



République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la
recherche scientifique
Université de Constantine 3 Salah Boubnider
Faculté de Médecine / Département de médecine



APPORT DE LA CYTOPONCTION THYROIDIENNE DANS LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET LA PRISE EN CHARGE DES GOITRES NODULAIRES

THESE

Présentée pour l'Obtention du
Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales
en Histologie Embryologie et Génétique
Clinique.

Soutenue par le Docteur **OUANES Nadia**
Le 14/07/2022

Directeur de Thèse :

PR MESKINE DJAMILA

Président :

PR SEKHRI ABDELHAMID

Membres du jury :

PR BELARBI NADIA

PR AOUATI SAIDA

PR GHALMOUNE RAHMA

Dédicaces

Jedédie ce modeste travail à

La mémoire de mon père qui m'a toujours soutenue ainsi qu'à ma très chère maman pour son amour, ses sacrifices, sa patience, son soutien tout au long de mon parcours et que je remercie sincèrement et profondément.

Mon cher époux Abdel Aziz, en signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour le dévouement et les sacrifices dont il a toujours fait preuve à mon égard.

Mes chères filles Yasmine, Ikram et Rym qui m'ont soutenue malgré leur jeune âge.

Mes beaux parents qui m'ont considérée comme leur fille, puisse Dieu les avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour leur âme.

Mes chers frères et soeurs ainsi que mes beaux frères et mes belles soeurs pour leur soutien moral et leurs conseils précieux et en couragements tout au long de ma thèse.

Mes chers neveux Djamel et Massi, et mes chères nièces Mila, Sophia, Amina, Sarah, Souhila et Ines.

Toutes les personnes qui m'ont soutenue et qui ont contribué de près ou de loin à la rédaction de cette thèse notamment Mr Dehbi Mahrez pour ses encouragements, et mes amies : Naima, Saliha, Fatiha, Aouatef et Fouzia pour leur soutien.

Remerciements

En premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donnée la force et le courage de dépasser toutes les difficultés et de mener à bien ce travail.

Mes plus vifs remerciements vont à mes parents pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au professeur Meskine Djamila d'avoir accepté de diriger ce travail et surtout de sa patience, sa disponibilité et ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie le professeur Sakhri Abdelhamid pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Mes remerciements s'adressent également aux membres du jury, le professeur Aouati Saïda, le professeur Ghalmoune Rahma et le professeur Belarbi Nadia de m'avoir fait l'honneur d'étudier ce travail et de le juger.

Je tiens à remercier le professeur Nezzal Hassène pour ses conseils bénéfiques qui m'ont facilité le travail sur la base de données.

Je tiens à remercier le Docteur Béloui ainsi que toute l'équipe pédagogique et les responsables de la formation pour leur entière collaboration à la réalisation de cette thèse.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ce travail.

Je remercie également toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.

Merci enfin à mon époux, mes filles, mes frères, mes soeurs, mes neveux et mes nièces, qui n'ont jamais cessé de m'encourager et de me soutenir moralement.

Table des matières

	Page
Liste des figures	xiii
Liste des tableaux.....	xvii
Liste des abréviations	xix
Résumé	xix
CHAPITRE I : INTRODUCTION	3
CHAPITRE II :DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	6
2.1-Définition de la glande thyroïde	7
2.2-Embryologie de la glande thyroïde	7
2.2.1-Développement de l'ébauche thyroïdienne centrale (ETC).....	7
2.2.2-Développement des corps ultimo-branchiaux (CUB).....	8
2.2.3-Histogénèse fonctionnelle	8
2.2.4-Anomalies de développement du tissu thyroïdien.....	9
2.3-Anatomie de la glande thyroïde	9
2.3.1-Description des rapports profonds de la glande thyroïde.....	10
2.3.1.1- Isthme thyroïdien.....	10
2.3.1.2-Lobes latéraux.....	10
2.3.2-Description des rapports superficiels de la thyroïde.....	11
2.3.3-Vascularisation et innervation de la glande thyroïde	11
2.3.3.1- Artères de la glande thyroïde	11
2.3.3.2- Veines de la glande thyroïde	12
2.3.3.3- Innervation de la glande thyroïde	12
2.4-Histologie de la glande thyroïde	13
2.4.1- Aspect de la glande thyroïde en microscopie optique	13
2.4.2- Aspect de la cellule folliculaire en microscopie optique.....	16
2.4.3- Aspect des cellules C en microscopie optique	17
2.4.4- Aspect des cellules C en microscopie électronique	18
2.4.5- Aspect des cellules de Hürthle en microscopie optique	19
2.4.6- Aspect des cellules de Hürthle en microscopie électronique.....	20
2.5- Régulation de la fonction thyroïdienne	20
2.6- Etapes de diagnostic des nodules thyroïdiens	21
2.6.1-Définition du goitre et du nodule thyroïdien	21
2.6.2-Epidémiologie du nodule thyroïdien	22
2.6.3-Apport de la clinique dans le diagnostic des nodules thyroïdiens	22
2.6.4-Apport des dosages biologiques dans le diagnostic des nodules thyroïdiens.....	23
2.6.5-Apport de l'échographie et du score TIRADS dans l'évaluation des nodules thyroïdiens.....	23
2.6.5.1- Echographie thyroïdienne	23

2.6.5.1.1-Principe et technique de l'échographie thyroïdienne	23
2.6.5.1.2-Analyse sémiologique des nodules	24
2.6.5.2- Classification TIRADS	28
2.6.5.2.1- Classification TI-RADS de E. Horvath	29
2.6.5.2.2-Classification TIRADS française	30
2.6.5.2.3-Système de l'ATA	31
2.6.5.2.4-Système Korean TIRADS	32
2.6.5.2.5-Classification EU-TIRADS de l'ETA.....	32
2.6.6- Apport de la scintigraphie thyroïdienne dans l'évaluation du nodule thyroïdien.....	33
2.6.7- Apport de la cytoponction dans l'évaluation des nodules thyroïdiens.....	33
2.6.7.1-Définition de la Cytoponction thyroïdienne	33
2.6.7.2-Terminologie relative aux catégories lésionnelles et critères cytologiques	34
2.6.7.2.1- Catégorie I « non diagnostique ».....	35
2.6.7.2.2- Catégorie II « bénin »	36
2.6.7.2.3- Catégorie III «AUS».....	40
2.6.7.2.4- Catégorie IV « FN/SFN ».....	43
2.6.7.2.5- Catégorie V « suspect de malignité ».....	48
2.6.7.2.6- Catégorie VI « malin ».....	50
2.6.8- Apport d'immunocytochimie et des marqueurs moléculaires dans la cytologie.....	54
2.6.9-Indication du traitement chirurgical.....	56
2.6.10-Apport de l'examen anatomopathologique dans de diagnostic du nodule thyroïdien.....	56
CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODES.....	66
Problématique et objectifs	67
3.1- Caractéristiques de l'étude	68
3.1.1- Type d'étude	68
3.1.2- Lieu ou champ de l'étude	68
3.1.3- Période de l'étude	68
3.2- Matériel	68
3.2.1- Population étudiée	68
3.2.1.1- Critères d'inclusion	68
3.2.1.2- Critères de non-inclusion	68
3.2.1.3- Taille de l'échantillon	68
3.3- Méthodes.....	69
3.3.1- Recrutement.....	69
3.3.1.1- Recueil des données	69
3.3.1.2- Données clinique.....	70
3.3.1.3- Bilan biologique	70
3.3.1.4- Echographie cervicale.....	70
3.3.1.5- Cytoponction thyroïdienne	71
a. Techniques de prélèvement	71
a.1 Cytoponction.....	71
a.1.1 Entretien	71

a.1.2 Position du patient	72
a.1.3 Etapes de lacytoponction.....	72
a.2 Cytoponctionécho-guidée	73
a.2.1 Nombre de passages	74
b. Méthode de contrôle du prélèvement de la cytoponction	74
b.1 Méthode d'étalement du prélèvement de la cytoponction	74
b.2 Observation macroscopique du prélèvement	75
c. Coloration des frottis	76
c.1 Fixation.....	76
c.2 Techniques de la coloration	76
c.3 Résultat de la coloration.....	77
d. Lecture des frottis au microscope.....	77
d.1 Lecture au faible grossissement	77
d.2 Lecture au moyen grossissement	77
d.3 Lecture au fort grossissement	78
d.4 Interprétation de la cytoponction	78
d.4.1 Fond du frottis	79
d.4.2 Architecture et disposition cellulaire	81
d.4.3 Aspects des cellules.....	82
d.4.4 Conclusion du diagnostic cytologique	84
3.3.1.6. Examen histologique	85
3.4. Déroulement de l'étude	86
3.5. Moyens de l'étude	89
3.5.1. Personnel	89
3.5.2. Matériel.....	89
3.5.2.1 Consommables	89
3.5.2.2 Non consommables	89
3.5.3 Analyse statistique	91
3.5.3.1 Etape descriptive	91
3.5.3.2 Etude analytique.....	91
3.6. Considérations éthiques	93
4. RESULTATS	
4.1. Etude descriptive	95
4.1.1. Caractéristiques générales de la population.....	95
4.1.1.1. Age.....	98
4.1.1.2. Sexe.....	99
4.1.1.3. Age et sexe	99
4.1.2. Données cliniques.....	100
4.1.2.1. Circonstances de découverte.....	100
4.1.2.2. Antécédents	101
4.1.2.3. Evolution	102
4.1.2.4. Signes de compression locorégionale	102
4.1.3. Données biologiques	103
4.1.3.1. Dosage de la TSH.....	103
4.1.3.2. Dosage d'anticorps ATPO.....	103

4.1.3.3. Dosage de la calcitonine.....	104
4.1.4. Données échographiques.....	105
4.1.4.1. Nombre de nodules.....	105
4.1.4.2. Siège des nodules thyroïdiens.....	105
4.1.4.3. Cytoponction des adénopathies	105
4.1.4.4. Taille des nodules	106
4.1.4.5. Classification des nodules selon les EU-TIRADS	106
4.1.4.6. Comparaison entre les scores EU-TIRADS	108
4.1.5. Cytologie	108
4.1.5.1. Cytologie thyroïdienne selon la classification Bethesda 2017	108
4.1.5.1.1. Catégorie Bethesda 1 « non-diagnostique ».....	111
4.1.5.1.2. rapport entre taille du nodule thyroïdien et prélèvement non diagnostique.....	111
4.1.5.1.3. Catégorie Bethesda 2 « bénin »	112
4.1.5.1.4. Catégorie Bethesda 3 « atypie de signification indéterminée»	112
4.1.5.1.5. Catégorie Bethesda 4 « néoplasme vésiculaire ou oncocytaire»	112
4.1.5.1.6. Catégorie Bethesda 5 « suspecte de malignité».....	113
4.1.5.1.7. Catégorie Bethesda 6 « malin»	114
4.1.5.2. Suivi thérapeutique selon les résultats de la cytologie	115
4.1.5.3. Iconographie « non-diagnostique»	115
4.1.5.3.1. Catégorie Bethesda 1 « non-diagnostique».....	115
4.1.5.3.2. Catégorie Bethesda 2 « bénin »	117
4.1.5.3.3. Catégorie Bethesda 3 « atypie de signification indéterminée»	123
4.1.5.3.4. Catégorie Bethesda 4 « néoplasme vésiculaire ou oncocytaire».....	124
4.1.5.3.5. Catégorie Bethesda 5 « suspect de malignité»	127
4.1.5.3.6. Catégorie Bethesda 6 « malin»	129
4.1.6. Histologie	143

CHAPITRE V : DISCUSSION

5.1. Caractéristiques générales de la population.....	168
5.1.1. Caractéristiques cliniques	168
5.1.1.1. Age	170
5.1.1.2. Sexe.....	171
5.1.1.3. Circonstances de découverte des nodules thyroïdiens.....	171
5.1.1.4. Taille des nodules.....	172
5.1.2. Caractéristiques cytologiques.....	172
5.1.2.1. Indication de la cytoponction des nodules thyroïdiens.....	172
5.1.2.2. Adéquation (validation) des résultats de la cytologie de notre population	172
5.1.2.3. Répartition des cytologies selon la classification de Bethesda.....	174
5.1.2.3.1. Catégorie 1 de la classification Bethesda	174
5.1.2.3.2. Catégorie 2 de la classification Bethesda.....	175
5.1.2.3.3. Catégorie 3 de la classification Bethesda.....	176
5.1.2.3.4. Catégorie 4 de la classification Bethesda.....	177
5.1.2.3.5. Catégorie 5 de la classification Bethesda.....	178
5.1.2.3.6. Catégorie 6 de la classification Bethesda	178
5.1.3. Répartition histologique.....	179
5.1.3.1. Tumeurs malignes épithéliales.....	179
5.1.3.1.1. Carcinomes folliculaires différenciés.....	179
5.1.3.1.2. Carcinomes folliculaires indifférenciés.....	182
5.1.3.2. Tumeurs malignes non épithéliales.....	182
5.1.3.2.1. Lymphome.....	182

5.1.3.2.2. Métastase intra thyroïdienne.....	182
5.1.3.3. Tumeurs malignes dérivées des cellules C.....	183
5. 2. Corrélations histologiques.....	183
5.2.1. Corrélation histo-clinique.....	183
5.2.1.1. Age, sexe et malignité.....	184
5.2.1.2. Mode de découverte.....	185
5.2.1.3. Antécédents.....	185
5.2.1.4. Evolution.....	187
5.2.1.5. Signes de compression.....	187
5.2.2. Corrélationhisto-biologique.....	187
5.2.2.1. TSH.....	187
5.2.2.2. Anticorps ATPO.....	188
5.2.2.3. Calcitonine.....	188
5.2.3. Corrélation histo-échographique.....	189
5.2.3.1. Nombres de nodules.....	189
5.2.3.2. Siège des nodules.....	189
5.2.3.3. Taille des nodules.....	189
5.2.3.4. Caractéristiques échographiques des nodules thyroïdiens	190
5.2.3.4.1. Echogénicité.....	191
5.2.3.4.2. Clacifications.....	192
5.2.3.4.3. Vascularisation.....	192
5.2.3.4.4. Cytoponction des adénopathies.....	193
5.2.3.4.5. Scores échographiques EU-TIRADS.....	194
5.2.4. Corrélation cytologique et échographique.....	195
5.2.4.1. Corrélation histo-cytologique et échographique.....	195
5.2.4.2. Risque de malignité des différentes catégories cytologiques selon la classification Bethesda 2017.....	195
5.2.4.2.1. Catégorie bénigne Bethesda.....	197
5.2.4.2.2. Catégorie 3 Bethesda.....	197
5.2.4.2.3. Catégorie 4 de classification Bethesda.....	198
5.2.4.2.4. Catégorie 5 de Bethesda.....	198
5.2.4.2.5. Catégorie 6 de Bethesda.....	199
5. 3. Performances de la cytoponction.....	199
6. Conclusion et perspectives.....	201
6.1. Conclusion.....	202
6.2. Recommandations et perspectives.....	203

Liste des figures

page

Figure 1 : Embryologie de la thyroïde et migration des corps ultimo-branchiaux [18]	6
Figure 2 : Trajet de migration de la glande [20]	7
Figure 3 : Tissu thyroïdien en position anormale [22]	8
Figure 4 : Situation et anatomie de la glande thyroïde (Vue de face) [24]	9
Figure 5 :Vascularisation artérielle (a) et veineuse (b) de la glande thyroïde[26]	11
Figure 6 : Trajet typique des nerfs laryngés inférieurs [27].....	12
Figure 7 :Représentation schématique de la structure histologique de la glande thyroïde [28]13	

Figure 8 : Aspect schématique (a) et coupe histologique des follicules thyroïdiens au microscope optique (400X)[29]	13
Figure 9 : Coupe de thyroïde active et au repos observée au microscope optique [30]	14
Figure 10 : Ultra-structure de la cellule folliculaire [36]	15
Figure 11 : Etapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes[38].....	16
Figure 12 : Aspect schématique (a) et histologique (b) des cellules C au microscope optique (400X) [39]	16
Figure 13 : Aspect de la cellule C en immuno-histochimie au microscope optique [40]	17
Figure 14 : Aspect de la cellule C au microscope électronique [29].....	18
Figure 15 : Aspect des cellules de Hürthle au microscopie optique[43] Error! Bookmark not defined.	
Figure 16 :Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes [46]	19
Figure 17 :Exemple échographique de schéma de repérage nodulaire [25]	22
Figure 18 (a): Aspectéchographique d'un nodule thyroïdien de forme ovale ou ronde avec longueur et largeur > épaisseur qui est en faveur de la bénignité.	22
Figure 19 : Aspect échographique d'un nodule thyroïdien fortement hypoéchogène [78].	23
Figure 20 :Aspect échographique d'un nodule thyroïdien avec contours irréguliers.....	24
Figure 21 : Aspect échographique d'un nodule thyroïdien avec ponctuations hyperéchogènes : microcalcifications [77]	24
Figure 22 :Aspect échographique présentant les quatre types de vascularisation nodulaire [25](A : Absente - B : Périnodulaire - C: Mixte - D : Intranodulaire) [25]	25
Figure 23 :Carte illustrantl'apparition de systèmes de stratification du risque de malignité[90]..	27
Figure 24 :Catégorie non diagnostic, (MGG, Grx400)[106]	34
Figure 25 : Catégorienon diagnostic, (papanicolaou, Grx400) [106].....	34
Figure 26 :Catégorie non diagnostic, (MGG, Grx400)[106]	34
Figure 27 :Catégorie bénin : nodule colloïde (MGG, Grx100)[106]	35
Figure 28 :Catégoriebénin : thyroïditelymphocytaire chronique de Hashimoto,.....	35
Figure 29 : Catégorie bénin : thyroïdite granulomateuse (subaigüe), infiltrat inflammatoire (MGG, Grx400)[106]	36
Figure 30 :Catégoriebénin nodule colloïde, (MGG, Grx 400)[106]	37
Figure 31 : Lésion indéterminée« AUS », (Grx 400)[106].....	39
Figure 32 :Lésion indéterminée« AUS », [106] (MGG, Grx100).....	39
Figure 33 :Lésion indéterminée« AUS, (MGG, Grx400)[106].....	40
Figure 34 :Lésion indéterminée« AUS » a et b : (MGG, Grx400)[109]	40
Figure 35 :Lésion indéterminée« AUS » a, b, (MGG, Grx 400)[110-111]	41
Figure 36 :Lésion indéterminée« AUS », (MGG, Grx 400)[106].....	41
Figure37 : « Néoplasme vésiculaire», architecture microvésiculaire et trabéculaire (MGG,Grx400) [106].....	43
Figure 38 : «Néoplasme vésiculaire», (a et b)(MGG, Grx400) [106]	43
Figure 39 :«Néoplasme vésiculaire», (MGG, Grx400)[106].....	43
Figure 40 : «Néoplasme vésiculaire» à cellules oncocytaires (MGG, Grx400) [117]	46
Figure 41 :Suspectd'un carcinome papillaire de la thyroïde (MGG, Grx1000) [118]	47

Figure 42 :Suspect d'un carcinome médullaire de la thyroïde (MGG, Grx400)[106]	47
Figure 43 : Suspect d'un lymphome (MGG, Grx400)[119].....	48
Figure 44 : Malin, carcinome papillaire (papanicolaou, Gr x 400) [106]	48
Figure 45 : Malin, carcinome médullaire (MGG, Grx1000)[106]	49
Figure 46 :Malin, carcinome insulaire (peu différencié) (MGG, Grx 100) [106].....	49
Figure 47 : Malin, carcinome anaplasique (indifférencié) (MGG, Grx1000) [106]	50
Figure 48 :malin, carcinome anaplasique (indifférencié) (papanicolaou, Grx400)[106]	50
Figure 49 : Malin métastase d'un carcinome rénal (MGG, Grx400)[106]	51
Figure 50 :Malin lymphome (MGG, Grx400)[106]	51
Figure 51 :Différents types histologiques de tumeurs issues de l'épithélium thyroïdien[136]	56
Figure52 : Différents aspects des carcinomes papillaires observés au microscope optique[144].....	57
Figure 53 :Aspects des différentes variantes de carcinomes papillaires thyroïdiens observés au microscope optique : a. Variante classique,b. Variante vésiculaire,c. Variante oxyphile à stroma lymphoïde pseudo-Warthin,d. Variante solide,e. Variante à cellules « en clou de tapissier »[161]......	59
Figure 54 : Aspect au microscope optique du carcinome folliculaire (variante oncocytaire) invasion de la capsule[130].....	60
Figure 55 :Aspects au microscope optique de carcinome médullaire de la thyroïde, Cellules fusiformes avec chromatine granulaire[171]	61
Figure 56 : Aspects au microscope optique de carcinome thyroïdien anaplasique : très grand polymorphisme histologique[176]	62
Figure 57 :Photos montrant la position du patient lors de la cytoponction [185]	70
Figure 58 : Illustration du geste de la cytoponction (mode d'introduction de l'aiguille)[185]	71
Figure 59 : Photo illustrant le dépôt du prélèvement sur les lames [192]	72
Figure 60 : Photo illustrant l'étalement du prélèvement sur les lames [192]	72
Figure 61 :Photo de différents prélèvements de la cytoponction étalés sur lames [193].	73
Figure 62 : Photo illustrant un prélèvementadéquat [193].....	73
Figure 63 : Image illustrant un frottis riche en cellules vésiculaires, MGG(x100)	75
Figure 64 :Image illustrantdes cellules non cohésives, sur un fond comportant une substance amyloïde (MGG, Grx400)	75
Figure 65 : Image illustrant des noyaux de grande taille, ayant une chromatine dense, nucléole proéminent (MGG, Grx1000)	76
Figure 66 : Image illustrant une substance colloïde diffuse, basophile, craquelée (MGG, Gr x 400)	77
Figure 67 : Image illustrantune substance colloïde (violette) disposée en nappe sur un fond hématique (MGG, Grx400).....	77
Figure 68 :Image illustrantdes calcosphérites ou psammomes dans un carcinome papillaire de la thyroïde (MGG, Grx1000)[106]	77
Figure 69 :Image illustrantla substance amyloïde dans le carcinome médullaire (papanicolaou, Grx400)[106].....	78
Figure 70 :Image illustrantune architecture normo ou macro-vésiculaire avec des follicules réguliers (MGG, Grx1000)[106].....	78

Figure 71 : Image illustrant des micro-vésicules (papanicolaou, Grx400)[106].....	79
Figure 72 :Image illustrant un amas papilliformecentré par un axe fibro-vasculaire (MGG, Grx400)[106]	79
Figure 73 :Image illustrantun nodule colloïde (cellules vésiculaires régulières sur un fond colloïdal (MGG, Grx400)[106]	80
Figure 74 : Image illustrant des cellules oncocytaires(Papanicolaou, Grx400)[106]	80
Figure 75 :Image montrant des inclusions intranucléaires dans un carcinome papillaire de la thyroïde	81
Figure 76 : Présentation des aiguilles calibrées entre 23 et 27 Gauges[190].....	86
Figure 77 :Colorants May Grunwald en solution et Giemsa en solution	87
Figure 78 : Huile à immersion.....	87
Figure 79 :Microscope optique binoculaire.	88
Figure 80 : Répartition de la population étudiée selon l'origine géographique, effectif de chaqueDaira	92
Figure 81 : Organigramme de l'étude.....	93
Figure 82 : Répartition de la population en fonction de la chirurgie thyroïdienne	94
Figure 83 :Répartition des sujets opérés selon le diagnostic histologique	94
Figure 84 : Classes d'âge de la population	95
Figure 85 : Répartition de la population selon le sexe.....	96
Figure 86 : Répartition de la population selon le sexe et l'âge	96
Figure 87 : Répartition dela population selon les circonstances de découverte.....	97
Figure 88 : Répartition de la population selon les antécédents	98
Figure 89 : Répartition de la population de l'étude selon l'évolution.....	99
Figure 90 : Répartition de la population selon les signes de compression.	99
Figure 91 : Répartition de la population selonles taux de TSH.	100
Figure 92 : Répartition de la population selon les taux d'AC ATPO.....	100
Figure 93 : Répartition de la population selonles taux de calcitonine	101
Figure 94 : Répartition de la population selon le nombre de nodules décelés	102
Figure 95 : Répartition de la population selon le siège des nodules	102
Figure 96 : Répartition de la population selon la présence ou non d'adénopathie.....	103
Figure 97 : Répartition de la population selon le score EU-TIRADS	104
Figure 98 : Répartition de la population selon les catégories Bethesda	106
Figure 99 : Type cytologique de la catégorie 1 de Bethesda	106
Figure 100 : Répartition selon le type cytologique de la catégorie B2 (bénin)	108
Figure101 : Indication chirurgicale de la catégorieB2 « bénin de Bethesda » selon les cliniciens	109
Figure102 : Répartition de la catégorie 4 de Bethesda	110
Figure 103 : Type cytologique Bethesda 5 (suspect de malignité)	110
Figure 104 : Répartition de la cytoponction de la catégorie 6 de Bethesda.....	111
Figure 105 : Prélèvement hématique	113
Figure 106 : Prélèvement insuffisant.....	113
Figure 107 : Liquide kystique	114
Figure 108 : Nodule colloïde.....	114

Figure 109: Nodule colloïde en remaniement kystique	115
Figure 110 : Nodule colloïde hyperplasique	115
Figure 111 : Nodule toxique	116
Figure 112 : Adénome thyroïdien trabéculaire	117
Figure 113 : Thyroïdite aigüe.....	117
Figure 114: Thyroïdite subaigüe de De Quiévrain	118
Figure 115: Thyroïdite de Hashimoto.....	119
Figure 116: Atypies de signification indéterminée	120
Figure 117 : Atypies de signification indéterminée	121
Figure 118: Néoplasme vésiculaire	122
Figure 119 : Néoplasme vésiculaire à cellules oncocytaires (a, b).....	123
Figure 120: Suspect d'un carcinome papillaire	124
Figure 121: Suspect d'un carcinome trabéculaire	125
Figure 122: Suspect d'un carcinome médullaire	125
Figure 123: Suspect carcinome vésiculaire (a, b).....	126
Figure 124 : Malin, carcinome papillaire (2) axe conjonctif	128
Figure 125: Malin, carcinome papillaire dans sa forme kystique	129
Figure 126: Malin, carcinome papillaire dans sa forme vésiculaire.....	129
Figure 127: Malin, carcinome papillaire sur thyroïdite chronique de Hashimoto (a, b, c, d).....	130
Figure 128: Malin, carcinome papillaire, variante oncocytaire de type pseudo Warthin(a, b, c, d, e, f, g, h).....	132
Figure 129: Malin, carcinome médullaire, (a, b, c, d, e,f,g,h, i, j)	135
Figure 130: Malin, carcinome insulaire (peu différencié), (a, b)	135
Figure 131: Malin, carcinome anaplasique, (a, b, c)	137
Figure 132 : Malin, lymphome,.....	138
Figure 133 : Métastase intra-thyroïdienne de lymphome de Hodgkin, (a, b, c, d, e)	139
Figure 134 : Répartition des lésions malignes selon l'histologie	140
Figure 135: Histogramme de répartition des classes d'âge selon l'histologie	142
Figure 136: Répartition des patients selon le sexe et le geste opératoire	142
Figure 137: Répartition de la population selon le sexe et la malignité.....	143
Figure 138: Courbe ROC taille du nodule et malignité	150
Figure 139 : Classification Bethesda et malignité.....	158
Figure 140 : Corrélation cytoponction (Bethesda), EUTIRADS et histologie bénigne	161
Figure 141: Corrélation cytoponction (Bethesda), EU-TIRADS et histologie maligne.....	162

Liste des tableaux

Tableau I : Le score d'élasticité des nodules thyroïdiens selon Yerli et Al. (2013)[85]	26
Tableau II : TIRADS d'après Horvath et Al (Chili, 2009)[8]	28
Tableau III : Score TI-RADS d'après G. Russ 2011[93]	29
Tableau IV : Score TI-RADS Français d'après G. Russ, 2013[74]	29
Tableau V : Système de stratification de risque échographique selon l'ATA[96]	30
Tableau VI : Le système EU-TIRADS (G. Russ et Al)[98]	31
Tableau VII : Les catégories diagnostiques selon la terminologie de Bethesda (2010)[9]	33
Tableau VIII : Comparaison de la classification Bethesda 2010 et Bethesda 2017 d'après Edmund S. Cibas et Syed Z. Ali [9-12]	52
Tableau IX : Moyenne d'âge de la population de l'étude	95
Tableau X : Taille moyenne des nodules (mm)	103
Tableau XI : Répartition de la population selon le score EU-TIRADS et TIRADS	105
Tableau XII : Rapport entre catégorie Bethesda diagnostic et non diagnostic et taille du nodule	107
Tableau XIII : Répartition des catégories Bethesda selon la taille des nodules	107
Tableau XIV : Résultat cytologique de la classe B1 de Bethesda (catégorie non diagnostique) après une 2 ^{ème} cytoponction échoguidée	108
Tableau XV : Répartition des sujets opérés selon l'histologie bénigne	139
Tableau XVI : Répartition des cytoponctions malignes selon l'atteinte ganglionnaire	141
Tableau XVII : Répartition des sujets opérés selon l'âge et l'histologie	141
Tableau XVIII : Corrélation clinique, cytologique et histologique	145
Tableau XIX : Corrélation cytologique (Bethesda), biologique et histologique	147
Tableau XX : Corrélation données échographiques et malignité	149
Tableau XXI : Corrélation taille du nodule et classification EU-TIRADS	150
Tableau XXII : Corrélation entre les données échographiques, classification EUTIRADS et malignité	152
Tableau XXIII : Score EU-TIRADS et risque de malignité des patients opérés	157
Tableau XXIV : Corrélation entre cytologie et malignité	158
Tableau XXV : Corrélation entre catégories Bethesda et type histologique des nodules opérés	160

Tableau XXVI : Indice de validité diagnostique de la cytoponction	165
Tableau XXVII : Indice de validité diagnostique de la cytoponction.....	166
Tableau XXVIII: Répartition des patients selon la prise en charge chirurgicale	167
Tableau XXIX: Patients opérés et fréquence de la malignité.....	168
Tableau XXX: Répartition des patients selon l'âge moyen.....	169
Tableau XXXI: Répartition des nodules selon le sexe.....	170
Tableau XXXII : Répartition de la cytologie en fonction de la classification de Bethesda résultats personnels et données de la littérature).....	172
Tableau XXXIII: Différents types histologiques des carcinomes de notre série et de celles de la littérature	178
Tableau XXXIV: Corrélation âge et sexe et histologie.....	183
Tableau XXXV : Taille moyenne des nodules et malignité	189
Tableau XXXVI: Corrélation entre l'aspect échographique des nodules et l'histologie (malignité).....	191
Tableau XXXVII: Adénopathies cervicales et risque de malignité.....	193
Tableau XXXVIII : Corrélation entre EU-TIRADS et système Bethesda	195
Tableau XXXIX: Répartition des résultats cytologiques dans notre série et celles de la littérature selon le risque de malignité.....	195
Tableau XL: Outils de performance de la cytoponction de notre étude et de celle de la littérature.....	198

Liste des abréviations

AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	: American College of Endocrinology
ACR	: American Collège of Radiology
ACT	: Anticorps anti calcitonine
AEM	:AntigèneEpiyhérial de Membrane
AEM	: Antigène épithéliale de membrane
ANAES	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé
ANDEM	: Agence National d'Evaluation Médicale
ATA	:AmericanThyroid Association
ATPO	: Anticorps antithyroïdiens
AUS	: Atypies de signification indéterminée
BTA	: British Thyroid Association
BI-RADS	: Imaging Report And Data System
B1	: Catégorie non diagnostic
B2	:Catégorie bénin
B3	:Lésion folliculaire de signification indéterminée
B4	:Néoplasme folliculaire ou oncocytaire
B5	:Suspect malin
B6	:Malin
CA	: Carcinome anaplasique
CAF	: Cytoponction à aiguille fine.
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CMT	: Cancer médullaire de la thyroïde

CNB	: CoreNeedleBiopsy
CP	: Carcinome papillaire
CT	: Calcitonine
CUB	: Corps ultimo branchiaux
CV	: Carcinome vésiculaire
CYTO	: Cytologie
EE	: Examen extemporané
ET	: Ecart type
ETA	: Europeanthyroid association
ETC	: Ebauche thyroïdienne centrale
EU-TIRADS	: European - Thyroid Imaging Reporting and Data System
FLUS	: Lésion folliculaire de signification indéterminée
FN	: Faux négatif
FN/SFN	: Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm
FP	: Faux positif
GMN	: Goitre multinodulaire
HAS	: Haute Autorité de santé
HT	: Thyroïdite de Hashimoto
IC	: Intervalle de confiance
IgG	: Immunoglobulines de type G
LI	: Infiltrat lymphocytaire
M	: Moyenne
MALT	: Mucosa-associatedlymphoid tissue
MGG	: May Grunwald Giemsa
MO	: Microscope optique
NCI	: National Cancer Institute
ND	: Non déterminé ou non diagnostic
ND/UNS	: Non diagnostique(Non Diagnostic or Unsatisfactory)
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple
NIFTP	:Néoplasme folliculairethyroïdien non invasif
NS	: Non significatif
NT	: Nodulethyroïdien
OMS	: Organisation Mondiale de Santé
RV	: Rapport de vraisemblance
SCM	: Sterno-Cléido-Mastôïdien
Se	: Sensibilité
SFCC	: Société française de cytologie clinique
SFE	: Société française d'endocrinologie
SM	: Suspicion de malignité
Sp	: Spécificité
SRU	: Society of Radiologists in Ultrasound
TBSRTC	: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology
TCT	: Thyro-calcitonine
TI-RADS	: Thyroid Imaging Report and Data System
TRH	: Thyrotropine releasing hormone

VN : Vrais négatifs
VP : Vrais positifs
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

OUANES Nadia

Apport de la cytoponction thyroïdienne dans le diagnostic étiologique et la prise en charge des goitres nodulaires

Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Histologie Embryologie et Génétique clinique

Résumé

Les nodules thyroïdiens (NT) sont des lésions très fréquentes qui posent un véritable problème de diagnostic et de prise en charge thérapeutique surtout par rapport à leur nature bénigne ou maligne. Le perfectionnement de l'échographie et de la cytologie ces dernières années, a permis d'apporter de nouveaux moyens d'aide à la sélection des NT à opérer.

Le but principal de cette étude est d'établir un diagnostic cytologique des NT et d'en évaluer la performance, en corrélant ses résultats à ceux de l'examen histologique pour les patients opérés. Les autres objectifs sont de rechercher les facteurs cliniques, échographiques et cytologiques prédictifs de malignité. C'est une étude transversale prospective à visée descriptive qui s'est étalée sur une période de plus de 3 ans. Elle a porté sur 1003 patients des deux sexes et de tout âge, adressés par leur médecin traitant pour une cytoponction à visée diagnostique de NT.

La méthodologie suivie pour réaliser le diagnostic cytologique a comporté un interrogatoire, un examen clinique, un bilan biologique (TSH systématique et dans certains cas CT et anticorps anti TPO) et une échographie cervicale.

A l'issue de ces investigations, la cytoponction thyroïdienne est réalisée par capillarité et était échoguidée si nécessaire. L'analyse des prélèvements s'est faite grâce à une observation au microscope optique.

La population étudiée était caractérisée par une prédominance du sexe féminin (sex ratio (F/H) : 9/6, un âge moyen de $48 \pm 13,8$ ans et une taille moyenne des nodules de $2,7 \pm 0,9$ cm avec des extrêmes de 0,7 à 5,6 cm.

Les nodules de notre population appartiennent surtout aux scores 2 et 3 de la classification EU-TIRADS (taux de 46,4% et 37% respectivement). Les scores 4 et 5 sont faibles (7,5 % et 9,2% respectivement).

Le taux de nodules présentant des cytologies "non-diagnostic", "bénin", "de signification indéterminée", "néoplasme folliculaire ou oncocytaire", "suspect malin" et "malin" étaient respectivement de : 6.5%, 66.8%, 3.2%, 7.5%, 8% et 8.1%. Ces taux corroborent ceux établis par la classification de Bethesda ainsi que ceux d'autres auteurs.

Ainsi, la majorité des nodules de notre population étaient de type bénin ce qui est souvent observé dans la littérature.

Après le diagnostic cytologique, 540 soit 53.8% des 1003 patients ont été orientés en chirurgie.

La population ayant bénéficié d'un acte chirurgical était caractérisée par un âge moyen plus élevé, une dominance du sexe masculin, des NT de taille supérieure et la présence de signes de compression comparativement à ceux observés dans la population non opérée.

L'histologie des patients opérés retrouve 30% (162/540) cas de nodules malins avec prédominance de carcinomes papillaires (88.8%). Le reste des nodules malins était réparti comme suit : 5.6% carcinomes médullaires, 3% carcinomes anaplasiques, 1.4% carcinomes vésiculaires, 0.6% lymphomes, 0.6% métastase intra thyroïdienne d'un lymphome de Hodgkin.

Les 378 nodules bénins soit 70% des 540 cas orientés vers la chirurgie, est un chiffre incontestablement excessif.

Nos résultats révèlent une relation statistiquement significative ($p < 0.05$) entre le diagnostic de malignité et certains signes cliniques et paracliniques tels que la notion d'irradiation cervicale dans l'enfance, la présence de nodule unique, l'évolution rapide du nodule, la présence d'adénopathies cervicales et une TCT élevée. Les caractères échographiques prédictifs de malignité des NT sont la forme irrégulière, l'aspect hypoéchogène et solide, la présence des microcalcifications, y compris les caractéristiques des nodules de score 5 d'EU-TIRADS.

La relation statistique n'est pas significative ($p > 0.05$) pour d'autres paramètres étudiés tels que l'âge, le sexe, les signes de compression, le siège droit et la grande taille des NT.

La performance de la cytologie pour le diagnostic de la bénignité ou de la malignité a été évaluée à travers l'estimation de la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative et la valeur prédictive positive de la cytologie étaient respectivement de 97.5%, 79.3%, 98.6% et 66.6%. Ces résultats montrent une bonne sensibilité et une valeur prédictive négative élevée.

Les nodules classés dans la catégorie 5 et 6 de Bethesda sont statistiquement très corrélés au diagnostic malin (avec un risque de malignité de 77.5% et 98.8% respectivement), alors qu'il a été observé une corrélation statistiquement faible avec les catégories 2, 3 et 4 de Bethesda (risque de malignité de 0%, 12.5% et 21.3% respectivement). Ceci corrobore les données de Bethesda et celles de certains auteurs.

D'après notre étude, nous pouvons dire que la cytologie, qui est une méthode simple à réaliser et non traumatisante pour les patients, est un outil qui a montré sa performance dans le diagnostic des NT. La maîtrise de l'application de cette technique permet de réduire le nombre de patients destinés à la chirurgie ce qui est dans leur intérêt et permet de diminuer les coûts de prise en charge des patients pour le secteur de la santé.

Summary :

Thyroid nodules (NT) are very common lesions that pose a real problem for diagnosis and therapeutic management, especially in relation to their benign or malignant nature. The improvement of ultrasound and cytology in recent years has made it possible to provide new means of assistance in the selection of NTs to be operated on.

The main purpose of this study is to establish a cytological diagnosis of NT and to evaluate its performance, by correlating its results with those of the histological examination for operated patients. The other objectives are to seek clinical, ultrasound and cytologic features predictive of malignancy.

Our work is a prospective cross-sectional study with a descriptive aim which was spread over a period of more than 3 years. It was performed on 1003 patients of both sexes and of all ages, referred by their doctor for a cytopuncture for the diagnosis of NT.

The methodology followed to carry out the cytological diagnosis consists in an interrogation, a clinical examination and a biological assessment (systematic TSH and in certain cases calcitonin and anti-TPO antibodies, and a cervical ultrasound).

At the end of these investigations, the thyroid fine-needle aspiration is performed by capillarity and it was echo-guided if necessary. The analysis of the samples was done through observation under an optical microscope.

The population studied was characterized by a predominance of the female sex (sex ratio (F/M): 9.6), an average age of 48 ± 13.8 years and an average size of the nodules of 2.7 ± 0.9 cm with extremes of 0.7 to 5.6 cm.

According to the EU-TIRADS score, the nodules in our population belong mainly to scores 2 and 3 (with rates of 46.4% and 37% respectively) and the rest to scores 4 and 5 with low rates (7.5% and 9.2% respectively).

The rate of nodules with "non-diagnosis", "benign", "of undetermined significance", "follicular or oncocyctic neoplasm", "suspect malignant" and "malignant" cytologies were respectively: 6.5%, 66.8%, 3.2%, 7.5%, 8% and 8.1%. These rates corroborate with those established by the Bethesda classification as well as those of other authors. These results showed that the majority of nodules in our population were of the benign type which is often observed in the literature.

After the cytological diagnosis, 53.8% of the 1003 patients or 540 were directed to surgery.

The population that underwent surgery was characterized by a higher average age, a dominance of the male sex, larger NTs and the presence of signs of compression compared to those observed in the non-operated population.

The histology of operated patients found 30% (162/540) cases of malignant nodules with a predominance of papillary carcinomas (88.8%). The rest of the malignant nodules were distributed as follows: 5.6% medullary carcinomas, 3% anaplastic carcinomas, 1.4% gallbladder carcinomas, 0.6% lymphomas, 0.6% intrathyroid metastasis of Hodgkin's lymphoma.

And the 70% (378/540) cases of benign nodules in our study, oriented towards surgery, show that this figure is consistently excessive number.

Our results reveal that there is a statistically significant relationship ($P \leq 0.05$) between the diagnosis of malignancy with certain clinical and paraclinical signs observed such as the notion of cervical irradiation in childhood, presence of a single nodule, rapid evolution of the nodule, presence of cervical adenopathies and an elevated TCT. The sonographic characteristics predictive of NT malignancy are the irregular shape, the hypoechoic and solid appearance, the presence of microcalcifications, including the characteristics of EU-TIRADS score 5 nodules.

According to our study, revealed a non-significant statistical relationship ($P > 0.05$) for other parameters studied such as age, sex, signs of compression, right seat and large size of NT.

The performance of cytology for the diagnosis of benignity or malignancy was evaluated through the estimation of sensitivity, specificity, positive and negative predictive value. The sensitivity, specificity, negative predictive value and positive predictive value of cytology were 97.5%, 79.3%, 98.6% and 66.6% respectively. These results show good sensitivity and a high negative predictive value.

We also noticed in our study that the nodules classified in category 5 and 6 of Bethesda are statistically very correlated to the malignant diagnosis (with a risk of malignancy of 77.5% and 98.8% respectively), whereas a correlation was observed statistically low with Bethesda categories 2, 3 and 4 (with a risk of malignancy of: 0%, 12.5% and 21.3% respectively). This corroborates with data from Bethesda and with other authors.

From our study, we can say that cytology, which is a simple method to perform and non-traumatic for patients, is a tool that has shown its performance in the diagnosis of NT. Mastering the application of this technique makes it possible to reduce the number of patients destined for surgery, which is in their interest and makes it possible to reduce the costs of patient care for the health sector.

Mot clés : nodules thyroïdiens – classification bethesda – cytoponction thyroïdienne – risque de malignité

Directeur de thèse: Pr Meskine Djamila – Université Constantine 3

Année Universitaire : 2021-2022

Première Partie

- **Introduction**
- **Revue de la littérature**

The page features a decorative graphic consisting of three blue circles of varying sizes, each with a darker blue center and a lighter blue outer ring. These circles are arranged vertically and are connected by thin blue lines that extend from the top-left and bottom-right corners of the page towards the circles. The word "INTRODUCTION" is centered on the page in a bold, blue, serif font.

INTRODUCTION

1. Introduction

La prise en charge des nodules thyroïdiens constituent un réel enjeu de santé publique car il s'agit d'une pathologie courante dont le risque de malignité est faible mais non négligeable de 5 à 7 % [1, 2]. A cet effet, l'étape de diagnostic des nodules thyroïdiens est importante.

En effet, le manque de diagnostic en préopératoire peut amener à effectuer des chirurgies « agressives » de thyroïde non cancéreuse ou de lobectomie de thyroïde carcinomateuse nécessitant une reprise chirurgicale.

La hantise du cancer a conduit depuis longtemps au recours systématique à la chirurgie, suivie le plus souvent d'un contrôle anatomopathologique. Cette approche basée sur la chirurgie à visée diagnostique, consiste à opérer tous les goitres nodulaires pour ne pas laisser passer un cancer. Toutefois, il a été constaté qu'à l'examen histologique les nodules s'avéraient souvent bénins (dans 80 à 90 % des cas) d'après Wémau JL 2011 [3].

La faible prévalence du carcinome thyroïdien ne peut justifier le recours systématique à la chirurgie qui est suivie souvent de conséquences négatives. Parmi ses conséquences, un nombre élevé de thyroïdectomies inutiles et son corollaire, les complications inhérentes à cette chirurgie (lésions récurrentielles et parathyroïdiennes, plus fréquentes en cas de reprise chirurgicale) et la possibilité de l'ajout d'un traitement hormonal en cas de totalisation. En ajoutant à cela, l'augmentation des dépenses de santé publique.

Pour éviter de telles nuisances, il y a lieu de mettre en place une stratégie qui permet d'identifier le cancer en préopératoire, de l'opérer en un seul temps et réaliser un curage ganglionnaire.

En 1995, le rapport de l'Agence Nationale d'Evaluation Médicale (ANDEM), faisant suite aux réunions préparatoires de la Société Française d'Endocrinologie (SFE), avait proposé un schéma de prise en charge diagnostique des nodules thyroïdiens [4]. D'autres recommandations ont ensuite été émises par d'autres organismes, notamment l'American Thyroïde Association (ATA) [5], l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) [6] et la Société Germanique d'Endocrinologie Section Thyroïde [7]. Toutes ces recommandations avaient pour but d'estimer le risque cancéreux des nodules thyroïdiens à travers certains examens notamment l'échographie et la cytologie thyroïdienne.

En s'inspirant du score BI-RADS du sein, Horvath a proposé, en 2009, l'utilisation de scores de risques échographiques qu'il a appelé système TI-RADS (Thyroid Imaging-Reporting and Data-Base System) [8]. Ainsi, à chaque aspect échographique est associé un risque de malignité d'où découlent les indications de la cytoponction.

La cytoponction thyroïdienne représente avec la cytopathologie cervico-utérine non seulement en Algérie mais aussi dans le monde, la pathologie la plus importante proposée pour un diagnostic cytologique. C'est, sur ce diagnostic, que repose l'ensemble des décisions de surveillance ou de traitements dont le patient devra bénéficier. Elle permet non seulement de diminuer de plus de 50% les interventions thyroïdiennes à visée

diagnostique mais aussi d'améliorer le diagnostic du cancer dans le nodule thyroïdien (augmentation de 15 à 30 % de son incidence) d'après Cochandpriollet, 2011 [9].

La mise en œuvre de la classification cytologique Bethesda en 2008 [10], publiée en 2010 [9] et actualisée en 2017 [12] a permis une standardisation des examens cytologiques et une unification des terminologies utilisées entre les différents cliniciens. Elle reconnaît six catégories cytologiques et offre des données chiffrées réelles permettant de prendre des décisions thérapeutiques justifiées par des recommandations précises.

Vu l'importance de la cytoponction thyroïdienne dans la prise en charge des nodules thyroïdiens, nous avons décidé d'entreprendre une étude dans la région de Tizi-Ouzou. Notre travail a été réalisé au laboratoire de cytologie du CHU de Tizi-Ouzou. Nous rappelons qu'aucune étude sur ce sujet n'a été réalisée dans cette zone pourtant de forte endémie goitreuse.

Le but principal de notre étude est d'évaluer l'efficacité de la cytoponction dans la prédiction des nodules à opérer ou à surveiller par une étude de corrélation entre les résultats cytologiques et histologiques chez les patients opérés.

Nous nous sommes également intéressés à la corrélation entre les éléments cliniques, biologiques, échographiques et les résultats anatomopathologiques afin de mettre en évidence des facteurs prédictifs de malignité par l'analyse des données permettant de mieux sélectionner les patients candidats à la chirurgie.

Nous souhaitons pouvoir contribuer à une meilleure prise en charge des nodules thyroïdiens en Algérie par la réalisation de la cytoponction thyroïdienne à visée diagnostique.

Ce cytodagnostic a l'avantage d'être efficace, réalisable en ambulatoire, surtout dans les régions démunies et endémiques. De surcroît, c'est un examen peu agressif et de faible coût.

Par ailleurs, il réduira aussi la surcharge des services de chirurgie et permettra de se focaliser sur le développement d'une chirurgie plus adaptée aux autres pathologies notamment le cancer.

The page features an abstract graphic design with three blue circles of varying sizes, each composed of concentric rings of different shades of blue. Two thin blue lines intersect at the top left, forming a large 'V' shape that frames the circles. The circles are positioned in the upper right, middle right, and lower right areas of the page.

REVUE DE LA LITTERATURE

2.1. Définition de la glande thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine produisant des hormones vitales qui interviennent chez l'embryon et le jeune enfant dans le développement du système nerveux et dans la croissance [13]. À tous les âges de la vie, elle contribue au bon fonctionnement de nombreux organes [14].

2.2. Embryologie de la glande thyroïde

La glande thyroïde dérive d'une ébauche impaire et médiane : l'ébauche thyroïdienne centrale (ETC) et deux ébauches latérales : les corps ultimo branchiaux (CUB).

2.2.1-Développement de l'ébauche thyroïdienne centrale (ETC)

Chez l'embryon humain de 22 jours (2mm), l'ETC s'individualise au niveau de l'endoderme du plancher du pharynx primitif entre les deux premières poches pharyngiennes.

Vers le 26^{ème} jour, cet épaissement localisé va s'invaginer ensuite ventralement pour former le diverticule thyroïdien, ce dernier augmente progressivement de volume.

Au 32^{ème} jour, la partie antérieure de l'ETC se rétrécit en un canal épithélial, le canal thyroglosse, qui lie l'ébauche linguale à l'ETC qui est maintenant composée de deux lobes reliés par une zone amincie, l'isthme [15-16].

Dès le 33^{ème} jour, on assiste à une fragmentation du canal thyroglosse qui peut parfois persister dans sa partie caudale (lobe pyramidal), et laissant, au niveau de l'ébauche linguale une fossette vestigiale, le foramen cæcum de la langue [17] (Figure 1).

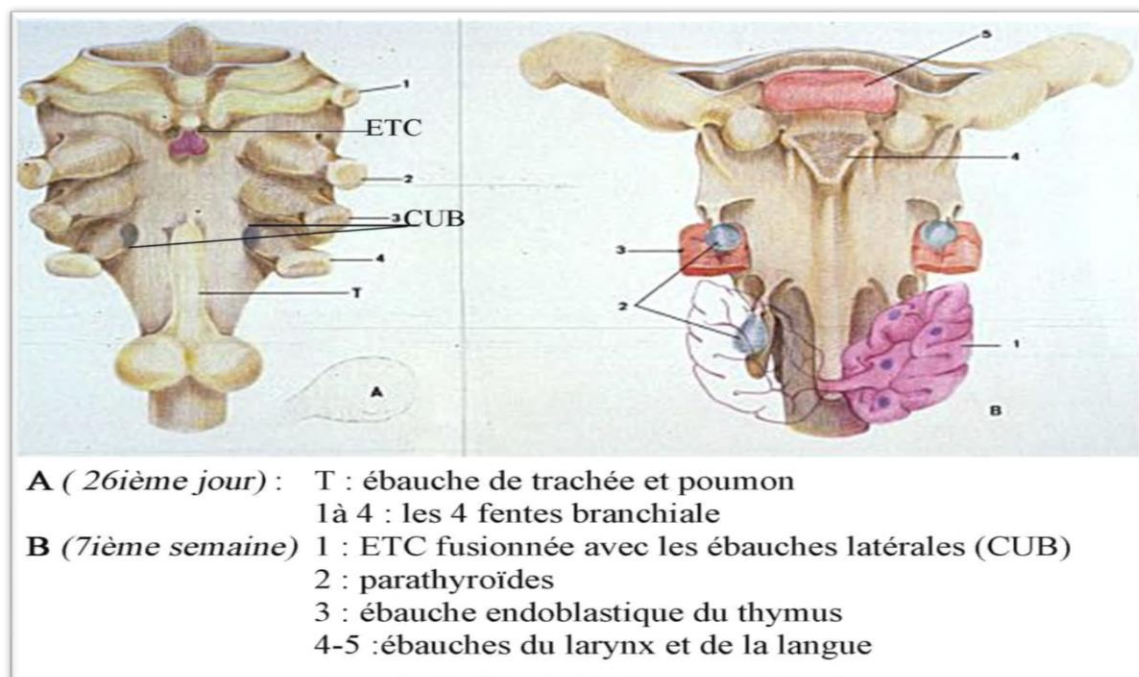


Fig1 :Embryologie de la glande thyroïde et migration des corps ultimo-branchiaux [17]

2.2.2-Développement des corps ultimo-branchiaux (CUB)

Les CUBs'individualisent sous forme de diverticules ventraux développés à partir des 4^{èmes}et 5^{ème}poches pharyngiennes et forment des ébauches latérales qui arrivent au contact de l'ETC, avec laquelle ils fusionnent vers la 7^{ème} semaine en se détachant du pharynx. La thyroïde a alors atteint sa position définitive sur la face ventrale de la trachée [19](figure 1-2).

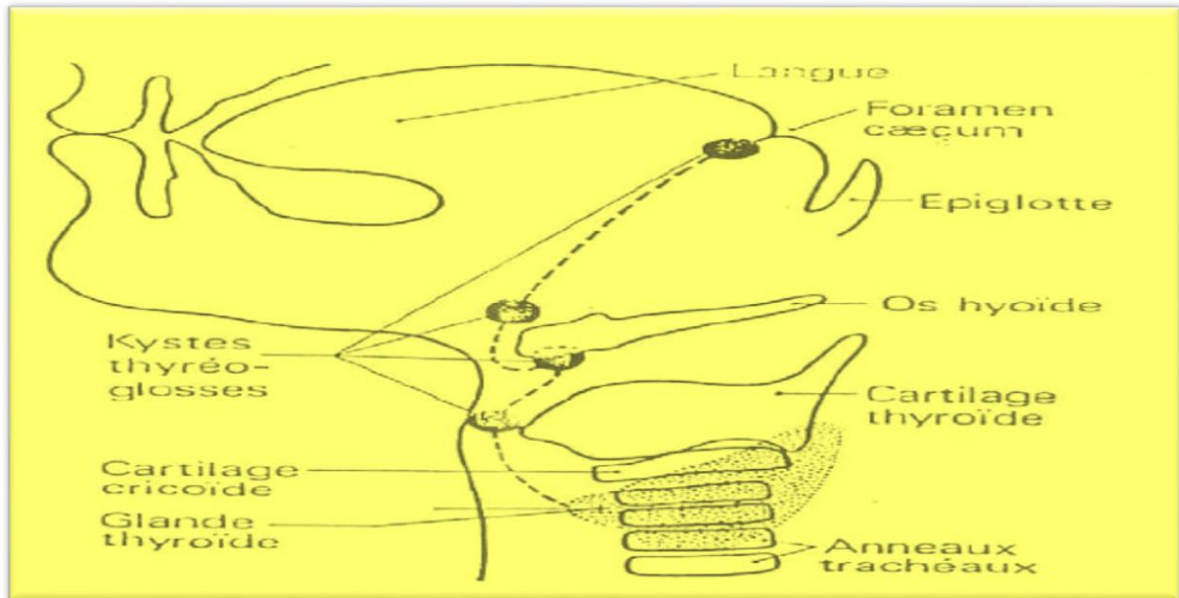


Fig2 : Trajet de migration de la glande thyroïde [20]

2.2.3-Histogénèse fonctionnelle

Se déroule entre la 7^{ème} et la 10^{ème} semaine avec la prolifération des cellules de l'endoderme de l'ETC en feuillet épithéliaux dans lesquels se développeront en deux 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 [21].La formation ultérieure de follicules se fait par bourgeonnement ou cloisonnement de ces follicules primaires.

D'autre part, lors de la fusion des CUB et de l'ETC, les cellules ultimo-branchiales envahissent les lobes thyroïdiens et se différencient en cellules para-folliculaires (cellules claires ou cellules C).

2.2.4-Anomalies de développement du tissu thyroïdien

La présence de tissu thyroïdien en position médiane, en dehors de la loge thyroïdienne correspond à un reliquat de migration de l'ébauche médiane. Ces reliquats peuvent être présents tout le long du tractus thyro-glosse, associés ou non à un kyste.

Plus rarement, il existe un défaut complet de migration de l'ébauche médiane si la loge thyroïdienne est vide, la thyroïde est alors ectopique. Ainsi, une masse médiane à la base de la langue peut correspondre à une thyroïde fonctionnelle ectopique. Des thyroïdes ectopiques ont été également retrouvées au niveau du larynx ou de la trachée [22] (figure 3).

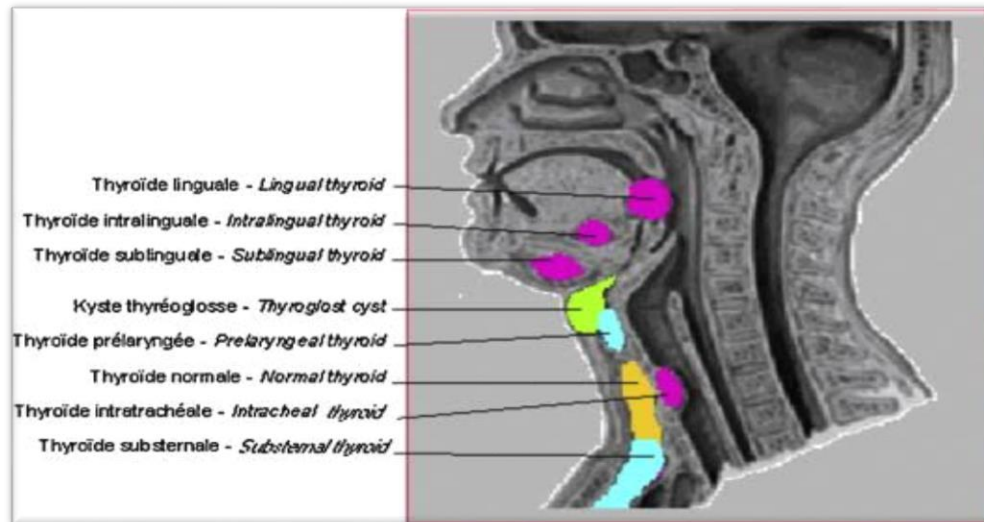


Fig3 :Tissu thyroïdien en position anormale [22]

2.3- Anatomie de la glande thyroïde

La thyroïde est impaire et médiane, c'est la plus volumineuse des glandes endocrines de l'organisme et pèse en moyenne 10 à 20 grammes dans des conditions normales [23].

Elle est située à la face antérieure et inférieure du cou, en avant des 5^{èmes} et des 6^{èmes} anneaux trachéaux. Comme le montre la figure 2, la thyroïde a une forme de papillon aux ailes ouvertes, l'isthme est en avant des premiers anneaux de la trachée. Les deux lobes embrassent la trachée et le larynx. La pyramide de l'alouette remonte en avant de la trachée et du larynx.

La partie extérieure des deux lobes est recouverte par des muscles sterno-cléido-mastoïdiens et des muscles sous-hyoïdiens passant devant les lobes.

Les rapports anatomiques sont importants à connaître pour apprécier le degré d'extension d'une tumeur; les plans musculaires sont parfois très proches de la glande ce qui explique qu'une tumeur peut envahir le tissu cellulo-adipeux parathyroïdien ou ces muscles (figure 4).

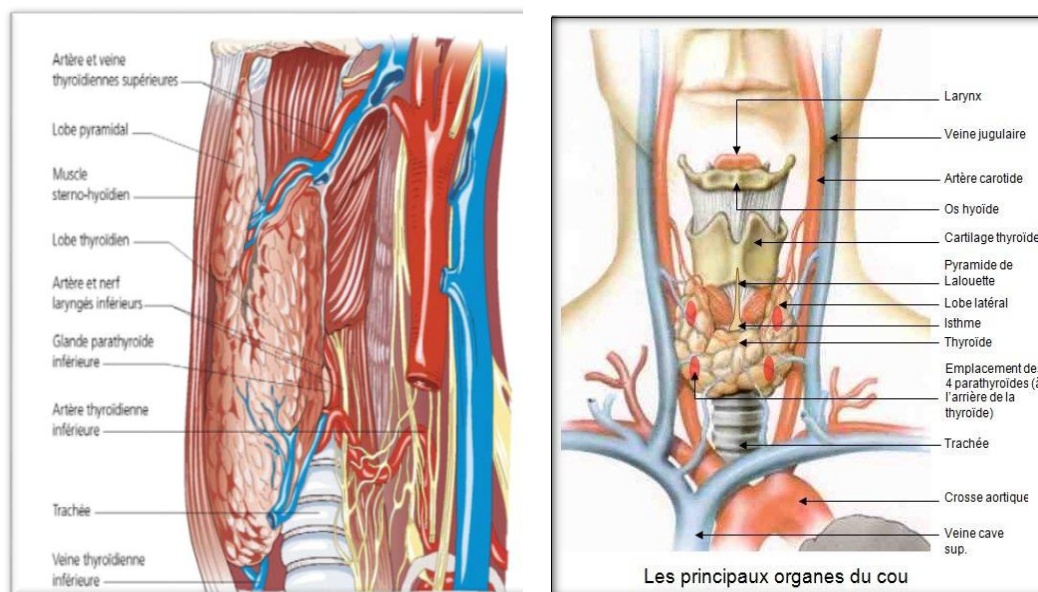


Fig4 : Situation et anatomie de la glande thyroïde [24]

2.3.1. Description des rapports profonds de la thyroïde

2.3.1.1. Isthme thyroïdien

La face postérieure répond au deuxième anneau trachéal auquel elle est attachée par le ligament de Gruber. Le bord supérieur en rapport avec l'arcade vasculaire est formé par la réunion de deux branches des artères thyroïdiennes supérieures. Le bord inférieur se situe à 2 ou à 3 cm de la fourchette sternale.

2.3.1.2. Lobes latéraux

Ils sont composés de trois faces et deux pôles :

- La face postéro-latérale : répond au paquet vasculo-nerveux du cou contenu dans la gaine vasculaire du cou, constitué par : la carotide primitive, la jugulaire interne, le nerf vague et les nœuds lymphatiques de la chaîne jugulo-carotidienne.
- La face postéro-médiale : répond à la face latérale de la trachée sur ses cinq premiers anneaux cartilagineux, au cartilage cricoïde et à la partie inférieure du cartilage thyroïde, à ce niveau passe le récurrent entre la face interne du lobe et la trachée. Plus en arrière, se situe l'œsophage décentré sur la gauche.
- La face externe : convexe, répond aux vaisseaux thyroïdiens et aux plans musculo-tégumentaires latéraux.

Chaque lobe présente en outre deux pôles :

- Le pôle supérieur : mince et effilé répond aux vaisseaux thyroïdiens supérieurs, le nerf laryngé externe et l'artère laryngée supérieure.
- Le pôle inférieur est en rapport avec les veines thyroïdiennes inférieures.

2.3.2. Description des rapports superficiels de la thyroïde

Ils sont composés de la profondeur à la superficie par :

- Le fascia thyroïdien : c'est la partie de la lame viscérale du fascia cervical, mince et transparente qui délimite la loge thyroïdienne.
- L'aponévrose cervicale moyenne : elle est constituée par deux feuillets, un feuillet profond engaine en bas le sterno-thyroïdien et en haut le thyro-hyoïdien et un autre feuillet superficiel qui engaine en dedans le muscle sterno-hyoïdien et en dehors l'omo-thyroïdien.
- L'aponévrose cervicale superficielle : elle est située de part et d'autre de la ligne médiane, contient les veines jugulaires antérieures et se scinde en deux couches qui enveloppent de chaque côté les muscles trapèze et sterno-cléido-mastoïdien (SCM).

2.3.3. Vascularisation et innervation de la glande thyroïde

La figure 5 illustre la vascularisation artérielle et veineuse de la glande thyroïde.

La vascularisation de la glande thyroïde est très importante (permettant jusqu'à 5 litres de sang de traverser la glande en une heure de temps).

2.3.3.1. Artères de la glande thyroïde

Le sang est amené par quatre pédicules principaux descendants et ascendants. Les deux pédicules descendants sont formés par les deux artères thyroïdiennes supérieures (droite et gauche). Les deux pédicules ascendants sont formés par les deux artères thyroïdiennes inférieures (droite et gauche).

a. Artère thyroïdienne supérieure

La première branche collatérale de la carotide externe naît à la hauteur de la grande corne de l'os hyoïde, descend verticalement le long de l'axe viscéral pour atteindre le pôle supérieur (le sommet) du lobe thyroïdien où elle se divise en 3 branches pour vasculariser les deux tiers ($\frac{2}{3}$) supérieurs des lobes thyroïdiens :

- Une branche interne longe le bord supérieur de l'isthme et forme avec son homologue controlatéral l'arcade sus isthmique.
- Une branche postérieure s'anastomose avec son homologue ascendant de la thyroïdienne inférieure.
- Une branche externe destinée à la face superficielle du corps thyroïde.

b- Artère thyroïdienne moyenne

C'est une artère impaire et inconstante, elle provient du tronc brachio-céphalique ou de la crosse de l'aorte et monte vers le bord inférieur de l'isthme thyroïdien.

c- Artère thyroïdienne inférieure

Naît de l'artère sous-clavière, monte verticalement et se termine dans le lobe thyroïdien par trois branches pour vasculariser les tiers inférieurs. À ce niveau, elle est en rapport avec le nerf récurrent.

La branche inférieure forme avec son homologue controlatéral l'arcade sous-isthmique.

La branche interne se glisse entre la face interne du lobe et l'axe trachéo-œsophagien.
La branche postérieure s'anastomose avec son homologue de la thyroïdienne supérieure.

2.3.3.2. Veines de la glande thyroïde

Elles se disposent en trois groupes non parfaitement parallèles aux voies artérielles, mises à part les veines supérieures :

- Les veines thyroïdiennes supérieures se jettent dans la veine jugulaire interne par l'intermédiaire du tronc thyro-linguo-facial.
- Les veines thyroïdiennes moyennes se jettent directement dans la veine jugulaire interne.
- Les veines thyroïdiennes inférieures se jettent soit dans la jugulaire interne, soit dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche.

En outre, on peut rencontrer des veines thyroïdiennes médianes sous isthmiques, drainant le sang vers le tronc veineux brachio-céphalique gauche.

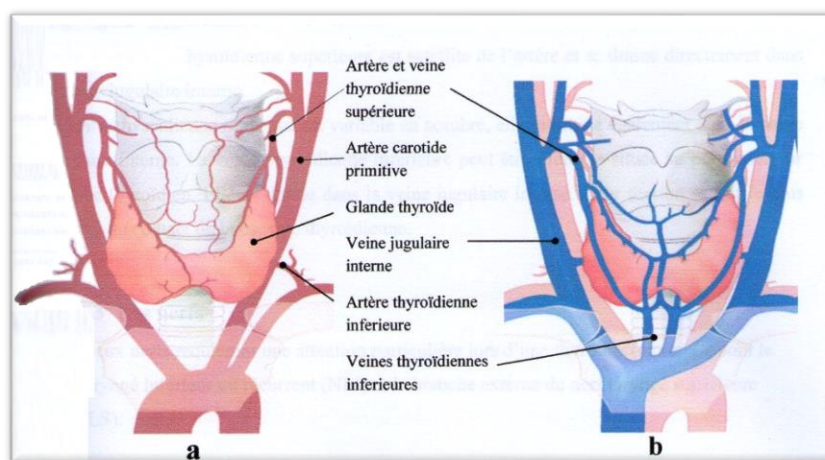


Fig5 :Vascularisation artérielle (a) et veineuse (b) de la glande thyroïde[19]

2.3.3.3. Innervation de la glande thyroïde

L'innervation de la glande thyroïde est assurée par le sympathique cervical et le vague :

Le nerf récurrent ou laryngé inférieur

Se détache du nerf vague à gauche, a un trajet cervical et thoracique.

À droite, son trajet reste uniquement cervical, il contourne par le dessous l'artère sous-clavière avant de remonter dans l'angle trachéo-œsophagien. Ces nerfs doivent donc être disséqués minutieusement durant la chirurgie thyroïdienne pour minimiser la morbidité.

Le nerf récurrent externe

Naît de la division du nerf laryngé supérieur au-dessus de la grande corne de l'os hyoïde, son trajet décrit une courbe à la face latérale du muscle crico-thyroïdien.

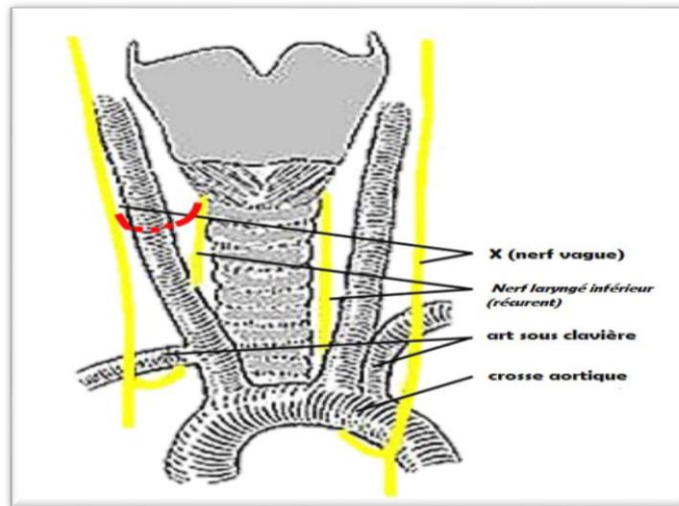


Fig6 : Trajet des nerfs laryngés [27]

2.4. Histologie de la glande thyroïde

La connaissance de l'histologie thyroïdienne est capitale pour la compréhension des différents processus pathologiques concernant la glande thyroïde notamment la pathologie cancéreuse.

2.4.1. Aspect de la glande thyroïde en microscopie optique

La thyroïde humaine est une glande endocrine constituée de formations conjonctives et de parenchyme glandulaire que nous présentons ci-dessous :

- Formations conjonctives

Elles sont représentées par :

-une capsule d'enveloppe, mince, fibreuse émet par sa face profonde des cloisons incomplètes dans lesquelles cheminent les vaisseaux et nerfs et délimitent des lobules. Chaque lobule est composé de follicules ou vésicules.

-Un stroma peu abondant, fait d'un tissu conjonctif riche en capillaires sanguins, en capillaires lymphatiques et en mastocytes.

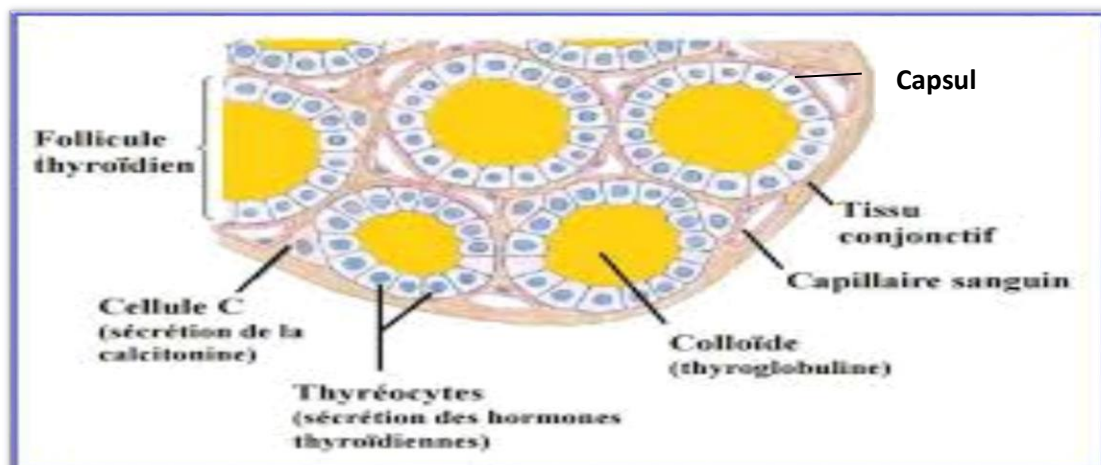


Fig7 :Structure de la glande thyroïde [28]

-Le parenchyme glandulaire

Le parenchyme glandulaire est formé d'un ensemble de vésicules thyroïdiennes ou follicules qui représentent les unités morpho-fonctionnelles de la glande. On évalue de 20 à 40 unités pour chaque lobule et à 3 millions environ le nombre de follicules (vésicules) dans une thyroïde adulte (figure 8).

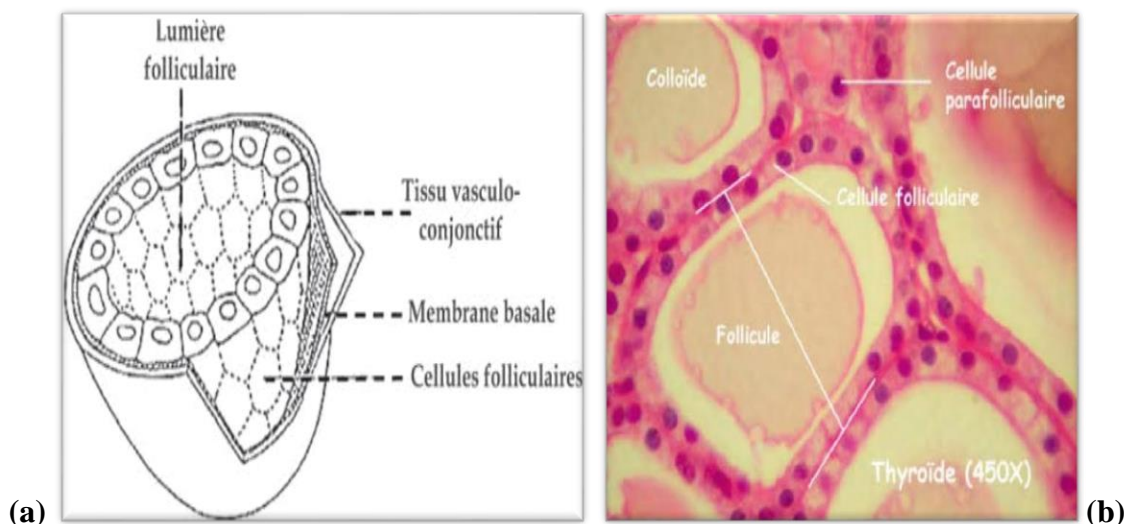


Fig8 : Aspect schématique (a) et coupe histologique des follicules thyroïdiens (400X)[29]

La vésicule thyroïdienne (follicule) est une structure sphérique considérée comme une glande à l'intérieur d'une autre glande. Leur assemblage constitue le parenchyme thyroïdien. La paroi de ces vésicules (follicules) est constituée par un épithélium disposé autour d'une cavité centrale remplie de colloïde, sécrétée par les cellules folliculaires [25-26] (Figure 9).

Cet épithélium chez l'homme et chez la plupart des mammifères est un épithélium simple reposant sur une membrane basale avec deux types de cellules glandulaires différentes sur le plan embryologique, fonctionnelle et morphologique :

-Les cellules principales A (ou cellules folliculaires ou cellules vésiculaires ou thyrocytes) :elles représentent 99,9% du parenchyme thyroïdien.

-Les cellules C (cellules à calcitonine ou encore para-folliculaires, interstitielles ou claires)appartiennentau système neuroendocrine diffus.Elles représentent 0,1%du parenchyme thyroïdien.

Les follicules sont de taille très variable, selon qu'ils soient au repos (200 à 500 micromètres) ou en activité (30 à 50 micromètres) (figure 9).

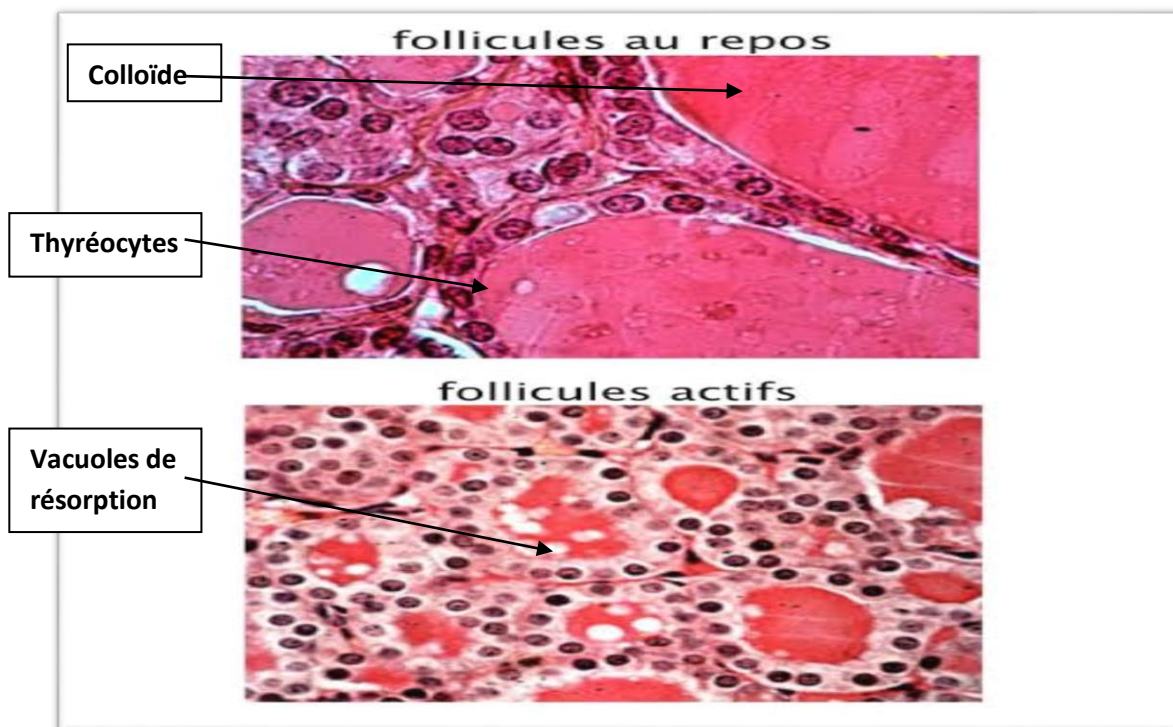


Fig9 : Coupe de thyroïde active et au repos observée au MO [30]

Des cellules folliculaires de forme aplatie traduisent un état d'inactivité tandis qu'une forme cubique s'observe dans le cas d'une activité fonctionnelle moyenne avec sécrétion de colloïde.

Une forme cylindrique peut être détectée mais elle est très rare, celle-ci indique une résorption accrue de Thyroglobuline (depuis la colloïde) et une excrétion d'hormone active dans le sang. Le noyau est en position centrale dans une cellule au repos et en parabasale lorsqu'elle est en activité. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse.

Le cytoplasme de la cellule folliculaire ou vésiculaire 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 peut être également colorée par la réaction à l'Acide Périodique de Schiff (PAS) et par le bleu alcian.

Les cellules folliculaires et la colloïde expriment la thyroglobuline, la triiodothyronine (T3), la thyroxine (T4) et la peroxydase avec des anticorps mono et polyclonaux correspondants [31]. Les thyrocytes réagissent aussi avec des kératines de faible poids moléculaire, l'Antigène Epithélial de Membrane (AEM), la vimentine [32] et possèdent également des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone [33].

2.4.2 - Aspect de la cellule folliculaire en microscopie optique

Au microscope électronique, on remarque la présence d'une polarité nettement définie de la cellule folliculaire [34].

On distingue au pôle apical, 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, sont pourvues de desmosomes et de systèmes de jonction efficaces, surtout au pôle apical [35].

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

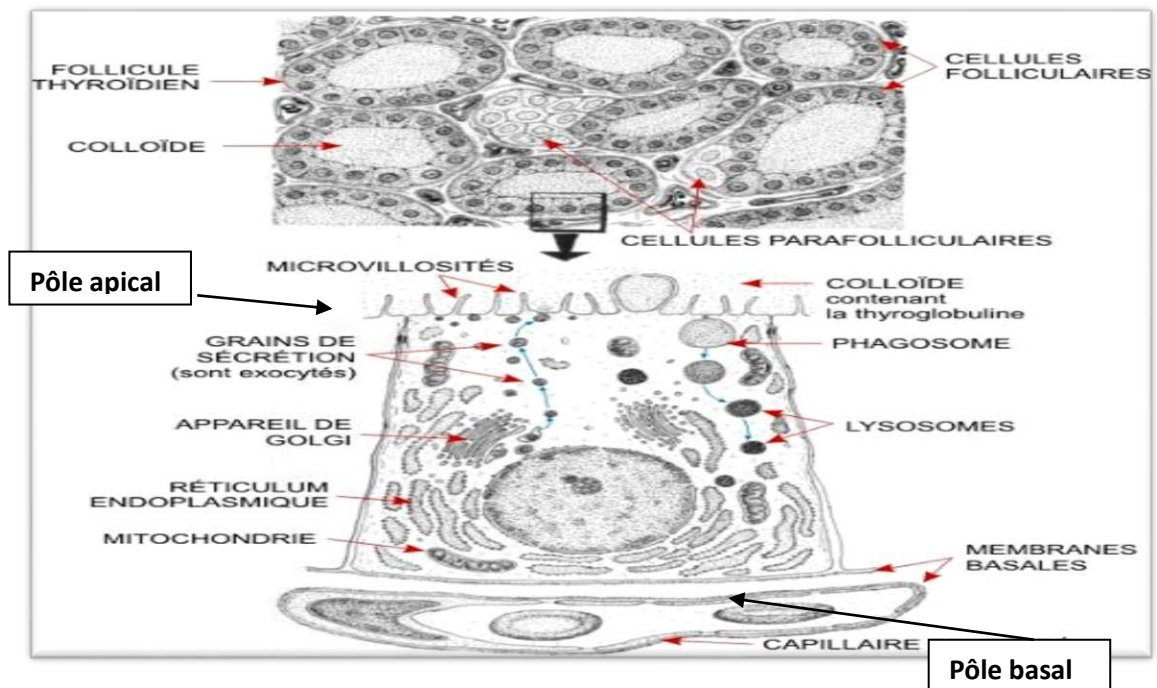


Fig10 : Ultra-structure de la cellule folliculaire [36]

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 déversés 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 qui sont ensuite sécrétées au pôle basal [37](Figure 11).

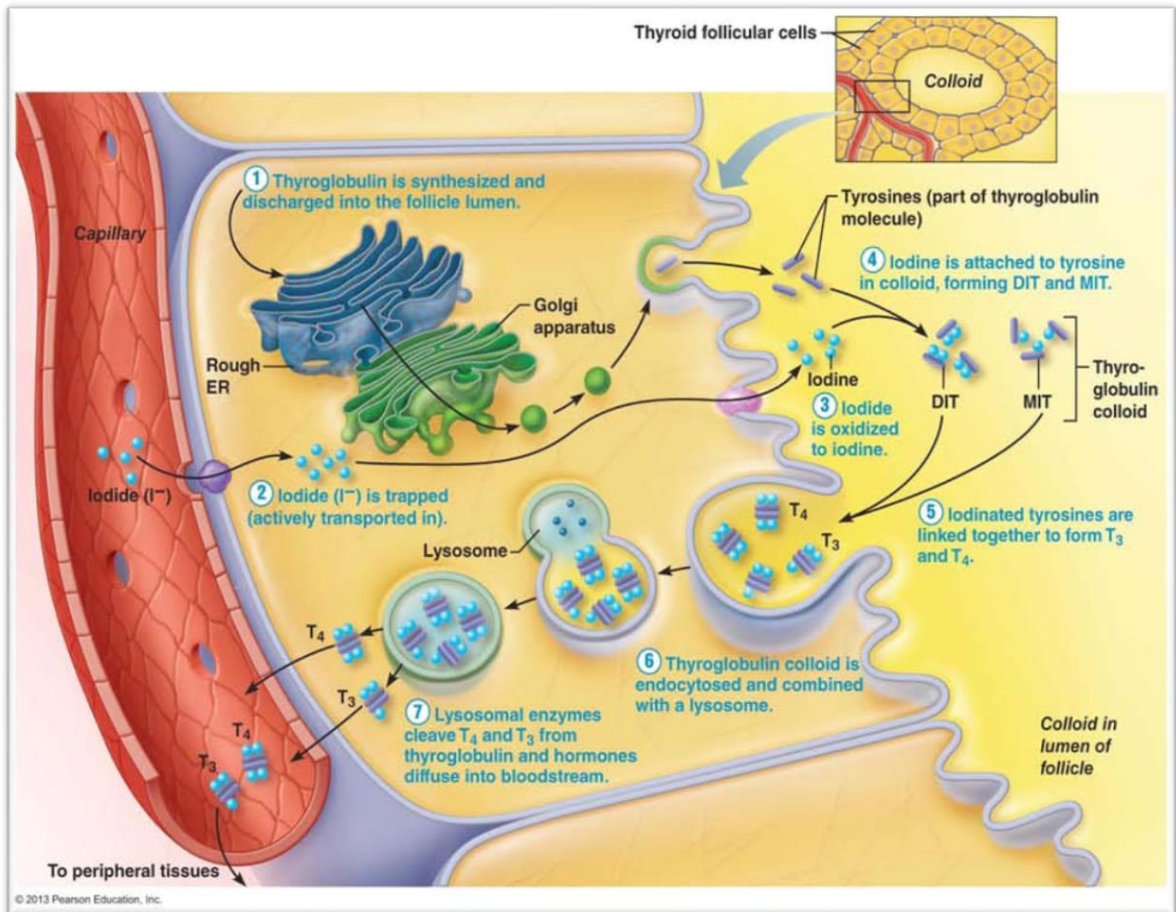


Fig11 : Etapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes[38]

2.4.3 - Aspect des cellules C en microscopie optique

Elles sont situées à l'intérieur du follicule ou en position para-folliculaire, isolées ou en groupe de 3 à 5 éléments, avec un cytoplasme clair, finement granuleux et un noyau ovale central (Figure 12). 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 [39]. Elles sécrètent un polypeptide qui est la calcitonine (CT).

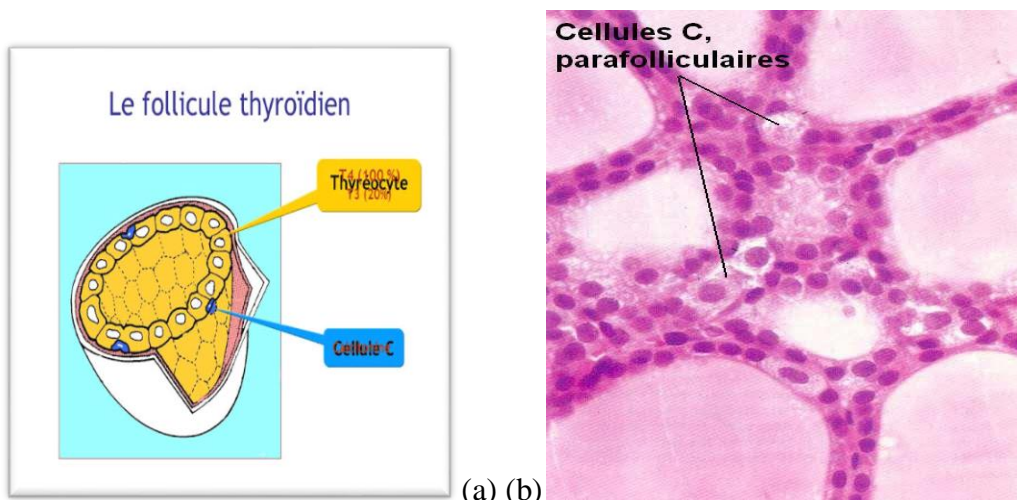


Fig12 :Aspect schématique (a) et histologique (b) des cellules C auMO (400X)[39]

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 13).

Les cellules C sont positives avec les marqueurs neuroendocrines généraux (chromogranine, synaptophysine) et négatives pour les protéines des neurofilaments.

Elles expriment aussi des cytokératines de faible poids moléculaires. Enfin, elles sont repérées avec les anticorps anti-calcitonine (ACT+) [40].



Fig13 : Aspect de la cellule C en immuno-histochimie au MO [40]

2.4.4. Aspect des cellules C en microscopie électronique

Toutes les cellules C sont visualisées à l'intérieur du follicule (l'aspect para-folliculaire au microscope optique est lié à une incidence de coupe) [31], elles ne sont jamais en contact avec la colloïde.

On retrouve au sein des cellules C des granulations neurosécrétrices, formées d'un centre dense aux électrons et d'une membrane basale lipoprotéique, de taille variable, d'environ 250 à 280 nm (granulation de type I) ou plus petite de 130nm de moyenne (granulation de type II) [35].

Les variations microscopiques sont très nombreuses [42]. Il faut surtout citer l'existence de la métaplasie éosinophile (oxyphile) ou cellules de Hürthle ou cellules oncocytaire.

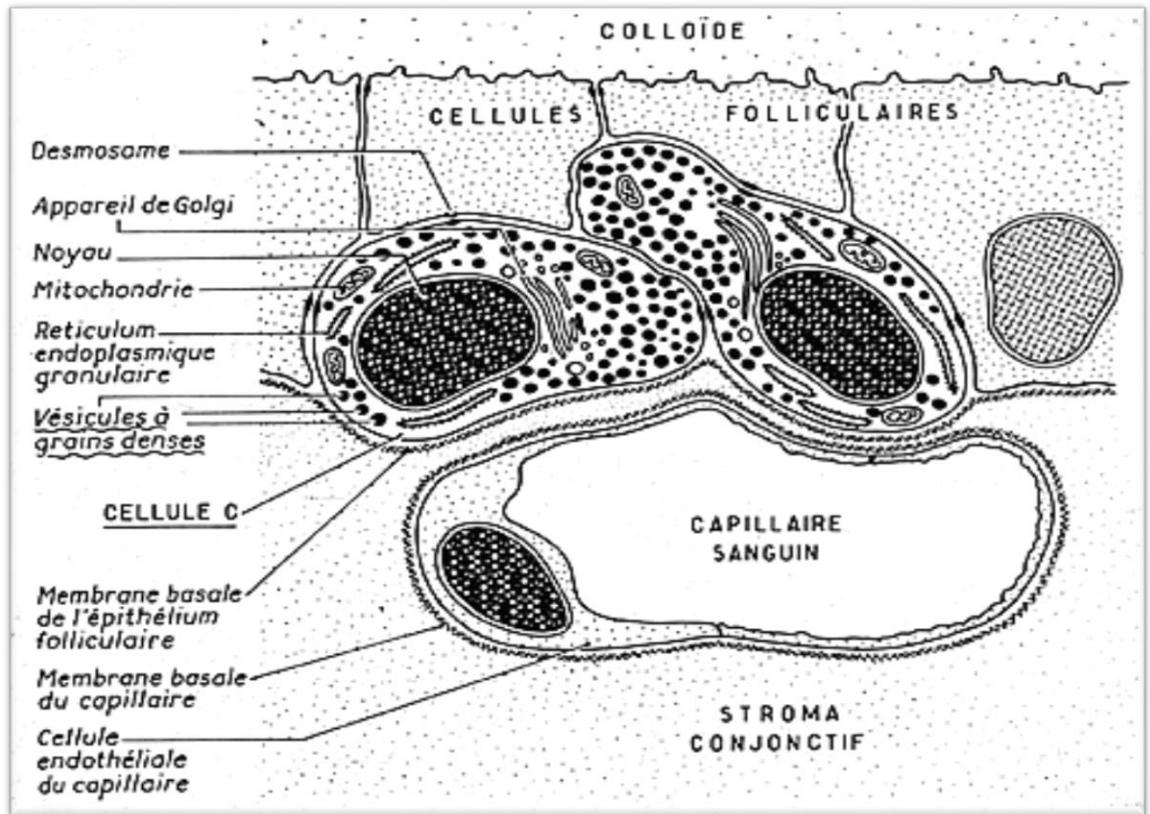


Fig14 : Aspect de la cellule C au microscope électronique [29]

2.5. Régulation de la fonction thyroïdienne

L'activité de la glande thyroïdienne est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 16).

L'hypothalamus sécrète la thyroïdolibérine : TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) qui agit sur l'adénohypophyse en stimulant la sécrétion de thyrotropine TSH.

La TSH humaine est une glycoprotéine qui contient 211 acides aminés. Elle est formée de deux sous-unités, appelées alpha et bêta. C'est la sous-unité bêta de la TSH qui lui confère sa spécificité fonctionnelle [44].

La TSH agit directement sur la thyroïde et stimule la sécrétion de T3 et T4. Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions de TRH et TSH [45].

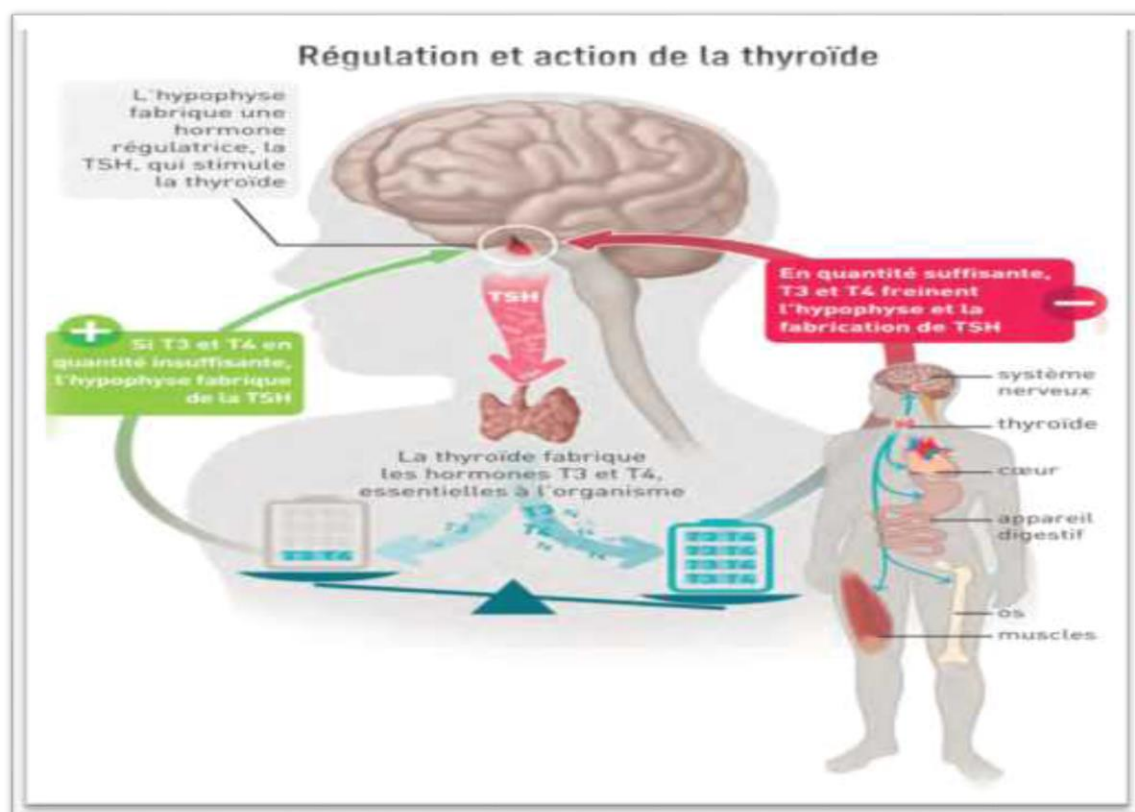


Fig15 :Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes [46]

La diminution du taux sanguin de T4 provoque la libération de TSH. En revanche, l'augmentation du taux sanguin de T4 exerce une rétro-inhibition sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, interrompant le stimulus déclencheur de la libération de TSH.

L'accroissement des besoins énergétiques (grossesse, froid prolongé...) stimule la sécrétion de TRH par l'hypothalamus, laquelle entraîne la libération de TSH. Dans de telles conditions la TRH surmonte la rétro-inhibition ce qui provoque la libération d'une quantité accrue d'hormonesthyroïdiennes [45].

Certains facteurs inhibent la libération de TSH. On trouve parmi eux, la somatostatine, des taux élevés de glucocorticoïdes et d'hormones sexuelles (œstrogène ou progestérone) ainsi qu'un taux sanguin d'iode excessivement élevé [47].

2.6. Etapes de diagnostic des nodules thyroïdiens

2.6.1. Définition du goitre et du nodule thyroïdien

Le terme de goitre est un terme générique signifiant une augmentation de volume du corps thyroïde. Le nodule thyroïdien est une tuméfaction localisée correspondant à une structure anatomique, organisée, développée au sein d'un parenchyme thyroïdien normal ou hypertrophié [37]. Cettenodularisationconstitue un phénomène de vieillissement physiologique de la glande.

La découverte cliniqueetéchographiqued'un ou de plusieurs nodule(s) thyroïdien(s) [37-50] de nature solide, kystique ou mixte constitue le motif le plus fréquent de consultation

d'endocrinologie du fait des variétés d'affections hyperplasiques, inflammatoires et néoplasiques.

La majorité de ces nodules sont et resteront bénins [50]. Le cancer thyroïdien est de très bon pronostic. A cet effet, le clinicien balance entre le risque d'une médicalisation excessive de nodules bénins qui n'auront jamais de conséquence fâcheuse et celui de rater le diagnostic d'un cancer thyroïdien à un stade où la guérison est obtenue dans plus de 98% des cas [52].

2.6.2. Epidémiologie du nodule thyroïdien

Dans les pays où l'apport iodé est suffisant, la prévalence clinique des nodules s'accroît avec l'âge et a été estimée entre 5,3 et 6,4 % pour les femmes et entre 0,8 et 1,6 % pour les hommes (Wémeau, 2011 et Ladsous M., 2015) [37,54].

La prévalence échographique des nodules est environ 10 fois supérieure [52]. Leur détection à l'occasion des autopsies est estimée entre 8,2 à 65 %, en fonction de l'âge, du sexe et des critères diagnostiques [50].

Le sexe féminin, la parité, la déficience iodée, le tabagisme, l'hyperinsulinisme lié à l'excès pondéral, l'hypersomatotropisme des acromégales prédisposent à la survenue des nodules [54].

En plus du facteur de l'iode, il a été noté que le tabac favorisait la goitrogenèse et la nodulogenèse, [58, 59]. Plusieurs perturbateurs endocriniens, notamment des polluants industriels comme les dérivés phénoliques ou les biphényles chlorés et bromés, favoriseraient aussi la survenue de goitres et de cancers avec un effet additif possible [59].

2.6.3. Apport de la clinique dans le diagnostic des nodules thyroïdiens

Il est noté qu'il y a lieu de plus de se méfier d'un nodule d'apparition récente ou évoluant de manière rapide, ou encore d'un nodule de consistance dure, irrégulier à la palpation, fixé ou accompagné d'une adénopathie proximale ou de paralysie récurrentielle [37, 61].

En présence d'un nodule thyroïdien, le sexe masculin [62,63], les âges extrêmes [64, 65, 66,], les antécédents de carcinome papillaire chez plus de deux sujets dans la famille ou de radiothérapie cervicale [67], les maladies monogéniques comme la maladie des hamartomes multiples (maladie de Cowden en liaison avec des mutations inactivatrices du gène *PTEN*), la polypose colique familiale (liée à une mutation du gène *APC*, situation que doit évoquer particulièrement le caractère cribriforme des épithéliomas papillaires), le complexe de Carney (par mutation inactivatrice de *PRKARIA*), le syndrome de Mc Cune-Albright (par mutation postzygotique activatrice de *GNAS*)[68] sont des facteurs de risque de cancer thyroïdien.

Ces critères cliniques peuvent orienter vers la malignité, cependant aucun n'est complètement spécifique.

2.6.4. Apport des dosages biologiques dans le diagnostic des nodules thyroïdiens

Le dosage de TSH apparaît être essentiel devant un nodule de la thyroïde afin de ne pas méconnaître un nodule autonomisé ou en voie d'autonomisation [69, 70].

L'hypothèse que les nodules dits « chauds » à la scintigraphie n'étaient jamais malins est dorénavant remise en cause par plusieurs études [71, 72]. Cependant, cette situation est rare et c'est la raison pour laquelle les experts ne recommandent pas de réaliser une cytologie de ces nodules [73].

Les dosages d'anticorps anti TPO ne sont effectués que si la TSH est élevée ou en cas de suspicion d'une thyroïdite de Hashimoto.

Biologiquement, le dosage de calcitonine plasmatique, hormone polypeptidique produite par les cellules C de la thyroïde, permet de diagnostiquer le cancer médullaire de la thyroïde.

2.6.5. Apport de l'échographie et du score TIRADS dans l'évaluation des nodules thyroïdiens

2.6.5.1. Echographie thyroïdienne

L'échographie thyroïdienne est la méthode d'imagerie de choix pour l'évaluation de la structure de la glande thyroïde [4, 74]. C'est une technique rapide, non invasive, sûre, largement disponible et fortement recommandée comme test diagnostique de première intention chez tous les patients ayant des nodules thyroïdiens.

2.6.5.1.1. Principe et technique de l'échographie thyroïdienne

L'échographie est basée sur la réflexion des ultrasons au niveau des interfaces qui séparent des milieux d'impédance acoustique différente. L'énergie réfléchie, captée par la sonde ou transducteur, est convertie et visualisée sur un écran.

L'appareillage utilisé doit répondre aux impératifs suivants:

- Un transducteur linéaire de très haute fréquence (supérieure ou égale à 12 mhz). La glande thyroïde étant très superficielle, l'utilisation des hautes fréquences offre un potentiel de résolution indispensable à l'évaluation des caractéristiques du nodule.
- Un transducteur séquentiel à faible rayon et haute fréquence (8 Mhz) pour l'étude des nodules s'engageant en arrière du manubrium sternal.

De plus, tout examinateur devra être prudent dans l'interprétation des images parasites dues à l'absorption ou à la réverbération du faisceau d'écho. Vu l'ensemble de ces impératifs, le protocole de cet examen est très dépendant du matériel utilisé et de l'opérateur [75].

2.6.5.1.2. Analyse sémiologique des nodules

L'examen échographique ayant une bonne résolution, permet de préciser [25]:

-Le nombre et la localisation des nodules

L'échographie permet de dénombrer les nodules présents et de les localiser précisément dans la glande. Ceci permet de les reporter dans un schéma tridimensionnel afin que chaque nodule soit repéré sans ambiguïté (figure 17). Ceci est particulièrement utile en cas de multi-nodularité.

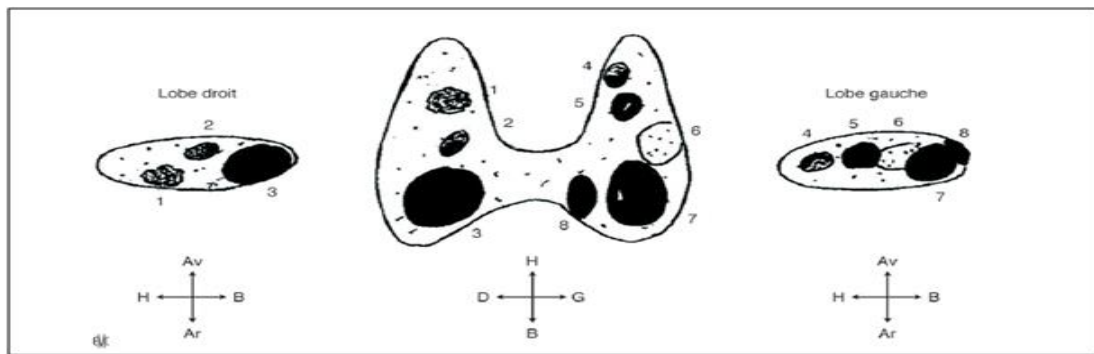


Fig16 :Schéma de repérage échographique nodulaire [76]

-Taille des nodules

Il est indispensable de mesurer les trois diamètres maximums (longueur, largeur et épaisseur) ainsi que le volume qui est automatiquement calculé par tous les appareils d'échographies actuels [76].

Il faut signaler les nodules plus épais que larges (ceux dont le diamètre antéropostérieur est supérieur au diamètre transverse) car ce caractère a une valeur de suspicion de malignité [76](figure18).

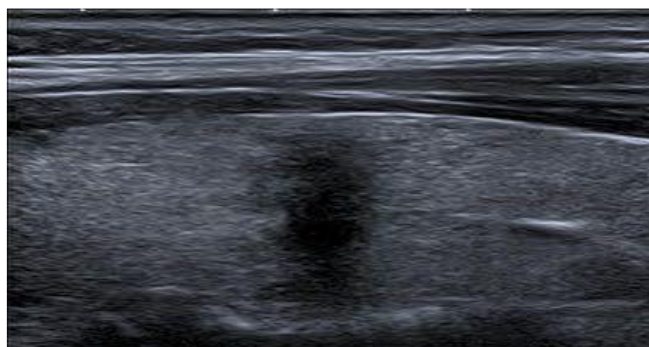


Fig17(a):Aspect échographique longueur et largeur > épaisseur.

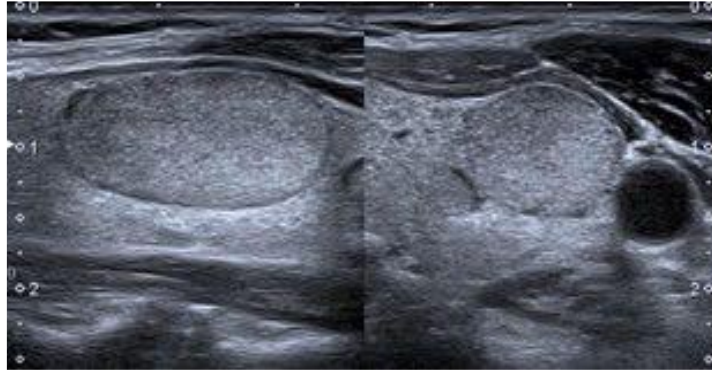


Fig 18 (b) :Formeéchographique d'un NT : plus épais que large.

-Echostucture et échogénicité

L'échostucture est un critère prédictif de malignité. Il faut distinguer entre les nodules liquidiens purs, solides et les nodules mixtes [77]. L'échogénicité concerne les nodules solides et mixtes. Elle se décrit en comparant le niveau d'échogénicité du nodule à celui du parenchyme thyroïdien adjacent : hypo, iso- ou hyperéchogène [25]. Lorsque le nodule est hétérogène, c'est l'échostucture la plus péjorative qui est retenue pour l'évaluation du nodule. Le caractère hypoéchogène du nodule est un signe prédictif de malignité (figure19).

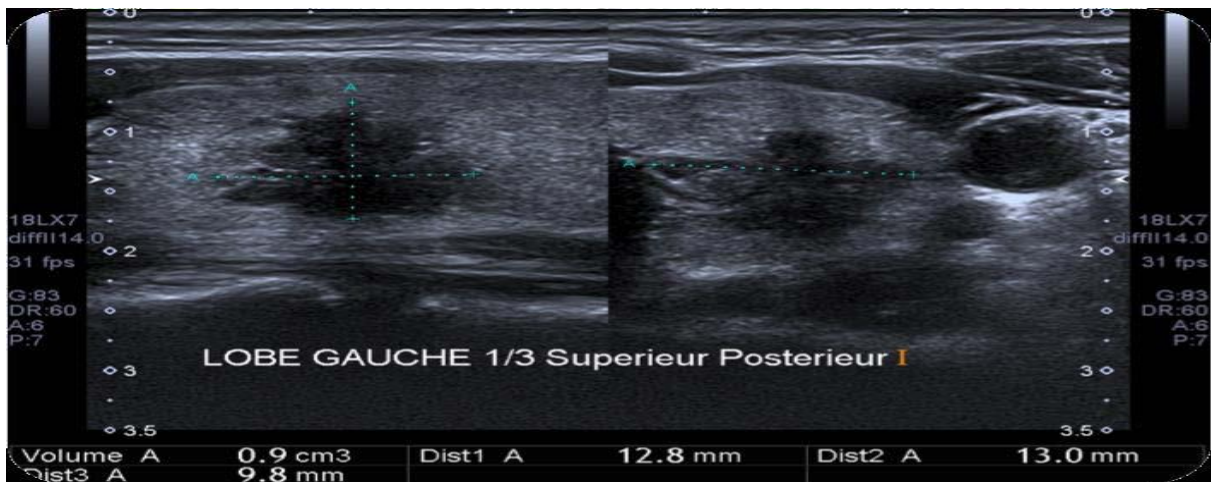


Fig18 : Aspect échographique d'un NT fortement hypoéchogène [78].

-Les limites des nodules

Les contours des nodules sont aussi importants. Des contours peu nets et/ou irréguliers sont des arguments en faveur de la malignité.

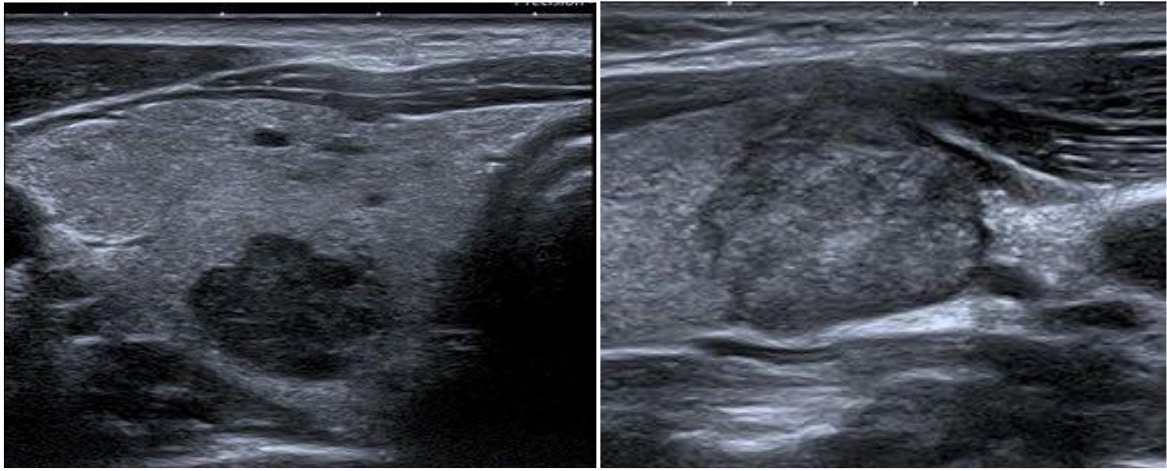


Fig19 :Aspect échographique d'un NT avec contours irréguliers

-Les calcifications

Elles sont très hyperéchogènes et génèrent lorsqu'elles sont suffisamment volumineuses un cône d'ombre postérieur qui peut empêcher la mesure antéropostérieure du nodule (figure 21). Les macrocalcifications n'ont pas de valeur d'orientation histologique. Elles sont retrouvées dans 48 % des cas de nodules bénins et dans 52 % de nodules carcinomateux. A l'inverse, les microcalcifications sont retrouvées dans 82 % des cancers [77].

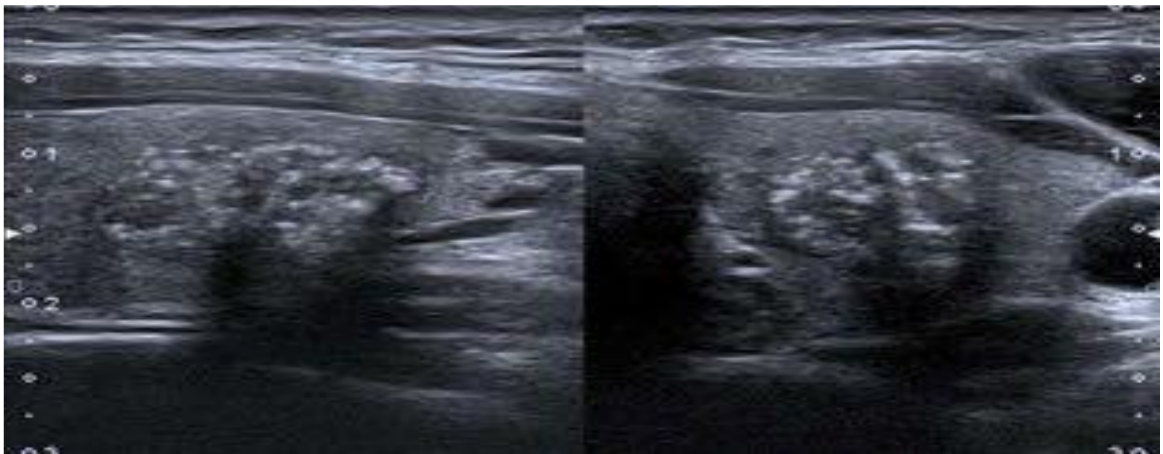


Fig20 :Aspect échographique d'un NT avec: microcalcifications [77]

-La vascularisation des nodules

L'utilisation du doppler couleur ou du doppler énergie peut constituer un critère de sélection entre la bénignité et la malignité. La vascularisation des nodules thyroïdiens peut être classée en quatre groupes (figure 22) [79] :

- Groupe I : pas de vascularisation (figure 22 A)
- Groupe II : vascularisation péri-nodulaire (figure 22 B)
- Groupe III : vascularisation intra-nodulaire (figure 22 D)
- Groupe IV : vascularisation mixte (figure 22 C)

Le type II est en faveur de la bénignité, les types III et IV sont plus suspects de malignité.

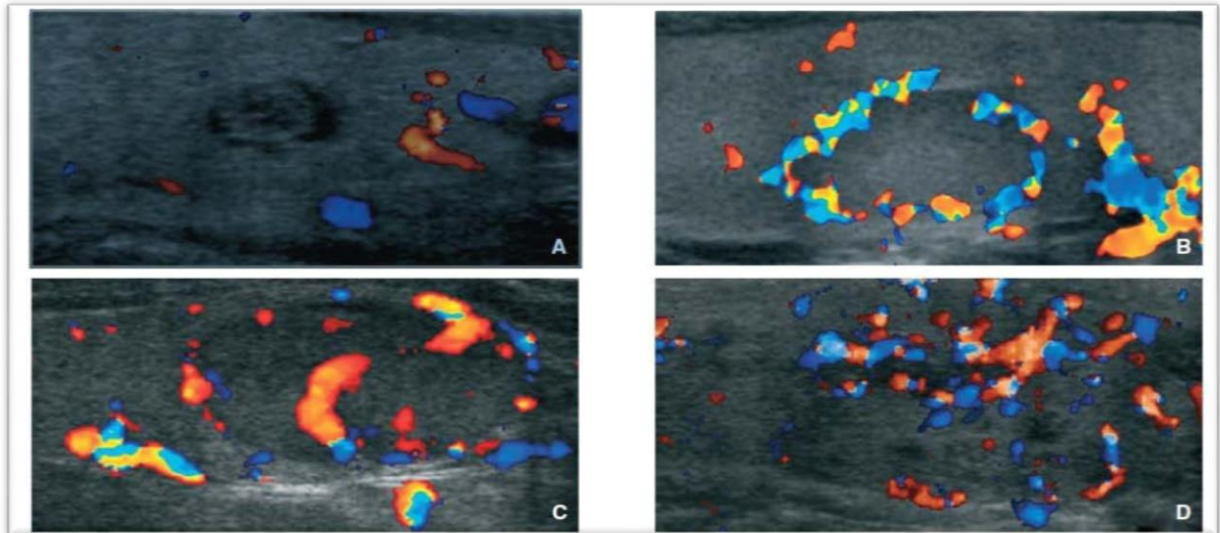


Fig21 :Aspect échographique présentant les quatre types de vascularisation nodulaire [25]

-Etude des aires ganglionnaires cervicales

C'est la technique d'imagerie la plus sensible pour mettre en évidence les ganglions cervicaux. C'est aussi une des méthodes les plus spécifiques pour distinguer le ganglion normal de l'adénopathie métastatique. L'étude des chaînes lymphatiques cervicales doit être réalisée systématiquement en cas de présence de nodule thyroïdien [80].

Les critères de malignité des adénopathies sont: une taille supracentim trique, un caractère hypoéchogène ou inhomogène avec alternances de zones hypo et hyperéchogènes, la présence de kystes ou de calcifications internes et un aspect arrondi avec perte du hile [81-82].

-Elastographie

L' lastographie thyroïdienne est devenue dernièrement l'un des principaux axes de l'imagerie thyroïdienne[83]. C'est une technique facile, non invasive et rapide qui permet de sélectionner les nodules à cytoponctionner, diminuant ainsi le nombre d'aspirations inutiles et par conséquent à baisser le coût.

Cette technique consiste à évaluer la densité tissulaire des nodules explorés et de les classer en 4 à 6 grades selon les travaux de différentes équipes de recherche. Nous présentons ci-dessous la classification utilisée par Yerli et Al. [85] où l'élastographie était cod e par la couleur entre le vert (composante la plus élastique) et le bleu (composante la plus dure) sur une base d'échelle de cinq grades (tableau I).

Tableau I : Le score d'élasticité des nodules thyroïdiens selon Yerli et Al. (2013)[85]

Elastographie		
Grade	Consistance	Couleur
1	Elastique diffus	Vert diffus homogène
2	Presque entièrement élastique	Presque entièrement vert avec quelques points bleus
3	Mosaïque, mais +++élastique	Surtout vert
4	Pas de contrainte élastique	Surtout bleu
5	Absence d'élasticité	Diffuse ou presque entièrement bleue, et parfois une bordure bleue entourant la lésion

Cette méthode peut être efficace pour la prise en charge diagnostique concernant les nodules thyroïdiens indéterminés (classe 3 selon Bethesda). Selon cette méthode, les cas présentant un score d'élasticité de 4 et 5 sont considérés comme hautement malins, donc la chirurgie peut être recommandée sans avoir recours à la cytoponction. Cependant, la cytoponction devrait être recommandée dans tous les cas de la classe 3 où la malignité ne peut pas être exclue en utilisant les critères d'élastographie par ultrasons seulement. Les nodules avec un score inférieur à 3 ne nécessitent pas d'évaluation supplémentaire avec la CAF [86].

2.6.5.2. Classification TI-RADS

Il est devenu indispensable de définir des critères de sélection ultrasonore fiables et reproductibles pour savoir quels nodules peuvent être surveillés et à quel rythme [87, 88, 89] et quels nodules ponctionner. Pour cela, le médecin qui réalise ces examens doit être bien conscient que ses conclusions contribuent au schéma décisionnel du clinicien.

Tous les consensus parus aux États-Unis, en Europe et en France (figure 23) sont en accord sur la nécessité d'un contenu minimum de signes de suspicion échographique, et d'une standardisation des examens. L'aboutissement logique de cette réflexion internationale est la mise en œuvre du système TI-RADS (Thyroid Imaging Report And Data System), développé initialement par E. Horwath [4] et perfectionné en France par G. Russ [84].



¹Horvath JCEM 2009; ²Russ EJE 2013; ³Haugen Thyroid 2016;
⁴Na Thyroid 2016, ⁵Tessler J Am Coll Radiol 2017, ⁶Russ ETJ 2017

Fig22 : Carte illustrant l'apparition de système TIRADS [98]

Les différents systèmes élaborés sont les suivants:

2.6.5.2.1. Classification TI-RADS E. Horvath

La classification TI-RADS a été initialement élaborée au Chili par E. Horvath et son équipe en 2009 [91] en s'inspirant du score BI-RADS du sein. Cette classification, basée essentiellement sur l'article fondateur publié par Kim en 2002, définit quatre signes cardinaux majeurs de suspicion [92] :

- Forte hypo échogénicité
- Contours irréguliers (anguleux ou lobulés)
- Microcalcifications
- Nodule plus épais que large.

La mise en œuvre du système TI-RADS (Thyroid Imaging – Report And Data System) marque une évolution importante du rôle de l'échographie dans la prise en charge diagnostique du nodule. Cela permet d'une part, de simplifier le dialogue entre le médecin et le patient et d'autre part, de stratifier aisément le risque des cancers thyroïdiens.

Six catégories d'évaluation en sont dérivées TI-RADS 1 à 6, liant ces aspects à des probabilités de malignité.

L'application du système TI-RADS fait ressortir des recommandations, notamment la surveillance pour les lésions des catégories 2 et 3 et la ponction pour les autres cas. Ceci permet de limiter la ponction qu'aux cas qui le nécessitent (tableau II).

Tableau II : TIRADS d'après Horvath et al (Chili,2009)[8]

Caractérisation échographique	Modèle US	Malignité	TIRADS
Glande thyroïde normale		0%	TIRADS 1
Anéchogène avec spots hyperéchogène Vascularisation nulle	Colloïde type1	0%	TIRADS 2 Bénin
Non encapsulé, mixte, limité, avec spots hyperéchogènes aspect spongiforme, vascularisé	Colloïde type 2		
Non encapsulé, mixte avec portion solide, isoéchogène, spot hyperéchogènes, vascularisé	Colloïde type 3		
Hyper, iso ou hypoéchogène, partiellement encapsulé, vascularisation périphérique, dans un contexte de thyroïdite d'Hashimoto	Pseudo nodule	<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	De Quervain		
Hyper, hypo ou Isoéchogène, hyper vascularisé avec capsule épaisse, et micro ou macrocalcifications	Suspect	10-80%	TIRADS 4B Suspect
Hypoéchogène, sans halo, avec limites irrégulières, vascularisation pénétrante, avec ou sans calcification	Cancer 1		
Iso ou hypoéchogène, sans halo, avec microcalcifications périphériques multiples et hypervascularisation	Cancer 2	>80%	TIRADS 5 Sûrement malin
Sans halo, iso ou hypoéchogène, vascularisation mixte avec ou sans calcifications, sans ponctuation colloïde	Cancer3 confirmé par Cytologie	100%	TIRADS 6 Malin

2.6.5.2.2. Classification TI-RADS Française (G.Russ)

La classification TI-RADS originale a été complétée en 2011 en France par Russ G. et Al. [93]. Ils ont proposé un système complet avec un atlas des aspects échographiques rencontrés et le risque de malignité associé. Ils ont également recommandé un lexique afin d'unifier le vocabulaire échographique et de faire un compte-rendu proposant une conduite cohérente à tenir vis-à-vis des nodules diagnostiqués.

Dans cette classification, les catégories du score TI-RADS sont désignées par un chiffre de 1 à 5 selon la probabilité de malignité du nodule déduite de son aspect échographique (tableau III).

Tableau III : Score TI-RADS d'après G. Russ 2011[93]

Score TIRADS	Signification	VPP%	Conduite à tenir
1	Examen normal		Arrêt échographique
2	Benin	0	Surveillance clinique
3	Très Probablement bénin	0,4	Surveillance échographique
4a	Faible suspicion de malignité	1	Cytoponction ± élastographie
4b	Suspicion intermédiaire de malignité	7	Cytoponction fortement conseillée
4c	Forte suspicion de malignité	62	Cytoponction obligatoire
5	Malin	100	Cytoponction

Le score d'un nodule peut être défini simplement au moyen d'un organigramme en analysant les différents signes sémiologiques. C'est le signe le plus péjoratif qui détermine la catégorie à laquelle appartient le nodule. Il s'agit d'un système évolutif, susceptible de modification en fonction des retours d'expérience ultérieure.

C'est ainsi que la nouvelle version du système français du score TI-RADS 2013 de Russ G. et al (2011) est simplifiée, en ajoutant l'aspect dur en élastographie comme cinquième signe fort de suspicion, avec disparition du groupe 4 C présent dans la première version [94] (tableau IV)

Tableau IV : Score TI-RADS Français d'après G. Russ, 2013[74]

Score TI-RADS	Signification	Risque de malignité	Conduite à tenir
1	Examen normal		
2	Bénin	0%	Surveillance standard
3	Très Probablement bénin	0,25%	Surveillance rapprochée
4A	Faible risque de malignité	6%	Cytoponction fortement conseillée
4B	Forte suspicion de malignité	69%	Cytoponction obligatoire
5	Malin	100%	Cytoponction

2.6.5.2.3. Système de l'ATA

En 2014, l'American Thyroid Association (ATA) a incorporé un système de stratification de risques qui n'a aucun nom particulier en se basant sur l'échostructure et l'échogénicité des nodules thyroïdiens [95].

C'est une échelle quantitative à cinq points et ce système de l'ATA partage beaucoup de points communs avec le système français et la transposition de l'un vers l'autre est assez facile [96].

Tableau V : Système de stratification de risque échographique selon l'ATA [96]

Echographie	Modèle US	Risque de malignité estimé	Cytoponction	Score TI-RADS
Forte suspicion de malignité	Nodule solide hypoéchogène partiellement kystique irrégulier microcalcification	> 70% -90%	≥ 1 cm	TIRADS 4B et 5
Suspicion intermédiaire	Hypoéchogènesolidesans halo microcalcifications	10%-20%	≥ 1 cm	TIRADS4A
Faible Suspicion	Isoéchogènehyperechogène partiellement kystique microcalcifications irrégulier	5%-10%	≥ 1.5 cm	TIRADS3
Très faible Suspicion	Spongiforme ou partiellement kystique	<3%	≥ 2 cm	TIRADS3
Bénin	Nodule purement kystique	< 1%	Pas de cytoponction	et 2

2.6.5.2.4. Système KOREAN TI-RADS (Asian Medical Center)

Na et Al. (2015) ont élaboré ce système basé sur l'échogénicité et l'échostructure des nodules [97]. Les différences majeures avec le TI-RADS français sont la prise en compte de la composition (échostructure solide ou mixte) et la disparition de la notion d'hypoéchogénicité.

2.6.5.2.5. Classification EU-TIRADS de l'ETA

En 2017, l'Association Européenne de la thyroïde *ETA* (European Thyroid Association) a convoqué un panel d'experts internationaux pour établir des recommandations européennes sur la stratification du risque de la malignité des nodules thyroïdiens en fonction de l'aspect échographique.

Ceci a donné le jour au nouveau système « European Thyroid Imaging and Reporting Data System » appelé EU-TIRADS [98]. Ce dernier inclut trois volets :

- Un atlas lexical, définissant et illustrant l'ensemble des termes utilisés en échographie pour décrire les nodules thyroïdiens (annexe 1).
- Un compte-rendu standardisé (annexe 2).
- Des catégories d'évaluation de 1 à 5 (normal à malin) et des recommandations d'action à entreprendre.

Russ G. et Al (2017) sont passés du système français à l'EU-TIRADS (annexe 3) en se basant dans la définition du score, sur un algorithme qui contient des signes cardinaux: la forme, le contour, l'échogénicité, les microcalcifications [98].

Ils ont également pris en compte des signes accessoires qui modulent le risque au sein de chaque score EU-TIRADS sans le modifier : l'échostructure, le halo, les macrocalcifications, les granulations colloïdales, l'élasticité, la vascularisation et l'extension extra thyroïdienne.

Ils ont conservé les scores 1, 2 et 3, la catégorie 4A devient la catégorie 4, les catégories 4B et 5 sont fusionnées en 5, le nombre de signes de forte suspicion n'est plus pris en compte et la présence d'une adénopathie ne modifie pas le score (tableauV).

Tableau VI : Le système EU-TIRADS (G .Russ et Al)[98]

Le système Européen de score EU-TIRADS			
Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L – Eur Thy J 2017			
RECOMMANDATION EU-TIRADS	SCORE TIRADS	SIGNIFICATION	RISQUE DE MALIGNITE VERSUS HISTOLOGIE en %
	1	EXAMEN NORMAL	
R2	2	BENIN	≈ 0
R3	3	RISQUE FAIBLE	2% - 4%
R4	4	RISQUE INTERMÉDIAIRE	6% - 17%
R5	5	RISQUE ELEVÉ	26% - 87%

2.6.6. Apport de la scintigraphie thyroïdienne dans l'évaluation du nodule thyroïdien

La scintigraphie thyroïdienne permet de classer les nodules en nodules hypofixants (froids), isofixants et hyperfixants (chauds). La fréquence de cancer dans les nodules hyperfixants est extrêmement faible (environ 1%)[99]alors qu'elle est non négligeable dans les nodules hypofixants (de 3 à 15% environ)[37].

La valeur prédictive de la scintigraphie pour la malignité est mauvaise, il n'est donc pas recommandé de réaliser une scintigraphie thyroïdienne devant un nodule en dehors des situations d'hyperthyroïdie [73].

2.6.7. Apport de la cytoponction dans l'évaluation des nodules thyroïdiens

2.6.7.1. Définition de la cytoponction thyroïdienne

La cytoponction est un examen médical qui consiste à prélever un échantillon de cellules pour analyse, à l'aide d'une aiguille fine introduite au sein d'un nodule thyroïdien suspect.

C'est une procédure simple, peu onéreuse et sans complications. Elle est considérée actuellement par la plupart des chercheurs comme étant le test diagnostique le plus utile pour la prise en charge thérapeutique de nodules thyroïdiens.

2.6.7.2. Terminologie relative aux catégories lésionnelles et critères cytologiques

Les sociétés savantes internationales (ATA) et européennes recommandent d'utiliser la terminologie du système Bethesda/NCI pour l'interprétation morphologique de la cytologie thyroïdienne [9].

Avant le système de Bethesda, la Papanicolaou Society of Cytology [102], des groupes de travail américains et européens [102] ainsi que le collège des pathologistes anglais [104] avaient proposé des classifications de cytopathologie thyroïdienne.

Une proposition de terminologie a finalement été actée lors d'une conférence scientifique qui s'est tenue au National Cancer Institute en 2007 à Bethesda, Maryland. Cette dernière est une classification internationale décrite dans un article publié en 2008 [10].

Un atlas réalisé durant cette conférence et comportant des définitions, des critères diagnostiques, des images et des notes explicatives a été publié fin 2010 et est disponible en Europe [9] puis actualisé en 2017 [12].

Le système de Bethesda offre aux cyto-pathologistes la possibilité de classer sous un même terme, des lésions identiques. Il donne aux cliniciens la possibilité de proposer une prise en charge la plus adaptée possible et permet au patient de connaître le risque de cancer éventuel pour la lésion diagnostiquée et ainsi, de participer à la décision thérapeutique.

Devant tous ces avantages, la Société Française de Cytologie clinique a choisi de recommander l'utilisation de la terminologie de Bethesda que l'on résume dans le tableau 6 [11].

Tableau VII :Les catégories diagnostiques selon la terminologie de Bethesda (2010)[9]

<p>I- Prélèvement non satisfaisant, non diagnostique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Peu ou pas de cellules épithéliales ▶ Cellules mal conservées ou mal visibles (hémorragiques+++) ▶ Liquide de kyste.
<p>II -Benin</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Nodule colloïde-nodule vésiculaire - nodule hyperplasique et adénome vésiculaire ▶ Thyroïdites (lymphocytaire, granulomateuse subaiguë).
<p>III-Atypies de signification indéterminée ou lésion vésiculaire de signification indéterminée (<i>ASI ou atypia of undetermined significance « AUS »</i>)</p>
<p>IV-Tumeur vésiculaire ou tumeur oncocytaire (à cellules de Hürthle)</p>
<p>V – Suspect de malignité (préciser le type)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Suspect carcinome papillaire ▶ Suspect carcinome médullaire ▶ Suspect carcinome peu différencié ▶ Suspect lymphome ▶ Suspect métastase d'un carcinome.
<p>VI – Malin (préciser le type)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carcinome papillaire ▶ Carcinome médullaire ▶ Carcinome indifférencié (anaplasique) ▶ Carcinome peu différencié ▶ Métastase, lymphome.

Dans ce qui suit, nous présentons les critères morphologiques des échantillons issus de cytoponction et la conduite thérapeutique recommandée pour chaque catégorie selon les recommandations de Bethesda 2010. Ensuite, nous donnerons les modifications apportées par la classification Bethesda 2017 par rapport à celle de 2010.

2.6.7.2.1. La catégorie I « non diagnostic / non satisfaisant »

La première catégorie du système Bethesda regroupe les prélèvements non satisfaisants pour lesquels un avis cytologique ne peut être établi.

Les causes les plus fréquentes du non diagnostic sont :

- ▶ Un étalement pauci-cellulaire ou acellulaire et/ou avec un fond hématique [11 - 105].

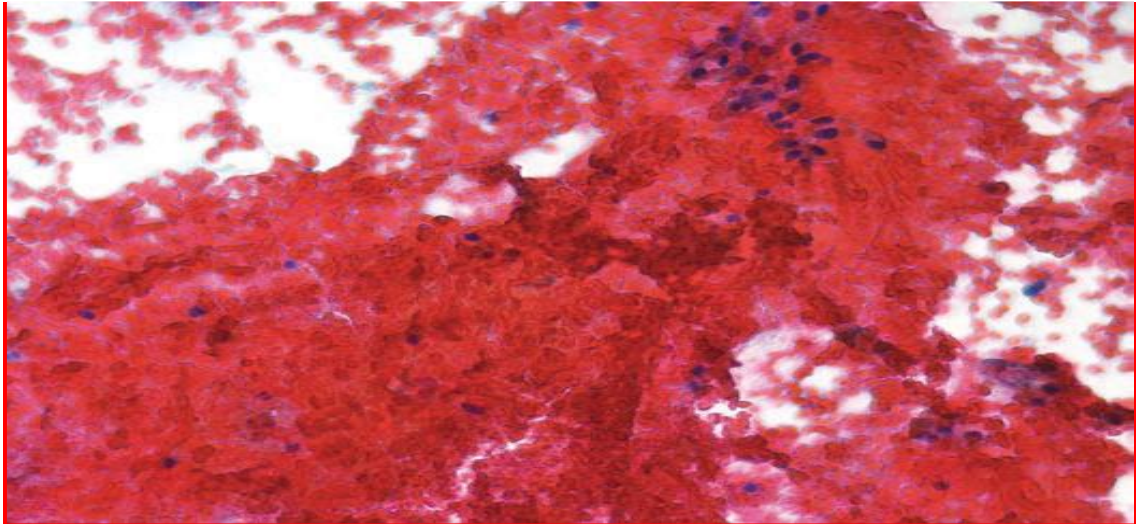


Fig23 :Catégorie non diagnostic, (MGG, Grx400)[106]

Les fluides de kystes y compris les étalements ne contenant que des macrophages.

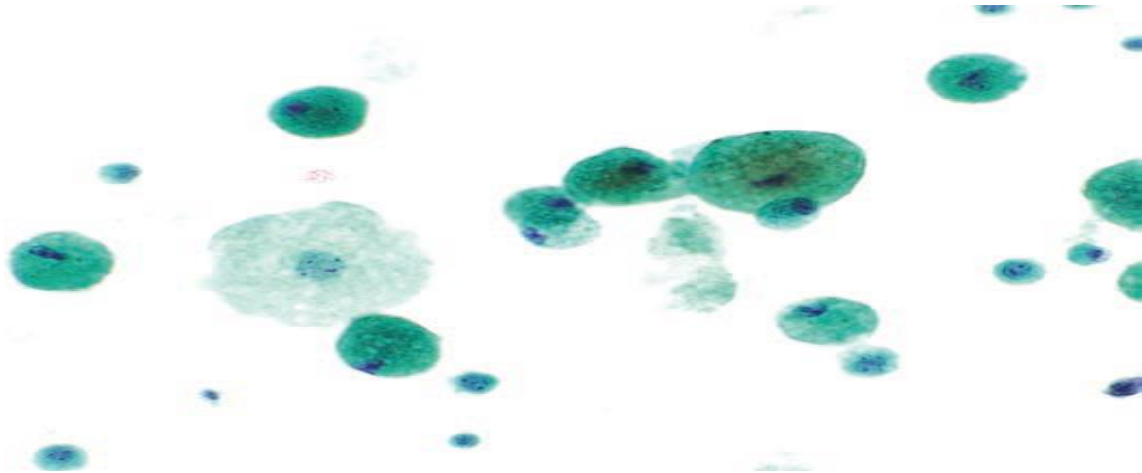


Fig24 : Catégorienon diagnostic, (papanicolaou, Grx400) [106]

► Les déficiences techniques de fixation, de coloration ou de préservation des cellules

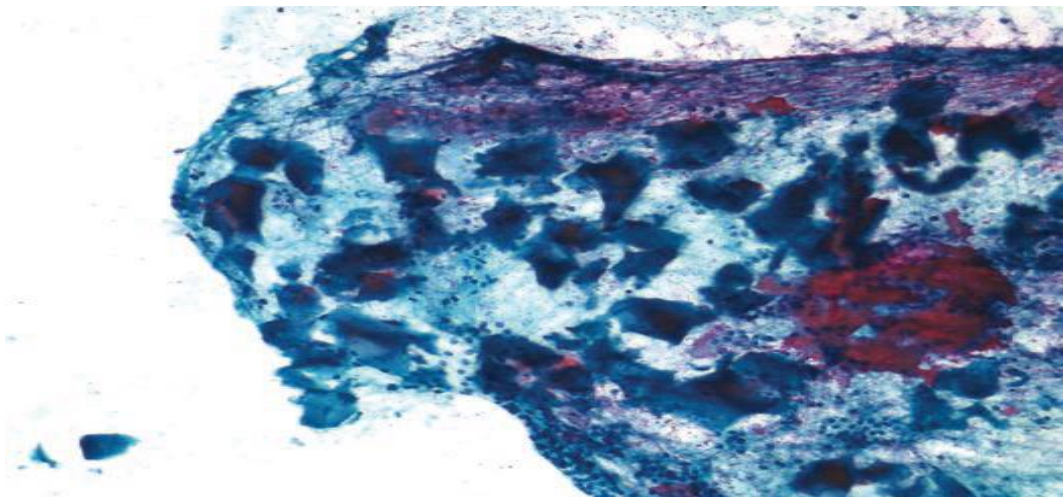


Fig25: Catégorie non diagnostic, (MGG, Grx400) [106]

La fréquence de ces étalements varie selon les auteurs, entre 3 et 31 %. Le risque de malignité dans cette catégorie est de 1- 4 % [107].

La conduite recommandée pour cette catégorie, est de pratiquer une nouvelle cytoponction, éventuellement sous guidage échographique [11] dans un délai de 3-6 mois pour les nodules solides et de 6 - 18 mois pour les nodules à structure mixte. Dans le cas de prélèvements inadéquats répétés, on peut envisager une intervention chirurgicale car 5 à 10% se révèlent malins [108].

2.6.7.2.2. La catégorie II « bénin »

La deuxième catégorie du système Bethesda regroupe les cytologies bénignes. C'est l'entité la plus fréquemment rencontrée en cytopathologie thyroïdienne, soit 60 % des cas [11].

Le groupe des lésions thyroïdiennes bénignes inclut principalement le goitre nodulaire, le nodule hyperplasique/adénomatoïde, le nodule colloïde, la maladie de Basedow, la thyroïdite lymphocytaire chronique et la thyroïdite granulomateuse (subaigüe).

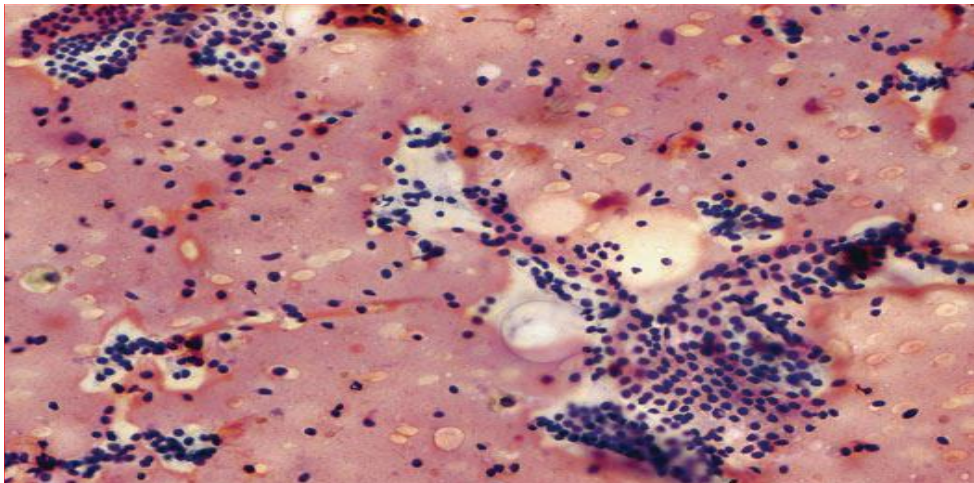


Fig: Nodule colloïde (MGG, Grx100)[106]

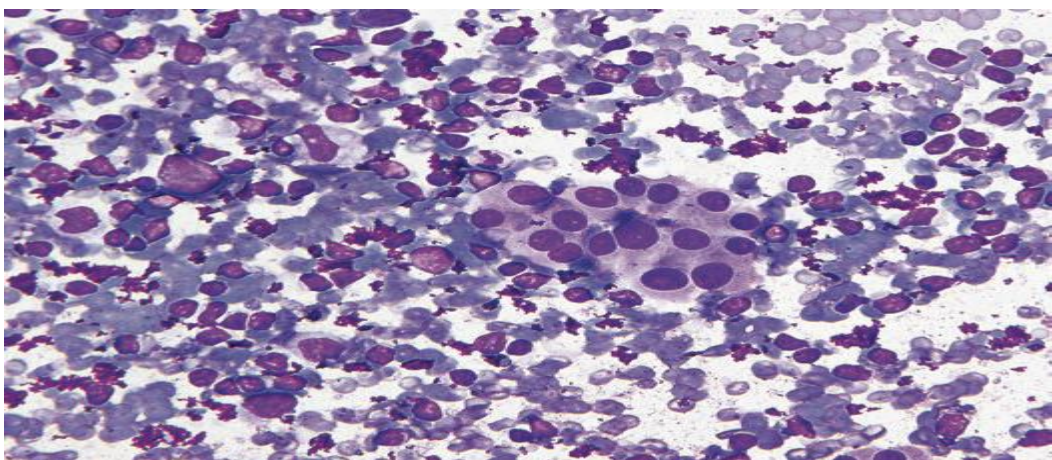


Fig26 :Thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto,(MGG, Grx400)[106]

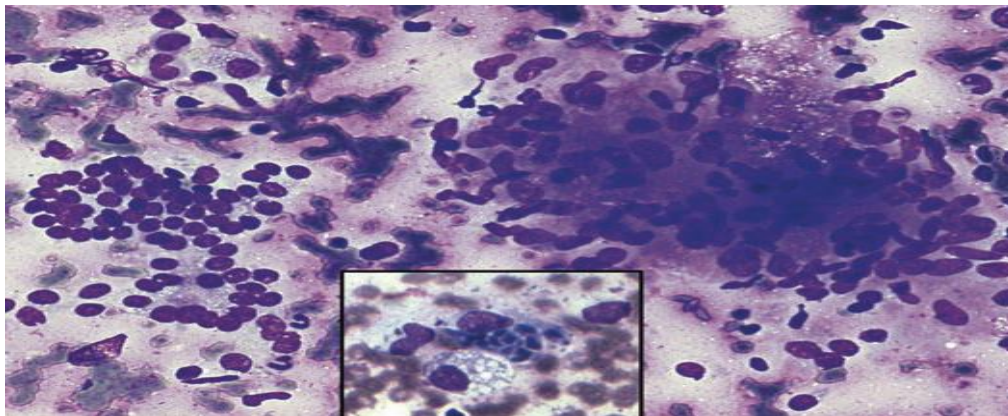


Fig27 : Thyroïdite granulomateuse, (MGG, Grx400)[106]

Ces affections, dont le risque de malignité en cytologie est très réduit (0-3%) [11] représentent la grande majorité des CAC (plus de 90%). Cette liste n'est pas exhaustive car de rares lésions qui sont rarement ponctionnées ne sont pas mentionnées : thyroïdite aiguë, etc. Il est important de noter que la distinction cytologique entre goitre nodulaire, nodule adénomateux, nodule colloïde, nodule dans une maladie de Basedow est assez difficile en cytologie, ce qui est de peu d'importance pratique vu que ces lésions sont toutes bénignes. La conduite recommandée est la surveillance clinique et une nouvelle cytoponction réalisée soit par palpation, soit par échographie dans un délai de 6 à 18 mois [11].

Un étalement adéquat doit contenir le plus possible de cellules épithéliales, le moins possible de sang et doit être représentatif de la lésion. De plus, il doit être adéquat du point de vue technique sur le plan de la coloration et surtout de la conservation des cellules. La cellularité d'un étalement dépend de la technique de cytoponction, mais elle est aussi en étroite corrélation avec la structure intrinsèque du nodule (solide, kystique, colloïde, etc.)

Selon les recommandations actuelles, un étalement doit être considéré comme adéquat s'il contient un nombre de 5-6 amas formés de 10-15 cellules vésiculaires provenant du même nodule, bien conservées et accompagnées d'une certaine quantité de colloïde. Pour certains, les critères doivent être plus sévères : 10 amas formés de 20 cellules chacun.

Ces valeurs ne doivent pas être appliquées de façon dogmatique mais adaptées à la nature du nodule. Les quelques exceptions à cette règle selon les recommandations NCI 2010, sont [11]:

- ▶ Les nodules contenant une colloïde très abondante, condensée ou fluide : il n'y a pas un nombre minimum de cellules exigées car l'abondance de la colloïde est un facteur évocateur de bénignité. L'étalement peut être considéré « adéquat » même si le nombre de cellules est moins important.

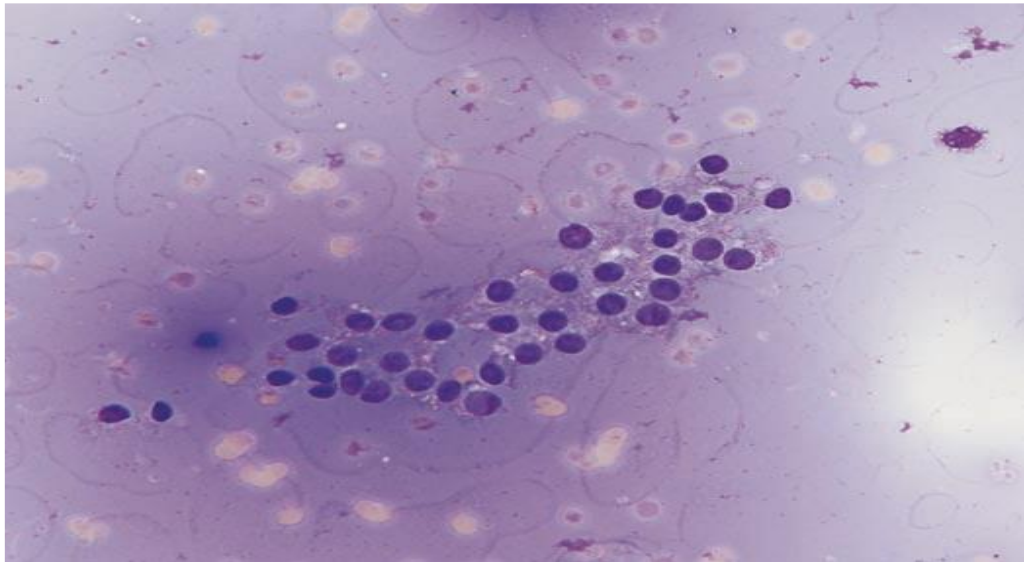


Figure 28: Nodule colloïde, (MGG, Grx400)[106]

- ▶ Un étalement avec 2 à 3 amas cellulaires comportant des critères cytologiques certains de carcinome papillaire doit être considéré adéquat, même s'il ne contient pas le nombre exigé de cellules.
- ▶ Un fluide de kyste qui contient seulement des macrophages sera considéré « nondiagnostic / non satisfaisant » avec la mention « liquide de kyste seulement ». Le clinicien pourra considérer cet étalement satisfaisant s'il se situe dans un contexte échographique de bénignité (par exemple nodule kystique simple).
- ▶ Dans la thyroïdite de Hashimoto, en dehors de la population lymphocytaire, il n'y a pas un nombre requis de cellules vésiculaires. Même si ces cellules sont absentes, l'étalement sera considéré adéquat, avec mention « valeur limitée » laissant la possibilité au clinicien de faire un simple suivi du patient.
- ▶ L'association d'un infiltrat inflammatoire polymorphe de cellules géantes plurinucléées et de matériel fibreux est suffisante au diagnostic de thyroïdite subaiguë, même en l'absence de cellules vésiculaires.

Un nodule profondément situé peut être confondu avec le tissu normal qu'il refoule en avant. De même, un petit nodule bien palpable peut être traversé par l'aiguille qui va recueillir du matériel provenant du tissu de voisinage.

Ces étalements sont adéquats car ils contiennent un nombre suffisant de cellules, mais ils sont non représentatifs de la lésion car le matériel cytologique ne provient pas de la lésion mais du tissu normal de voisinage.

Dans ces situations, l'expérience de l'opérateur est importante car il peut détecter la consistance différente du nodule et des tissus de voisinage par lesquels passe l'aiguille de cytoponction et s'assurer de son emplacement correct. De plus, le guidage échographique permet aussi le choix d'une aiguille d'une longueur adaptée à la profondeur de la lésion, ainsi que le contrôle de la position de l'aiguille.

Les critères diagnostiques des nodules vésiculaires bénins sont les suivants:

- Préparations peu à modérément cellulaires
- Cellules préférentiellement disposées en lambeaux monostratifiés, au sein desquels elles sont régulièrement disposées
- Peu de microvésicules
- Noyaux sombres et petits, de la taille d'une hématie
- Substance colloïde plus ou moins abondante et de consistance variable
- Histiocytes volontiers présents et souvent pigmentés et/ou fibroblastes
- Cellules inflammatoires en cas de thyroïdite
- Oncocytes isolés ou en lambeaux.

Pour les cliniciens, une surveillance de ce nodule vésiculaire bénin sur une période de trois à cinq ans est recommandée avec un premier contrôle échographique dans un délai de 6 à 18 mois. Si le nodule ne s'est pas ou peu modifié, la surveillance se poursuit dans le délai imparti. Une deuxième ponction de confirmation de bénignité n'est pas recommandée; ce n'est qu'en cas de modifications radiologiques significatives qu'une deuxième ponction pourra être proposée. En cas de majoration de taille du nodule ou en présence de critères échographiquement suspects, l'exérèse de la lésion doit être envisagée.

2.6.7.2.3. La catégorie III « Atypies de signification indéterminée/Lésion folliculaire de signification indéterminée » ou « AUS » (Atypia of Undetermined Significance)

La troisième catégorie du système de Bethesda regroupe les cytologies thyroïdiennes montrant des atypies cellulaires de signification indéterminée (AUS; Atypical cells of Unknown Significance).

Cette catégorie très hétérogène est constituée de lésions comportant certaines modifications architecturales et/ou cytologiques, mais cependant insuffisantes pour porter un diagnostic de « néoplasme vésiculaire » ou de « suspicion de malignité ».

Ces diagnostics indéterminés ne doivent pas représenter plus de 3 à 6% des FNA (cytoponction à aiguille fine), car seulement 5 à 15% se révéleront malignes au contrôle histologique. La cause la plus fréquente est un étalement peu cellulaire ou comportant des déficiences techniques.

Selon les recommandations NCI / Bethesda, les critères qui permettent d'inclure une lésion dans cette catégorie sont résumés ainsi:

- Architecture purement micro vésiculaire dans un contexte peu cellulaire et un fond peu colloïde, ces critères n'étant pas suffisants pour un diagnostic de néoplasme vésiculaire.

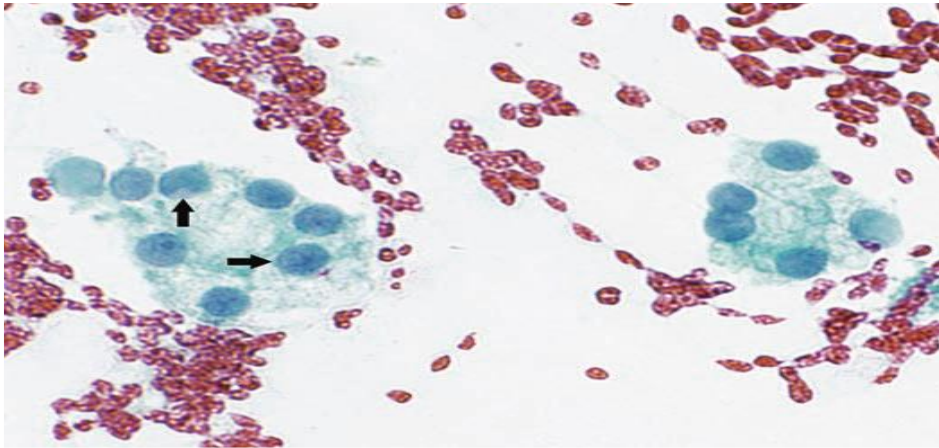


Fig29: Lésion indéterminée « AUS », (Grx 400) [106]

- Prédominance de cellules oncocytaires dans un contexte peu cellulaire et pauvre en colloïde.
- Artéfacts techniques gênant l'interprétation des atypies cellulaires, par exemple : une augmentation discrète de la taille nucléaire à la suite d'un séchage inopportun à l'air ou de fausses superpositions nucléaires dues à un artéfact de coagulation.

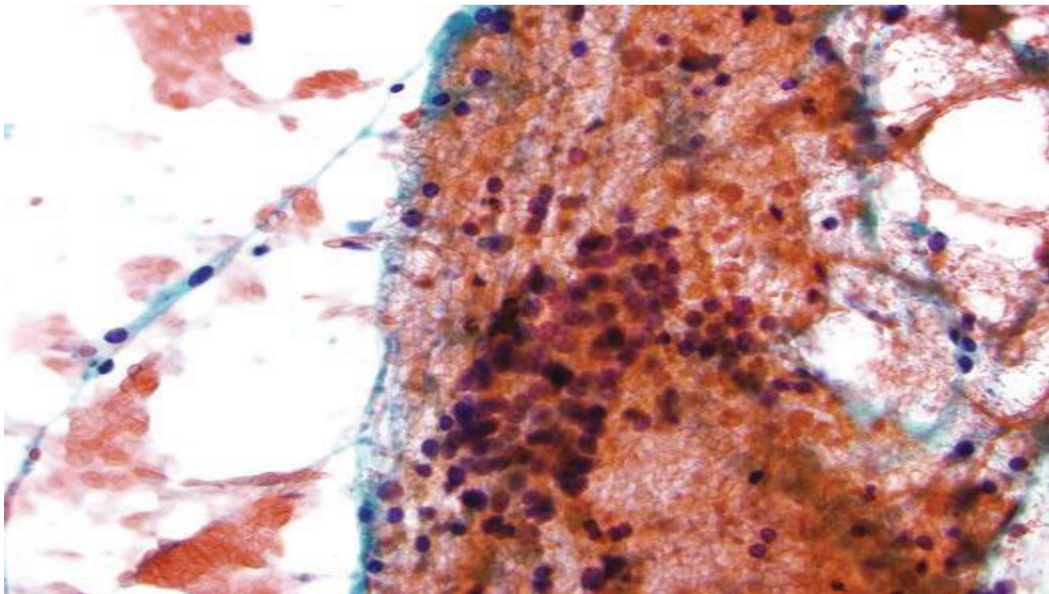


Fig30 : Lésion indéterminée« AUS », [106] (MGG, Grx100)

- Etalement très ou modérément cellulaire, composé exclusivement de cellules oncocytaires dans un tableau clinique évocateur de la bénignité (thyroïdite lymphocytaire ou goitre multi nodulaire).

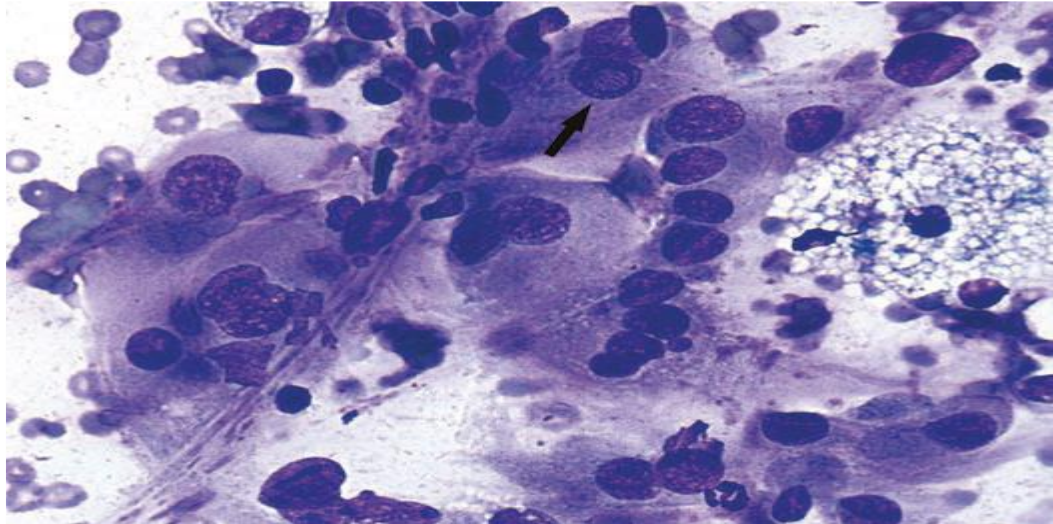


Fig31 : Lésion indéterminée« AUS, (MGG, Grx400)[106]

- Modifications focales suggestives d'un carcinome papillaire (augmentation de taille, incisures longitudinales, altération du contour nucléaire) dans un étalement d'apparence bénigne [106].

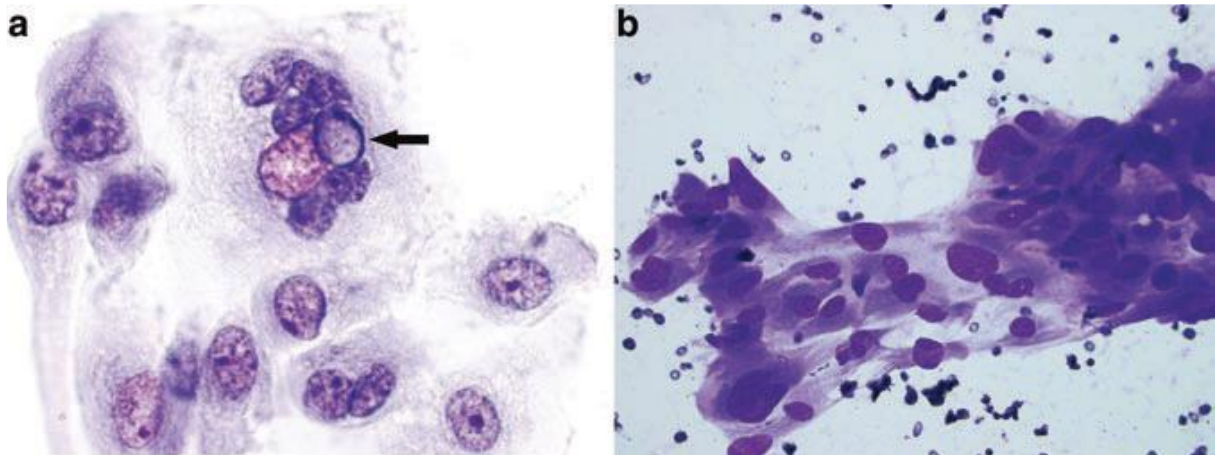


Fig32: Lésion indéterminée« AUS »a et b : (MGG, Grx400)[109]

- Petit nombre de cellules à noyaux augmentés de taille et nucléole proéminent (antécédents d'irathérapie, différents médicaments)

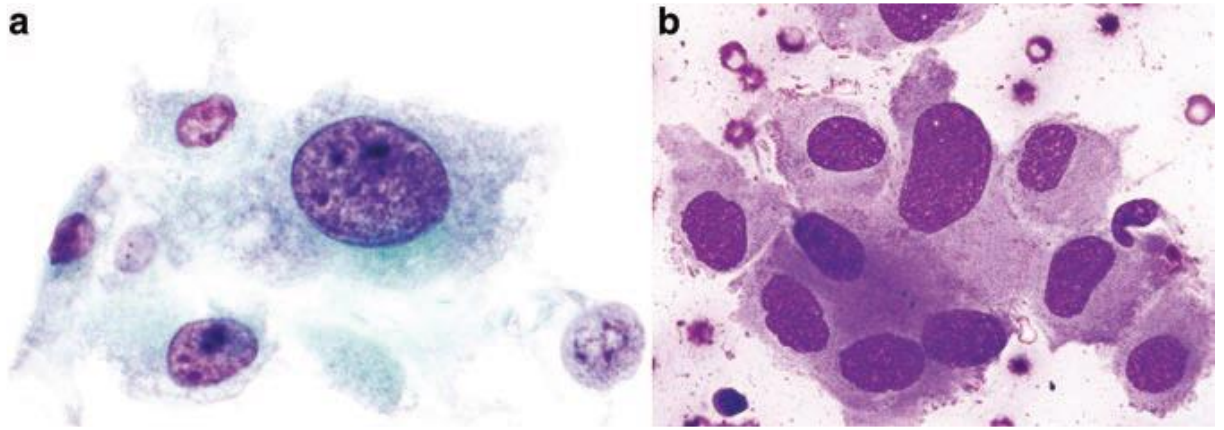


Fig33 : Lésion indéterminée« AUS » a, b, (MGG, Grx400)[110-111]

- Infiltrat lymphoïde atypique, mais dont le degré d'atypies n'est pas suffisant pour la catégorie « suspicion de lymphome ».

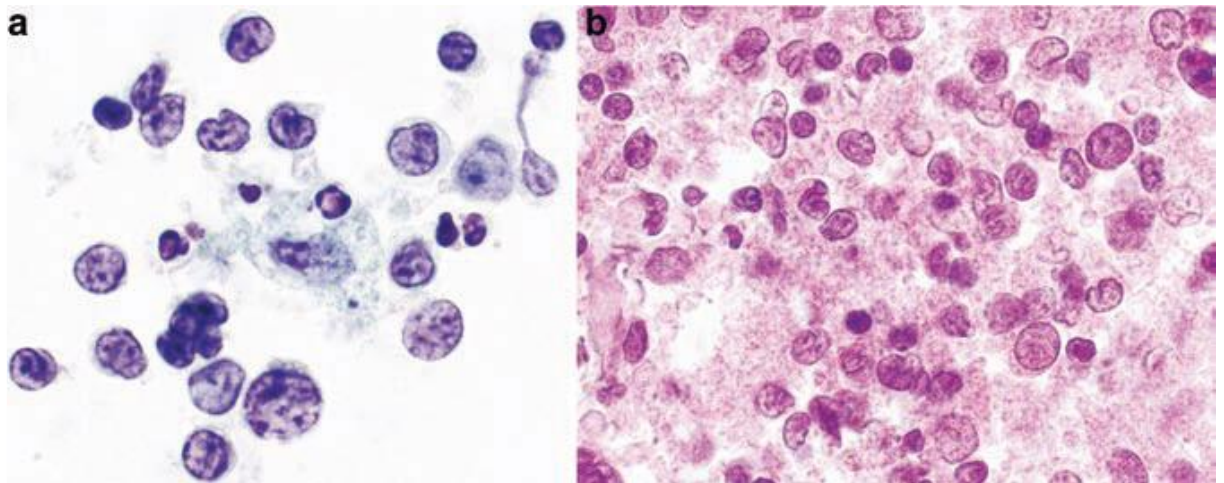


Fig34: Lésion indéterminée« AUS », (MGG, Grx 400)[106]

- Autres, non spécifiés.

Au cours de la rédaction du compte rendu relatif aux échantillons de cytoponction de nodules thyroïdiens, il est important d'éviter certains termes comme pseudo-inclusions, chromatine pâle, microvésicules etc...pour ne pas confondre avec une lésion suspecte de malignité. Ces confusions peuvent conduire à un geste chirurgical, alors que l'attitude correcte est le suivi clinique et la répétition de la cytoponction dans un délai approprié [12].

2.6.7.2.4. La catégorie IV «néoplasme vésiculaire» ou « néoplasme folliculaire » et « néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires » FN/SFN

La quatrième catégorie du système de Bethesda regroupe les cytologies suggestives de néoplasie folliculaire ou oncocytaire, les critères cytologiques n'étant pas suffisamment discriminants. Le risque de cancer de cette catégorie est évalué de 20 à 30% [11].

► Néoplasme vésiculaire

Du point de vue anatomo-pathologique, les néoplasmes vésiculaires forment un groupe assez hétérogène des lésions d'architecture vésiculaire sans aspect nucléaire de type papillaire. La nature de ces lésions est très variable : nodule hyperplasique / adénomatoïde, nodule colloïde, adénome ou carcinome vésiculaire. Le but de l'examen cytologique est d'identifier des carcinomes papillaires de type vésiculaire [112].

Les étalements sont modérément ou très cellulaires, sans colloïde ou avec un fond très pauvre en colloïde. Cet aspect n'est pas suffisant au diagnostic de néoplasme vésiculaire, mais il constitue un signe d'appel important en vue de la recherche d'autres critères.

Les cellules vésiculaires entassées ou empilées ont une architecture modifiée : en microvésicules, en structures trabéculaires ou en cellules isolées. Cette disposition architecturale doit être prédominante pour l'inclusion d'un étalement dans la catégorie des néoplasmes vésiculaires.

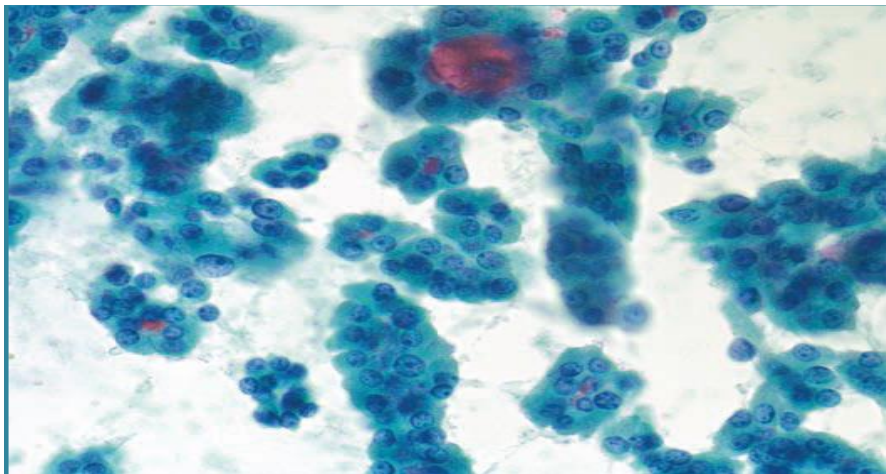


Fig35: Architecture microvésiculaire et trabéculaire (MGG,Grx400)[106].

Une microvésicule est définie comme un amas cellulaire formé de moins de 6 à 15 cellules, disposées en cercle, lequel devant être complet sur au moins deux tiers de sa circonférence. En général, les microvésicules sont de taille assez uniforme et peuvent contenir une gouttelette colloïde.

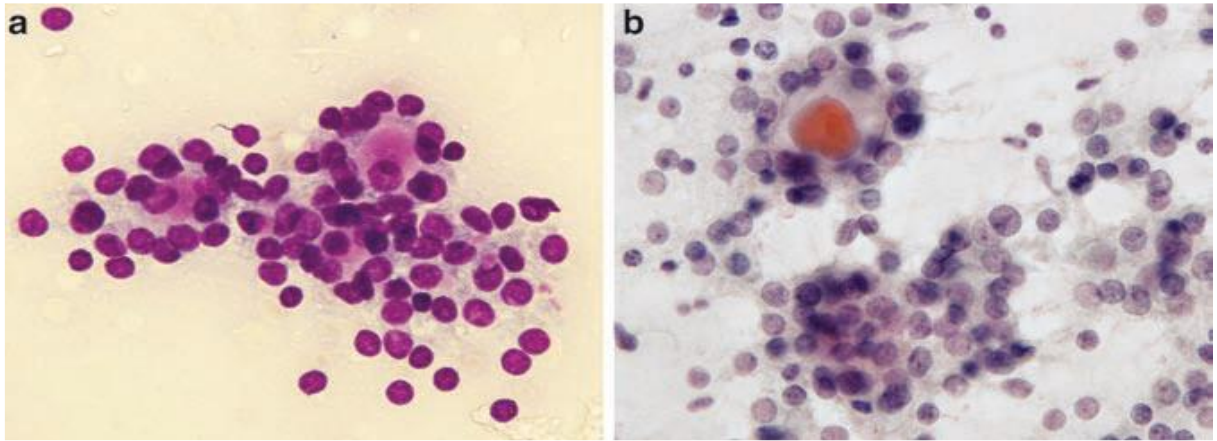


Fig36 :«Néoplasme vésiculaire», (a et b)(MGG, Grx400) [106]

Les structures trabéculaires sont formées de cellules à disposition rubanée. Elles montrent des aspects d'entassement cellulaire encore plus prononcées que les microvésicules.

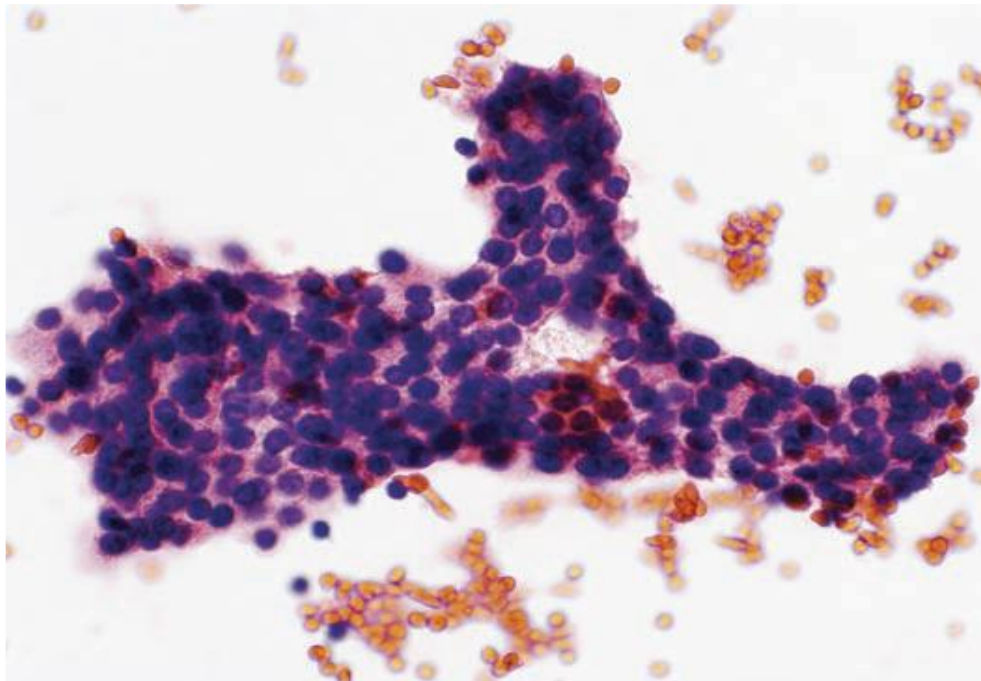


Fig37: «Néoplasme vésiculaire», (MGG, Grx400)[106]

La présence rare de macro-vésicules n'exclut pas le diagnostic de néoplasme vésiculaire[113, 114]. La morphologie des cellules vésiculaires n'est pas dans la plupart des cas, évocatrice de la malignité. Elles sont uniformes, leur cytoplasme est sans particularité, les noyaux sont ronds, réguliers, discrètement augmentés de volume, avec une chromatine homogène et un nucléole peu visible. Le seul élément de suspicion est que ces noyaux sont entassés et superposés. Les atypies ou le pléomorphisme nucléaire marqué, ainsi que les mitoses sont exceptionnels.

On note aussi l'absence habituelle de macrophages, que l'on explique par le fait que les néoplasmes vésiculaires ne subissent généralement pas de dégénérescence kystique sauf quand ils deviennent de très grande taille.

Cependant ni l'hypercellularité, ni l'absence de colloïde, ni les modifications architecturales (microvésicules, travées) ni les modifications cytologiques ne sont spécifiques du carcinome vésiculaire. Par conséquent, le seul critère de malignité d'un carcinome vésiculaire consiste dans la mise en évidence de signes d'invasion capsulaire et surtout vasculaire, lesquels ne sont identifiables qu'à l'examen histologique, parfois même après recoupes multiples. Il est évident que ce critère ne peut être évalué par l'examen cytologique, d'où l'impossibilité pour cette méthode de faire avec certitude un diagnostic de bénignité ou de malignité des lésions vésiculaires.

Si la cytologie thyroïdienne est de valeur diagnostique certaine pour plusieurs lésions (carcinome papillaire, thyroïdite etc...), dans le cas des néoplasmes vésiculaires elle reste pour le moment, une simple méthode de tri.

Le seul diagnostic cytologique possible dans ces cas, selon la nouvelle classification NCI / Bethesda (2010) sera : « Néoplasme vésiculaire », les deux termes étant également acceptés. Un tel diagnostic cytologique conditionne la prescription d'une vérification chirurgicale (lobectomie) afin de confirmer la nature exacte de la lésion[9]. Après vérification, seulement 12 à 32% de ces lésions se révèlent malignes, justifiant l'acte chirurgical réalisé [12].

Cette faible rentabilité de la cytoponction dans la catégorie « Néoplasme/ Suspicion de néoplasme vésiculaire » est considérée comme une zone grise de la cytologie thyroïdienne; elle en représente une de ses limites majeures.

La grande majorité de ces lésions malignes, dépistées dans ces 12 à 32% est représentée par la variante vésiculaire du carcinome papillaire et seulement environ 5% correspondent réellement à un carcinome vésiculaire (ce qui est en accord avec le pourcentage observé en histopathologie).

L'inclusion de la variante vésiculaire du carcinome papillaire dans cette catégorie est explicable, d'une part, par son architecture micro-vésiculaire et d'autre part, par l'absence dans certaines de ces lésions, de critères nucléaires typiques de carcinome papillaire. Cette situation est non dommageable car il s'agit d'une lésion maligne de même type (souvent d'ailleurs confondue en histologie), pour laquelle la conduite thérapeutique est similaire.

Le problème est plus délicat pour les lésions bénignes, qui constituent la grande majorité des lésions incluses dans cette catégorie et, pour lesquelles le geste chirurgical n'est pas toujours justifié.

Plus rarement, un adénome parathyroïdien peut être confondu avec une lésion de type « néoplasme vésiculaire ». En pratique, cette situation est rarement rencontrée, car les parathyroïdes sont rarement ponctionnées, compte tenu de la position postérieure de ces glandes. La confusion est possible s'il existe un groupement d'allure micro-vésiculaire des cellules parathyroïdiennes. Le diagnostic différentiel peut-être difficile, voire même impossible.

► Néoplasmes vésiculaires à cellules oncocytaires

Les cellules oncocytaires font partie d'un grand spectre de lésions thyroïdiennes. Elles sont observées aussi bien dans le goitre multi nodulaire, la maladie de Basedow ou la thyroïdite

lymphocytaire chronique, pathologies dans lesquelles, elles apparaissent comme un phénomène réactionnel plus ou moins focal (étalements comportant un mélange de cellules oncocytaires et des cellules non-oncocytaires). Elles sont observées aussi dans les vrais néoplasmes thyroïdiens où les cellules oncocytaires sont majoritaires. Cette dernière catégorie comporte plusieurs lésions bénignes et malignes : l'adénome et le carcinome vésiculaire à cellules papillaires (la variante oncocytaire, la variante Whartin-like) et le carcinome médullaire.

Les tumeurs à cellules oncocytaires sont définitivement classées par L'OMS 2004 comme des variantes cytologiques des tumeurs thyroïdiennes de souche vésiculaire [115]. Il sera défini comme une lésion à part dans l'édition OMS 2017. Leur individualisation est nécessaire, car elles peuvent être différentes du point de vue biologique, moléculaire et évolutif.

En cytologie, en présence d'un étalement contenant des cellules oncocytaires, deux démarches sont à entreprendre. La première est d'établir si ces cellules sont réactionnelles (comme composante d'une lésion qui ne nécessite pas une intervention chirurgicale) ou s'il s'agit de vraies cellules tumorales. La deuxième démarche, beaucoup plus difficile, est de déterminer si la lésion tumorale à cellules oncocytaires est bénigne ou maligne. Dans les variantes à cellules oncocytaires du carcinome papillaire, le diagnostic est facile car il existe des critères nucléaires spécifiques. Pour le carcinome médullaire, il y a un aspect immunohistochimique et un contexte biologique très caractéristique. En revanche il est plus difficile voire impossible, de différencier en cytologie un adénome oncocytaire de la variante oncocytaire du carcinome vésiculaire. Dans ces lésions vésiculaires non papillaires, comme dans le carcinome vésiculaire de type classique, il n'y a pas de critères cytologiques certains de malignité.

La cytoponction d'une tumeur oncocytaire présente toujours une abondante cellularité. Les cellules, en totalité (ou presque) de type oncocytaire, sont le plus souvent isolées, mais aussi groupées en amas peu cohésifs. On observe habituellement un mélange de petites et de grandes cellules, rondes ou ovalaires, à cytoplasme abondant, finement granuleux. Les noyaux en position centrale ou excentrés, sont augmentés de taille, arrondis, à contour régulier, à chromatine et nucléole proéminent. Des cellules binucléées ou même multinucléées sont parfois présentes. Par place, on peut aussi observer un certain pléomorphisme et/ou une hyperchromasie nucléaire. Il n'y a pas de fond colloïde ni de lymphocytes.

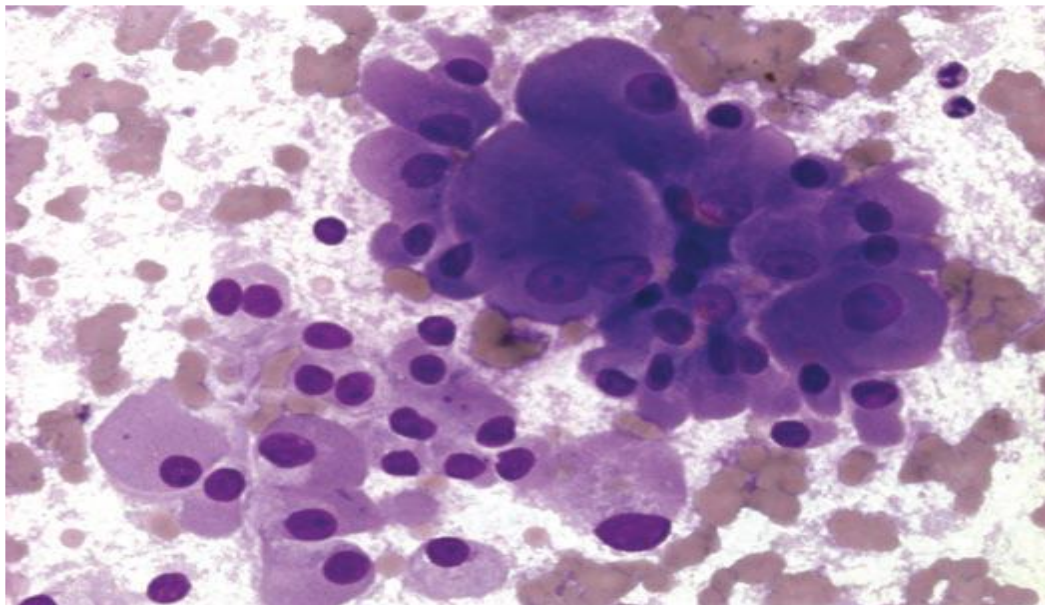


Fig38 : «Néoplasme» à cellules oncocytaires (MGG, Grx400) [117]

Mais ni l'architecture, ni les aspects cytologiques ne sont spécifiques de la malignité. Il faut savoir que le pléomorphisme nucléaire est paradoxalement plus marqué dans des lésions typiquement bénignes : thyroïdite, maladie de Basedow, goitre[116]. Le monomorphisme cellulaire serait même, pour certains auteurs, un indicateur de la malignité. Pour d'autres auteurs, les cinq critères suivants seraient les plus évocateurs de malignité : prédominance de cellules oncocytaires, colloïde réduite, noyaux agglomérés (entassés), cellules non cohésives.

Dans la plupart des cas, le seul diagnostic possible est celui de « Néoplasme vésiculaire à cellules oncocytaires/ Suspicion de néoplasme vésiculaire à cellules oncocytaires » selon la classification NCI / Bethesda 2010 et 2017. La conduite à tenir est la lobectomie [9], le risque de malignité est de 15 à 30% avec une prédominance de la variante vésiculaire du carcinome papillaire [12].

2.6.7.2. 5. Catégorie V « Suspect de malignité »

La cinquième catégorie du système de Bethesda regroupe les cytologies thyroïdiennes suspectes de malignité parce qu'elles montrent des cellules avec des anomalies cytonucléaires. Il peut s'agir d'une suspicion de carcinome papillaire, de carcinome médullaire, de lymphome, de carcinome anaplasique ou de métastase. Le risque de cancer est de 60 à 75 % [11].

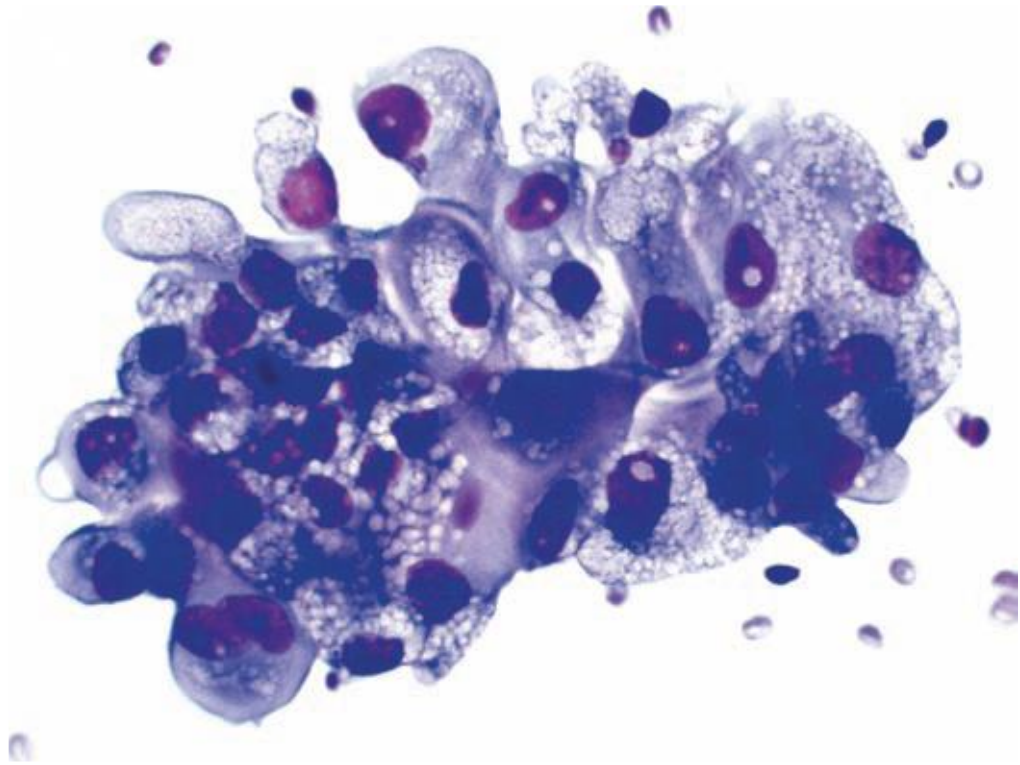


Fig39 : Suspect carcinome papillaire (MGG, Grx1000) [118]

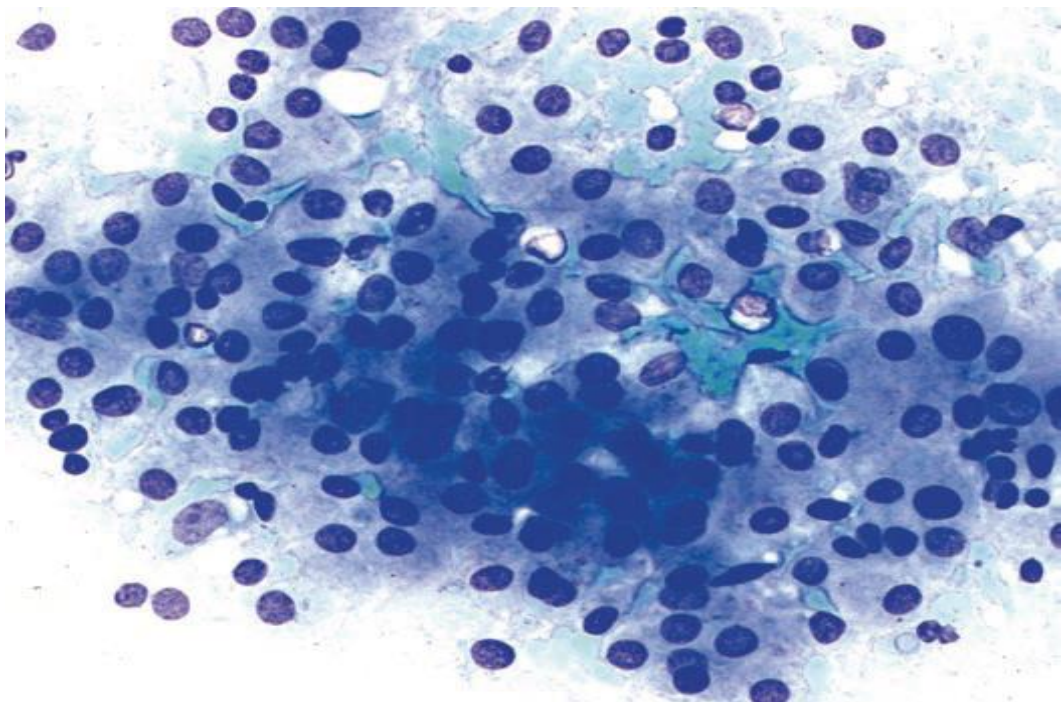


Fig40: Suspect carcinome médullaire (MGG, Grx400) [106]

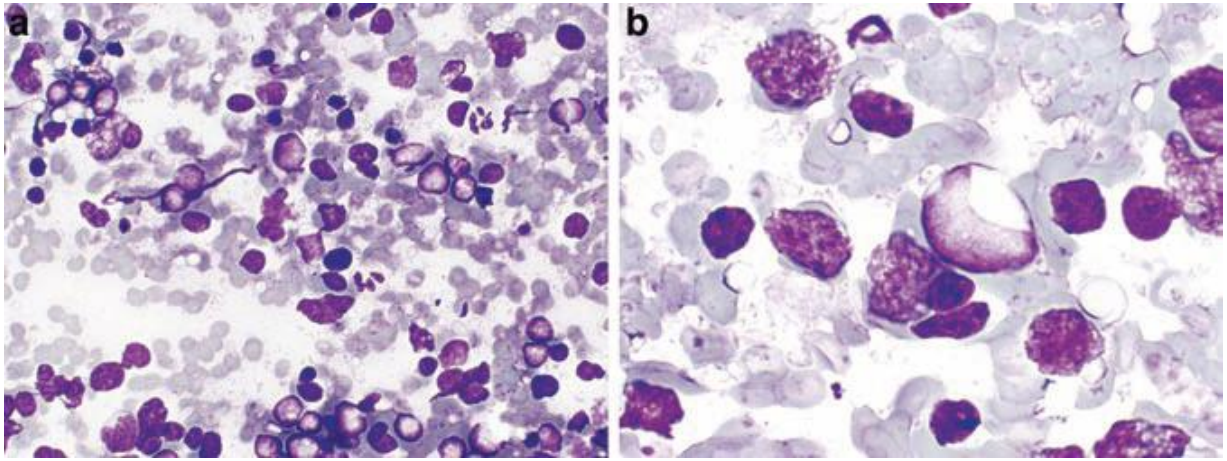


Figure 41 : Suspect lymphome (MGG, Grx400)[119]

Cette catégorie est réservée aux lésions pour lesquelles les critères diagnostiques de malignité sont incomplets, incertains ou présents de façon focale. Dans la plupart des cas, il s'agit de carcinomes papillaires et surtout de la variante vésiculaire du carcinome papillaire.

La même règle est applicable aux autres tumeurs malignes (suspicion de carcinome médullaire, suspicion de lymphome). Dans ces cas, des examens complémentaires sont nécessaires pour établir un diagnostic définitif.

2.6.7.2.6. Catégorie VI « Malin »

Elle est réservée aux cas pour lesquels la cytologie permet d'affirmer la malignité. Le type de tumeur maligne doit donc être explicitement mentionné dans le compte rendu (carcinome papillaire, médullaire, anaplasique, lymphome, métastase ...). Dans la plupart des cas, ces cancers, comme en histologie, sont des carcinomes papillaires représentant plus de 80% de toutes les tumeurs malignes du corps thyroïde [120-121].

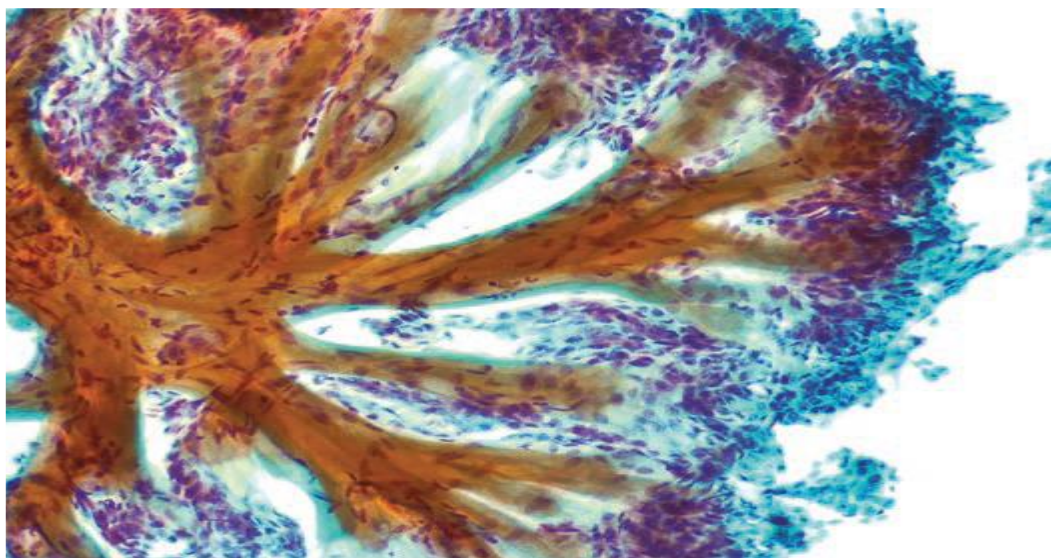


Fig42 : Malin, carcinome papillaire (papanicolaou, Gr x 400) [106]

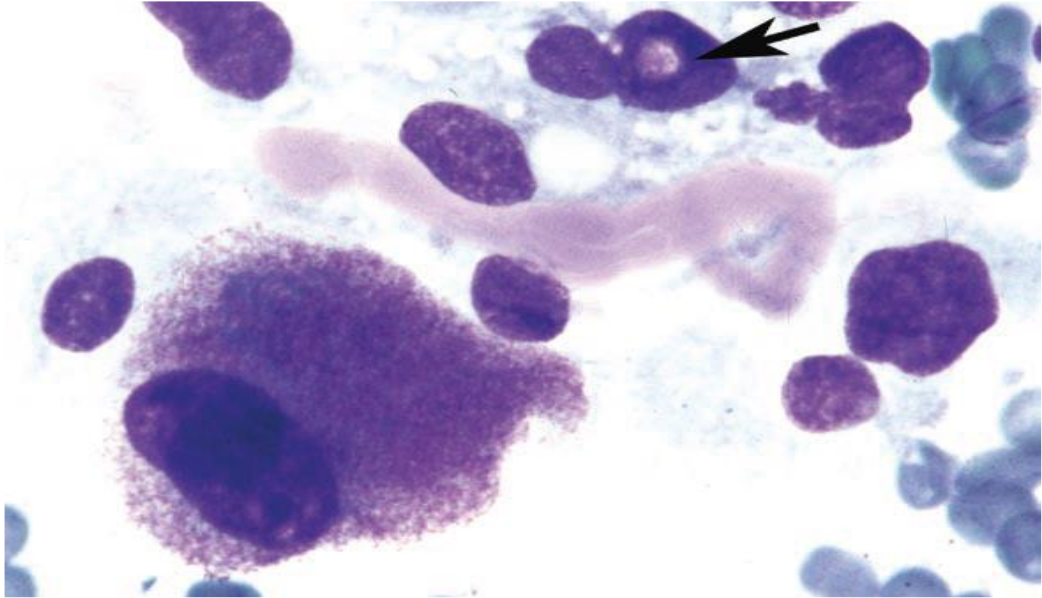


Fig43 : Malin, carcinome médullaire (MGG, Grx1000)[106]

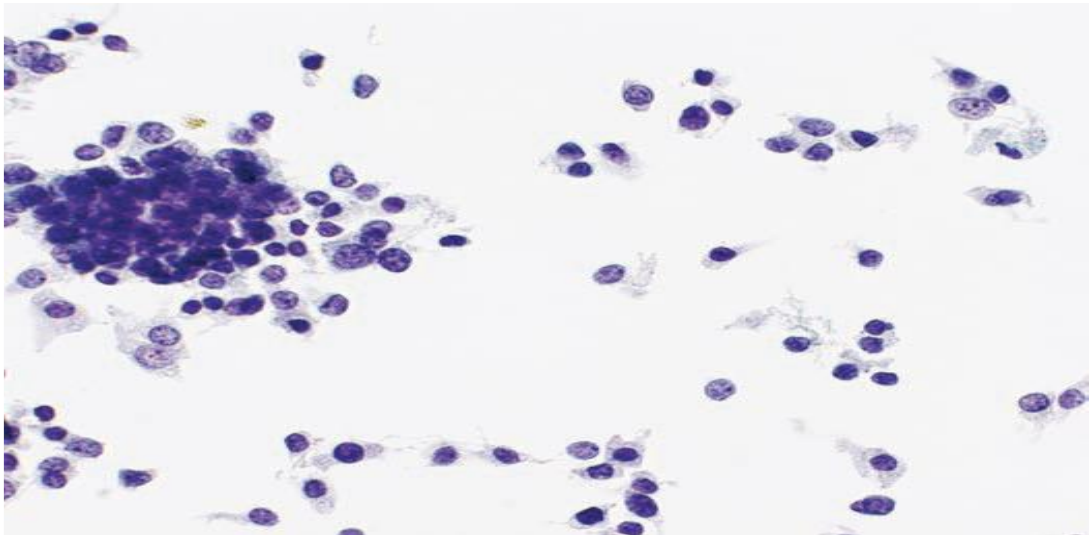


Fig44: Malin, carcinome insulaire (peu différencié) (MGG, Grx 100) [106]

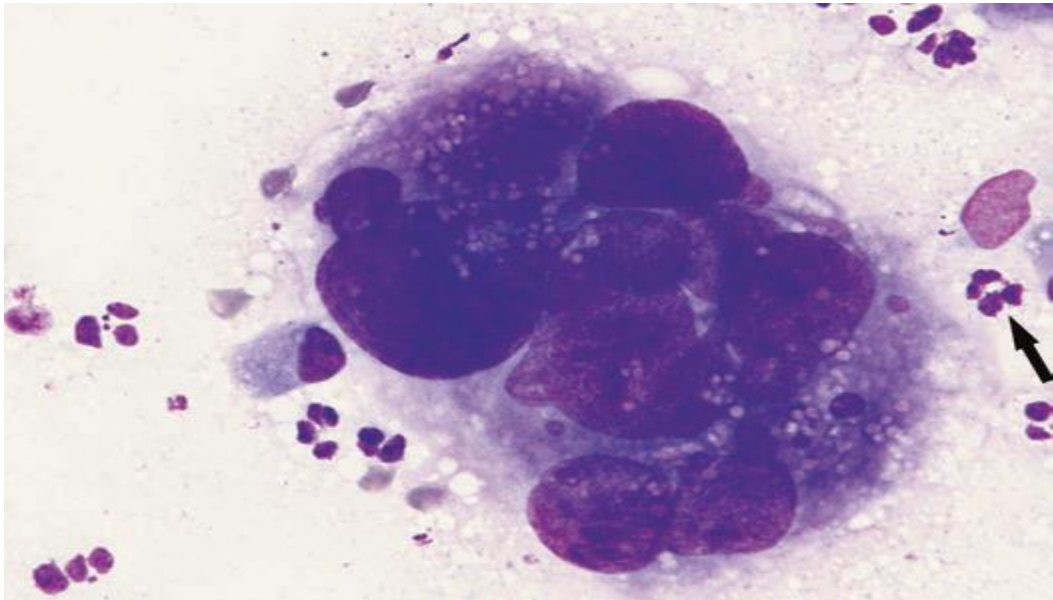


Fig45: Malin, carcinome anaplasique (indifférencié) (MGG, Grx1000) [106]

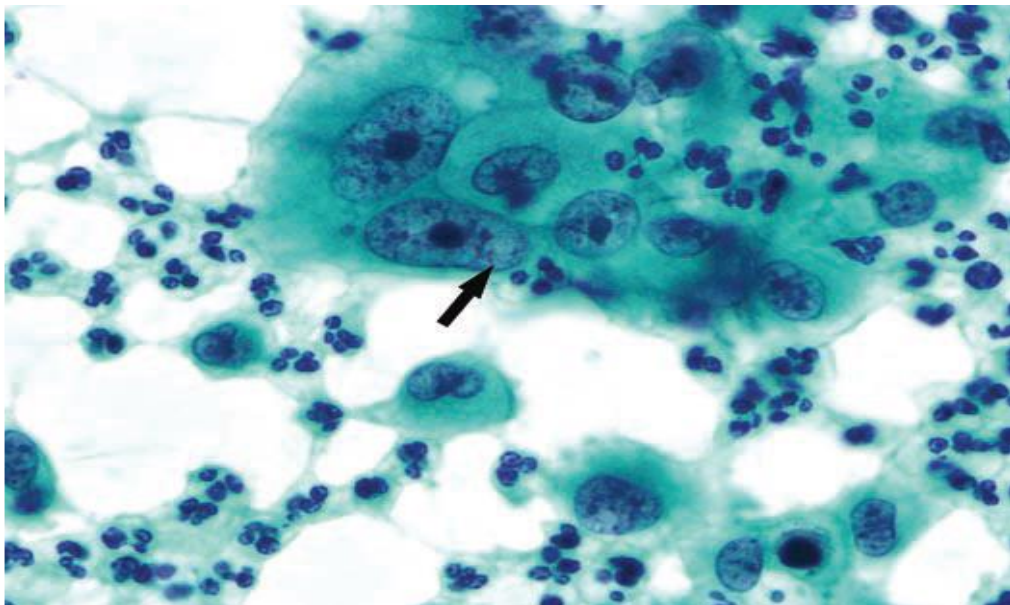


Fig46 : Malin, carcinome anaplasique (indifférencié) (papanicolaou, Grx400)[106]

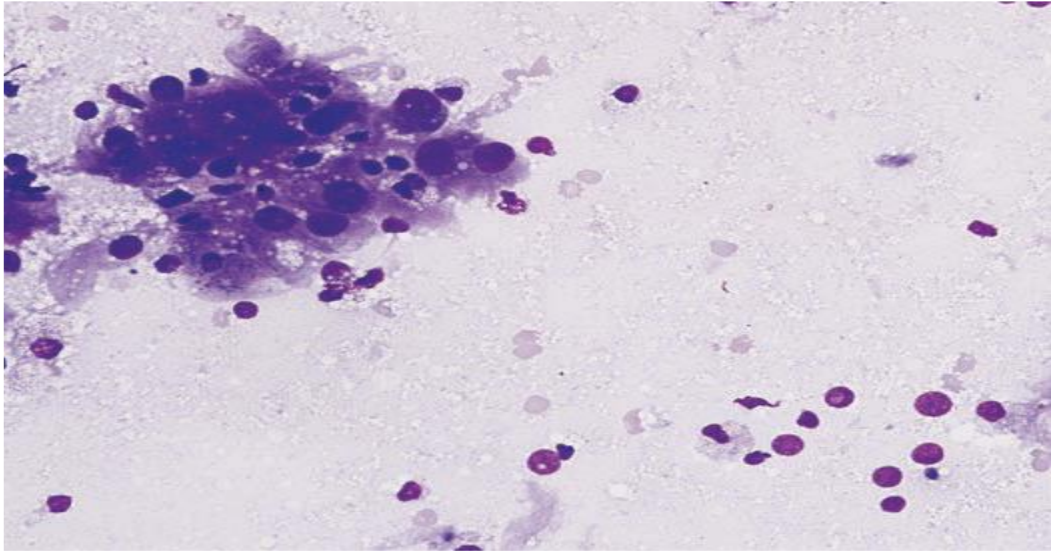


Fig47 : Malin métastase d'un carcinome rénal (MGG, Grx400)[106]

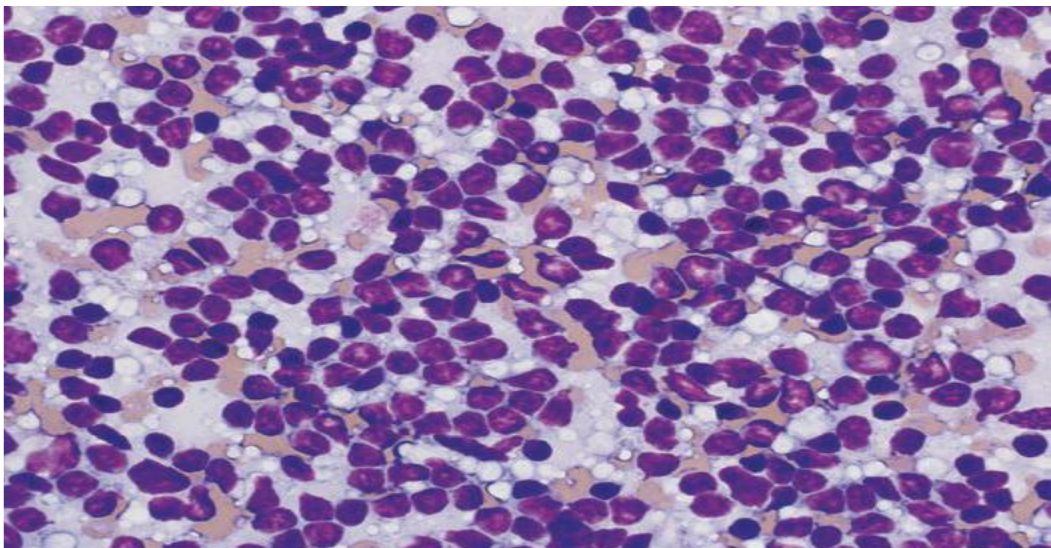


Fig 48: Malin lymphome (MGG, Grx400)[106]

Pour être inclus dans cette catégorie, les étalements doivent comporter tous les critères de malignité nécessaires pour chaque type de cancer. La conduite recommandée est la thyroïdectomie totale, hormis quelques exceptions concernant le cancer anaplasique, le lymphome non Hodgkinien, etc.

La nouvelle classification Bethesda 2017 recommande soit l'utilisation des tests moléculaires soit la chirurgie (lobectomie) pour les catégories 4 et 5[12].

Le tableau VIII montre les modifications apportées par la classification Bethesda 2017 par rapport à celle de Bethesda 2010.

Tableau VIII : Comparaison de la classification Bethesda 2010 et 2017 d'après
CibasetSyed Z. Ali [9-12]

Catégorie Bethesda	Bethesda 2010		Bethesda 2017	
	Risque de malignité	Conduite à tenir	Risque de Malignité	Conduite à tenir
1. Nondiagnostique	1-4 %	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Si nodule solide, 2^{ème} ponction après un délai de 3 mois ▶ Si nodule kystique, corrélér avec la clinique et échographie ▶ Si zones suspectes ré-aspirer sous contrôle échographique 	5-10 %	Refaire la CAF et l'échographie
2. Bénin	0-3 %	Simple contrôle échographique de 6 à 18 mois d'intervalle pendant une période de 3 à 5 ans.	5-10 %	Surveillance clinique, refaire la CAF
3. Lésion folliculaire de signification indéterminée ou atypies de signification indéterminée (AUS)	5-15 %	2 ^{ème} ponction dans un délai approprié (3 à 6 mois) sous contrôle échographique	10-30 %	Refaire la CAF, test moléculaire ou lobectomie
4. Néoplasme folliculaire/Néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires	15-30 %	Contrôle chirurgical (lobectomie)	25-40 %	Test moléculaire ou Lobectomie
5. Suspect de Malignité	60-75 %	Contrôle chirurgical (thyroïdectomie totale ou lobectomie)	50-75 %	Test moléculaire ou Lobectomie
6. Malin	97-99 %	Contrôle chirurgical (thyroïdectomie totale) ou Traitement médical spécifique (Radiothérapie ± chimiothérapie)	97-99 %	Thyroïdectomie totale ou lobectomie

2.6.8. Apport d'immunocytochimie et des marqueurs moléculaires dans la cytologie thyroïdienne

À partir des produits cytologiques issus des ponctions thyroïdiennes à l'aiguille fine, des analyses immunohistochimiques peuvent être réalisées dans des cas particuliers.

Lors de la conférence de Bethesda, l'étude immunocytochimique pour les ponctions des nodules thyroïdiens a été recommandée pour :

- ▶ le diagnostic différentiel entre adénome thyroïdien et adénome parathyroïdien inclus dans la glande thyroïde
- ▶ confirmer un diagnostic de carcinome médullaire
- ▶ le diagnostic différentiel entre carcinome indifférencié primitif versus métastase et dans les cas de lymphomes.

L'utilisation de l'immunohistochimie est aussi recommandée pour les lésions de nature « indéterminée » qui représentent 10-40 % des nodules ponctionnés et qui englobent plusieurs sous-types de lésions thyroïdiennes: les lésions folliculaires de signification indéterminée catégorie 3, les néoplasies folliculaires et les néoplasies à cellules oncocytaires catégorie 4 et les lésions suspectes de malignité (catégorie 5).

L'expression de la Galactine-3 peut être utile dans ces lésions de nature « indéterminée » pour distinguer entre lésion bénigne et maligne [122, 123]. Ce test immunohistochimique montre une spécificité de 93% et une sensibilité de 78%.

La présence de faux négatifs (environ 22%) est liée en partie à des problèmes de nature technique et en partie à la possible présence d'altérations moléculaires additionnelles qui intéressent le gène LGALS3 [122].

Un nombre croissant de publications montre que les différentes analyses moléculaires pratiquées à partir de produits de cytoponction thyroïdienne augmentent de façon significative la spécificité du diagnostic des nodules thyroïdiens, particulièrement dans les lésions de nature « indéterminée » [123, 124].

Quatre types de mutation représentent la grande majorité des mutations somatiques actuellement connues, et ayant le plus grand impact sur le diagnostic et le pronostic des carcinomes folliculaires et papillaires de la thyroïde. Il s'agit des mutations ponctuelles de BRAF et de RAS et des réarrangements de RET/PTC et de PAX8/PPAR γ . Les mutations constitutionnelles de RET permettent de distinguer les formes familiales et les formes sporadiques des carcinomes médullaires de la thyroïde.

La majorité des études réalisées explorent le rôle de la présence d'une mutation BRAF dans le diagnostic. Toutes les études réalisées montrent que parmi les cytoponctions qui étaient BRAF positives, les tumeurs enlevées chirurgicalement étaient des carcinomes papillaires de la thyroïde [125, 126].

D'autres études ont exploré l'intérêt d'une détection des mutations de RET/PTC, TRK ou de RAS sur du matériel de cytoponction. L'impact diagnostique est d'autant plus important qu'un panel comportant la recherche de plusieurs de ces mutations est réalisé.

Les réarrangements chromosomiques de type RET/PTC n'ont été retrouvés que dans des carcinomes, jamais dans des nodules bénins ni dans des adénomes vésiculaires [124]. L'intérêt de rechercher des mutations activatrices de RAS est discutable puisque cet événement est également, fréquemment retrouvé dans les tumeurs bénignes [125].

Ces biomarqueurs moléculaires peuvent ainsi contribuer à évaluer le pronostic de ces tumeurs. La mutation *BRAF* V600E est considérée comme étant un biomarqueur pronostique des carcinomes papillaires de la thyroïde [125, 126]. Les résultats obtenus sur de larges cohortes de patients montrent que la plupart des carcinomes papillaires de la thyroïde mutés pour *BRAF* ont un potentiel évolutif plus agressif [126]. Cela souligne l'intérêt majeur de les rechercher afin de guider le choix de la chirurgie et le geste qui en découlera [127].

2.6.9-Indications du traitement chirurgical

L'indication chirurgicale est proposée à un patient devant [28] :

- ▶ Un nodule thyroïdien suspect de malignité ou malin sur les données cliniques, échographiques ou cytologiques
- ▶ Une élévation franche de la calcitonine sérique
- ▶ Une augmentation rapide du volume du nodule thyroïdien
- ▶ Signes de compression (troubles de la déglutition, dysphonie ou dyspnée).
- ▶ Un nodule solide ou mixte dont deux examens cytologiques ont montré un aspect non diagnostique ou une lésion folliculaire de signification indéterminée
- ▶ Un nodule hyperfonctionnel ou toxique
- ▶ Les nodules plongeants ou endothoraciques si leurs caractéristiques le justifient

2.6.10- Apport de l'examen anatomopathologique dans le diagnostic du nodule thyroïdien

◆ Examen extemporané

Le rôle de l'examen extemporané (EE) en pathologie thyroïdienne a évolué en passant d'un élément prépondérant en chirurgie thyroïdienne à un examen auxiliaire. L'essor de la cytoponction et sa standardisation récente ont remis en cause son intérêt systématique.

Le bénéfice supplémentaire de l'EE a commencé à être mis en doute par les chirurgiens, en raison de sa fiabilité inférieure par rapport à la CAF et par les pathologistes confrontés à des résultats erronés. Il faut signaler que le diagnostic des lésions de la thyroïde lors de l'EE reste limité par des problèmes d'orientation, d'un prélèvement non fixé, des détails nucléaires sous optimaux, des artéfacts de congélation et d'un échantillonnage limité [128].

L'EE est très spécifique mais peu sensible (une spécificité de 100 % alors que la sensibilité varie de 50 à 92 %). Sa sensibilité est corrélée au type histologique, elle est faible pour le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire et le carcinome vésiculaire encapsulé (la plupart des séries en rapportent une sensibilité faible allant de 8 à 36 %) [129]. Cependant, le rendement de l'EE, peut être amélioré par les empreintes cytologiques réalisées au décours de cet examen.

L'EE ne semble pas apporter un bénéfice supplémentaire suffisant pour le patient et n'est recommandé, par la plupart des auteurs, que dans les cas d'une cytoponction suspecte ou incertaine, pour guider l'extension chirurgicale dans les cas confirmés comme malins ou lors de la découverte de lésions inattendues à la chirurgie thyroïdienne [129].

◆ Examen histologique

L'examen anatomopathologique doit être systématique devant toute pièce d'exérèse, puisqu'il permet de trancher de façon définitive entre les lésions bénignes et malignes et de détecter d'autres nodules qui ont échappé aux examens cliniques et para-cliniques.

Dans ce qui suit, nous présentons les différents critères histologiques des tumeurs thyroïdiennes selon l'International Agency for Research on Cancer [130] :

Nodules thyroïdiens bénins

Les principales étiologies sont des nodules colloïdes, des adénomes vésiculaires, des kystes ou de lésions de thyroïdite.

Les adénomes thyroïdiens constituent l'étiologie la plus fréquente des nodules thyroïdiens bénins, ils représentent 80,6 % des cas [131]. Seul l'adénome vésiculaire est considéré comme la tumeur bénigne épithéliale primitive de la glande thyroïde. L'adénome se présente en général sous forme d'un nodule unique, de taille variée, bien limité. Ils se présentent soit sous la forme d'adénome vésiculaire simple soit sous forme d'un adénome macro vésiculaire avec des vésicules de grande taille, dilatées. Ces adénomes sont dits aussi colloïdes.

À l'inverse, il peut s'agir d'adénomes micro vésiculaires. Il s'agit là de variantes morphologiques qui n'ont aucune incidence pronostique ou thérapeutique. Les cellules qui constituent ces adénomes sont de taille moyenne avec un noyau arrondi et régulier. Ces adénomes sont bordés par une fine capsule. Ils peuvent être remaniés par des phénomènes de fibrose, parfois par des remaniements hémorragiques, ailleurs par des phénomènes nécrotiques avec présence alors de macrophages, de sidérophages et éventuellement de cristaux d'acide gras.

Le plus souvent, ces adénomes ne présentent pas de difficulté diagnostique. Néanmoins, ils peuvent prêter à confusion avec des adénocarcinomes vésiculaires lorsqu'il existe une grande densité cellulaire, des atypies cytonucléaires importantes, éventuellement des mitoses et surtout une capsule épaisse en périphérie. Celle-ci doit alors faire rechercher avec attention et sur des niveaux de coupe multiples, d'éventuelles images d'envahissement et/ou d'effraction capsulaire [132,133].

Nodules thyroïdiens malins

L'examen au microscope permet de distinguer plusieurs types de cancers différenciés de la glande thyroïde [134, 135].

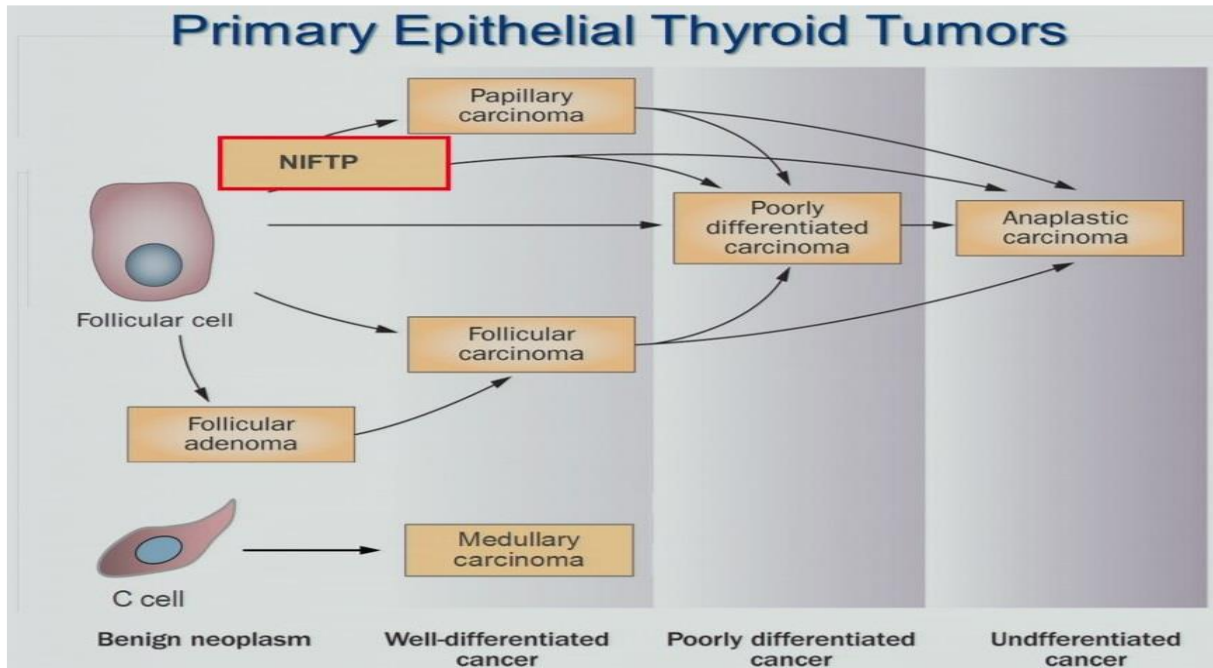


Fig49 : Différents types histologiques de tumeurs épithéliales[136]

Carcinome papillaire (CP)

C'est la tumeur maligne la plus fréquente de la thyroïde, elle représente 60 à 78 % des cancers de la glande thyroïde selon Lam AK. (2017) [137].

Le carcinome papillaire est typiquement constitué de papilles, structures composées d'un axe conjonctivo-vasculaire et bordées de cellules épithéliales et de follicules. Les noyaux des cellules épithéliales sont caractéristiques (noyau en verre dépoli) [138]. Le stroma fibreux est souvent abondant, les petites calcifications feuilletées stromales sont inconstantes [139].

La forme classique est la plus fréquente. Il s'agit d'une tumeur non encapsulée, souvent multifocale et bilatérale dans 20 à 80 % des cas. L'effraction de la capsule thyroïdienne est notée dans 8 à 32 % des cas. Les métastases ganglionnaires sont présentes dans 50 % des cas et leur fréquence augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne [140]. Les métastases à distance sont peu fréquentes et siègent principalement au niveau des poumons [141, 142]. Le pronostic de ces microcarcinomes est excellent, mais il faut tout de même savoir que certains de ces microcarcinomes peuvent être révélés par des métastases ganglionnaires [143].

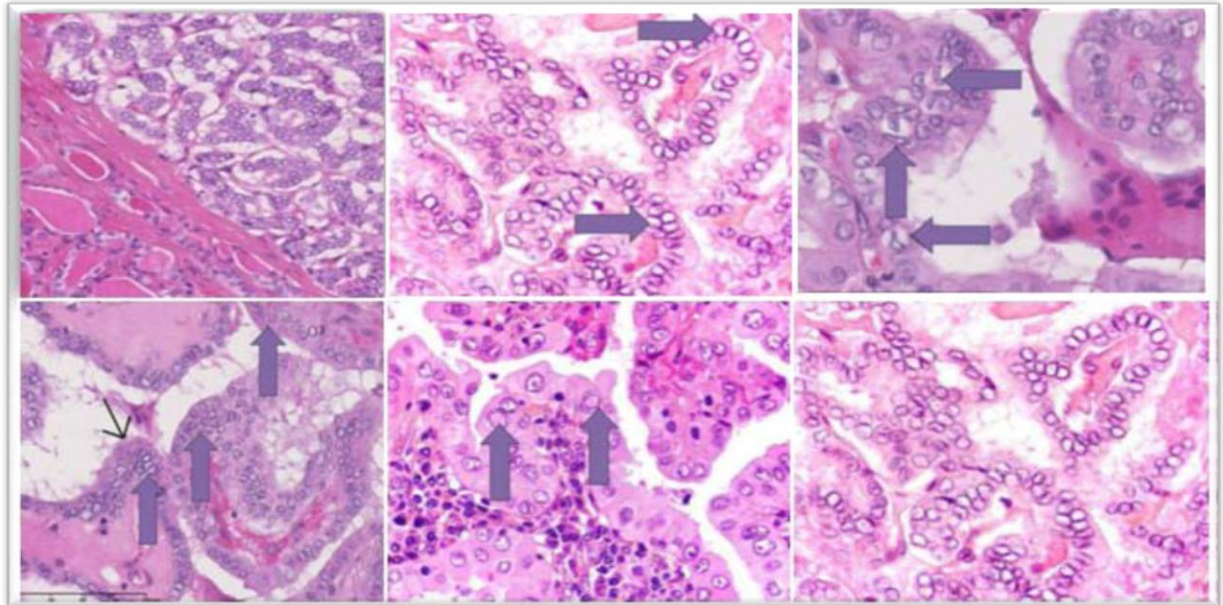


Fig50: Différents aspects des CP observés au MO [144]

L’OMS a reconnu 15 variantes morphologiques qui reprennent les mêmes caractéristiques nucléaires de la forme classique mais diffèrent dans la configuration architecturale et dans le cytoplasme figure (53) [145,146].

◆ **Variante classique d’architecture papillaire majoritaire** (figure 53, a). L’évolution est favorable, avec une survie supérieure à 95% à 5 ans tous stades confondus [147].

Microcarcinome papillaire : est défini par une taille inférieure ou égale à 1cm. Il peut être de découverte fortuite, unifocal et d’excellent pronostic ou révélé cliniquement et de nettement moins bon pronostic, souvent plurifocal et/ou associé à une atteinte ganglionnaire. L’architecture est variable, papillaire ou vésiculaire ; il est encapsulé ou non [144].

◆ **Carcinome papillaire encapsulé :** représente environ 10% des carcinomes papillaires. Le pronostic est très bon. La tumeur présente les mêmes caractéristiques architecturales et nucléaires de la forme classique. Elle est entourée d’une capsule fibreuse épaisse. Les métastases ganglionnaires régionales sont présentes dans 25% des cas [148, 149,150].

◆ **Variante vésiculaire** (figure 53, b) : est constituée exclusivement de vésicules ou comportant moins de 5% de papilles. On décrit des formes variées : invasives ou non, encapsulées ou non avec infiltration capsulaire ou invasion vasculaire ou non, multinodulaire ou de forme diffuse (de très mauvais pronostic) ou macrovésiculaire. Les anomalies moléculaires associées sont proches de celles des adénomes et carcinomes vésiculaires : mutation de RAS (43%), réarrangement de PAX8/PPAR γ (37%), réarrangement de RET/PTC très rares. Les mutations du gène BRAF sont plus rares [149,150].

◆ **Variante sclérosante diffuse** : représente 3% des cas, c'est une entité présentant une atteinte diffuse constituée de multiples massifs souvent papillaires au sein d'espaces lymphatiques, une métaplasie malpighienne, de nombreuses calcosphérites, un abondant stroma fibreux et des lésions de thyroïdite lymphocytaire. Cette forme est souvent associée à une atteinte ganglionnaire et dans 10% des cas à des métastases pulmonaires. De nombreuses récurrences locales sont observées mais la survie est globalement conservée [151]. Cette forme est plus souvent associée à des réarrangements de RET/PTC et exceptionnellement à des mutations de BRAF [152].

◆ **Variante solide ou trabéculaire** : est constitué sur plus de 50% de sa surface par des nids, des îlots, ou des massifs pleins (figure 53, d)[152]. L'agressivité et l'évolution sont proches de la forme sclérosante diffuse. Cette forme atteint plus souvent le sujet jeune et dans les cas post-irradiation est associée à un réarrangement de RET/PTC [153].

◆ **Variante oncocytaire ou oxyphile** : est souvent d'architecture classique présentant des cellules au large cytoplasme éosinophile granuleux (figure 53, c)[154]. Lorsqu'il est associé à un infiltrat lymphocytaire dense dans l'axe des papilles, on parle de variante pseudoWhartin ou « Whartin-like » en référence à la tumeur des glandes salivaires [155]. Cette variante peut présenter une mutation de BRAF [156].

◆ **Variante à cellules hautes (« tallcell »)** : est définie par au moins 50% de cellules trois fois plus hautes que larges, présentant une architecture souvent trabéculaire rubanée. Cette forme est associée à une plus forte agressivité (avec atteintes ganglionnaire et métastatique à distance assez fréquentes). Ces formes sont associées à la mutation de BRAF dans 80 à 100% des cas dans la littérature [157].

◆ **Variante à cellules cylindriques (« columnarcell »)** : cette forme est très rare. L'architecture est papillaire composée de cellules cylindriques hautes, proches morphologiquement de cellules endométriales ou intestinales comportant une vacuole entre le pôle basal et le noyau. Il s'agit d'une forme ayant un potentiel agressif élevé, de découverte souvent tardive à un stade avancé [158].

◆ **Variante à cellules claires** : se compose majoritairement de cellules claires [159].

◆ **Variante à cellules fusiformes.**

◆ **Variante cribriforme** : cette forme est associée à un comportement plus agressif et elle est le plus souvent associée à la Polypose Adénomateuse Familiale [160].

◆ **Variante à cellules géantes** : il s'agit d'un CP classique ou solide présentant de volumineuses cellules géantes. L'évolution est proche des CP classiques [159].

◆ **Variante à cellules « en clou de tapissier » (« HobnailCells »)** : la variante en clou de tapissier du CP est une variante histologique nouvellement introduite dans la 4^{ème} édition de la classification de l'OMS et proposée en tant qu'une entité rare et très agressive du CP[146]. Elle est caractérisée par des structures papillaires complexes avec un noyau fibrovasculaire et des structures micro papillaires dépourvues de noyau

fibrovasculaire avec présence de nécroses et de mitoses. Ces structures papillaires sont recouvertes de cellules folliculaires contenant un cytoplasme volumineux éosinophile et des gros noyaux situés apicalement (cloutés, larmes ou comètes) résultant de la perte de polarité cellulaire et de cohésion (figure 53, e) [146].

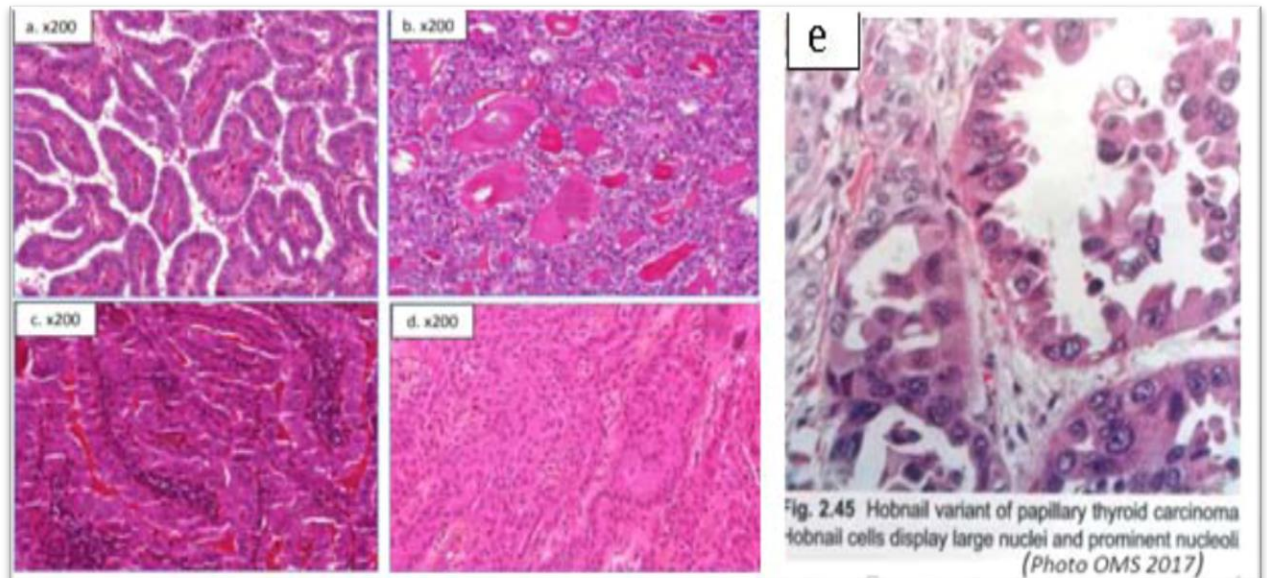


Fig51 :Aspects des différentes variantes de carcinomes papillaires thyroïdiens observés au MO [161].

Carcinome vésiculaire (folliculaire) :

Les cancers folliculaires sont des cancers de souche folliculaire, ne possédant pas les caractéristiques du cancer papillaire et pouvant ressembler à la thyroïde normale. [162]. Le carcinome vésiculaire représentait en Suisse, en 2012, 22 % de l'ensemble des cancers thyroïdiens [162].

En fonction du degré d'invasion, on en distingue trois catégories selon la classification de l'OMS (2017) [163] :

- Les cancers à invasion minimale : pronostic bon [164].
- Les cancers manifestement invasifs : plus étendus et souvent plus graves, et les cancers angio-invasifs encapsulés [130].
- Le cancer folliculaire : souvent uni-focal, les métastases ganglionnaires sont peu fréquentes et les métastases à distance siègent au niveau des poumons et des os.

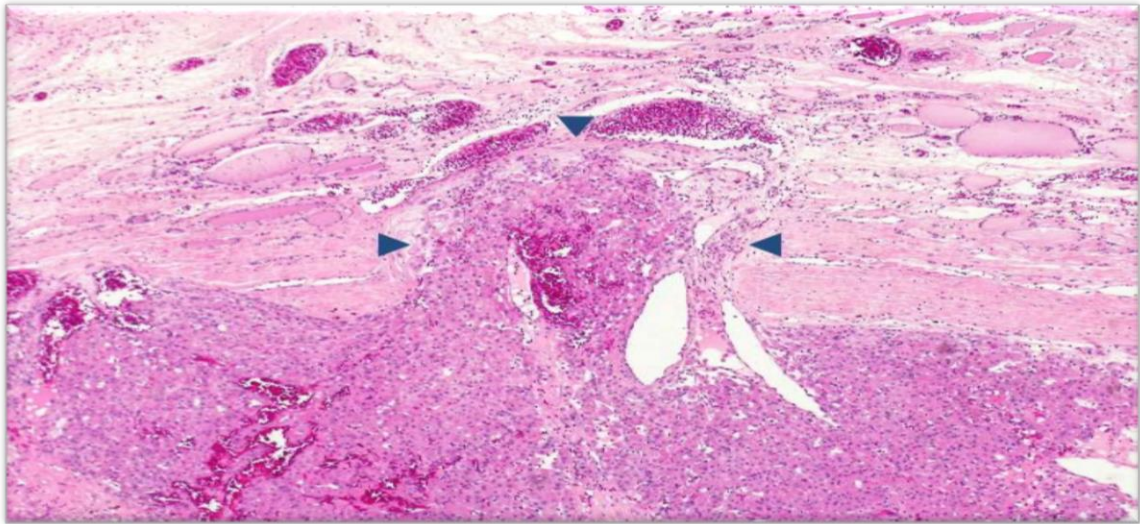


Fig52 : Carcinome folliculaire (variante oncocytaire) invasion de la capsule[130]

Carcinome oncocytaire (tumeur à cellules de Hürthle) :

Ce n'est plus une variante du CV mais une entité à part, selon la nouvelle classification de l'OMS, 2017. Il représente 3 à 4% des carcinomes thyroïdiens [165]. Il est plus agressif que le CV non oncocytaire vu qu'il représente un risque plus élevé de métastases ganglionnaires et de récurrence locale avec un risque de mortalité plus élevé [165]. Le cancer à cellules de Hürthle doit être formé d'au moins 75 % de cellules tumorales oncocytaires. Les critères de malignité sont les mêmes que pour les cancers folliculaires (invasion vasculaire et/ou capsulaire) [165].

Carcinomes thyroïdiens peu différenciés :

Ce type de carcinome est rare, selon la littérature, son incidence est d'environ 1 à 2 % [166,167]. Les critères de diagnostic du carcinome peu différencié sont énumérés dans la proposition de Turin 2007 [168]. En bref, les critères histologiques sont : (i) un diagnostic de cancer d'origine folliculaire selon les critères conventionnels (présence d'invasion et / ou de métastases), (ii) la présence de croissance solide / trabéculaire / insulaire sur plus de 50% des zones tumorales, (iii) l'absence d'anomalies cytonucléaires de CP et (iv), au moins une des trois caractéristiques suivantes : noyaux convolutés (caractéristique nucléaire différenciée du CP), nombre de mitoses $\geq 3 / 10GC$ (≥ 3 pour 10 champs à haute puissance) et nécrose tumorale. Une survie intermédiaire (60–70% à 5 ans) a été rapportée lorsque la composante solide / trabéculaire / insulaire est observée dans la plupart (> 50%) de la zone tumorale [168,169]. Cependant, la présence d'un composant solide / trabéculaire / insulaire mineur a également montré une survie médiocre et une récurrence accrue de la maladie, même en ne représentant que 10% de la surface de la tumeur [146,163].

Carcinome médullaire :

C'est une affection rare, qui représente 1,4 % des cancers thyroïdiens selon Global Cancer Observatory, 2018[170]. Prend naissance au niveau des cellules C qui sécrètent de la calcitonine, marqueur biologique reflétant l'évolutivité tumorale de ce type de cancers.

À l'examen histologique, ces tumeurs présentent le même polymorphisme cellulaire et architectural. Les cellules peuvent être cubiques ou polygonales, allongées, voire fusiformes avec un cytoplasme éosinophile rarement clair. Elles se disposent en plages, en lobules ou en cordons dans un stroma fibreux contenant dans 80 % des cas, des dépôts amyloïdes en quantité variable. Des calcosphérites sont rarement observées[171].

Le polymorphisme cytologique et architectural associé au stroma amyloïde est très évocateur. Parmi les variantes des carcinomes médullaires, il faut signaler l'existence de carcinomes mixtes, mucosécrétants et à calcitonine ou à calcitonine et thyroglobuline [172].

Ces dernières tumeurs, exceptionnelles, parfois également appelées « intermédiaires », présentent une double différenciation médullaire et vésiculaire [173] ou médullaire et papillaire [174] exprimant à la fois la thyrocalcitonine et la thyroglobuline.

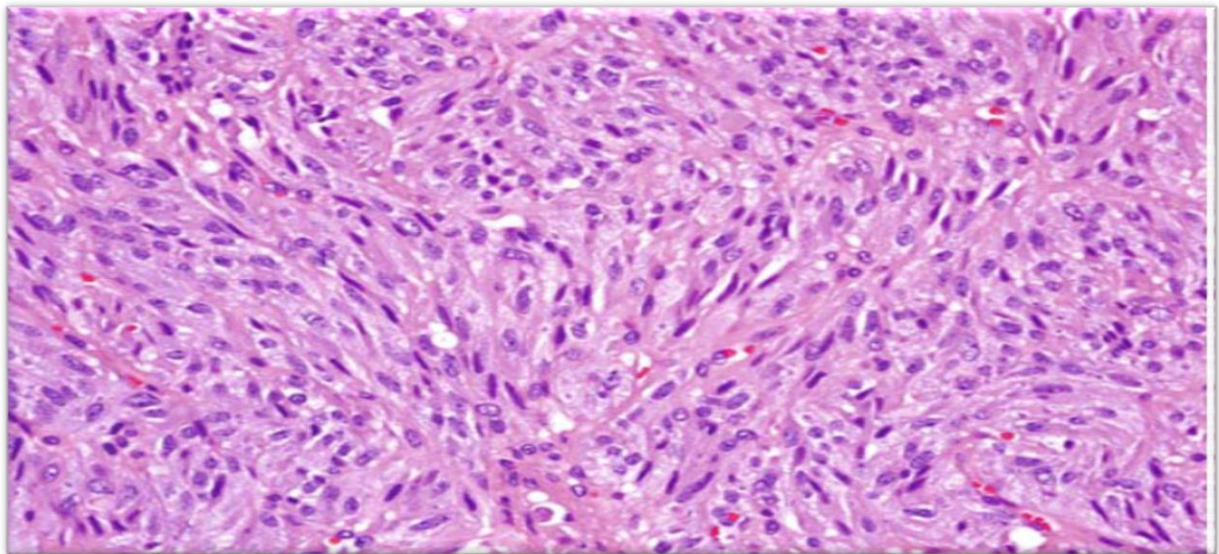


Fig53 :Carcinome médullaire de la thyroïde[171]

Carcinome anaplasique

Ce type de cancer représente 2,7 à 14 % des cancers thyroïdiens [175]. Le plus souvent il s'agit d'une volumineuse masse qui infiltre les structures avoisinantes du cou et du médiastin. Ce cancer touche essentiellement le sujet âgé, il est de haut degré de malignité [176]. À l'examen histologique, il s'agit d'une tumeur d'aspect très polymorphe, associant des zones carcinomateuses faites de grandes cellules avec parfois une différenciation malpighienne et des zones sarcomatoïdes pouvant simuler un fibrosarcome, un histiocytofibrome malin, un sarcome ostéogénique. Il existe souvent des cellules géantes tumorales très monstrueuses et multinucléées.

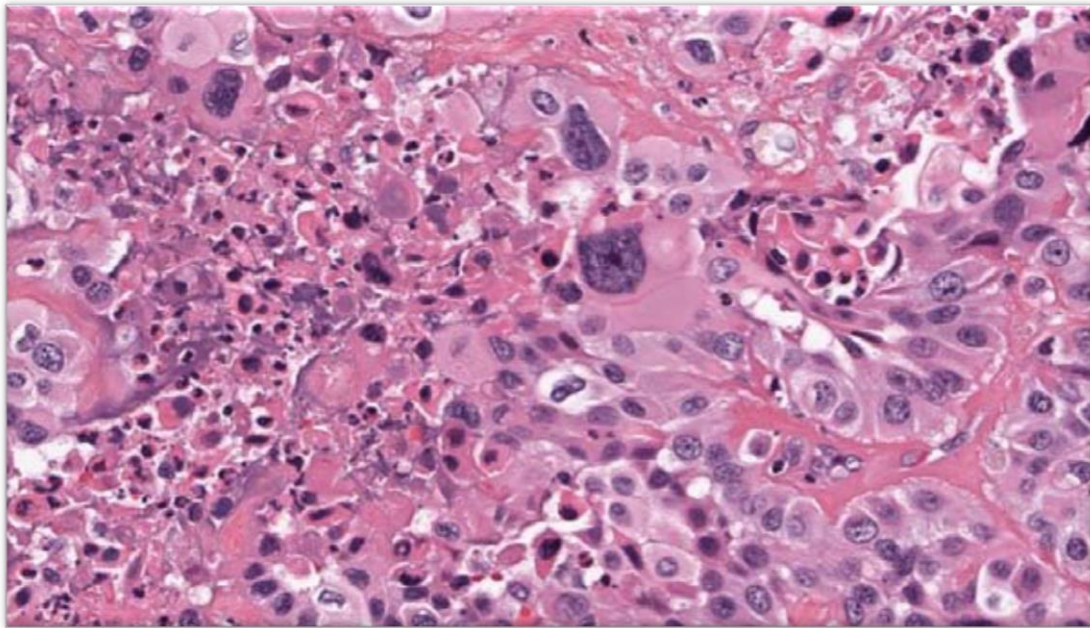


Fig54 : Carcinome anaplasique,MO[176]

Les lymphomes thyroïdiens

Le lymphome primitif est rare et représente 3 à 4 % des cancers thyroïdiens, Taali L et Al (2016) [178]. Le lymphome secondaire est plus fréquent, il représente 20% des cancers. Ils sont plus fréquents, représentant environ 8% des lésions malignes thyroïdiennes et se développant préférentiellement sur des lésions de thyroïdite lymphocytaire. Il s'agit en général de lymphomes non hodgkiniens, de phénotype B [177] qui présentent une parenté morphologique et immunohistochimique avec des lymphomes du tissu lymphoïde associés aux muqueuses (mucosa-associated lymphoid tissue MALT). Le diagnostic différentiel entre les lésions inflammatoires et les lymphomes malins à petites cellules de type MALT peut être très difficile et nécessiter l'apport des techniques de biologie moléculaire. Les lésions lymphoépithéliales semblent ne pas avoir la même spécificité dans la thyroïde que dans le tube digestif [84] même si l'existence d'amas intravésiculaires de cellules lymphoïdes centrocytoïdes reste un argument diagnostique important [178].

Deuxième partie

- **Matériel et méthodes**
- **Résultats**
- **Discussion**
- **Conclusion**
- **Bibliographie**
- **Annexes**

A decorative graphic consisting of three blue circles of varying sizes (large, medium, and large) arranged along a diagonal line that runs from the top-left towards the bottom-right. Each circle is composed of concentric layers of different shades of blue, creating a 3D effect. The circles are positioned in the top-right, middle, and bottom-right areas of the page.

Matériel et Méthodes

Problématique

Les nodules thyroïdiens sont des lésions fréquentes et bénignes dans la majorité des cas. Leur prise en charge constitue un réel enjeu de santé publique par rapport à leur nature bénigne ou maligne. En effet, le manque de diagnostic en pré-opératoire peut amener à effectuer des chirurgies «agressives» de thyroïde non cancéreuse ou de lobectomie de thyroïde carcinomateuse nécessitant une reprise chirurgicale.

La cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine qui est une technique simple, non invasive et peu coûteuse a démontré sa contribution majeure dans la prise en charge des patients porteurs de nodules thyroïdiens, en association avec les données cliniques et échographiques. Son premier objectif est le dépistage des nodules suspects ou malins grâce à l'analyse du matériel prélevé et de définir, la nature et l'étendue de la résection chirurgicale requise.

Objectif principal

Etablir un diagnostic étiologique des nodules thyroïdiens adressés pour cytoponction et évaluer la performance diagnostique de la cytoponction thyroïdienne en corrélant ses résultats à ceux de l'examen histologique pour les patients opérés.

Objectifs secondaires

Évaluer l'apport, dans la recherche des facteurs prédictifs de malignité, des différents examens cliniques, biologiques et échographiques par une comparaison :

- clinique et histologique
- échographique et histologique
- biologique et histologique.

3.1. Caractéristiques de l'étude

3.1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique prospective, qui s'est étalée sur une période de plus de trois ans dont l'intérêt repose sur l'étude de la validation des méthodes diagnostiques des nodules thyroïdiens et de dépistage.

3.1.2. Lieu ou champ de l'étude

L'étude a été réalisée au laboratoire de cytologie du CHU de Tizi-Ouzou.

3.1.3. Période de l'étude

L'étude s'étale sur plus de 3ans de Janvier 2011 à Janvier 2014. Tous les patients ayant subi une intervention chirurgicale ont été suivis jusqu'en post opératoire et leurs résultats cytologiques ont été comparés au diagnostic histologique

3.2. Matériel

3.2.1. Population étudiée

Notre population est constituée de 1003 patients des deux sexes, quel que soit leur âge. Les sujets concernés ont été recrutés au CHU de TiziOuzoudontils sont originaires.

3.2.1.1. Critères d'inclusion

Sujets des deux sexes qui résident tous dans la wilaya de Tizi-Ouzou, ils sont adressés pour une cytoponction à visée diagnostic d'un ou de plusieurs nodules thyroïdiens quels que soient leur sexe et leur âge.

3.2.1.2. Critères de non inclusion

Etaient exclus de cette étude les patients porteurs d'un pseudonodule, ou d'un goitre non nodulaire.

3.2.1.3. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon de notre étude a été calculée par le médecin épidémiologiste sur la base d'une fréquence du nodule thyroïdien malin estimée à 5% (en référence a celle retrouvée dans le registre des cancers d'Alger 2010).

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 203 patients, calculé par l'équation suivante : $N = \frac{\sum^2 * p * q}{i^2}$ (formule de chwartz, flammarion. 1969)

N = nombre de sujets à calculer

P= % de nodules malins = 5%

q= 1-P = 95%

ε = 1,96%

Précision i= 3%

N : nombre de sujets nécessaires

$$N = \frac{\sum^2 * p * q}{i^2} = \frac{1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.03^2} = 202.75 = 203$$

Ainsi, pour un p de l'ordre de 5% et une précision de 0.03 au seuil de 95%, la taille de l'échantillon a été de 203.

Nous avons reçu et intégrés dans notre étude 1003 patients i.e, environ 5 fois le chiffre calculé, ce qui permet de renforcer la puissance statistique de l'étude.

3.3. Méthodes

3.3.1. Recrutement

Tous les patients qui se sont présentés pour une cytoponction de nodule(s) thyroïdien(s) à partir de janvier 2011, au laboratoire de cytologie ont été recrutés.

Ils ont été adressés par les services d'endocrinologie, d'ORL, de chirurgie générale et médecine interne du CHU de Tizi-Ouzou mais également par les médecins du secteur privé de la région. Ce recrutement s'est étalé sur une période de 12 mois.

Tous les patients, ont bénéficié préalablement d'une échographie cervicale couplée au doppler couleur et d'un dosage de la TSH. Par conséquent, ils étaient tous porteurs d'un ou de plusieurs nodules thyroïdiens et ont été tous retenus. Ainsi tous nos patients ont répondu aux critères d'inclusion.

Un consentement verbal des patients après un entretien motivationnel a été obtenu.

3.3.1.1. Recueil des données

Pour la réalisation de ce travail, nous avons recueilli les données de chaque patient sur une fiche technique (annexe 04) individuelle comprenant :

- un interrogatoire
- un examen clinique
- un bilan biologique
- une échographie cervicale

Ainsi que les données socio-administratives (nom, prénom, sexe, date et lieu de naissance, coordonnées et date d'inclusion)

Les fiches ont été remplies par nous-mêmes au cours d'une consultation journalière afin d'avoir une constante dans la formulation des questions. A l'issue de ces investigations cliniques et paracliniques, nous avons procédé à une cytoponction thyroïdienne dont les résultats sont également consignés sur cette fiche avec les comptes-rendus histologiques en cas de chirurgie thyroïdienne.

Les données recueillies à l'interrogatoire sont les suivantes:

- Age et sexe des patients au moment de leur inclusion
- Origine géographique

- Antécédents familiaux et personnels de goitre, de radiothérapie cervicale, d'endocrinopathie et de chirurgie thyroïdienne
- Contexte héréditaire connu de CMT, de diarrhée motrice
- Circonstances de découverte du ou des nodules thyroïdiens : primaires ou secondaires
- Evolution du nodule : augmentation de volume rapide (en quelques semaines) ou progressive (pendant 6 mois).
- Traitement hormonal pouvant altérer la morphologie des cellules folliculaires.

3.3.1.2. Données cliniques

L'examen clinique des patients a été réalisé par leur médecin traitant, néanmoins un examen soigneux de la région cervicale a été refait à la recherche :

- De nodules thyroïdiens en appréciant leur taille, siège, consistance et nombre
- d'adénopathies satellites
- d'éventuels signes de compression (dysphagie, dyspnée ou dysphonie)
- de la présence d'un flush syndrome
- de signes de dysthyroïdie

3.3.1.3. Bilan biologique

Le bilan biologique a comporté le dosage :

- systématique de la TSH, avant la cytoponction pour évaluer le statut thyroïdien des patients
TSH : plage normale : 0.1-4 µUI/ml, la TSH est freinée, si < limite < de la normale et élevée si > à la limite > de la normale.
- de la calcitonine, réalisée dans un 2ème temps, après la cytoponction, pour les sujets suspects cytologiquement de carcinome médullaire de la thyroïde (179)
Calcitonine : valeur normale < 10 pg/ml, < 50 pg/ml possibilité d'une hyperplasie des cellules c, en cas de doute faire un test de stimulation à la pentagastrine.
- des anticorps anti TPO pour confirmer une thyroïdite de Hashimoto en cas d'abondance de l'infiltrat lymphocytaire dans le prélèvement cytologique [180].
ATPO: Le taux est considéré : négatif si < 70 UI/ml, intermédiaires si taux entre 70-130 UI/ml et positif si > 130 UI/ml.

3.3.1.4. Echographie cervicale

C'est un examen de référence pour l'analyse des nodules thyroïdiens et pour la détection de nodules infracliniques. L'échographie cervicale est réalisée systématiquement dans toutes les études portant sur le nodule thyroïdien [181, 182, 183].

L'examen échographique a été réalisé au service de radiologie du CHU de Tizi-Ouzou par le même médecin radiologue. Un compte rendu avec caractéristiques échographiques et le score TIRADS [8,98] des nodules thyroïdiens sont systématiquement enregistrés et notés dans la fiche technique du patient (annexe 4).

Les différents paramètres échographiques étudiés sont permis de préciser pour les nodules thyroïdiens [184]:

- Leur taille mesurée sur les 3 axes
- Leur forme et orientation (ovale, ronde, plus épais que large et/ou plus épais que long)
- Leur échogénicité (iso, hyper, hypoéchogène)
- Leur caractère (solide, mixte, ou kystique)
- Leur vascularisation (absente (type I), à prédominance périnodulaire (périphérique : type II), mixte (type III), prédominance intranodulaire (centrale : type IV))
- La présence ou non d'un halo périphérique
- La présence ou non de calcifications (macro ou micro-calcifications)
- La présence ou non d'adénopathies.

Les critères échographiques de malignité retenus sont :

- Hypoéchogénicité
- Limites irrégulières
- Présence de microcalcifications
- Diamètre antéro-postérieur sur le diamètre transverse supérieur à 1
- Présence d'adénopathies
- Présence d'une vascularisation centrale.
- En conclusion, établir un score TIRADS(8).

La scintigraphie thyroïdienne n'a été réalisée qu'en cas de nodule prétoxique ou toxique en externe, lorsque la TSH est proche de la limite inférieure de la normale ou freinée.

3.3.1.5. Cytoponction thyroïdienne

a. Techniques de prélèvement

a.1 Cytoponction

Nous avons procédé à la cytoponction après palpation du nodule thyroïdien, dans une salle de consultation, assistés d'une infirmière dont le rôle est de pratiquer une forte compression au point du prélèvement afin d'éviter l'apparition d'un hématome qui gênerait une éventuelle deuxième cytoponction.

La procédure de la cytoponction a comporté les étapes suivantes :

a.1.1. Entretien

Le prélèvement est précédé d'un entretien avec le patient pour l'informer :

- que ce geste est simple et court (1-2 min)
- qu'il ne comporte pas d'anesthésie locale préalable en raison du caractère presque indolore de ce geste
- qu'il peut être renouvelé au cours de la même séance.

En cas de traitement par des anticoagulants, un avis est demandé en cardiologie avant la réalisation de la cytoponction afin d'éviter un accident hémorragique.

a.1.2. Position du patient

Lors de la pratique de la cytoponction, le patient peut être placé en deux positions (figure57).

- La position couchée sur le dos avec la tête légèrement en hyper extension, permet une meilleure exposition de la thyroïde et une accessibilité des deux pôles.
- L'autre position est sous forme assise où la tête sera en légère flexion.



Position couchée sur le dos la tête en légère hyper extension

Position assise avec tête en légère flexion

Fig55 : Position du patient lors de la cytoponction [185]

a.1.3 Etapes de la cytoponction

Les étapes du geste de la cytoponction sont les suivantes:

- Le cou est d'abord désinfecté, le nodule thyroïdien palpé est immobilisé entre les deux doigts de la main.
- Une fois l'aiguille introduite dans la partie centrale (en général la plus dure) du nodule, nous effectuons un mouvement régulier et multidirectionnel de « va-et-vient » [11]. Durant cette pratique, le patient ne doit ni déglutir, ni tousser.
- Dès l'apparition du matériel prélevé dans l'embout de l'aiguille, celle-ci est retirée : c'est la technique par capillarité sans aspiration décrite initialement en France en 1987 par Zajdela [186]. C'est elle qui est préconisée par les recommandations les plus récentes [11].
- Deux prélèvements ont été effectués pour chaque nodule, trois si ce dernier est volumineux. Les aiguilles utilisées sont fines d'un diamètre de 23 à 27 gauges [190] du fait du caractère presque indolore de la ponction avec ces dernières [185,93].

- En cas de kyste, l'aspiration à la seringue avec des aiguilles de 23 gauges [190] est réalisée délicatement, en relâchant doucement le piston en fin d'évacuation afin de ne pas provoquer de saignement intra kystique. Le liquide recueilli est ensuite centrifugé.
- Au retrait de l'aiguille, il est demandé au patient d'effectuer une pression au niveau du point de ponction pendant quelques minutes afin d'éviter la survenue d'un hématome [189].

a.2 Cytoponction écho-guidée

Elle est indiquée en cas de goitre plongeant, de nodules non palpables et infracliniques et en cas où la cytologie précédente était non diagnostique. Une ponction est alors réalisée sous repérage échographique en collaboration avec le médecin radiologue, selon les étapes suivantes :

- D'abord, désinfection soigneuse du cou du patient avec de l'alcool, puis repérage du lieu de ponction par passage d'une sonde linéaire stérile. Il est préférable d'utiliser de l'eau stérile comme agent de contact car, toute trace de gel ramenée par l'aiguille avec le prélèvement, risque de rendre celui-ci illisible après coloration [191].
- Le patient, en décubitus dorsal, doit être positionné de telle sorte que la lésion soit la plus proche possible du plan cutané. La lésion est centrée dans la fenêtre acoustique, permettant de voir en permanence le biseau de l'aiguille. Celui-ci est placé dans le nodule et on applique à l'aiguille de petits mouvements de va-et-vient (pendant quelques secondes, dans plusieurs axes) et de rotation axiale, tout en vérifiant que le « tip-écho » reste bien dans le nodule (c'est ce qu'on appelle la cytoponction radiaire)[191](Figure 58).
- Dès que « la première goutte de sang » apparaît dans l'embout de l'aiguille, le piston de la seringue est relâché et le matériel est déposé sur une lame.

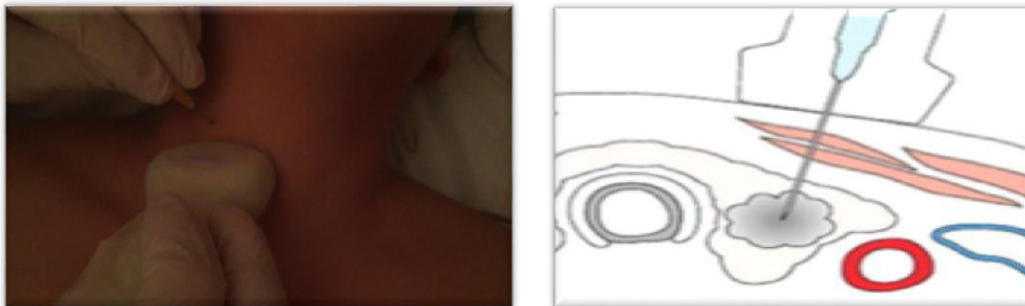


Fig56 : Illustration du geste de la cytoponction [185]

a.2.1. Nombre de passages

Les passages doivent être effectués dans des zones différentes en cas de nodule de grande taille et hétérogène (choisir la partie solide pour les nodules thyroïdiens de structure mixte). Les lames issues de chaque passage sont identifiées comme telles.

b. Méthode de contrôle du prélèvement de la cytoponction

b.1. Méthode d'étalement du prélèvement de la cytoponction

Le matériel de cytoponction est déposé délicatement et rapidement (pour éviter la coagulation) à l'extrémité d'une lame sèche numérotée auparavant à l'aide d'un crayon diamant puis étalé d'une extrémité à l'autre à l'aide d'une autre lame posée à plat ou légèrement inclinée (10 à 20°) afin que le matériel puisse diffuser entre ces deux lames (figure 33) [192].

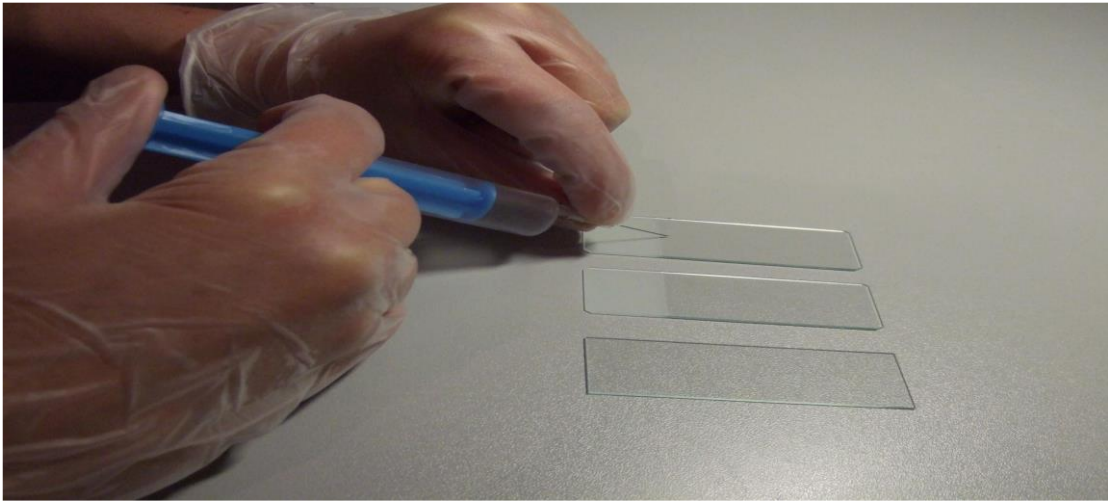


Fig57 : Dépôt du produit de la cytoponction sur les lames [192]

L'étalement du prélèvement doit être effectué lentement et avec douceur, de façon linéaire, unidirectionnelle et à vitesse constante. C'est la technique d'étalement cytologique de référence [192]. Une bonne technique est primordiale car un mauvais étalement peut conduire à un aspect non interprétable.

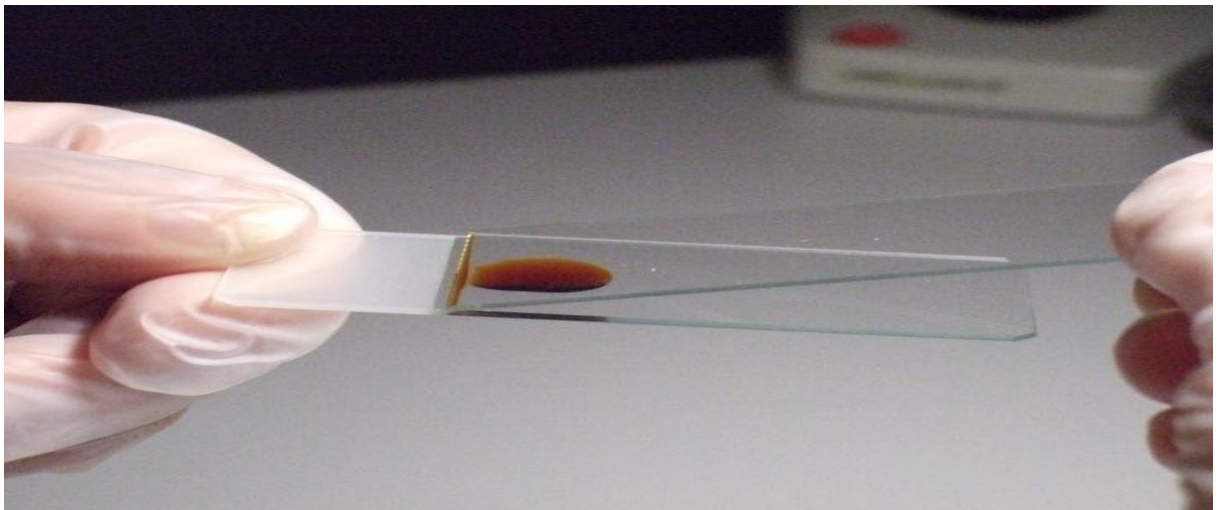


Fig58 : Etalement du prélèvement sur les lames [192]

b.2. Observation macroscopique du prélèvement

La couleur du matériel dans l'embout de l'aiguille et l'aspect « macroscopique » à l'étalement orientent déjà sur la qualité du prélèvement. L'appréciation visuelle du frottis permet de contrôler la qualité du matériel.

Un bon prélèvement est souvent partiellement hématique parfois accompagné de colloïde.

Un bon prélèvement est ovalaire, centré sur la lame, blanchâtre au centre et hématique en périphérie [193].

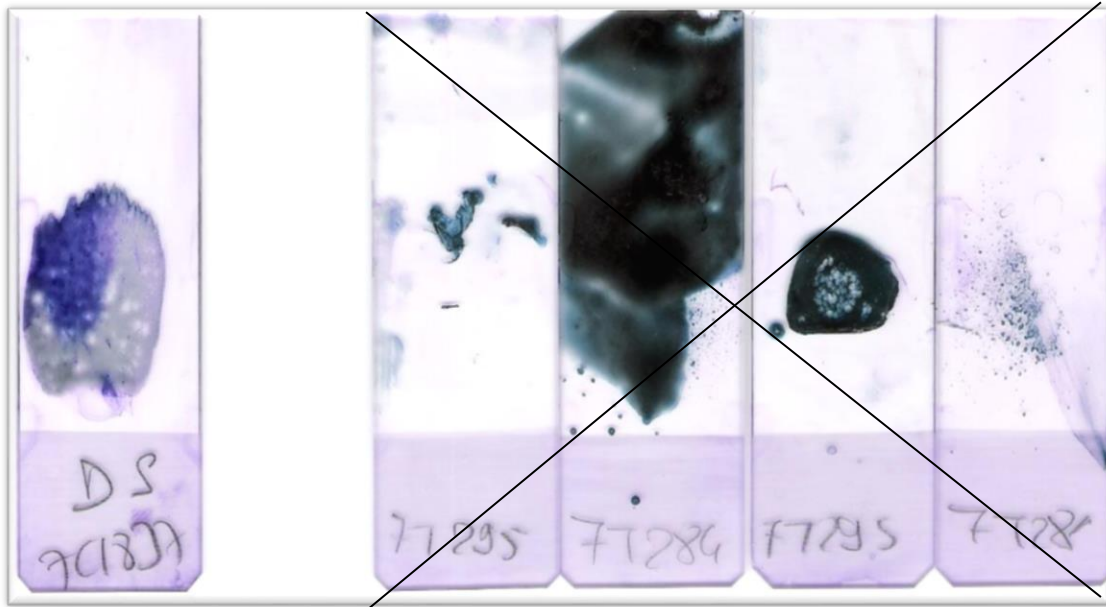


Fig59 : Prélèvements de la cytoponction étalés sur lames [193].
Celui de gauche serait le plus adéquat

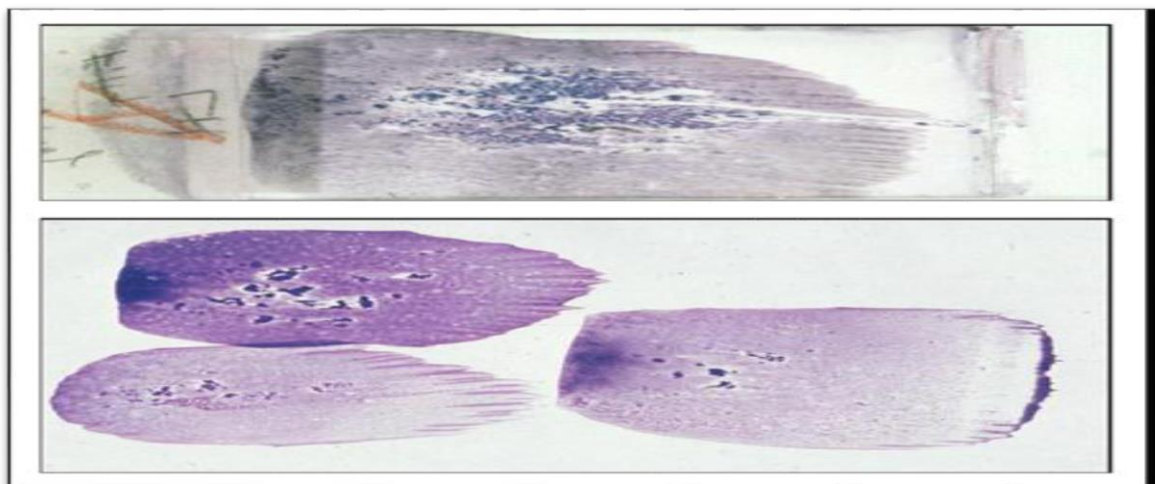


Fig60 : Photo illustrant un prélèvement adéquat [193]

c. Coloration des frottis

Avant de réaliser l'observation au microscope optique, nous avons effectué au préalable, la coloration du frottis afin de mieux l'analyser. Son principe repose sur l'action complémentaire de deux colorants neutres et sur l'affinité des éléments cellulaires pour des colorants acides ou basiques. Le May Grunwald fixe le frottis par son méthanol (2 à 3 minutes pour que le méthanol fixe les cellules) et il colore les éléments acidophiles. Le Giemsa sur-colore les noyaux. [194]

Les différentes étapes de la coloration May Grunwald Giemsa (MGG) sont les suivantes :

c.1. La fixation

Les frottis ainsi étalés sont immédiatement fixés à l'air libre, car Le May Grunwald et le Giemsa ne sont pas actifs au milieu alcoolique

c.2. Technique de la coloration

La coloration des prélèvements cytologiques par la technique de May Grunwald Giemsa (MGG) s'est déroulée comme suit [194] :

- Placer les lames de prélèvement sur un support horizontal situé au dessus d'un bac de coloration.
- Mettre le colorant May Grunwald pur de façon à recouvrir complètement le frottis. Laisser agir 3 mn puis, recouvrir entièrement avec l'eau neutre pendant une minute (1 mn) et la jeter.
- Laver les lames avec l'eau courante et recouvrir avec le colorant de Giemsa dilué au 1/10 pendant 10 mn, puis rincer les lames à l'eau courante et laisser sécher à l'air en position inclinée.
- Attendre le séchage complet avant observation au microscope.

c.3. Résultat de la coloration

Les noyaux sont colorés en bleu et le cytoplasme en rose violacé (éosinophile) ou en bleu pâle.

d. Lecture des frottis au microscope

L'examen des frottis est réalisé grâce à un microscope photonique, la lecture de ce dernier se fait en trois temps :

d.1. Lecture au faible grossissement

(10x) pour analyser l'aspect général et la cellularité du frottis (figure 63).

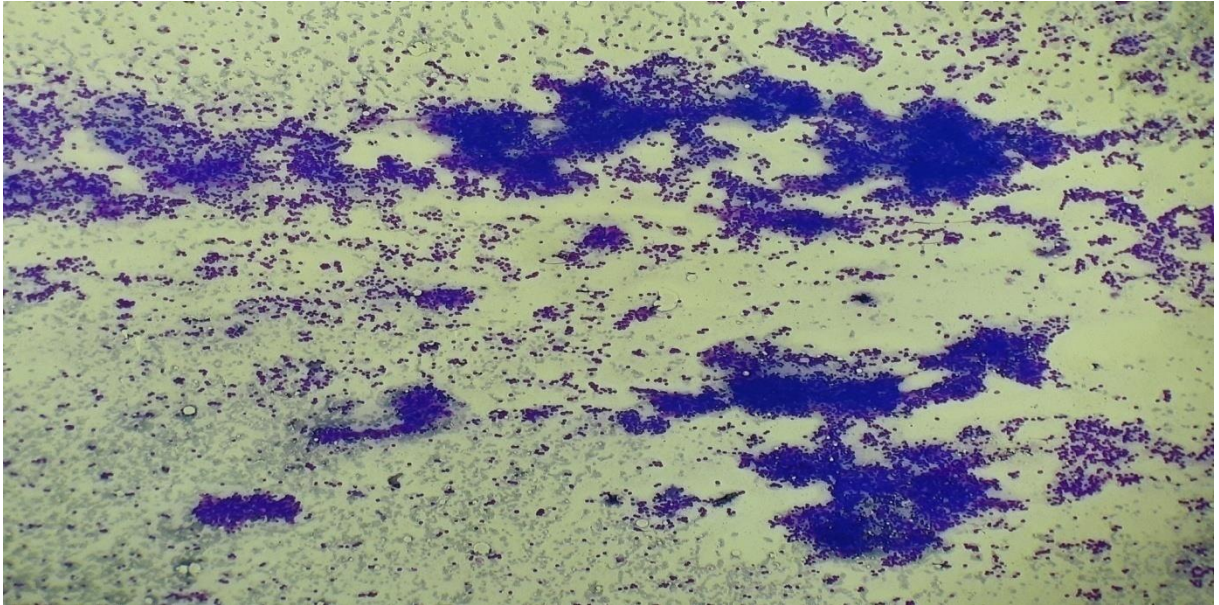


Fig61 : Frottis de forte densité cellulaires, MGG(x100) (N. Ouanes)

d.2.Lecture au grossissement moyen(40x) pour une meilleure interprétation des aspects cytopathologiques à visée d'intérêt diagnostique (exemplé'un carcinome médullaire figure 63)

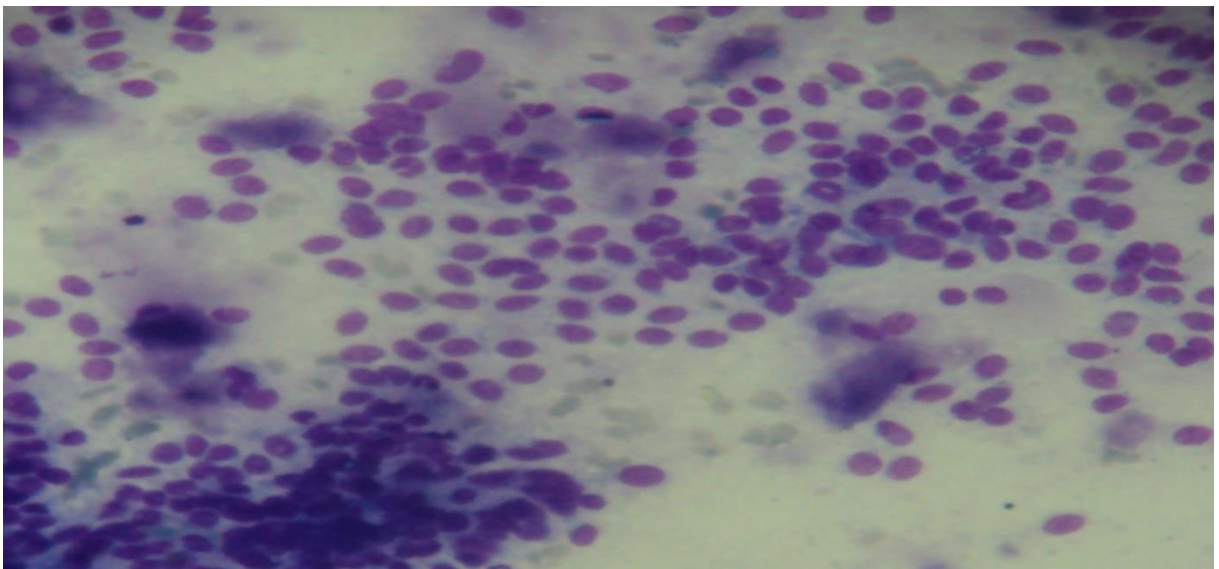


Fig62 : Cellules non cohésives, sur un fond comportant une substance amyloïde (MGG, Grx400)

d.3.Lecture au grossissement fort (100x) afin d'apprécier les détails du système nucléaire et cytoplasmique.

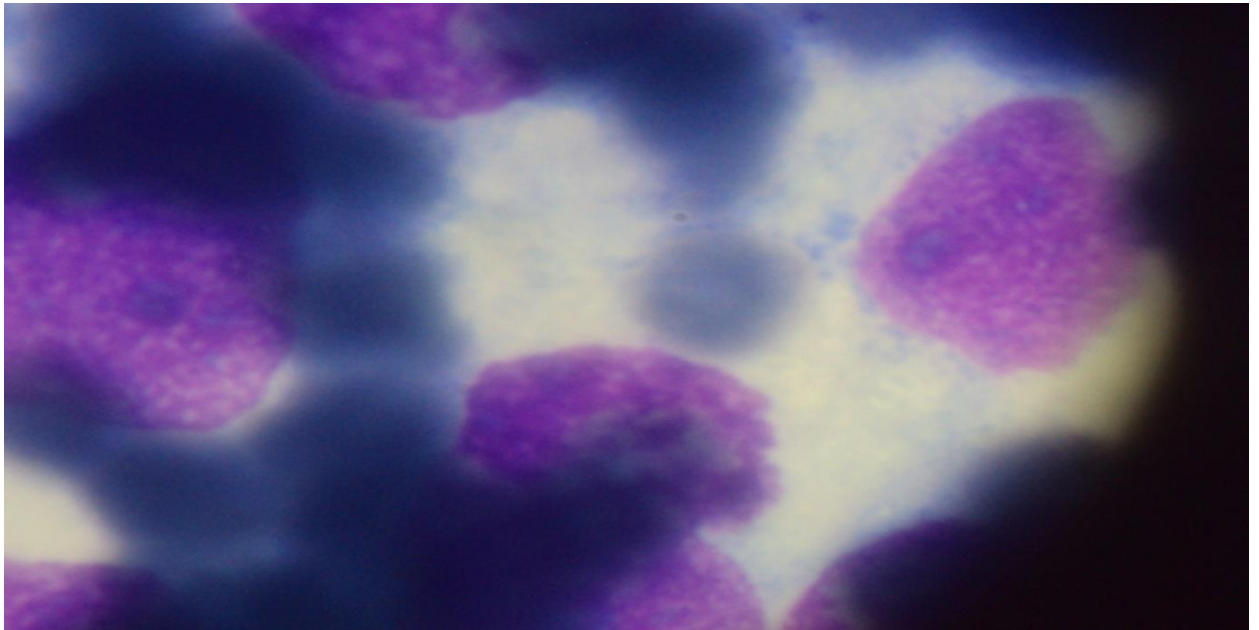


Fig63 : Noyaux nus de grande taille, nucléoles proéminents (MGG, Grx1000)

d.4 Interprétation de la cytoponction

L'interprétation des résultats et la rédaction du compte rendu cytologique ont été faites en se référant aux recommandations définies à partir du référentiel de Bethesda (9,12).

L'analyse cytologique des prélèvements est basée sur l'observation des critères suivants :

d.4.1. Le fond du frottis

Notre observation a porté sur les points suivants:

- **L'existence ou non de colloïde**, on notera :
 - son abondance
 - son caractère fluide ou compact
 - son affinité tinctoriale (de couleur rose ou violette...)
 - son aspect diffus ou en nappes plus ou moins homogènes, plus ou moins épaisses parfois mélangée à du sang avec un aspect craquelé (Figure 65, 66)
 - Hétérogène avec une viscosité augmentée, sous forme de particules ou de filaments.
- L'existence de cellules inflammatoires: histiocytes, sidérophages, cellules géantes, cellules lymphoïdes, granulomes épithéloïdes, polynucléaires (figure 29)
- L'existence de calcifications, calcosphérites : dépôt lamellaire, concentrique (figure 67)
- L'existence de substance amyloïde dans un carcinome médullaire (Figure 68)

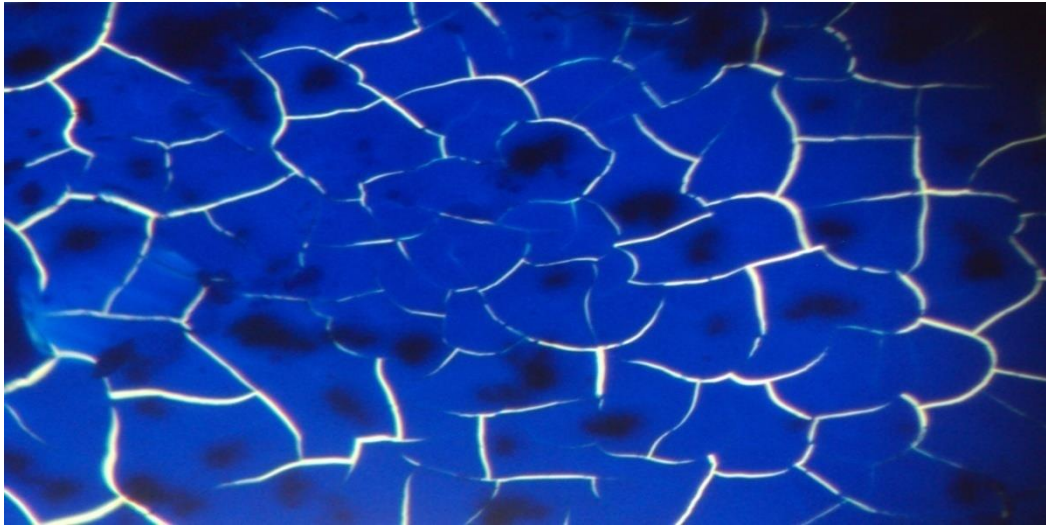


Fig64 : Substance colloïde diffuse, basophile, craquelée (MGG, Gr x 400)

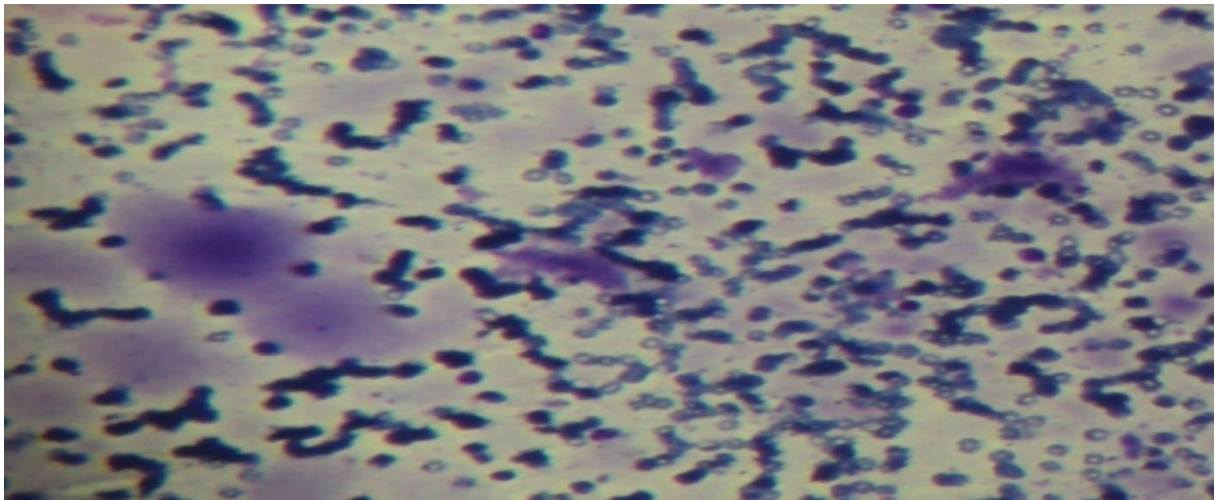


Fig65: Substance colloïde (violette) disposée en nappe (MGG, Grx400)

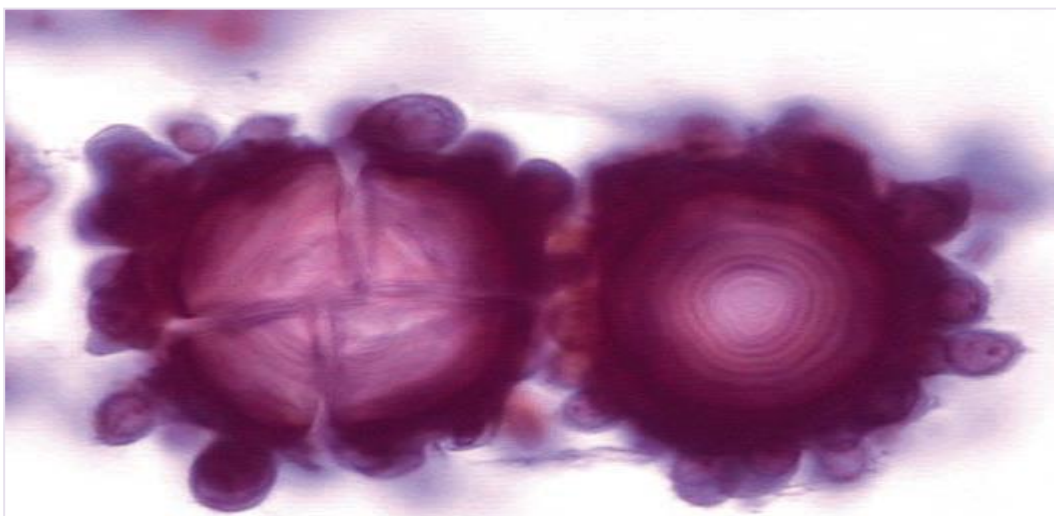


Fig66 : Calcosphérites ou psammomes (CP) (MGG, Grx1000)[106]



Fig67 : Substance amyloïde dans le carcinome médullaire (papanicolaou, Grx400)[106]

d.4.2. Architecture et disposition cellulaire

Sur le plan cellulaire, il faut observer en premier, la richesse cellulaire et l'aspect général de l'ensemble des cellules dans le prélèvement, qui peut prendre les formes suivantes :

- Follicules réguliers, disposés en nids d'abeille formés de cellules bien définies à noyau central témoignant d'une architecture normo ou macro-vésiculaire (figure 68)
- De petites formations micro-vésiculaires (figure 70)
- Amas papilliforme formé de cellules aux noyaux qui se chevauchent avec parfois un véritable axe fibro-vasculaire ou sous forme de lambeaux très dépliés, aux bords lisses, signant le carcinome papillaire (figure 71).

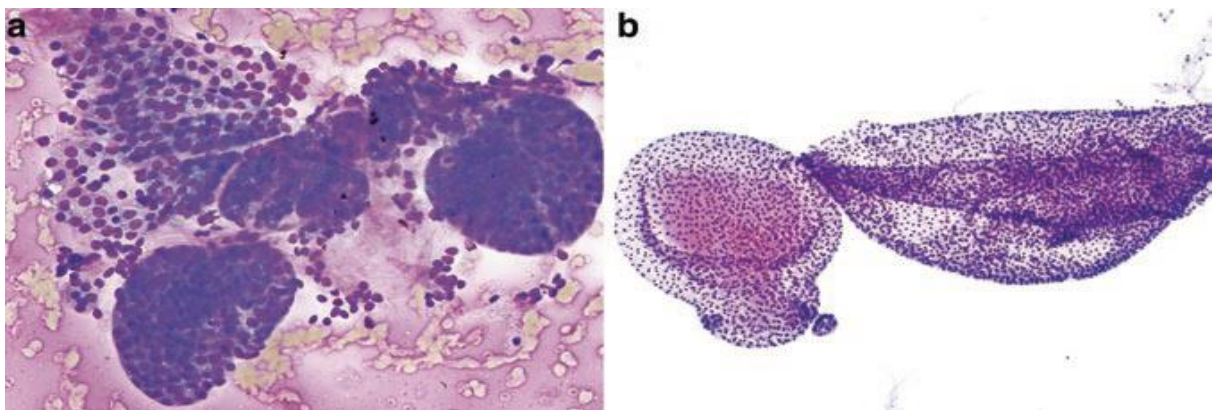


Fig68 : Architecture ou macro-vésiculaire avec des follicules réguliers (MGG, Grx1000)[106]

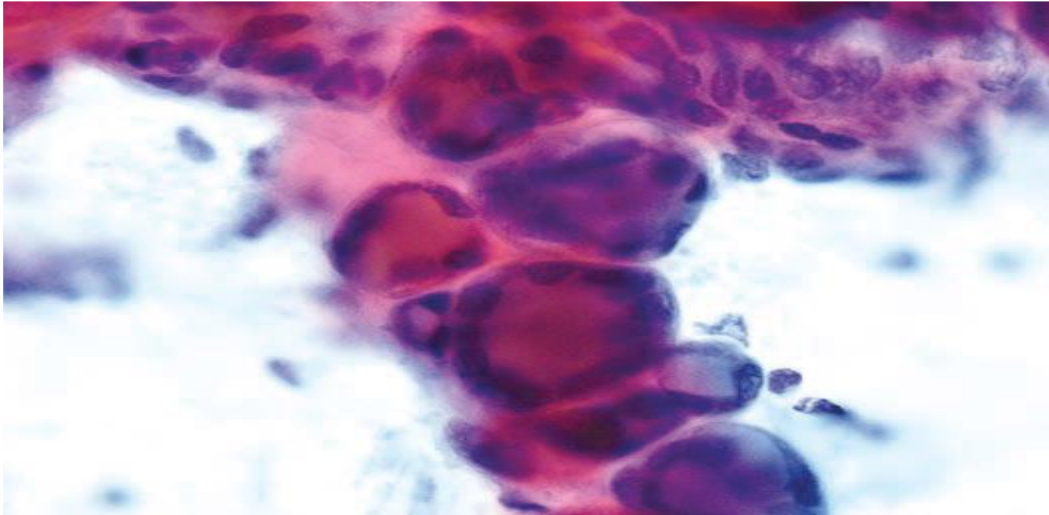


Fig69 :Micro-vésicules (papanicolaou, Grx400)[106]

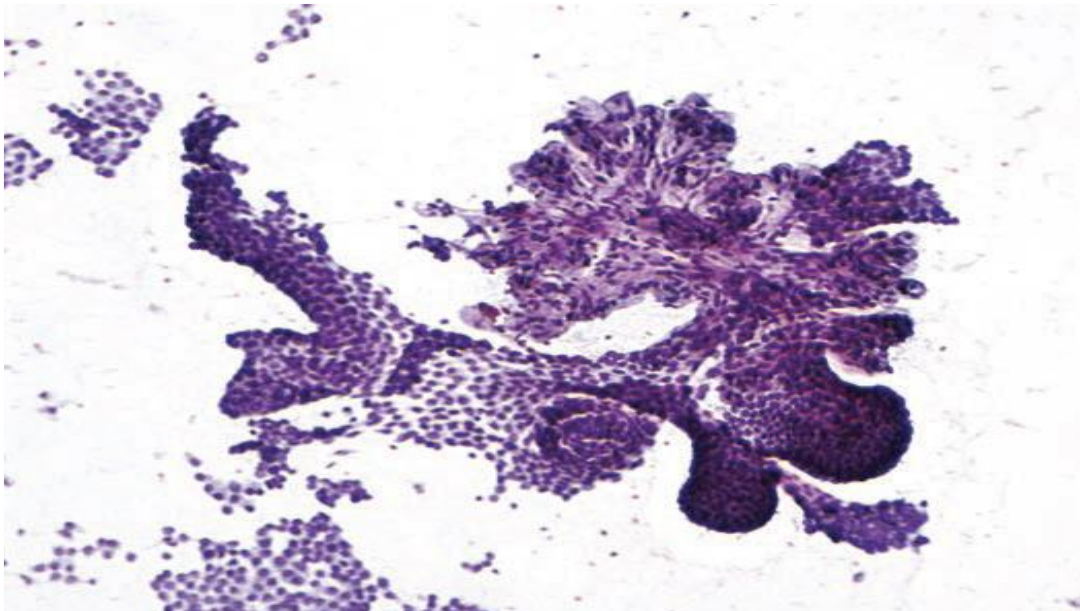


Fig70 : Amas papilliforme centré par un axe fibro-vasculaire (MGG, Grx400)[106]

d.4.3. Aspect des cellules

Il est important de voir s'il existe un polymorphisme ou un monomorphisme cellulaire. Il y a lieu de noter qu'il existe différents types de cellules :

- **La cellule vésiculaire** : a un cytoplasme basophile finement granuleux aux limites plus ou moins nettes, aux noyaux ronds ou ovales généralement petits et réguliers, non nucléolés(figure 72).
- **La cellule oncocytaire ou cellule de Hürthle** : est large, polygonale avec un cytoplasme granuleux et une anisocaryose importante. Les noyaux ont une chromatine fine et un nucléole bien visible, les phénomènes de bi-nucléation sont fréquents (figure

73). La présence de ce type de cellules en grand nombre sur un étalement pose le problème d'une métaplasie oncocytaire banale ou d'une prolifération oncocytaire bénigne ou maligne.

■ **Cellules caractéristiques de certaines pathologies :**

- **Les cellules cylindriques ou polygonales** au cytoplasme basophile bien délimité avec des inclusions intranucléaires, elles sont caractéristiques des carcinomes papillaires (figure 75).
- **Les cellules de grande taille**, de forme triangulaire ayant des granulations roses, sont caractéristiques des carcinomes médullaires(figure 76).

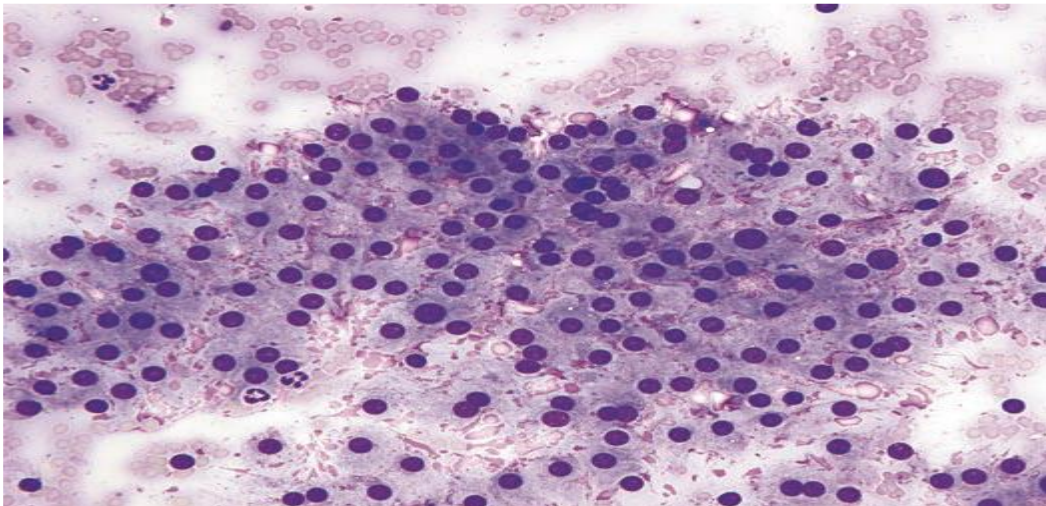


Fig71 : Nodule colloïde (MGG, Grx400)[106]

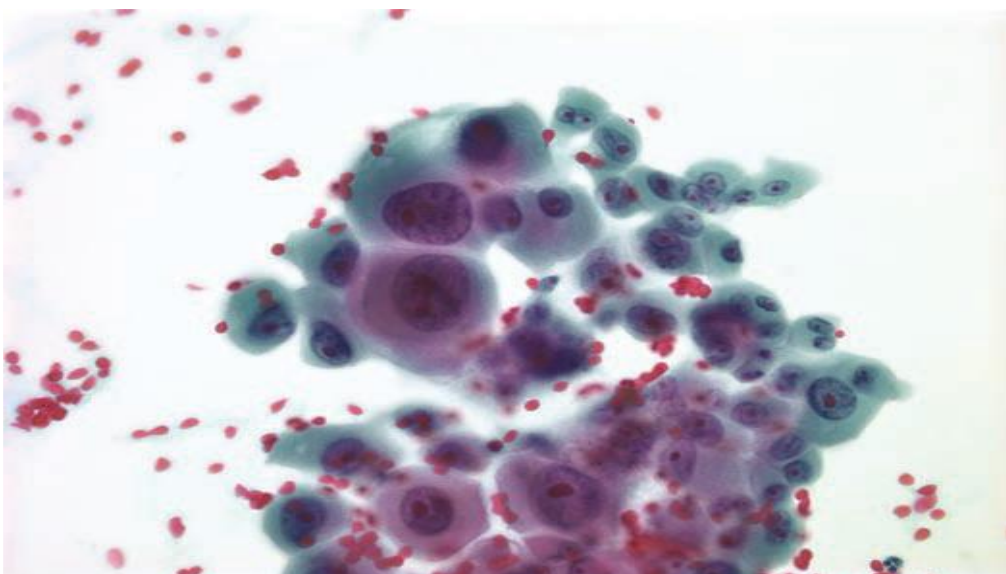


Fig72: Cellules oncocytaires (papanicolaou, Grx400)[106]

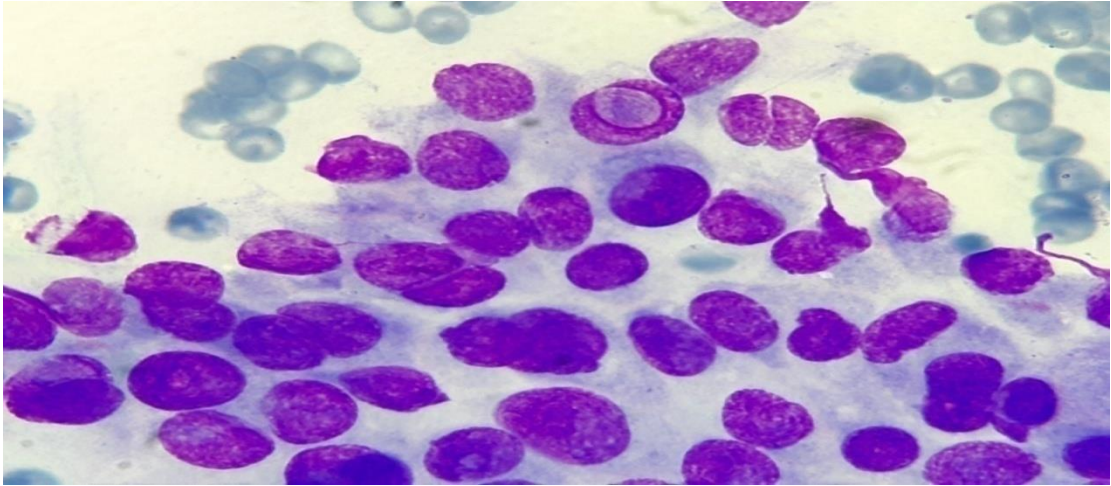


Fig73 : Inclusions intranucléaires dans un CP

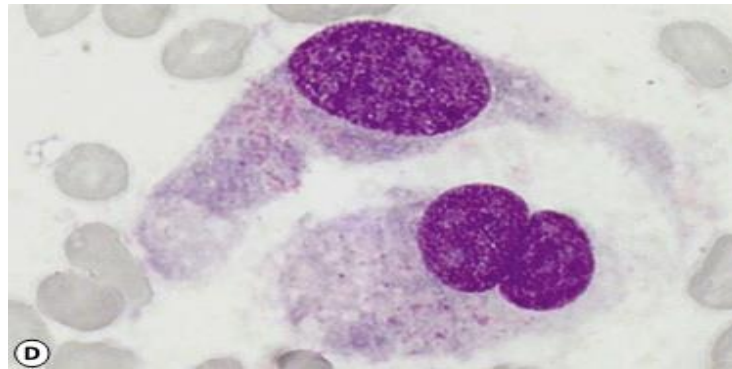


Fig76 : Cellules C du carcinome médullaire la thyroïde

d.4.4. Conclusion du diagnostic cytologique

Le diagnostic cytologique repose sur l'association ou l'absence de ces différents signes, chaque signe pris individuellement pouvant être rencontré dans différentes pathologies.

Au terme de l'analyse, la conclusion du compte rendu se fera selon les critères morphologiques de diagnostic Bethesda (2010,2017) [9,12] et se compose de six catégories :

B1 : Catégorie « non diagnostique » ou « non satisfaisante » : un matériel cytologique est considéré comme adéquat pour l'évaluation s'il contient un minimum de six groupes de cellules folliculaires bien visualisées (c'est-à-dire bien colorées, non déformées et bien fixées), avec au moins dix à douze cellules par groupe.

B2:Catégorie « bénin »

B3:Catégorie « lésion folliculaire de signification indéterminée » ou « atypies de signification indéterminée »

B4 : Catégorie « néoplasme folliculaire » et « néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires »

B5 : Catégorie « suspect de malignité »

B6 : Catégorie « malin ».

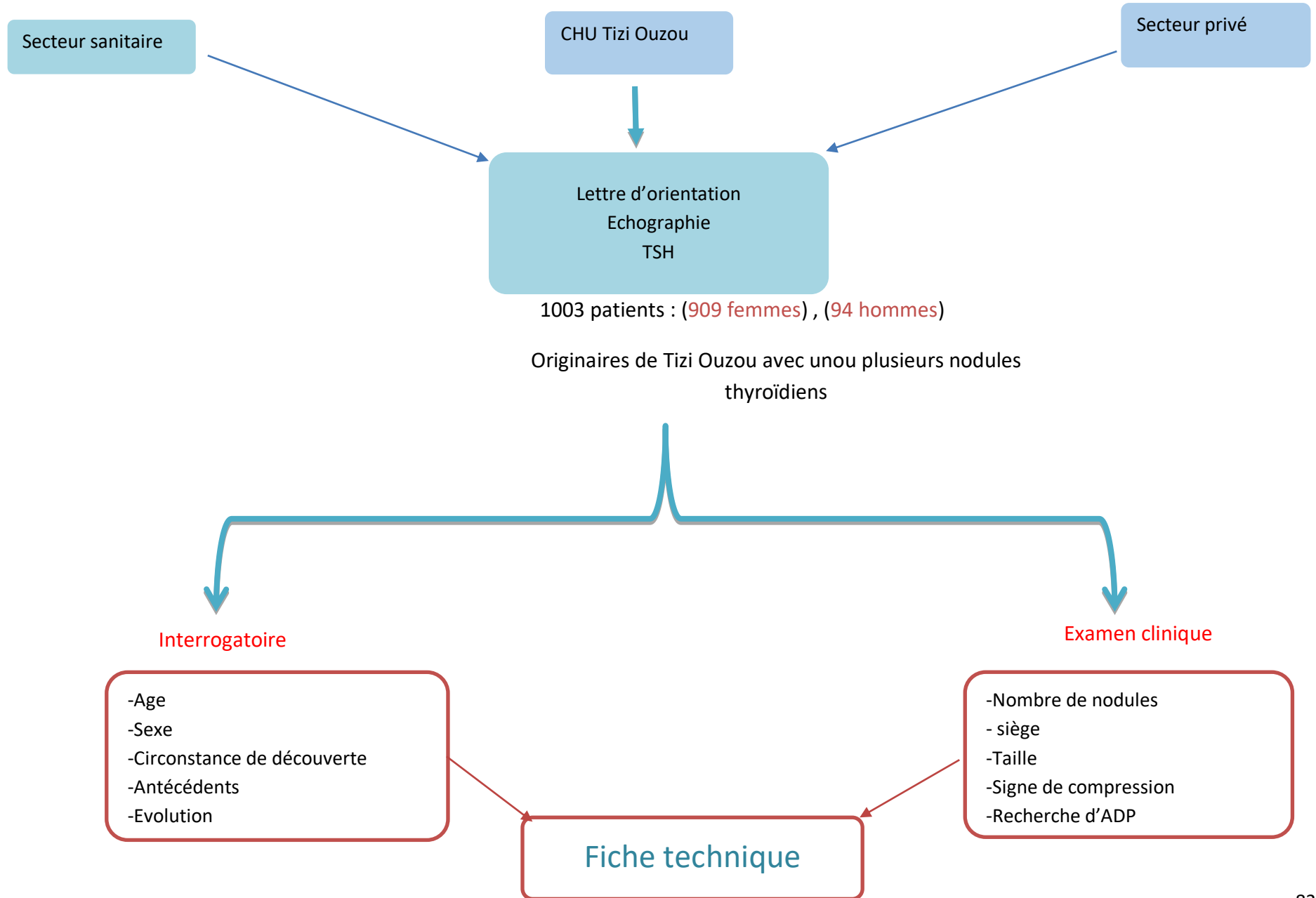
3.3.1.6. Examen Histologique

C'est l'examen de base pour affirmer avec certitude la malignité ou la bénignité des nodules thyroïdiens des patients opérés.

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire sont obtenus à partir d'une pièce opératoire de la thyroïde préalablement fixée:

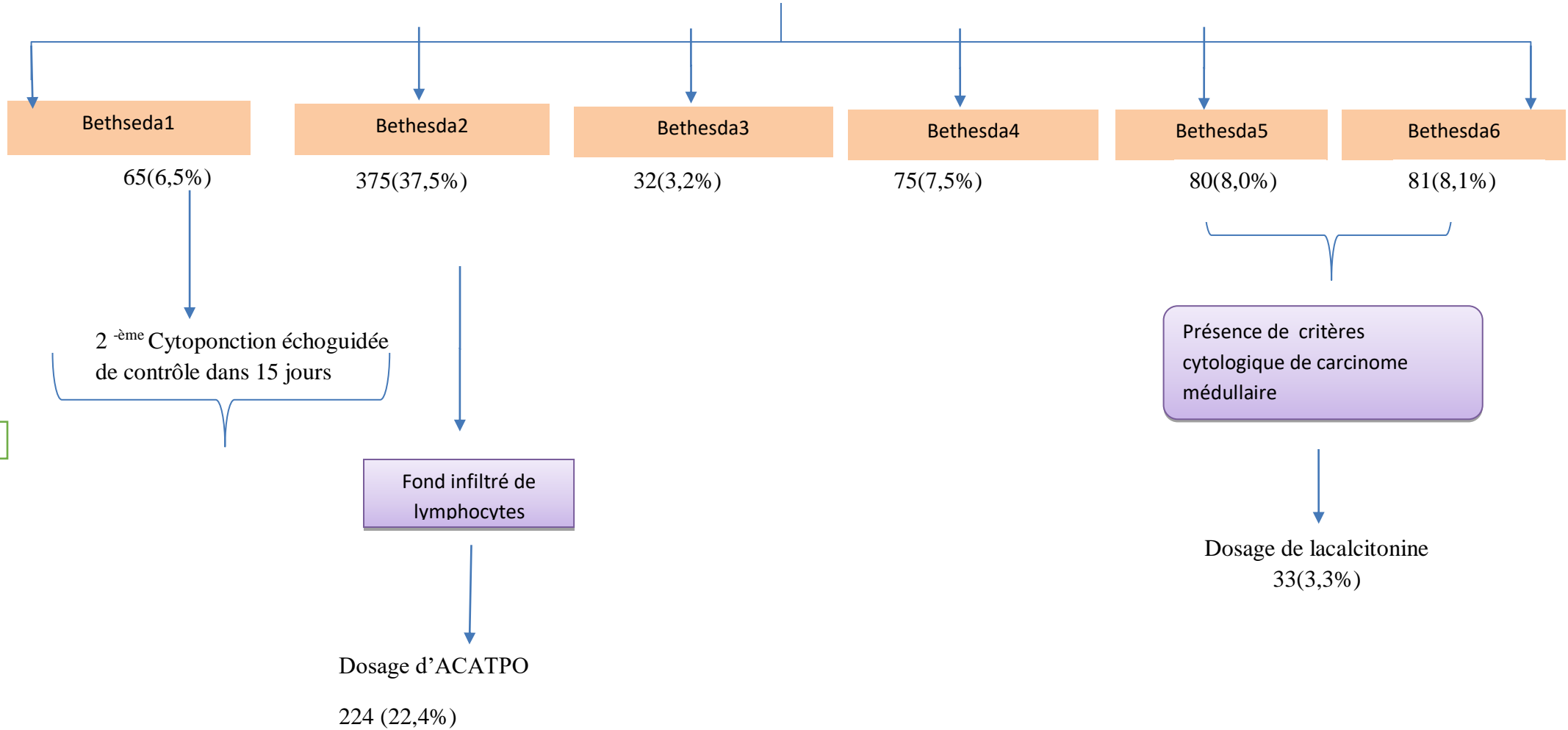
- L'examen macroscopique permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique suspect
- Le microscope photonique permet la lecture des lames, leur visualisation et l'enregistrement de l'image observée : le faible grossissement pour la capture d'une bonne vue de l'aspect histologique du frottis et le fort grossissement c'est pour mieux analyser les détails cellulaires
- Cette lecture permet la rédaction du compte rendu histologique descriptif de la pathologie thyroïdienne et de poser le diagnostic histologique de bénignité ou de malignité.
- Les résultats de cet examen définitif sont recueillis et portés sur la fiche technique du patient afin de les comparer avec les résultats échographiques, cytologiques et histologiques.

3.4. Déroulement de l'étude

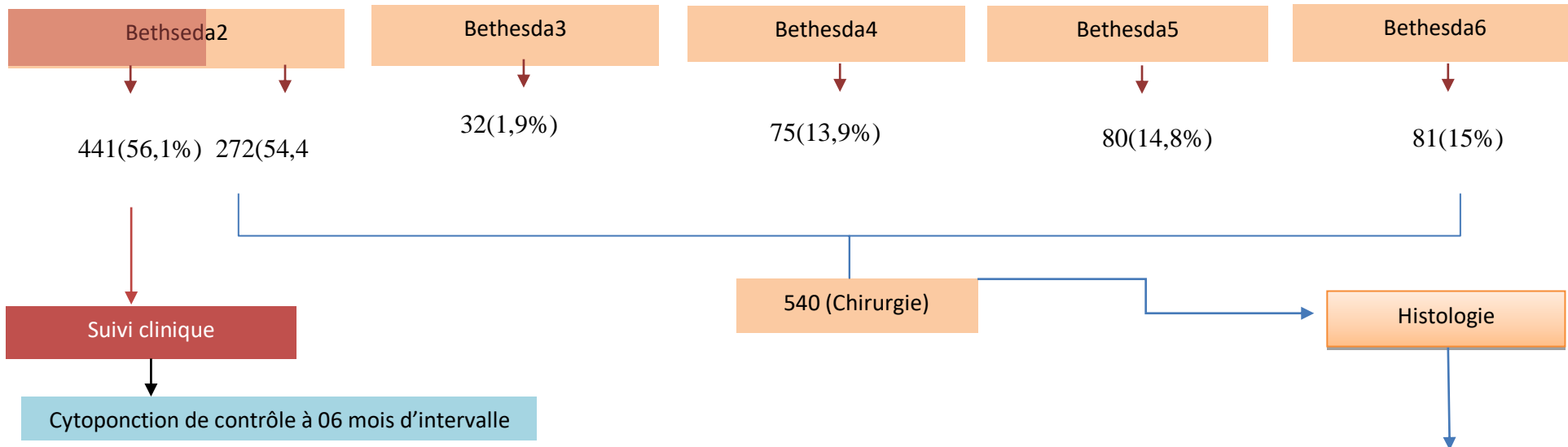


Cytoponction

Résultats classés selon la classification Bethesda 2017



T2



Objectif principal

- Calculer le pourcentage de malignité de chaque catégorie Bethesda
- Evaluation des performances diagnostics de la cytoponction (sensibilité, spécificité, VPP, VPN, VP, VN, FP, FN)

Corrélation cytologie ↔ Histologie

Objectifs secondaires

- Calculer le pourcentage de chaque critère clinique prédictif de malignité

Corrélation clinique cytologie ↔ Histologie

- Statut thyroïdien de lésions malignes
- Thyroïdite et malignité (AC ATPO)
- Calcitonine et cancer médullaire

Corrélation biologique cytologique ↔ Histologie

Corrélation échographique cytologique ↔ Histologie

- Calculer le pourcentage de malignité des scores EUTIRADS
- Corrélation EUTIRADS cytologie-histologie bénigne
- Corrélation EUTIRADS cytologie-histologie maligne

3.5. Moyens d'étude

3.5.1. Personnel

La cytoponction a été réalisée par le même opérateur au laboratoire de cytologie du CHU de Tizi-Ouzou.

Les malades ont été adressés par les :

- Services d'endocrinologie, de radiologie, d'ORL, de chirurgie, de médecine interne, de chirurgie viscérale, des services maladies infectieuses du CHU de Tizi-Ouzou
- Secteurs sanitaires et
- Secteurs privés de la région.

3.5.2. Matériel

3.5.2.1. Consommables :

A. Produits consommables

Le matériel (consommable) utilisé pour effectuer la cytoponction est le suivant :

A.1 Pour l'asepsie cutanée

- Compresses stériles
- Solution antiseptique

A.2 Pour la cytoponction

- Une paire de gants stériles
- Des compresses stériles
- Des seringues avec aiguilles entre 23 à 27 gauges
- Plusieurs lames pour l'étalement
- Un crayon en diamant pour noter les références du frottis



Fig74:Présentation des aiguilles calibrées entre 23 et 27 Gauges[190]

A.3 Pour la coloration

Le matériel (consommable) utilisé pour effectuer la coloration May Grunwald Giemsa est le suivant :

- Papier filtre
- Colorant Giemsa rapide en solution, ref : 320310
- May Grunwalden solution, ref: 320070



Fig75:Colorants May Grunwald en solution et Giemsa en solution

- Eau de robinet
- Huile à immersion (MERCK), refraction 1.517, est utilisée avec les microscopes équipés d'objectif 1000 \times . Il est nécessaire de placer une goutte d'huile entre la lame et l'objectif. La réfraction des rayons lumineux étant minimisée par la présence d'huile, l'image obtenue à 1000 \times est plus nette, son pouvoir de résolution est maximal.



Fig76 : Huile à immersion

-Trousse de dosages hormonaux : TSH par méthode IRMA, FT3 - FT4 par méthode RIA.

3.5.2.2. Produits non consommables

- L'appareil d'échographie TOSHIBA Aplio XG de type SSA 790A 2008 équipé de deux sondes linéaires multifréquence (7,5- 12MHZ).

- Microscope optique binoculaire Olympus SOC (CX23).



Fig77 :Microscope optique binoculaire.

- Compteur gamma appareil modèle PERKIN ELMER WIZARD 2.

3.5.3. Analyse statistique

La saisie des données est faite au fur et à mesure du recrutement des sujets sur le logiciel «Epidata Entry 3.0. »

Le contrôle de la saisie est effectué sur le logiciel Epi Info 6.04 Dfr suivi par une correction des erreurs de saisie et les erreurs de recueil pour obtenir une base de données prête à l'analyse.

L'analyse statistique finale des données recueillies a été effectuée sur le logiciel Epidata analysis 2.2.2.182 et Epi Info 6.04 Dfr et d'autres logiciels pour analyse multivariée.

L'analyse statistique a consisté en :

3.5.3.1. Etape descriptive :

► **Une analyse univariée : (étude descriptive)**

Pour les variables quantitatives, ont été exprimées en pourcentages et sous forme de moyenne \pm écart type, de valeurs extrêmes...

Pour les variables qualitatives, sous forme de fréquence en pourcentage avec un intervalle de confiance à 95 %.

3.5.3.2. Etude analytique :

► **Une analyse bivariée ou multivariée (Etude analytique)** : effet de deux ou trois variables mises ensemble, des patients porteurs de nodules thyroïdiens malins ou de nodules bénins.

Pour les variables qualitatives, comparaison de pourcentages par le test du Chi-carré d'indépendance de Pearson et le test de Student

Pour les variables quantitatives, comparaison de moyenne et des caractéristiques des nodules bénins et malins. [188].

L'analyse de variances par le test ANOVA, réalisée dans un premier temps selon un modèle bi-varié puis, dans un second temps, selon un modèle **multi-varié**. La différence était considérée comme significative pour un p inférieur ou égal à 0.05

L'histologie finale a été comparée avec les résultats de la cytoponction pour fournir un risque de malignité pour chaque catégorie Bethesda.

Nous avons fait le Calcul des outils de validité pour les différents scores en prenant comme test de référence l'histologie : La performance de la cytoponction pour le diagnostic de la bénignité ou de la malignité a été exprimée en quatre dimensions (la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative).

Pour le calcul de la performance de la cytoponction, les catégories Bethesda B2 et B3 ont été considérées comme en faveur de la bénignité et les catégories B4, B5 et B6 comme en faveur de la malignité.

Indice de Youden = (sensibilité + spécificité - 1)

- Indice négatif = test inefficace
- Indice se rapproche de 1 = test efficace

Les résultats sont présentés sous forme de graphes en tableaux simples, croisés et récapitulatifs en ce qui concerne la phase de discussion

Comparaison de deux variables quantitatives par la corrélation et la régression.

Comparaison de deux ou plusieurs pourcentages en phase de discussion par le test de l'écart réduit et le test du Chi2.

3.6. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Concernant les considérations éthiques, le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

La cytoponction est précédée d'un interrogatoire avec le patient en langage simple et accessible afin de le sensibiliser à l'intérêt de cet examen dans le diagnostic du nodule thyroïdien et de sa prise en charge, ainsi que son intérêt dans le dépistage des lésions malignes avant tout acte chirurgical.

L'entretien a pour but de rassurer le patient en mettant en avant les points suivants :

- Informer les patients sur l'innocuité du geste de la ponction, en lui expliquant qu'en dehors de l'inconfort occasionné par l'introduction de l'aiguille dans le nodule thyroïdien, cet examen est non invasif, et indolore.
- Qu'un hématome peut apparaître après la cytoponction, mais spontanément résolutif.
- Certains patients devaient être rassurés sur le fait que la cytoponction ne provoque pas la dissémination des cellules tumorales.

L'interrogatoire a pour but d'avoir le consentement verbal du patient et son adhésion à la réalisation de notre travail, évidemment après l'avoir sensibilisé sur l'importance décisionnelle de cet examen en le comparant à la simplicité du geste.

The page features a decorative graphic consisting of three overlapping circles in shades of blue, arranged in a vertical line. Two thin blue lines intersect at the top left, forming a V-shape that frames the circles. The word "RESULTATS" is centered horizontally in a bold, blue, serif font.

RESULTATS

4.1. Etude descriptive

4.1. 1. Caractéristiques générales de la population

Notre échantillon est constitué de 1003 sujets. Ces patients, porteurs de nodules thyroïdiens de différents diamètres, ont été adressés au laboratoire de cytogénétique du CHU de Tizi-Ouzou pour une cytoponction thyroïdienne. Ils étaient tous originaires de la wilaya de Tizi-Ouzou qui représente une zone d'endémie goitreuse.



Fig78: Répartition de la population étudiée selon l'origine géographique, effectif de chaque daïra (%)

Au cours de la période de notre étude s'étalant de janvier 2011 à décembre 2013, et sur les 1003 patients qui se sont présentés, 1956 nodules thyroïdiens ont été ponctionnés (ce qui représente 92% de l'ensemble des cytoponctions réalisées).

Toutes les cytoponctions ont été effectuées par capillarité sauf pour les lésions kystiques où les prélèvements ont été réalisés par aspiration.

Pour faciliter notre étude, nous avons retenu la cytologie la plus significative d'un seul nodule par patient chez les sujets ayant deux nodules thyroïdiens ou plus : (1003 nodules ont été retenus).

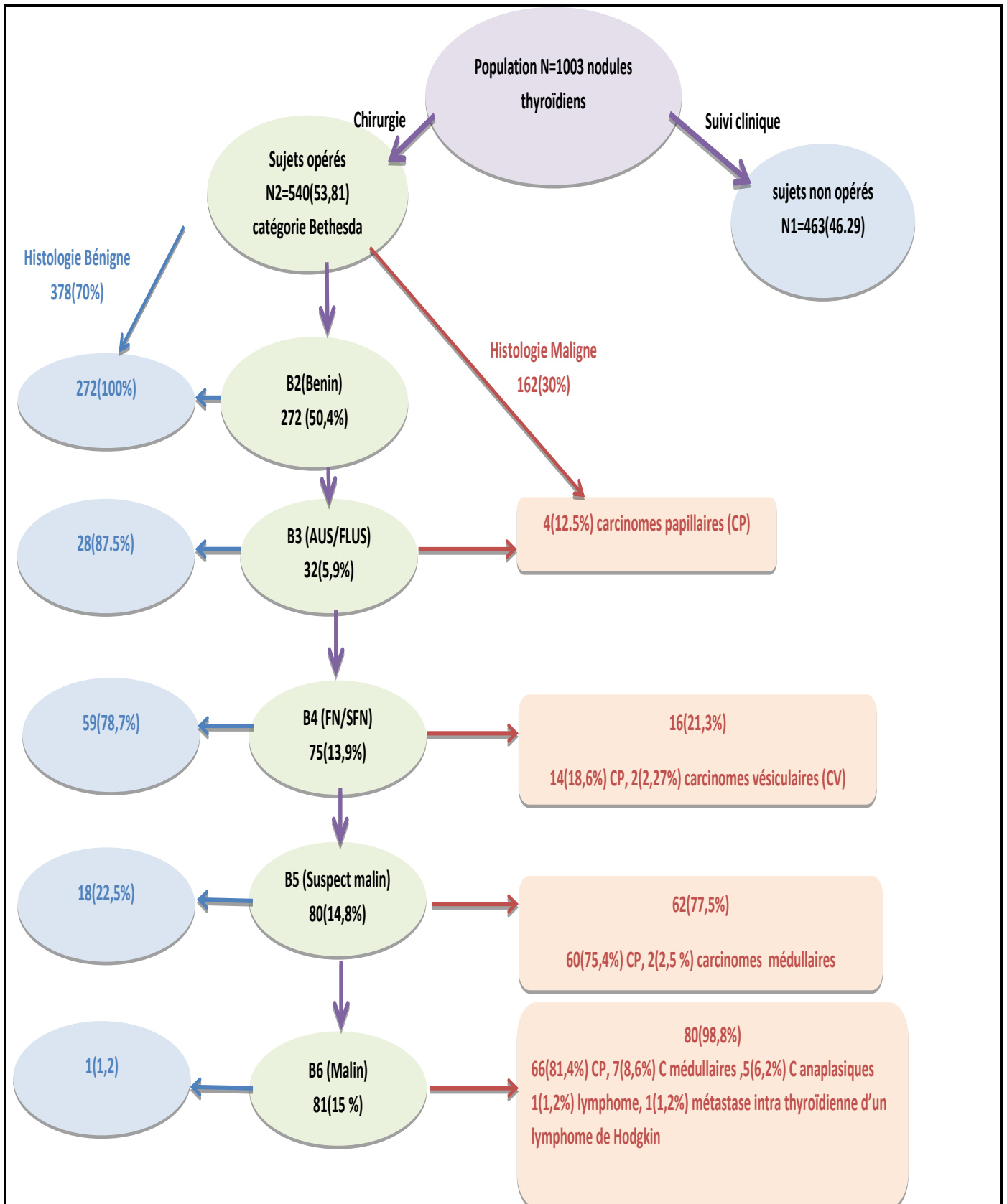


Fig79 : Organigramme de l'étude

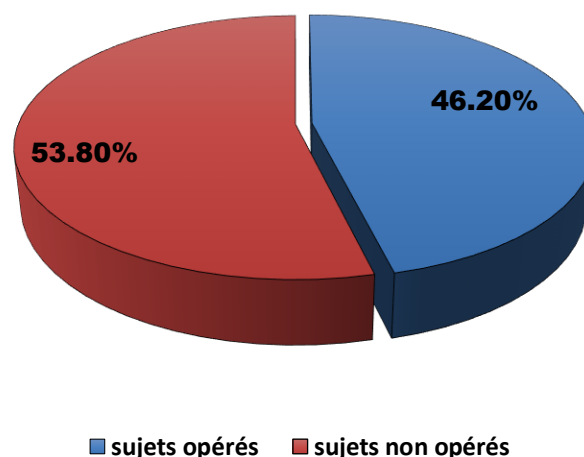


Fig80: Répartition de la population en fonction de la chirurgie thyroïdienne

Dans notre série, il y avait plus de personnes opérées que de non opérées. 540 soit 53,8% des patients ont été opérés contre 463 (46,2%) qui n'ont pas subi de chirurgie. La différence est significative ($p \approx 0.0000$, DS).

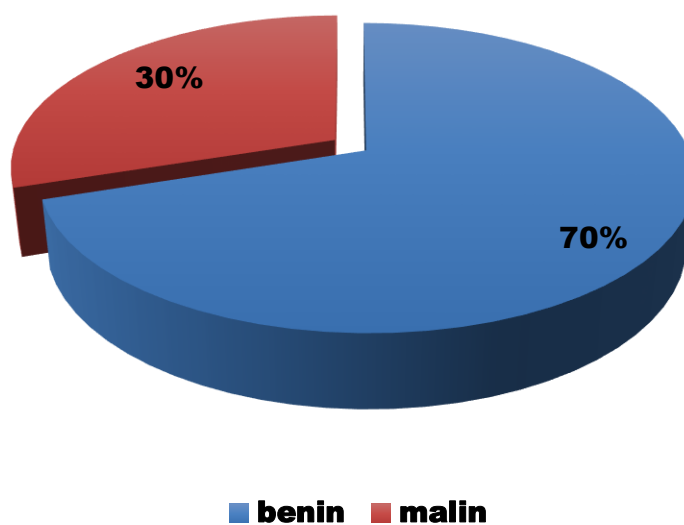


Fig 81 : Répartition des sujets opérés selon le diagnostic histologique

162 soit 30 % des patients opérés avaient des nodules malins à l'examen histologique et 378 soit 70 % des cas étaient porteurs de nodules bénins. Le pourcentage de malignité chez la population opérée est donc de 30%.

4.1.1.1.1. Age

La moyenne d'âge de la population de notre étude est de 48.1 ± 13.7 ans avec des extrêmes allant de 12 à 86 ans.

Tableau IX: Moyenne d'âge de la population de l'étude

Population	Minimum	Moyenne \pm Ecart type	Médiane	(IC moyen 95%)	Maximum
1003	12	48.01 \pm (13.71)	46.00	47.16 48.86	86.00

IC: intervalle de confiance

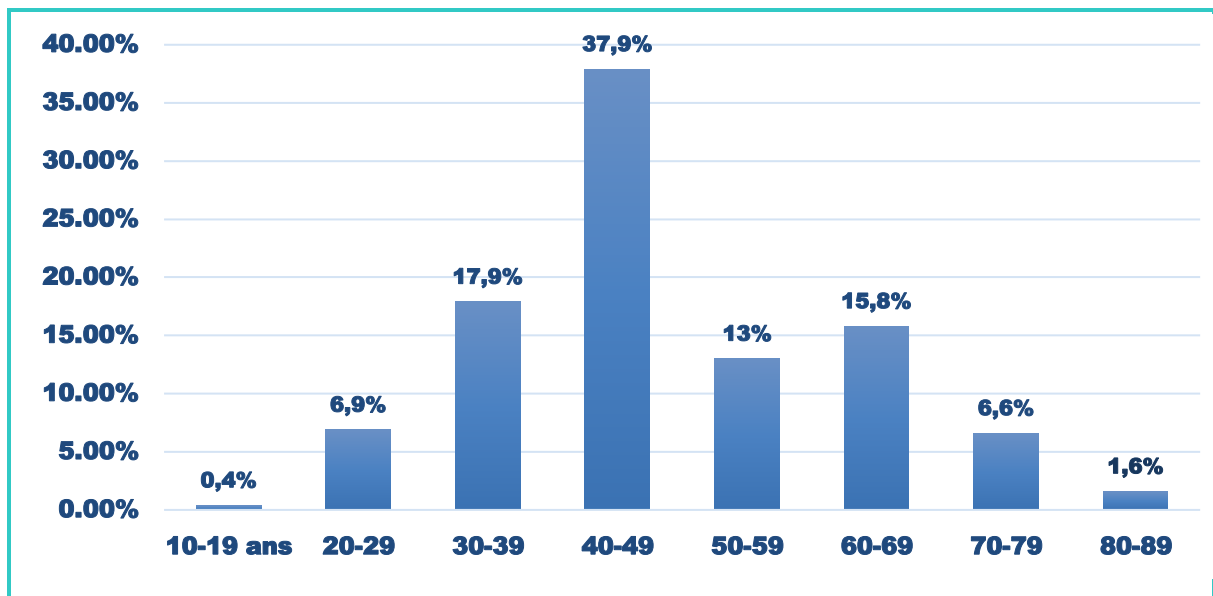


Fig82 : Classes d'âge de la population

L'analyse de l'histogramme des âges de notre population a montré une prédominance comprise entre 40 et 49 ans.

4.1.1.1.2 : Sexe

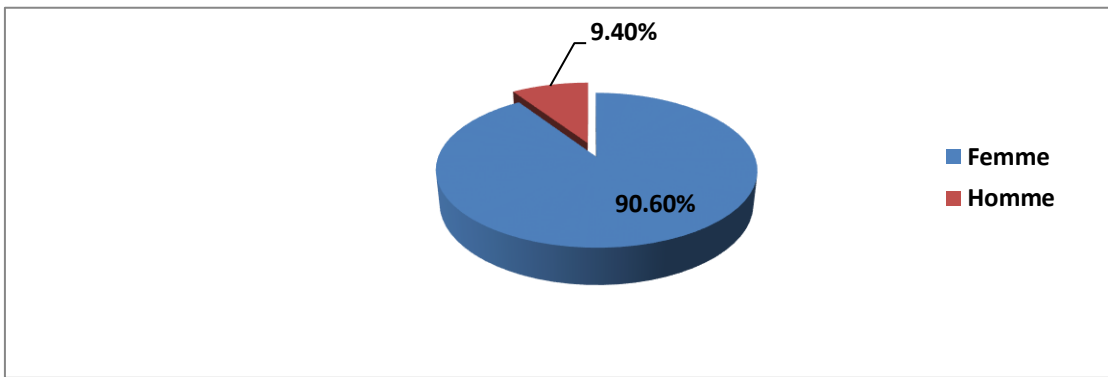


Fig83 : Répartition de la population selon le sexe

La population féminine est majoritaire avec un sex ratio de 9.6. Elle est significative et évidente (10 femmes pour un homme).

4.1.1.1.3. Age et sexe

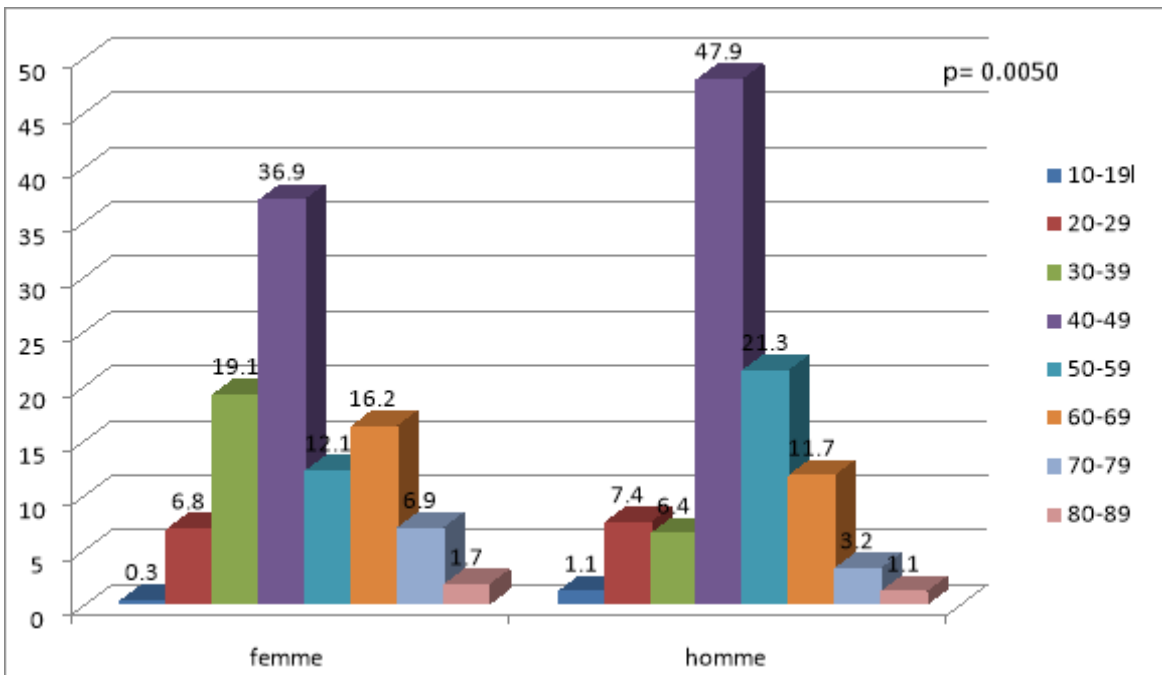


Fig84 : Répartition de la population selon le sexe et l'âge

La tranche d'âge prédominante chez les deux sexes est de 40-49 ans avec une répartition différente chez les deux sexes ($p \approx 0.005$, DS).

4.1.1.2. Données cliniques

4.1.1.2.1. Circonstance de découverte

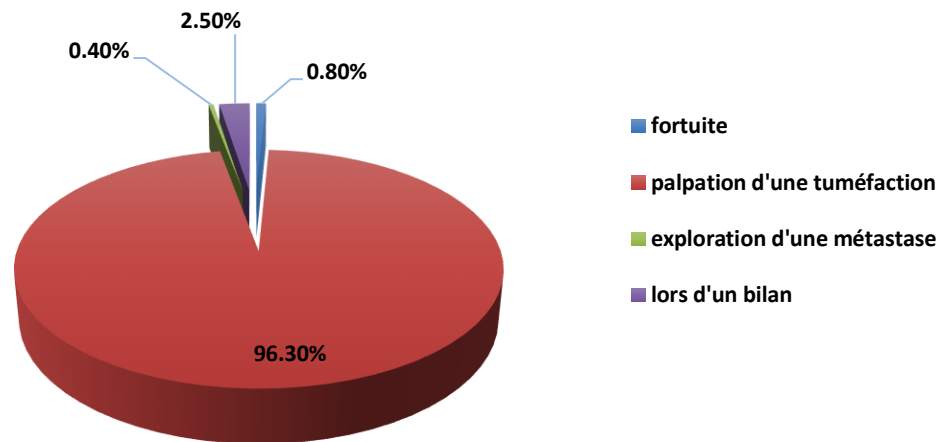


Fig85: Répartition de la population selon les circonstances de découverte

Les principaux modes de découverte des nodules thyroïdiens sont les suivants :

- ▶ palpation d'une tuméfaction cervicale antérieure dans 966 cas (96.3%) : circonstance de découverte la plus fréquente.
- ▶ découverte fortuite (rarement) lors :
 - d'un examen échographique cervical demandé pour d'autres motifs dans 8 cas (0.8%) ou
 - d'un bilan de dysthyroïdie dans 25 cas (2.5%) ou
 - d'une exploration d'une localisation secondaire (métastase) dans 4 cas (0.4%).

4.1.1.2.2. Antécédents

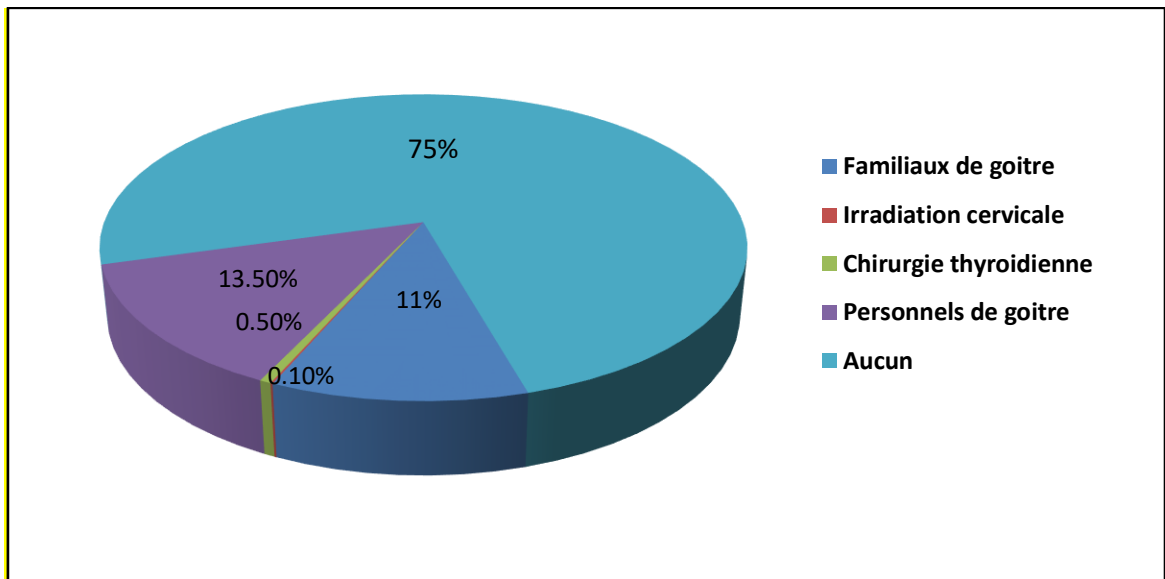


Fig86: Répartition de la population selon les antécédents

Les antécédents recherchés dans notre étude sont les suivants :

- ▶ Notion d'irradiation cervicale antérieure notée dans un seul cas (0.1%).
- ▶ Antécédents de chirurgie thyroïdienne dans 05 cas (0.5%)
- ▶ Notion familiale de goitre dans 110 cas soit 11%
- ▶ Antécédents personnels de goitre dans 135 cas soit 13.5%

La notion familiale de cancer thyroïdien n'a pas été relevée.

4.1.1.2.3. Evolution

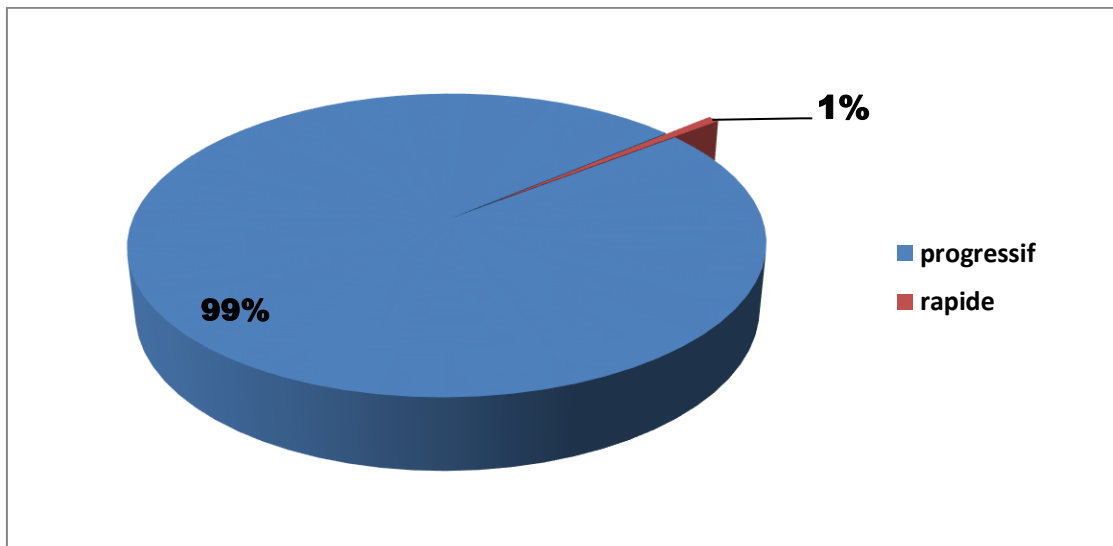


Fig87: Répartition de la population de l'étude selon l'évolution

Le mode d'évolution rapide est défini par une évolution qui ne dépasse pas quatre semaines. Un mode d'installation progressif est supérieur à six mois. Le mode d'installation a été progressif dans 996 (99.3%) des cas et rapide dans 7(0.7%) des cas.

4.1.1.2.4. Signes de compression locorégionale

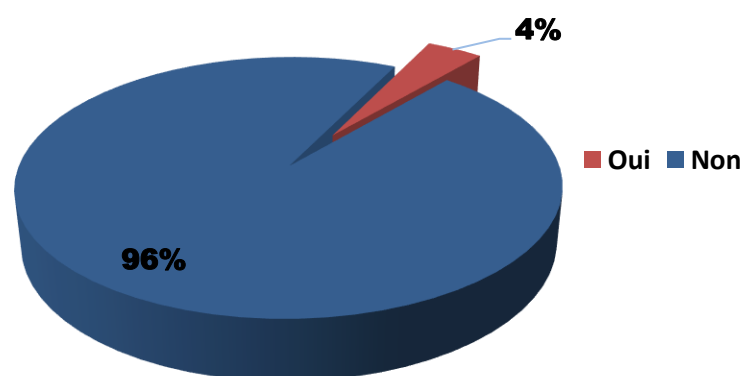


Fig88: Répartition de la population selon les signes de compression.

Nous n'avons retrouvé dans notre population que 40 patients soit 4% des cas avec des signes de compression locorégionale.

4.1.1.3. Données biologiques (statut thyroïdien)

4.1.1.3.1. Dosage de la TSH

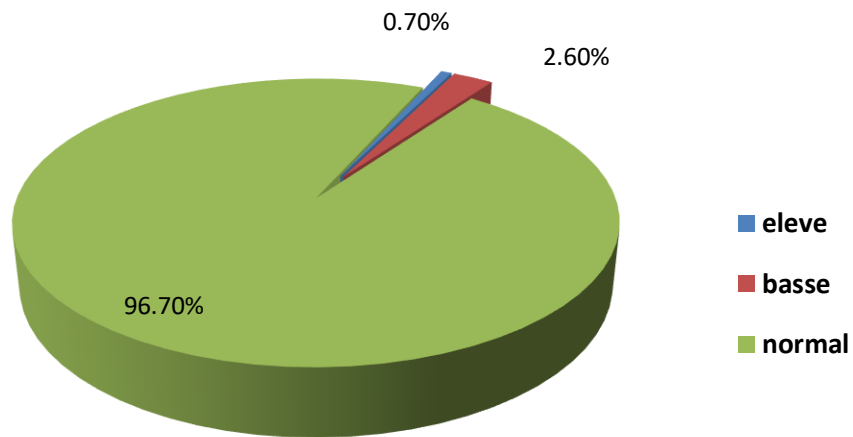


Fig89: Répartition de la population selon les taux de TSH.

Le statut thyroïdien de nos patients est le suivant :

- Presque tous les patients sont en euthyroïdie, 970 patients (96.7%)
- 26 (2.6%) des patients sont en hyperthyroïdie
- Et seulement 7(7.07 %) sont en hypothyroïdie

4.1.1.3.2. Dosage des anticorps ATPO

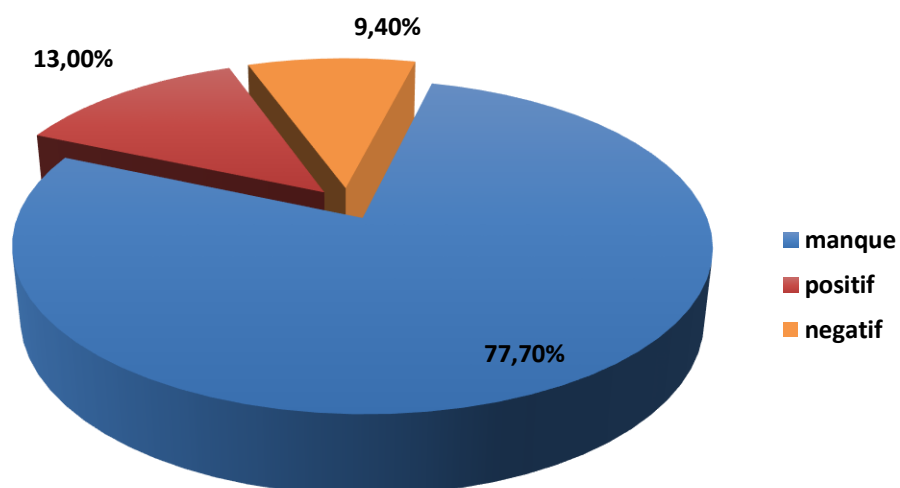


Fig90: Répartition de la population selon les taux d'AC ATPO

Le dosage d'AC ATPO n'a concerné que 224 patients (22.4%) de la population dont 130 (13 %) étaient positifs en faveur d'une thyroïdite de Hashimoto, et 94(9.4%)étaient négatifs

4.1.1.3.3. Dosage de la calcitonine

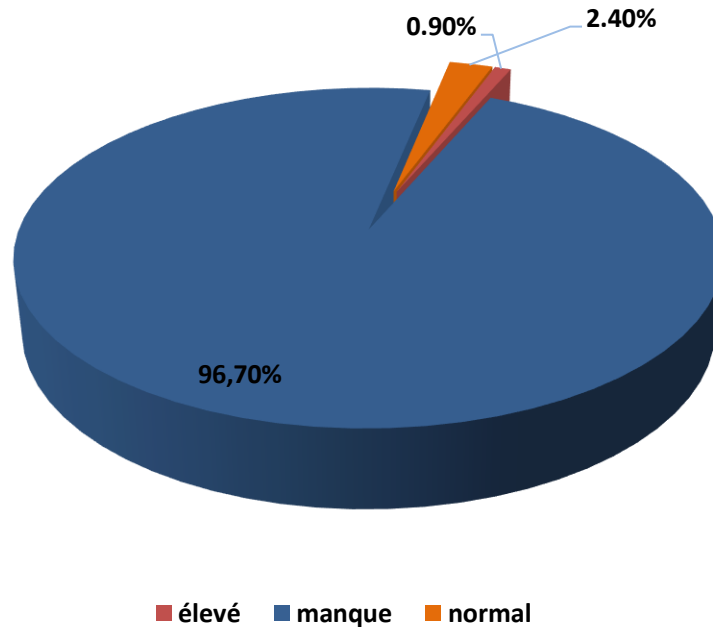


Fig91: Répartition de la population selon les taux de calcitonine

Le dosage de la calcitonine n'a concerné que les cytoponctions suspectes d'un cancer médullaire de la thyroïde, 33 soit 3.3% des cas dont 9 cas (0.9%) ont une calcitonine supérieure à 133.8pg/ml.

4.1.1.4. Données échographiques

4.1.1.4.1. Nombre de nodules

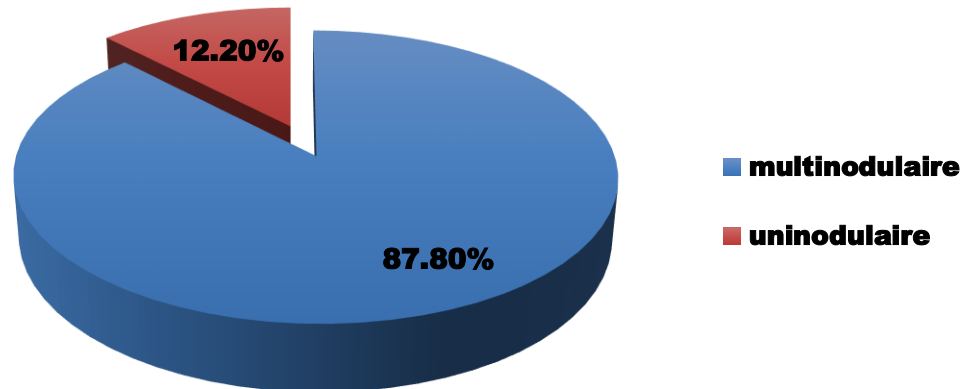


Fig92 : Répartition de la population selon le nombre de nodule décelés

L'échographie avait objectivé un nodule unique chez 122(12.2%) patients. Alors que 881 (87.8%) d'entre eux avaient des nodules multiples.

4.1.1.4.2. Siège des nodules thyroïdiens

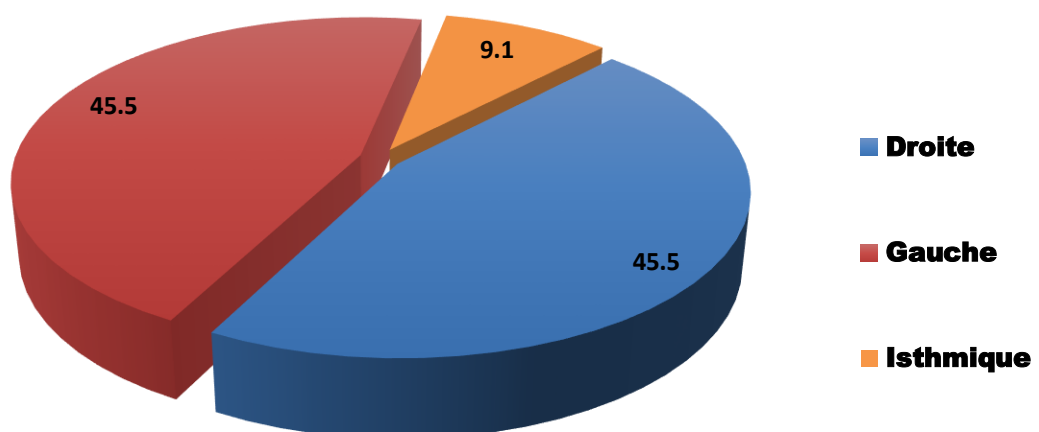


Fig93: Répartition de la population selon le siège des nodules

456 patients soit 45.5% des cas de la population ont un nodule localisé dans le lobe thyroïdien droit, le même nombre de patients ont des nodules thyroïdiens dans le lobe gauche et 91 soit 9.1% des patients ont un nodule thyroïdien isthmique.

4.1.1.4.3. Cytoponction des adénopathies :

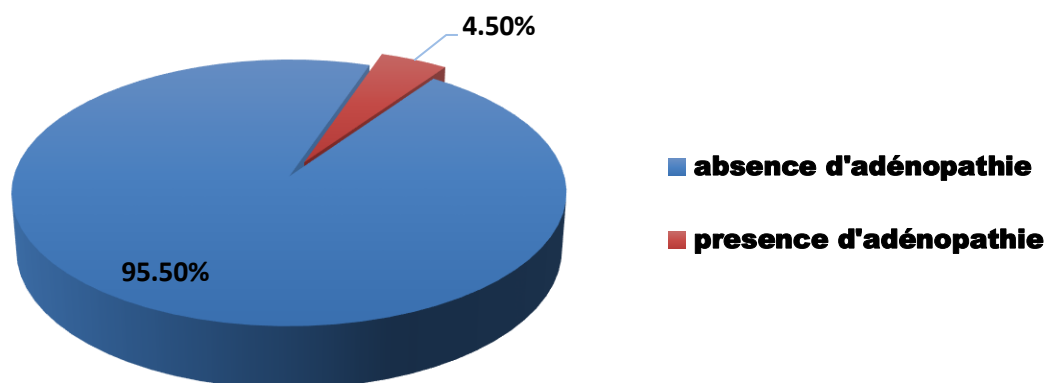


Fig94: Répartition de la population selon la présence ou non d'adénopathie

45(4.5%) des patients de notre population globaleprésentaient des adénopathies, contre 958(95.5%) sans adénopathies.

4.1.1.4.4. Taille des nodules

La taille moyenne des nodules est de 27.22 ± 9.5 mm avec des extrêmes variant entre 07 mm et 56 mm. L'intervalle de confiance (IC) est compris entre 26.54 et 27.73 mm

TableauX: Taille moyenne des nodules(mm)

Population	Minimum	Moyenne \pm ET	Médiane	IC (95%)	Maximum
1003	7	27.22 \pm 9.5	25.00	26.63 - 27.80	56.00

4.1.1.4.5. Classification des nodules selon lesEU-TIRADS

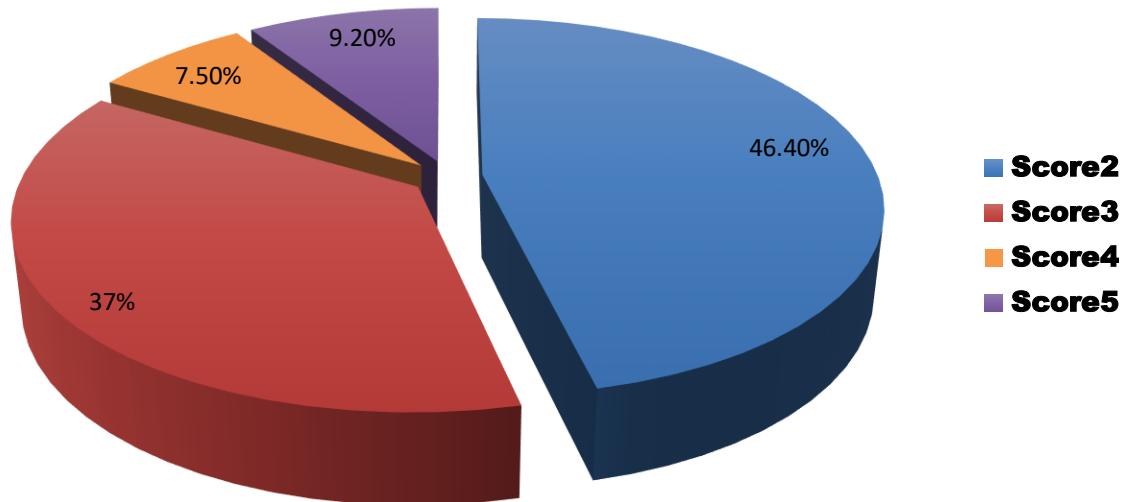


Fig95: Répartition de la population selon le score EU-TIRADS

Les résultats échographiques obtenus sont classés selon le score TIRADS 2011, puis actualisés et adaptés selon la nouvelle classification échographique des nodules thyroïdiens EU-TIRADS 2017 (European-ThyroidImagingReporting and Data System). Sachant que les données scientifiques fiables et pertinentes sont caractérisées par l'évolution et le développement continu de celles-ci: un nodule classé dans un stade défini à un moment donné par un consensus peut être reclassé après plusieurs années par d'autres scientifiques.

C'est pour cela que nous avons jugé nécessaire de rajouter à notre travail la nouvelle classification tout en gardant l'ancienne dans l'analyse des résultats. Cela nous permettra de mettre à jour les données de notre étude.

La population étudiée est répartie en fonction de la classificationEU-TIRADS 2017 en quatre scores:

- ▶ Score 2 (R2) : 465 patients soit 46.4% des cas de la population
- ▶ Score 3 (R3) : 371 patients soit 37% des cas de la population
- ▶ Score 4 (R4) : 75 patients soit 7.5% des cas
- ▶ Score 5 (R5) : 92 patients soit 9.2% des cas

4.1.1.4.6. Comparaison entre les scores EU-TIRADS et TIRADS

- ▶ Score TIRADS 2 (T2) :(65.8% EU-TIRADS 2, 55.8% EU-TIRADS 3, 1.3% EU-TIRADS 4)
- ▶ Score TIRADS 3 (T3) :(32% EU-TIRADS 2, 40.7%EU-TIRADS 3, 8%EU-TIRADS 4)
- ▶ Score TIRADS 4A(T4A) :(1.8% EU-TIRADS 2, 2.7%EU-TIRADS 3, 73.3%EU-TIRADS 4, 14.1%EU-TIRADS 5)
- ▶ Score TIRADS 4B (T4B) :(0.4% EU-TIRADS 2, 3%EU-TIRADS 3, 13%EU-TIRADS 4, 79.3% EU-TIRADS 5)
- ▶ Score TIRADS 5(T5) :(6.5% EU-TIRADS 5)

TableauXI: Répartition de la population selon le score EU-TIRADS et TIRADS

Score TIRADS	R2 (%)	R3 (%)	R4 (%)	R5 (%)	Total
T2	306(65.8)	207(55.8)	1(1.3)	0(0.0)	514(51.2)
T3	149(32.0)	151(40.7)	6(8)	0(0.0)	306(30.5)
T4 A	8(1.8)	10(2.7)	55(73.3)	13(14.1)	86(8.6)
T4 B	2 (0.4)	3 (0.8)	13 (17.3)	73 (79.3)	91 (9.1)
T5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(6.5)	6(0.5)
Total	465 (100.0)	371 (100.0)	75 (100.0)	92 (100.0)	1003
Score EU-TIRADS 2017 p = 0.0000					

4.1.2. Cytologie

4.1.2.1. Cytologiethyroïdienne selon la classification Bethesda 2017 :

Il n'y a pas de différence entre les critères cytologiques dans la classification Bethesda de 2010 et celle de 2017. La différence a été retrouvée au niveau des pourcentages de malignité et dans la conduite à tenir devant chaque catégorie.

Les résultats cytologiques selon la classification Bethesda 2017 étaient les suivants :

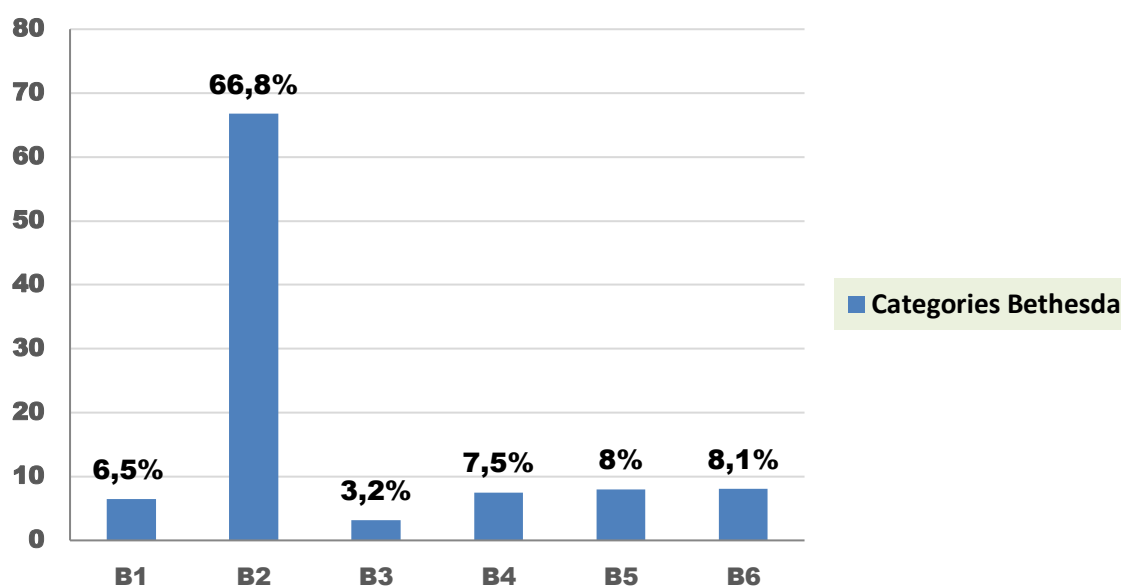


Fig96: Répartition de la population selon les catégories Bethesda

Les résultats cytologiques selon la classification Bethesda sont répartis comme suit :

4.1.2.1.1. Catégorie Bethesda 1 « non diagnostic/non satisfaisant » : 65 cas (6.5%)

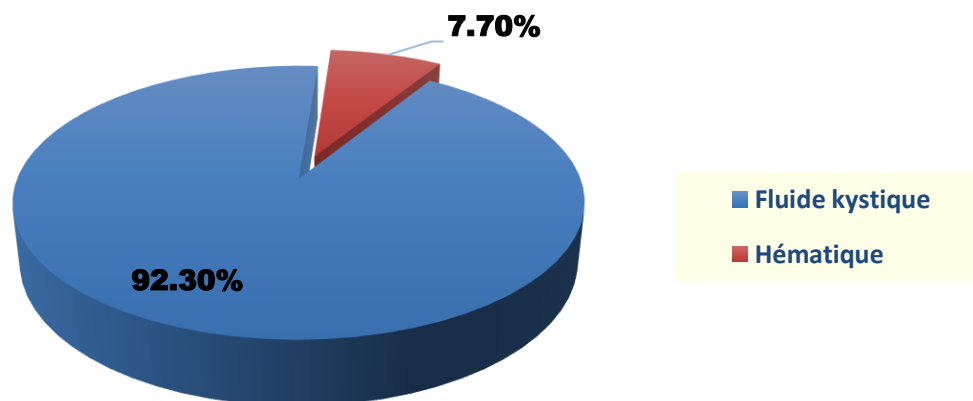


Fig97: Type cytologique de la catégorie 1 de Bethesda

60 (92.3%) des prélèvements inadéquats sont kystiques et 5 (7.7%) sont hématiques et insuffisants.

4.1.2.1.1. Taille du nodule thyroïdien et prélèvement non diagnostique :

La taille n'est pas un critère de non diagnostique dans notre étude ($p \approx 0.219$, DNS), en effet la relation entre les catégories Bethesda et la taille n'est pas significative sur le plan statistique.

Pour la catégorie B1 (non diagnostique), 6.8% des nodules avaient une taille entre 1 et 4 cm. Les nodules infra-centimétriques appartenaient aux catégories diagnostique (B2, B3, B4, B5, B6) comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau XII: Rapport entre taille des NT et catégorie non diagnostique de Bethesda

Taille (cm)	Cytologie N(%)			P	Total
	Non diagnostique(B1)	Diagnostic (B2,B3,B4,B5,B6)			
<1	0(0.0)	6(100.0)		0.2190	6(100.0)
$\geq 1 \leq 4$	65(6.8)	896(93.2)			961(100.0)
> 4	0(0.0)	36(100.0)			36(100.0)
Total	65(6.5)	938(93.5)			1003

Tableau XIII: Répartition des catégories Bethesda selon la taille des nodules

Cytologie	Taille (cm)				p	Total
	< 1	$\geq 1 \leq 4$	> 4			
B1	0 (0.0)	65 (100.0)	0 (0.0)	0.0000	65 (100.0)	
B2	0 (0.0)	645 (96.3)	25 (3.7)		670 (100.0)	
B3	0 (0.0)	32 (100.0)	0 (0.0)		32 (100.0)	
B4	0 (0.0)	75 (100.0)	0 (0.0)		75 (100.0)	
B5	2 (2.5)	77 (96.3)	1 (1.3)		80 (100.0)	
B6	4 (4.9)	67 (82.7)	10 (12.3)		81 (100.0)	
Total	6 (0.6)	961 (95.8)	36 (3.6)		1003	

Pour cette catégorie non diagnostic, une 2^{ème} cytoponction a été refaite sous contrôle échographique et les résultats de la cytoponction ont été reclassés dans la catégorie 2 de Bethesda et illustrés dans le tableau suivant :

Tableau XIV: Résultat cytologique de la classe B1 de Bethesda (catégorie non diagnostique) après une 2^{ème} cytoponction écho guidée

Cytologie BI	Cytologie de contrôle par ponction écho-guidée	
	Nb (%)	Résultat cytologique
Hématique	5 (7.7)	Thyroïdite de Hashimoto : 2 cas Nodule colloïde : 3 cas
Liquide séreux	60 (92.3)	Nodule colloïde kystique : 27 cas Kyste colloïde : 33 cas
Total	65 (100%)	65

4.1.2.1.2. Catégorie Bethesda 2 « bénin »

Le nombre de cas « catégorie Bethesda 2 « bénin » » est de 670. Il se répartit comme suit (figure 101)

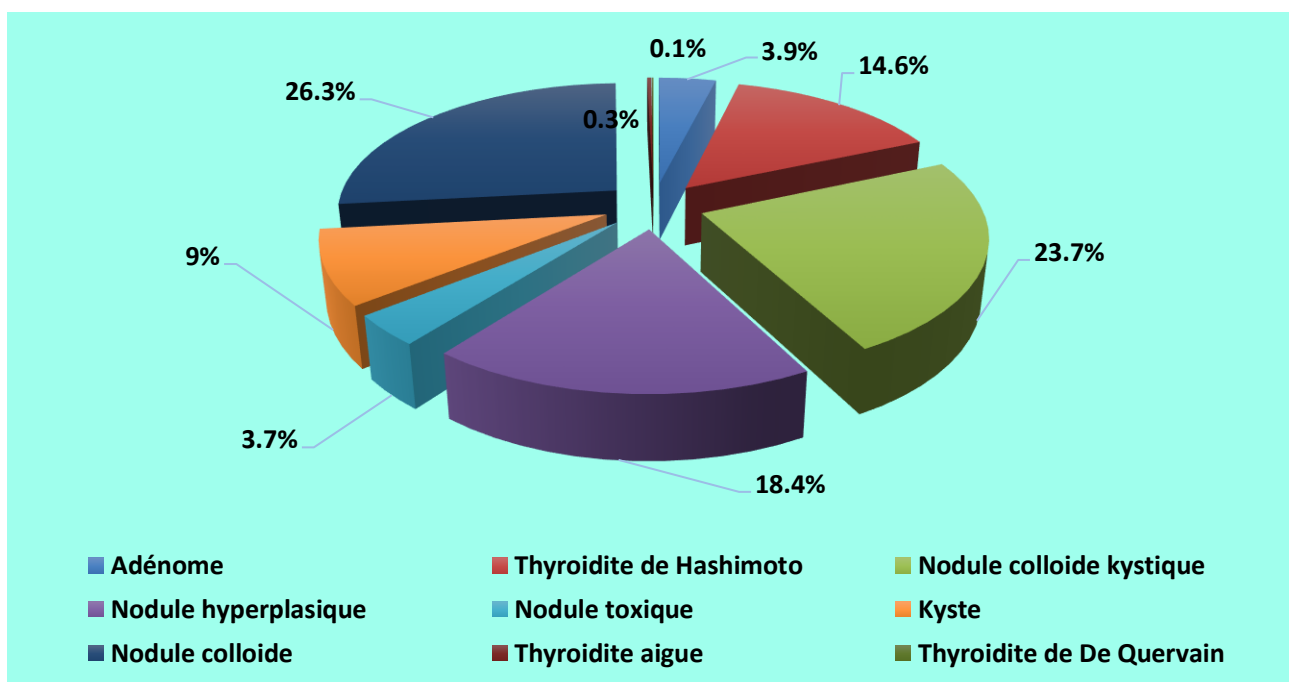


Fig98: Répartition selon le type cytologique de la catégorie B2 (bénin)

Le type cytologique de la catégorie bénigne Bethesda 2 retrouvé est comme suit :

- Nodule colloïde : 176 (26.3%)
- Nodule colloïde en remaniement kystique : 159 (23.7%)
- Nodule hyperplasique : 123 (18.4%)

- Thyroïdite de Hashimoto : 98 (14.6%)
- Kyste colloïde : 60(9.0%)
- Adénome : 26 (3.9%)
- Nodule toxique : 25 (3.7)
- Thyroïdite aiguë : 2(0.3%)
- Thyroïdite de De Quervain : 1(0.1%)

► **Indication de la chirurgie de la cytologie bénigne B2 selon le clinicien**

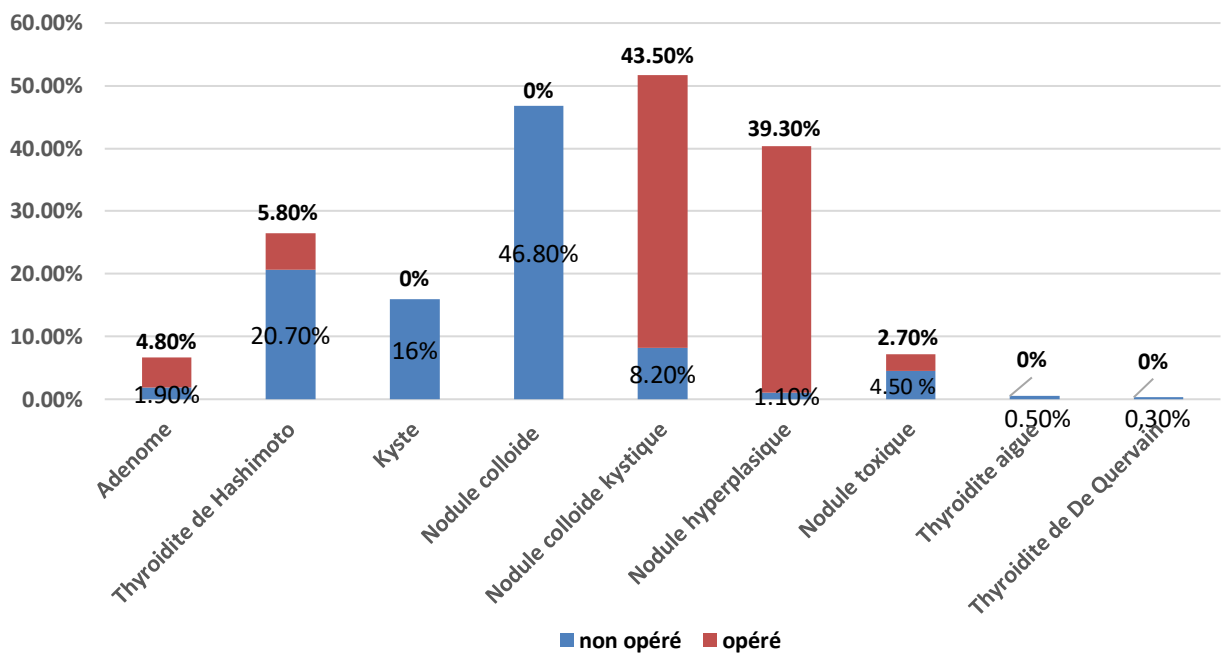


Fig99: Indication chirurgicale de la catégorie B2 « bénin de Bethesda »

L'indication chirurgicale n'a pas été posée pour les nodules kystiques, les nodules colloïdes, la thyroïdite aiguë et la thyroïdite de De Quervain

4.1.2.1.3. Catégorie Bethesda 3 : atypie de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée (AUS / FLUS)

Le nombre de cytologies retrouvé dans cette catégorie est de 32 soit 3.2% des cas.

4.1.2.1.4. Catégorie Bethesda 4 : « néoplasme vésiculaire » ou « néoplasme folliculaire » et « néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires » Le nombre retrouvé dans cette catégorie de néoplasme vésiculaire ou à cellules oncocytaires est de 75 soit 7.5% des cas.

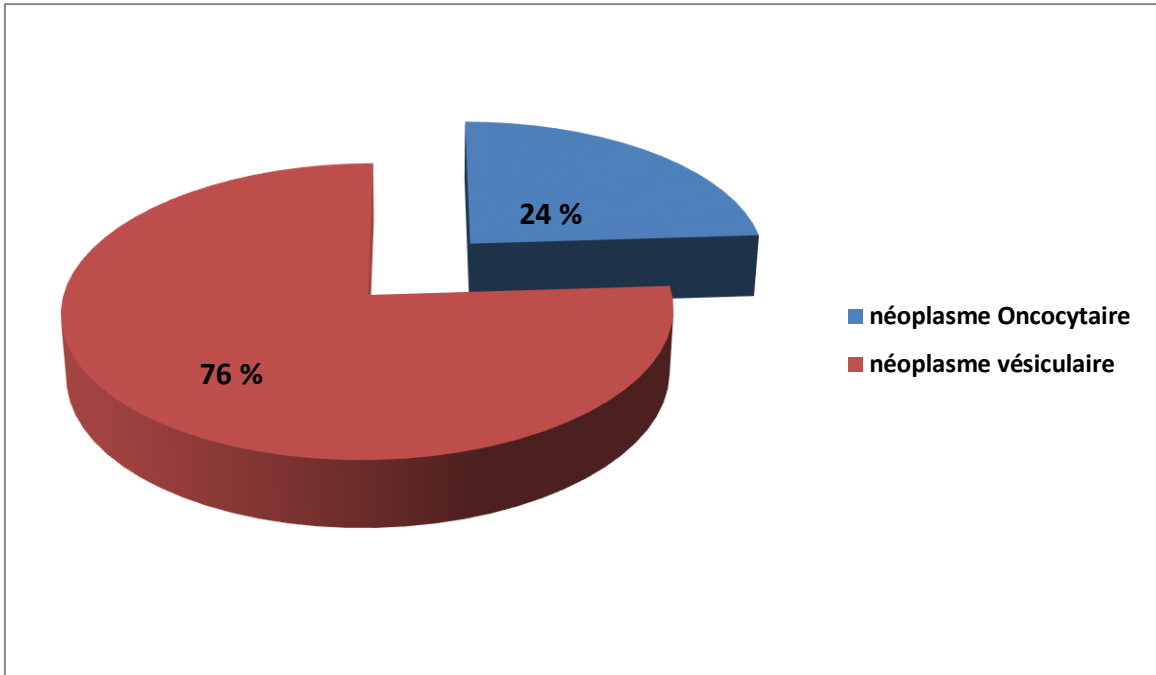


Fig100: Répartition de la catégorie 4 de Bethesda

Le nombre retrouvé dans cette catégorie (néoplasme vésiculaire) est de 57 soit 76% des 75 cas et 18 (24%) des 75 cas sont classés néoplasme vésiculaire à cellules oncocytaires.

4.1.2.1.5. Catégorie Bethesda 5 (suspect de malignité)

80 (8%) des cas sont classés dans la catégorie 5 de Bethesda (suspect de malignité).

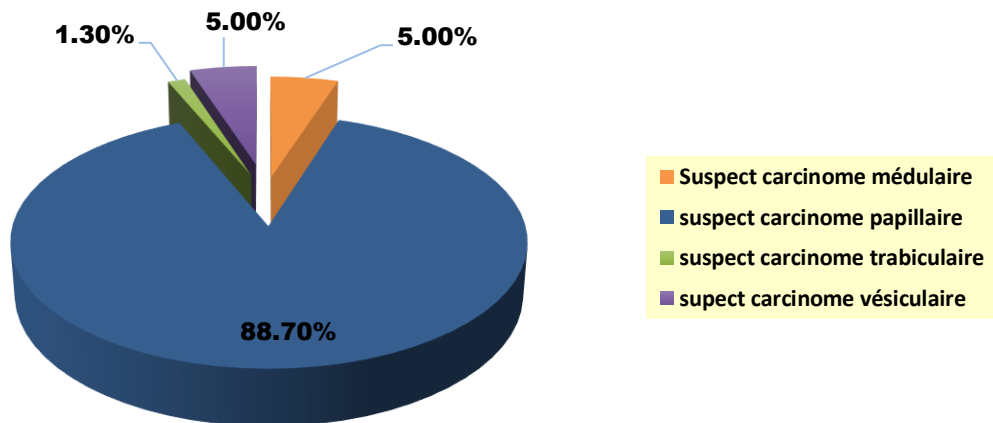


Fig101: Type cytologique Bethesda 5 (suspect de malignité)

Les types cytologiques retrouvés dans la catégorie suspecte de malignité :

71 (88.7%) des 80 cas de suspect de malignité étaient suspects de CP dont :

- 62 (77.5%) des 71 cas de suspect de CP étaient suspects CP dans sa forme classique
 - 6 (7.5%) des 71 cas de suspect de CP étaient suspects de CP kystique
 - 2 (2.5%) des 71 cas de suspect de CP étaient suspects de CP dans sa forme vésiculaire
 - 1 (1.3%) des 71 cas de suspect de CP étaient suspect d'un carcinome papillaire sur thyroïdite de Hashimoto.
- ▶ 4 (5%) des 80 cas de suspect de malignité étaient suspects de carcinome médullaire
 - ▶ 4 (5%) des 80 cas de suspect de malignité étaient suspects de carcinome vésiculaire
 - ▶ 1 (1.3%) des 80 cas de suspect de malignité étaient suspects de carcinome trabéculaire.

4.1.2.1.6. Catégorie Bethesda 6 (malin) : 81 (8.1%)

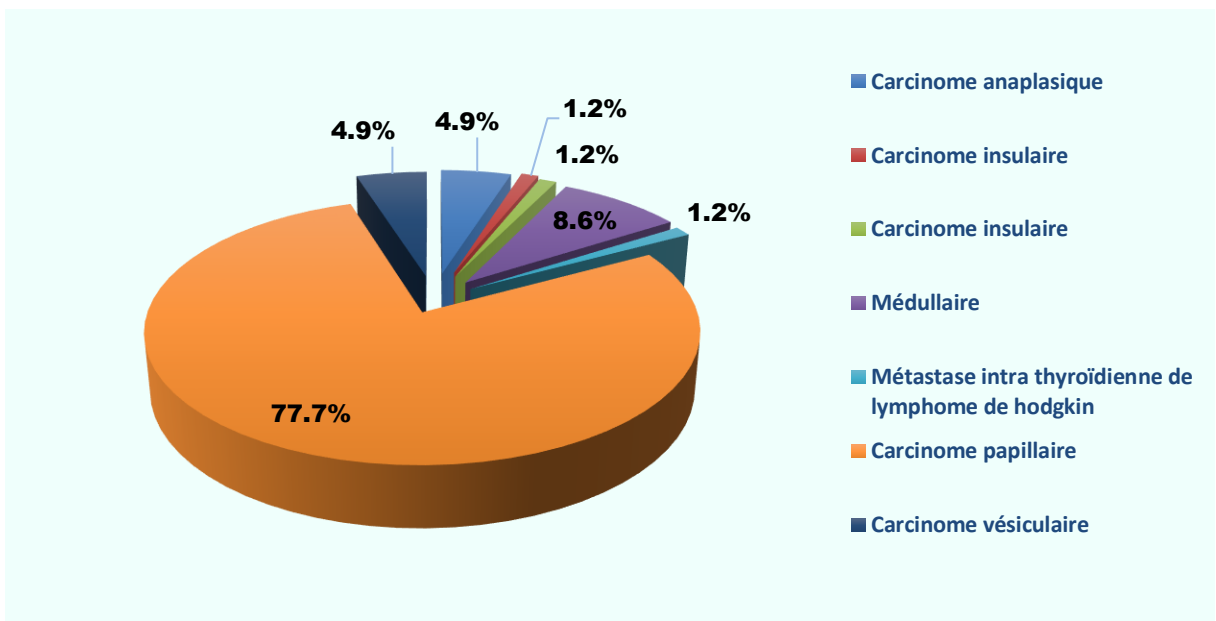


Fig102: Répartition de la cytoponction de la catégorie 6 de Bethesda

Les résultats cytologiques de notre étude classés dans la catégorie cytologique 6 de Bethesda : (catégorie maligne) se répartissent comme suit :

- ▶ Carcinome anaplasique : 4 (4.9%)
- ▶ Carcinome insulaire ou peu différencié : 1 (1.2%)
- ▶ Carcinome médullaire : 7 (8.6%)
- ▶ Carcinome papillaire : 58 (71.6%)
- ▶ Carcinome papillaire kystique : 4 (4.9%)

- ▶ Carcinome papillaire de type Warthin : 1 (1.2%)
- ▶ Carcinome vésiculaire : 4 (4.9%)
- ▶ Lymphome : 1 (1.2%)
- ▶ Métastase de lymphome de Hodgkin : 1 (1.2%)

Dans notre compte rendu relatif aux résultats de cytologie maligne, nous avons ajouté une description explicite du type de carcinome pour les sous-classes comme cela a été recommandé par Bethesda [9,12].

4.1.2.2. Suivi thérapeutique selon les résultats de la cytologie

La prise en charge des nodules thyroïdiens selon la classification de Bethesda 2017, se résume comme suit :

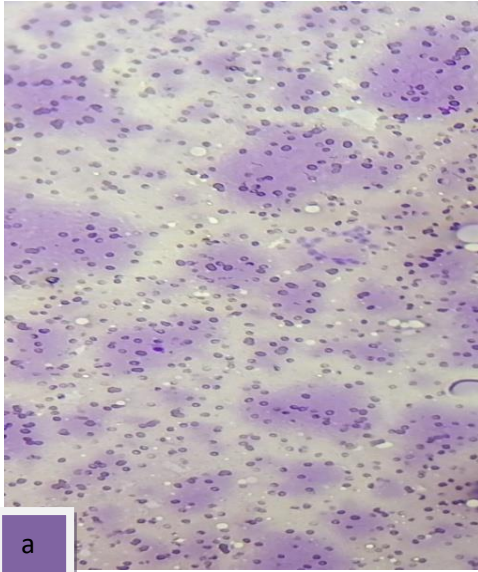
- ▶ Catégorie B2 (bénin) : contrôle échographique et cytoponction de contrôle si nécessaire. L'indication opératoire a été posée par les cliniciens pour les raisons suivantes :
 - Goitres hyperplasiques multinodulaires et adénomes vésiculaires compressifs : 120 (44.1%) cas
 - Nodules colloïdes Volumineux en remaniement kystique : 128 (43.5%) cas
 - Thyroïdite de Hashimoto : 16 (5.8%) cas.
 - Nodules toxiques : 8 (2.7%) cas.
 - Tous les sujets classés néoplasme folliculaire et à cellules oncocytaires, suspect de malignité et atypie de signification indéterminée après 2eme cytoponction de contrôle écho-guidée sont orientés en chirurgie.

4.1.2.3. Iconographie :

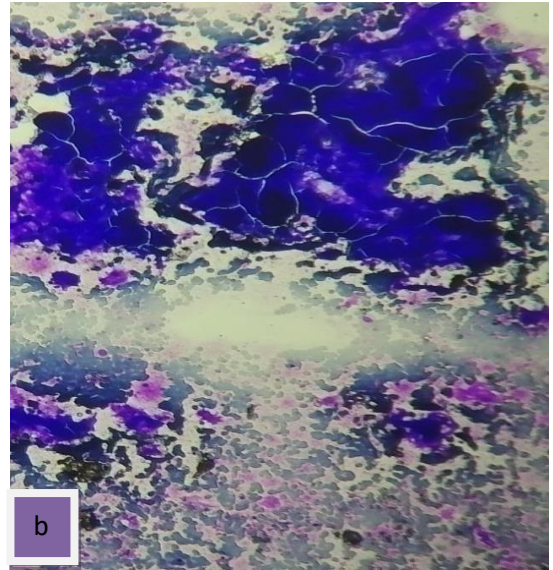
Nous avons présenté dans ce chapitre les différentes photos prises à partir des résultats cytologiques de nos patients selon la classification Bethesda, elles étaient répartis en :

4.1.2.3.1. Catégorie Bethesda 1 « non diagnostic / non satisfaisant »:

Cette catégorie regroupe les prélèvements hématiques insuffisants au diagnostic cytologique et les prélèvements kystiques ne contenant pas de cellules glandulaires.



(MGG, Grx100)

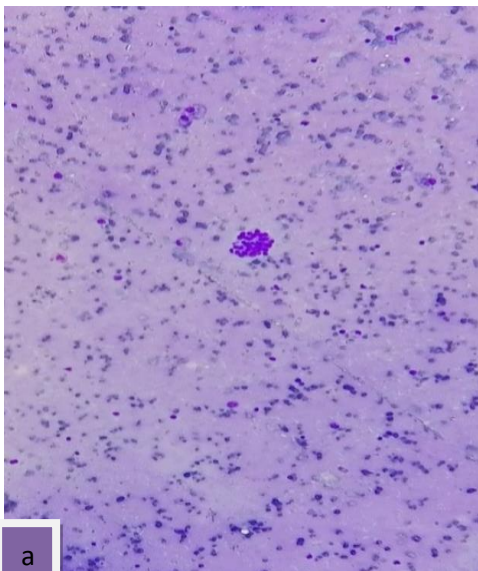


(MGG, Grx100)

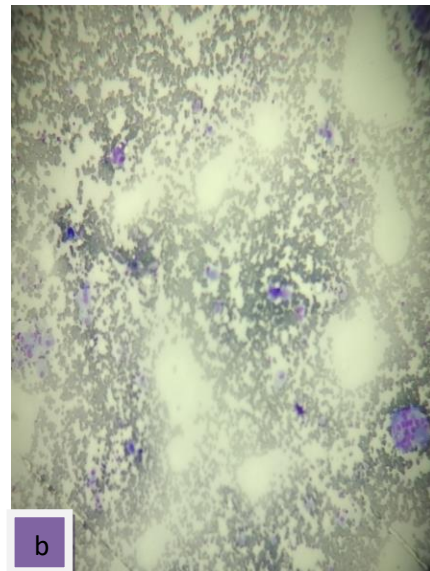
Fig103: Prélèvement hématique

L'image (a) montre un fond hématique, comportant une substance colloïde éosinophile homogène et diffuse, avec absence de cellules glandulaires.

L'image (b) montre un fond hématique colloïde craquelée et basophile avec absence de cellules glandulaires.



(MGG, Grx100)



(MGG, Grx100)

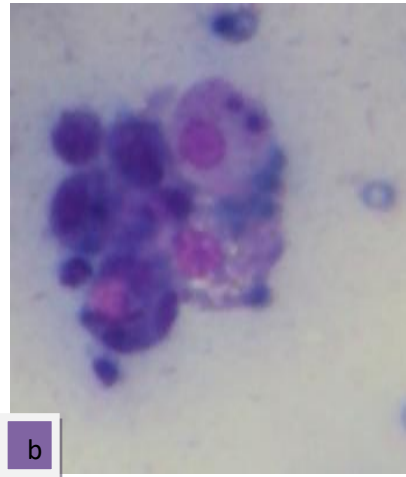
Fig104: Prélèvement insuffisant

L'image (a) montre : Un fond riche en substance colloïde éosinophile, parsemé de lymphocytes, avec un seul amas de cellules glandulaires.

L'image (b) montre : Un fond hématique avec absence de substance colloïde et présence de cellules multi nucléés.



(MGG, Grx100)



(MGG, Grx400)

Fig105: Liquide kystique

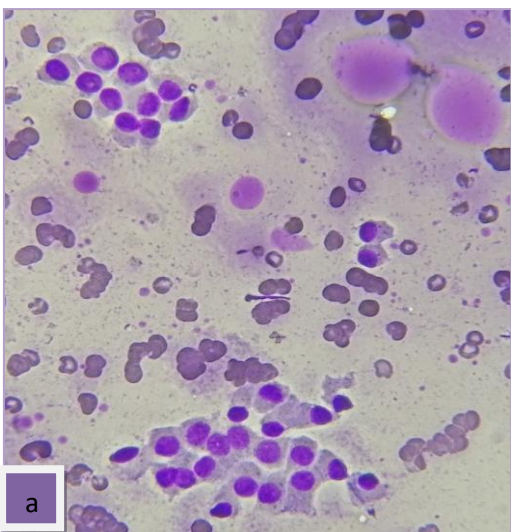
Les images (a, b) montrent : Un fond kystique comportant une substance colloïde liquifiée avec des macrophages, absence de cellules glandulaires

4.1.2.3.2. Catégorie Bethesda 2 « bénin »

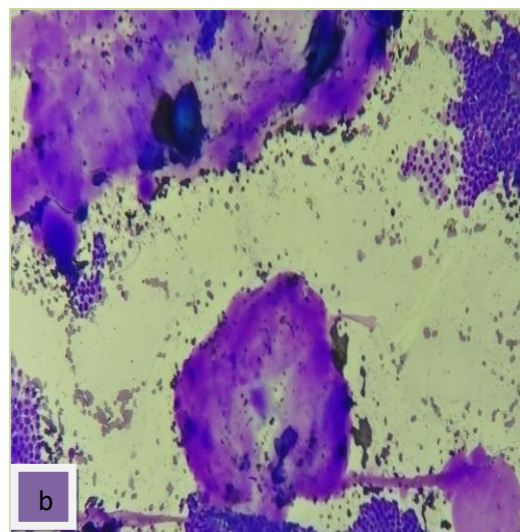
Cette catégorie regroupe les cytologies bénignes à savoir :

- ✓ Les nodules colloïdes : kystiques et hyperplasique
- ✓ Les nodules toxiques
- ✓ Les adénomes
- ✓ Les lésions inflammatoires : Thyroïdites aiguës, subaigüe de De Quiévrain, lymphocytaire de Hashimoto

Nodule colloïde, kystique et hyperplasique:



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx100)

Fig 106: Nodule colloïde

Les images (a, b) montrent : un nodule colloïde avec une colloïde éosinophile abondante, cellules vésiculaires régulières, quelques petits amas de cellules oncocytaire.

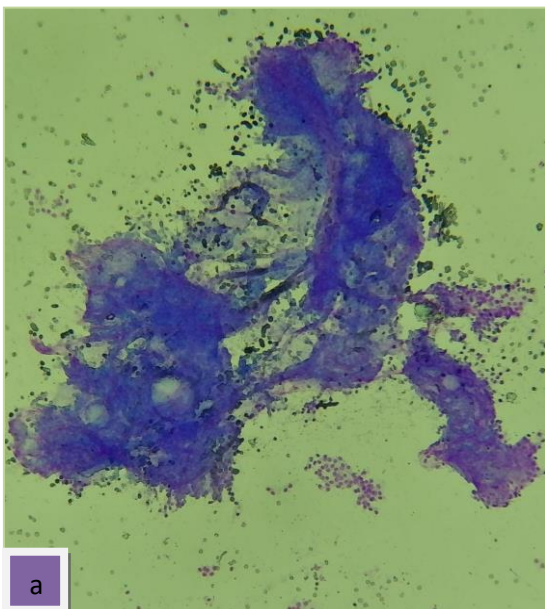


a

(MGG, Grx100)

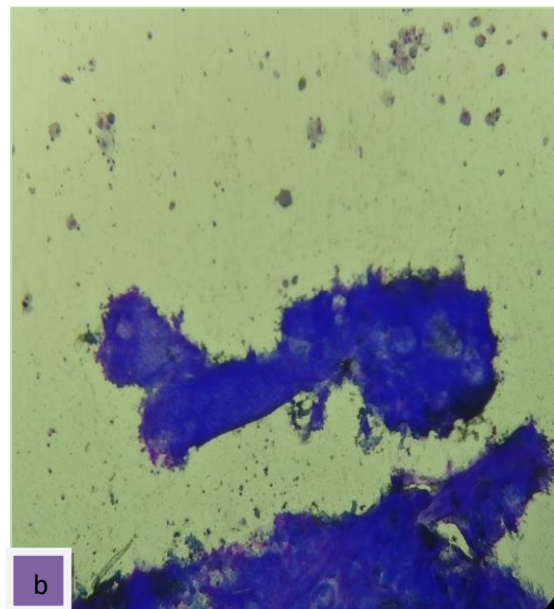
Fig107: Nodule colloïde en remaniement kystique

L'image (a) montre : un nodule colloïde en remaniement kystique, une substance colloïde liquifiée, macrophages, amas de cellules vésiculaires bénignes.



a

(MGG, Grx100)



b

(MGG, Grx100)

Fig108: Nodule colloïde hyperplasique

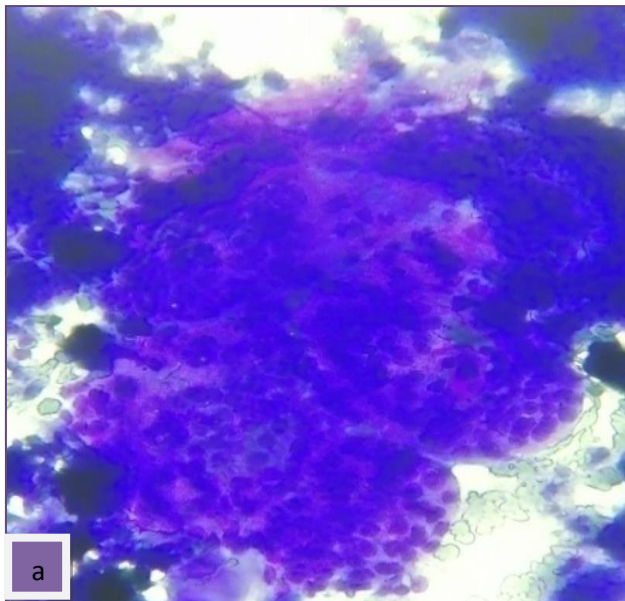
L'image (a) montre : De larges placards hyperplasiques de cellules vésiculaires bénignes,
 L'image (b) montre : De larges placards hyperplasiques de cellules vésiculaires régulières en remaniement kystique.

On note une grande richesse cellulaire, disposée en larges placards hyperplasiques, les cellules vésiculaires régulières ayant un noyau ovalaire avec une chromatine fine homogène. (a) présence d'une métaplasie oncocytaire.

Nodule toxique

Il n'y a d'aspect cytologique spécifique d'hyperthyroïdie mais seulement aspect compatible :

- Colloïde peu abondante.
- Nombre variable de cellules vésiculaires isolées, en amas ou en vésicules
- Noyaux pâles avec anisocaryose, cytoplasme abondant vacuolisé, renfermant parfois des granulations rouges.



(MGG, Grx100)

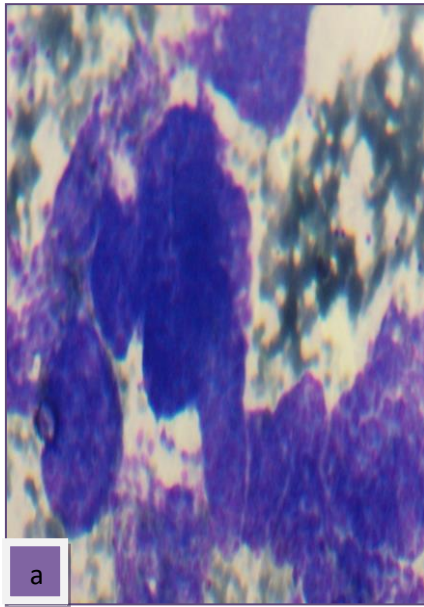


(MGG, Grx400)

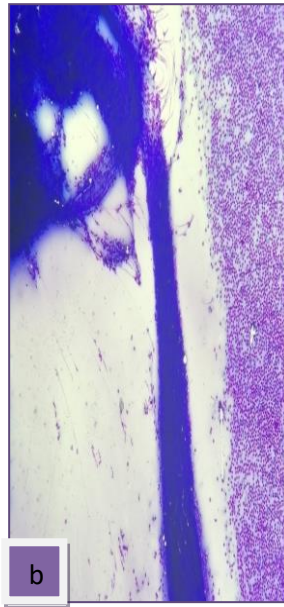
Fig 109: Nodule toxique

L'image (a) montre : Des micro- vésiculaires avec des signes d'hyperfonctionnement,
 L'image (b) montre : Une vésicule hyperactive.

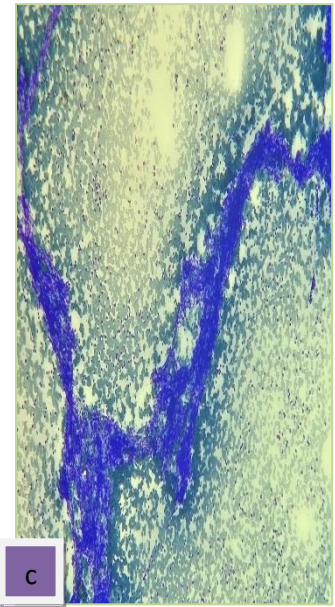
Les adénomes: Cellularité plus élevée pour les adénomes micro vésiculaire et trabéculaire.
 Architecture : lambeaux monostratifiés, la substance colloïde peu abondante ou absente, ou en particules sphériques centrées les follicules.



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx100)



(MGG, Grx100)

Fig110: Adénome thyroïdien trabéculaire

Les images (a, b ,c) montrent : Absence de substance colloïde, une grande richesse cellulaire disposée en travées.

Lésions inflammatoires

- Thyroïdite aigüe
- Thyroïdite sub-aigüede D. Quervain
- Thyroidite lymphocytaire chronique de Hashimoto

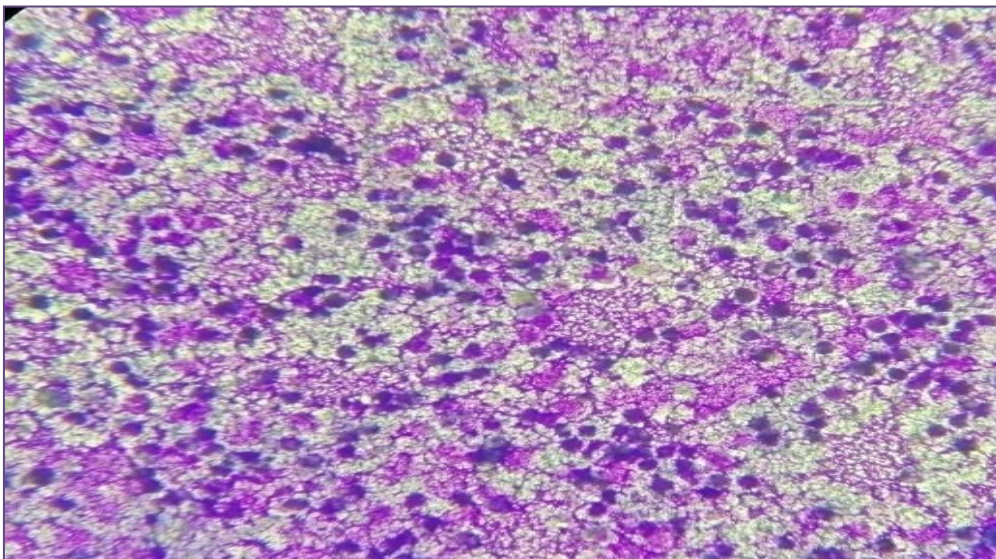
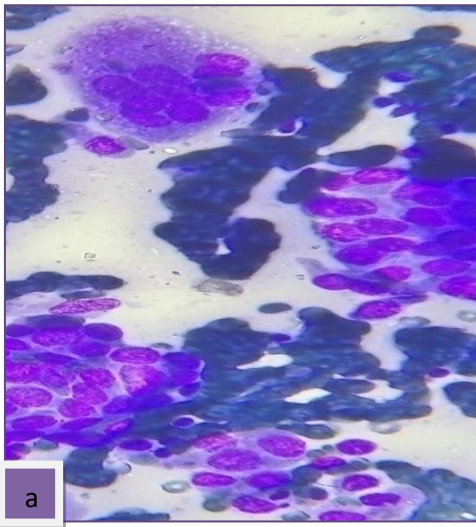
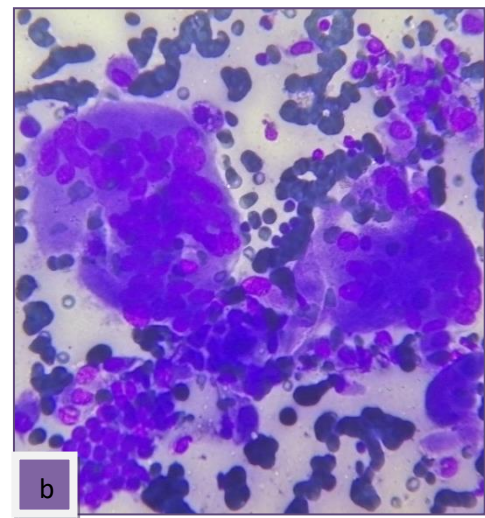


Fig111: Thyroidite aigüe (MGG, Grx100)

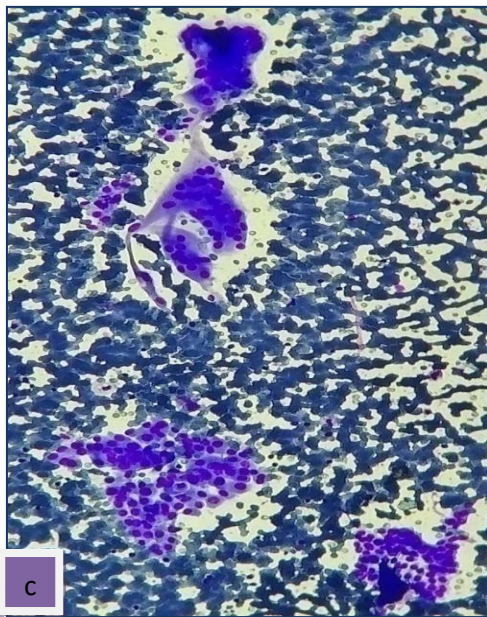
L'image montre: Un fond nécrotique avec de nombreux polynucléaires neutrophiles. altérés. Cellules folliculaires et colloïde rarement visible et des débris cellulaires.



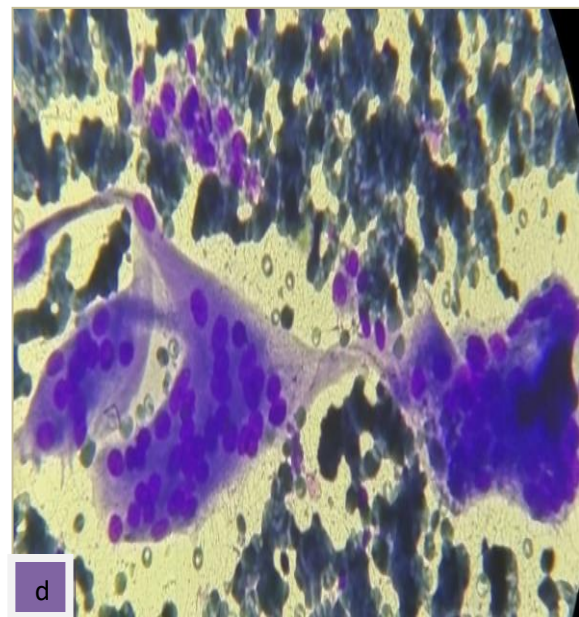
(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)



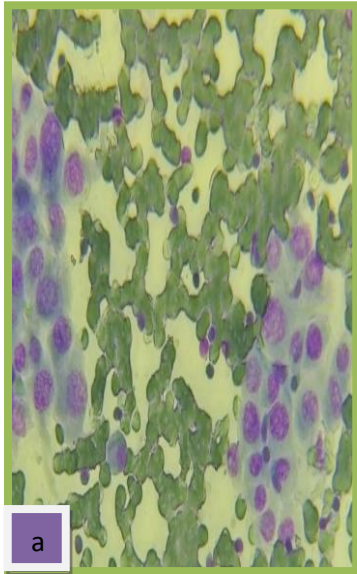
(MGG, Grx100)



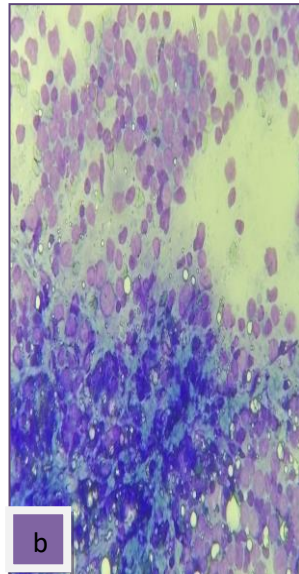
(MGG, Grx400)

Fig112: Thyroïdite subaiguë de De Quiévrain

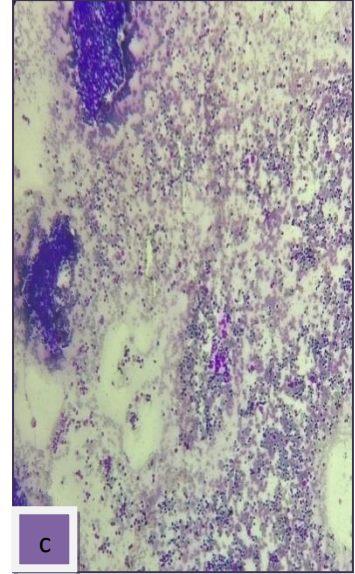
Les images (a, b, c, d) montrent : Un matériel abondant et polymorphe, Granulome inflammatoire, avec de nombreuses cellules géantes multi nucléés, substance colloïde peu abondante voir absente.



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx100)

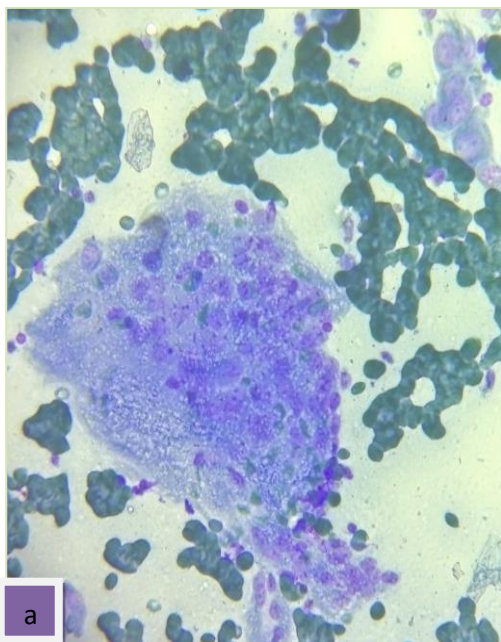


(MGG, Grx100)

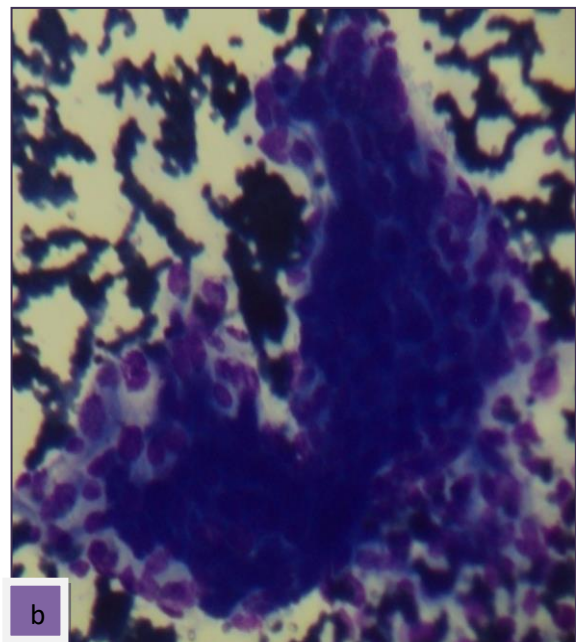
Fig113: Thyroïdite de Hashimoto

Les images (a, b, c) montrent : Une substance colloïde peu abondante, population lymphocytaire active polymorphe, cellules vésiculaires dégénérées,
(a) Amas de cellules oncocytaires infiltrés de lymphocytes.

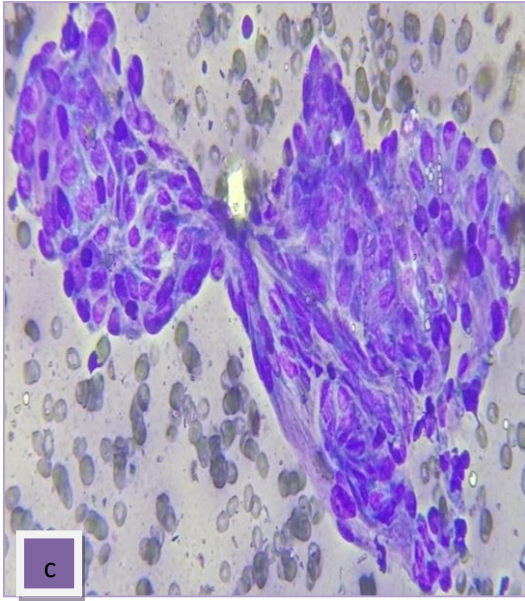
4.1.2.3.3. Catégorie 3 atypie de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée (AUS/FLUS) : on a inclus dans cette catégorie toutes les cytologies présentant des atypies de structure ou cellulaires de matière indéterminée insuffisante pour porter un diagnostic néoplasme ou de suspicion de malignité.



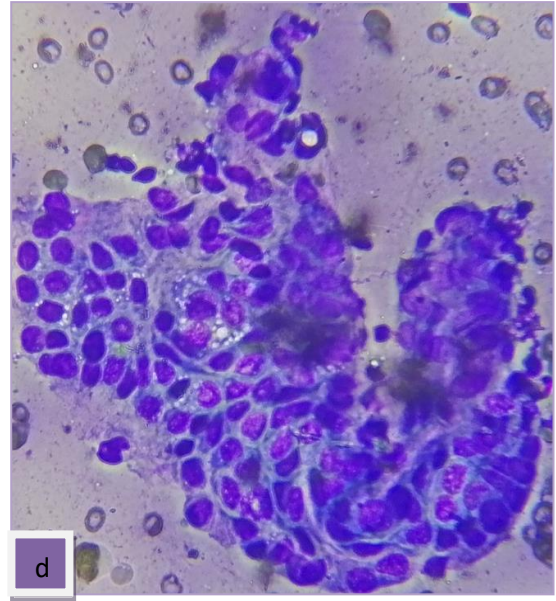
(MGG, Grx400)



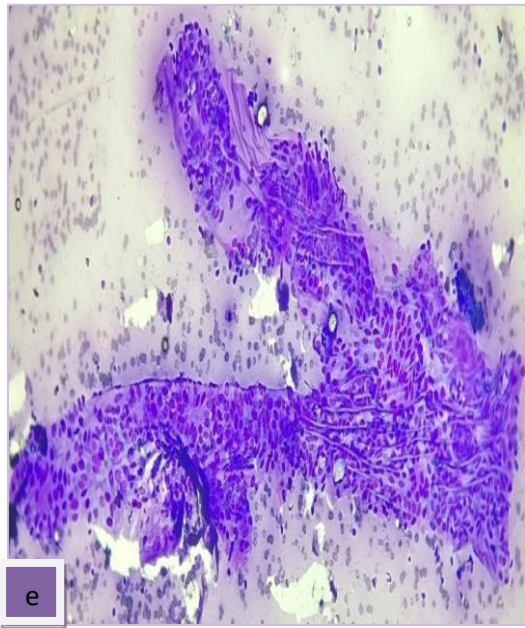
(MGG, Grx400)



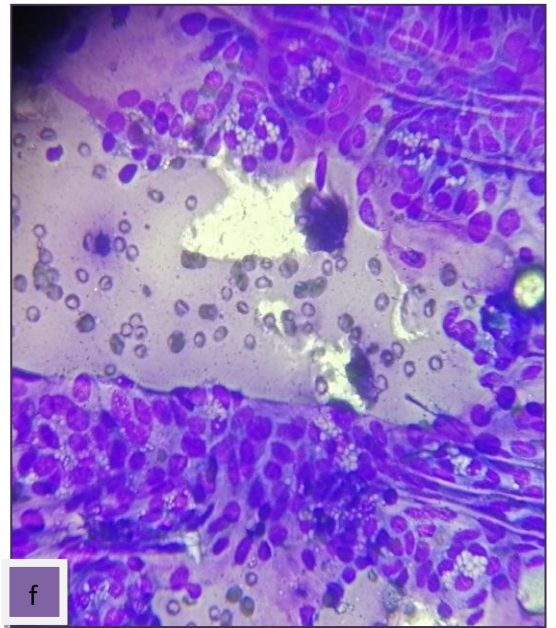
(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)

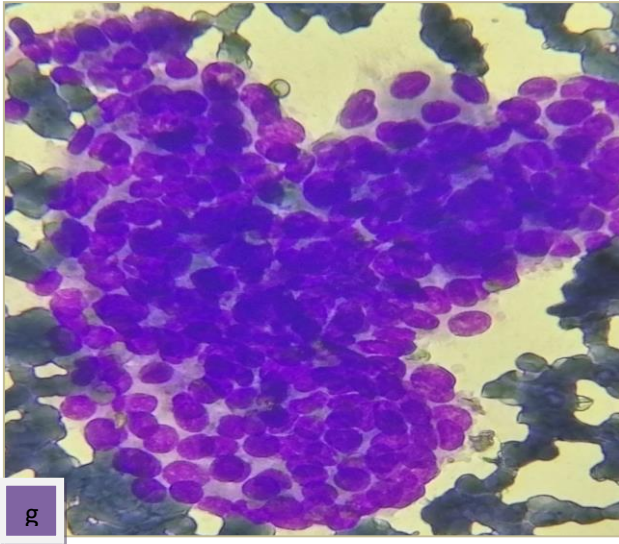


(MGG, Grx100)

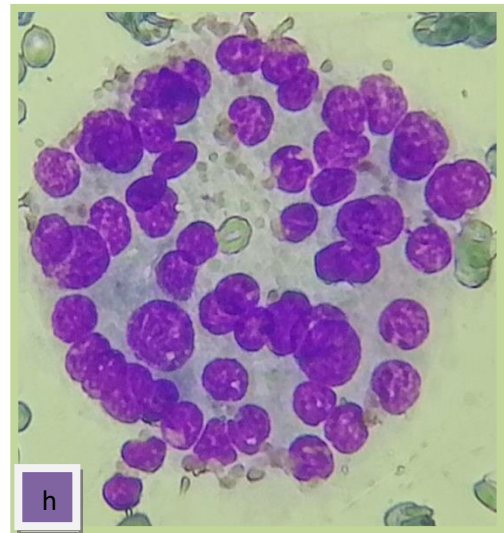


(MGG, Grx400)

Fig114: Atypies de signification indéterminée



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)

Fig115 : Atypies de signification indéterminée

Les images (a, b, c, d, e, f, g) montrent: Des modifications focales suggestives de carcinomes papillaires.

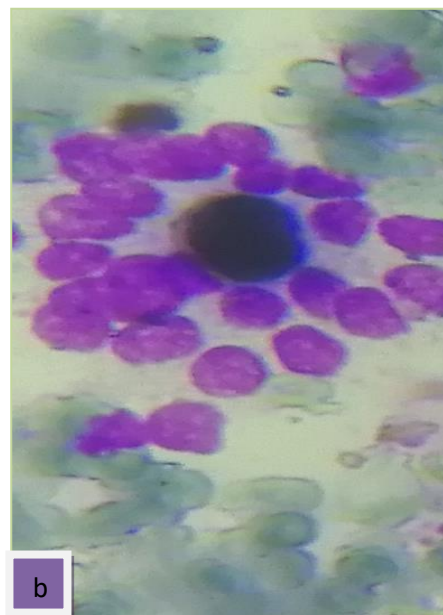
L'image (h) montre quelques microvésicules avec des atypies nucléaires.

4.1.2.3.4. Catégorie 4 :

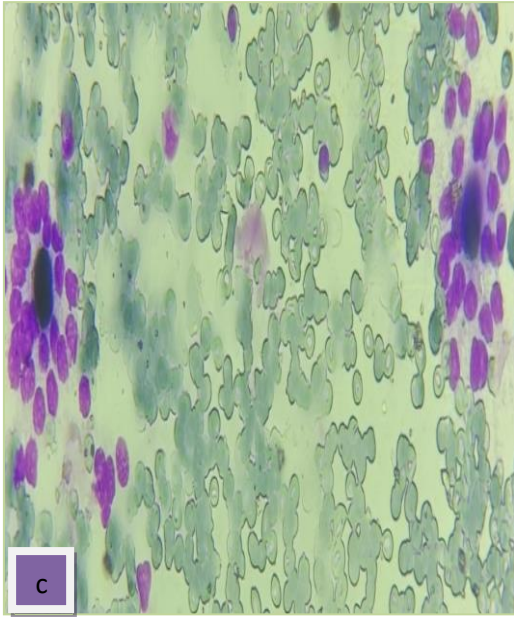
«néoplasme vésiculaire» ou « néoplasme folliculaire » et « néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires », nous avons inclus dans cette catégorie tout les cas ou il est impossible de faire la différence entre un nodule vésiculaire bénin et une suspicion d'un carcinome vésiculaire.



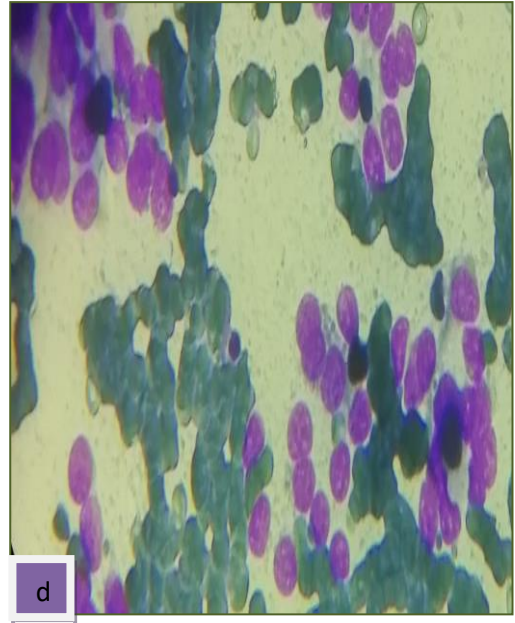
(MGG, Grx100)



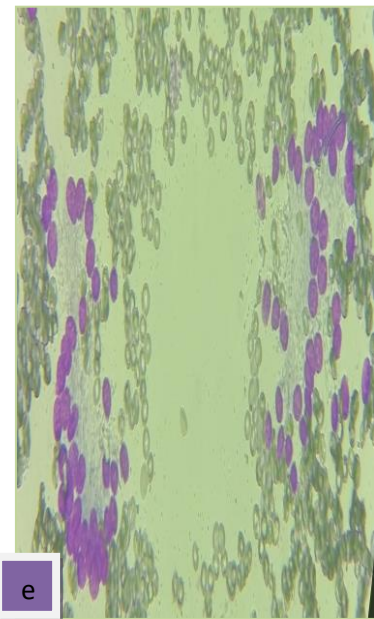
(MGG, Grx400)



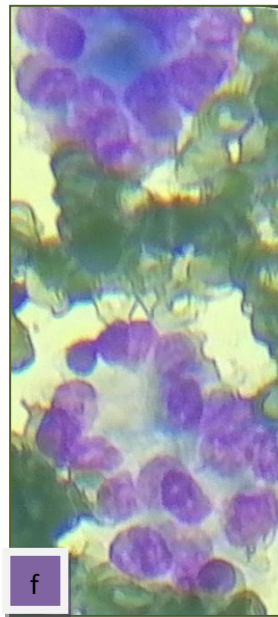
(MGG, Grx400)



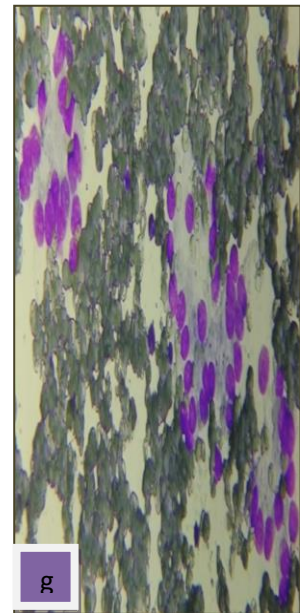
(MGG, Grx400)



(MGG, Grx100)



(MGG, Grx400)

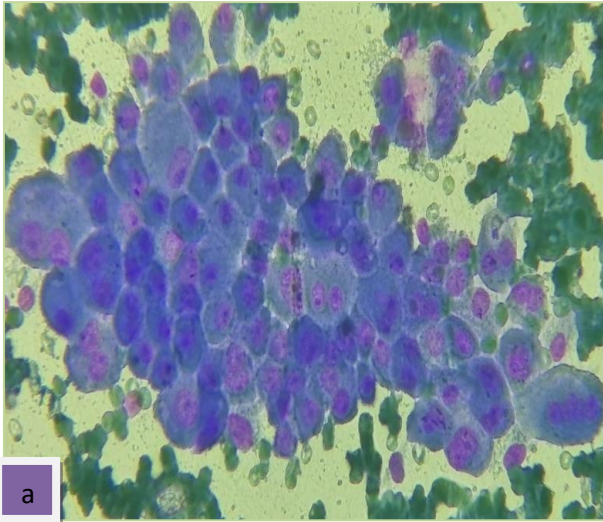


(MGG, Grx100)

Fig116: Néoplasme vésiculaire

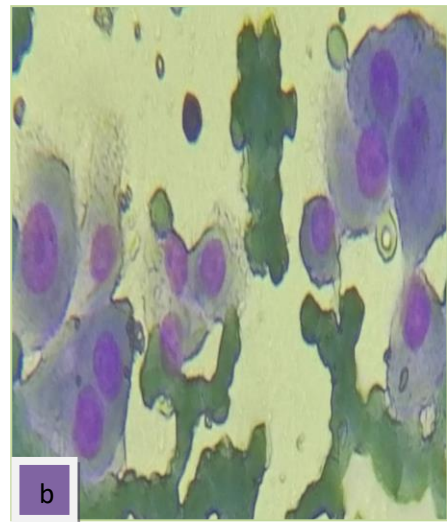
Les images (a, b, c, d, e, f, g) montrent :

- Une substance colloïde peu abondante.
- Une augmentation de taille des noyaux.



a

(MGG, Grx400)



b

(MGG, Grx400)

Fig117: Néoplasme vésiculaire à cellules oncocytaires (a, b)

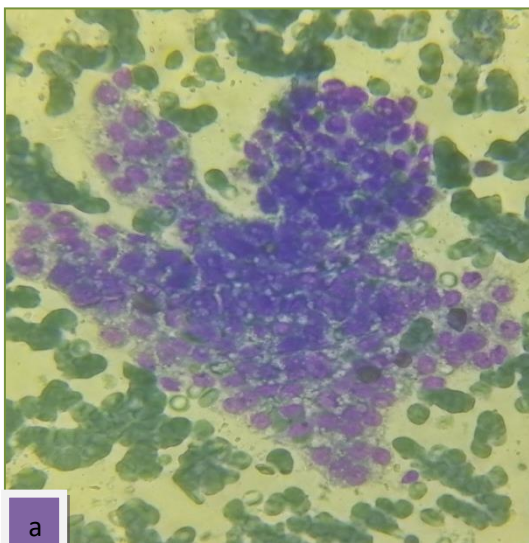
Les images a et b montrent des amas cellulaires constitués exclusivement ou quasi exclusivement d'oncocytes.

4.1.2.3.5. Bethesda 5 (suspect de malignité):

Cette catégorie regroupe les cytologies suspectes de malignité, présentant des modifications cytonucléaires insuffisantes pour poser le diagnostic de malignité ;

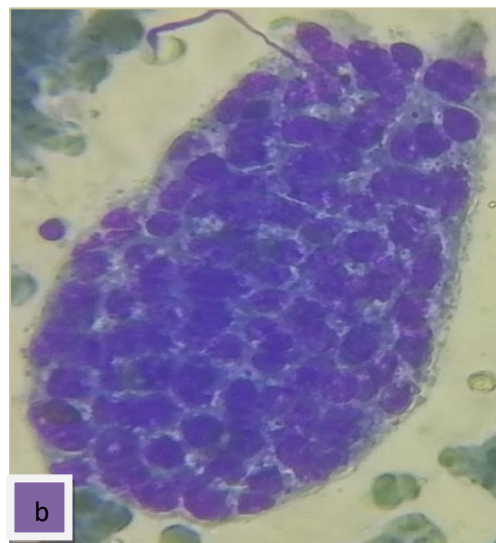
- Suspect de carcinome papillaire
- Suspect de carcinome trabéculaire
- Suspect de carcinome médullaire
- Suspect de carcinome vésiculaire

Suspect de carcinome papillaire



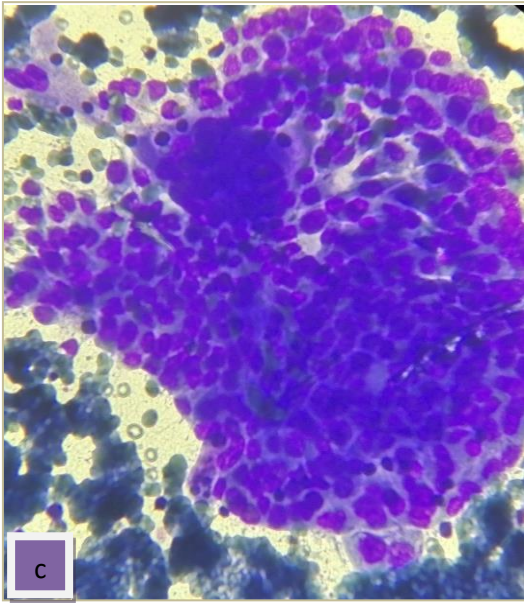
a

(MGG, Grx400)

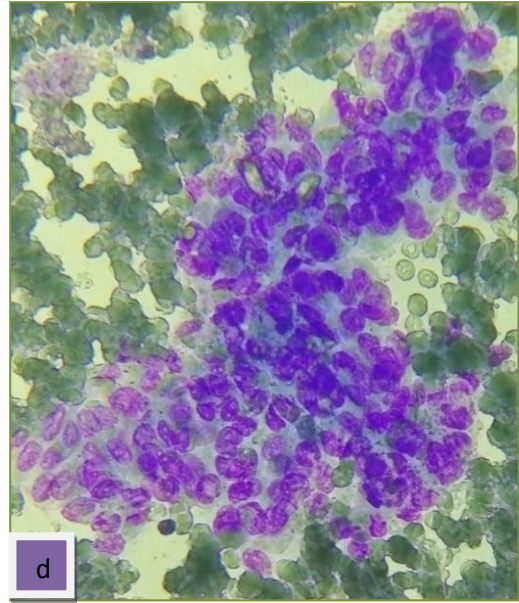


b

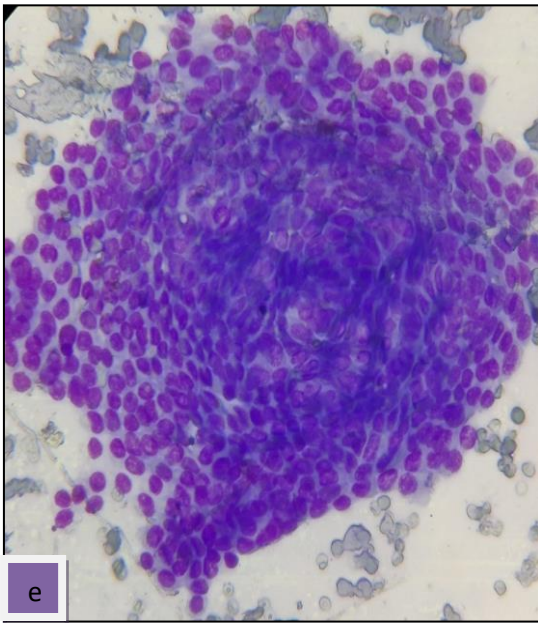
(MGG, Grx400)



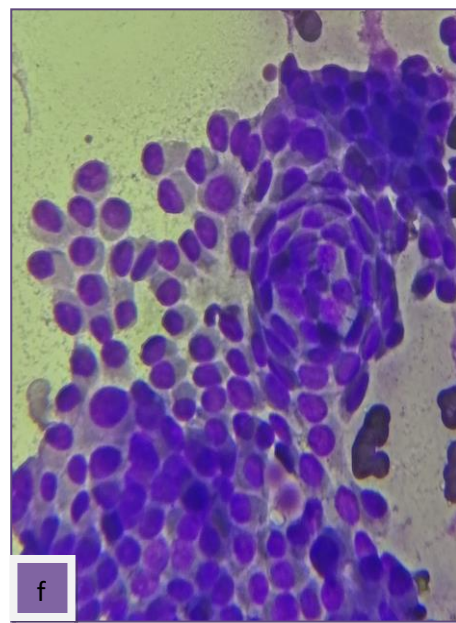
(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)

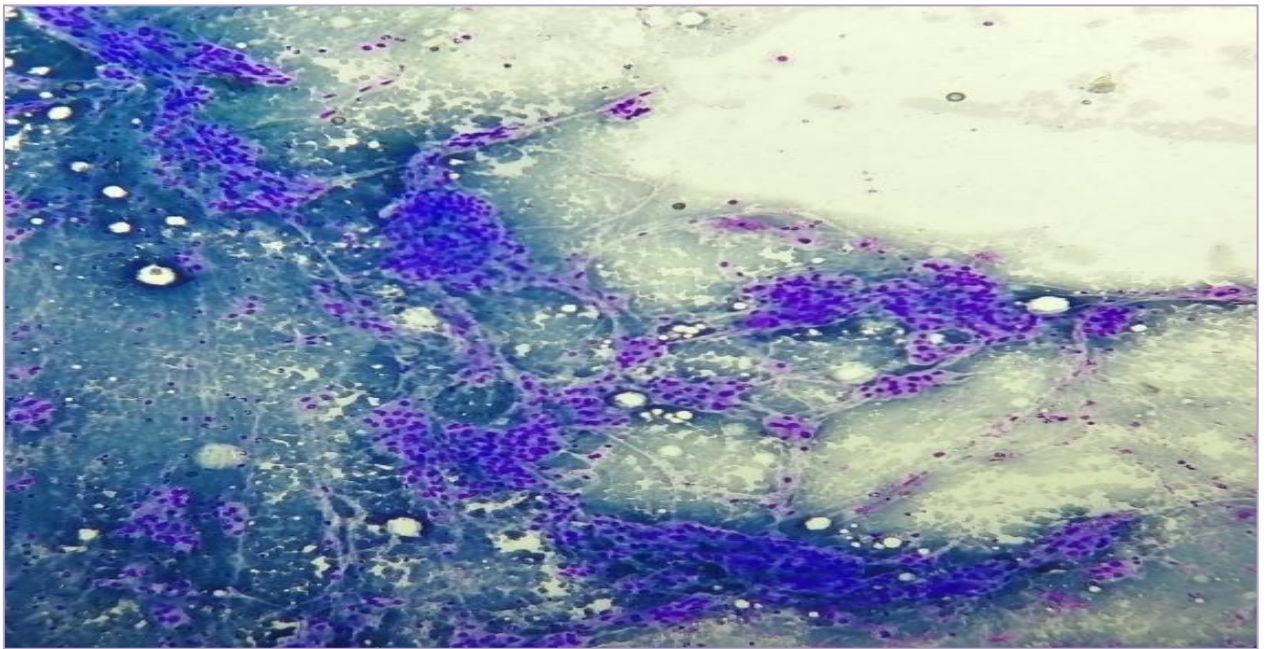


(MGG, Grx400)

Fig118: Suspect carcinome papillaire

(a, b, c) superpositions nucléaires, (d) noyaux délavés à gauche (e, f) superposition nucléaire, aspect en tourbillon.

Suspect d'un carcinome trabéculaire



(MGG, Grx100)

Fig119: Suspect de carcinome trabéculaire

Suspect d'un carcinome médullaire

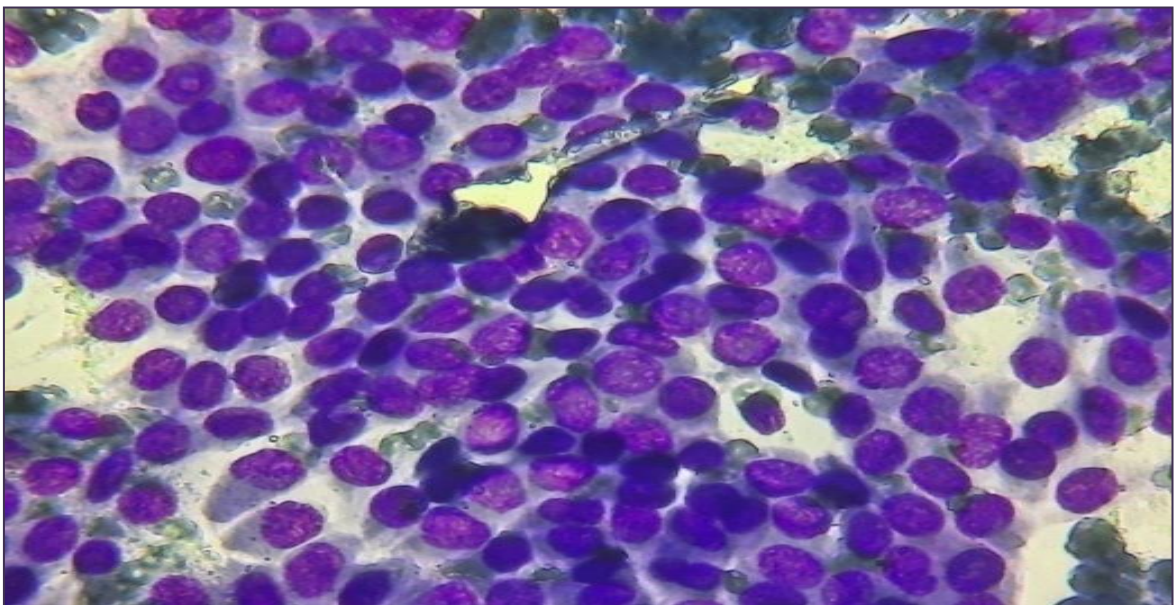
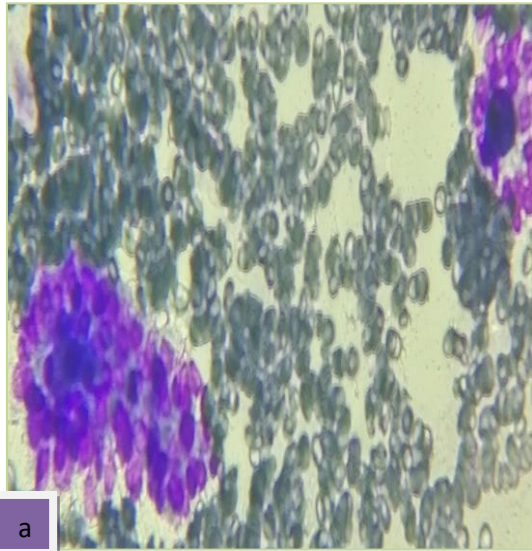


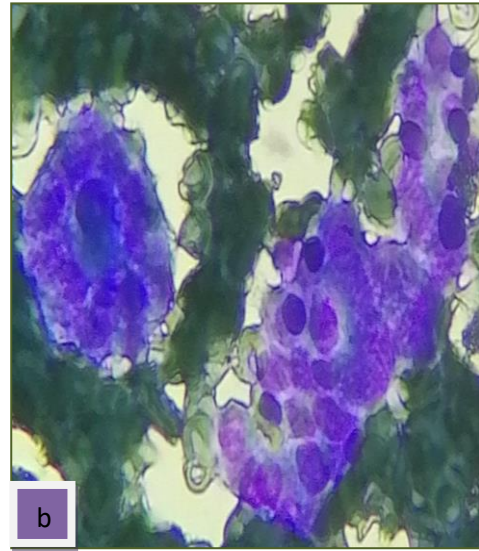
Fig120: Suspect de carcinome médullaire, (MGG, Grx400).

Disposition anarchique des amas, perte de cohésion cellulaire, parfois noyaux excentrés,

Suspect d'un carcinome vésiculaire



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)

Fig121:Suspect de carcinome vésiculaire (a, b)

4.1.2.3.6. Bethesda 6 (malin)

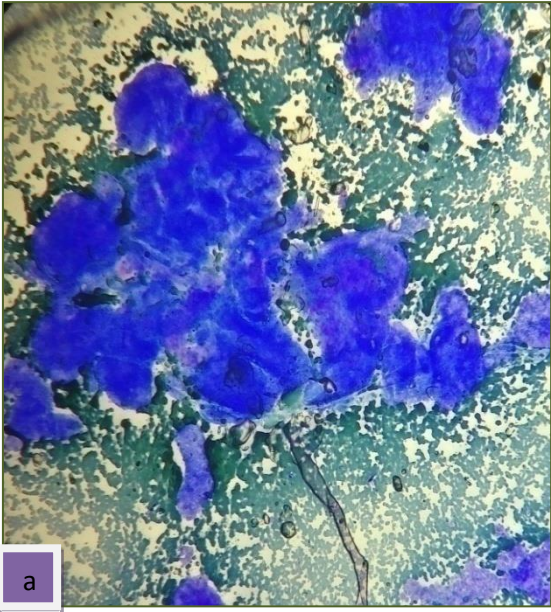
Cette catégorie regroupe les prélèvements cytologiques évoquant une lésion maligne :

- Carcinome papillaire et ses variantes
- Carcinome médullaire
- Carcinome insulaire (peu différencié)
- Carcinome anaplasique
- Carcinome lymphome
- Métastase intra thyroïdienne d'un lymphome de Hodgkin

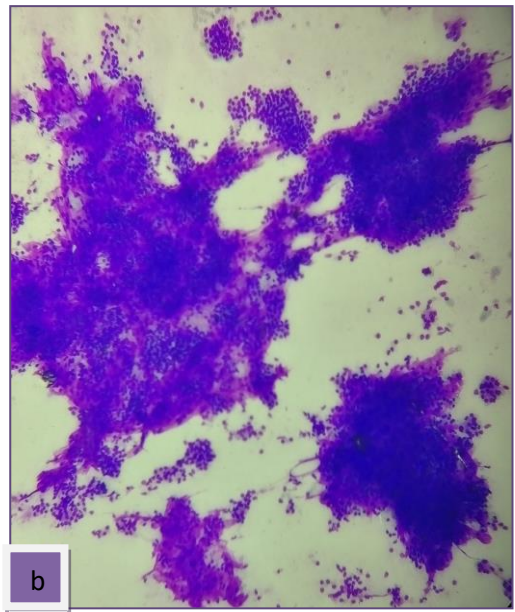
Carcinome papillaire :

On a inclus dans cette catégorie :

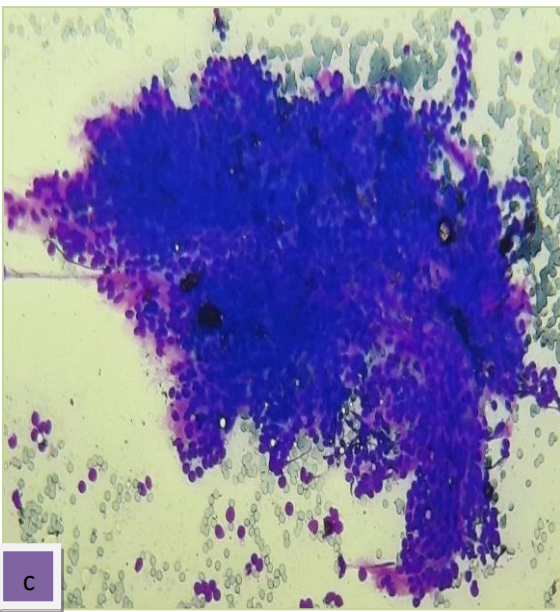
- une disposition cellulaire en amas tridimensionnelle.
- Amas de contours anguleux
- Cellules aux noyaux irrégulièrement disposés les uns par rapport aux autres.
- Augmentation du volume nucléaire (1,5x)
- Chromatine fine et pâle
- Rainures et pseudo inclusions intranucléaires



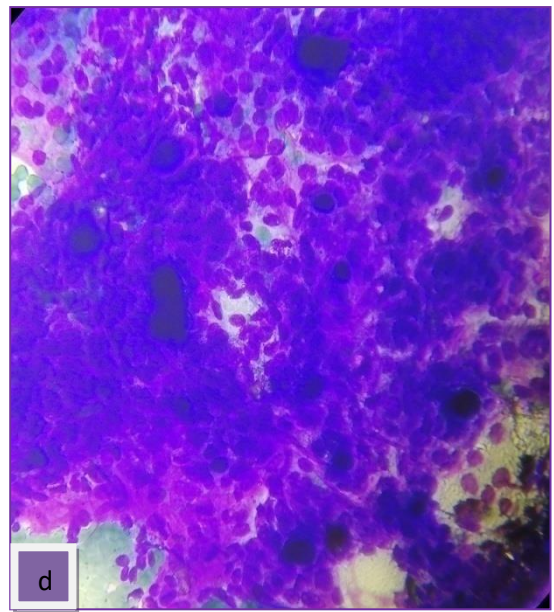
(MGG, Grx50)



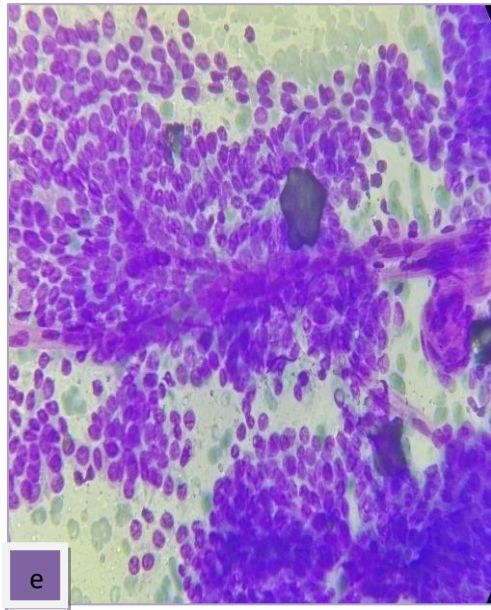
(MGG, Grx100)



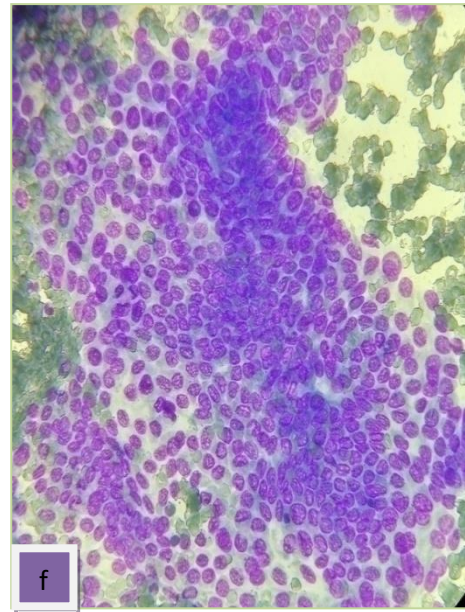
(MGG, Grx100)



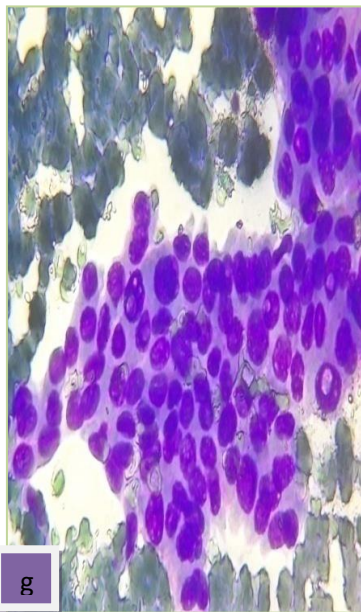
(MGG, Grx400)



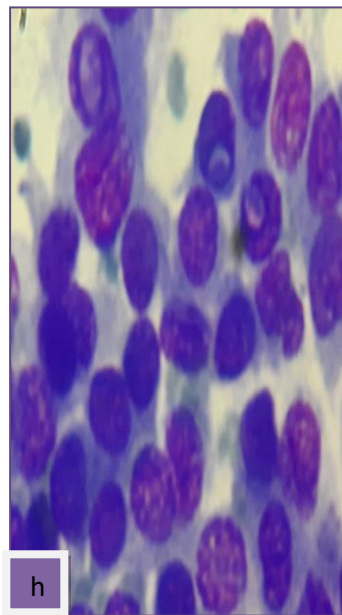
(MGG, Grx100)



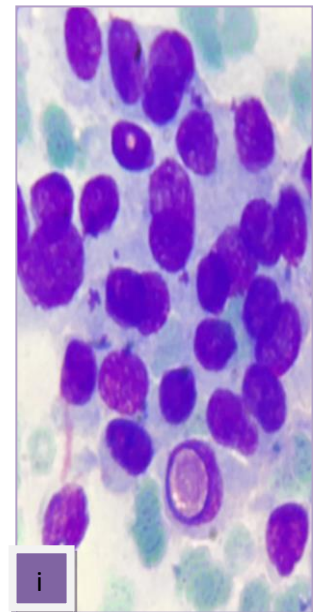
(MGG, Grx100)



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx1000)



(MGG, Grx1000)

Fig122: Malin, carcinome papillaire

(a, b, c, d) larges placards tridimensionnels, axe conjonctif, (e) axe conjonctif,

(f) noyaux délavés

(g, h, i) noyaux augmentés de taille présentant parfois des pseudo vacuoles et rainures

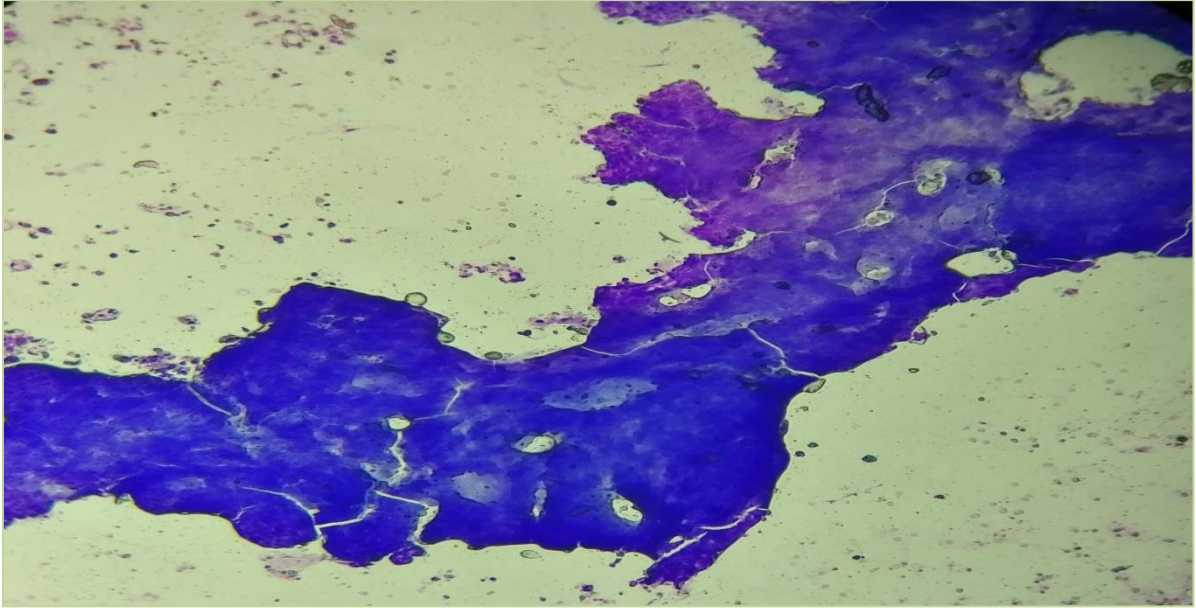


Fig123: Malin, carcinome papillaire dans sa forme kystique,(MGG, Grx50).
Colloïde liquéfiée, fond riche en macrophages larges placards tridimensionnels, axe
conjonctif

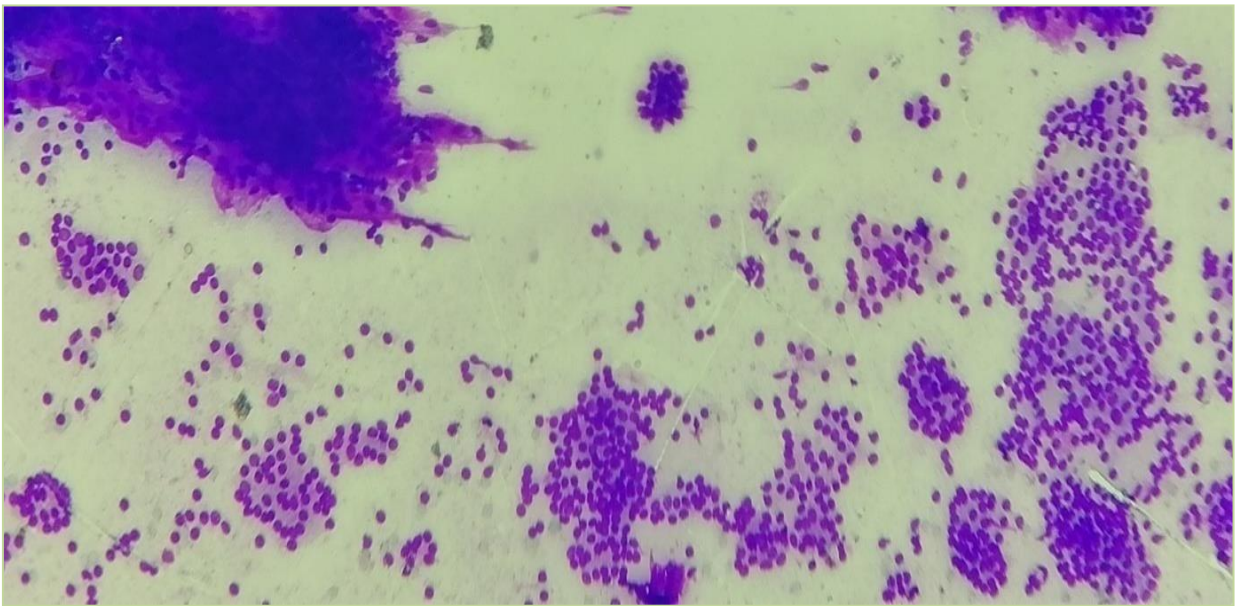
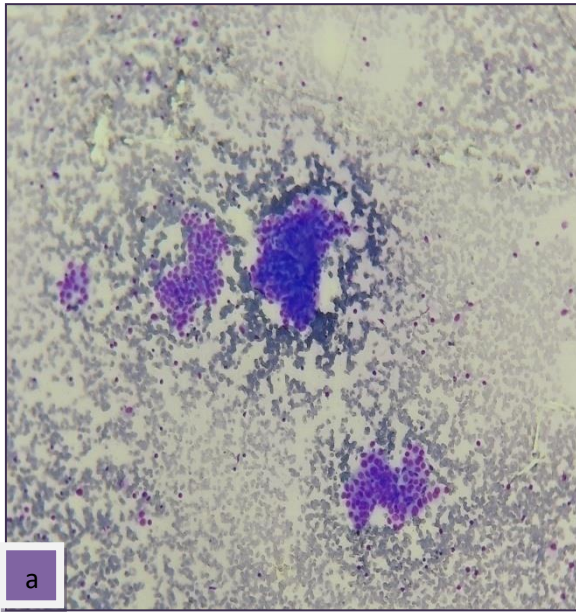
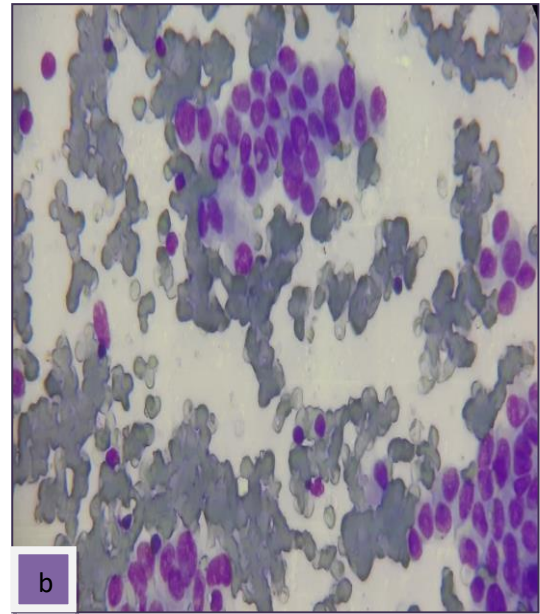


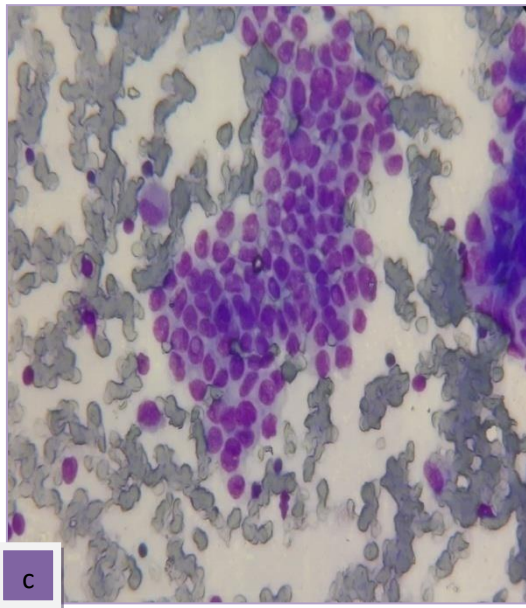
Fig124: Malin, carcinome papillaire dans sa forme vésiculaire,(MGG, Grx100).
Microvésicules, parfois noyau avec pseudo vacuole



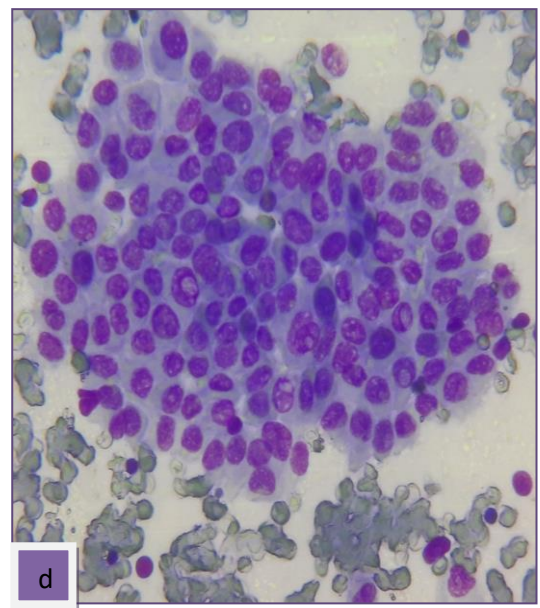
(MGG, Grx100)



(MGG, Grx400)

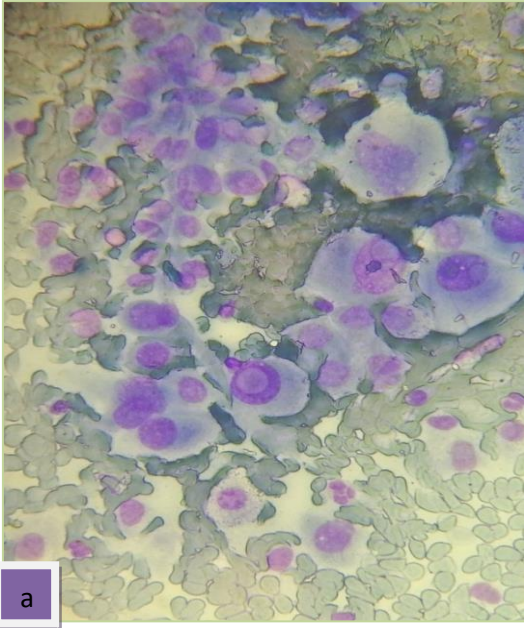


(MGG, Grx100)

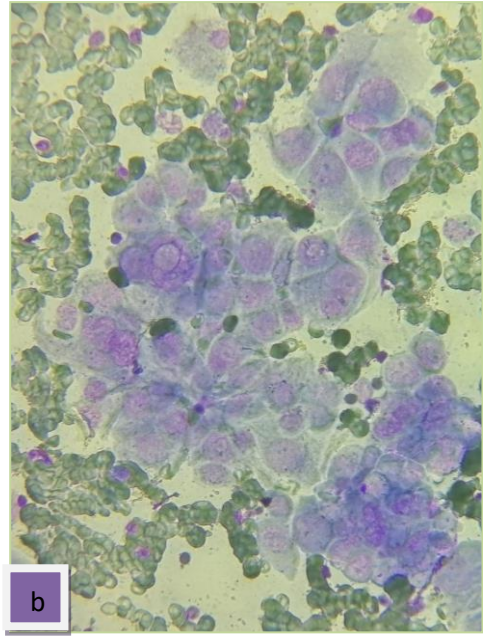


(MGG, Grx400)

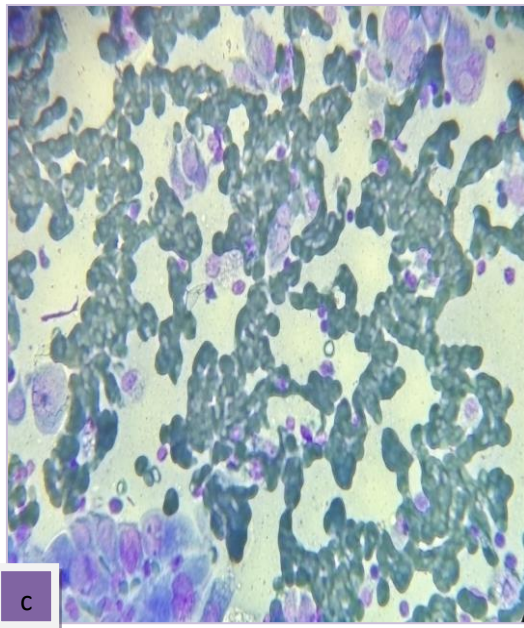
Fig125: Malin, carcinome papillaire sur thyroïdite chronique de Hashimoto,
(a, b, c, d) fond riche en cellules lymphoïdes à différents stades de maturation, atypie nucléaire (rainures pseudo-vacuoles)



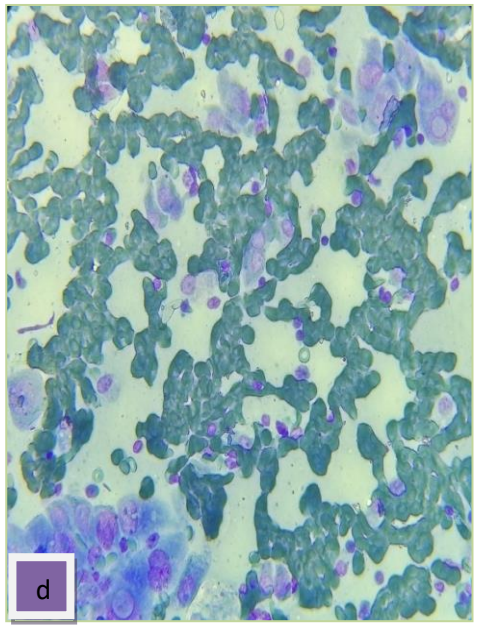
(MGG, Grx400)



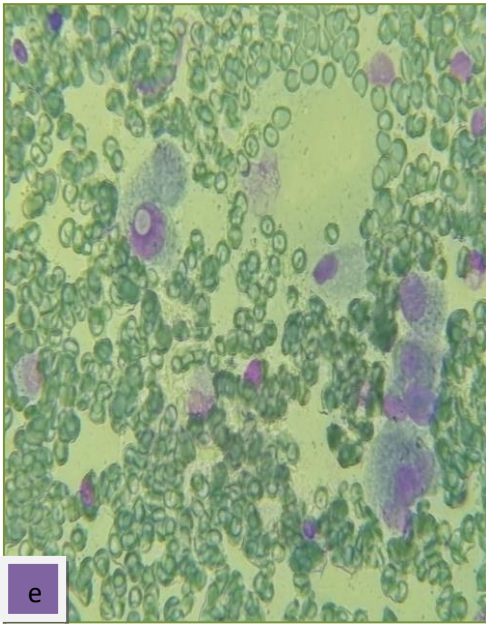
(MGG, Grx400)



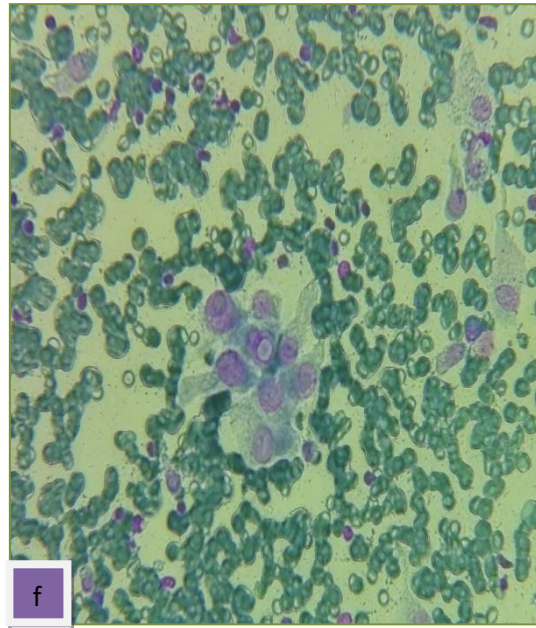
(MGG, Grx400)



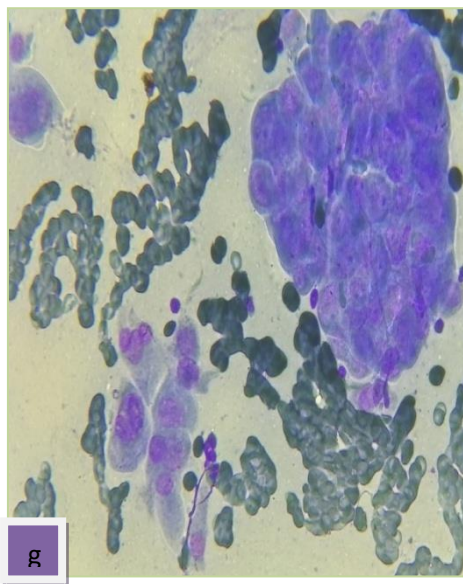
(MGG, Grx400)



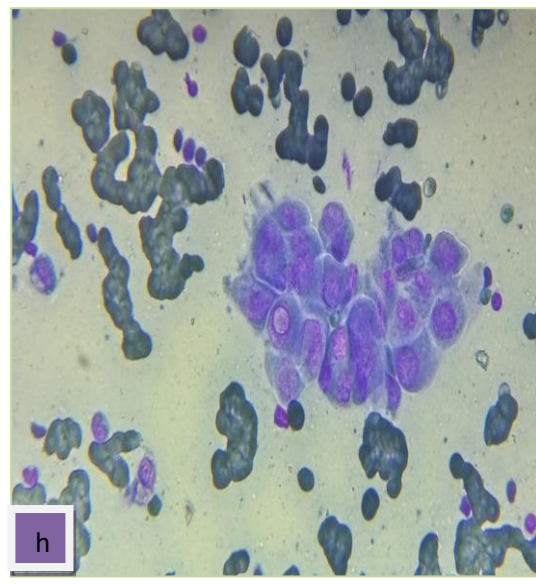
(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)

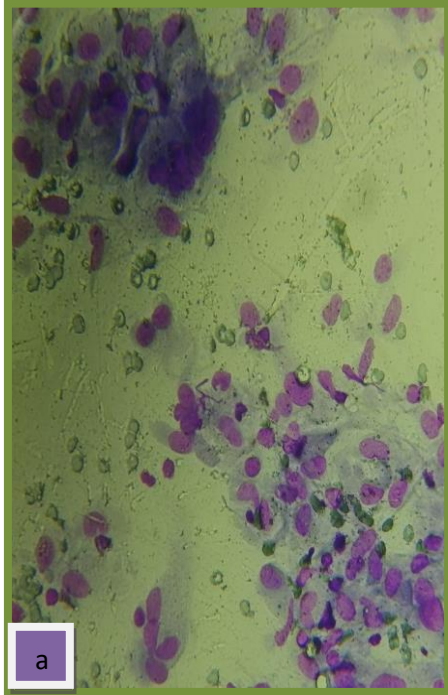
Fig126: Malin, carcinome papillaire, variante oncocytaire de type pseudoWarthin.

(a, b, c, d, e, f, g, h) infiltrat lymphoïde dense cellules oncocytaire présentant des pseudo-vacuoles intranucléaires.

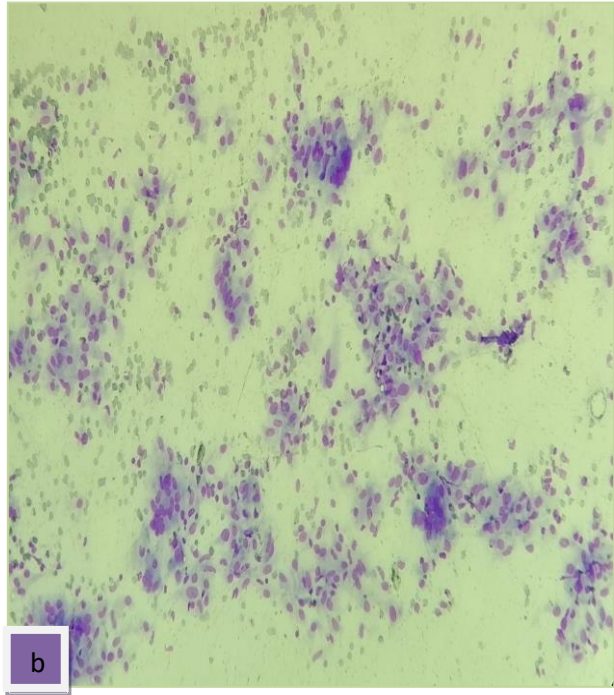
Carcinome médullaire: nous avons retrouvé dans cette catégorie les atypies suivantes :

- Les cellules peu cohésives disposées sur un fond hémorragique
- Dépôt de substance amyloïde
- Cellules isolées ou regroupées en petit nombre

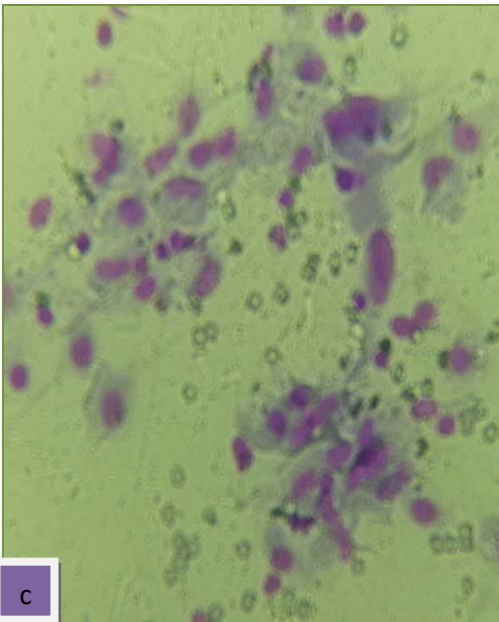
- Polymorphisme cellulaire: cellules rondes, ovalaires, fusiformes ou d'aspect plasmocytoïde
- Chromatine finement granuleuse dite « sel et poivre »
- Parfois présence de cellules binucléées ou multi nucléées.



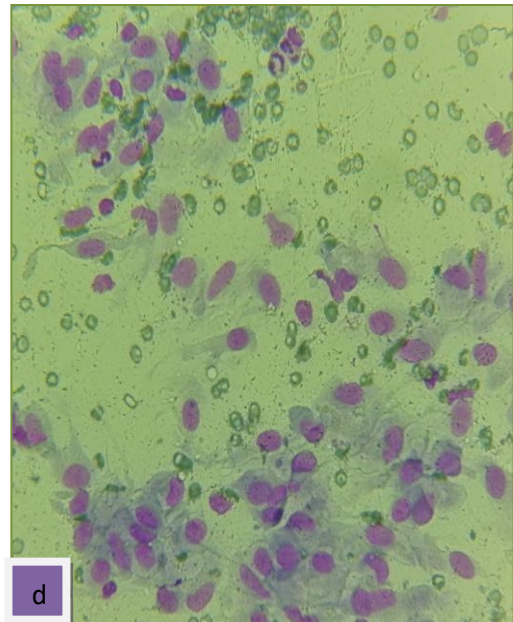
(MGG, Grx400)



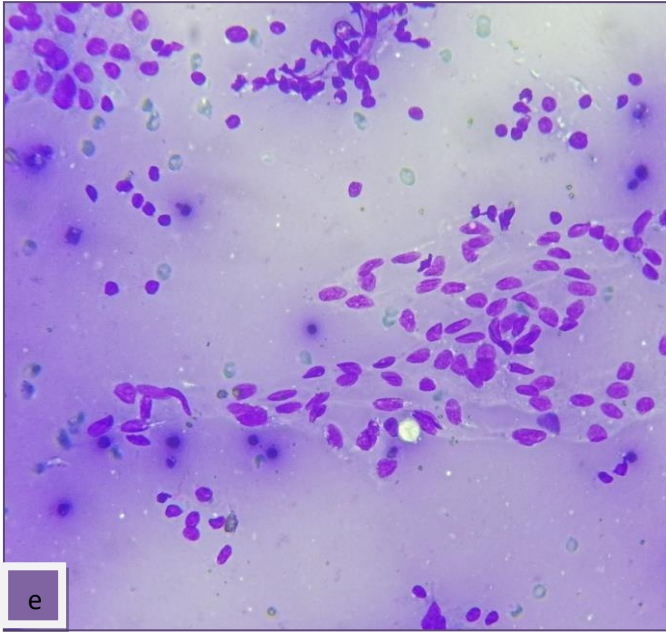
(MGG, Grx100)



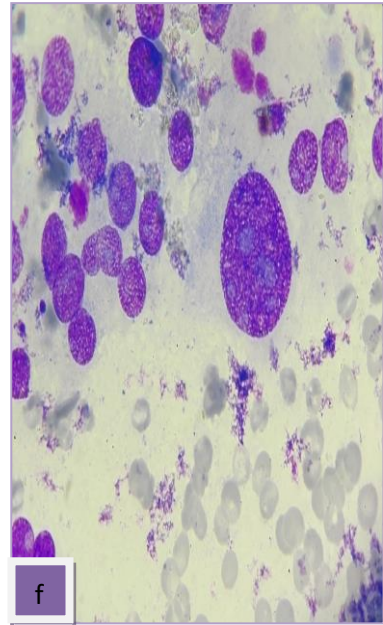
(MGG, Grx400)



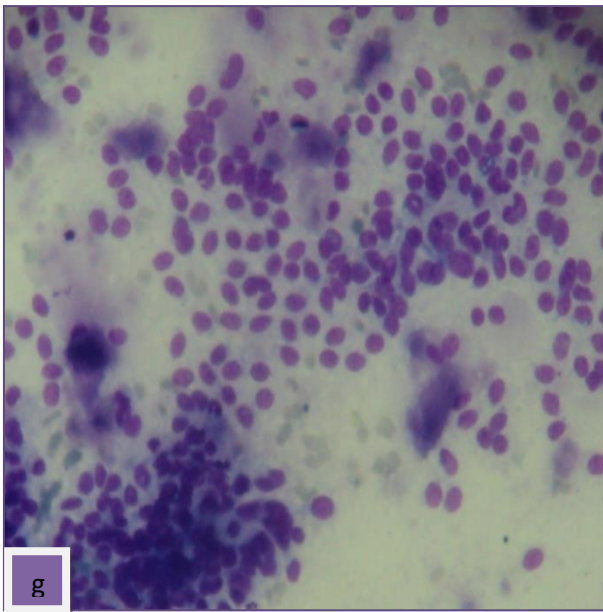
(MGG, Grx400)



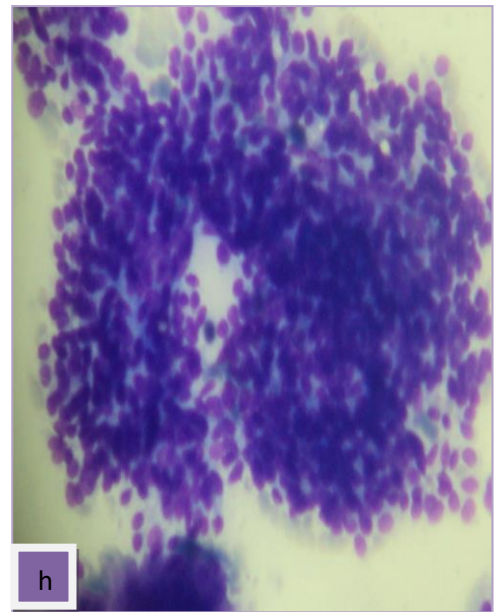
(MGG, Grx400)



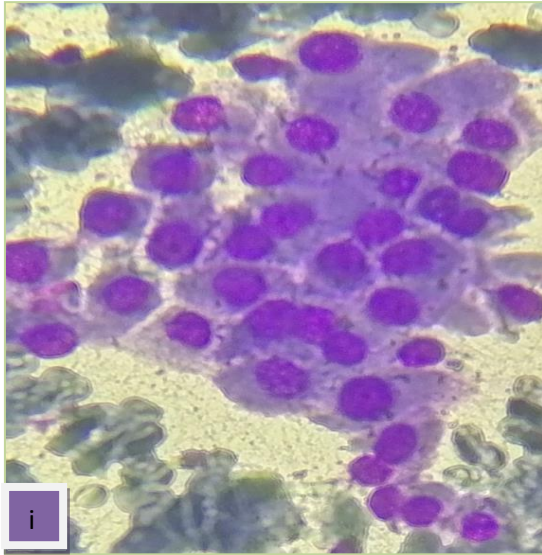
(MGG, Grx1000)



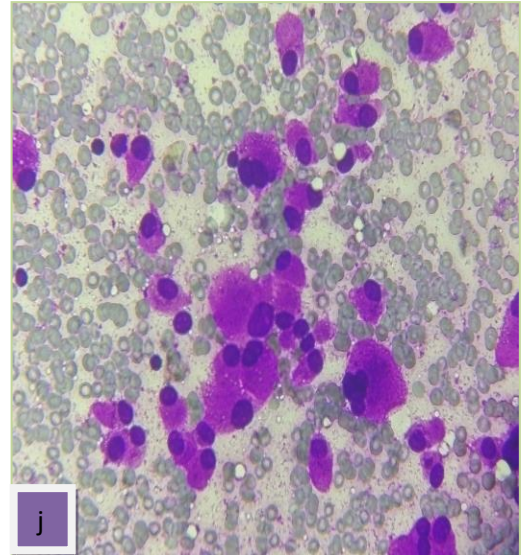
(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx100)

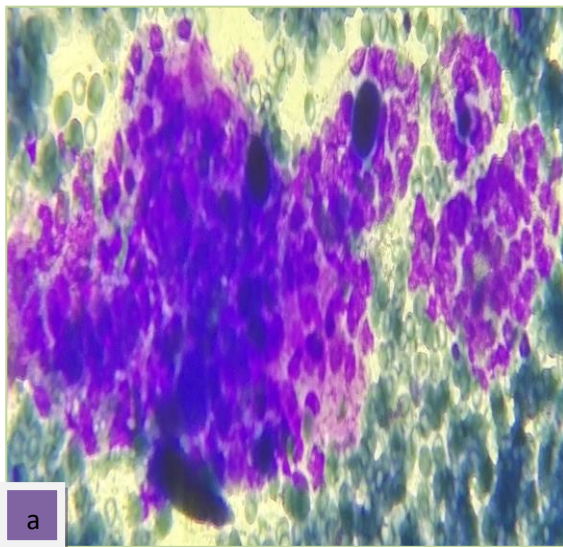
Fig127: Malin, carcinome médullaire.

(a, b, c, d, e, f, i, j) polymorphisme cellulaire : cellules rondes, fusiformes, plasmocytaires, taille variable des cellules, cellules géantes multi nucléés.

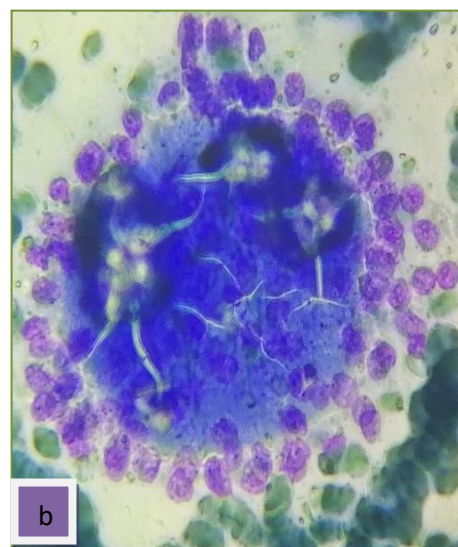
(f) chromatine granulaire, «sel, poivre».

(g, h) disposition anarchique des amas cellulaires avec perte de cohésion, substance amyloïde

Insulaire :



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)

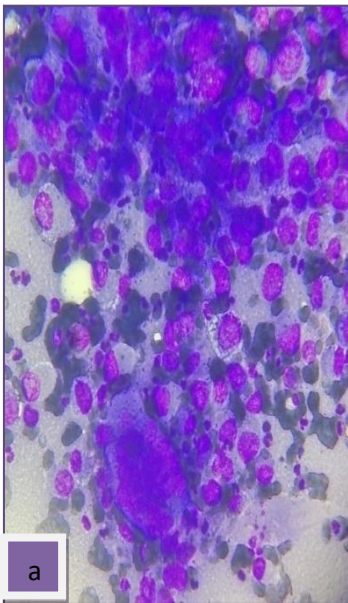
Fig128: Malin, carcinome insulaire (peu différencié).

(a, b) amas syncytial de cellules vésiculaires malignes de petites taille, psamomes (calcosphérites)

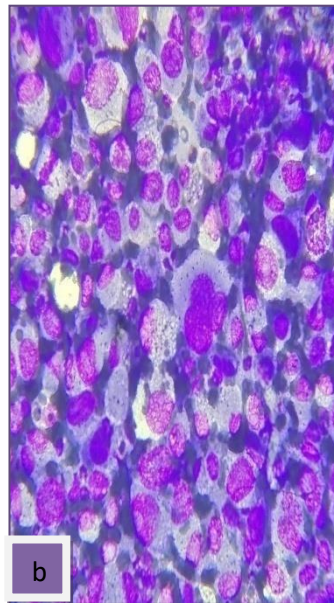
Carcinome anaplasique :

Nous avons inclus dans cette catégorie, les prélèvements cytologiques comportant les critères suivants :

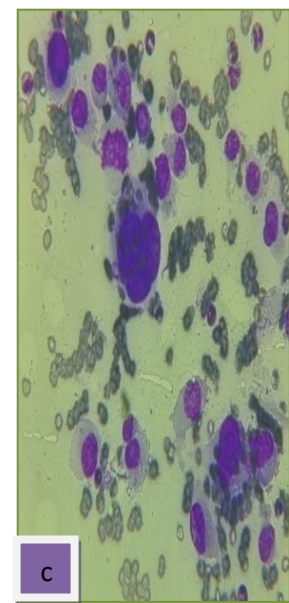
- Fond nécrotique
- Nombreux polynucléaires
- Cellules isolées ou regroupées en petit nombre
- Noyaux volumineux hyper chromatiques
- Pléomorphismes cellulaires
- Nucléoles proéminents
- Cellules multi nucléées.



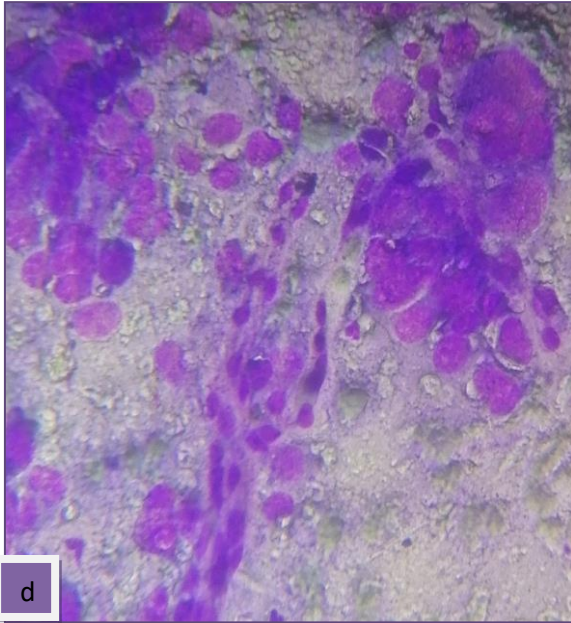
(MGG, Grx400)



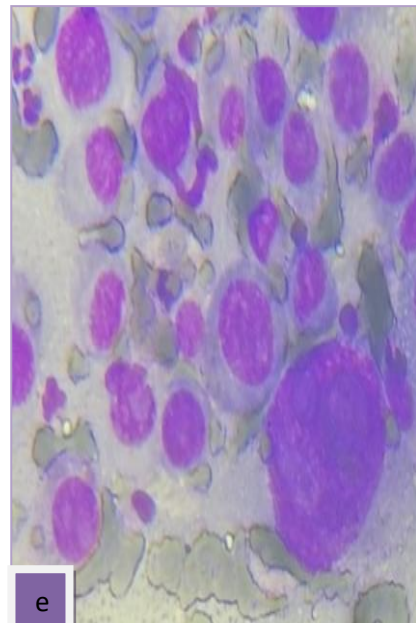
(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)

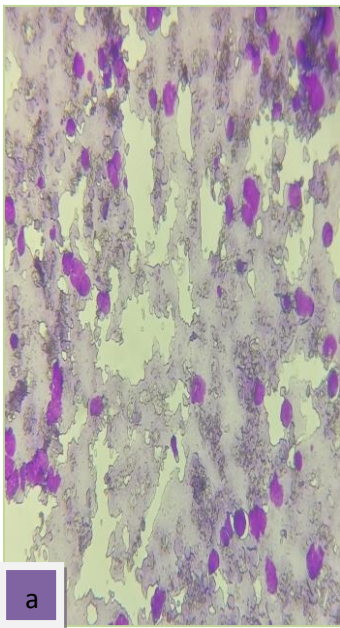


(MGG, Grx1000)

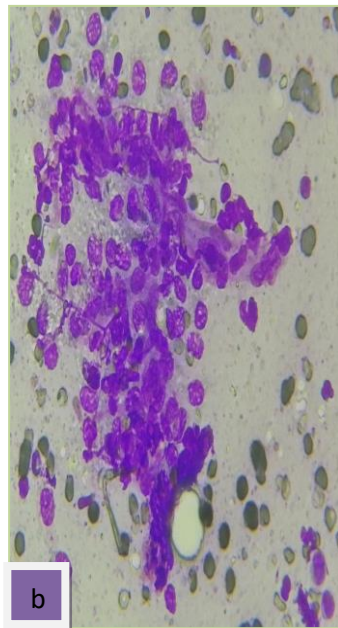
Fig129: Malin, carcinome anaplasique.

(a, b, c) fond nécrotique, cellules malignes de grande taille indifférenciées, cellule multi nucléé (d) cellules fusiformes (e) noyaux nus volumineux avec de grands nucléoles.

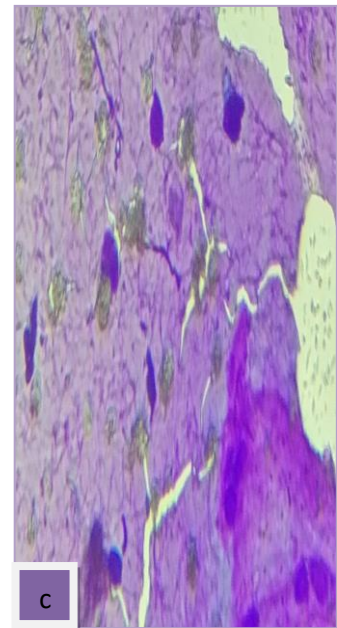
Lymphome



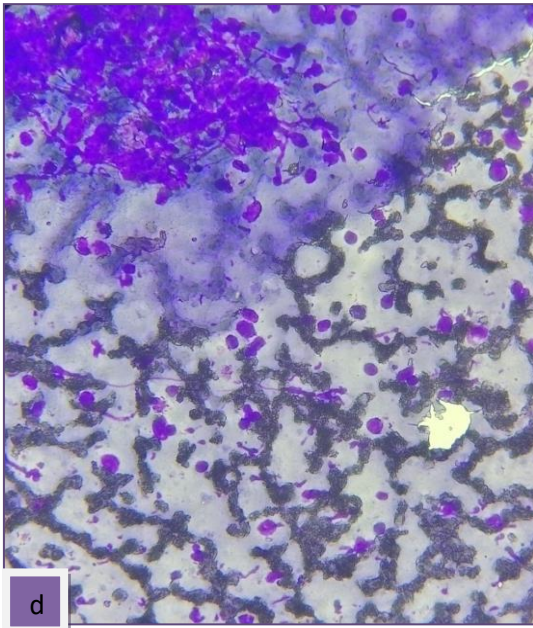
(MGG, Grx100)



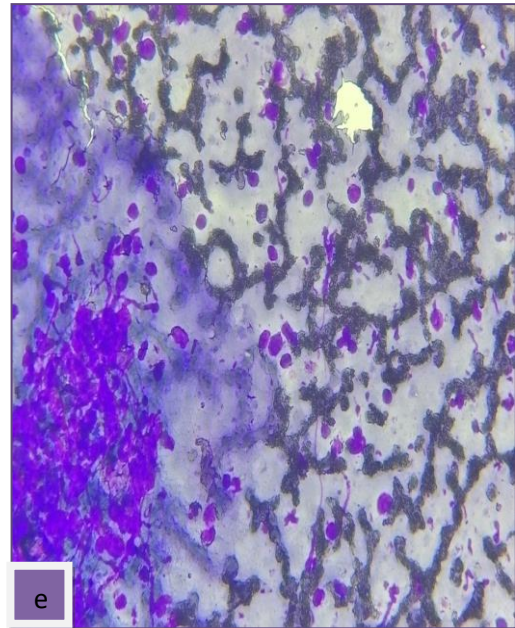
(MGG, Grx100)



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx100)

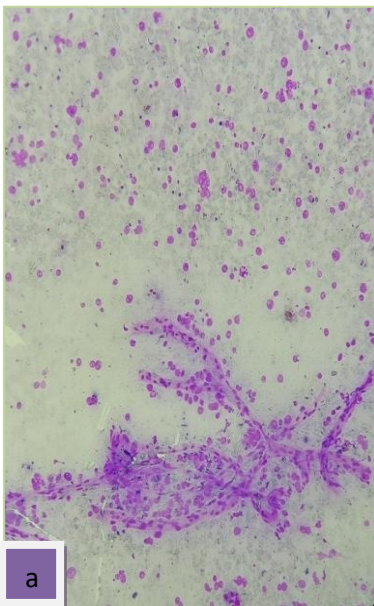


(MGG, Grx100)

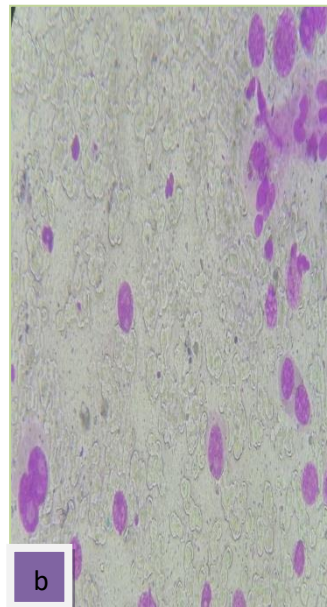
Fig 130 : Malin, lymphome,

(a, b, c, d, e)cellules vésiculaires dégénérées, lymphocytes irréguliers

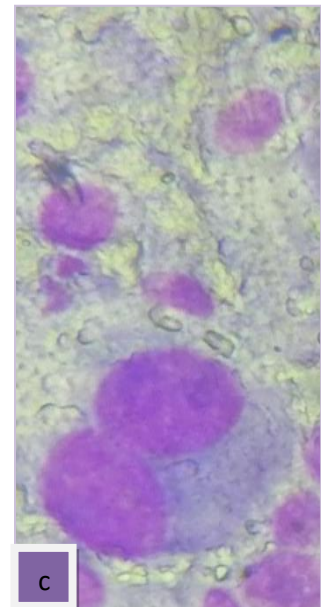
Métastase intra thyroïdienne d'un lymphome de Hodgkin :



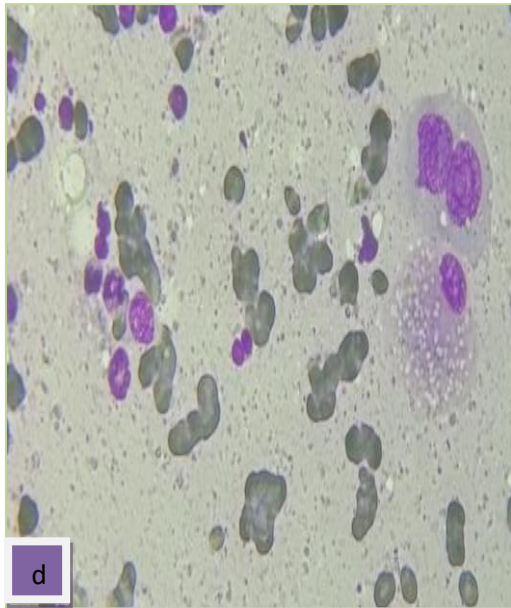
(MGG, Grx100)



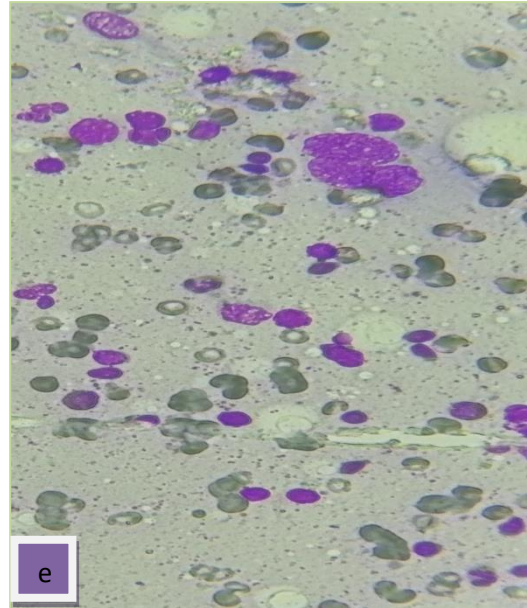
(MGG, Grx400)



(MGG, Grx1000)



(MGG, Grx400)



(MGG, Grx400)

Fig131 : Métastase intra-thyroïdienne de lymphome de Hodgkin.

(a, b, c, d, e) cellules vésiculaires régulières, noyaux nus de cellules de Hodgkin, images en miroir

4.1.3. Histologie

Les résultats histologiques des 540 sujets opérés avec lésions bénignes sont les suivants :

- ▶ Goitres multi nodulaires hyperplasiques : 175 patients soit 32.6%
- ▶ Nodules colloïdes en remaniement kystique : 128 patients soit 23.7%
- ▶ Adénomes vésiculaires : 38 patients soit 7%
- ▶ Thyroïdites de Hashimoto : 29 patients (5.6%)
- ▶ Goitres toxiques : 9 patients (1.6%)

Tableau XV : Répartition des sujets opérés selon l'histologie bénigne

Type histologique	Effectif	(%)
Adénomes vésiculaires	38	(10.0)
Thyroïdites de Hashimoto	29	(7.7)
Goitres multinodulaires hyperplasiques	174	(46.0)
Goitres toxiques	9	(2.4)
Nodules colloïdes en remaniement kystique	128	(33.9)
Total	378	100%

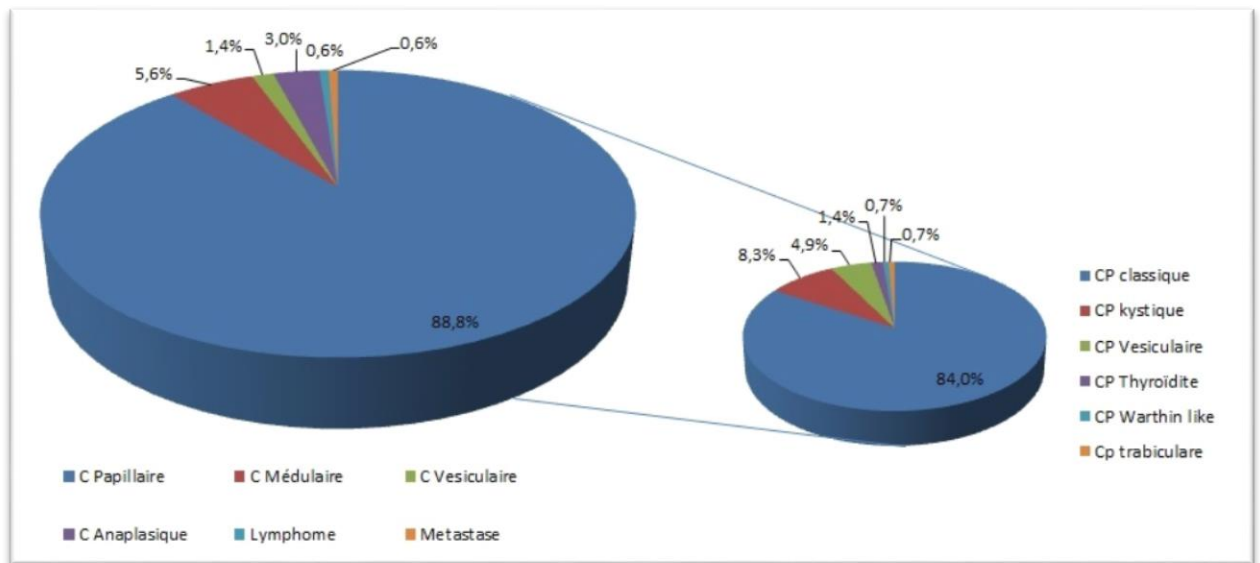


Fig132: Répartition des lésions malignes selon l'histologie

L'examen anatomopathologique, parmi les 162 nodules malins, a identifié les diagnostics suivants :

- ▶ 144 (88.8%) carcinomes papillaires (CP), répartis comme suit :
 - Forme classique : 121
 - Forme kystique : 12
 - Variante vésiculaire : 7
 - CP avec thyroïdite : 2
 - CP type Warthinlike: 1
 - CP trabéculaire: 1
- ▶ 9 (5.6%) carcinomes médullaires
- ▶ 2 (1.4%) carcinomes vésiculaires
- ▶ 5 (3%) carcinomes anaplasiques
- ▶ 1 (0.6%) lymphome
- ▶ 1 (0.6%) métastase d'un lymphome de Hodgkin.

➤ **Histologie maligne et métastases ganglionnaires**

L'examen histologique a révélé 32 nodules malins avec métastase ganglionnaire répartis comme illustré dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVI: Répartition des cytoponctions malignes selon l'atteinte ganglionnaire

Nodules malins avec métastases ganglionnaires (N=32)		
Type histologique	Effectif	
	Nombre	(%)
Carcinomes papillaires	20	62.4
Carcinomes médullaires	5	15.6
Carcinomes anaplasiques	5	15.6
Lymphome	1	3.2
Métastase d'un lymphome de Hodgkin	1	3.2
Total	32	100

4.2. Etude analytique

4.2.1. Corrélation des données cliniques et histologiques

4.2.1.1. Age

L'indication opératoire est influencée par l'âge, ainsi la population ayant bénéficié d'un acte chirurgical est plus âgée que celle non opérée ($p \approx 0.0001$, DS).

L'âge moyen des patients avec nodule bénin est de 50,22ans \pm 14 et celui des patients avec nodule malin est de 48,70ans \pm 13,87($p \approx 0.49$ DNS).

Tableau XVII : Répartition des sujets opérés selon l'âge et l'histologie

Age	Chirurgie			Histologie		
	Sujets non opérés (%)	Sujets opérés (%)	P	Bénigne (%)	Maligne (%)	P
Minimum (ans)	12.00	15	0.001	20	15.00	0.49
Moyenne \pm ET	45.96 \pm 13.09	49.76 \pm 14.00		50.22 \pm 12.08	48.70 \pm 13.87	
Médiane	45.00	48		49.00	46.00	
IC moyen (95 %)	44.77 47.16	48.58 50.95		43.83 51.61	46.46 50.95	
Maximum (ans)	85	86		86	84.00	
Effectif	463	540		378	162	

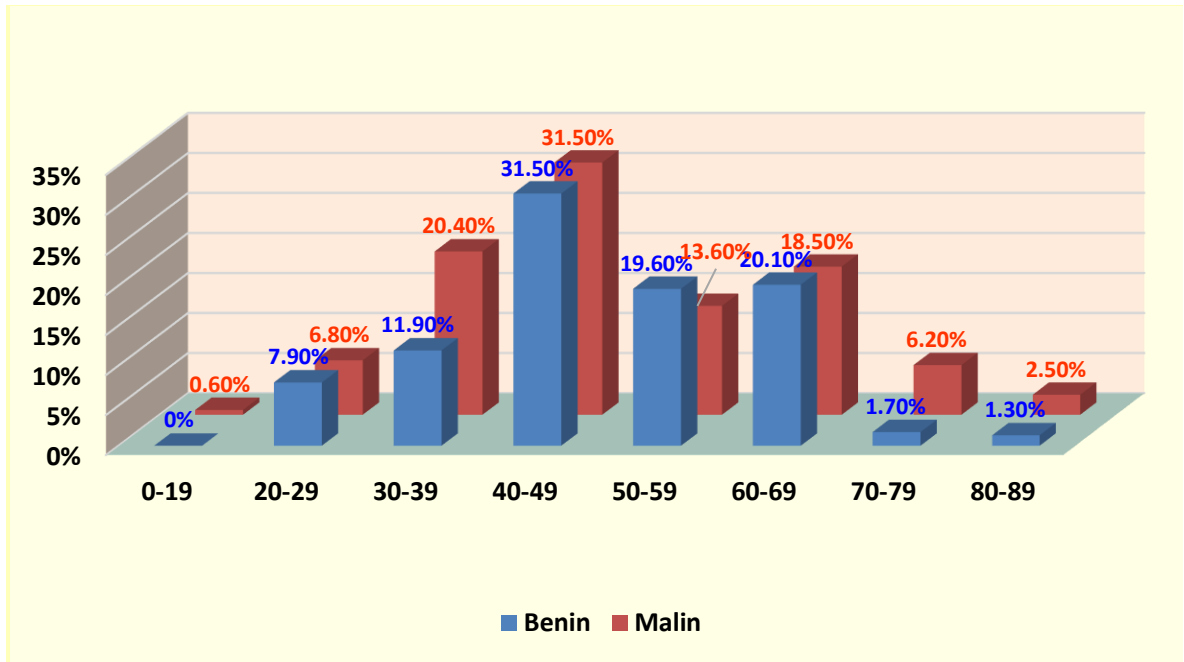


Fig133: Histogramme de répartition des classes d'âge selon l'histologie

La tranche d'âge prédominante pour les nodules thyroïdiens malins et bénins se situe entre 40 et 49 ans ($p \approx 0.1059$, DNS).

4.2.1.2. Sexe

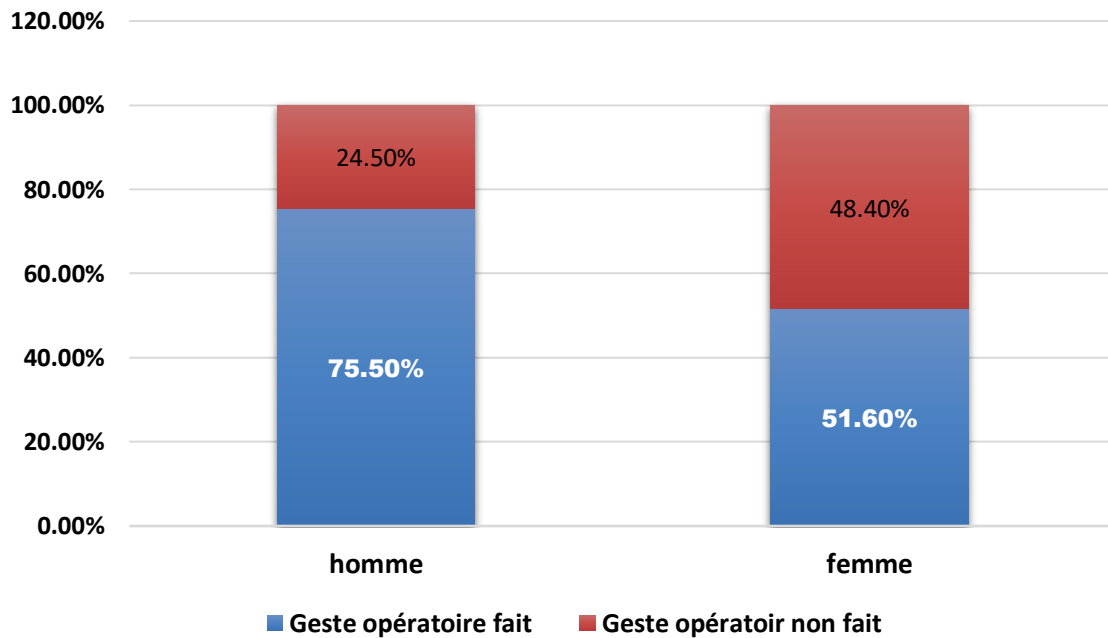


Fig134: Répartition des patients selon le sexe et le geste opératoire

75.5% des hommes avaient bénéficié d'un acte chirurgical contre 51.6% chez les femmes, ($p \approx 0.0000$, DS). Donc les deux variables sont liées : en d'autres termes, la décision d'intervenir chirurgicalement est différente selon le sexe.

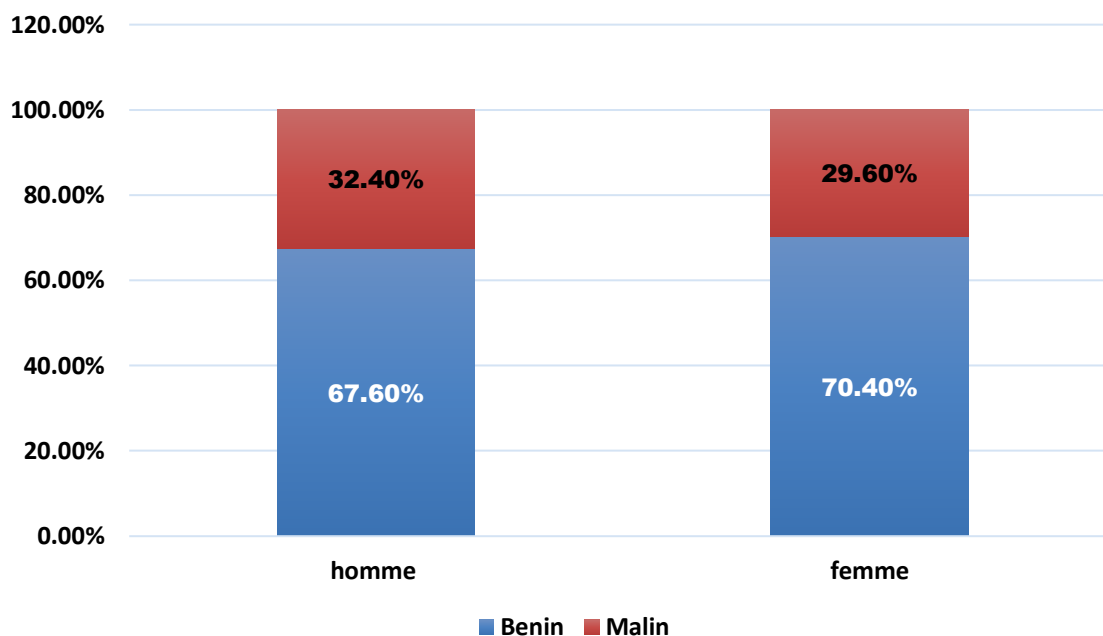


Fig135: Répartition de la population selon le sexe et la malignité

Chez les femmes, le pourcentage de malignité est de 29.6%, tandis que chez les hommes, il est de 32.4% : cette différence est due à la fluctuation d'échantillonnage et elle n'est pas réelle. L'histologie du nodule thyroïdien n'est pas liée au sexe ($p \approx 0.63$, DNS).

4.2.1.3. Clinique (tableau XVII)

► Selon le mode de découverte

La palpation d'unetuméfaction cervicale antérieurereprésente parmi les 540 patients opérés, le mode de révélation le plus courant des lésions malignes et bénignes.

Un autre mode de révélation est la découverte fortuite à l'examen échographique de micronodules classés suspects et malins à la cytoponction (respectivement catégorie 5 et 6 de Bethesda) et confirmés à l'histologie (micro carcinome thyroïdien chez 7 patients soit 4.3% des cas).

Le mode de révélation est secondaire à l'exploration :

- D'adénopathies suspectes dans 3 cas (un microcarcinome papillaire, un carcinome papillaire, un lymphome)
- D'un nodule pulmonaire dans 1 cas (un carcinome anaplasique).

Dans un cas, la tumeur a fait suite à une irradiation cervicale antérieure, chez une jeune fille de 23 ans, traitée par radiothérapie à l'âge de 8 ans pour maladie de Hodgkin. Il s'agissait d'un carcinome papillaire suspecté en cytologie (Bethesda 6) et confirmé à l'histologie.

➤ **Selon les antécédents**

L'existence d'une notion familiale et personnelle de goitre simple, est prédominante chez les patients avec nodules bénins 69 (18.3%) et 78 (20.6%) contre 21 (13%) et 22 (13.6%) des nodules malins ($p \approx 0.003$, DS) et 3 patients ayant des antécédents de chirurgie thyroïdienne avaient des nodules malins (2 carcinomes papillaires et un carcinome médullaire).

➤ **Selon l'évolution**

Le caractère évolutif rapide est significativement malin ($p \approx 0.0001$, DS) à l'examen cytologique et histologique (5 carcinomes anaplasiques, 1 lymphome, 1 carcinome papillaire dans sa forme kystique).

➤ **Selon les signes de compression**

Quarante patients (7.4%) ont des signes de compression locorégionale dont 11 (6.8%) sont malins et 29 (7.7%) bénins sans différence significative entre les 2 groupes ($p \approx 0.7199$, DNS).

Tableau XVIII: Corrélation clinique, cytologique et histologique

Clinique	Cytologie (Bethesda 2017) N (%)						Patients opérés N = 540		Histologie N (%)			
	B2	B3	B4	B5	B6	p	N (%)	p	Bénigne n = 378	Maligne n = 162	p	Malignité (%)
1. Mode de découverte												
Fortuit (échographique)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	5(62,5)	3(37,5)	0.001	8(1,5)	0.001	1(0,3)	7(4,3)	0,001	87,5
Palpation	727(75,2)	32(33)	60(6,2)	74(7,7)	73(7,6)		503(93,1)		357(94,4)	146(90,1)		29,0
Bilan thyroïdien	8(32,0)	0(0,0)	15(60,0)	1(4,0)	1(4,0)		25(4,6)		20(5,3)	5(3,1)		20
Exploration d'une métastase	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	4(100)		4(0,7)		0(0)	4(2,5)		100
2. Antécédents												
Familiaux de goitre	72(65,4)	1(09)	15(13,6)	8(7,3)	14(12,7)	0.001	90(16,7)	0.001	69(18,3)	21(13,0)	0,0030	23,3
Personnel de goitre	98(72,6)	1(0,7)	14(10,4)	14(10,4)	8(5,9)		100(18,5)		78(20,6)	22(13,6)		22
Irradiation cervicale antérieur	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)		1(0,2)		0(0,0)	1(0,6)		100
Chirurgie thyroïdienne	2(40,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	3(60,0)		3(0,3)		0(0,0)	3(1,9)		100
Aucun	563(74,8)	30(4,0)	46(6,1)	58(7,7)	55(7,3)		346(64,1)		231(61,1)	115(71,0)		33,3
3. Evolution												
Progressive (> 6 mois)	735(73,8)	32(3,2)	75(7,5)	80(8,0)	74(7,4)	0.001	533(98,7)	0,0140	378(100)	155(95,7)	0,001	29,1
Rapide (< 1 mois)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	7(100)		7(1,3)		0(0)	7(4,3)		100
4. Signes de compression												
Non	706(73,3)	32(3,3)	75(7,8)	79(8,2)	71(7,4)	0.0002	500(92,6)	0,001	349(92,3)	151(93,2)	0,7199	
Oui	29	0(0,0)	0(0,0)	1(2,5)	10(25,0)		40(7,4)		29(7,7)	11(6,8)		

4.2.2. Corrélation biologiques (TSH, AC- ATPO, TCT) et histologique

La majorité des nodules bénins et la totalité des nodules malins sont en euthyroïdie.

Deux patients ont des AC ATPO positifs, à l'examen histologique, les nodules étaient malins en faveur de carcinomes papillaires sur thyroïdite de Hashimoto.

Par ailleurs, la calcitonine a été dosée chez les patients avec suspicion cytologique. Elle était élevée ($> 138\text{pg/ml}$ dans notre échantillon) et significativement en faveur de carcinome médullaire ($p \approx 0.0001$).

Tableau XIX : Corrélation cytologique (Bethesda), biologique et histologique

Biologie	Cytologie						Patients opérés N = 540		Histologie (B : 378 M : 162)			
	B2	B3	B4	B5	B6	PV	N (%)	p	Bénigne N (%)	Maligne N (%)	p	% Malignité
1) TSH												
Elevé	7(100,0)	0	0	0	0	0.001	7(1,3)	0,0072	7(1,9)	0(0,0)	0,0292	0
Basse	25(96,2)	0	0	1(3,8)	0		9(1,7)		9(2,4)	0(0,0)		0
Normale	703(72,5)	32(3,3)	75(7,7)	79(8,1)	81(8,4)		1(0,2)		362(95,8)	162(100,0)		100
2) ATPO												
Manque	612(78.5)	0(0.0)	12(1.5)	75(9.6)	80(10.3)	0.001	533(98,7)	0,0140	296(78,3)	138(85,2)	0,0144	
Négatif	26(27.7)	6(6.4)	58(61.7)	4(4.3)	0(0.0)		76(14,1)		54(14,3)	22(13,6)		28.9
Positif	97(74.6)	26(20)	5(3.8)	1(0.8)	1(0.8)		30(5,6)		28(7,4)	2(1,2)		6.7
3) Calcitonine												
Elevée	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	2(2.5)	7(8.6)	0.001	9(1,7)	0.001		9(5,6)	0.001	100
Manque	735(100)	22(68.8)	75(100)	73(91.3)	65(80.2)		507(93,9)		367(97,1)	140(86,4)		
Normale	0(0,0)	10(31,3)	0(0,0)	5(6,3)	9(11.1)		24(4,5)		11(2,9)	13(8,0)		56,5

4.2.3. Corrélation cytologique (Bethesda), échographique, et histologique

4.2.3.1. Données échographiques

➤ **Nombres de nodules thyroïdiens**

Le risque de malignité est nettement plus élevé pour les patients avec nodules uniques (47.9%) que pour les goitres multinodulaires (26.1%) ($p \approx 0.0001$, DS)

➤ **Siège des nodules thyroïdiens**

Dans notre série, 87(53.7%) des nodules malins siègent au niveau du lobe droit, 56 cas (34.6 %) au niveau du lobe gauche et seulement 19 (11.7%) au niveau de l'isthme. Le risque de malignité est plus élevé de 32.8% pour les nodules du lobe droit avec une relation statistiquement significative entre la localisation des nodules et la malignité ($p \approx 0.3535$, DNS).

➤ **Adénopathies**

La présence d'adénopathies cervicales avec nodule thyroïdien suspect est significativement liée à la malignité avec un risque de malignité de 76.2 % ($p \approx 0.0001$, DS).

➤ **Taille des nodules thyroïdiens**

Les nodules thyroïdiens opérés possèdent une taille supérieure à ceux non opérés ($p \approx 0.0042$, DS).

TableauXX:Corrélation données échographiques et malignité

Echographie	Cytologie(Bethesda2017)					p	Patients opérés N = 540		Histologie (Bénins : 378, Malins : 162)			
	B2	B3	B4	B5	B6		N (%)	p	Bénigne N (%)	Maligne N (%)	p	% Malignité
1) Nombres de nodules												
1	5(41.8)	2(1.6)	17(13.9)	25(20.5)	27(22.1)	0.001	96(17,8)	0.001	50(13,2)	46(28,4)	0.001	47.9
≥2	684(77.6)	30(3.4)	58(6.6)	55(6.2)	54(6.1)		444(82,2)		328(86,8)	116(71,6)		26.1
2) Taille des nodules (cm)												
Minimum	1	1.5	1	0.9	0.7	0.001	0.7	0.001	1	0.7	0,7199	
Moyenne ± écart type	2.6 ± 0.8	2.6 ± 0.7	2.3 ± 0.9	2.5 ± 1	2.3 ± 1.2		2.8 ± 1		2.9 ± 0.9	2.4 ± 1.1		
Maximum	4.8	4	4	5	5.6		5.6		5.6	5.6		
3) Siège des nodules												
Droit	321(70,4)	10(2,2)	38(8,3)	45(9,9)	42(9,2)	0.0303	265(49,1)	0.001	178(47,1)	87(53.7)	0,3535	
Gauche	351(77,0)	20(4,4)	31(6,8)	24(5,3)	30(6,6)		209(38,7)		153(40,5)	56(34.6)		
Isthmique	63(69,2)	2(2,2)	6(6,6)	11(12,1)	9(9,9)		66(12,2)		47(12,4)	19(11.7)		
4) Présence d'adénopathies												
Non	72(75,6)	30(3,1)	75(7,8)	80(8,4)	49(5,1)	0.001	489(92,2)	0.001	368(97,4)	130(80.2)	0.001	26.1
Oui	11(24,4)	2(4,4)	0(0,0)	0(0,0)	322(7,1)		42(7,8)		10(2,6)	32(19.8)		76.2

Les nodules thyroïdiens infra-centimétriques ne sont cytoponctionnés que s'ils sont suspects à l'échographie, ils appartiennent à la catégorie 4 et 5 de Bethesda.

Tableau XXI: Corrélation taille du nodule et classification EU-TIRADS

Taille du nodule et classification EU-TIRADS					
EU-TIRADS	Taille du nodule (cm) N(%)				Total
	< 1	≥ 1 < 4	≥ 4	p	
R2	0 (0.0)	455 (97.8)	10 (2.2)	0.0000	465 (100.0)
R3	0 (0.0)	361 (97.3)	10 (2.7)		371 (100.0)
R4	4 (5.3)	64 (85.3)	7 (9.3)		75 (100.0)
R5	2 (2.2)	81 (88.0)	9 (9.8)		92 (100.0)
Total	6 (0.6)	961 (95.8)	36 (3.6)		1003

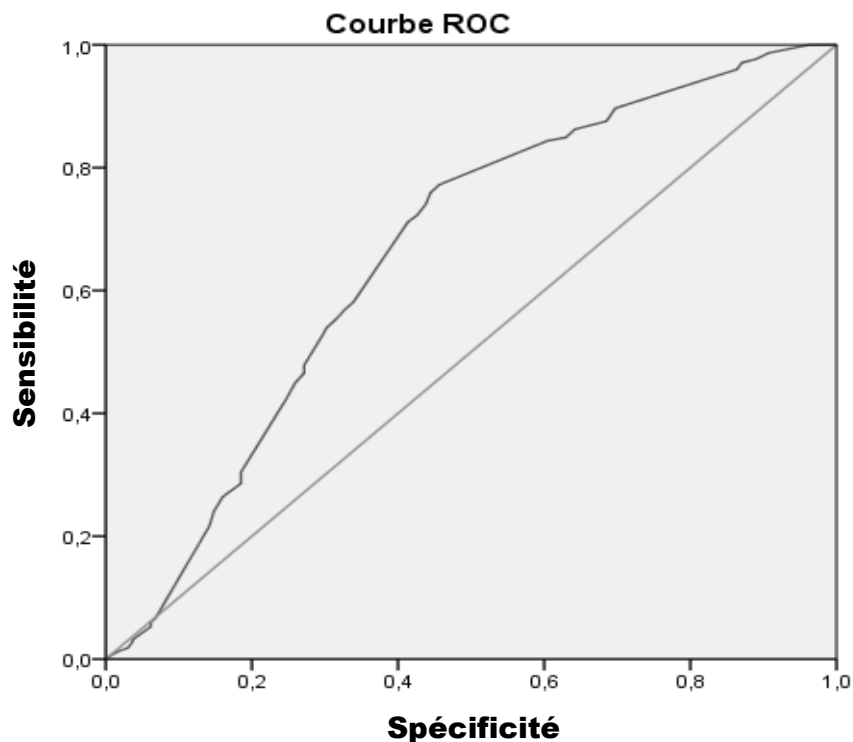


Fig136: Courbe ROC taille du nodule et malignité

La taille moyenne des nodules bénins est de 2.69 cm ± 0.9, celle des nodules malins est de 2.4 cm ± 1.1. Il n'y a pas de différence significative entre la taille des nodules malins et celle des nodules bénins, ($p \approx 0.7199$, DNS).

La figure 138 montre que, la sensibilité et la spécificité de la « taille des nodules thyroïdiens » pour le diagnostic des tumeurs malignes restent faibles. C'est plus un critère de mauvais pronostic qu'un critère de malignité, en effet tous les carcinomes anaplasiques avaient une taille supérieure à 4cm.

Tous les nodules thyroïdiens infra centimétriques du sous groupe opéré étaient malins : 5cas évoquaient des micro- carcinomes papillaires et 1cas était en faveur d'un micro-carcinome médullaire.

➤ **Critères échographiques**

Tous les nodules de forme irrégulière ont été classés score 5 EU-TIRADS (risque élevé) et étaient tous malins à l'examen histologique.

Le risque de malignité est significativement élevé pour les nodules solides hypoéchogènes et avec microcalcifications 73 (93.6%), et classés score 5 EU-TIRADS (risque élevé) avec un risque de malignité de 98.7%.

Tableau XXII : Corrélation entre les données échographiques, classification EUTIRADS et malignité

Echographie	Patients n = 1003 N (%)	Patients opérés n=540(%)	p	EUTIRADS N = 1003 (%)				p	% Malignité
				R2	R3	R4	R5		
1. Forme									
Irrégulière	29(2,9)	29(5,4)	0.001	00	00	00	29(100)	0,001	100
Régulière	974(97,1)	511(94,6)		465(47,7)	371(38,1)	75(7,7)	63(6,5)		26
2. Echostructure									
Kystique	63(6,3)	0(00)	0.001	63(6,3)	00	00	00	0,001	7.4
Mixte	239(23,8)	140(25,9)		102(45,6)	97(40,6)	27(11,3)	6(2,5)		
Solide	701(69,9)	400(74,1)		293(41,8)	274(39,1)	48(6,8)	86(12,3)		
3. Vascularisation									
Non vascularisé	660(65,8)	246(45,6)	0.001	377(57,1)	247(37,4)	15(2,3)	21(3,2)	0,001	14.6
Vascularisation centrale	143(14,3)	127(23,5)		23(16,1)	79(55,2)	22(15,4)	19(13,3)		41.7
Vascularisation mixte	68(6,8)	68(12,6)		75(7,4)	20(29,4)	12(17,6)	31(45,6)		60.3
Vascularisation périphérique	132(13,2)	99(18,3)		60(45,5)	25(18,9)	26(19,7)	21(15,9)		32.3
4. Calcification									
Absence	821(81,9)	375(69,4)	0.001	441(53,7)	319(38,8)	48(5,8)	13(1,6)	0,001	18.4
Macro calcification	104(10,4)	88(16,3)		24(23,3)	52(50,5)	22(20,4)	6(5,8)		18.4
Micro calcification	78(7,8)	77(14,3)		0(00)	0(00)	5(6,4)	73(93,6)		98.7
5. Echogénicité									
Anéchogène	90(9,9)	15(2,8)	0.001	90(100)	0(00)	0(00)	0(00)	0,001	0.0
Hypoéchogène	293(29,2)	190(35,2)		126(43,0)	3(1,0)	74(25,3)	90(30,7)		75.3
Hyperéchogène	228(22,7)	13(2,4)		40(16,8)	188(83,2)	0(00)	0(00)		0.6
Isoéchogène	392(39,1)	322(59,6)		209(53,3)	180(45,9)	1(0,3)	2(0,5)		24.1

4.2.3.2. Score EU-TIRADS et risque de malignité des patients opérés

L'échographie dans les scores 2 et 3 a permis d'évoquer la bénignité chez 89,2 % des patients. L'échographie dans les scores 4 et 5 a permis d'évoquer la malignité chez 76.6% des patients.

Le risque de malignité a été croissant du score 3 au score 5 avec une relation statistique significative ($p \approx 0,0001$).

La corrélation entre le score EU-TIRADS et l'histologie définitive a montré que le :

- ▶ Le score 2 est significativement lié à la bénignité (% de malignité = 0.0)
- ▶ Le risque de malignité pour les scores 3, 4 et 5 est croissant de 24.5%, 45,2%, et 98.9% ($p \approx 0.0001$).

Tableau XXIII: Score EU-TIRADS et risque de malignité des patients opérés

Score EUTIRADS	Effectif N (%)	Patients opérés		Histologie N (%)			
		N (%)	p	Bénignes	Malignes	% de malignité	p
2	465 (46.4)	220 (40.7)	0.001	220 (58.2)	0 (0,0)	0.0	0.001
3	371 (37.0)	155 (28.7)		117 (31.0)	38 (23.5)	24.5	
4	75 (7.5)	73 (13.5)		40 (10.6)	33 (20.4)	45.2	
5	92 (9.2)	92 (17.0)		1 (0.3)	91 (56.2)	98.9	
Total	1003 (100)	540 (100.0)		378 (100.0)	162 (100.0)		

4.2.4. Objectif principal : Corrélation cytologique, histologique

4.2.4.1. Pourcentage de malignité des différentes catégories Bethesda

La corrélation entre les catégories Bethesda et l'histologie définitive a montré que le risque de malignité a été croissant de la catégorie 3 à 6 ($p \approx 0.0001$, DS).

Le risque de malignité des catégories Bethesda et l'histologie a montré que la :

- ▶ La catégorie 2 de Bethesda est significativement liée à la bénignité (% de malignité = 0.0)
- ▶ Le risque de malignité pour les catégories 3, 4,5 et 6 est croissant de 12.5%, 21,3%, 77,5% et 98.9% ($p \approx 0.0001$).

Tableau XXIV : Corrélation entre cytologie et malignité

Cytologie		Patients opérés		Histologie N(%)			
Catégorie Bethesda	Effectif N (%)	N (%)	p	Bénigne	Maligne	% de malignité	p
B 2	735 (73.3)	272 (50,4)	0.001	272 (71,9)	0 (0,0)	0.0	0.001
B 3	32 (3.2)	32 (5,9)		28 (7,5)	4 (2.5)	12.5	
B 4	75 (7.5)	75 (13,9)		59 (15,6)	16 (9,8)	21.3	
B 5	80 (8.0)	80 (14,8)		18 (4,7)	62 (38,3)	77.5	
B6	81 (8.1)	81 (15,0)		1 (0,3)	80 (49,4)	98.8	
Total	1003 (100)	540 (100)		378 (100)	162 (100)		

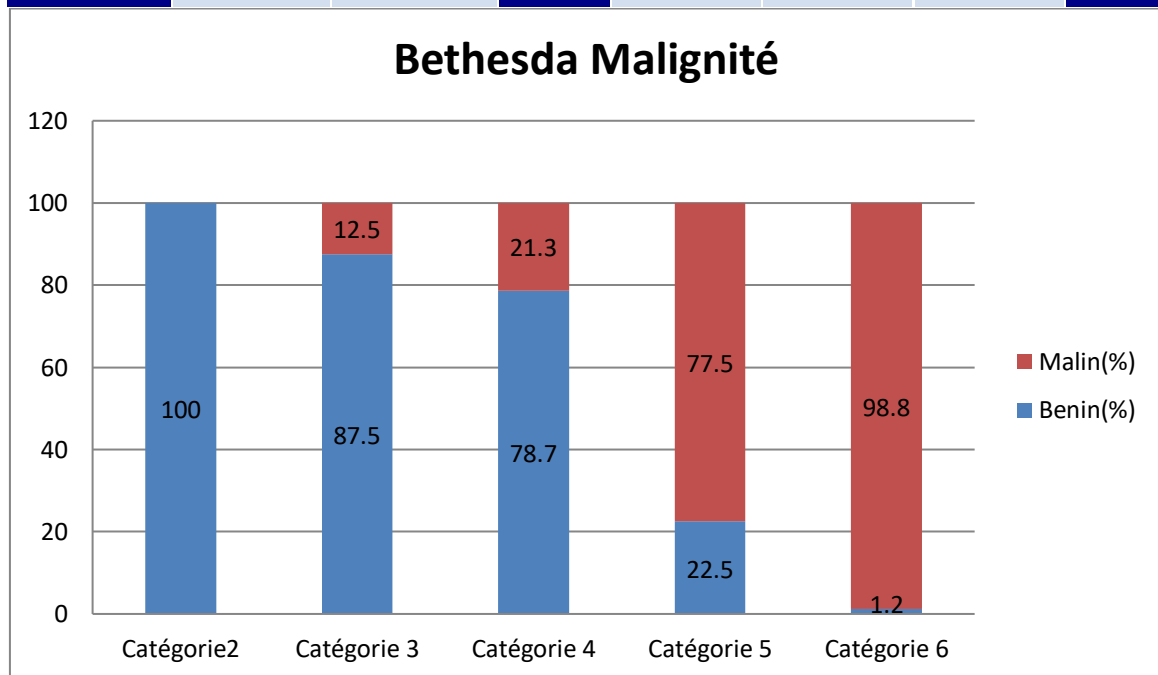


Fig137 : Classification Bethesda et malignité

L'examen histologique définitif des 540 pièces opératoires de nodules thyroïdiens, a mis en évidence pour la catégorie :

- ▶ **Bethesda 3:** atypie indéterminée : 22 lésions bénignes i.e 87.5% des cas et 4 lésions malignes i.e 12.5% des cas.
- ▶ **Bethesda 4:** néoplasme vésiculaire et néoplasme vésiculaire à cellules oncocytaires : 59 lésions bénignes soit 78.4% des cas et 16 lésions malignes soit 21.3% des cas.
- ▶ **Bethesda 5:** suspect de malignité, 18 lésions bénignes soit 22.9% des cas et 62 lésions malignes soit 77.1% des cas.
- ▶ **Bethesda 6:** malin : 1 lésion bénigne soit 1.2% des cas et 80 lésions malignes soit 98.8% des cas.

4.2.4.2. Catégories Bethesda (3, 4, 5, et 6) et type histologique

Pour les lésions bénignes :

- ▶ **Bethesda 3:** atypie indéterminée : 7 adénomes (21.9%) des cas, 8 thyroïdites de Hashimoto (25%) des cas et 13 goitres hyperplasiques folliculaires (40.6%)
- ▶ **Bethesda 4:** néoplasme vésiculaire et néoplasme vésiculaire à cellules oncocytaires : 13 adénomes (17.4%) des cas, 5 thyroïdites de Hashimoto (6.7%) des cas et 41 goitre hyperplasiques folliculaires (54.6%)
- ▶ **Bethesda 5:** suspect de malignité, 4 adénomes (5.1%) des cas, et 14 goitres hyperplasiques folliculaires (17.8%)
- ▶ **Bethesda 6:** malin : 1 adénome (1.2%) des cas.

Parmi les 162 nodules malins, l'examen anatomopathologique a identifié :

- ▶ **Bethesda 3:** atypie indéterminée : 3 CP classique (9.4 %) des cas, et 1 CP kystique (3.1%) des cas.
- ▶ **Bethesda 4 :** néoplasme vésiculaire et néoplasme vésiculaire à cellules oncocytaires: 12 CP classiques (15.9 %) des cas, 2 CP vésiculaire (2.7%) et 2 carcinomes vésiculaires (2.7%) des cas.
- ▶ **Bethesda 5:** suspect de malignité, 49 CP classiques (61.1 %) des cas, 7 CP kystiques (8.5%), 2 CP vésiculaires (2.4%), 1 CP trabéculaire (1.3%), et 2 carcinomes médullaires (2.5%) des cas.

- **Bethesda 6** : malin : 57 CP classique (70.4 %) des cas, 4CP kystique (5%), 3 CP vésiculaires (3.8%), 1CP sur thyroïdite (1.2%), 1CP Warthin like (1.2%), 7 carcinomes médullaires (8.6%), 5 carcinomes anaplasiques (6.2%) ,1 lymphome (1.2%), et 1 métastase intra thyroïdienne d'un lymphome de Hodgkin (1.2%).

Tableau XXV: Corrélation entre catégories Bethesda et type histologique des nodules opérés

Type histologique	Catégorie Bethesda			
	B3	B4	B5	B6
1) Histologie bénigne	EffectifN(%)	EffectifN(%)	EffectifN(%)	EffectifN(%)
Adénome	7(21.9)	13(17.4)	4(5.1)	1(1.2)
Thyroïdite de Hashimoto	8(25)	5(6.7)	0(0.0)	0(0.0)
Goitre hyperplasique folliculaire	13(40.6)	41(54.6)	14(17.8)	0(0.0)
2) Histologie maligne effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)
Carcinome papillaire classique	3(9.4)	14 (18.6)	49(61.1)	57(70.4)
Carcinome papillaire kystique	1(3.1)	0(0.0)	7(8.5)	4(5)
Carcinome papillaire vésiculaire	0(0.0)	2(2.7)	2(2.4)	3(3.8)
Carcinome papillaire trabéculaire	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Carcinome papillaire sur thyroïdite	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	1(1.2)
Carcinome papillaire de Warthinlike	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)
Carcinome vésiculaire	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)	0(0.0)
Carcinomemédullaire	0(0,0)	0(0,0)	2(2,5)	7(8,6)
Carcinome anaplasique	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.2)
Lymphome	0(0.0)	0(0,0)	0(0.0)	1(1.2)
Métastase intra thyroïdienne	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)
Total	32 (100)	75 (100)	80 (100)	81 (100)

4.2.4.3. Catégorie Bethesda, Score EU-TIRADS et histologie bénigne

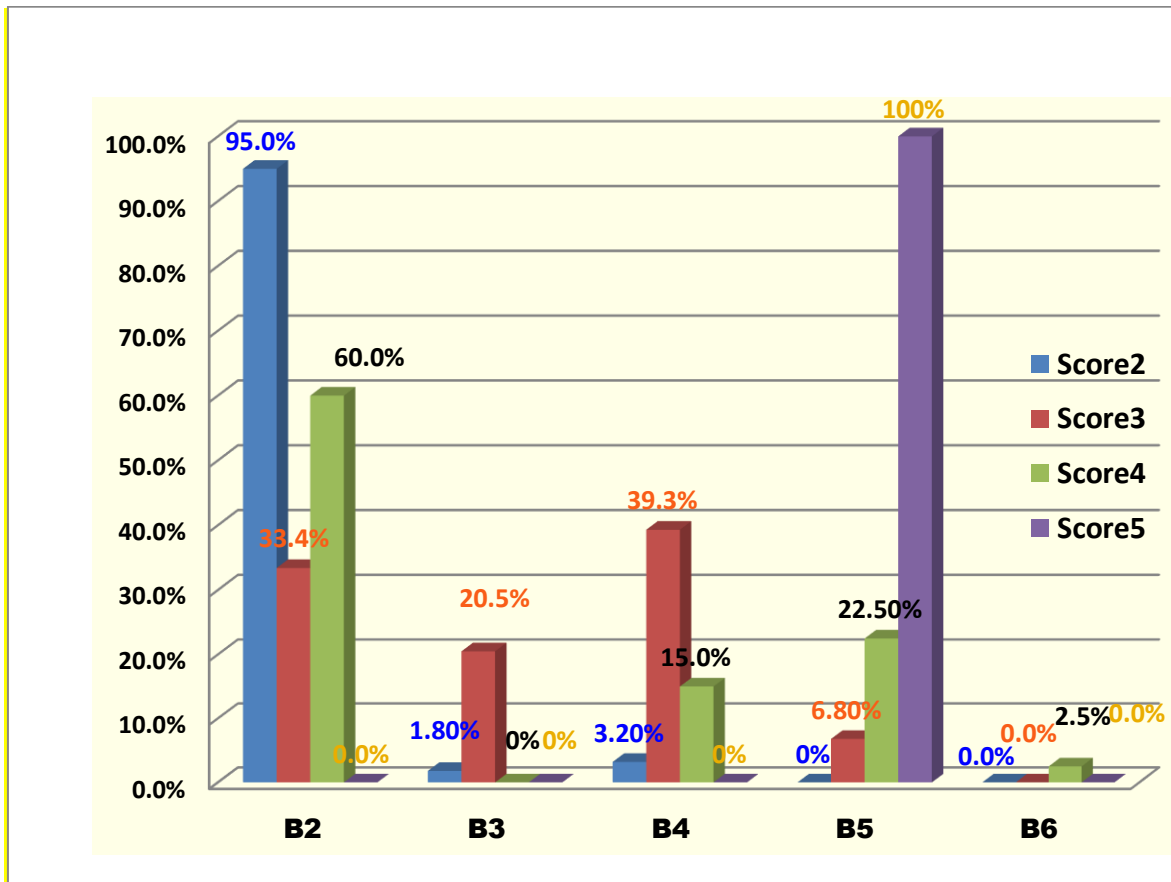


Fig138: Corrélation cytoponction (Bethesda), EUTIRADS et histologie bénigne

La corrélation entre les 378 histologies bénignes, la cytologie (catégorie Bethesda) et le score EU-TIRADS a révélé que :

- ▶ Tous les cas de cytologie bénigne (Bethesda 2, B2) et bénins à l'histologie (272 cas soit 71.9%) correspondent aux scores EU-TIRADS suivants :
 - Score 2 : bénin dans 209 (95%) des cas
 - Score 3 : risque faible dans 39 (33.4%) des cas
 - Score 4 : risque intermédiaire dans 24 (60%) des cas.

- ▶ Les 28 cas (7.4%) de cytologie : atypie de signification indéterminée (Bethesda 3, B3) dont l'histologie est bénigne sont classés :
 - Score 2 : bénin dans 4 cas (1.8%) et
 - Score 3 : risque faible dans 24 (20.5%) cas

- ▶ Les 59 (15.6%) cas de cytologie : néoplasme folliculaire et néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires (Bethesda 4, B4) bénins à l'histologie correspondent au
 - Score 2 bénin dans 7 (3.2%) cas
 - Score 3 : risque faible dans 46 (39.3%) cas
 - Score 4 : risque intermédiaire dans 6 (15%) cas

- ▶ Les 18 (4.8%) cas de cytologie suspecte maligne (Bethesda 5, B5) bénins à l'histologie correspondent au :
 - Score 3 : risque faible dans 8 (6.8%) cas
 - Score 4 : risque intermédiaire dans 9 (22.5%) cas
 - Score 5 : risque élevé dans 1 (100%) cas.

- ▶ Le seul, 1(0.3%) cas de cytologie maligne (Bethesda 6, B6) bénin à l'histologie est classé score 4 : risque intermédiaire dans 1(2.5%) cas

4.2.4.4. Catégorie Bethesda, Score EU-TIRADS et histologie maligne

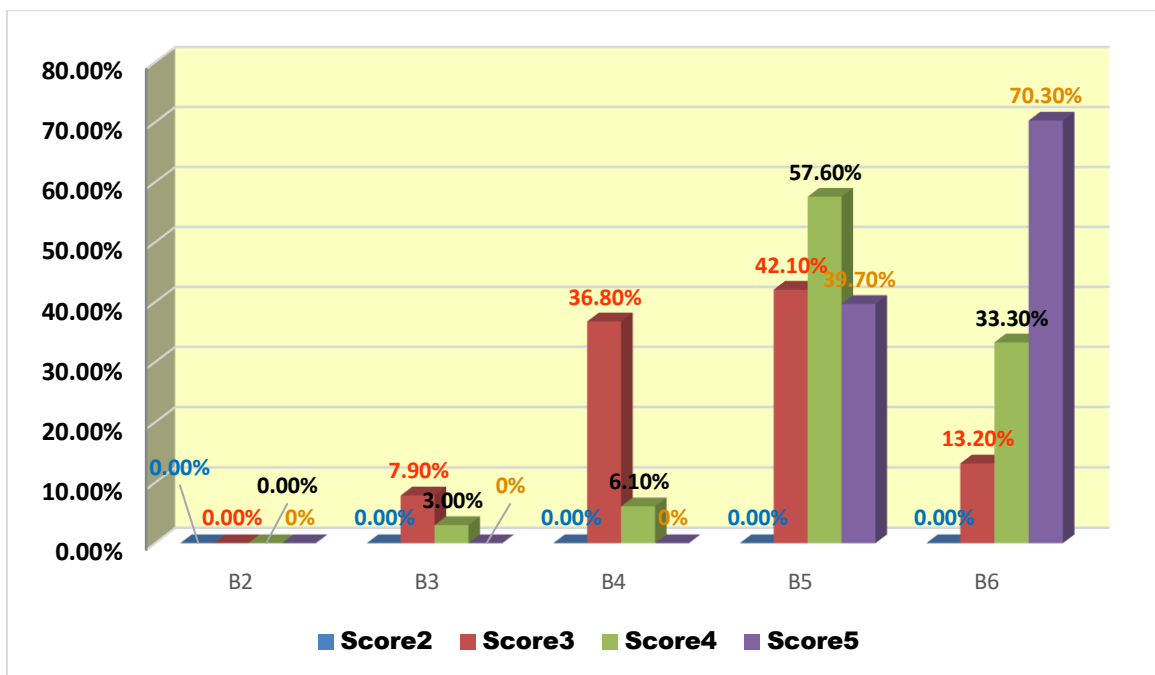


Fig139: Corrélation cytoponction (Bethesda), EU-TIRADS et histologie maligne

La corrélation entre les 162 cas d'histologie maligne aux résultats de la cytologie (catégorie Bethesda) et du score EU-TIRADS a montré :

- ▶ Les 4 cas (2.5%) de cytologie : atypie de signification indéterminée (Bethesda 3, B3) dont l'histologie est maligne sont classés :

- Score 3 « bénin » : dans 3 cas (7.9%) et
 - Score 4 « risque » : faible dans 1 (3%) cas
- ▶ Les 16 (9.9%) cas de cytologie : néoplasme folliculaire et néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires (Bethesda 4, B4) malins à l'histologie correspondent au
- Score 3 : risque faible dans 14 (36.8%) cas
 - Score 4 : risque intermédiaire dans 2 (6.1%) cas
- ▶ Les 62 (38.3%) cas de cytologie suspecte maligne (Bethesda 5, B5) malins à l'histologie correspondent au :
- Score 3 : risque faible dans 16 (42.1%) cas
 - Score 4 : risque intermédiaire dans 19 (57.6%) cas
 - Score 5 : risque élevé dans 27 (29.7%) cas.
- ▶ Les 80 (49.4%) cas de cytologie maligne (Bethesda 6, B6) malins à l'histologie correspondent au :
- Score 3 : risque faible dans 5 (13.2%) cas
 - Score 4 : risque intermédiaire dans 11 (33.3%) cas
 - Score 5 : risque élevé dans 64 (70.3%) cas.

4.2.4.5. Performances de la cytoponction

- ▶ Une cytologie maligne est considérée comme une cytologie positive
- ▶ Une cytologie bénigne est considérée comme une cytologie négative
- ▶ Un vrai positif (VP) est exprimé par une cytologie positive et une histologie positive
- ▶ Un vrai négatif (VN) est représenté par une cytologie négative et une histologie négative
- ▶ Un faux positif (FP) est représenté par une cytologie positive et une histologie négative
- ▶ Un faux négatif (FN) est indiqué par une cytologie négative et une histologie positive

L'analyse statistique de nos résultats a été calculée globalement, puis en fonction du type histologique en regroupant les cytologies « néoplasme folliculaire et néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires » FN/SFN « suspectes » et les cytologies « malignes », comme positives (malignes).

En tenant compte de ces données, parmi les 236 cytologies positives, 158 sont de « vrais positifs (VP) i.e. concordantes avec une histologie maligne et se répartissent comme suit :

- ▶ 140 carcinomes papillaires,
- ▶ 2 carcinomes vésiculaires,
- ▶ 9 carcinomes médullaires,
- ▶ 5 carcinomes anaplasiques,
- ▶ 1 lymphome et
- ▶ une métastase d'un lymphome de Hodgkin qui sont de « vrais positifs (VP) ».

Parmi les 304 cytologies négatives, 4 sont discordantes avec une histologie maligne. Il s'agit de « faux négatifs (FN) ». Ces cytologies appartiennent à la catégorie 3 de Bethesda « atypie de nature indéterminée de type carcinome papillaire » (3 classique et 1 kystique).

Parmi les 236 cytologies positives, 78 sont discordantes avec une histologie bénigne, il s'agit de « faux positifs (FP) ». Elles se répartissent en :

- ▶ 59 « néoplasmes vésiculaires ou à cellules oncocytaires » (Bethesda 4),
- ▶ 18 « suspect malin » (Bethesda 5), 1 « malin » (Bethesda 6).

Parmi les 304 cytologies négatives, 300 sont concordantes avec une histologie bénigne, il s'agit de « vrais négatifs (VN) ».

Une fois, les définitions établies et les données réparties, les paramètres suivants : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative ont été calculés.

La sensibilité (SE)

Elle est définie comme la proportion de patients ayant un nodule malin et dont le test cytologique était positif. La sensibilité a été évaluée en se référant aux résultats histologiques définitifs. C'est le rapport $VP / (VP+FN)$, soit 97.5%. Cela signifie que 97.5 % des patients ayant un nodule malin ont un test positif à l'examen cytologique.

La spécificité (SP)

Elle est définie comme étant la proportion des tests négatifs chez les patients indemnes. La spécificité s'évalue donc chez les sujets avec des nodules bénins. Ainsi, c'est le rapport $VN / (VN+FP)$, cela signifie que 79.3 % des patients n'ayant pas de nodules malins ont un examen cytologique négatif.

La valeur prédictive positive (VPP)

La VPP est la proportion de patients avec des nodules malins parmi ceux ayant un test positif à la cytologie. Elle est donnée par le rapport des vrais positifs sur l'ensemble des tests positifs, « $VP / (VP + FP)$ ». La VPP est de 66.9%.

Ainsi, sur 236 tests positifs, 158 étaient de vrais positifs. Un patient dont le test cytologique est positif aura donc en réalité une probabilité de 66.9% d'avoir réellement des nodules malins à l'examen histologique définitif.

La valeur prédictive négative (VPN)

La probabilité de ne pas avoir un nodule malin en cas de test négatif s'appelle la valeur prédictive négative (VPN). La VPN est la proportion de patients indemnes parmi ceux ayant un test négatif à la cytologie, $VPN = VN / (VN + FN)$.

Parmi les 304 patients chez qui l'examen cytologique est bénin, 300 tests sont effectivement (vrais) négatifs à l'examen histologique définitif. Alors que 4 patients avaient une histologie maligne. En d'autres termes, dans notre échantillon, la probabilité d'avoir des nodules bénins quand la cytologie est bénigne est de 98.6 %.

Efficacité (exactitude) = $VP + VN / VP + VN + FP + FN = 158 + 300 / 158 + 300 + 78 + 4 = 85\%$. Les indices de validité de la cytoponction sont résumés dans le tableau 24.

Tableau XXVI: Indice de validité diagnostique de la cytoponction

Cytologie (Bethesda)	Histologie bénigne*	Histologie maligne**	p	Total
B2 + B3 = cytologie négative = bénigne	300 (79.4) Vrai négatif (VN %)	4 (2.5) Faux négatif (FN %)	0.0000	304 (56.3)
B4 + B5 + B6 = cytologie positive = maligne	78 (20.6) Faux positif (FP %)	158 (97.6) Vrai positif (VP %)		236 (43.7)
Total	378 (100.0)	162 (100.0)		540(100.0)

* Histologie bénigne = histologie négative

** Histologie maligne = histologie positive

Performance de la cytoponction							
Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	VP	VN	Faux négatifs	Faux positifs
97.5%	79.3%	66.9%	98.6%	97.6%	79.4%	2.5%	20.6%



DISCUSSION

5. 1. Caractéristiques générales de la population

5.1.1. Caractéristiques cliniques

Les nodules thyroïdiens sont fréquents et ils correspondent dans plus de 90% des cas à des nodules bénins [54].

Quatre vingt douze pour cent (92%) de l'ensemble des cytoponctions réalisées au laboratoire de cytogénétique du CHU de Tizi Ouzou, lieu où s'est effectué notre travail, ont porté sur les nodules thyroïdiens.

L'indication chirurgicale a concerné 540(53.8%) des 1003 patients ponctionnés.

La répartition des patients de notre étude et celle des patients de la littérature, en fonction de la prise en charge chirurgicale des nodules thyroïdiens, est présentée dans le tableauXVIII.

Tableau XVIII:Répartition des patients selon la prise en charge chirurgicale

Auteur /Réf	Année	Patients opérés Nb (%)	Patients non opérés Nb (%)	Total
DemarquetL. (49)	2016	73 (19)	309 (81)	382
Tavernier C. (48)	2013	134 (62)	74 (38)	208
LeeM.J. (11)	2011	69 (65.7)	36 (34.3)	105
Notre série		540 (53.8)	463 (46.2)	1003

Le nombre de patients opérés au sein de notre population est plus élevé que le nombre de patients non opérés, 540 (53,8%) opérés pour 463 (46,2%) non opérés ($p \approx 0.0000$, DS).

Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus par C. Tavernier qui sont d'environ 60% [48]. Par contre, ils sont plus élevés que ceux de Léa Demarquet dont le taux de patients opérés n'a pas dépassé 20% [49].

Notre taux de patients opérés élevé peut s'expliquer par des indications chirurgicales parfois excessives pour des nodules bénins. En effet, 43.9 % soit 294/670 patients opérés, porteurs de nodules thyroïdiens classé bénins (catégorie II de Bethesda), ont été référés à la chirurgie pour causes cliniques.

540/1003 (53.8%) de nos patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale, 162/540 nodules soit 30 % étaient malins à l'examen histologique et 378/540 nodules soit 70 % étaient bénins.

Le cancer de la thyroïde est le cancer endocrinien le plus fréquent. Son incidence n'a pas cessé d'augmenter depuis une trentaine d'années dans la plupart des pays [41, 51].

La corrélation du nombre de thyroïdectomies et de la fréquence de malignité du sous groupe opéré avec les résultats des différentes études rapportées dans la littérature figurent dans le tableau XXIX.

Tableau XXIX:Patients opérés et fréquence de la malignité

Auteur / Réf	Pays	Année	Thyroïdectomies (Nombre)	Fréquence de malignité (%)
I. Midhat (57)	Maroc	2019	915	7.97
I.M.Guzman(53)	Espagne	2018	522	35.2
B. Kassia (56)	Brésil	2018	245	8.2
B. Zheng (127)	Chine	2018	522	14.1
A. Charfi (60)	Tunis	2018	50	16.8
A.Chehboun (100)	Alger	2015	380	15.27
A.Williams (101)	Canada	2013	388	28
S. Rausei (55)	Italie	2011	415	50
J. Ilew (163)	Amérique	2011	797	46
Notre étude	Tizi-Ouzou		540	30

Le taux de malignité diffère d'un auteur à l'autre et varie entre 8% et 50%. Notre fréquence de 30% est proche de celle d'I.M.Guzman [53] et A. Williams (101). Par contre, elle ne concorde pas avec celle des autres auteurs [55, 56, 57,100] notamment, celle de A. Chehbou dont la fréquence est moitié moindre, tableau XXIX. Cette différence peut être due aux caractéristiques de la population.

En Algérie, au cours des deux décennies écoulées, l'incidence du cancer thyroïdien croît rapidement et s'est particulièrement accélérée à partir de 2004, passant de 7,4 / 100 000 nouveaux cas chez la femme à 18,6 / 100 000 en 2018 et à 22.64 / 100 000 en 2019[187].

Selon le registre du cancer de 2014 [2], c'était le 4^{ème} cancer de la femme après celui du sein, du côlon-rectum et du col de l'utérus et en 2018 [2, 59], selon le registre des tumeurs d'Alger, le cancer de la thyroïde est le troisième cancer le plus fréquent chez les femmes de la wilaya d'Alger et régions du nord.

Dans la région de Constantine, il représente 9.6% des cancers de la femme avec une incidence de 13% en 2014, il est passé au 2^{ème} rang en 2018 après le cancer du sein [2].

On peut lier cette nette croissance de l'incidence à une intensification des moyens de diagnostic échographique des micro-cancers papillaires et en particulier au dépistage cytologique caractérisé par une meilleure performance et un faible coût.

Au Maroc, ce cancer est au troisième rang des tumeurs solides de la femme en 2018 avec une incidence à 10.4/100000 habitants moindre qu'en Algérie. On estime à 2214 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2018 dont 73% chez la femme [94].

En Europe, la France est le second pays après l'Italie, le plus marqué par cette forte progression. D'après l'Institut National du Cancer de France (février 2020), c'est le 5^{ème} cancer de la femme. En 2018, le nombre estimé de nouveaux cas est de 8065 (76%) chez la femme et 2600 (24%) chez l'homme [78].

5.1.1.1. Age

L'âge moyen de nos patients ayant un ou plusieurs nodules thyroïdiens est de 48.01 ± 13.71 ans, avec des extrêmes à 12 et 86 ans. Dans notre série, l'âge moyen est comparable à celui des séries de la littérature (tableau XXVIII) [163, 100, 127, 196].

Tableau XXX: Répartition des patients selon l'âge moyen

Auteur / Réf	Lieu	Année	Nombre	Age (ans)		
				M \pm ET	< 20	> 60
A. Charfi (60)	Tunisie	2018	50	40	18	66
B. Kassia Reuters (56)	Brésil	2018	980	51	16	83
B. Zheng (127)	Chine	2018	7355	48.03	5	90
F. Taki (196)	Maroc	2018	44	46	15	18
L. Demarquet (49)	France	2016	522	54.2	12.7	85.2
A. Chehboun (100)	Alger	2015	425	45 \pm 12.33	10	73
S. Naz (197)	Bangladesh	2014	528	39.7 \pm 13	14	84
Jl. Lew (163)	USA	2011	797	50	10	87
Notre étude	Tizi Ouzou		1003	48.01 \pm 13.71	12	86

M: moyenne

ET : écart type

Dans notre étude, l'indication opératoire est influencée par l'âge. Ainsi, les patients opérés étaient significativement plus âgés que ceux non opérés (49.76 versus 45.96 ans, $p \approx 0.0000$) contrairement à la série de Léa Demarquet où les patients opérés étaient significativement plus jeunes que les patients non opérés (50,1 ans versus 55 ans, $p \approx 0.0211$) [49].

5.1.1.2. Sexe

Tableau XXXI: Répartition des nodules selon le sexe

Auteur / Réf	Pays	Année	Nodules thyroïdiens		
			Nb	Fréquence(%)	
				Femmes	Hommes
F. Idarrha (198)	Maroc	2018	45	82	18
I.M.Guzman (53)	Espagne	2018	552	83	17
L. Demarquet (49)	France	2016	522	83.3	16.7
A. Chehboun (100)	Alger	2015	425	91.3	8.7
A.Wiliams (101)	Canada	2013	1167	89.8	12.2
J I.Lew (163)	USA	2011	797	84	16
S. Raussei (55)	Italie	2011	415	74	26
Notre étude	Tizi-Ouzou		1003	90.7	9.3

Nb : nombre **F** : femmes **H** : hommes

Notre étude a montré une prédominance féminine significative ($p \approx 0.001$), ce qui est semblable aux résultats de plusieurs auteurs [163, 53, 198, 49, 100, 55]. La prépondérance féminine pour les nodules thyroïdiens est connue, ceci est lié au rôle des récepteurs de stéroïdes sexuels dans les cellules folliculaires thyroïdiennes [75].

5.1.1.3. Circonstances de découverte des nodules thyroïdiens

Le principal mode de découverte des nodules thyroïdiens dans notre étude est la palpation d'une tuméfaction cervicale antérieure dans 966 cas (96.3%).

Dans deux études Marocaines respectivement de F. Taki (2018) et H. Elguim (2019), les nodules thyroïdiens sont découverts fortuitement dans 3,5 et 5.2 % des cas et révélés dans 96,5 et 94.8 % des cas par une tuméfaction cervicale antérieure [196, 203].

Dans la série Tunisienne de A. Charfi, les nodules thyroïdiens sont majoritairement découverts (74% des cas) par une tuméfaction cervicale.

5.1.1.4. Taille des nodules

La taille moyenne des nodules de l'étude est de 27.22 ± 9.5 mm avec des extrêmes variant entre 07 mm et 56 mm. L'intervalle de confiance (IC) est compris entre 26.54 et 27.73 mm.

Les nodules thyroïdiens opérés de notre étude ont une taille supérieure à ceux non opérés ($p \approx 0.0042$, DS). Ce qui est comparable aux résultats de Léa Demarquet, les nodules opérés de sa série sont significativement plus gros que les nodules non opérés [49].

5.1.2. Caractéristiques cytologiques

5.1.2.1. Indications de la cytoponction des nodules thyroïdiens

L'indication de la cytoponction dans notre étude n'a pas respecté les données récentes basées sur la classification TIRADS. Elle a été posée par les cliniciens et les chirurgiens, en effet, nous avons reçu pour cytoponction tous les patients présentant un ou plusieurs nodules thyroïdiens avec ou sans signe de suspicion clinique ou échographique ayant une taille ≥ 1 cm. Cependant, les indications de cytoponction, quand aux nodules infra centimétriques ont été respectées.

Récemment, pour mieux valoriser la cytoponction, l'American Association of Endocrine Surgeons 2020 [204], l'European Thyroid Association [98] et l'American Association of Clinical Endocrinologists (68), ont défini ses indications en tenant compte des données du score EU-TIRADS [78, 68, 204, 206] et des facteurs de risque cliniques.

5.1.2.2. Adéquation (validation) des résultats de la cytologie de notre population

L'ensemble des cytologies analysées au sein du laboratoire de cytologie du CHU de Tizi-Ouzou ont été classées selon le système Bethesda [9, 12] et comparées avec les données de la littérature et les normes du système Bethesda [9, 12] (tableau XXXII).

Tableau XXXII:Répartition de la cytologie en fonction de la classification de Bethesda (résultats personnels et données de la littérature)

Auteurs /Réf	Pays	Année	Classification de Bethesda						Cyto Nb
			B1 N(%)	B2 N(%)	B3 N(%)	B4 N(%)	B5 N(%)	B6 N(%)	
Y. Thewitcharoen (208)	Thaïlande	2019	578(21,1)	1824(66,7)	128(4,7)	66(2,4)	49(1,8)	90(3,3)	2735
KassiaB.Reuters (56)	Brésil	2018	108 (11)	587 (59,6)	70 (7,1)	84 (8,5)	50 (5,1)	81 (8,3)	980
I.M.Guzma (53)	Espagne	2018	17 (3,3)	259 (49,6)	78 (14,9)	71 (13,6)	37 (7,1)	60 (11,5)	522
A. Charfi (60)	Tunisie	2018	0	6 (12)	10 (20)	3 (6)	16 (32)	15(30)	50
F.Taki - (196)	Maroc	2018	2 (4,4)	16 (35,6)	4(8,9)	16 (35,6)	4 (5,11)	2 (4,4)	44
Yoon Jin Cha (207)	Corée	2017	248(12,4)	1158(57,9)	208(10,4)	58(2,9)	74(3,7)	254(12,7)	2000
BaowenZheing (127)	Chine	2017	875(11,9)	4041(54,9)	736(10,0)	53 (0,7)	615 (8,4)	1035(14,5)	7355
L. Demarquet (49)	France	2016	68 (13)	361(69,2)	42 (8)	29 (5,6)	14 (2,7)	8 (1,5)	522
N. Chehboun (100)	Algérie	2015	25 (6,85)	265 (69,7)	19(5)	24 (6,3)	14 (3,7)	23 (6,05)	370
P. Firat (209)	Turquie	2012	89 (11,7)	490 (64,1)	75 (9,8)	28 (3,7)	27 (3,5)	55 (7,2)	764
Bethesda 2010 (9)		2010	2-32 %	65-74 %	3-18 %	6-13 %	2-8 %	3-8 %	
Bethesda 2017 (12)		2017	<15 %	60 %	< 7 %	6-11 %	2-8 %	3-7 %	
Notre étude	Algérie		65(6.5)	670(66.8)	32(3.2)	75(7.5)	80(8)	81(8.1)	1003

B1 : Non diagnostic **B2** : Bénin **B3** :AUS/FUS **B4** : FN/FNH **B5** : SM **B6** : Malin **Cyto** : cytologie

Notre population est répartie comme suit, selon la classification Bethesda 2017 :

- Catégorie 1, non diagnostique (ND) : 65 (6.5%)
- Catégorie 2, bénin (B) : 670 (66.8%)
- Catégorie 3, AUS / FLUS : 32 (3.2%)
- Catégorie 4, FN, FNH : 75(7.5)
- Catégorie 5, Suspect de Malignité (SM) : 80 (8.0%) et
- Catégorie 6, Malin (M) : 81 (8.1%).

Nous avons constaté que le taux des différentes catégories cytologiques de notre étude était compris dans les intervalles fixés par la classification Bethesda 2010 et 2017[9,12].

L'interprétation diagnostique d'un échantillon de cytoponction thyroïdienne dépend de :

- ▶ la technique de prélèvement (obtention d'un bon échantillon)

- ▶ de la compétence et de l'expérience du cytopathologiste dans la préparation et la lecture des frottis, notamment en ce qui concerne la quantité cellulaire de l'échantillon prélevé [210, 211].

Nous avons utilisé la technique de prélèvement par capillarité sauf pour les nodules kystiques où on a effectué une aspiration vidange. Cette méthode présente un risque moindre de cytologie non diagnostique comme le montre une méta-analyse d'études observationnelles récente (24 études, 4 428 nodules ponctionnés). Celle-ci a comparé les prélèvements par capillarité et par aspiration et a montré un risque moindre de cytologies non diagnostiques lorsque le prélèvement était réalisé par capillarité (RR = 0,57, IC 95% (0,34 à 0,92) [212].

Pour la lecture de nos prélèvements cytologiques, nous avons suivi les normes d'adéquation retenus par la classification Bethesda : un étalement doit être considéré comme adéquat s'il contient au moins six groupes de cellules folliculaires avec au moins 10 cellules par groupe provenant du même nodule thyroïdien [9,12].

5.1.2.3. Répartition des cytologies selon Bethesda

5.1.2.3.1. Catégorie 1 de Bethesda « prélèvement non diagnostique»(ND)

Le pourcentage de nodules non diagnostiques dans notre étude est de 65 (6.5%) avec 60/65 (92.3%) cas kystiques et 5 (7.7 %) hématiques (pauci cellulaires). Ce taux est relativement faible ne dépassant pas celui suggéré par Bethesda système (15%) et corrobore les résultats de la littérature [9,12].

Le chiffre faible de nondiagnostic peut être attribué au fait qu'un grand nombre de prélèvements est réalisé quotidiennement dans le laboratoire du CHU de Tizi-Ouzou où les praticiens ont une longue expérience dans le domaine de la cytoponction thyroïdienne.

Le rendement des prélèvements échoguidés par rapport à ceux basés sur la palpation pour les nodules avec cytologie non diagnostique sont discutés. En effet, certaines études ont montré une amélioration du rendement et une diminution du taux de CAF non diagnostique en utilisant pour tous les nodules la cytoponction échoguidée systématique au lieu de la palpation ce qui peut être une approche plus rentable au diagnostic [90]. Cependant, d'autres auteurs retrouvent le même taux de non diagnostique en utilisant les deux méthodes de cytoponction (par palpation ou échoguidée) [212].

Une étude rétrospective a été menée sur une longue période (1990 à 2017) par Kevin sur une grande cohorte (2322 patients) dont 48% ont subi une cytoponction échoguidée et 52% une cytoponction guidée par palpation. Les résultats de cette étude ont démontré qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les taux des nodules non diagnostiques issus de la cytoponction par palpation ou par guidage échographique (5.0% et 4.5% respectivement) [212, 213].

La taille des nodules n'apparaît pas être un facteur de risque de cytologie non diagnostique. En effet, les résultats de notre étude ont montré qu'aucun nodule classé non diagnostique n'avait une taille < 1cm, ils avaient une taille moyenne de 2.3 cm ± 0.6. Cela est retrouvé dans d'autres études [214, 215].

Par contre, ces mêmes auteurs [214, 215] ont mis en évidence une association entre le caractère kystique des nodules et la cytologie non diagnostique. Ce résultat a été aussi retrouvé dans notre étude où 60/65 (92.3%, $p \approx 0.0000$, DS) des nodules non diagnostiques étaient kystiques.

Tous les nodules de notre série classés Bethesda 1 ont été soumis à une deuxième CAF écho guidée selon les indications du système Bethesda original et Bethesda révisé [9,12] et les résultats ont été reclassés bénins.

5.1.2.3.2. Catégorie 2 de Bethesda ou catégorie « bénin »

La deuxième catégorie du système Bethesda regroupe les cytologies bénignes correspondant à l'entité la plus fréquemment rencontrée en cytopathologie thyroïdienne soit 60 à 70% des CAF thyroïdiennes [9,12].

Cette catégorie englobe une grande variété de lésions qui comprennent les lésions inflammatoires, les nodules hyperplasiques, les nodules colloïdes...etc. Dans notre étude, sur un total de 1003 patients, 670 (66.8%) cas des cytologies étaient bénignes ce qui correspond à celles retrouvées dans la catégorie 2 de la classification Bethesda [9, 12].

De plus, nos résultats corroborent ceux de certaines études nationales [100] et internationales [49, 208, 209] mais diffèrent de ceux d'autres études notamment tunisiennes et marocaines [196, 60] dont les taux de nodules bénins sont inférieurs aux autres séries (35.6% et 12%). Cela peut être dû aux caractéristiques de la population étudiée.

Le bénéfice de la cytoponction thyroïdienne provient surtout du fait de pouvoir interpréter de façon fiable un prélèvement comme « bénin » évitant de ce fait, une chirurgie inutile de la thyroïde. Un suivi clinique est recommandé pour les nodules classés Bethesda 2 (bénins). En cas de changement de l'aspect des nodules lors de l'examen échographique ou d'une augmentation de volume significative, une autre CAF de contrôle doit être effectuée [9].

Tous les patients non opérés de notre étude, tous porteurs de nodules bénins, soit 46.29% de l'ensemble de la série (463/1003) ont été soumis à trois cytoponctions de contrôle à 6 mois d'intervalle. Elles sont toutes confirmées bénignes. Ce résultat, en accord avec les données de la littérature dont une méta-analyse, valide l'approche basée sur le suivi clinique des nodules bénins et permet ainsi d'éviter l'intervention chirurgicale [216, 217, 218].

La conservation du caractère bénin des nodules thyroïdiens a été rapportée dans d'autres études comme celle réalisée par EkAlexander en 2014. Pour évaluer les conséquences à long terme d'un faux négatif de cytologie bénigne, cet auteur a suivi un total de 1369 patients avec 2010 cytologies bénignes sur une durée de 8,5 ans. Dix-huit cas de faux-négatifs ont été identifiés même si seulement un sous ensemble de patients ont bénéficié d'une cytoponction répétée ou d'une 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 [217]. Ces données montrent qu'une cytologie bénigne initiale donne une évaluation pronostique globale excellente et une stratégie de suivi conservateur est raisonnable.

Une autre étude multicentrique prospective a été réalisée par C. Durante en 2015 chez 1597 patients, présentant des nodules non suspects à l'échographie ou suspects à l'échographie, mais avec cytologie bénigne. Cette étude a montré que durant les 5 premières années de suivi, la taille des nodules est restée stable pour 88,3 % des patients ; seuls 11,1 % des nodules ont présenté une croissance significative. Le taux de faux-négatifs d'une cytologie bénigne a été de 0,7 % [218].

5.1.2.3.3. Catégorie 3 de Bethesda (atypies de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée) ou « AUS/FLUS »

Cette catégorie est la plus controversée des catégories Bethesda et a été un problème de diagnostic en cytopathologie thyroïdienne à cause de la valeur prédictive incertaine de bénignité ou de malignité [219].

Cette imprécision vient du fait qu'elle représente une catégorie de diagnostic hétérogène réservée aux spécimens qui contiennent des cellules avec des éléments architecturaux et/ou atypies nucléaires qui ne sont pas qualitativement et/ou quantitativement suffisants pour être classés comme néoplasme ou suspect de malignité. A l'inverse, l'atypie est suffisamment importante pour ne pas être attribuée de manière convaincante à des changements bénins.

La catégorie 3 ne doit pas dépasser 7% selon la classification Bethesda qui conseille l'utilisation de celle-ci avec prudence et met en garde contre sa sur-utilisation [9].

Dans notre étude, 32 (3. 2%) des nodules sont classés catégorie 3, ce qui concorde avec le taux fixé par cette classification [9]. Ces 32 patients ainsi classés (catégorie 3) ont bénéficié au préalable d'un deuxième contrôle cytologique programmé 15 jours à 1 mois de la première ponction,

Il est indiqué de refaire une cytoponction échoguidée dans un délai de 3 mois [68, 204,]. Une cytoponction précoce avant 3 mois n'affecte pas le rendement diagnostique de l'échantillon. Par conséquent, une CAF répétée plus tôt doit être proposée aux patients présentant des nodules thyroïdiens suspects qui pourraient donc, lorsque c'est nécessaire, sans attendre 3 mois, bénéficier d'une nouvelle CAF.

Notre étude est similaire avec d'autres études qui ont répété la cytoponction avant 3 mois [221, 222]. Cet acte précoce permet de raccourcir le délai de prise en charge et d'accélérer l'intervention chirurgicale en cas de nodules malins [223, 224]. De plus, le guidage échographique est fortement recommandé pour cibler la zone suspecte à l'intérieur des nodules thyroïdiens.

Il est important de prendre en compte, dans ces situations de cytologie indéterminée, la clinique, l'aspect échographique [68, 225, 204] et les préférences des patients [68, 204].

Ou la biologie moléculaire [263].

5.1.2.3.4. Catégorie 4 de Bethesda « néoplasme folliculaire » et « néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires » (FN/SFN)

Nous avons classé dans la 4^{ème} catégorie du système Bethesda, les nodules thyroïdiens ayant un taux de microvésicules supérieur à 50% et dont le fond du frottis est dépourvu de lymphocytes ; ce qui est concordant avec les travaux de Massimo Bongiovanni [226].

Dans notre série, le taux de néoplasme vésiculaire et néoplasme à cellules de Hürthle (FN/SFN) est de 75/1003 (7.5%). Ces résultats sont conformes à ceux de la littérature [56, 100] et au système Bethesda [9, 12]. Tous les patients classés dans cette catégorie ont été opérés et le diagnostic définitif a été posé à l'histologie qui a objectivé 59/75 (78.7%) cas d'histologie bénigne et 16/75 (12.3%) d'histologie maligne.

5.1.2.3.5. Catégorie 5 de Bethesda « suspect de malignité »

Nous avons inclus dans cette catégorie, les nodules pour lesquels l'ensemble des critères cytologiques de malignité n'étaient pas suffisants pour poser le diagnostic de malignité comme cela a été recommandé par la classification de Bethesda [9,12] et appliqué par S. Yerly [227].

Dans notre étude, le taux de nodules thyroïdiens suspects de malignité est de 80 (8%), ce qui est en accord avec les données de la littérature [127, 53, 228] et la classification de Bethesda [9,12].

Nos résultats émanant de l'étude cytologique, selon les recommandations de Bethesda [12] sont les suivants : suspect de carcinome :

- ▶ papillaire : 62 (77.5 %)
- ▶ papillaire kystique : 6 (7.5 %)
- ▶ papillaire sur thyroïdite : 1 (1.3 %)
- ▶ trabéculaire : 1 (1.3 %)
- ▶ médullaire : 4 (5 %)
- ▶ vésiculaire : 4 (5 %)

Ces diagnostics permettent d'orienter l'acte chirurgical pour une meilleure prise en charge du malade.

Dans notre étude, tous les patients classés suspects de malignité ont été orientés en chirurgie. Le diagnostic définitif a été posé à l'histologie qui a objectivé 18/80 (22.5%) cas d'histologie bénigne et 62/80 (77.5%) cas d'histologie maligne.

5.2.2.3.6. Catégorie 6 de Bethesda « malin »

Cette catégorie est utilisée dans les cas où la cytologie permet d'affirmer la malignité [282]. Le taux de la catégorie maligne retrouvé dans notre étude est de 81 (8.1%). Ce taux

est comparable à celui du système Bethesda [12] et à celui d'autres auteurs [100, 49, 56, 209], tableau XXXIII.

Nos résultats cytologiques sont les suivants :

- ▶ Carcinome papillaire : 58 (71.6%)
- ▶ Carcinome papillaire kystique : 4 (4.9%)
- ▶ Carcinome papillaire de type Warthin : 1 (1.2%)
- ▶ Carcinome médullaire : 7 (8.6%)
- ▶ Carcinome vésiculaire : 4 (4.9%)
- ▶ Carcinome anaplasique : 4 (4.9%)
- ▶ Carcinome insulaire (indifférencié) : 1 (1.2%)
- ▶ Lymphome : 1 (1.2%)
- ▶ Métastase de Hodgkin : 1 (1.2%)

5.1.3. Répartitions histologiques

Tableau XXXIII: Différents types histologiques des carcinomes de notre série et de celles de la littérature

Série	Année	Carcinomes thyroïdiens (%)					
		Papillaire	Médullaire	Vésiculaire	Anaplasique	Lymphome	Métastase
H. Elguim (203)	2019	68.57	5.71	17.71	5.71	2.85	0
I.M. Guzman (53)	2018	84.2	4.3	10.3	0	0.5	0.5
K.B.Reuters (56)	2018	97.3	2.66	1.33	1.33	0	0
N.Cheboun (100)	2015	83.87	9.68	3.23	3.23	0	0
JILew (163)	2011	91.86	3.79	3.52	0.3	0.3	0.3
Notre étude		88.8	5.6	1.4	3	0.6	0.6

5.1.3.1. Tumeurs malignes épithéliales

5.1.3.1.1. Carcinomes folliculaires différenciés

Le cancer papillaire de la thyroïde (CP): Dans notre étude, nous avons 144 CP sur l'ensemble des nodules malins soit 88.8% des cas. En Algérie, en 2019, il représente 80% des cas [187].

Nos résultats sont similaires aux données de la littérature qui ont montré une prédominance de cette forme [53, 56, 100, 163].

Le cancer papillaire est dans le monde, le type histologique le plus fréquent des cancers de la thyroïde, quelle que soit l'année d'enregistrement : 72.4% des cas de CP en 2018 aux USA. Il affecte de manière disproportionnée les femmes dans leur quatrième à sixième décennie [212].

Aux États-Unis, son incidence augmente et il sera le 4^{ème} cancer le plus fréquent en 2030 [230]. En France, en 2020, il représente 80% des carcinomes de la glande thyroïde.

Le carcinome papillaire de la glande thyroïde comporte plusieurs variantes :

- ▶ **Variante folliculaire** : entièrement constituée de vésicules de petite ou moyenne taille. Elle ressemble à une tumeur vésiculaire avec des noyaux typiques de CP. Nous avons eu dans notre série, 7 cas de CP de forme vésiculaire sur un ensemble de 144 CP.
- ▶ **Variante kystique** : Dans notre série, on a eu 12 cas sur 144 de CP de forme kystique. Ils ont tendance à développer des remaniements kystiques ou des métastases ganglionnaires kystiques [230].
- ▶ **Variante occulte ou microcancer de la thyroïde** : est un sous-ensemble de CP et défini par l'OMS comme une tumeur d'un diamètre ≤ 1 cm [231]. Il représente 40 % des cancers thyroïdiens opérés, 25 % sont découverts fortuitement sur pièce opératoire pour pathologie bénigne. Il est parfois détecté par une localisation secondaire (métastases ganglionnaires) [232]. Bien qu'habituellement latente, cette variante a progressé grâce au développement des moyens de dépistage échographique et cytologique et a augmenté la fréquence des cancers.

Nous avons, dans notre étude, 6 cas de microcarcinome papillaire avec un cas détecté par une métastase ganglionnaire. Une étude observationnelle menée au Japon sur 1235 patients avec micro-carcinome papillaire ayant choisi une surveillance active par échographie une à deux fois par an (vs chirurgie immédiate) a montré que le taux cumulé de patients avec croissance nodulaire ≥ 3 mm était de 8 % à 10 ans et le taux cumulé de métastase ganglionnaire était de 3,8 %. Un âge < 40 ans était associé à la progression de la maladie en analyse multivariée [233]. La même équipe, avait montré

en 2016, qu'il n'y avait pas de différence de mortalité entre les patients suivis activement et ceux opérés immédiatement.

- ▶ **CP et thyroïdite de Hashimoto :** la thyroïdite lymphocytaire est une maladie thyroïdienne bénigne cependant, elle peut dégénérer vers une forme maligne : lymphome thyroïdien ou cancer papillaire. De ce fait, toute thyroïdite lymphocytaire non opérée nécessite une surveillance clinique qui doit se poursuivre sur une longue période [234]. Le lien entre inflammation et cancérogenèse est bien connu depuis que Virchow en 1863 a montré la présence de leucocytes dans les tissus cancéreux et a suggéré une association avec le développement du cancer [235, 236].

Une thyroïdite chronique est retrouvée dans 20 à 50% des échantillons de CP [237, 238, 239]. Un infiltrat lymphocytaire (LI) péri-lésionnel notable ou des foyers de thyroïdite sont plus fréquemment détectés dans ces échantillons [235, 240]. Cet LI péri-lésionnel pourrait jouer un rôle actif dans la tumorigénèse [241]. En outre, l'inflammation semble prédisposer aux réarrangements RET qui sont une mutation clé dans la carcinogenèse des cellules thyroïdiennes [235, 242].

On a retrouvé dans notre étude, 2 CP chez 2 malades associés à une thyroïdite chronique d'Hashimoto dont l'un est une tumeur de Warthin 34,5% des 919 cas de CP d'une étude turque avaient une thyroïdite associée [243]. De même, 29,1% des 1250 cas de PTC d'une étude chinoise ont une thyroïdite [244]. De futures études sont nécessaires pour comprendre l'interaction entre auto-immunité thyroïdienne et cancer et permettront de concevoir une immunothérapie pour les patients avec cancer thyroïdien et thyroïdite.

- ▶ **Variante oncocytaire de type pseudo –Warthin ou Warthin Like:** variante rare, d'architecture papillaire, constituée de cellules oncocyaires avec des noyaux de type papillaire et un abondant stroma lymphocytaire (rappelant la tumeur de Warthin des glandes salivaires). Nous avons un seul cas, ce qui est comparable aux travaux de S. Ali Tunisie 2020 [246].

- ▶ **Le carcinome trabéculaire** de la thyroïde est actuellement reconnu comme une imitation de CP plutôt que comme une variante de ce dernier (247). On a eu un seul cas.

Le cancer vésiculaire de la thyroïde (CV): Le taux de CV est de 2 cas (1.4%), moins fréquent dans notre étude par rapport à la littérature [163, 203, 100, 53] et similaire à celui de K.B.Reuters [56]. probablement en raison de la correction de la carence en iode.

5.1.3.1.2. Carcinomes folliculaires indifférenciés

Le carcinome indifférencié ou anaplasique de la thyroïde (CA) : est retrouvé chez 5 patients sur 162 soit 3% des cas malins de notre étude. Le CA représente la forme finale de dédifférenciation des tumeurs thyroïdiennes. C'est la forme la plus agressive des cancers thyroïdiens. En raison de son pronostic sombre, un diagnostic cytologique précis est essentiel [248]. Ce dernier affecte les personnes âgées et a des caractéristiques cytologiques de haute qualité qui permettent une bonne précision du diagnostic [248].

5.1.3.2. Tumeurs malignes non épithéliales

5.1.3.2.1. Lymphome

Un seul cas (0,6 %) des 162 nodules malins a été diagnostiqué dans notre série. Le lymphome primitif prenant spécifiquement naissance dans la glande thyroïde est rare, affectant parfois les ganglions lymphatiques cervicaux et rarement, un site plus distal.

Le lymphome diffus à grandes cellules B est le plus fréquent, suivi du lymphome MALT et du lymphome folliculaire. La maladie se développe généralement dans un contexte de thyroïdite de Hashimoto. Les patients sont porteurs d'un nodule thyroïdien avec ou sans adénopathies cervicales. Le diagnostic, en général facile à évoquer en cytologie devant des nappes de grandes cellules lymphoïdes atypiques nucléolées, surtout s'il s'agit cliniquement d'un nodule thyroïdien qui augmente rapidement de volume.

Notre unique cas est celui d'une femme avec antécédents de thyroïdite de Hashimoto porteuse d'un nodule thyroïdien augmentant rapidement de volume, associé à une adénopathie cervicale. Le diagnostic de lymphome de type B a été posé en cytologie et confirmé par l'histologie et l'immunohistochimie.

5.1.3.2.1. Métastase intra-thyroïdienne

Les métastases thyroïdiennes sont très peu fréquentes. Leur diagnostic se fait au moyen d'une cytoponction qui décèlera un carcinome connu ou révélera un cancer primitif jusque – là inconnu [249, 250].

Dans notre étude, le cas de notre série est représenté par une patiente âgée de 36 ans sans antécédents, qui a présenté un petit nodule thyroïdien de 9 mm associé à une adénopathie latéro-cervicale. Le diagnostic de métastase intra-thyroïdienne d'un lymphome de Hodgkin

a été posé en cytologie devant la présence de cellules de Reed Sternberg dans le prélèvement du nodule thyroïdien puis confirmé à l'immunohistochimie.

En effet, la CAFa considérablement amélioré le diagnostic positif métastatique préopératoire comme l'ont montré les séries de L.Hegerova, M.Pusztaszeri et C. Mayo alliant une sensibilité de 94 % et une spécificité de 100 % [253, 250, 254]

Le cancer rénal est le cancer le plus fréquemment à l'origine d'une métastase thyroïdienne selon une étude multicentrique française. Il représente à lui seul le tiers de ces néoplasies. Il devance largement les cancers du poumon, du tube digestif et du sein [251].

Les signes cliniques qui, dans ces cas, attirent l'attention sont l'augmentation rapide de la taille du nodule et la présence d'une adénopathie survenant dans le contexte d'une néoplasie initiale d'où l'importance de l'interrogatoire [252].

5.1.3.3. Tumeurs malignes dérivées des cellules C

Le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) : se développe à partir des cellules parafolliculaires ou cellules C de la thyroïde qui produisent la calcitonine.

Neuf CMT soit 5.6 % des 162 cas malins de notre étude ont été identifiés. Ces résultats sont similaires à ceux de F.Z. Benserai [255], proches de ceux de M. Boudissa [256] et de H.K. Djemli [257] mais plus élevés que ceux de L. Amokrane [258], cette différence est probablement due à la population étudiée. A noter que toutes ces études ont été réalisées à Alger.

Tous nos cas sont associés à un taux de TCT élevé. Selon les directives ATA de 2015, l'évaluation des taux de calcitonine peut être utile pour la confirmation diagnostique, à la fois dans le sang et dans le liquide de lavage CAF [259].

5. 2. Corrélations histologiques

5.2.1. Corrélation histo-clinique

Facteurs de risque cliniques de la malignité thyroïdienne

L'anamnèse apporte des renseignements utiles dans l'estimation du risque d'apparition d'un cancer thyroïdien [58, 59]. Un certain nombre de ces critères cliniques orientent traditionnellement vers la malignité. Aucun n'est complètement spécifique et leur sensibilité est médiocre [260] car seule une minorité de patients ayant un cancer, présentent

un ou plusieurs de ces critères. Il faut les rechercher car, quand au moins deux critères de forte suspicion sont présents, le risque de malignité est proche de 100% [77].

5.2.1.1. Age, sexe et malignité

La corrélation entre âge et sexe et résultats de l'histologie thyroïdienne des patients opérés de notre étude et ceux d'autres séries sont illustrée dans le tableau suivant :

Tableau XXXIV:Corrélation âge et sexe et histologie

Auteur / Réf	Année	Patients opérés					
		% F/H	% malignité		Age moyen (ans)		p Age
			F/H	p (F/H)	Bénin	Malin	
H. Elguim (203)	2019	82.9/17.1	-	-	37	47	-
F. Taki(196)	2018	93/7	14/18	-	-	-	-
N. Chehboun (100)	2015	91.3/8.7	37/13	0.72	45.88	40.87	0.04
C Tavergnier(48)	2013	77.7 / 22.4	28.3/30.0	0.6015	53.3	50	0.0868
J. Luo (202)	2012	-	-	-	47	53	-
S. Raussei(55)	2011	74 / 26	-	0.98	57.2	51	0.001
F.F. Maia (201)	2011	87.5 / 12.5		0.7047	49.8	48.3	0.60
J.H.Yoon (200)	2010	86.9 / 13.1	15.1/46.2	0.02	42.3	49.7	0.134
Notre étude		51.6/75.5	29.6/32.4	0.63	50.22	48.70	0.49

Dans notre étude, les hommes semblent être plus fréquemment opérés de leurs nodules avec un risque de malignité accru (32.4%) par rapport aux femmes (29.6 %). Néanmoins, cette différence n'est pas statistiquement significative et elle est due à la fluctuation de l'échantillonnage.

La malignité du nodule thyroïdien n'est pas liée à l'âge ($p \approx 0.49$, DNS) et au sexe ($p = 0.63$, DNS). Nos résultats sont similaires à ceux de C. Tavernier [48] et de F. Mania [201] et différents des résultats obtenus par d'autres auteurs, tableau XXXII.

Les 2 sujets avec nodule malin, situés aux âges extrêmes de notre série, sont de sexe féminin, la plus jeune est âgée de 15 ans et la plus âgée 84 ans.

Selon le registre des tumeurs d'Alger, 2018 [187], l'âge de début du cancer thyroïdien se situe vers 10-14 ans. L'ascension de la courbe d'incidence est précoce à 25-29 ans,

l'incidence la plus élevée est observée à 65-69 ans. Elle diminue après 70 ans. L'âge moyen de ce cancer est de 43,9 ans et l'âge médian est de 42 ans.

5.2.1.2. Mode de découverte

La palpation d'une tuméfaction cervicale antérieure représente parmi les 540 patients opérés de notre population, le mode de révélation le plus courant des lésions malignes et bénignes ($p \approx 0.001$, DS). Quarante vingt onze pour cent (91%) des patients de notre étude, avec nodules thyroïdiens malins, présentaient une tuméfaction cervicale antérieure concordant avec les données de la littérature [60, 166].

Tous les nodules thyroïdiens découverts lors d'une exploration d'une métastase à distance dans notre étude étaient malins ($p \approx 0.001$, DS) ce qui correspond aux données de la littérature [60].

Le mode de révélation métastatique ganglionnaire du cancer thyroïdien se manifeste sous forme d'adénopathies jugulo - carotidiennes et se voit surtout chez le sujet jeune avec un carcinome papillaire [261]. Cette situation a été observée dans deux cas de notre série, chez une jeune fille de 15 ans et chez une femme de 44 ans qui présentaient une adénopathie jugulo-carotidienne révélatrice respectivement d'un microcarcinome et d'un carcinome papillaire de la thyroïde.

Les métastases ganglionnaires des carcinomes vésiculaires thyroïdiens sont rares (10 - 20%) [262]. Dans notre étude, nous n'avons pas observé de métastase ganglionnaire de carcinome vésiculaire de la thyroïde. Cependant, une patiente de 36 ans avec antécédents de thyroïdite, a présenté une adénopathie latéro-cervicale révélatrice d'un lymphome thyroïdien de type B confirmé par l'immunohistochimie.

Les métastases à distance peuvent être révélatrices de cancer de la thyroïde. Ce sont généralement des métastases osseuses ou pulmonaires [297,298]. Une métastase pulmonaire a été le mode révélateur chez un de nos patients qui présentait un carcinome anaplasique de la thyroïde.

5.2.1.3. Antécédents

Sur les 90/540 (16.7%) patients opérés de notre étude, avec antécédents de goitre dans la famille, 21(13%) d'entre eux avaient un nodule thyroïdien malin et 69 (18.3%) un nodule bénin, le risque de malignité est de 23.3% ($p \approx 0.003$, DS).

L'implication de l'hérédité dans la pathologie thyroïdienne est variable. Certains auteurs ont essayé de rechercher un goitre familial : L. Baldet rapporte un goitre familial maternel chez 13.12 % des sujets porteurs de nodules froids thyroïdiens [264].

La relation entre antécédents familiaux et nature histologique est plus discutée. Certains ont démontré que la présence de goitres bénins dans la famille était en faveur d'une bénignité [265]. A l'inverse, le risque de malignité devient important en présence d'antécédents familiaux de cancer thyroïdien [266].

Dans la série d'A. Chehboun, Alger 2015[100], l'existence d'une notion de goitre dans la famille est prédominante chez les patients avec nodules bénins (57.6%) contre (38.7%) chez les patients avec cancer thyroïdien ($p < 0.056$). De même, aucune différence significative n'est noté dans sa série entre les deux groupes de patients par rapport aux antécédents de carcinome thyroïdien différencié (3 sur 172 ou 1.74% pour le groupe de patients avec nodules bénins contre 1 sur 31 ou 3.23% pour les patients avec nodules malins).

La glande thyroïde est hautement sensible à l'effet carcinogène de l'irradiation ionisante, spécialement chez l'enfant [60, 61], par réarrangement RET/PTC [62, 63]. Il a été clairement démontré qu'une irradiation cervicale antérieure majore le risque de cancer

Dans notre étude, une seule patiente avait des antécédents d'irradiation cervicale pour lymphome Hodgkinien et avait présenté un carcinome papillaire de la thyroïde ce qui corrobore les résultats de la littérature.

Dans la série de A. Chehboun, Alger 2015, un seul patient, traité dans son enfance par radiothérapie pour maladie de Hodgkin, avait présenté un carcinome papillaire [100]. De même, dans la série de 797 patients de John Ilew, un patient ayant subi une irradiation tête – cou, a eu un cancer papillaire de la thyroïde [163].

Les zones à carence iodée ont un risque élevé de cancer thyroïdien [261]. La majorité de nos patients étaient originaires des régions montagneuses, connues pour être des zones de carence iodée et d'endémie goitreuse et par conséquent la fréquence du cancer y est augmentée.

La correction de la déficience iodée ne modifie pas sensiblement la prévalence des nodules, mais réduit la proportion des cancers vésiculaires audépens des papillaires, possiblement en raison de l'augmentation des mutations de BRAF [267]. Ce qui semble

coïncider avec notre étude où seuls 2 patients avaient un cancer vésiculaire, taux faible découlant probablement de l'utilisation du sel iodé.

5.2.1.4. Evolution

Un nodule qui évolue rapidement, sur quelques semaines, est très évocateur de formes plus agressives de cancer thyroïdien [268].

Les sept patients de notre série avec nodules thyroïdiens d'évolution rapide ont tous été opérés et les nodules étaient tous malins, le risque de malignité était de 100%, ($p \approx 0.000$, DS). Le diagnostic histologique de ces nodules est le suivant : un lymphome, 5 carcinomes anaplasiques et une métastase intra-thyroïdienne d'un lymphome Hodgkinien.

L'évolution rapide est un critère de malignité de mauvais pronostic. Dans l'étude de A.Chehboun, le caractère évolutif rapide est considéré significativement associé à la malignité (< 0.004).

L'ancienneté des nodules ne doit pas faire écarter leur potentiel malin, du fait de l'évolution à bas bruit des cancers. Bien que la plupart des auteurs s'accordent à insister sur l'aspect suspect des nodules qui augmentent rapidement en volume, leur stabilité ou leur évolution progressive ne doivent pas être rassurantes [269].

5.2.1.5. Signes de compression

La présence d'une compression : dysphonie, dysphagie et/ou dyspnée serait en rapport avec la malignité par compression ou infiltration des organes de voisinage.

Dans notre série, les 40/1003 soit 7.4% des patients avec signes de compression ont été proposés à la chirurgie, la compression a été un critère opératoire.

Vingt neuf 29/540 (7.7%) des nodules avec signes de compression sont bénins contre 11 (6.8%) qui sont malins. Il n'y a pas de relation statistique significative entre signes de compression et malignité ($p \approx 0.7199$, DNS). Ce résultat concorde avec une étude marocaine qui n'a pas trouvé de relation statistique significative entre les signes de compression et le risque de malignité ($p \approx 0.148$, DNS) [203].

5.2.2. Corrélation histo-biologique

5.2.2.1. TSH

Dans notre étude, tous les patients ayant des nodules malins étaient en euthyroïdie.

Une étude récente a montré une relation inversement proportionnelle entre les taux sériques de la TSH en pré-diagnostique et le risque de cancer différencié de la thyroïde. Elle a révélé, par ailleurs, que l'augmentation significative du risque de carcinome papillaire de la thyroïde est associée à des taux sériques de TSH inférieurs à la normale chez les femmes et supérieurs à la normale chez les hommes [70].

5.2.2.2. Anticorps antithyroïdiens (ATPO)

Ce sont généralement des immunoglobulines de type G (IgG) dont les taux sont corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Les ATPO sont retrouvés dans la maladie de Hashimoto à des titres très élevés mais aussi dans les autres thyropathies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophique, thyroïdite du postpartum, thyroïdite auto-immune asymptomatique...) [270].

Il a été démontré que les femmes ont un risque plus élevé que les hommes (environ 4–10 femmes pour un homme) de développer une thyroïdite de Hashimoto [271, 272]. Une étude rétrospective cas - témoins, menée sur 927 carcinomes papillaires sur thyroïdite de Hashimoto a montré que les patients positifs pour les anticorps ATPO présentaient un risque deux fois plus élevé de développer des microcarcinomes papillaires [273, 274, 275]. Le nombre de métastases est beaucoup plus fréquent dans les carcinomes papillaires avec AC ATPO positifs que dans les carcinomes papillaires avec AC ATPO négatifs (276).

Nous avons retrouvé dans notre étude, 2 cas de thyroïdite de Hashimoto, avec AC ATPO positifs, associés au cancer papillaire de la thyroïde.

5.2.2.3. Calcitonine

Le dosage de la TCT doit être réalisé systématiquement en cas de suspicion de CMT cliniquement, échographiquement ou cytologiquement [3].

La calcitonine a été dosée chez les patients avec des critères de suspicion cytologique de carcinome médullaire. Elle était significativement en faveur d'un CMT ($p \approx 0.0001$, DS).

Dans la série de M. Boudissa, portant uniquement sur les carcinomes médullaires, la TCT n'a été dosée que 9 fois sur 77 (12 %) en préopératoire [256].

Selon les recommandations de la Société française d'endocrinologie, ce dosage peut être réalisé en cas de signes cliniques en faveur d'un cancer médullaire thyroïdien [3].

5.2.3. Corrélation histo - échographique

5.2.3.1. Nombre de nodules

Le goitre multi-nodulaire a longtemps été considéré comme bénin par rapport au nodule solitaire. Cette notion a été révisée par plusieurs auteurs qui trouvent plutôt un risque identique de malignité pour les deux groupes [269, 232, 240].

Le risque de malignité était de 47.9 % pour les nodules thyroïdiens solitaires de notre étude et de 26.1 % pour les GMN ($p \approx 0.0001$, DS). La différence entre les 2 groupes est statistiquement significative.

5.2.3.2. Siège des nodules

Dans notre série, les nodules malins siégeaient dans 58% des cas dans le lobe droit, dans 31% des cas dans le lobe gauche et dans seulement 13% des cas au niveau de l'isthme. ($p \approx 0.2$, DNS). Contrairement aux résultats de C. Tavernier, qui les retrouve de siège droit et Hugheslesretrouveau niveau de l'isthme [277].

5.2.3.3. Taille des nodules

La taille moyenne des nodules bénins de notre étude est de 2.69 cm \pm 0.9cm, celle des nodules malins est de 2.4 cm \pm 1.1cm. Le type histologique malin est associé à des nodules d'une taille inférieure à celle des nodules bénins ($p \approx 0.001$, DS). Nos résultats sont similaires aux données de S.Raussei [55] et différents des conclusions de A. Chehboun [100], tableau XXXV.

Concernant la taille des nodules thyroïdiens et le risque de malignité, les avis des auteurs sont très partagés. Certains ont souligné le rôle de la taille augmentée comme marqueur prédictif accru de la malignité.

Sfar a trouvé dans sa série, que les nodules de taille supérieure à deux centimètres étaient souvent malins [278]. De même, Schlumberger, trouve qu'une taille supérieure à 3 cm est plus en faveur de la malignité [279].

Selon les méta-analyses de Brito [280] et de Campanella [281], la taille du nodule était non ou faiblement associée avec la malignité.

Cependant, la taille du nodule est plus un élément pronostique et de surveillance de l'évolution qu'un caractère discriminant de malignité [282,283].En effet, dans notre étude,

tous les carcinomes anaplasiques ont un diamètre supérieur à 4 cm et 83.33 % des micro-carcinomes sont des cancers papillaires.

Tableau XXXV : Taille moyenne des nodules et malignité

Auteur /Réf	Année	Nodules Thyroïdiens		
		Taille moyenne \pm ET		p
		Bénins	Malins	
A. Chehboun (100)	2015	2.4 \pm 1.2	2.7 \pm 1.5	0.07
S. Rausei (55)	2011	3.1 \pm 1.5	2.6 \pm 1.9	0.001
Notre étude		2.69 \pm 0.9	2.4 \pm 1.1	0.001

5.2.3.4. Caractéristiques échographiques des nodules thyroïdiens EU-TIRADS

Plusieurs études ont montré que l'échographie occupe une place importante dans le diagnostic des lésions thyroïdiennes bénignes et malignes [284].

La majorité des recommandations s'accordent sur quatre caractéristiques échographiques faisant suspecter la malignité [3, 68, 225, 98] :

- ▶ Forme plus épaisse que large
- ▶ Hypoéchogénicité
- ▶ Microcalcifications
- ▶ Contours micro-lobulés

L'existence d'une vascularisation intra-nodulaire était également fréquemment identifiée comme un critère de risque de malignité [3, 68, 206, 285].

Dans notre étude, toutes les caractéristiques échographiques étaient prédictives de malignité ($p \approx 0.0001$, DS) tableau XXXIV

Quatre méta-analyses d'études observationnelles, toutes publiées entre 2014 et 2015, ont évalué l'association entre différentes caractéristiques échographiques et la validité de ces caractéristiques pour prédire le risque de malignité (cancers papillaires majoritaires) : Remonti, 2015, 12 768 nodules [286], Brito, 2014, 18 288 nodules [280], Campanella, 2014, 29 678 nodules [281], Wolinski, 2014, 5 439 nodules [287]

Globalement, dans ces méta-analyses, les caractéristiques échographiques, considérées individuellement, ne semblent pas suffisamment performantes pour prédire le risque de cancer.

La forme plus épaisse que large était la caractéristique la plus fortement associée à la malignité.

Les autres caractéristiques les plus associées à la malignité étaient l'absence de halo périnodulaire, les contours irréguliers, la présence de calcifications, l'hypoéchogénicité, le caractère solide du nodule et la vascularisation intra-nodulaire.

Parmi ces caractéristiques, le caractère solide et l'hypoéchogénicité semblaient être les plus sensibles, mais aussi les moins spécifiques. Les calcifications et les contours irréguliers semblaient être les plus spécifiques mais manquaient de sensibilité.

5.2.3.4.1. Echogénicité

L'échogénicité d'un nodule ne caractérise que les nodules solides et plus ou moins les nodules mixtes. Celle-ci est appréciée par comparaison avec celle des muscles pré-thyroïdiens (muscles de l'aponévrose cervicale moyenne). Une thyroïde normale est toujours plus échogène que ces muscles.

Les nodules hyperéchogènes sont des formations riches en colloïde et pauvres en cellules. Ils sont rarement malins et les nodules isoéchogènes sont des formations de même échogénicité que le reste du parenchyme. Cependant, l'aspect hypoéchogène (i.e. hypoéchogène aux muscles pré-thyroïdiens) est considéré comme étant le critère prédictif de malignité le plus fiable surtout lorsque d'autres signes de malignité s'y associent [288]. Les résultats de notre étude par rapport au caractère hypoéchogène du nodule s'accordent avec les données de la littérature (J. Tramollini (263), A. Charfi Tunis, 2018 [60], Marhari 2016 [289] et H. Elguim Maroc, 2019 [203] et aux données du tableau XXXVI. Ils diffèrent des résultats de Tavergnier 2013 [48], Maia 2011 [201] et Yoon 2010 [200].

Tableau XXXVI : Corrélation entre l'aspect échographique des nodules et l'histologie (malignité)

Etudes/années	Aspect échographique des nodules et malignité			
	Hypoéchogène p-value	Echostructure solide p-value	Micro calcifications p-value	Vascularisation centrale p-value
Elguim 2019 [203]	0.0001	0.0001	0.037	0.0001
Marhari 2016 [289]	0.0001	NS*	NS	0.0002
Maia/ 2011 [201]	NS	-	NS	NS
Tavernier 2013 [48]	0.6744	1	0.8167	1
Yoon/ 2010 [200]	0.164	0.470	0.021	
Notre étude	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

NS * : Non significatif

5.2.3.4.2. *Echostructure*

Dans notre étude, aucun cas de nodule d'écho structure liquidienne n'a été adressé en chirurgie donc aucun cas histologique de malignité n'a été détecté.

Le risque de malignité est de 92.6 % pour les nodules solides et de 7.4% pour les nodules mixtes, significativement plus élevé pour les premiers ($p \approx 0.0001$, DS), ceci concorde avec les résultats de H. Elguim [203].

5.2.3.4.3. *Calcifications*

Les microcalcifications sont retrouvées dans 82% des cancers contre 8% des nodules bénins. La valeur prédictive de malignité des microcalcifications a également été retrouvée dans les micronodules. Elles correspondent aux psammomes ou calcosphérites, décrits en histologie dans les carcinomes papillaires [90, 292].

Dans notre étude, le risque de malignité est de 98.7 % pour les nodules qui présentent des microcalcifications à l'échographie ($p \approx 0.0001$, DS). Similaire aux résultats de Yoon et H.Alguim[291,203].

Des études portant sur les facteurs prédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien réalisées par El Korbi, en Tunisie en 2014 [292] et D.H. Kim 2020 [293] ont fait ressortir une relation significative entre la présence de microcalcifications et la malignité nodulaire.

5.2.3.4.4. Vascularisation

L'utilisation du Doppler couleur peut constituer un critère de sélection entre la bénignité et la malignité. L'analyse de la vascularisation des nodules thyroïdiens de notre population a distingué quatre groupes :

- Groupe 1 : absence de vascularisation
- Groupe 2 : vascularisation périphérique
- Groupe 3 : vascularisation centrale (intra-nodulaire)
- Groupe 4 : Vascularisation mixte.

Le groupe 1 et 2 sont en faveur de la bénignité, les groupes 3 et 4 sont plus suspects de malignité. La vascularisation de type central représente un des signes échographiques de suspicion de malignité retrouvé dans les grandes études au cours des dix dernières années [268, 203].

Nos résultats montrent un risque de malignité des nodules avec vascularisation centrale qui étaient de 41.7% ($p \approx 0.000$, DS), similaire aux données de littérature Marhari [289] et H.Elguim [203].

La valeur de la vascularisation dans la prédiction du risque de malignité reste controversée, principalement parce que la sensibilité du Doppler dépend fortement de l'équipement (84). Concernant l'hyper-vascularisation intra-nodulaire, il faut noter qu'une étude observationnelle rétrospective publiée en 2017, n'a pas retrouvé d'association entre hyper-vascularisation intra-nodulaire ou centrale et malignité [96].

Les recommandations actuelles insistent sur l'exclusion de la vascularisation dans le système EU-TIRADS [98].

5.2.3.4.5. Cytoponction des adénopathies

Notre étude, montre une forte corrélation ($p \approx 0,0001$) entre les nodules thyroïdiens avec adénopathie (s) cervicale (s) et le risque de malignité qui est de 76.2% ($p \approx 0.001$ DS). Ceci a été aussi signalé dans la littérature [292, 294] avec un taux de plus de 50%

Cinq méta-analyses ont évalué la validité du dosage de la thyroglobuline ([295], [296], [297], [298]) et de la calcitonine [259] dans le liquide de rinçage d'aiguille des

cytoponctions d'adénopathies cervicales suspectes, pour identifier une métastase ganglionnaire.

Ces dosages avaient de l'intérêt, compte tenu des défaillances possibles de l'analyse cytologique des adénopathies notamment en cas de petite taille des métastases ganglionnaires, de cytoponction inadéquate, d'infiltration lymphocytaire inflammatoire, de nécrose ou de composante kystique [295, 296, 298].

Tableau XXXVII: Adénopathies cervicales et risque de malignité

Séries/ Réf	Année	Risque de malignité (%)
A. Charfi[60]	2018	50
B. Abousaad[294]	2017	84.6
A.I.Korbi [292]	2014	75.5
Notre série		76

5.2.3.4.6. Scores échographiques EU-TIRADS

Le système TIRADS a permis d'unifier et de standardiser les résultats en mettant en œuvre plusieurs scores pour la prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien et inclut également des propositions de conduite à tenir.

De plus, la stratification du risque basée sur les schémas échographiques (directives révisées de l'ATA 2015) peut être utilisée pour guider le suivi clinique des nodules thyroïdiens avec cytologie bénigne [108].

Les différents résultats échographiques ont été classés selon le score EU-TIRADS 2017 (les résultats des classifications TIRADS ont été adaptés à la classification actuelle : les scores 1, 2 et 3 sont restés inchangés, le score 4A est devenu le score 4, les scores 4B et 5 sont fusionnés en 5, le nombre de signes de forte suspicion n'est plus pris en compte, la présence d'une adénopathie ne modifie pas le score) [98].

Un grand nombre d'études évaluant les capacités discriminatoires du score EU- TIRADS, sur la base de différentes classifications, ont été publiées [291, 290].

En 2018, sur la base d'une méta-analyse, la Fédération Européenne de radiologie recommande l'utilisation du système EU-TIRADS pour améliorer la catégorisation des nodules thyroïdiens [229].

B.Moifo, a conçu une étude pour déterminer si la classification EU-TIRADS modifiée par G.Russ était fiable pour prédire la malignité des nodules thyroïdiens en calculant le risque de malignité de chaque score corrélé aux résultats de l'histologie [245].

Dans notre étude, le risque de malignité calculé pour chaque score était plus élevé par rapport aux normes établies par G.Russ et aux résultats de H. Elguim [98, 203]. Ceci pourrait être dû à l'ancienneté de l'échographe.

5.2.4. Corrélation cyto-échographique et histologique

5.2.4.1. Corrélation cytologique et échographique

La majorité des nodules de notre étude de score 2 et 3 sont classés dans la catégorie 2 bénigne de la cytologie alors que les nodules du score 4 et 5 sont classés dans la catégorie suspecte de malignité et maligne 5 et 6 de Bethesda. Les scores EU-TIRADS et les catégories de classification varient dans le même sens ($r = 0,71$)

Nos résultats sont comparables à ceux de Horvath qui, en 2009, sur une série de 1092 nodules thyroïdiens, a révélé une corrélation entre le score TI-RADS et la cytoponction montrant que 100% des nodules thyroïdiens du score 2 et 85,9 % des nodules du score 3 étaient classés dans la catégorie bénigne de Bethesda [8]. Aussi, 45% des nodules du score 4 et 89,6% des nodules du score 5 sont classés dans la catégorie maligne de cette même classification cytologique [8].

Tableau XXXVIII : Corrélation entre EU-TIRADS et système Bethesda

Catégorie Bethesda	Score E U T I R A D S / B e t h e s d a					p	Total %
	Score 2 Nb (%)	Score 3 Nb (%)	Score 4 Nb (%)	Score 5 Nb (%)			
B1: Non diagnostique	42 (9.0)	22 (5.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	0.000	65 (6.5)	
B2: Bénin	390 (83.9)	255 (68.7)	25 (33.3)	0 (0.0)		670 (66.8)	
B3 :AUS/FLUS	26 (5.6)	5 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)		32 (3.2)	
B4 : FN/SFN	7 (1.5)	60 (16.2)	8 (10.7)	0 (0.0)		75 (7)	
B5 : Suspect Malin	0 (0.0)	24 (6.5)	28 (37.3)	28(30.4)		80 (8.0)	
B6 :Malin	0 (0.0)	5(1.3)	12 (16.0)	64 (69.6)		81 (8.1)	
Total	465 (100)	371 (100)	75 (100)	92 (100)		1003 (100)	

5.2.4.2. Risque de malignité des différentes catégories cytologiques selon la classification Bethesda 2017

Tableau XXXIX : Répartition des résultats cytologiques dans notre série et celles de la littérature selon le risque de malignité

Séries				% de malignité des catégories Bethesda				
Auteur / Réf	Pays	Année	Effectif	Bénin %	AUS/FLUS %	FN/SFN %	Suspect Malin	Malin %
Y. Thewjitchroen[208]	Thaïlande	2019	188	4	9	24	57	90
F. Idarrha[198]	Maroc	2018	45	6.25	0	12.5	80	100
B. K. Reuters [56]	Brésil	2018	980	6	12	20.8	72.5	97.3
I. M. Guzman [53]	Espagne	20 18	522	4.6	11.5	33.8	86.5	100
Notre étude	Algérie		540	0	12.5	21.3	77.5	98.8
F. Idarrha[198]	Maroc	2018	45	6.25	0	12.5	80	100
B. K. Reuters [56]	Brésil	2018	980	6	12	20.8	72.5	97.3
I. M. Guzman [53]	Espagne	20 18	522	4.6	11.5	33.8	86.5	100
P. Limlunjackorn(101)	Thaïlande	2017	457	14	38	21	82	94
EA. Krausse[183]	USA	2016	8214	5	17	25	72	98
L. Demarquet[49]	France	2016	522	6.2	0	5.9	83.3	100
Bethesda système [9]		2010		0-3	5-15	15-30	60-75	97-99
Bethesda système [12]		2017		5-10	10-30	25-40	50-75	97-99
Notre étude	Algérie		540	0	12.5	21.3	77.5	98.8

Les niveaux de corrélation cytologie-histologie de la thyroïde sont estimés par le risque de malignité [108].

Dans notre étude, le risque de malignité pour chaque catégorie cytologique a une tendance croissante du bénin au malin. Ceci est en accord avec les normes présentées par la classification Bethesda d'origine [9] et la version révisée [12].

Les risques de malignité retrouvés de la littérature sont différentes selon les séries [49, 53, 56, 198, 208, 199, 195, 183, 101], il est probablement dû à la différence de la population.

5.2.4.2.1. Catégorie bénigne de Bethesda (catégorie 2)

Le risque de malignité dans notre série, confirmé par l'histologie, est de 0% pour les nodules bénins, ce qui correspond aux valeurs du système Bethesda (0 - 3%). [9]

De plus, plusieurs études récentes ont confirmé que le risque de malignité est très faible pour cette catégorie, allant de 3.7 à 6.9 [49, 53, 198,208, 190, 195, 199, 183].

5.2.4.2.2. Catégorie 3 de Bethesda (lésion indéterminée)

Le risque de malignité est, dans notre étude, de 12.5%. AUS/FLUS se répartit en 28 (87.5%) nodules bénins et 4 (12.5%) nodules malins à l'histologie définitive, ce qui est similaire aux résultats de la littérature [53, 56,190] et aux normes de Bethesda (5 à 15% pour la classification Bethesda originale et 10 à 30% pour la classification Bethesda révisée) [9, 12].

Cette catégorie est basée sur des critères subjectifs cyto - morphologiques : atypie architecturale, atypies nucléaires.

Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont évalué et défini le rôle de la catégorie AUS / FLUS qui permet une diminution des taux de faux négatifs et de faux positifs, pour mieux définir le risque de malignité [181, 170].

D'autres études ont démontré que la présence d'atypie nucléaire (cytologique) prééminente par rapport à l'atypie architecturale est relativement plus prédictive de malignité [147, 141, 128]. La classification Bethesda révisée a été mise à jour en 2017 pour affiner cette catégorie en la sous-classant en fonction de la présence ou de l'absence d'atypie nucléaire. De plus, il a été introduit un nouveau diagnostic de néoplasme vésiculaire non invasif avec des noyaux de type papillaire (NIFTP) [12].

Il s'agit d'une tumeur avec un potentiel malin très faible (< 10%) qui n'a nécessité ni une chirurgie complémentaire ni une irradiation après la résection complète de la glande pour la majorité des lésions (141, 128). À la suite de ces éléments révisés, le risque de malignité d'AUS / FLUS (y compris NIFTP) est passé de (5 à 15%) à (10 à 30%) mais reste relativement inchangé (6 à 18%) si on exclut le NIFTP en tant que diagnostic de la maladie bénigne de la thyroïde [103].

Afin de limiter le taux global d'AUS / FLUS, les échantillons sans atypie significative avec une cellularité faible doivent être classés comme non diagnostiques (ND) plutôt que comme AUS / FLUS.

Pour maintenir la sensibilité de la cytoponction thyroïdienne, les directives de l'ATA reconnaissent les tests moléculaires comme une alternative au diagnostic de malignité [108].

Au cours des dernières décennies, plusieurs sociétés internationales ont essayé d'améliorer les résultats des lésions indéterminées qui ont un faible risque de malignité. Ainsi, la British Thyroid Association (BTA), a proposé la sous classification échographique de la catégorie indéterminée en deux sous groupes : lésion à faible risque de malignité et lésion à risque élevé de malignité.

Une méta-analyse de 10 auteurs réalisée en Italie en 2018, a porté sur 1168 cytologies indéterminées dont 441 classées TIRADS 3A et 727 classés TIRADS 3B selon l'échographie et a constaté un risque de malignité de respectivement 17% et 47% avec la considération de NIFTP comme lésion bénigne [182].

Trimboli, en se basant sur les critères cliniques de suspicion dans une méta-analyse de 3 494 patients, incluant les études qui ont évalué l'association entre caractéristiques cliniques et malignité chez des patients porteurs de nodules thyroïdiens avec cytologie indéterminée et histologie comme test de référence, a retrouvé un taux de malignité à l'histologie de 28 %. Le sexe masculin et la taille du nodule > 4 cm étaient associés de manière significative avec un risque plus élevé de malignité [205].

5.2.4.2.3. Catégorie 4 de la classification Bethesda FN/SFN

Les lésions classées en catégorie 4 de la classification Bethesda se répartissent en 59 (78.7%) nodules bénins et 16 (21.3%) nodules malins. Le risque de malignité de nos cas (FN/SFN) est donc de 21.3% confirmés par l'histologie définitive. Ce pourcentage

correspond aux taux de la classification de Bethesda originale (15 à 30 %) et concorde avec les résultats trouvés par d'autres auteurs [56, 208, 183, 101].

5.2.4.2.4. *Catégorie 5 « suspect de malignité » de Bethesda*

Quatre vingt 80 soit 8% de la population de notre enquête étaient suspectes de malignité L'histologie définitive se répartit en 18 (22.5%) nodules bénins et 62 (77.5%) nodules malins, ce qui correspond à la catégorie 5 de la classification de Bethesda originale (60 - 75%) et même à la classification Bethesda révisée (50 à 75%). Ce résultat se rapproche aussi de ceux rapportés dans la littérature [56, 198, 190].

1.5.3.5. *Catégorie 6 « maligne » de Bethesda*

Quatre vingt un (81) (8.1%) de notre population avaient une cytologie maligne, avec un risque de malignité de 98.8%, répartis par l'histologie définitive en 1 nodule bénin, 1.2% des cas et 80 nodules malins, 98.8% des cas, ce qui est comparable aux normes de la classification de Bethesda [9,12] et aux résultats de la littérature [49, 53, 56, 198, 190, 195, 199, 183]

5. 3. Performance de la cytoponction

Tableau XL: Outils de performance de la cytoponction de notre étude et de la littérature

Séries			Performance de la cytoponction	
Auteur / Réf	Pays	Année	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Thewjitcharoen Y. [208]	Thaïlande	2019	96.6	88.5
Guzma I. M. [53]	Espagne	2018	98.9	84.4
Kassia B. Reuters [56]	Brésil	2018	92.1	67.8
Idarrha F. [198]	Maroc	2018	88.9	50
Demarquet Léa [49]	France	2016	77.8	100
Bhartiya R. [92]	Inde	2016	75	98.9
Chehboun A. [100]	Algérie	2015	76.78	98.67
Hajmanoochehri F. [199]	Inde	2015	95.2	68.4
Sheffield S. [195]	Canada	2014	96	46
Bongiovanni M. [190]	USA	2012	97	50.7
Notre étude	Algérie		97.5	79.3

La sensibilité et la spécificité de la cytoponction dans notre étude, sont respectivement de 97.5 % et 79.3 %, ce qui est un résultat satisfaisant (indice de Youden = 0.76). Sous

réserve que seuls 540 (53.81%) des patients ont bénéficié d'une étude histologique et que la majorité des patients ayant des nodules avec cytologie bénigne 463 (46,29) n'ont pas été opérés.

Dans la littérature, la cytoponction a un taux satisfaisant de sensibilité (75% à 98.9%), ces valeurs correspondent bien aux valeurs de notre étude et aux données publiées ces dernières années et de spécificité variable selon les auteurs de 46 % à 100% [49, 53, 56, 100, 198, 208, 190, 195, 199, 92].

K.B. Reuters a examiné les résultats de 980 cytoponctions. Ces données ont révélé une sensibilité de 92.1% et une spécificité de 67.8% [56].

F. Idarrha a conclu à une sensibilité de 88.9% et une spécificité de 50% [198].

Dans son étude descriptive comportant 425 nodules thyroïdiens, A. Chehboun a signalé une sensibilité de 76.78% et une spécificité de 98.67% [100].

Une méta-analyse, réalisée par Bongiovanni et al. analysant le résultat de 8 études portant sur 6362 nodules thyroïdiens a révélé une sensibilité et une spécificité moyenne de respectivement 97% et 50.7%. [190]

Certains auteurs ont trouvé des taux de sensibilité et de spécificité plus élevés que ceux observés dans notre étude [49,208]. Cela peut s'expliquer par le fait que, dans ces séries, les cytoponctions classées FN/SFN et suspect de malignité ont été exclues du calcul statistique. Cette exclusion induit donc une réduction du nombre de faux négatifs et de faux positifs et mènera ainsi à une surévaluation de la précision de la cytoponction.

A l'inverse, dans notre étude, on les a inclus dans notre calcul, ce qui a augmenté le taux de faux positifs et négatifs. MAIS dans le cas où on exclurait ces deux catégories de nos calculs, on obtiendrait les résultats suivants : sensibilité de 100 %, spécificité de 93.9 %, VPP de 88.1 %, VPN de 100 %, VP de 87.7 %, VN de 77.8 %, FN de 0.0 %, FP de 5.02 %.

The page features a decorative graphic consisting of three overlapping circles in shades of blue, arranged in a triangular pattern. Two thin blue lines intersect at the top left, forming a large 'V' shape that frames the circles. The circles are composed of concentric layers of different blue tones, creating a 3D effect.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

6.1. Conclusion

Les nodules thyroïdiens sont des lésions fréquentes dont la difficulté de prise en charge réside dans la distinction en préopératoire entre nodules bénins et nodules malins qu'il faut opérer.

A cet effet, nous avons réalisé une étude sur une population de 1003 patients au niveau du CHU de Tizi-ouzou afin de montrer l'apport de la cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine dans l'identification des patients présentant un nodule malin justifiable de la chirurgie. En premier, notre étude a montré que certaines caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques habituellement décrites comme marqueurs de risque de suspicion de la malignité en présence d'un nodule thyroïdien, ont été retrouvés dans notre étude (antécédents d'irradiation cervicale à l'enfance, évolution rapide du nodule, nodule solitaire, présence d'adénopathies, une TCT élevée, caractère solide du nodule, forme irrégulière du nodule, les micro-calcifications, l'hypoéchogénéité, et les caractéristiques des nodules du score 5 EU-TIRADS).

Cependant, il a été constaté que, pour la population étudiée, les critères d'âge, de sexe, de signes de compression, taille du nodule et de son siège, ne présentent pas une corrélation significative avec le diagnostic de malignité des nodules thyroïdiens.

Notre technique de cytoponction est fiable et précise pour le dépistage de la malignité des nodules thyroïdiens car elle a présenté une sensibilité de 97.5% et une valeur prédictive négative de 98.6% ce qui est en accord avec beaucoup d'autres travaux. Les résultats cytologiques obtenus dans notre étude sont en concordance avec ceux de la classification de Bethesda et ceux d'autres auteurs.

En revanche, nos résultats ont indiqué que cette technique est un peu moins spécifique (79.3%), cela peut être attribué à la présence de la catégorie 4 de Bethesda de néoplasie folliculaire ou oncocytaire (FN/SFN) qui ne permet pas de distinguer formellement les lésions folliculaires bénignes des cancers vésiculaires bien différenciés car leur diagnostic repose sur des critères purement histologiques (embols tumoraux intravasculaires, rupture de la capsule intra thyroïdienne).

Comme cette spécificité moindre, peut être attribuée à la présence de nodules de la classe 3 de Bethesda " atypie de signification indéterminée " où après la répétition de l'examen cytologique, les résultats montrent toujours une cytologie indéterminée avec comme conséquence le recours à la chirurgie à visée diagnostique non thérapeutique.

En finalité, nous pouvons dire que la cytoponction thyroïdienne, examen anodin, rapide et peu coûteux, est un outil de diagnostic et d'orientation étiologique très important en matière de prise en charge des nodules thyroïdiens. Elle permet de sélectionner, parmi un nombre élevé de nodules, ceux qui correspondent à un processus malin et ont par conséquent une indication opératoire.

6.2. Recommandations et perspectives

Notre étude a mis en exergue la présence de nodules thyroïdiens de cytologie indéterminée à suspecte en préopératoire dont il serait intéressant de compléter le diagnostic par d'autres méthodes d'investigations afin de mettre en place un test diagnostique idéal.

Parmi les techniques qui semblent être prometteuses et qui s'appliquent sur les prélèvements cytologiques on cite la biologie moléculaire et l'immunocytochimie. L'élastographie qui est un examen complémentaire à l'échographie pourrait être aussi d'un apport utile au diagnostic des nodules thyroïdiens.

La biologie moléculaire pourrait, dans un proche avenir, être nécessaire pour compléter la cytoponction des nodules à diagnostic indéterminé ; ceci afin d'exclure l'orientation vers une chirurgie à visée diagnostique. Parmi les altérations moléculaires les plus fréquentes et les plus étudiées nous mentionnons la mutation des oncogènes BRAFV600E, RAS et les réarrangements chromosomiques RET/ PTC qui permettent de diagnostiquer les cancers papillaires et donner leurs pronostiques.

Les techniques d'immunocytochimie s'appliquent sur les prélèvements cytologiques riches en cellules et sont surtout utilisées dans le cas de cytologies indéterminées (Bethesda 3 et 4).

Les marqueurs les plus documentés actuellement sont le HBME1 (Hector Battifora Mesothelial1), souvent fortement exprimé dans le CP. La galectine3, l'anticorps anti-TPO, positif dans les adénomes vésiculaires et négatif dans les carcinomes. La cytokératine CK19 considérée comme spécifique des CP. L'anticorps anti-thyro-calcitonine très spécifique du CMT de même que l'ACE.

L'élastographie est une technique facile, non invasive qui peut être couramment utilisée dans les échographies thyroïdiennes pour la prise en charge diagnostique concernant les nodules thyroïdiens indéterminés (classe 3 selon Bethesda). Cette méthode, consiste à évaluer la densité tissulaire des nodules et de les classer en grades de 1 à 5, les cas présentant un grade d'élasticité de 4 et 5 sont considérés comme hautement malins à l'élastographie, donc la chirurgie peut être recommandée.

Enfin, nous recommandons aussi la standardisation et la diffusion de l'application de la classification de Bethesda, lors de l'interprétation cytologique des nodules thyroïdiens au niveau de tous les secteurs de santé à l'échelle nationale .Ceci en vue de comparer les résultats cytologiques entre différents services nationaux et internationaux, et permettre ainsi une amélioration de la reproductibilité inter- observateur afin de ressortir les insuffisances liées à l'observateur ou à la technique utilisée

Une collaboration multidisciplinaire facilitera la communication entre cytologistes, cliniciens, chirurgiens et radiologues, pour une prise en charge adaptée et optimale des nodules qui présentent un problème diagnostique.

A decorative graphic on the right side of the page. It features three overlapping circles of varying sizes, each composed of concentric rings in shades of blue. Two thin, light blue lines originate from the top left and extend towards the circles, creating a sense of depth and perspective.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie :

1. L. Leenhardt., P. Grosclaude Épidémiologie des cancers thyroïdiens dans le monde. *Annales d'Endocrinologie* 72 (2011) 136–148.
2. Cancer thyroïdien en Algérie registre de cancer d'Alger 2014.
3. Wémeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leturte E. Recommandations de la société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Press Med.* 2011 ; 40 : 793-826
4. ANDEM. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandations pour la *pratique clinique*. Paris: Editions NorbetAttali; 1997, 256.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:109-42.
6. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME Et Al. American Association Of Clinical Endocrinologists (AAACE) And Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *EndocrPract* 2006; 12: 63-102.
7. Paschke PR, Reiners C, Führer D, Schmid KW, Dralle H, Brabant G. Empfehlungen und Offene Fragen in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenknotenstellungnahme der Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130:18.
8. Horvath E., Majjils S., Rossi R. Franco C. Niedmann J. Castro A., et Al. An ultrasound reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management *JCEM* 2009; 90 (5):1748-1751.
9. Cochand-Priollet B, Vielh P, Royer B, Belleannée G, Collet J-F, Goubin-Versini I, et al. Cytologie thyroïdienne : le système de Bethesda 2010. *Annales de Pathologie*. juin 2012;32(3):177-83.
10. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159-65.
11. Lee, M.J., and 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.
12. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341-6. 2017.0500
13. Taylor PN and al maturation in serum thyroid function parameters over childhood and puberty: result of a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017, 102:2508-15

14. European Thyroid Association Guidelines for the management of sub clinical Hypothyroidism in children. Eur Thyroid. J2014,3:76-94.
15. Leclère J.O., J.Rousset, B.Schlienger, J.L.Wémeau., La thyroïde des concepts à la pratique. 2^{ème} édition ed. 2001, Nancy. 621.
16. 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): 123-36. 9.
17. Gray, S.W.S., J.E., Embryology for surgeons: the embryological basis for the treatment of congenital defects. 1972, Michigan. 918.
18. Langman J : Embryologie Médicale. Développement humain normal et pathologie, Ed Masson 1968.
19. Jean Tramalloni H M. Échographie de la thyroïde. 2^e éd 2013: Elsevier Masson
20. I MASMOUDI Cours d'embryologie du système endocrinien. PCEM 2009-2010
21. 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.
22. Emlik D., Karabacakoglu A., Karakose S., Kaya A., Tastekin G. Dual ectopic thyroid Eur Radiol 2003; 48 : 78-82.
23. Ellis H. Anatomy of thyroid and parathyroid glands, surg, oxf, 2007; 25 (11):467-8.
24. Jean-louis Wémeau. Les maladies de la thyroïde 2010: Elsevier Masson
25. Zhan j, Ding H. Application of contrast-enhanced ultrasound for evaluation of thyroid nodules. Ultrasonography 2018;37(4):288-97.
26. A Ryndak Swierez ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la glande thyroïde EMC. Elsevier Masson 2009.
27. Abdelkrim SB, Rammeh S, Abid LBY, Abdelkefi M, Ali MB, Mokni M. L'examen extemporané en pathologie thyroïdienne : intérêt et limites. J Afr Cancer. 2012;4(3): 17-5
28. Aubert Histologie de la glande thyroïde 2012.
29. Dadoune J P. Histologie. Lavoisier. 2^{ème} édition. Paris. 2007. 319.
30. Bloom and Fawcett histology Maloine 2002
31. Cameselle-Teijeiro, J. et Al., Solid cell nests of the thyroid: light microscopy and immunohistochemical profile. Hum Pathol, 1994. 25(7): p 684-93.
32. Miettinen M. et al., Expression of intermediate filament proteins in thyroid gland and thyroid tumors. Lab Invest, 1984. 50(3) : p 262-70.
33. 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.
34. Chapis Y Anatomie du corps thyroïde. Encycl Méd Chir Endocrinol-Nutrition 1997; 10,002-A-10 : 6.
35. Johannessen, J.V., *Electron microscopy in human medicine*. 1985: McGraw-Hill. 348.1.
36. Yves Clermont, Michael Lalli, Zsuzsanna Bencsath-Maikkai Atlas d'histologie 2013-09-13.

- 37.** Bakhti Sari, F. Hypothyroïde : impact sur les troubles métabolique et du status Oxydant/antioxydant chez les femmes de larégion de Tlemcen. Thèse de doctorat en Biologie Cellulaire et Modéculaire. Université de tlemcen. 80. 2017.
- 38.** Education Pearson. Synthesis of thyroid hormone. 2013. Pearson Education.
- 39.** 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.
- 40.** Stevens, A., *Human Histology 2e Middle East Edit*. 1998: Mosby.
- 41.** Peix JL, Lifante JC. *Cancer thyroïdien Thérapeutique du cancer*. 2ème éd. Paris: Springer, 2011: 655-69.
- 42.** Rios Moreno, M.J., et al., Immunohistochemical profile of solid cell nest of thyroid gland. *Endocr Pathol*, 2011. 22(1): p. 35-9.
- 43.** S.R. Kini Hurthle cell lesion thyroid cytopathology: 100-131 .2008.
- 44.** Vigneri R, Malandrino, and Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(1): 1-7.
- 45.** Jena A, Patnayak R, Prakash J, Sachan A, Suresh V, and Lakshmi A. Malignancy in solitary thyroid nodule: A clinicradiopathological evaluation. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2015, 19. (4): 498-503.
- 46.** Belfiore A, La Rosa G L, La Porta G A, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *The American Journal of Medicine*, 1992, 93(4): 363-369.
- 47.** Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(5): 1941-6.
- 48.** Christelle Tavergnier étude pronostique des nodules thyroïdiens de cytologie indéterminée à suspecte/ thèse 2013.
- 49.** Léa Demarquet Caractéristiques des cytoponctions thyroïdiennes au cours d'un an d'activité libérale (thèse) : données exhaustives de l'année 2016.
- 50.** Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Endocrinol Metab*. 2008; 22: 901-11.
- 51.** Institut national du cancer, Santé publique France, Hospices civils de Lyon, Francim, Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019.
- 52.** Azzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule *N Engl J Med*. 1993; 328: 553-9.
- 53.** Ismael Mora-Guzman n, cirugia Efficiency of the Bethesda System for Thyroid Cytopathology *espanolaelsevieri r*. 2018; 96(6): 363-368.
- 54.** C Do Cao, M Ladsous, E Leteurtre, S Espiard, M d'Herbomez, J-L Wémeau. Nodules du corps thyroïde. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*; 12(2): 1-202015.

- 55.** Stefano Raussei, Nodule size and fine-needle aspiration biopsy: diagnostic challenges for thyroid malignancy University of Insubria, Varese, Italy. *The American Journal of Surgery* (2011) 201, 525–530.
- 56.** Kassia B. Reuters Bethesda Classification and Cytohistological Correlation of Thyroid Nodules in a Brazilian Thyroid Disease Center 2018.
- 57.** I. Midhat Les cancers thyroïdiens : expérience de l'Hôpital Militaire Avicenne thèse Maroc. 2019 231.
- 58.** Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 1995;133:507-12.
- 59.** Organisation mondiale de santé –Profils des pays pour le cancer 2014.
- 60.** A. Charfi Apport de la cytoponction dans les cancers thyroïdiens *J. Tun ORL* n°39 Juin 2018.
- 61.** Melki (Dr) *, S. Raja (Dr) , A. Ezzine , M. Ben Fredj (Dr) , H. Regaieg (Dr) , M. Guezguez (Pr). Facteurs prédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien, *Annales d'Endocrinologie*, Volume 76, Issue 4, Septembre 2015, 418-419.
- 62.** Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Gender, Clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1999 Nov;9(11):1105–9.
- 63.** Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1998 Nov;8(11):989–95.
- 64.** Lin J-D, Chao T-C, Huang B-Y, Chen S-T, Chang H-Y, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2005 Jul;15(7):708–17.
- 65.** Castillo L, Haddad A, Meyer J.M, Sadoul J.L, Santini J. Facteurs prédictifs de malignité dans la pathologie nodulaire thyroïdienne. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2000 ; 117, 6 : 383-389
- 66.** Schlumberger M, Chevillard S, Ory K, Dupuy C, Le Guen B, de Vathaire F. Thyroid cancer following exposure to ionizing radiation. *Cancer Radiother*. 2011; 15(5):394-9.
- 67.** 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.
- 68.** Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et Al., AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(5 Suppl):51–6.
- 69.** Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines, for Patients with Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009, 19(11):1167-214.

- 70.** Huang Huang, Jennifer Rusiecki, Robert Udelsman, and YaweiZhang. Thyroid Hormone, and PTC-Response Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Feb; 27(2):228-229
- 71.** Bitterman A, Uri O, Levanon A, Baron E, Lefel O, Cohen O. Thyroid carcinoma presenting as a hot nodule. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am AcadOtolaryngol-HeadNeck Surg. 2006 May;134(5):888–9.
- 72.** Tfayli HM, Teot LA, Indyk JA, Witchel SF. Papillary thyroid carcinoma in an autonomous hyperfunctioning thyroid nodule: case report and review of the literature. ThyroidOff J Am Thyroid Assoc. 2010 Sep;20(9):1029–32.
- 73.** Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et Al. 2015American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with ThyroidNodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2015 Oct 14;
- 74.** Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. Eur J Endocrinol. 2013;168(5):649-55.
- 75.** Desforges, F.Mazzaferrri, E. L. Management of a Solitary Thyroid Nodule. New England Journal of Medicine, 328(8), 553–559. (1993).
- 76.** Kim E-K, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New Sonographic Criteria for Recommending Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Solid Nodules of the Thyroid. Am J Roentgenol. 2002;178(3):687-91.
- 77.** M. Mathonnet. Exploration des nodules thyroïdiens : rôle de l'échographie préopératoire Annchir 2006;131:577-582.
- 78.** Institut National du cancer en France, cancer de la thyroïde, du diagnostic au suivi, du 2 février 2020.
- 79.** Giammanco M, Di GG, Massenti MF, Di BT, Vetri G. Role of color flow Doppler sonography in pre-operative diagnostics of the thyroid pathology. Minerva Endocrinol. 2002;27(1):1-10.
- 80.** Peix J, Lifante J. Curages cervicaux et cancers thyroïdiens Ann chir. 2003.(128):468-474
- 81.** Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et Al. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology. 2005;237(3):794-800.
- 82.** Guitard-Moret M, BournaudC. Goitre simple. EMC Endocrinol-Nutr 2009 10-7.
- 83.** Dudea S M and Botar-Jid C. Ultrasound Elastography in Thyroid Disease. Med Ultrason, 2015,17(1): 74-96.
- 84.** Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-PerrardM. Le système TI-RADS en échographie thyroïdienne. J Radiol (2011);92:701–13
- 85.** Yerli H, Yilmaz T, and Oztop I. Clinical Importance of Diastolic Sonoelastographic Scoring in the Management of Thyroid Nodules. American Journal of Neuroradiology, 2013,34(3): 27-30.
- 86.** Habib L A M, Abdrabou A M, Geneidi E A S, and Sultan Y M. Role of Ultrasound Elastography in Assessment of Indeterminate Thyroid Nodules. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2016,47(1): 141-147

- 87.** Leye A, Ndiaye N, Léye YM, Diack ND, Ndour MA, Fall B, et Al. Les thyroïdectomies au centre hospitalier national de Pikine-Dakar (CHNP): indications et résultats chez 417 patients. *Rev Afr Médecine Interne*. (2016);3(1):36-40.
- 88.** MPieracci F, Fahey III T et Al. Substernal Thyroidectomy is Associated with Increased Morbidity and Mortality as Compared with Conventional Cervical Thyroidectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007.
- 89.** Olson S, Starling J. Symptomatic benign multinodular goiter: Unilateral or bilateral thyroidectomy. *Surgery*. 2007.142:458-62.
- 90.** Beatrice Lee, impact of using the Bethesda System for reporting thyroid cytology diagnostic criteria on the follicular lesion of undetermined significance category, *Journal of the American Society of Cytopathology* (2014) 3, 131e136).
- 91.** Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS 2002 New sonographic criteria for recommending fine needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 178:687–691.
- 92.** Bhartiya R, Mallik M, Kumari N, et Prasad B N. Evaluation of thyroid lesions by fine-needle aspiration cytology based on Bethesda system for reporting thyroid cytopathology classification among the population of South Bihar. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2016,37(4): 265-270.
- 93.** Kwak J Y, Han K H, Yoon J H, Moon H J, Son E J, Park S H, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*, 2011,260(3): 892-9.
- 94.** Global Cancer Maroc Observatory (register du cancer Maroc), 2018.
- 95.** Yoon J H, Lee H S, Kim E K, Moon H J, and Kwak J Y. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology*. 2014.
- 96.** Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrason*. 2015;35(1):25-38.
- 97.** Na et Al. KoreaMed Synapse. Core Needle Biopsy of the Thyroid: 2016 Consensus Statement and Recommendations from Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean Journal of Radiology*, 2017,18(1): 217-237.
- 98.** Russ G, Bonnema S J, Erdogan M F, Durante C, Ngu R, and Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*, 2017,6(5): p. 225-237.
- 99.** Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of Thyroid Nodules. I: History and physical examination, blood tests, X-ray tests, and ultrasonography. *Head Neck Surg*. 1981 Feb;3(3):216-30.
- 100.** A. Chehbounhèse : Le nodule froid thyroïdien et goitre multinodulaire, Approche diagnostic et thérapeutique thèse 2015 Alger, Algérie
- 101.** Limlunjakorn P, et Al. *J Med Assoc Thai* 2017;100:783–92.
- 102.** The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice: guidelines of The Papanicolaou Society of cytopathology, For the examination of fine needle aspiration specimens from thyroid nodules. *Modern Pathol* 1996;9:710-5.

- 103.** Li W, Sciallis A, Lew M, Pang J, Jing X. Implementing noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features may potentially impact the risk of malignancy for thyroid nodules categorized as AUS/FLUS and FN/SFN. *Diagn Cytopathol* 2018;46:148–53.
- 104.** AACE/AME, Task Force on Thyroid Nodules. 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;12:63-10
- 105.** Sudilovsky D. Interpretation of the paucicellular thyroid fine needle aspiration biopsy specimen. *Pathol Case Rev.* 2005;10(2):68-73.
- 106.** Syed Z. Ali and Edmund S. Cibas Editors, *Atlas the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, Springer 2010.
- 107.** Dean D S, Face M, et Gharib H. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, and al., 2015.
- 108.** AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L 2016 2015 the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26:1–133.
- 109.** Faquin WC, Cibas ES, Renshaw AA. “Atypical” cells in fine-needle aspiration biopsy specimens of benign thyroid cysts. *Cancer.* 2005;105(2):71-79.
- 110.** Granter SR, Cibas ES. Cytologic findings in thyroid nodules after 131iodine treatment of hyperthyroidism. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:20-25.
- 111.** Centeno BA, Szyfelbein WM, Daniels GH, et al. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland in patients with prior Graves’ disease treated with radioactive iodine: morphologic findings and potential pitfalls. *Acta Cytol.* 1996;40:1189-1197.
- 112.** Ali S, Cibas E 2018 *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes.* Second edition. Springer, New York, NY.
- 113.** Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, Alexander EK, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA 2015 The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid* 25:987–992.
- 114.** Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, Pusztaszeri MP, VandenBussche CJ, Gourmaud J, Vaickus LJ, Baloch ZW 2016 Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda.
- 115.** Berger N. *Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne.* Enseign medical, ed. S. Médical. 2010.
- 116.** Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T, et al. Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US. *Radiology.* 1992;185(1):125-130.
- 117.** Wu HH, Clouse J, Ren R. Fine-needle aspiration cytology of Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(3):149-154.
- 118.** Filie AC, Asa SL, Geisinger KR, 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):438-441.
- 119.** Zeppa P, Marino G, Troncone G, et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. *Cancer.* 2004;102(1):55-65.

- 120.** Puztaszeri M, Rossi ED, Auger M, Baloch Z, Bishop J, Bongiovanni M, Chandra A, Cochand-Priollet B, Fadda G, Hirokawa M, Hong S, Kakudo K, Krane JF, Nayar R, Parangi S, Schmitt F, Faquin WC 2016 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *Acta Cytol* 60:399–405.
- 121.** Krane JF, Alexander EK, Cibas ES, Barletta JA 2016 Coming to terms with NIFTP: a provisional approach for cytologists. *Cancer Cytopathol* 124:767–772.
- 122.** Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, *et al.*; Italian Thyroid Cancer Study Group (ITCSG). Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 2008 Jun; 9(6):543-9.
- 123.** Gómez Sáez JM. Diagnostic usefulness of tumor markers in the thyroid cytological samples extracted by fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2010 Mar; 10(1):47-56.
- 124.** Bricaire-Dubreuil L. *Detection of molecular abnormalities in fine-needle aspiration cytology of thyroid nodule.* Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition. Septembre 2012.
- 125.** Hofman P. *Apport de la biologie moléculaire en pathologie thyroïdienne.* Revue francophone des laboratoires. Janvier 2011.
- 126.** Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and Its Association with Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Dec; 97(12): 4559–4570.
- 127.** Baowen Zheng and al The largest cohort certified Chinese reference laboratory experience with the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: correlation with histologic and BRAF data in China. 2017 American Society of Cytopathology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
- 128.** Olson MT, Clark DP, Erozan YS, Ali SZ. Spectrum of risk of malignancy in subcategories of “atypia of undetermined significance.” *Acta Cytol.* 2011;55:518-525.
- 129.** StanCiu-PoP C, PoP F C, thiry a, SCagnoli, Maweja S, haMoir e, et al. Intérêts et limites de l’examen extemporané en pathologie thyroïdienne revue systématique de la littérature et évaluation fondée sur les preuves. *Rev Med Liège* 2015,70(12): 638-643.
- 130.** International Agency for Research on Cancer et al. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs 4th Edition, (2017).
- 131.** Wemeau JI, Caron P, Schwartz C, Effects of thyroid stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular non palpable changes: a randomised double blind placebo controlled trial by the French thyroid research group. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2002); 87; (10): 4928-4934.
- 132.** Tzen C-Y, Huang Y-W, Fu Y-S. Is atypical follicular adenoma of the thyroid a preinvasive malignancy? *Hum Pathol.*(2003);34(7):666-9.
- 133.** Sheren Younes. Thyroid gland Benign neoplasms Follicular adenoma (2017) ;
- 134.** Biersack H-J, Grünwald F. Thyroid Cancer. Springer Science & Business Media; (2005).392 .

- 135.** Carrillo JF, Frias-Mendivil M, Ochoa-Carrillo FJ, Ibarra M. Accuracy of Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Combined with an Evaluation of Clinical and Radiologic Factors. *Otolaryngol Neck Surg.* (2000);122(6):917-21.
- 145.** Kondo T, Nakazawa T, Murata S, Katoh R. Stromal elastosis in papillary thyroid carcinomas. *Hum Pathol.* (2005);36(5):474-9.
- 136.** Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn.* janv 2008;8(1):83-95
- 137.** Lam AK. Pathology of Endocrine Tumors Update : World Health Organization New Classification 2017- Other Thyroid Tumors. *AJSP: Reviews - Reports* 2017; 22:209-16.
- 138.** Kondo T, Nakazawa T, Murata S, Katoh R. Stromal elastosis in papillary thyroid carcinomas. *HumPathol.* (2005);36(5):474-9.
- 139.** Chan Jk, CarcangiuMI, Rosai J. Papillary carcinoma of thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. Report of three cases. *Am J Clin Pathol* (1991);95:309–314.
- 140.** Hapke MR, Dehner LP. The optically clear nucleus. A reliable sign of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol.* (1979);3(1):31-8.
- 141.** Horne MJ, Chhieng DC, Theoharis C, et Al. Thyroid follicular lesion of undetermined significance: evaluation of the risk of malignancy using the two-tier sub-classification. *DiagnCytopathol.* 2012;40: 410-415.
- 142.** John Nicholls M. Refractory thyroid carcinoma: which systemic treatment to use Papillary carcinoma (2018);(10):23.
- 143.** B Cochand-Priollet, M. Wassef, H. Dahan, M. Polivka, P.-J. Guillausseau Thyroid tumors: cytological and histological diagnosis; new technologies approach EMC-Oto-rhino-laryngologie 1 (2004) 113–125.
- 144.** ChowS-M, Law SCK, Chan JKC, AuS-K, Yau S, LauW-H. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymphnode metastasis and multifocality. *Cancer.*2003;98(1):31-40.
- 145.** Malloy KM, Cunnane MF. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am.* 2008;17(1):57-70.
- 146.** Kakudo, Kennichi, etAl. "The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives." *Pathology international* 68.12 (2018): 641-664.
- 147.** VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Usefulness of diagnostic qualifiers for thyroid fine-needle aspirations with atypia of undetermined significance. *Am J Clin Pathol.* 2011;136:572-577.
- 148.** Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, YudtL M, Stark M, Robbins CM, et Al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet.*2003;33(1):19-20.
- 149.** Oler G, Ebina KN, Michaluart P Jr, Kimura ET, Cerutti J. Investigation of BRAF mutation in a series of papillary thyroid carcinoma and matched- lymph node metastasis reveals a new mutation in metastasis. *Clin Endocrinol.*2005;62(4):509-511.
- 150.** Trovisco V, Couto JP, Cameselle-Teijeiro J, deCastro IV, Fonseca E, Soares P, et Al. Acquisition of BRAF gene mutations is not a requirement for nodal metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.*2008;69(4):683-685.

- 151.** Rakotoarisoa, a. H. N., ralamboson, s. A., rakotoarivelo, R. A., et al. Les cancers de la thyroïde à Madagascar. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 2010, vol. 103, no 4, 233-237.
- 152.** Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(7):1052-1059.
- 153.** Nikiforov YE. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr Pathol*. 2004;15(4):319-327.
- 154.** Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, et Al. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg*. 1992;16(4):669-75.
- 155.** Paker I, Kokenek TD, Yilmazer D, Seker GE, Alper M. Oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma with lymphocytic stroma (Warthin-like variant): report of a case with fine needle aspiration cytology and review of the literature. *Cytopathology* 2012;23(6):408-410.
- 156.** Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(2):245-262.
- 157.** Bernstein J, Virk RK, Hui P, Prasad A, Westra WH, Tallini G, et Al. Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Microcarcinoma: Clinico Pathologic Features with BRAF(V600E). *Mutational Analysis*. *Thyroid*. 2013;23(12):1525-31.
- 158.** Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid: a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1986;85(1):77-80. Les cancers thyroïdiens : expérience de l'Hôpital Militaire Avicenne.
- 159.** Lloyd RV, Darya-Buehler, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma variants. *Head Neck Pathol*. 2011;5(1):51-56.
- 160.** Cameselle-Teijeiro J, Menasce LP, Yap BK, Colaco RJ, Castro P, Celestino R, et Al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: molecular characterization of a case with neuroendocrine differentiation and aggressive behavior. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(1):134-142.
- 161.** Caroline Eymerit-Morin. Diplôme d'état de docteur en médecine. Qualification en : anatomie et cytologie pathologiques. Thèse doctorat médecine, université d'Angers, 22 avril 2014.
- 162.** Tiphaine Krahenbuhl, Sandro Anchisi Luc Portmann cancers différenciés de la thyroïde. *RevMed Suisse* 2012, volume 8, 1112-1117.
- 163.** John I Lew, et al. Fine Needle Aspiration of the Thyroid: Correlation with Final Histopathology in a Surgical Series of 797 Patients 2011.
- 164.** American-thyroid-association. Thyroid history timeline cité le 02-(2018).
- 165.** Olivier deroo. Actualités dans le cancer différencié de la thyroïde, *Oncologie : le réseau de cancérologie de Franche-Comté*, 07 juin 2018.
- 166.** Cognetti DM, Pribitkin EA, Keane WM. Management of the neck in differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008;17(1):157-73.
- 167.** Kwak JW, Kim EK, Youk JH, et Al. Extra thyroid extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on ultrasound. *Thyroid* 2008 ; 18 : 609 – 14 .
- 168.** Volante M, Collini P, Nikiforov YE et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: The Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and algorithmic diagnostic

approach. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1256– 64. Les cancers thyroïdiens : expérience de l'Hôpital Militaire Avicenne.

169. Fouchardiere C, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J et al. Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer* 2018; 92: 40–47.

170. Nishino M, Wang HH. Should the thyroid AUS/FLUS category be further stratified by malignancy risk? *Cancer Cytopathol.* 2014;122: 481e483.

171. Rosai J, Carcangiu MI, Delellis RA. Tumors of the thyroid gland (3ème série). Washington: Armed Forces Institut of Pathology; (1992): 343.

172. Vinciguerra GLR, Noccioni N, Cippitelli C, Minucci A, Capoluongo E, Bartolazzi A. Oncocytic Variant of Medullary Thyroid Carcinoma: A Rare Case of Sporadic Multifocal and Bilateral RET Wild-Type Neoplasm with Revision of the Literature. *Rare Tumors.* (2016);8(4).

173. Lax S, Beham A, Kronberger-Schönecker D, Langsteger W, Denk H. Coexistence of papillary and medullary carcinoma of the thyroid gland. Mixed or collision tumour? Clinicopathological analysis of three cases. *Virchows Arch B Pathol* (1994);424:441–447.

174. Holm R, Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Sambade C, Johannessen JV. Medullary thyroid carcinoma with thyroglobulin immunoreactivity. A special entity *Lab Invest* (1987);57:258–268.

175. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, Okamoto T, Yoshida A, Suzuki S. Prognostic Factors and Treatment Outcomes for Anaplastic Thyroid Carcinoma: ATC Research Consortium of Japan Cohort Study of 677 Patients. *World J Surg.* (2012);36(6):1247-54.

176. Taccaliti A, Silvetti F, Palmonella G, Boscaro M. Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol.* (2012);(90):3. Springer Science & Business Media (2014).

177. Erickson L A. Atlas of Endocrine Pathology Springer Science & Business Media (2014).

178. Taali L and Al. Lymphome de la thyroïde : à propos d'un cas et revue de littérature. *Revue médicale des Grands Lacs,* (2016)

179. N. Berger pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne p187-192 Sauramps, medical 2010.

180. Cardot C, Wémeau, Thyroidite, EMC, volume 14, n°2, 2019.

181. Luu MH, Fischer AH, Stockl TJ, Pisharodi L, Owens CL. Atypical follicular cells with equivocal features of papillary thyroid carcinoma is not a low-risk cytologic diagnosis. *Acta Cytol.* 2011;55:526e530.

182. Pierpaolo Trimboli¹, Anna Crescenzi², Luca Giovanella¹ Performance of Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology (ICCRTC) in discriminating indeterminate lesions at low and high risk.

183. Krauss EA, et al. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1121–31.

184. Sadoul L. Nodules du corps thyroïde. *J. Encycl Med Chir Endoc.* 2005;2:10–19.

185. Kim MJ, Kim E-K, Park SI, Kim BM, Kwak JY, Kim SJ, and Al. US-guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Indications, Techniques, Results. *RadioGraphics.* 2008; 28(7):1869-86.

186. Zajdela A, Zillhardt P, Voillemot N. Cytological diagnosis by fine needle sampling without aspiration. *Cancer,* 1987,59(6): 1201-5.

- 187.**Registre des tumeurs d'Alger INSP2019.
- 188.**T.Ancelle, statistique épidémiologique 3-5, 150-247 Malione 2002
- 189.**Clarck DP, Faquin WC. Thyroid Cytopathology. 2eme ed. New York Dordrecht Heidelberg London:Springer;2010.
- 190.** Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012;56(4):333–9.
- 191.**Cross PA, Poller D. The Bethesda thyroid terminology and progress towards international agreement on thyroid FNA cytology reporting.*Cytopathology.* 2015; 21(2):71-4.
- 192.**Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson; 2012:450-03.
- 193.**B.Royer, académie internationale de pathologie Buletin n°45,juin2007 ISSN0989-892L.
- 194.**C.Marsan,cytopathologie pratique, editionsvigot 1988.
- 195.**Sheffield BS, et al. Brandon S Sheffield andAl.Diagnostic préopératoire de nodules thyroïdiensutilisantbethesda système metaanalyse 2014 *Expert RevEndocrinolMetab* 2014;9:97–110.
- 196.** F.TAKI L'impact de la classification TI-RADS sur l'indication de la chirurgie thyroïdienne Thèse Maroc2018
- 197.** Naz andAl.: Diagnostic accuracy of Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an institutional perspective. *International Archives of Medicine* 2014 7:46.
- 198.**F.Idarraha Corrélation cytologique et histologique dans le diagnostic des nodules thyroïdiens thèse Maroc 2018.
- 199.**Hajmanoochehri F and Rabiee E. FNAC accuracy in diagnosis of thyroid neoplasms considering all diagnostic categories of the Bethesda reporting system: A single-institute experience. *Journal of Cytology / Indian Academy of Cytologists*, 2015,32(4): p. 238-243.
- 200.** Yoon, J.H., et al., *How to approach thyroid nodules with indeterminate cytology.* *Ann SurgOncol*, 2010. 17(8): p. 2147-55.
- 201.** Maia, F.F., et al., *Value of ultrasound and cytological classification system to predict themalignancy of thyroid nodules with indeterminate cytology.* *EndocrPathol*, 2011. 22(2):66-73.
- 202.**Luo J, McManus C, Chen H, Sippel RS. Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter *J SurgRes.* 2012;174(2):207-10.
- 203.**H.Elguim corrélation échographique et histologique dans le diagnostique des nodules thyroïdiens thèse Maroc 2019
- 204.** Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, andAl. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg*2020;271(3):e21-e93.
- 205.** Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Saggiorato E, Nigri G, Crescenzi A, et al. Clinical characteristics as predictors of malignancy in patients with indeterminate thyroid cytology: a meta-analysis. *Endocrine* 2014;46(1):52-9.
- 206.** National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid disease: assessment and management. NICE guideline. London: NICE; 2019.pdf-66141781496773.

- 207.** Yoonjin cha thyroid fine-needle aspiration cytology practice in korea. *Journal of pathology and translational medicine*2017; 51:521-527.
- 208.** ThewjitcharoenandAl Incidence and malignancy rates classified by The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) – An 8-year tertiary center experience in Thailand *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 16 (2019) 100175.
- 209.** P.firat, B.C.Priolletsystème Bethesda por les cytoponctiosthyroidiennes : etude comparative entre 2 structures turque et francaises *annals pathologie* 32, e29, e34.2012
- 210.** Bukhari MH, Niazi S, Hanif G, et al. An updated audit of fine needle aspiration cytology procedure of solitary thyroid nodule. *DiagnCytopathol* 2008; 36: 104e12.
- 211.** Padmanabhan V, Marshall C, Barkan G, Ghofrani M, Laser A , TolgayOcal I , et al. Reproducibility of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance category using the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology when reviewing slides from different institutions: a study of interobserver variability. *DiagnCytopatho.*2017;45:399–405.
- 212.** H. Lim, S. Devesa, J. Sosa, D. Check, C. Kitahara, Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013, *JAMA* 317 (13)(2017) 1338.
- 213.** Kevin C. Choong, et al Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Is routine ultrasound-guidance necessary? *Surgery* 164 (2018) 789–794 2017.
- 214.** Isaac A, Jeffery CC, Seikaly H, Al-Marzouki H, Harris JR, O' onnell . Predictors of non-diagnostic cytology in surgeon-performed ultrasound guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-LaryngolChirCervico-Faciale.*2014;43(1):48.
- 215.** Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim E-K. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results up on the second fine needle aspiration for thyroid nodules. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jul;19(7):2304–9.
- 216.** AS, Sarti EE, Jain KS, et al: Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid*2014; 24: 832–839
- 217.** Nou E, Kwong N, Alexander LK, MarquseeCibas 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 EndocrinolMetab*99:510 -150;516.
- 218.** Durante C, Costante G, G, Bruno R Lucisano, PaciaroniMeringolo D, A, E, TorlontanoPuxedduTumino M, S, Attard Lamartina M, L, FilettiNicolucci un, s'en 2015 l'histoire naturelle des nodules thyroïdiens bénins. *JAMA* 313 :926-150;935.
- 219.** Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM, Hirschowitz S. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of “follicular lesion of undetermined significance”: a five-year multi-institutional analysis. *DiagnCytopathol.* 2009;37:710-714.
- 220.** HAS. Exploration des pathologies thyroïdiennes chez l'adulte : pertinence et critères de qualité de l'échographie, pertinence de la cytoponction échoguidée. Septembre 2021.
- 221.** Singh RS, Wang HH. Timing of repeat thyroid fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules. *Acta Cytol.* 2011;55:544e548.
- 222.** Lubitz CC, Nagarkatti SS, Faquin WC, et al. Diagnostic yield of nondiagnostic thyroid nodules is not altered by timing of repeat biopsy. *Thyroid.* 2012;22:590e594.
- 223.** Ahmed Deniwar, M.D.and al Optimal timing for a repeat fine-needle

aspiration biopsy of thyroid nodule following an initial nondiagnostic fine-needle aspiration
The American Journal of Surgery (2017) 213, 433-437.

224. Deniwar A, Hambleton C, Thethi T, et al. Examining the Bethesda criteria risk stratification of thyroid nodules. *Pathol Res Pract* 2015; 211:345–8.

225. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, *et al.* Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2016;17(3):370-95. 2016.17.3.370.

226. Massimo Bongiovanni and Al rôle de la thyroïde fine cytologie par aspiration à l'aiguille et le système Bethesda elsevier 2010

227. S.Yerly et al nodules thyroïdiens : la classification cytologique (Bethesda) au service des cliniciens Mai 2015 vol' 17 N°5.

228. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al: American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1– 133.

229. Migda B, Migda M, Migda M S, and Slapa R Z. Use of the Kwak Thyroid Image Reporting and Data System (K-TIRADS) in differential diagnosis of thyroid nodules: systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, 2018.

230. M. Mokhtari, P. Kumar, K. Hayati, Fine-needle aspiration study of cystic papillary thyroid carcinoma: rare cytological findings, *J. Cytol.* 33 (3) (2016) 120.

231. Q.Zhao, J. Ming, C. Liu, L. Shi, X. Xu, X. Nie, and Al., Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma, *Ann. Surg. Oncol.* 20 (3) (2012) 746–752.

232. K.Schwaiger, F. Koeninger, J. Wimbauer, K. Heinrich, A. Gala-Kokalj, G.Wechselberger, Occult papillary thyroid cancer presenting as cystic metastasis of the lateral neck, *Medicine* 98 (30) (2019) e16659.

233. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24(1):27-34.

234. S.A. Stein, L. Wartofsky, Primary thyroid lymphoma: a clinical review, *J Clin Clin. Endocrinol. Metab.* 98 (2013) 3131–3138,

235. V. Guarino, M.D. Castellone, E. Avilla, R.M. Melillo, Thyroid cancer and inflammation, *Mol. Cell. Endocrinol.* 321 (2010) 94–102,

236. Balkwill, A. Mantovani, Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357 (2001) 539–545,

237. Thyroid carcinoma and immature dendritic cell infiltrates in differentiated, poorly differentiated, and undifferentiated, *Thyroid* 17 (2007) 389–393, <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0306>.

238. S.D. Larson, L.N. Jackson, T.S. Riall, T. Uchida, R.P. Thomas, S. Qiu, and Al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway, *J Am Coll. Surg.* 204(2007) 764–773,

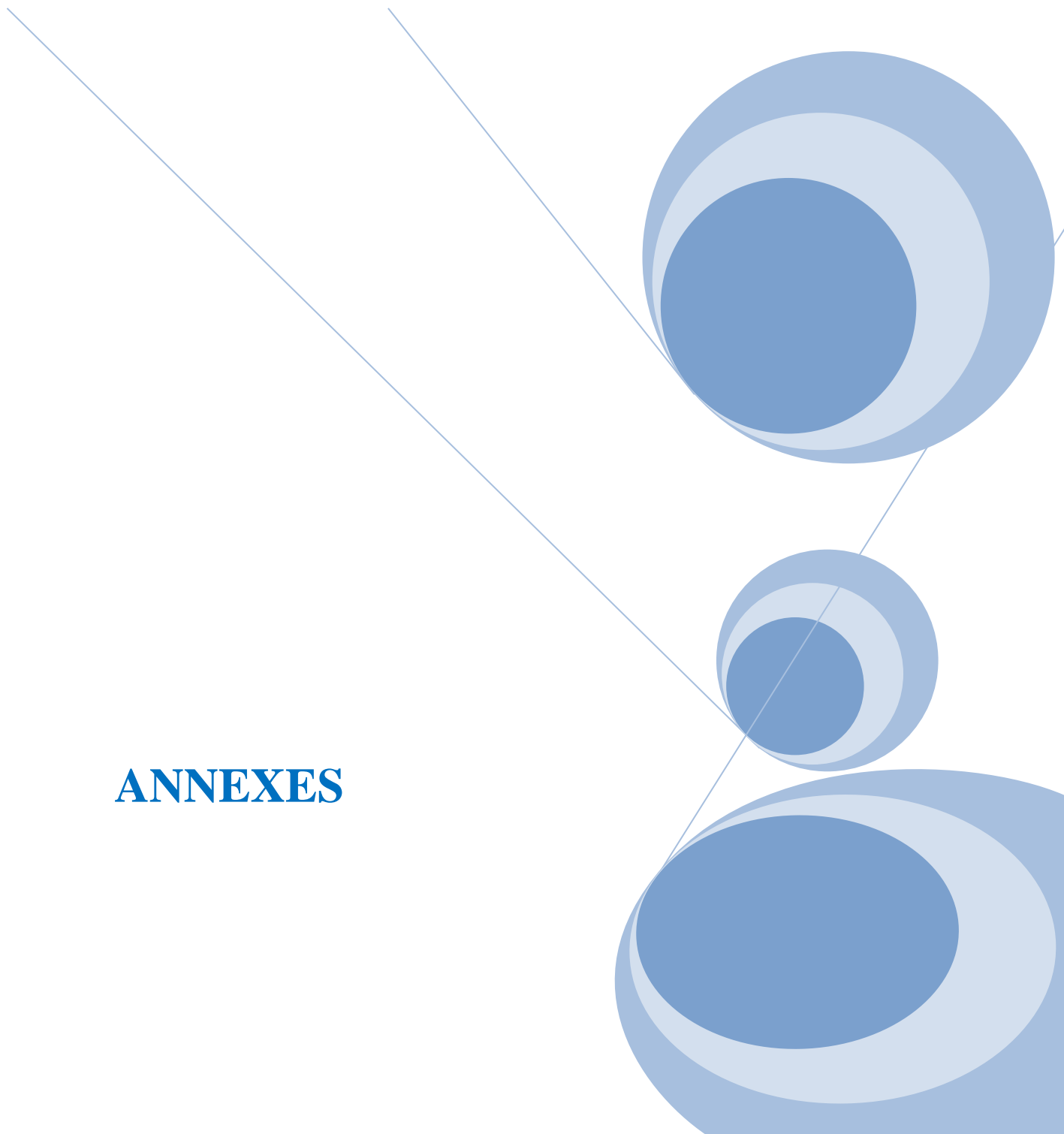
- 239.** Y. Lun, X. Wu, Q. Xia, Y. Han, X. Zhang, Z. Liu, et al., Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis, *Otolaryngol Head. Neck Surg.* 148 (2013) 396–402.
- 240.** I. Okayasu, The relationship of lymphocytic thyroiditis to the development of thyroid carcinoma, *Endocr. Pathol* 8 (1997) 225–230.
- 241.** A. Antonaci, F. Consorti, S. Mardente, G. Giovannone, Clinical and biological relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma, *Oncol. Res.* 17 (2009) 495–503.
- 242.** F.Colotta, P.Allavena, A.Sica, C.Garlanda, A.Mantovani, Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability, *Carcinogenesis* 30 (2009) 1073–1081,
- 243.** H. Baser, D. Ozdemir, N. Cuhaci, C. Aydin, R. Ersoy, A. Kilicarslan, et al., Hashimoto's thyroiditis does not affect ultrasonographical, cytological, and histopathological features in patients with papillary thyroid carcinoma, *Endocr. Pathol* 26 (2015) 356–364.
- 244.** N. Qu, L. Zhang, D.Z. Lin, Q.H. Ji, Y.X. Zhu, Y. Wang, The impact of coexistent Hashimoto's thyroiditis on lymph node metastasis and prognosis in papillary thyroid microcarcinoma, *Tumour Biol* 37 (2016) 7685–7692.
- 245.** Moifo B, Tako et AEO, Tambe J, Blane F, Fortsin JG. Valeurs prédictives des signes échographiques de la classification TIRADS dans la prédiction de la malignité des nodules thyroïdiens. *Journal of radiology.* 2013;07-103.
- 246.** S. Ali *Annales endocrinologie, tumeur Warthin like à propos d'un cas Tunis 2020* DOI10.1016/j.ando.2020.07.538 Elsevier Masson).
- 247.** Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, Papotti M, Sebo TJ. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. *Am JSurgPathol.* 2008;32:1877e1889.
- 248.** Bellevicine C, Iaccarino A, Malapelle U, Sasso FC, Biondi B, Troncone G. PAX8 is expressed in anaplastic thyroid carcinoma diagnosed by fine-needle aspiration: a study of three cases with histological correlates. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:307e311
- 249.** shikawa M, Hirano S, Tsuji T, Ito J. Management of metastasis to the thyroid gland. *Auris Nasus Larynx* 2011; 38:426-30.
- 250.** Pusztaszeri M, Wang H, Cibas ES, et al. Fine needle aspiration biopsy of secondary neoplasms of the thyroid gland: a multi-institutional study of 62 cases. *Cancer Cytopathol.* 2015 Jan;123(1):19-29.
- 251.** Mirallié E, Rigaud J, Mathonnet M, et al. Management and prognosis of metastases to the thyroid gland. *J Am Coll Surg* 2005; 200:203-7.
- 252.** Goatman C, Goldsmith PJ, Antonopoulos V, Ali B. Metastasis of colorectal adenocarcinoma to the thyroid: a case report and review of the literature. *Case Rep Surg* 2012; 2012:179407.
- 253.** Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, et al. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38:338-42.
- 254.** Hoo Kim K, Gaitor J, Lin O, Reid MD. Secondary tumors involving the thyroid gland: A multi-institutional analysis of 28 cases diagnosed on fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2015; 43:904-11.

- 255.** Fatma Zohra Benserai cancer primitif de la thyroïde : étude cytopathologique, anatomopathologiques thèse, 2004
- 256.** M. Boudissa aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques du cancer médullaire de la thyroïde en Algérie, thèse 2008
- 257.** H.K. Djemli aspect anatomocliniques, thérapeutiques, et pronostics des cancers thyroïdiens en Algérie : à propos de 230 cas thèse Alger 1981
- 258.** L. Amokrane: cancer vésiculaire de la thyroïde en Algérie : aspect épidémiologique Clinique et pronostic thèse 1999
- 259.** Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, Crescenzi A, Alevizaki M, Giovanella L. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Diagn Cytopathol.* 2015;44:45e51
- 260.** Jean-Louis Wémeau et al, *Bull. Acad. Natl. Méd.* ; 2017, 201, n°4-5, séance du 23 mai 2017 *Thyroid nodules: evaluation of risk factors for malignancy* key-words (index medicus): thyroid neoplasms. ultrasonography. cytodiagnosis. biomarkers, tumor
- 261.** Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res.* 2015;34.
- 262.** Alexi Lacout, Carole Chevenet, Pierre Yves Marcy; Thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm: Do not forget Doppler US and correlation to previous imaging findings, January 2015. *Clinical Endocrinology*
- 263.** Endo M, Porter K, Long C, Azaryan I, Phay JE, Ringel MD, et al. Features of cytologically indeterminate molecularly benign nodules treated with surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):e3971-81.
- 264.** Baldet L, J.M Andieu, C. Espitalier – Riviere, C. Jaffiol. Prise en charge par l'endocrinologie du nodule thyroïdien unique ou du goitre multinodulaire Les cahiers d'ORL, Tome XXXIII, n°3, 1997, 121-127
- 265.** Calender A, Giraud S, Lenoir Gm, et al. Les multiendocrinopathies héréditaires. *Presse Med* 1995;24:542–6.
- 266.** Damak H. Nodules thyroïdiens : facteurs prédictifs de malignité. Thèse de médecine. Sfax 2002.
- 267.** Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:569-80.
- 268.** J. Tramalloni J L W. Consensus français sur la prise en charge du nodule thyroïdien : ce que le radiologue doit connaître. EMC - Radiologie et imagerie médicale - cardiovasculaire - thoracique - cervicale 2012. p. 1-18.
- 269.** Société française d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Cannoni M, and Bruneton J. Les nodules thyroïdiens du diagnostic à la chirurgie. 1995: Arnette. 143-18.
- 270.** Duron F, Dubosclard E. Thyroïdites *Encycl Med Chir endoc*, 2003. 1:10-40
- 271.** D.S. McLeod, D.S. Cooper, The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity, *Endocrine* 42 (2012) 252–265, <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9703-2>.
- 272.** M.P. Vanderpump, The epidemiology of thyroid disease, *Br Med. Bull* 99 (2011) 39–51.

- 273.** Y. Liu, C. Li, W. Zhao, Y. Wang, Hashimoto's thyroiditis is an important risk factor of papillary thyroid microcarcinoma in younger adults, *HormMetab. Res.* 49 (2017) 732–738.
- 274.** E. Fiore, T. Rago, F. Latrofa, M.A. Provenzale, P. Piaggi, A. Delitala, et al., Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine, *Endocr. Relat. Cancer* 18 (2011) 429–437.
- 275.** F. Veit, D. Graf, S. Momberger, B. Helmich-Kapp, I. Ruschenburg, A. Peters, et al., Papillary thyroid cancer and coexisting autoimmune thyroiditis, *HormMetab. Res.* 49 (2017) 869–872.
- 276.** Silvia Martina Ferrara, *Thyroid autoimmune disorders and cancer 2019 Elsevier Seminars in Cancer Biology* 64 (2020) 135–146
- 277.** K.Mighri, I.Lahmar, R.Fdhila, M.Harzallah, A.Benhmda, R.Sfar, S.Jerbi, N.Driss. Facteurs prédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien. *J.Tunorl-n°18 juin 2007*
- 278.** Sfar, r., Lahmar, i., driss, n., et al. Quels critères alternatifs à la cytoponction d'un nodule thyroïdien? In : *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale*. Elsevier Masson, 2008. p. 122-127.
- 279.** Schlumberger R, Caillou B, Traglia JP et coll. *Cancer de la thyroïde (à l'exclusion du cancer médullaire)*. Edition technique EMC. Gland EndocNutr 1990; 10008-A50-12 :1
- 280.** Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99(4):1253-63.
- 281.** Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2014;170(5):R203-11.
- 282.** G Besbes, N Beltaief, M Oukhaï, M Miled, S Temimi, S Trabelsi, A Charfi, S Kharrat. Les facteurs prédictifs de malignité des nodules thyroïdiens : à propos de 412 cas. *J. Tun orl - n° 19 décembre (2016)*.
- 283.** TingXu 1,2, Jing-yuGu1, Xin-huaYe3, et al. Thyroid nodule sizes influence the diagnostic performance of TIRADS and ultrasound patterns of 2015 ATA guidelines: a multicenter retrospective study.
- 284.** Kwak J Y, Han K H, Yoon J H, Moon H J, Son E J, Park S H, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*, 2011,260(3): p. 892-9. *Cytohisto.*
- 285.** Société française de radiologie, Société française de médecine nucléaire. *Guide de bon usage des examens d'imagerie [En ligne]*. Paris: SFR; 2013.
- 286.** Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2015;25(5):538-50.
- 287.** Woliński K, Szkudlarek M, Szczepanek-Parulska E, Ruchała M. Usefulness of different ultrasound features of malignancy in predicting the type of thyroid lesions: a meta-analysis of prospective studies. *Pol Arch Med Wewn* 2014;124(3):97-104.
- 288.** Viateau-Poncin J. *Échographiethyroïdienne*. 2°Ed.Paris:edVigot;1992
- 289.** H.Mahari , cytoponction des nodules thyroïdiens Fés2016

- 290.** Zayadeen A R, Abu-Yousef M, and Berbaum K. journal club: Retrospective Evaluation of Ultrasound Features of Thyroid Nodules to Assess Malignancy Risk: A Step Toward TIRADS. *AJR Am J Roentgenol*, 2016,207(3): 460-9.
- 291.** Na D G, Baek J H, Sung J Y, Kim J H, Kim J K, Choi Y J, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity. *Thyroid*, 2016,26(4): p. 562-72.
- 292.** A.ElKorbi, K.Harrathi, S.BelhadjRhouma, N.Kolsi, W.ElAbed, J.Koubaa. Facteursprédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien. Service ORL, CHU Fattouma-Bourguiba, Monastir, Tunisia *Annales françaises d'oto- rhinolaryngologie et de pathologie cervico-faciale*, 131 (2014) A2–A28.
- 293.** Kim DH, Chung SR, Choi SH, Kim KW. Accuracy of thyroid imaging reporting and data system category 4 or 5 for diagnosing malignancy: a systematic review and meta-analysis. *EurRadiol* 2020;30(10):5611-24.
- 294.** B. ABOUSAAD Corrélation du score TIRADS à l'histologie des nodules thyroïdiens: étude rétrospective et revue de la littérature thèse 2017. Maroc
- 295.** Liu RB, Zhou DL, Xu BH, Yang XH, Liu Q, Zhang X, *et al.* Comparison of the diagnostic performances of US-guided fine needle aspiration cytology and thyroglobulin measurement for lymph node metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *EurRadiol* 2020.
- 296.** Zhu XH, Zhou JN, Qian YY, Yang K, Wen QL, Zhang QH, *et al.* Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg. *Endocr J* 2020;67(2):113-23.
- 297.** Xu Y, Wu D, Wu W, Jiang J, Xi C, Ye N, *et al.* Diagnostic value of cytology, thyroglobulin, and combination of them in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(45):e17859.
- 298.** Pak K, Suh S, Hong H, Cheon GJ, Hahn SK, Kang KW, *et al.* Diagnostic values of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Endocrine* 2015;49(1):70-7.

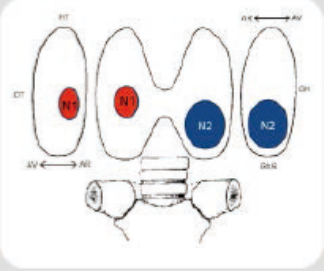
ANNEXES



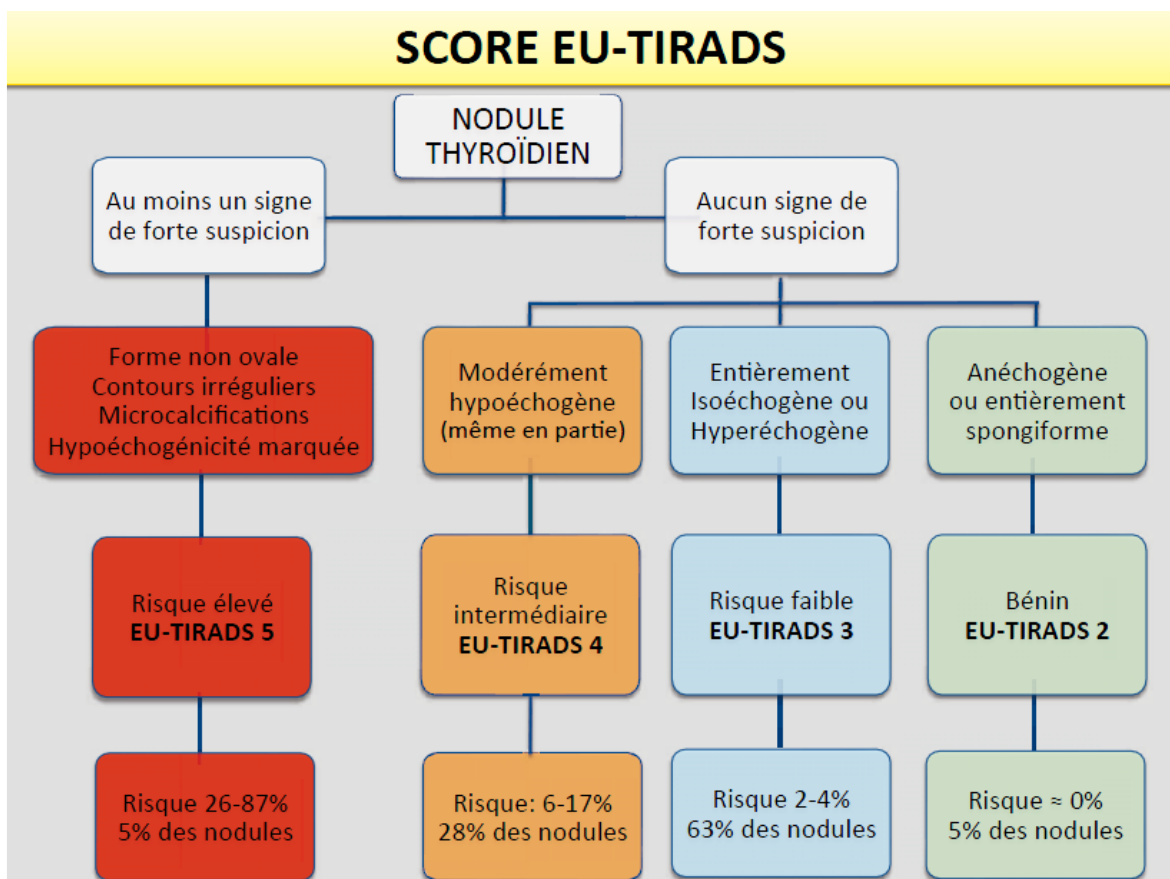
Annexe 01 : ATLAS Lexical Echographique [98]

VOCABULAIRE STANDARDISÉ - LEXIQUE			
Forme	Ovale Non ovale: plus épais que long et/ou plus épais que large Ronde	Contours	Réguliers Flous Irréguliers: - Microlobulés - Spiculés
Echogénicité	Anechogène Hyperechogène Isoechogène Hypoechogène - modérément - fortement	Ponctuations hyperéchogènes	Microcalcifications Granulations colloïdales Cavités microkystiques Indéterminées
Halo	Présent - Fin - Epais Absent	Échostructure	Solide - Exclusivement - Très majoritairement Mixte à prédominance: - Solide - Kystique Kystique - Pur - Avec sédiments Spongiforme
Calcifications	Macrocalcifications - Centrales - Périphériques continues ou discontinues <u>Microcalcifications</u>	Contact capsulaire	Absent: > 2mm Présent Franchissement
Rigidité	Basse Indéterminée Elevée	Vascularisation	Absente (avasculaire) Prédominance périphérique Mixte

Annexe02 : Compte-rendu standardisé du système EU-TIRADS [98]

COMPTE-RENDU STANDARDISÉ	
MOTIF DE L'EXAMEN	
	<ul style="list-style-type: none">• Histoire clinique et biologique, dont ancienneté• Résultats des examens précédents en particulier des cytoponctions• Antécédents familiaux de cancer thyroïdien ou personnel d'irradiation cervicale dans l'enfance
TECHNIQUE	
	<ul style="list-style-type: none">• Equipement : type de sonde et date de mise en service de l'appareil• Difficultés particulières liées au patient
RESULTATS	
	<ul style="list-style-type: none">• Volume thyroïdien• Echogénicité glandulaire et vascularisation• Nodules<ul style="list-style-type: none">• Localisation, taille avec 3 diamètres et caractéristiques• Score EU-TIRADS• Numérotés et dessinés sur un schéma• Evolution• Etude des ganglions (secteurs II, III, IV, VI) et du tractus thyroïdien
	
CONCLUSION	
	<ul style="list-style-type: none">• Thyroïde de taille normale ou goitre, importance et retentissement• Résumé des scores EU-TIRADS des nodules et évolution volumétrique• Conseil de conduite à tenir en particulier sur indication de cytoponction

Annexe 03 : Organigramme permettant de définir le score EU-TIRADS[98]



FICHE TECHNIQUE

Annexe 04 :

Centre Hospitalo- universitaire
NEDIR Mohamed
de Tizi-Ouzou
Laboratoire de cytologie

Nom :

Date et lieu de naissance :

Prénom :

Malade adressé par :

Origine Géographique :

Numéro du dossier :/.....

CLINIQUE : interrogatoire

1. Antécédents familiaux :

Goitre Cancer thyroïde Autres

2. Antécédents personnels :

« Irradiations cervicale »

Oui Non

3. Découverte :

Fortuite Gêne cervicale Brutale

4. Mode évolutif :

Brutale Progressif

5. Signes de compression :

Dysphagie Dysphonie Dyspnée

6. Signes de dysthyroïdie

Euthyroïdie Hyperthyroïdie Hypothyroïdie

7. Autres

Flush syndrome Diarrhée

Examen : Recherche de nodule (1) (2) (3)

Taille Consistance Régularité Sensibilité Limite Mobilité

Recherche d'adénopathie

SIGNES D'ORIENTATION CLINIQUE

.....

.....

.....

BIOLOGIE

TSHU

FT4

ACTPO

TCT

ECHOGRAPHIE

Nombre de nodules

Taille

Formes Arrondie

Ellipsoide Anguleuse

Contours nets : Oui

Non

Echo structure : Tissulaire

Liquide Mixte

Echogénicité : Hypoechogène

Isoechogène Hyperechogène

Halohypoechogene incomplet : Oui

Non

Présence de calcification : Microcalcification

Macrocalcification

Vascularisation : Centrale

Perinodulaire Mixte

Adénopathies : Absentes

Présentes Taille

SIGNES D'ORIENTATION ECHOGRAPHIQUE

TIRADS 2

TIRADS 3

TIRADS 4A -4B

TIRADS 5

SCINTIGRAPHIE à la demande :

Hyper fixant

hypofixant

isofixant

CYTOLOGIE

Prélèvement (1) (2) (3) nodule si palpable ou guidée par l'échographie (2à 3 ponctions par nodule)

Nature du prélèvement

Hématique

Liquide sérohématique / Nombre de ml

colloïde

Nombre de lames étalé pour chaque nodule :

Zp1

Zp2

Zp3

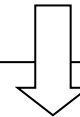
Si présence d'adénopathies nombre de lame :

Gp1

Gp2

Diagnostic cytologique

- B1 : non diagnostique
- B2 : bénin
- B3 : lésion folliculaire de signification indéterminée
- B4 : néoplasme folliculaire
- B5 : suspect malin
- B6 : malin



Diagnostic Histologique

.....

.....

.....

.....

Nom et prénom : OUANES Nadia

Titre : APPORT DE LA CYTOPONCTION THYROIDIENNE DANS LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET LA PRISE EN CHARGE DES GOITRES NODULAIRES

Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en

Histologie Embryologie et Génétique clinique

Résumé

Les nodules thyroïdiens (NT) sont des lésions très fréquentes qui posent un véritable problème de diagnostic et de prise en charge thérapeutique surtout par rapport à leur nature bénigne ou maligne. Le perfectionnement de l'échographie et de la cytologie ces dernières années, a permis d'apporter de nouveaux moyens d'aide à la sélection des NT à opérer.

Le but principal de cette étude est d'établir un diagnostic cytologique des NT et d'en évaluer la performance, en corrélant ses résultats à ceux de l'examen histologique pour les patients opérés. Les autres objectifs sont de rechercher les facteurs cliniques, échographiques et cytologiques prédictifs de malignité.

C'est une étude transversale prospective à visée descriptive qui s'est étalée sur une période de plus de 3 ans. Elle a porté sur 1003 patients des deux sexes et de tout âge, adressés par leur médecin traitant pour une cytoponction à visée diagnostique de NT.

La méthodologie suivie pour réaliser le diagnostic cytologique a comporté un interrogatoire, un examen clinique, un bilan biologique (TSH systématique et dans certains cas CT et anticorps anti TPO) et une échographie cervicale.

A l'issue de ces investigations, la cytoponction thyroïdienne est réalisée par capillarité et était échoguidée si nécessaire. L'analyse des prélèvements s'est faite grâce à une observation au microscope optique.

La population étudiée était caractérisée par une prédominance du sexe féminin (sex ratio (F/H) : 9/6, un âge moyen de $48 \pm 13,8$ ans et une taille moyenne des nodules de $2,7 \pm 0,9$ cm avec des extrêmes de 0,7 à 5,6 cm.

Les nodules de notre population appartiennent surtout aux scores 2 et 3 de la classification EU-TIRADS (taux de 46,4% et 37% respectivement). Les scores 4 et 5 sont faibles (7,5 % et 9,2% respectivement).

Le taux de nodules présentant des cytologies "non-diagnostic", "bénin", "de signification indéterminée", "néoplasme folliculaire ou oncocytaire", "suspect malin" et "malin" étaient respectivement de : 6.5%, 66.8%, 3.2%, 7.5%, 8% et 8.1%. Ces taux corroborent ceux établis par la classification de Bethesda ainsi que ceux d'autres auteurs.

Ainsi, la majorité des nodules de notre population étaient de type bénin ce qui est souvent observé dans la littérature.

Après le diagnostic cytologique, 540 soit 53.8% des 1003 patients ont été orientés en chirurgie.

La population ayant bénéficié d'un acte chirurgical était caractérisée par un âge moyen plus élevé, une dominance du sexe masculin, des NT de taille supérieure et la présence de signes de compression comparativement à ceux observés dans la population non opérée.

L'histologie des patients opérés retrouve 30% (162/540) cas de nodules malins avec prédominance de carcinomes papillaires (88.8%).

Le reste des nodules malins était réparti comme suit : 5.6% carcinomes médullaires, 3% carcinomes anaplasiques, 1.4% carcinomes vésiculaires, 0.6% lymphomes, 0.6% métastase intra thyroïdienne d'un lymphome de Hodgkin.

Les 378 nodules bénins soit 70% des 540 cas orientés vers la chirurgie, est un chiffre incontestablement excessif.

Nos résultats révèlent une relation statistiquement significative ($p < 0.05$) entre le diagnostic de malignité et certains signes cliniques et paracliniques tels que la notion d'irradiation cervicale dans l'enfance, la présence de nodule unique, l'évolution rapide du nodule, la présence d'adénopathies cervicales et une TCT élevée. Les caractères échographiques prédictifs de malignité des NT sont la forme irrégulière, l'aspect hypoéchogène et solide, la présence des microcalcifications, y compris les caractéristiques des nodules de score 5 d'EU-TIRADS.

La relation statistique n'est pas significative ($p > 0.05$) pour d'autres paramètres étudiés tels que l'âge, le sexe, les signes de compression, le siège droit et la grande taille des NT.

La performance de la cytologie pour le diagnostic de la bénignité ou de la malignité a été évaluée à travers l'estimation de la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative et la valeur prédictive positive de la cytologie étaient respectivement de 97.5%, 79.3%, 98.6% et 66.6%. Ces résultats montrent une bonne sensibilité et une valeur prédictive négative élevée.

Les nodules classés dans la catégorie 5 et 6 de Bethesda sont statistiquement très corrélés au diagnostic malin (avec un risque de malignité de 77.5% et 98.8% respectivement), alors qu'il a été observé une corrélation statistiquement faible avec les catégories 2, 3 et 4 de Bethesda (risque de malignité de 0%, 12.5% et 21.3% respectivement). Ceci corrobore les données de Bethesda et celles de certains auteurs.

D'après notre étude, nous pouvons dire que la cytologie, qui est une méthode simple à réaliser et non traumatisante pour les patients, est un outil qui a montré sa performance dans le diagnostic des NT. La maîtrise de l'application de cette technique permet de réduire le nombre de patients destinés à la chirurgie ce qui est dans leur intérêt et permet de diminuer les coûts de prise en charge des patients pour le secteur de la santé.

Mots clés : nodules thyroïdiens – classification Bethesda – cytoponction thyroïdienne – risque de malignité

Directeur de thèse: Pr Meskine Djamilia –Université Constantine 3

Année Universitaire : 2021-2022