- [28] Gharib et al. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:493-505.

- [29] Triggiani et al. *Thyroid*. 2008 ; 18 :1017-8
- [30] Ahuja et al. *J Clin Ultrasound*. 1996 ; 24 :129-33
- [31] Tranquart et al. *J Radiol*. 2008 ; 89 :35-9.
- [32] Erdogan et al. *Thyroid*. 2007; 17:223-8.
- [33] Horvath E et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar 10 .
- [34] Conférence de Bethesda. <http://thyroidfna.cancer.gov/pages/conclusions/>
- [35] Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. Pitman MB, Abele J, Ali SZ, Duick D, Elsheikh TM, Jeffrey RB, Powers CN, Randolph G, Renshaw A, Scoutt L. *Diagn Cytopathol* 2008;36:407-24.
- [36] [Bryan R. Haugen,^{1,*} Erik K. Alexander,² Keith C. Bible, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID* Volume 26, Number 1, 2016 ^a American Thyroid Association^a Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/thy. 2015. 0020]
- [37] Jean- Louis Wémeau et al .Recommendations of the French Society of Endocrinology for the management of thyroid nodules. *Presse Med*. 2011
- [38] The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the Science Conference: a summation. Baloch ZW, Cibas S, Clark DP, Layfield LJ, Ljung B, Pitman MB, Abati A. *CytoJournal* 2008; 5:6.
- [39] Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159-65.
- [40] Guide de recommandations pour la réalisation de scintigraphie thyroïdienne; site de la SFBMN.
- [41] Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedus I, Vitti P and the AACE/ACE/ ETA task force on thyroid nodules. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Thyroid* 2009 (in press)
- [42] Gharib H. Changing trends in thyroid practice: understanding nodular thyroid disease. *Endocr Pract* 2004; 10:31-9.
- [43] Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
- [44] Esnault O, Franc B, Monteil JP, Chapelon JY. High-intensity focused ultrasound for localized thyroid-tissue ablation: preliminary experimental animal study. *Thyroid* 2004;14:1072-6.

[45] Cochand- priolet B, Vielh P, Royer B, Belléannée G, Collet JF, Goubin- Versini I, et al. Thyroid cytopathology: Bethesda System 2010. *Ann Pathol* 2012; 32:177-83].

[46] Lacout a, Beauchet A, Marcy pY. Real time US-guided biopsy of thyroid nodules. *Nuklearmedizin* 2012; 51 (5):N47.

[47] G.Russ, C.Bigorgne , B .Royer, A.Rouxel, M.Bienvenu- Perrad. The thyroid Imaging Reporting and data system (TIRADS) for ultrasound of the thyroid *journal de radiologie* (2011) 92,701-713.

[48] Robins Kt, cayman G, levine PA, Medina j, Session R, Shaha A, et al ; neck dissection classification update : revision proposed by the American Head and Neck Society ; American Academy of Oto-laryngology- Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ; 128 : 751-8]

[49] Hedinger C., Williams E.D., Sobin L.H. 1988. Histological typing of thyroid tumours. International histological classification of tumours, World health organisation, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong : Springer-Verlag; Second edition N° 11

[50] Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.

[51] Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237:794-800.

[52]. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras Cibas M, ES, Orcutt J, Moore FD JR, Larsen Marqusee PR, E, Alexander EK 2006 Prévalence et de distribution de carcinome chez les patients avec solitaire et plusieurs nodules thyroïdiens sur l'échographie. *J Clin fr- docrinol Metab* 91:3411, 150; 341777.

[53] Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 2000; 90:357-63.

[54] Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:24-8.

[55] Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.

- [56] CASTILLO L, HADDAD A, MEYER J M, SADOUL J L, SANTINI J. Facteurs prédictifs de malignité dans la pathologie nodulaire thyroïdienne. *Annales d'Otolaryngologie Chirurgie Cervico-faciale* 2000; 117 (6): 383- 389.
- [57] J.D, WOOLNER L. B, BENNET W.A, Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J.Clin .Endocrinol.Metab* 1955, 15, 1270-12805.
- [58] ROGER. P, SEHMITT.B, MAUCIET.G, Les NFT isolés : Données cliniques, isotopiques et anatomiques des 100 derniers cas observés. *Annales de chirurgie* .1969, 89, 101-118. 21.
- [59] VAN TOL KM, DEVRIES EGE, DULLART RPF, LINKS TP. Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Critical reviews in Oncology* 2001; 38: 79- 91 22.
- [60] GATTA.G.CAPOCACCIA. DE ANGELIS .R.STILLER. C.COEBERGH. J.W.AND THE EUROCARE WORKING GROUP. Cancer survival in European adolescents and young adults. *European Journal of Cancer* 2003; 39:2600-2610. 23.
- [61] A.Harrarti, corrélation clinique, échographique, cytologique et histologique dans le diagnostic des nodules thyroïdiens, thèse de médecine, faculté de médecine de Marrakech 2013
- [62] L Leenhardt le point sur la conduite à tenir devant un nodule thyroïdien, *Journal de radiologie* Vol 90, N° 3-C2 - mars 2009 pp. 354-361.
- [63] R.E MERCERON, J.P. CORDRAY, P.M.NYS et al Résultats de la surveillance échographiques et cytologiques de 311 nodules thyroïdiens initialement non suspects. *Annales d'endocrinologie (Paris)* 1997, 58, 463-468.
- [64] GHARIB H, GOELINER J.R. Fine needle aspiration biopsy of thyroid: An appraisal. *Ann Inter Med* 1993; 118: 282-9.
- [65] Chng Cl, Kurzawinski TR, Beale T. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2015 novembre; 83 (5): 771-6.
- [66] Alexi lacout, Carole chevenet, pierre Yves Marcy; Thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasme: Do not forget Doppler US and correlation to previous imaging finding , january 2015. *Clinical Endocrinology*
- [67] Li Volsi V. 1990. Surgical pathology of the thyroid. *Major Problems in Pathology*. W.B Saunders Company 22: 422 p.
- [68] Nou E, Kwong N, Alexander LK, Marqusee Cibas ES, E, Alexander EK 2014 Détermination de l'intervalle optimal pour la répétition de l'évaluation après un nodule thyroïde bénigne d'aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 99:510 -150;516.

[69] Durante C, Costante G, Bruno R, Lucisano, Paciaroni M, Meringolo D, A, E, Torlontano P, Puxeddu M, S, Attard Lamartina M, L, Filetti Nicolucci un, s'en 2015 l'histoire naturelle des nodules thyroïdiens bénins. *JAMA* 313 :926-150;935.

[70] Rosario Purisch PW, S 2010 échographiques caractéristiques comme critère pour Répéter cytologie en nodules thyroïdiens bénins. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54 :52-150;55 Kwak et al.

[71] Kwak JY, Koo Youk H, JH, Kim MJ, Lune HJ, fils EJ, Kim EK 2010 Valeur de corrélation d'un nodule thyroïde avec initialement résultats cytologiques bénigne. *La radiologie* 254:292-150;300].

[72] C. Bigorgne, G. Russ, B. Royer, A. Rouxel, M. Bienvenu-Perrard .L'efficacité de la cytoponction des nodules thyroïdiens dépend-t-elle de leur taille et du score TI-RADS ? *Annales d'Endocrinologie*, Volume 75, Issue 5, Page 261

[73] Nodules thyroïdiens : Recommandation de prise en charge. [Htp:// Santé-medecine-commentcamarche.net](http://Santé-medecine-commentcamarche.net).

[74] Franc B., Allory Y., Hejblum G. 1996. La cytoponction des tumeurs de la thyroïde. *Rev Prat* 46: 2315-2320.

Résumé

La cytologie thyroïdienne est la méthode diagnostique la plus efficace pour estimer la probabilité de bénignité ou de malignité. La cytoponction thyroïdienne est une technique rapide, simple, fiable, généralement peu invasive et associée à une faible morbidité, permettant de réduire significativement les actes chirurgicaux effectués pour des nodules thyroïdiens bénins.

Notre étude était destinée à rapporter les résultats de la cytoponction échoguidée des nodules thyroïdiens, réalisée au service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès.

Nous avons mené une étude prospective de janvier 2015 à février 2016, portée sur 205 nodules thyroïdiens ponctionnés chez 133 patients âgés de 14 à 69 ans reçus pour cytoponction thyroïdienne au service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS 10.0 pour Windows. Nous avons utilisé le test statistique (KHI2). Ce test étant significatif si p est inférieur à 0,05. Le sexe féminin était plus représenté avec un pourcentage de 95%.

Le nodule thyroïdien lui-même était défini comme l'entité de l'étude. Une échographie de repérage réalisé permettait de classer les nodules selon la classification TIRADS.

La taille moyenne des nodules étaient de $2 \text{ cm} \pm 0,6 \text{ DS}$. La majorité des nodules de notre échantillon soit 46,83% étaient scorés TIRADS3 ; 42,43% scorés TIRADS4A et 0,98% TIRADS4C. 170 nodules soit 82,92% des nodules étaient bénins selon la classification de Bethesda. 11,21% de néoplasme folliculaire ; 2,43% de néoplasme vésiculaire, et une seule cytologie suspecte de malignité. On n'a pas noté de corrélation entre la classification TIRADS et les résultats cytologiques ($p : 0,25$)

L'indication de thyroïdectomie était posée chez 22 patients, seulement 3 ont pour l'instant bénéficié d'une chirurgie. Les résultats de l'étude histologique était bénigne pour deux patients dont l'un avec cytologie indéterminée et l'autre avec néoplasme folliculaire. Le 3^e avait un néoplasme folliculaire et une histologie définitive maligne.

L'examen cytologique d'un nodule thyroïdien constitue un outil diagnostique simple, qui ne renseigne que sur la lésion ponctionnée. Le diagnostic de certitude d'un cancer thyroïdien reste anatomopathologique.

Tout comme les examens de laboratoire et l'échographie, la cytoponction permet d'optimiser la prise en charge des nodules thyroïdiens.