

JOURNAL TUNISIEN D'ORL ET DE CHIRURGIE CERVICO-FACIALE

Organe officiel de la société Tunisienne d'ORL
www.journal-storl.org

c/o 16, rue de Touraine - Tunis Tunisie www.st-ork.org
N° 23 Décembre 2009

Rédacteurs en chef

Ch. Mbarek
chiraz.chaouch@rns.tn
chiraz.mbarek@lycos.com
H. Kooli
h.kooli@wanadoo.tn
M. Belcadhi
belcadhi@yahoo.fr

Rédacteurs adjoints

J. Koubaa
S. Sahtout
S. Benzarti

Responsables du site Web

M. Belcadhi
Ch. Chaouch Mbarek
H. Kooli

Comité de lecture

M. Abdelkafi
K. Akkari
T. Bassoumi
M. Belcadhi
N. Beltaief
M. Ben Ali
M. Ben Salah
S. Benzarti
G. Besbes
K. Bouzouita
Ch. Chaouch Mbarek
I. Charfeddine
M.K. Chebbi
M. Drira
N. Driss
A. El Khedim
M. Ferjaoui
A. Gassab
A. Ghorbel
S. Gritli
S. Hachicha
H. Hajri
H. Kooli
J. Koubaa
M. Maamouri
M. Marrakchi
E. Menif
K. Mighri
I. Miled
Z. Ouslati
S. Sahtout
S. Touati
S. Zribi

RECOMMANDATIONS EN PRATIQUE CLINIQUE PRISE EN CHARGE DU NODULE THYROÏDIEN

GROUPE DE TRAVAIL

COORDINATION : CHIRAZ MBAREK

Professeur en ORL Hôpital Habib Thameur Tunis

CLAUDE BEN SLAMA

Professeur en endocrinologie Institut de Nutrition Tunis

SONIA BENZARTI

Professeur agrégé en ORL Hôpital Militaire de Tunis

ABDELMONAM GHORBEL

Professeur agrégé en ORL Hôpital Habib Bourguiba Sfax

SAÏD GRITLI

Professeur agrégé en ORL - Institut Salah Azeïez Tunis

SLIM HAOUET

Professeur en anatomie pathologique Hôpital La Rabta Tunis

HATEM KOOLI

Professeur Agrégé en ORL La Marsa

TAREK KRAIEM

Professeur agrégé en médecine nucléaire - Institut Salah Azeïez Tunis

EMNA MENIF

Professeur Agrégé en imagerie médicale - Hôpital La Rabta Tunis

SAMIA SAHTOUT

Professeur Agrégé en ORL – Hôpital La Rabta Tunis

KHALED KHAMMASSI

Assistant hospitalo universitaire en ORL - Hôpital Charles Nicolle Tunis

RANIA BEN MHAMED

Assistant hospitalo universitaire en ORL - Hôpital Militaire de Tunis

LEILA BEN SALEM

Professeur agrégé en endocrinologie - Institut de Nutrition Tunis

ALI LACHKHEM

Assistant hospitalo universitaire en ORL - Institut Salah Azeïez Tunis

JIHÈNE MOALLA

Assistant hospitalo universitaire en ORL - Hôpital Habib BOURGUIBA Sfax

INTRODUCTION :

Le nodule thyroïdien est l'expression clinique d'un large spectre de maladies thyroïdiennes. C'est une pathologie fréquente, avec une prévalence clinique estimée entre 4 et 7% (1). La prévalence échographique est beaucoup plus importante, estimée entre 20 et 76% dans la population générale. Par ailleurs, 20 à 48% des patients ayant un seul nodule cliniquement palpable, présentent d'autres nodules découverts à l'échographie (2,3).

Le risque de malignité est similaire pour un nodule hypofonctionnel unique ou faisant partie d'un goitre multinodulaire (GMN) (5 à 15%). Le problème posé est celui du diagnostic différentiel entre nodules bénins et malins. Actuellement, le développement de certaines techniques performantes telles que l'échographie et la cytologie ont amélioré la prise en charge de ces nodules en apportant des renseignements permettant d'aider à la décision thérapeutique.

A l'heure actuelle il n'existe pas d'attitude univoque sur les modalités de prise en charge de cette pathologie, comme en témoigne l'abondance d'articles publiés.

Il est normal qu'en fonction de l'évolution des progrès médicaux il existe des variations dans le temps de cette prise en charge. Cependant, la pratique médicale dans ce domaine particulier varie selon les pays, selon les praticiens de spécialités différentes mais aussi selon les praticiens de même discipline.

Ceci souligne la nécessité d'une mise en cohérence de nos pratiques. Pour y parvenir nous avons pensé à l'élaboration de ces recommandations qui sont le fruit d'une large revue et analyse de la littérature récente, confrontée au vécu et à l'expérience de chacun.

Il ne s'agit pas de protocoles exhaustifs mais d'orientations essentiellement dans les domaines diagnostiques et thérapeutiques, et adaptées à notre réalité tunisienne.

FACTEURS CLINIQUES PREDICTIFS DE MALIGNITE D'UN NODULE THYROIDIEN :

Les nodules thyroïdiens malins représentent 5 à 15% de tous les nodules (4).

La découverte d'un nodule thyroïdien qu'il soit cliniquement palpable ou découvert fortuitement lors d'une exploration pratiquée pour une autre pathologie (échographie, TDM, IRM...) impose un interrogatoire précis et un examen physique minutieux à la recherche d'éléments suggérant la malignité (1,5,6,7,8,9,31):

- antécédents familiaux de cancer thyroïdien, en particulier de carcinome médullaire ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2,
- exposition à des radiations ionisantes durant l'enfance,
- âge <20 ans ou >60 ans,
- sexe masculin: 25,8% des nodules thyroïdiens chez l'homme sont malins (contre 12,8% chez la femme),
- signes de compression (dysphonie, dysphagie, dyspnée),
- flush syndrome, diarrhée motrice,
- nodule de consistance dure (risque de malignité de 54,3%),
- nodule avec des limites irrégulières (risque de malignité de 68,2%),
- nodule de croissance rapide,
- nodule de siège isthmique,
- fixation aux tissus extra-thyroïdiens,
- paralysie laryngée homolatérale,
- présence d'adénopathies cervicales. Celles-ci sont significativement associées à la malignité, d'autant plus qu'elles sont dures et fixées.

Il faut noter que l'absence de ces éléments n'élimine pas formellement la malignité.

Pour le nombre et la taille des nodules, il n'existe pas de relation statistiquement significative avec le cancer dans la majorité des études (5,10).

BILAN BIOLOGIQUE :

1) Dosage de TSH :

C'est le dosage hormonal nécessaire et aussi suffisant en première intention en présence d'un nodule thyroïdien. Sa sensibilité et spécificité lui permettent en effet de détecter l'ensemble des dysfonctions thyroïdiennes avérées mais aussi infracliniques (1,5,11).

Les dosages de T3 et T4 libres sont effectués si la TSH est anormale afin de confirmer la dysthyroïdie (1,5,11).

2) Dosage de la calcémie :

Il est recommandé avant toute intervention chirurgicale. Il s'agit d'un examen de pratique courante non coûteux qui permet :

- d'éliminer une hypocalcémie en préopératoire, qui pourrait ultérieurement être imputée au geste chirurgical et qu'il faudra corriger avant l'anesthésie générale.
- d'éliminer une hyperparathyroïdie méconnue en particulier en cas de goitre multinodulaire (adénome parathyroïdien confondu avec un nodule thyroïdien).

3) Dosage des anticorps anti thyroïdiens type anti-TPO (anticorps anti-péroxydase) :

Il est demandé devant un nodule thyroïdien avec un taux de TSH élevée pour détecter une thyroïdite auto-immune de type Hashimoto (12,13). Le dosage des anticorps anti-thyroglobuline est moins spécifique et non recommandé dans cette indication.

4) Dosage de la thyroglobuline (Tg) :

Il n'a pas de place dans la reconnaissance du caractère bénin ou malin d'un nodule thyroïdien (11). Il n'a d'utilité que pour la surveillance des cancers différenciés thyroïdiens opérés (associée à un dosage concomitant des anticorps anti-thyroglobuline et de la TSH).

5) Dosage de la calcitonine :

Il n'est pas recommandé de façon systématique dans l'évaluation d'un nodule thyroïdien (5,11,14) pour diverses raisons:

- Le dépistage du cancer médullaire sporadique par le dosage systématique de calcitonine en pathologie nodulaire thyroïdienne ne remplit qu'une partie des critères requis par l'OMS.
- La calcitonine n'est pas spécifique du cancer médullaire ; elle peut aussi être élevée dans les hyperplasies des cellules C et dans d'autres tumeurs.

Le dosage de la calcitonine est effectué en cas de (15) :

- contexte clinique évocateur (flush, diarrhée motrice)
- contexte évocateur de NEM de type 2 (phéochromocytome, hyperparathyroïdie)
- antécédents familiaux de carcinome médullaire (CMT) ou de NEM de type 2

Le test à la pentagastrine permet notamment d'écarter les cas où la calcitonine n'est pas stimuable : tumeurs neuroendocrines non thyroïdiennes sécrétant de la calcitonine. Il confirme la suspicion diagnostique de CMT si le taux stimulé dépasse 200 pg/ml (16).

Selon certains auteurs, il faut pratiquer un dosage de la calcitonine de principe avant toute intervention pour goitre ou nodule (17). En effet, plusieurs études prospectives européennes randomisées ont montré que la mesure systématique de la calcitonine devant tout nodule thyroïdien permet de détecter un carcinome médullaire non suspecté avec une fréquence de 1 sur 200 à 300 nodules.

Mais en pratique, cette attitude est largement controversée vu la rareté du carcinome médullaire (18).

Recommandations 1 :

Au cours de l'évaluation initiale d'un patient présentant un nodule thyroïdien :

- *Le dosage de la TSH est obligatoire,*
- *Le dosage de FT4+/- T3 sera pratiqué si TSH anormale*
- *Le dosage de la calcémie est recommandé surtout avant une éventuelle sanction chirurgicale*
- *Le dosage des anticorps anti TPO ne seront demandés qu'en cas de TSH élevée,*
- *Le dosage des anticorps anti thyroglobuline ne sont pas recommandés*
- *Le dosage de la thyroglobuline n'est pas recommandé,*
- *Le dosage de la thyrocalcitonine ne sera demandé que devant un contexte évocateur de carcinome médullaire de la thyroïde.*

BILAN RADIOLOGIQUE:

L'échographie cervicale est systématique au cours de la pathologie thyroïdienne. C'est la première méthode d'exploration morphologique de la thyroïde et la moins coûteuse. Elle est indiquée dans le bilan initial d'un nodule palpable et aussi dans le cadre de la surveillance après traitement. Elle permet aussi de rechercher des nodules infra-cliniques ou indétectables à la scintigraphie (19). Elle doit préciser les dimensions de la thyroïde, sa structure globale, sa vascularisation et la présence d'un ou de plusieurs nodules.

Seule une augmentation du volume thyroïdien supérieur à 20 cc et une structure globale hétérogène autorisent le diagnostic échographique de goitre.

L'échographie permet aussi de détecter les ganglions cervicaux suspects, de guider la cytoponction à l'aiguille fine ou FNAC (Fine Needle Aspiration Cytology).

Pour chaque nodule, l'échographie doit préciser :

- Sa taille,
- Son siège,
- Sa forme : en précisant si elle est ovalaire ou arrondie, et si son grand axe est perpendiculaire au plan de la peau,
- Sa structure : kystique, solide ou mixte à prédominance solide,

La structure de la composante solide doit être précisée: iso ou hyperéchogène au parenchyme thyroïdien, hypoéchogène ou anéchogène, spongiforme (définie par

une composante microkystique occupant plus de la moitié du volume total du nodule),

- Ses contours : nets et réguliers ou flous et irréguliers, halo continu hypoéchogène,
- La présence de micro ou de macrocalcifications,
- La présence d'une vascularisation périphérique ou d'une hypervascularisation interne.

L'examen doit rechercher des adénopathies cervicales dont on précisera :

- Le siège,
- Le nombre,
- La taille : mesure du plus petit diamètre,
- La forme : arrondie ou ovale,
- La structure interne : régulière avec conservation du hile graisseux et vasculaire, kystique ou solide hétérogène,
- La perméabilité des axes veineux jugulaires.

La tomodensitométrie n'est indiquée qu'en cas de nodule plongeant ou en cas de présence de signes d'envahissement loco-régional. Lorsqu'un examen d'imagerie est pratiqué avec un produit de contraste iodé, toute scintigraphie ou traitement à l'iode radioactif ultérieur doit être retardé de 2 à 3 mois.

SCINTIGRAPHIE THYROÏDIENNE :

L'échographie a limité l'utilisation de la scintigraphie thyroïdienne, cette dernière sera réalisée en cas de TSH freinée (basse ou indétectable) pour confirmer le caractère hyperfonctionnel d'un nodule ou d'un GMN en association aux dosages de FT3 et FT4 (5). La scintigraphie n'est pas recommandée, si TSH normale ou élevée.

On peut utiliser le pertechnetate $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ou au mieux l'iode ^{123}I .

Cet examen permet aussi de rechercher des nodules autonomes dans les GMN et des signes de thyroïdite.

Recommandations 2 :

- *L'échographie cervicale doit être réalisée chez tous les patients qui présentent un nodule thyroïdien.*
- *La scintigraphie ne sera pratiquée que lorsque la TSH est abaissée.*

FACTEURS PARACLINIQUES PREDICTIFS DE MALIGNITE D'UN NODULE THYROÏDIEN :

1) A l'échographie :

Il faut rappeler que la multinodularité n'est pas synonyme de bénignité. Le risque pour un patient ayant une thyroïde multinodulaire d'avoir un nodule malin est équivalent à un patient porteur d'un nodule unique. Par ailleurs, la malignité n'est pas moins fréquente pour les nodules infracentimétriques (10,20).

Lorsqu'un nodule a une structure mixte, il faut le considérer comme un nodule de la composante la plus péjorative.

Un nodule thyroïdien est considéré échographiquement suspect si (21,22,23,24) :

- Son grand axe est perpendiculaire au plan de la peau,
- Sa structure est solide ou hypoéchogène,
- Ses limites sont floues, irrégulières, ou si le halo périphérique hypoéchogène est discontinu,
- Il est le siège de microcalcifications,
- Il présente une hypervascularisation centrale,
- Il présente une extension extra-thyroïdienne,
- Il s'accompagne d'adénopathies homolatérales, d'autant plus suspectes si :
 - Elles sont iso chog nes au nodule thyroïdien,
 - Elles sont kystiques, arrondies,
 - Leur siège est médiastinal supérieur ou récurrentiel,
 - Leur nombre est élevé.

Par ailleurs, il faut noter qu'aucun critère échographique ne présente conjointement une sensibilité et une valeur prédictive positive élevées pour la malignité :

- Le caractère solide a la sensibilité la plus élevée (69 à 75%) mais la valeur prédictive positive (VPP) la plus faible (15,6 à 27%).
- Les microcalcifications ont la VPP la plus élevée (41,8 à 94,2%) mais une faible sensibilité (26,1 à 59,1%).

Selon les différentes publications, les critères échographiques évocateurs de malignité ont une sensibilité de 27 à 94%, une spécificité de 66 à 93%, une VPP de 6 à 70% et une valeur prédictive négative (VPN) de 74   99%.

2) A la scintigraphie :

Un nodule froid est généralement considéré comme suspect de malignité avec un risque de 5 à 8% (5).

Critères cliniques et para cliniques évoquant la malignité d'un nodule thyroïdien :

Clinique :

- Antécédents familiaux de cancer thyroïdien
- Exposition à des radiations ionisantes durant l'enfance
- Age <20 ans ou >60 ans
- Sexe masculin
- Signes de compression
- Flush syndrome, diarrhée motrice,
- Nodule de consistance dure, à limites irrégulières, de croissance rapide, de siège isthmique, fixé aux tissus extra-thyroïdiens,
- Paralysie laryngée homolatérale,
- Présence d'adénopathies cervicales.

Echographie : Nodule

- à grand axe perpendiculaire au plan de la peau,
- Solide, hypoéchogène,
- à limites floues, irrégulières, ou halo périphérique hypoéchogène, discontinu,
- microcalcifications,
- hypervascularisation centrale,
- extension extra-thyroïdienne,
- adénopathies homolatérales suspectes,

Scintigraphie :

Nodule froid

CYTOPONCTION THYROÏDIENNE:

1) Indications :

La cytoponction thyroïdienne est un moyen fiable et peu invasif, actuellement de plus en plus recommandé dans le cadre d'exploration des nodules thyroïdiens (4,25). Elle représente le test diagnostique le plus utile avec le meilleur rapport coût-efficacité (26,27).

Elle est indiquée pour tout nodule non hyperfonctionnel dont la taille est comprise entre 1 et 3 cm, avec au moins un de ces critères :

- Nodule solide ou hypoéchogène
- Limites floues, irrégulières ou halo périphérique hypoéchogène discontinu
- Présence de microcalcifications
- Vascularisation centrale

La cytoponction est inutile pour les nodules dont la taille est $> 3\text{cm}$ pour lesquels la sanction est chirurgicale (risque de faux négatifs).

Aussi, elle n'est pas systématique pour les nodules infra-centimétriques pour lesquels la surveillance est préconisée, sauf dans les cas où il existe des éléments cliniques qui font suspecter la malignité (5).

De nombreuses études ont montré que les nodules bénins de moins de 1 cm sont très faiblement échogènes avec des limites mal définies et irrégulières, les microcalcifications ont une valeur diagnostique plus élevée pour les nodules dont la taille est supérieure à 10mm. De plus pour les nodules de moins de 1 cm, un diagnostic plus tardif de malignité n'est pas péjoratif étant donné leur croissance très lente et leur excellent pronostic.

La réalisation de la cytoponction sous guidage échographique est fortement souhaitée et largement recommandée (5, 11). En effet, c'est la seule technique qui permet d'avoir la certitude que le prélèvement provient bien du nodule cible. Dans le cas de nodules mixtes, elle oriente le prélèvement dans la portion solide. De plus, elle est d'une aide précieuse en cas de nodules non palpables ou de localisation postérieure du nodule (11). Enfin, au sein d'un goitre multinodulaire, l'échographie permet de repérer le ou les nodules suspects et d'orienter la cytoponction (28).

2) Réalisation et lecture :

La cytoponction est réalisée sur un patient en décubitus dorsal, cou en hyper extension. Après désinfection cutanée et stérilisation de la sonde, la ponction est réalisée au mieux sous guidage échographique, en repérage axial, au moyen d'une aiguille fine. Le prélèvement est réalisé par capillarité par des mouvements de va et vient et de rotation, sans aspiration. Au moins 2 à 3 prélèvements par nodule sont réalisés, étalés sur lame, sans fixation particulière. Ils sont adressés pour examen cytologique, accompagnés d'une fiche de renseignement.

Le matériel de ponction est étalé sur des lames, séché à l'air puis fixé à l'alcool 95°. Les lames ainsi réalisées seront colorées au mieux par une coloration de May Grumwald Giemsa (MGG), à défaut par la coloration de Papanicolaou ou par hématoxyline éosine. Ces étalements seront par la suite examinés au microscope, par un cytopathologiste qui selon les recommandations en 1995 de l'ANDEM française (Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale), doit « avoir une connaissance approfondie de l'histopathologie de la thyroïde et maîtriser les critères d'identification cytologique des lésions thyroïdiennes » (29). Une bonne lecture exige des prélèvements de qualité, c'est-à-dire un matériel de ponction richement cellulaire et un bon échantillonnage lésionnel. Cette lecture est aussi tributaire de

renseignements cliniques et échographiques pertinents, qui doivent être clairement consignés sur la fiche d'examen.

La technique cytologique « en couche mince » peut également être réalisée en pathologie thyroïdienne. Elle a l'avantage :

- de limiter le nombre de préparations cytologiques à examiner et d'éviter ainsi une lecture longue et fastidieuse,
- et de garder « en réserve » du matériel cytologique permettant une nouvelle lecture et surtout une éventuelle étude complémentaire, notamment immunocytochimique.

Quant à l'analyse cytologique proprement dite, elle est basée sur l'observation de trois critères :

- L'étude du fond, qui permettra de préciser l'abondance et l'aspect de la substance colloïde ainsi que la présence d'éventuels dépôts calciques (calcifications ou calcosphérites) ou amyloïdes.
- L'étude des éléments inflammatoires, macrophages ou cellules géantes (notamment dans les nodules bénins remaniés), polynucléaires neutrophiles ou lymphocytes (dont l'abondance oriente vers une thyroïdite lymphocytaire).
- L'étude de la population épithéliale, notamment
 - la richesse cellulaire qui est un bon témoin de la nature tumorale d'une lésion,
 - l'architecture, vésiculaire, en amas cohésifs, en cellules isolées voire en papilles,
 - la morphologie du cytoplasme et du noyau, permettant de reconnaître notamment les cellules oncocytaires, d'identifier les atypies caractéristiques du carcinome papillaire et parfois de reconnaître les cellules du carcinome anaplasique ou médullaire.

3) Résultats :

La terminologie consensuelle utilisée depuis les recommandations en 1996 de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) proposait quatre types de réponse :

- Cytologie non représentative : étalements présentant moins de 8 à 12 amas de 20 cellules analysables,
- Cytologie bénigne regroupant essentiellement les goitres, les adénomes et les thyroïdites lymphocytaires,
- Cytologie maligne, notamment les carcinomes papillaires, médullaires, anaplasiques, les lymphomes et les métastases,
- Cytologie suspecte qui regroupe notamment les tumeurs oncocytaires et le vaste cadre des tumeurs micro-vésiculaires. Dans cette situation, aucun élément cytologique ne permet de différencier entre un adénome et un

carcinome vésiculaire. Seul l'examen histologique définitif de la pièce permettra de trancher et de porter le cas échéant un diagnostic de malignité.

Depuis la conférence de consensus tenue à Bethesda (Washington) en octobre 2007, une nouvelle terminologie a été proposée et présente l'avantage de tenir compte de critères plus précis corrélés au risque de cancer et de faire ressortir du cadre des lésions suspectes, le groupe des « lésions vésiculaires de signification indéterminée ». Cette terminologie reconnaît ainsi six cadres lésionnels :

- **Cytologie non satisfaisante** pour le diagnostic, c'est-à-dire non représentative, incitant à une nouvelle ponction.
- **Cytologie bénigne** où le risque de malignité après examen définitif est estimé inférieur à 1%.
- **Cytologie vésiculaire** de signification indéterminée où le risque de malignité est estimé entre 5 et 10%. Ce cadre incite à des contrôles cytologiques répétés.
- **Cytologie oncocytaire** où le risque de malignité est estimé entre 20 et 30%. De telles lésions méritent d'être opérées, mais dans des délais variables.
- **Cytologie suspecte de malignité** dont le risque de malignité est estimé entre 50 et 75% incitant à la chirurgie.
- **Cytologie maligne** imposant la sanction chirurgicale.

La sensibilité dépend de la qualité de la cytoponction et de l'expérience du cytologiste.

Le diagnostic est possible pour les carcinomes papillaires, médullaires et anaplasiques. Mais la cytoponction ne permet pas de distinguer entre adénome et carcinome vésiculaire.

Dans la littérature, la sensibilité de la cytoponction thyroïdienne varie entre 65 et 98%, la spécificité entre 72 et 100% et la valeur prédictive positive entre 50 et 96% (in 5). Le taux de faux négatifs varie entre 1 et 11%, celui de faux positifs entre 0 et 7% (in 5).

Recommandations 3 :

- *La ponction cytologique est la procédure de choix pour explorer les nodules thyroïdiens entre 1 et 3 cm.*
- *Elle est indiquée pour tout nodule non hyperfonctionnel entre 1 et 3 cm, avec au moins un de ces critères échographiques:*
 - *Solide ou hypoéchogène*
 - *Limites floues, irrégulières ou halo périphérique hypoéchogène discontinu*
 - *Présence de microcalcifications*

- *Vascularisation centrale*
- *Il n'est pas recommandé de ponctionner les nodules de plus de 3 cm*
- *Les nodules infracentimétriques ne seront ponctionnés qu'en présence d'éléments cliniques faisant suspecter la malignité.*
- *La cytoponction sous guidage échographique est recommandée, et ce d'autant plus que le nodule est non palpable, à prédominance kystique, de siège postérieur ou en cas de goitre multinodulaire à fortiori si la première cytoponction n'était pas représentative.*

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1) Surveillance:

a- Indications :

La surveillance représente une alternative à la chirurgie pour les patients ayant des nodules non suspects.

Les nodules de moins de 3 cm, non suspects cliniquement ou échographiquement et/ou avec une cytoponction bénigne peuvent bénéficier d'une simple surveillance dont le but est de détecter les cancers non diagnostiqués, de détecter un dysfonctionnement thyroïdien et d'apprécier l'apparition d'une gêne fonctionnelle liée au volume du nodule.

b- Moyens de surveillance :

La surveillance repose sur :

- l'examen clinique : à la recherche de signes de dysfonctionnement thyroïdien (hypothyroïdie, thyrotoxicose), d'une augmentation du volume du nodule, de signes de compression (dysphonie, dysphagie, dyspnée, circulation veineuse collatérale), ou la présence d'adénopathies cervicales.

- un contrôle biologique : dosage de la TSH (tous les ans) afin de dépister l'apparition d'un dysfonctionnement thyroïdien, complété par un dosage de T3, FT4 s'il existe des signes de thyrotoxicose et que la TSH est basse.

- une surveillance échographique qui sera comparée à l'examen initial ou précédent,

- une cytoponction : permet de dépister les cancers passés inaperçus ou non diagnostiqués (faux négatifs à la première cytologie).

Une cytologie bénigne doit être recontrôlée dans un délai d'une année ou en cas d'apparition de signes cliniques suspects (nodule dur, adhérent, présence d'adénopathie homolatérale...), d'une augmentation rapide et significative de la taille (augmentation d'un diamètre de plus de 20% ou de 2 mm dans deux dimensions) d'un nodule non liquidien, ou devant une modification des données échographiques. Pour les nodules mixtes solides et kystiques, l'indication de répéter la ponction doit être basée sur la croissance de la composante solide.

Le premier examen de surveillance (clinique, biologique TSH, échographique voire cytologique) peut être pratiqué 6, 12 ou 18 mois après le bilan initial, en fonction des caractéristiques initiales, puis selon un schéma progressivement espacé après 2, 5 et 10 ans, sous réserve de signes évolutifs cliniques, biologiques, ou échographiques, en impliquant le patient dans la surveillance.

Recommandations 4 :

- *Devant un nodule de moins de 3 cm, sans facteurs de risque de malignité cliniques ou échographiques ou lorsque la cytoponction est bénigne une simple surveillance est recommandée.*
- *La surveillance sera clinique, biologique (TSH) et échographique 6 à 12 mois après le bilan initial puis progressivement espacées (2, 5 puis 10 ans) en dehors de signes évolutifs.*
- *Il est recommandé de refaire la cytoponction en cas d'apparition de signes cliniques suspects (nodule dur, adhérent, présence d'adénopathie homolatérale...), d'une augmentation rapide et significative de la taille (augmentation d'un diamètre de plus de 20% ou de 2 mm dans deux dimensions) d'un nodule non liquidien, ou devant l'apparition de signes échographiques évoquant la malignité.*
- *Une cytologie bénigne doit être recontrôlée à un an.*

c- Traitement freinateur d'un nodule non opéré:

La TSH joue un rôle dans l'apparition et le développement des dystrophies et des nodules thyroïdiens. Un traitement hormonal est dit freinateur en cas de nodule non opéré si la dose prescrite de L-thyroxine permet d'atteindre une TSH < 0,3 µu/ml, voire < 0,1µu/ml (33). L'objectif est de diminuer la concentration de la TSH afin d'arrêter la croissance des nodules thyroïdiens bénins existants et de prévenir l'apparition de nouveaux dans le contexte des dystrophies plurinodulaires (34). L'effet bénéfique éventuellement observé au cours du traitement freinateur est susceptible de disparaître après l'arrêt du traitement. Les études cliniques randomisées (en comparaison d'un placebo) et les méta-analyses ont donné des résultats disparates.

Les traitements freinateurs prolongés, abaissant la TSH en dessous des valeurs usuelles, entraînent une thyrotoxicose infraclinique, un risque de complications cardiaques (fibrillation auriculaire, augmentation de la morbidité et mortalité cardiovasculaires) et osseuses (déminéralisation, ostéoporose) en particulier chez les femmes en période au-delà de la ménopause. Il faut donc bien mesurer le bénéfice/risque de ce traitement.

Une méta analyse a fait la revue systématique de l'efficacité du traitement freinateur chez les patients porteurs d'un nodule thyroïdien bénin et unique (33). La L-thyroxine était prescrite à dose suppressive (1,5 à 3µg/kg) aboutissant à une TSH freinée dans tous les cas avec une durée minimale de traitement de 6 mois et de suivi de 12 mois. On n'a pas noté de réduction significative du volume des nodules (5 études /6).

Les auteurs concluent que le traitement freinateur n'a donc pas de place dans le traitement des nodules thyroïdiens non opérés.

La freination peut être parfois indiquée (1,5) :

- chez les patients présentant un nodule thyroïdien récent, colloïde, stable ou évolutif, sans évidence d'autonomie, et vivant dans une zone de carence iodée,
- chez les patients jeunes ayant une dystrophie thyroïdienne nodulaire, en particulier les femmes avant une grossesse et dans les familles où se constituent des goitres multinodulaires ayant conduit à des interventions chirurgicales.

Dans ces cas, il faut:

- se fixer un objectif (réduction significative de la taille) pour une durée pré déterminée (6 à 12 mois)
- prévoir l'arrêt du traitement si l'objectif n'est pas atteint après cette période.
- Sélectionner rigoureusement les patients (moindre risque d'effets indésirables, déconseillé de principe chez les sujets de plus de 50 ans).

Le traitement freinateur n'est pas justifié chez les femmes après la ménopause. Il est contre-indiqué chez les patients ayant une TSH <0,5 mU/l, un goitre multinodulaire constitué, présentant une ostéoporose, une pathologie cardiaque ou une affection chronique intercurrente.

Recommandations 5

- *Le traitement freinateur n'est pas recommandé dans le traitement des nodules thyroïdiens non opérés.*
- *Il peut être indiqué dans des cas particuliers :*
 - *Patient jeune avec petits nodules*
 - *Patients vivants dans une zone de carence iodée*
 - *GMN sans évidence d'autonomie*
- *S'il est prescrit, il faut :*

- Arrêter le traitement si une réduction significative de la taille du ou des nodules n'est pas atteinte au bout d'une durée maximale de 12 mois
- Sélectionner rigoureusement les patients : éviter les patients à risque et respecter les contre indications.

2) I Rathérapie :

Elle est indiquée en cas d'hyperthyroïdie en rapport avec un nodule hyperfonctionnel ou un GMN toxique, non suspects de malignité (5). Le but de ce traitement est de détruire les zones hyperfonctionnelles afin d'avoir une euthyroïdie (35, 36). Néanmoins, une hypothyroïdie secondaire peut survenir.

L'irathérapie est formellement contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement.

3) Chirurgie :

La taille du nodule ne constitue pas un argument en faveur du cancer. Cependant le pronostic des cancers est lié à leur taille. C'est pourquoi il est traditionnel d'opérer les nodules dont la taille excède 3 cm, d'autant plus que la cytoponction présente une faible sensibilité pour détecter la malignité quand le nodule dépasse 3 cm (augmentation du nombre de faux négatifs) (11).

Les autres indications de la chirurgie sont représentées par (5):

- Nodule avec des critères cliniques et/ou échographiques qui font suspecter la malignité
- Nodule compressif
- Cytologie suspecte ou maligne
- Adénopathie cervicale suspecte associée
- Hyperthyroïdie associée (lorsque l'irathérapie n'est pas indiquée)
- Taux de calcitonine élevé (>10 pg/ml) faisant suspecter un carcinome médullaire

Recommandations 6

La chirurgie est indiquée devant :

- *tout nodule dont la taille est supérieure à 3 cm*
- *des critères cliniques et/ou échographiques faisant suspecter la malignité*
- *Signes de compression locorégionale*
- *Cytologie suspecte ou maligne*
- *Adénopathie cervicale suspecte associée*
- *Hyperthyroïdie associée (lorsque l'irathérapie n'est pas indiquée)*
- *Taux de calcitonine élevé (>10 pg/ml) faisant suspecter un carcinome médullaire*

L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE EXTEMPORANE :

En pathologie thyroïdienne, l'examen extemporané, bien qu'ayant une faible sensibilité, est réalisé de manière systématique car il guide la conduite à tenir thérapeutique en peropératoire. Sa place s'est cependant quelque peu modifiée ces dernières années, notamment avec l'avènement de la cytologie thyroïdienne. Celle-ci est effectivement très sensible et permet de détecter la plupart des tumeurs thyroïdiennes malignes, à l'exception des carcinomes vésiculaires. C'est pourquoi certains auteurs ne pratiquent plus d'examens extemporanés sur un nodule étiqueté « malin » en cytologie. Cette attitude est cependant loin de faire l'unanimité.

Quoi qu'il en soit, l'examen extemporané garde toujours toute sa place dans les cytologies bénignes opérées, les cytologies non représentatives et dans les lésions folliculaires ou considérées comme suspectes.

Mais pour la majorité des auteurs, l'examen extemporané doit être systématique même avec une cytologie maligne.

1) Résultats :

L'examen extemporané est un examen réalisé en per opératoire et dont la rapidité du résultat permet de modifier l'attitude chirurgicale immédiate.

Seuls trois types de réponse doivent être apportés au chirurgien, pour éviter tout mal entendu pouvant être à l'origine de traitement incomplet parfois difficile à rattraper ou de traitement par excès amplifiant la morbidité :

- **Bénin.**

- **Malin** : lorsque la malignité ne fait pas l'ombre d'un doute. C'est notamment le cas des carcinomes papillaires classiques, des carcinomes anaplasiques, des lymphomes et dans certains cas, notamment lorsque des dépôts amyloïdes sont évidents ou des carcinomes médullaires.

Dans le cas particulier du carcinome médullaire et dans la grande majorité des cas, le diagnostic de malignité peut être posé en condition extemporanée et ce sur l'architecture tumorale et l'aspect cytologique des cellules cancéreuses. Le diagnostic du type médullaire est cependant plus difficile et reposera essentiellement sur la mise en évidence d'éventuels dépôts amyloïdes.

Quant aux carcinomes vésiculaires et en dehors des cas où l'invasion est franche, le diagnostic n'est pas du ressort de l'examen extemporané. Dans ce cas, la réponse sera différée : « attendre le résultat définitif ».

- « **Attendre le résultat histologique définitif** » (ARAP) : réponse proposée lorsque l'examen extemporané ne permet pas de trancher entre la bénignité et la

malignité. Ce cadre d'incertitude regroupe notamment les tumeurs vésiculaires. Ce sont d'ailleurs ce type de tumeurs qui posent les plus grands problèmes en pathologie thyroïdienne et ce, aussi bien en cytologie, en condition extemporanée ou en histologie définitive.

2) Limites :

L'examen extemporané est un examen très spécifique pour le diagnostic de cancer de la thyroïde (98 à 100%). Son intérêt est cependant limité par sa sensibilité plus faible, estimée selon les équipes entre 50 et 92%. Cette faible sensibilité est en rapport avec la difficulté du diagnostic des carcinomes vésiculaires et des formes vésiculaires des carcinomes papillaires.

CONDUITE A TENIR EN PEROPERATOIRE :

1) Examen extemporané bénin :

La lobo-isthmectomie réalisée dans le cadre d'un goitre multinodulaire est grevée d'un taux de récurrence de 30 à 40 % des cas sur le lobe restant de ce fait les indications de la thyroïdectomie totale s'élargissent.

L'aspect du parenchyme controlatéral est le facteur décisionnel. S'il est homogène, on se limitera à une lobo-isthmectomie du côté nodulaire. S'il est micronodulaire, la thyroïdectomie totale ou la lobo-isthmectomie sont alors proposées au patient avant la chirurgie pour l'impliquer dans le choix thérapeutique. Si on opte pour la seconde procédure, le malade doit être informé de la nécessité d'une surveillance rigoureuse, voire d'une totalisation ultérieure.

Si la cytoponction était maligne et que l'examen histologique extemporané est bénin, un curage médiastino récurrentiel homolatéral est réalisé pour éviter les complications d'une éventuelle reprise chirurgicale en cas d'anatomopathologie définitive maligne.

En dehors de rare cas d'hypothyroïdie après lobo-isthmectomie, le traitement par hormones thyroïdiennes n'est pas indiqué vu qu'il n'a pas prouvé son efficacité.

La surveillance sera clinique, échographique (recherche de récurrence nodulaire), et biologique (TSH).

2) Examen extemporané « ARAP » :

Dans ce cas, la même attitude précédente est préconisée (lobo-isthmectomie ou thyroïdectomie totale en fonction du statut nodulaire du lobe

controlatéral) associée à un curage médiastino récurrentiel homolatéral afin d'éviter les complications lors d'une éventuelle intervention ultérieure.

3) Examen extemporané malin :

En cas de découverte du cancer en peropératoire sur l'examen anatomopathologique extemporané, le geste chirurgical aura pour objectif :

- d'éradiquer tout tissu tumoral macroscopique,
- de limiter au maximum la morbidité de la maladie,
- de permettre un staging du cancer,
- de faciliter les traitements et la surveillance postopératoires,
- de limiter le risque de récurrences et d'améliorer la survie.

Le geste chirurgical s'intègre dans la stratégie globale de prise en charge et son étendue conditionne la prise en charge ultérieure (totalisation par l'iode radioactif, traitement freinateur ou radiothérapie externe).

a- Attitude vis-à-vis de la thyroïde :

Extemporané : Carcinome différencié :

L'indication d'une thyroïdectomie totale en cas d'examen extemporané en faveur d'un aspect malin est actuellement admise par tous les auteurs.

En effet la thyroïdectomie totale est justifiée devant la multifocalité de ces cancers et c'est la seule façon de pouvoir instaurer un complément de traitement isotopique et une surveillance ultérieure par dosage de thyroglobuline.

Extemporané : Microcarcinome :

Un microcarcinome papillaire est défini par un cancer dont la taille n'excède pas 1 cm, qui ne s'étend pas au-delà la capsule thyroïdienne et n'est pas métastatique ou angio-invasif.

En cas de microcarcinome découvert en peropératoire, la même attitude décrite précédemment est préconisée vu qu'il est difficile de savoir en extemporané s'il s'agit d'une forme uni ou multifocale ou s'il existe un envahissement microscopique extra-thyroïdien. La thyroïdectomie totale reste donc l'intervention de choix.

Extemporané : Carcinome médullaire :

La thyroïdectomie doit être totale étant donné la bilatéralité constante des lésions dans les formes familiales et dans 30 % des formes sporadiques.

b- Geste ganglionnaire :

Vis-à-vis du secteur médian (VI) :

Les métastases ganglionnaires régionales sont présentes au moment du diagnostic dans 20 à 90% des cas de carcinome papillaire et avec une proportion moindre pour les autres types histologiques.

Pour la majorité des auteurs, le curage du secteur VI peut être réalisé sans complications. Il améliore la survie et réduit le risque de récurrence. Il augmente le pourcentage de malades qui ont un taux de Tg non détectable 6 mois après la chirurgie.

Inversement, certains auteurs ont montré que le curage central augmente la morbidité, essentiellement la blessure du nerf récurrent et l'hypoparathyroïdie transitoire, sans réduction des taux de récurrence. Ils n'indiquent ce curage que pour les malades qui ont des tumeurs avancées (T3 ou T4) et en cas de présence d'adénopathies suspectes.

D'autres auteurs du côté de la tumeur et dans tous les cas, il est nécessaire de contrôler les ganglions de la chaîne récurrentielle en réalisant un curage du secteur VI avec exérèse de la lame antérieure médiastinale prétrachéale. La présence d'adénopathies récurrentielles dans le groupe VI homolatéral justifie un curage du groupe VI controlatéral (37).

En cas de carcinome médullaire, le curage du secteur médian est systématique et bilatéral (38).

Le groupe de travail recommande de réaliser un curage ganglionnaire médiastino récurrentiel bilatéral systématique devant tout cancer de la thyroïde découvert sur l'examen extemporané per opératoire.

Vis-à-vis du secteur latéral (II, III, IV) :

Le cancer thyroïdien papillaire se caractérise par la fréquence des envahissements ganglionnaires avec peu d'influence sur la survie des patients. Ce paradoxe explique l'absence de consensus sur le traitement des aires ganglionnaires et la possibilité d'attitudes très différentes en ce qui concerne les curages prophylactiques (N0).

En présence d'adénopathies du secteur latéral palpables cliniquement ou suspectes à l'échographie un curage homolatéral des secteurs II, III, et IV est réalisé (5,39).

En l'absence d'adénopathie décelable, l'attitude est plus discutée et est source de débats opposant « minimalistes » et « maximalistes ». On peut proposer :

- soit le traitement des groupes ganglionnaires II, III, et IV de principe,
- soit le traitement des groupes ganglionnaires III et IV, étendu au groupe II en cas d'envahissement ganglionnaire histologique à l'examen extemporané,
- soit l'abstention de tout geste immédiat sur les ganglions latéraux avec contrôle par l'échographie post-opératoire qui guidera le traitement.

Pour le cas du carcinome médullaire, le curage bilatéral des secteurs II, III, IV est systématique (40,41).

Recommandations 7 :

- *L'examen histologique extemporané doit être systématique pour orienter la conduite à tenir thérapeutique peropératoire.*
- *Seuls trois types de réponse doivent être apportés au chirurgien : Bénin, malin en précisant si possible le type ou ARAP.*
- *Pour les nodules solitaires bénins une lobectomie est suffisante, en cas de GMN bénin une thyroïdectomie totale est le plus souvent indiquée.*
- *Si l'examen extemporané répond « ARAP », ou si l'examen extemporané répond bénin alors que la cytologie préopératoire était « malin », le curage médiastino-récurrentiel homolatéral sera réalisé de principe.*
- *Lorsque le diagnostic de cancer est porté en peropératoire sur l'examen extemporané une thyroïdectomie totale est préconisée quelque soit la taille du nodule.*
- *Le curage ganglionnaire médiastino-récurrentiel bilatéral est recommandé de principe devant tout cancer de la thyroïde découvert sur l'examen extemporané peropératoire.*
- *En présence d'adénopathies du secteur latéral palpables cliniquement ou suspectes à l'échographie un curage homolatéral des secteurs II, III, et IV est réalisé*
- *En l'absence d'adénopathie décelable, l'attitude vis-à-vis des secteurs latéraux est très discutée dans la littérature et n'a pas fait l'unanimité du groupe de travail. Néanmoins le curage des secteurs II, III et IV bilatéral sera systématique en cas de carcinome médullaire ou de carcinome différencié de mauvais pronostic.*

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DEFINITIF :

1) Difficultés diagnostiques :

Les difficultés diagnostiques en pathologie thyroïdienne sont essentiellement représentées par les tumeurs d'architecture vésiculaire. Celles-ci posent deux types de problèmes :

- Le problème du diagnostic de malignité qui reposera sur l'effraction capsulaire et/ou la présence d'emboles vasculaires.
- Le problème du diagnostic différentiel entre un carcinome vésiculaire et un carcinome papillaire de forme vésiculaire.

La première démarche devant un nodule thyroïdien d'architecture vésiculaire vise donc à préciser sa nature bénigne ou maligne. La malignité sera affirmée devant une effraction capsulaire franche et/ou la présence d'emboles vasculaires authentiques. Une effraction capsulaire incomplète voire minime pose de gros problèmes d'interprétation. Elle doit être différenciée des simples irrégularités de la capsule qui peuvent parfois faire protrusion dans le tissu thyroïdien péri-nodulaire ainsi que des petits amas de cellules thyroïdiennes isolés dans la capsule, fréquemment observés dans les adénomes remaniés ou dans les suites d'une cytoponction. Dans de telles conditions, il est classique d'exiger au moins trois foyers d'invasion minime pour porter un diagnostic de carcinome. L'invasion vasculaire quant à elle est définie par la présence de cellules tumorales dans des cavités vasculaires revêtues de cellules endothéliales et/ou associées à un thrombus. Elle doit intéresser des vaisseaux sous ou intra-capsulaires de grande taille et dont le revêtement endothélial est attesté par une positivité à un marqueur vasculaire.

Les tumeurs vésiculaires encapsulées posent également le problème de leur nature : s'agit-il d'une tumeur vésiculaire ou d'un carcinome papillaire? La réponse à cette question repose exclusivement sur la présence d'atypies cytologiques du carcinome papillaire : pseudo-nucléoles, incisures nucléaires, noyaux en verre dépoli, aspects chevauchants, noyaux irréguliers voire psammomes. De tels critères ne peuvent pas être vus en condition extemporané et sont donc du ressort de l'examen histologique définitif. Ils sont également subjectifs et responsables d'une faible reproductibilité. Lorsqu'ils sont diffus et marqués, le diagnostic de carcinome papillaire est facile à porter. En revanche, lorsque les atypies sont minimales ou focales, le diagnostic devient extrêmement difficile.

2) Problème des nodules de malignité indéterminé :

Les tumeurs vésiculaires encapsulées posent comme nous venons de le voir de gros problèmes diagnostiques. C'est pourquoi, dans les conditions extrêmes, la classification de l'OMS 2004 reconnaît trois cadres d'incertitude :

- La « *tumeur vésiculaire de malignité incertaine* », terme préféré à celui « d'adénome atypique » autrefois utilisé, lorsqu'un nodule de nature vésiculaire présente des signes douteux d'invasion. Il est dans ces cas difficiles de trancher entre un adénome ou un carcinome vésiculaire.
- La « *tumeur bien différenciée de potentiel de malignité incertain* » lorsque l'invasion est douteuse et que la nature vésiculaire ou papillaire du nodule est difficile à préciser.
- Le « *carcinome bien différencié sans autre indication* » lorsque la malignité ne fait pas de doute (effraction et/ou embolies vasculaires) mais que la nature vésiculaire ou papillaire reste difficile à préciser.

CONDUITE A TENIR EN POSTOPERATOIRE EN CAS DE CANCER THYROÏDIEN :

1) Microcarcinome papillaire diagnostiqué à l'examen anatomopathologique définitif :

En cas de découverte d'un foyer de microcarcinome papillaire dans une pièce de lobe-isthmectomie, la totalisation de la thyroïdectomie associée à un geste ganglionnaire est indiquée en cas de :

- taille du nodule tumoral > 5 mm
- présence de deux foyers cancéreux ou plus
- nodule(s) sur le lobe restant
- siège proche de la capsule ou de l'isthme
- âge (<20 ans , > 40 ans chez l'homme, > 50 ans chez la femme,)
- rupture capsulaire, présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques
- présence d'adénopathies
- faible différenciation

En l'absence des critères précédents, on propose le traitement par LT4 pour obtenir une TSH freinée et un contrôle clinique et échographique annuel du lobe restant.

La détection d'un nodule imposera le plus souvent une totalisation secondaire.

En cas de découverte d'un microcarcinome papillaire dans une pièce de thyroïdectomie totale, la surveillance ultérieure rejoint celle des carcinomes différenciés.

Recommandations 8 :

Lorsque le diagnostic de microcarcinome papillaire est porté sur l'examen anatomopathologique définitif la totalisation de la thyroïdectomie associée à un geste ganglionnaire est indiquée en cas de :

- *taille du nodule tumoral > 5 mm*
- *présence de deux foyers cancéreux ou plus*
- *nodule(s) sur le lobe restant*
- *siège proche de la capsule ou de l'isthme*
- *âge (<20 ans, > 40 ans chez l'homme, > 50 ans chez la femme,)*
- *rupture capsulaire, présence d'emboles vasculaires ou lymphatiques*
- *présence d'adénopathies*
- *faible différenciation*

2) Carcinome différencié :

a- Chirurgie :

Une totalisation thyroïdienne secondaire est indiquée en cas de lobectomie initiale avec un examen extemporané « bénin ». Les indications de curage sont les mêmes que pour une chirurgie initiale mais l'abord itératif de la loge thyroïdienne initialement disséquée expose à une morbidité plus élevée avec risque d'atteinte récurrentielle et parathyroïdienne. Dans ce cas, les indications du curage récurrentiel homolatéral doivent être soigneusement précisées en fonction du rapport bénéfice-risque.

Recommandations 9 :

Lorsque le diagnostic de carcinome différencié (>0,5cm) est porté sur l'examen anatomopathologique définitif, la totalisation thyroïdienne secondaire est indiquée.

Les indications de curage sont les mêmes que pour une chirurgie initiale mais l'abord itératif de la loge thyroïdienne initialement disséquée n'est pas recommandé de principe.

b- Traitement médical :

Le traitement médical, instauré à la suite de la chirurgie, vise deux objectifs :

- corriger l'hypothyroïdie postopératoire,
- inhiber la croissance TSH-dépendante des éventuelles cellules tumorales résiduelles en maintenant une TSH freinée.

Au décours de la chirurgie, le traitement est instauré d'emblée avec une posologie proche de 2µg/kg/j et adapté au-delà de trois mois pour amener la TSH :

- à une valeur proche de la limite inférieure des normes (entre 0,1 et 0,5 mU/l) en cas de cancers de bon pronostic (T1 et T2, N0, M0, carcinomes papillaires ou vésiculaires bien différenciés),
- à une valeur inférieure ou égale à 0,1 mU/l en cas de cancers de moins bon pronostic (T3 et T4, extension ganglionnaire, métastase à distance), histologie défavorable (carcinomes à cellules hautes, sclérosants diffus, oncocytaires, insulaires, vésiculaires peu différenciés) (11,42).

A distance de l'éventuel traitement radio-isotopique :

- chez les patients en rémission et à faible risque de récurrence, la TSH peut être maintenue dans les normes : 0,3 à 2 mU/l,
- chez les patients en rémission mais ayant un cancer de moins bon pronostic, maintenir la TSH à une valeur proche de la limite inférieure des normes (0,1 à 0,5 mU/l) durant 5 à 10 ans,
- chez les patients non guéris (y compris une Tg détectable isolée), la TSH doit être maintenue en permanence à une valeur inférieure à 0,1 mU/l.

La TSH est mesurée régulièrement afin d'ajuster la dose de LT4 par paliers de 25 µg. Lorsque la dose optimale de LT4 est obtenue, il ne faut plus la modifier et la TSH sera surveillée tous les 6 mois.

Un sous dosage en hormones thyroïdiennes expose d'abord à un risque d'élévation trop importante de TSH (au dessus des valeurs cibles) mais aussi aux conséquences de l'hypothyroïdie avec ses complications en particulier cardiovasculaires.

Recommandations 10

Après traitement chirurgical et éventuelle irathérapie, les patients porteurs de carcinome différencié de la thyroïde doivent bénéficier d'un traitement par L thyroxine à double visée substitutive et freinatrice.

Le taux cible de TSH variera en fonction des facteurs de pronostic et du taux de Thyroglobuline.

c- Surveillance biologique:

La Tg est produite à la fois par les cellules thyroïdiennes normales et néoplasiques. Après ablation thyroïdienne chirurgicale et isotopique, la Tg devient un marqueur tumoral sensible et spécifique des carcinomes papillaires et vésiculaires. Il s'agit d'un marqueur dont le taux mesuré reflète principalement la différenciation du tissu tumoral, la masse de tissu thyroïdien et le degré de stimulation des récepteurs de la TSH.

La production de la Tg est sous le contrôle de la TSH. La TSH doit toujours être mesurée au moment du dosage de la Tg, en sachant que le dosage de la Tg en stimulation (TSH élevée) est nettement plus sensible qu'à l'état basal. L'ablation isotopique améliore la spécificité, alors que la stimulation TSH améliore la sensibilité de la Tg sérique. Les rares faux-négatifs de la Tg sérique sous stimulation sont principalement dus à de petites métastases ganglionnaires (intérêt de l'échographie cervicale).

La stimulation par la TSH peut être obtenue par sevrage en hormone thyroïdienne ou par injection de rhTSH (TSH recombinante humaine). Le sevrage consiste à arrêter le traitement par l'hormone thyroïdienne LT4 pour une durée minimale de 4 semaines. La stimulation par rhTSH évite le sevrage.

La Tg sérique peut rester détectable pendant quelques mois après la chirurgie ou à la suite d'un traitement par l'iode radioactif. Ainsi, la Tg ne doit pas être mesurée moins de 3 mois après le traitement initial (42). Au delà, la Tg doit être indétectable et toute valeur détectable doit alerter le clinicien.

La présence d'anticorps anti-Tg dans la circulation fait sous estimer le taux réel de Tg. La recherche systématique d'interférences par dosage d'anticorps anti-Tg est donc nécessaire (42). Les anticorps anti-Tg vont diminuer puis disparaître chez les patients en rémission complète, mais le délai entre la disparition de l'antigène et celle de l'anticorps peut être de 2-3 ans. Ainsi, la persistance ou la réapparition des anticorps anti-Tg circulants en regard d'une Tg indétectable peut être considérée comme un indicateur de persistance de la maladie (42).

d- Surveillance échographique :

Six à douze mois après la chirurgie, une échographie cervicale doit être effectuée pour examiner la loge thyroïdienne et les compartiments ganglionnaires centraux et latéraux, qu'il y ait eu traitement ablatif par l'iode ou non. Elle sera refaite en fonction du risque de rechute et du taux de Tg.

En cas d'échographie avec ganglion pathologique, une cytoponction et un dosage de thyroglobuline sur liquide de rinçage sont indiqués.

e- Scintigraphie corps entier diagnostique (SEC):

C'est un examen réalisé en état de stimulation par TSH, 2 à 3 jours après prise de 2 à 5 mCi d'¹³¹I, chez les patients ayant eu une thyroïdectomie totale.

En l'absence de signes évidents de la persistance de la maladie, la SCE diagnostique n'est plus indiquée car elle est peu sensible et susceptible de diminuer l'efficacité de l'irathérapie par effet de sidération (stunning) des cellules thyroïdiennes.

Des études récentes ont montré que sa sensibilité était faible, de l'ordre de 20% pour le diagnostic des récives, très inférieure à celles de la Tg sous stimulation et de l'échographie cervicale. De plus, pratiquement tous les patients chez qui la scintigraphie est anormale ont un taux de Tg détectable après stimulation par la TSH.

Actuellement, on peut considérer que le meilleur critère de rémission est un taux sérique de Tg indétectable après stimulation par la TSH et une échographie cervicale normale.

Si la Tg est détectable et la scintigraphie objective un foyer résiduel de fixation ou en cas d'anomalies cliniques et échographiques, on administre 100 mCi d'iode 131, éventuellement associée à une chirurgie d'exérèse s'il existe des cibles accessibles.

Dans le cas particulier où le patient présente une scintigraphie corps entier blanche, associée à une Tg élevée sous stimulation ou qui augmente lors de dosages successifs, il faut :

- éliminer la présence d'une adénopathie cervicale (échographie),
- réaliser une scintigraphie corps entier 3-5 jours après une haute activité d'iode, et qui peut révéler des foyers néoplasiques méconnus,
- si cette scintigraphie post-thérapeutique est toujours négative, on peut avoir recours à d'autres techniques d'imagerie (TDM, IRM, TEP-FDG).

Recommandations 11

- *La surveillance post thérapeutique d'un carcinome différencié de la thyroïde doit se faire sur :*
 - *la clinique*
 - *le dosage de la TSH, Thyroglobuline et anticorps anti thyroglobuline.**Le dosage de la Tg doit se faire en stimulation (TSH élevée > 30)*
 - *l'échographie cervicale*
- *La scintigraphie corps entier diagnostique n'est plus indiquée.*
- *Le meilleur critère de rémission est un taux sérique de Tg indétectable après stimulation par la TSH et une échographie cervicale normale.*

- *La stimulation par la TSH peut être obtenue par sevrage en hormone thyroïdienne ou par injection de rhTSH (TSH recombinante humaine).*

f- Traitement ablatif isotopique :

La totalisation isotopique a pour but de détruire tout tissu thyroïdien résiduel. Le rationnel de cette pratique est basé sur les hypothèses suivantes :

- Le traitement par ^{131}I des microfoyers tumoraux résiduels peut réduire le taux de récurrence et la mortalité. Ce traitement concerne aussi les foyers macroscopiques.
- L'ablation par ^{131}I du tissu thyroïdien résiduel normal facilite la détection précoce des récurrences par le dosage de la Tg sérique et éventuellement par la scintigraphie du corps entier à ^{131}I .
- Une haute activité d' ^{131}I permet d'obtenir une scintigraphie corps entier post-thérapeutique 2 à 5 j après, de haute sensibilité, pouvant révéler des foyers tumoraux jusque là méconnus en dehors de l'aire thyroïdienne.

Le traitement ablatif doit être sélectif :

- Indication certaine (activité ≥ 100 mCi) : M+ ou N+, chirurgie incomplète, chirurgie complète mais haut risque de récurrence ou de mortalité (T3 ou T4).
- Indication discutée (activité 30 à 100 mCi) : thyroïdectomie incomplète, curage ganglionnaire non pratiqué, âge <18 ans, T1 $>1\text{cm}$ et T2 N0 M0, histologie défavorable papillaire (cellules hautes, en colonne, forme sclérosante diffuse) ou folliculaire (invasif ou peu différencié).
- Absence d'indication : microcarcinome ($\leq 1\text{cm}$) unifocal, histologie favorable, sans extension au-delà de la capsule thyroïdienne, N0 M0.

Les contre-indications absolues de l'irathérapie sont représentées par :

- la grossesse : si le carcinome thyroïdien est diagnostiqué au cours de la grossesse, il convient de reporter le traitement par l'iode radioactif au terme de la grossesse.
- L'allaitement : si la décision de traitement par l'iode 131 est prise en cours d'allaitement, celui-ci sera stoppé avant l'administration de l'iode et ne sera pas repris après (mais sera possible après les grossesses ultérieures)
- une urgence médicale justifiant un traitement spécifique avant l'administration d'iode radioactif.

La surveillance ultérieure recherchera les effets secondaires précoces de ce traitement représentés par les nausées, vomissements, douleurs gastriques, la sialadénite voire une xérostomie, la perte transitoire du goût, la sécheresse de l'œil. Une thyroïdite radique peut également survenir en cas de larges reliquats

thyroïdiens. Chez les femmes, une aménorrhée transitoire et une ménopause plus précoce ont été constatées. Des fausses couches spontanées pour les grossesses survenues moins de six mois après l'irathérapie peuvent survenir.

Les effets tardifs sont dominés par la fibrose radique pouvant survenir chez les patients avec métastases pulmonaires diffuses et ayant eu des cures répétées et rapprochées à l' ^{131}I . Une augmentation significative du risque de leucémie et de cancers secondaires a été également rapportée chez les patients traités par de hautes activités cumulées ($> 600 \text{ mCi}$). Pour cette raison, l' ^{131}I ne doit être utilisé que s'il peut apporter des bénéfices et doit être prescrit avec les plus faibles activités efficaces.

Recommandations 12 :

L'irathérapie dans le traitement du carcinome différencié de la thyroïde n'est plus systématique et est indiquée en fonction des critères pronostiques :

- *Indication certaine (activité $\geq 100 \text{ mCi}$) : M+ ou N+, chirurgie incomplète, chirurgie complète mais haut risque de récurrence ou de mortalité (T3 ou T4).*
- *Indication discutée (activité 30 à 100 mCi) : thyroïdectomie incomplète, curage ganglionnaire non pratiqué, âge < 18 ans, T1 $> 1\text{cm}$ et T2 N0 M0, histologie défavorable papillaire (cellules hautes, en colonne, forme sclérosante diffuse) ou folliculaire (invasif ou peu différencié).*
- *Absence d'indication : microcarcinome ($\leq 1\text{cm}$) unifocal, histologie favorable, sans extension au-delà de la capsule thyroïdienne, N0 M0.*

g- Prise en charge des récurrences loco-régionales et des métastases :

Le traitement associe chirurgie et ^{131}I (si captation d'iode). L'utilisation d'une sonde de détection per opératoire peut améliorer le succès de la chirurgie. Si une résection chirurgicale complète est impossible et en l'absence de captation iodée dans la tumeur, on peut avoir recours à la radiothérapie externe (43).

Pour les métastases pulmonaires captant l'iode sont traitées par de fortes activités d' ^{131}I , à répéter tous les 4-8 mois durant les deux premières années puis à intervalles plus longs. La scintigraphie corps entier post thérapeutique et la Tg permettent d'apprécier la réponse au traitement. Il n'y a pas de limite pour la dose cumulée d' ^{131}I , mais on obtient généralement une rémission pour une dose cumulée $\leq 600 \text{ mCi}$. Le lithium peut être utilisé comme adjuvant à l' ^{131}I , augmentant l'accumulation et la rétention d'iode dans les lésions.

Les métastases osseuses doivent être traitées par l'association de la chirurgie si elle est possible, l' ^{131}I s'il est capté, et la radiothérapie externe.

Les métastases cérébrales sont de mauvais pronostic, mais elles sont relativement rares. Si la résection chirurgicale n'est pas possible et en l'absence de captation iodée, l'irradiation externe peut avoir un effet palliatif.

3) Carcinome médullaire :

a- Traitement médical :

Le traitement hormonal postopératoire a une action substitutive et non freinatrice. Il est instauré d'emblée avec une posologie de $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ et adaptée pour amener la TSH à une valeur normale.

b- Surveillance biologique :

Le dosage de la calcitonine doit être fait 8 à 12 semaines post opératoire pour vérifier s'il y a ou non un résidu tumoral.

c- Surveillance radiologique :

Pour la détection du résidu tumoral, l'échographie cervicale est l'examen de choix. Pour la détection de métastases à distance, il faut plutôt demander et selon les signes d'appel cliniques, un scanner et/ou une IRM (39).

Des procédés d'imagerie scintigraphique peuvent être réalisés mais sont rarement indiqués:

- ✓ ^{131}I -MIBG
- ✓ ^{111}In -pentétréotide
- ✓ ^{18}F -DOPA-TEP
- ✓ immunoscintigraphie par anticorps monoclonaux anti-ACE
- ✓ TEP-FDG

d- Radiothérapie externe :

Elle est indiquée en cas de présence de facteurs de risque de récurrences et de métastases à distance qui sont (5):

- La taille de la tumeur supérieure ou égale à 4 cm
- Des chiffres élevés préopératoires de calcitonine
- L'âge avancé
- L'extension tumorale extra-thyroïdienne
- La présence d'adénopathies cervicales et médiastinales
- L'exérèse tumorale incomplète

e- Prise en charge des récurrences loco-régionales et des métastases :

Elles sont traitées par chirurgie. Si celle-ci s'avère impossible, la radiothérapie externe est indiquée généralement en cas de récurrence localisée ou de métastase unique. Pour les métastases diffuses, d'autres procédés thérapeutiques peuvent être préconisés:

- ✓ ^{131}I -MIBG et ^{111}In -pentétréotide
- ✓ Carbonate de lithium (si captation iodée)
- ✓ Radio-immunothérapie :
 - Utilisation d'un anticorps bispécifique anti-CEA et anti-DTPA et de di-DTPA- ^{131}I .
 - Anticorps monoclonaux MN14 marqués à l' ^{111}In ou à l' ^{90}Y , avec ou sans doxorubicine et greffe de cellules souches sanguines.

f- Enquête familiale :

Tout individu porteur d'un CMT, peut être le cas index d'une maladie familiale. L'anatomopathologiste peut, dès l'examen de la pièce, orienter vers le diagnostic de CMT génétiquement déterminé s'il existe, au niveau de la tumeur, certaines particularités comme la bilatéralité et/ou l'hyperplasie à cellules C associée (44).

Dans la moitié des cas, les apparentés atteints sont porteurs de manifestations évocatrices (nodules ou manifestations systémiques). Dans l'autre moitié, ils sont apparemment sains et le cancer – ou la prédisposition au cancer – est découvert par l'étude biologique et/ou moléculaire systématique (45).

Ainsi, on réalise un test à la pentagastrine et une recherche de mutation du proto-oncogène RET. Tout patient porteur de cette mutation est porteur d'un risque de 100 % de développer la maladie.

En théorie, tous les membres d'une famille doivent être explorés. En pratique, les études génétiques portent prioritairement sur les membres de premier degré : parents, enfants, grands-parents, frères et sœurs de la personne atteinte.

g- Traitement préventif (thyroïdectomie prophylactique):

Il se pose chez les personnes, souvent des enfants, chez qui un carcinome médullaire est dépisté par analyse moléculaire. La pénétrance de la mutation du gène RET est de 100 %, mais il peut être difficile de prévoir le moment où le cancer se manifesterait.

Dans les NEM type 2B, le CMT est extrêmement agressif et l'accord est unanime sur la nécessité de pratiquer une thyroïdectomie totale avant l'âge de 1 an (38).

Dans les NEM type 2A, la thyroïdectomie totale est proposée à partir de l'âge de 5 ans (40,46).

En cas de CMT familial, tous les porteurs de mutation développent virtuellement la maladie, mais la date de son apparition n'est pas connue. Si une mutation donnée se révèle être peu agressive, il peut être conseillé d'attendre le moment où le test à la pentagastrine devient anormal pour intervenir (47).

SITUATIONS PARTICULIERES

a- Spécificité de prise en charge de l'enfant :

Les risques spécifiques de la thyroïdectomie (récurrentiel, parathyroïdien) ont une probabilité de survenue plus élevée que chez l'adulte, surtout avant 10 ans : 3 à 5% de paralysies récurrentielles, 16% d'hypocalcémies (48). Cette augmentation des risques est en partie liée à l'anatomie: tête volumineuse, cou mince et court qui rend l'exposition de la région thyroïdienne plus difficile.

Le repérage des parathyroïdes est plus difficile en raison de leur petite taille, du volume du thymus, parfois de l'existence d'adénopathies qui les masquent. Elles peuvent être confondues avec un lobule graisseux, être masquées ou incluses dans le thymus, parfois dans un reliquat thymique ectopique, être nodulaires et confondues avec un ganglion.

En cas de tumeur bénigne, malgré tout opérée en raison de l'incertitude des évaluations, on n'hésitera pas à privilégier la thyroïdectomie totale, dès qu'existe une dystrophie diffuse homo- ou bilatérale pour prévenir le risque de récurrence.

En cas de cancer, comme chez l'adulte, les objectifs de la chirurgie sont de réaliser l'exérèse la plus complète possible au niveau cervico-médiastinal, avec une morbidité minimale, de permettre une stadification complète pour documenter le pronostic et le suivi, de faciliter le traitement post- opératoire avec l'iode radioactif, et de faciliter la surveillance à long terme en minimisant le risque de récurrence (48, 49). La chirurgie doit être adaptée aux caractéristiques de la tumeur liées à l'histologie le plus souvent papillaire, avec des variantes plus fréquents que chez l'adulte: multifocalité, bilatéralité, envahissement ganglionnaire sont fréquents, mais également à l'âge, la maladie étant plus agressive avant 10 ans avec une extension extra-capsulaire loco-régionale plus importante, les métastases ganglionnaires sont plus fréquentes (48, 50). La

chirurgie comportera une thyroïdectomie totale, des curages réglés (curage central, jugulocarotidien conservateur uni ou bilatéral).

Chez l'enfant, l'hypothyroïdie post opératoire doit être parfaitement corrigée pour éviter tout retentissement sur la croissance.

b- Spécificités de prise en charge chez la femme enceinte

• Prise en charge du nodule présumé bénin

La grande majorité des nodules dépistés au cours de la grossesse sont cytologiquement bénins, peuvent faire l'objet d'une réévaluation échographique à 3-6 mois, et être ponctionnés à nouveau si leurs caractéristiques évolutives le justifient. Compte tenu de l'importance du métabolisme iodé dans la régulation thyroïdienne, il importe de tenir compte des recommandations internationales établies en 2007 pour la prévention de la carence iodée au cours de la grossesse. L'apport iodé doit être proche de 250 µg/j, et ne pas excéder 500 µg/j. L'intérêt d'une hormonothérapie frénatrice chez la femme enceinte pour une dystrophie présumée bénigne, asymptomatique, est contesté puisqu'on ne dispose dans cette circonstance d'aucune évaluation de son bénéfice et de ses risques (51, 52).

• Prise en charge du nodule suspect ou malin

Une intervention pratiquée en cours de grossesse additionne les risques habituels de la chirurgie thyroïdienne aux risques tératogènes et de fausse-couche si l'anesthésie a lieu au premier trimestre. Elle expose également aux risques d'accouchement prématuré si la grossesse s'approche du terme. La recommandation est donc d'opérer au deuxième trimestre de la grossesse, quand réellement nécessaire.

La plupart des publications ont concerné un faible effectif de patientes enceintes, rapportent l'absence de complication des thyroïdectomies au 2ème trimestre de grossesse.

Les études de Moosa, de Herzon et al. ont montré que la survie des femmes avec cancer de la thyroïde diagnostiqué en cours de grossesse et opérées après leur accouchement était identique à celui des femmes de même âge prises en charge pour cancer de la thyroïde en dehors du contexte de grossesse. Il en est de même pour la survie sans récurrence (53).

Des données rétrospectives indiquent par ailleurs que le traitement du cancer de la thyroïde retardé un à deux ans après le diagnostic initial ne modifie pas la survie des patients.

La prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde diagnostiqués pendant

la grossesse dépend donc à la fois de l'âge gestationnel, du type cytologique, de l'évolution tumorale et de l'inquiétude des patientes.

Lorsqu'il existe une progression tumorale ou une anxiété manifeste, le traitement chirurgical sera préférentiellement réalisé au cours du 2ème trimestre de grossesse. En l'absence d'impact péjoratif démontré de la grossesse sur le pronostic du cancer et compte tenu du risque majoré de complications obstétricales, la chirurgie thyroïdienne peut aussi être différée après l'accouchement si la lésion suspecte est peu évolutive ou diagnostiquée au troisième trimestre de la grossesse.

REFERENCES :

- (1) Hegedüs L. The thyroid nodule. *New Eng J Med* 2004;351:1764-71.
- (2) Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
- (3) Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154:1838-40.
- (4) Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:44-9.
- (5) Gharib H, Papini E, Valcavi P, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.
- (6) Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. I. In: Rose BD, ed. *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate, 2005.
- (7) Kumar, H., J. Daykin, R. Holder, et al., 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* 1999; 11:1105-9.
- (8) Besbes G, Beltaïef N, Oukhaï M et al. Les facteurs prédictifs de malignité des nodules thyroïdiens. A propos de 412 cas. *J Tun Otorhinolaryngol* 2007; 19:14-18.
- (9) Mighri K, Lahmar I, Fdhila R et al. Facteurs prédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien. *J Tun Otorhinolaryngol* 2007; 18:20-24.
- (10) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-46.
- (11) 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 differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-214.
- (12) Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24:102-32.
- (13) Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:561-6.
- (14) Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Salvatore Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid

carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2007; 92:450-5.

(15) Cohen R, Campos JM, Salaun C, et al (Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine [GETC]). Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:919-22.

(16) Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005; 257:50-9.

(17) Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 826-9.

(18) Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:163-8.

(19) Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2000:71-86.

(20) Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer* 1998; 83: 553-9.

(21) Kim, E.K., C.S. Park, W.Y. Chung, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178: 687-91.

(22) Koike, E., S. Noguchi, H. Yamashita, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001;136:334-7.

(23) Leenhardt, L., F. Menegaux, B. Fran, et al. Selection of patients with solitary thyroid nodules for operation. *Eur J Surg* 2002; 168:236-41.

(24) Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, et al., Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002; 25:39-43.

(25) Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003; 9:128-36.

(26) Baloch, Z., P. Carayon, B. Conte-Devolx, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:3-126.

(27) Demers L.M, Spencer CA, Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 138-40.

(28) Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11:2411-24.

(29) ANDEM. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandations pour la pratique clinique. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Service des Etudes. Paris, Décembre 1995.

(30) Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004; 10:269-75.

(31) Mbarek Ch., Zribi S., Tababi S. et al. La revue maghrébine d'endocrinologie-diabète et de reproduction. 2008 ; 1-2(13) : 14-19

(32) Pacini F., Schlemberger M., Dralle H. et al. Consensus européen pour la prise en charge des patients avec cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire. *European journal of endocrinology*. 2005 ; 153 : 651-9

(33) Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2002; 87:4154-9.

- (34) Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedus L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule: results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 357-63.
- (35) Meier DA, Brill DR, Becker DV, et al (Society of Nuclear Medicine). Procedure guideline for therapy of thyroid disease with 131 iodine. *J Nucl Med* 2002; 43:856-61.
- (36) Dietlein M, Dressler J, Grunwald F, et al. Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 3). *Nuklearmedizin* 2004; 43: 217-20.
- (37) Carty SE, Cooper DS, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. American Thyroid Association Surgery Working Group, American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, American Head and Neck Society,. *Thyroid*. 2009; 19: 1153-8.
- (38) Guliana JM, Franc B, Duron F. Cancer médullaire de la thyroïde. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Endocrinologie-Nutrition, 10-008-B-10, 2001,15 p.*
- (39) Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001; 7: 202-20.
- (40) Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Gortz G, Niederle B, et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: german and austrian experience. *World J Surg* 1998; 22: 744-50.
- (41) Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1999; 230: 697-707.
- (42) Recommandations pour la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire (SFE). *Ann Endocrinol* 2007; 68: 53-94.
- (43) Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565-612.
- (44) Rosai J, Carcangiu M, Delellis RA. Atlas of tumor pathology: tumor of the thyroid gland, 3rd series. Washington: Armed forces Institute of Pathology, 1992:207-58.
- (45) Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88:1139-48.
- (46) Wells SA, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 2000; 24: 952-6.
- (47) Hansen HS, Topping H, Godballe C, Jäger AC, Nielsen FC. Is thyroidectomy necessary in RET mutations carriers of the familial medullary thyroid carcinoma syndrome? *Cancer* 2000; 89:863-77.
- Les facteurs prédictifs de malignité d'un nodule thyroïdien
- (48) Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987;65(6):1088-94.
- (49) Vasko V, Bauer AJ, Tuttle RM, Francis GL. Papillary and follicular thyroid cancers in children. *Endocrine development*. 2007; 10:140-72.
- (50) Lazar L, Lebenthal Y, Steinmetz A, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2009; 154(5):708-14.
- (51) Andersson, M., et al., Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and

lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr*, 2007.

(52) Rosen, I.B., M. Korman, and P.G.C.O.G. Walfish, Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol*, 1997. 40(1): 81-9.

(53) Moosa, M. and E.L.J.C.E.M. Mazzaferri, Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(9): 2862-6.

Annexe 1 : CLASSIFICATION TNM des cancers de la thyroïde 2002 :

T : Tumeur primitive :

Tx : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 : Pas de signe de tumeur primitive

T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand diamètre, limitée à la glande thyroïde

T2 : Tumeur > 2 cm et ≤ 4 cm dans son plus grand diamètre, limitée à la glande thyroïde

T3 : Tumeur > 4 cm dans son plus grand diamètre limitée à la glande thyroïde ou tumeur avec extension extra-thyroïdienne minimale (c-à-d extension au muscle sterno-thyroïdien ou aux tissus mous périthyroïdiens)

T4a : Tumeur s'étendant au-delà de la capsule thyroïdienne et envahissant l'une des structures suivantes : tissus mous sous-cutanés, larynx, trachée, œsophage, nerf récurrent

T4b : Tumeur envahissant l'aponévrose pré-vertébrale, les vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide

T4a (cancer anaplasique seulement) : Tumeur (quelle que soit sa taille) limitée à la glande thyroïde

T4b (cancer anaplasique seulement) : Tumeur (quelle que soit sa taille) s'étendant au-delà de la capsule thyroïdienne

Notes :

- Les tumeurs multifocales de tous les types histologiques doivent être notées (m), la plus grande des tumeurs détermine la classification. Par exemple : T2 (m)

- Tous les cancers de la thyroïde anaplasiques / indifférenciés sont considérés comme T4.

N : Adénopathies régionales :

Nx : Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N0 : Pas de métastases au niveau des ganglions lymphatiques régionaux

N1 : Ganglions lymphatiques régionaux métastatiques

N1a : métastase au niveau VI (ganglions lymphatiques prétrachéaux et paratrachéaux, y compris les ganglions pré-laryngés et le ganglion de Delphian)

N1b : Métastase dans d'autres ganglions lymphatiques cervicaux, uni, bi ou controlatéraux ou dans les ganglions du médiastin supérieur

M : Métastases à distance :

Mx : Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance

M0 : Pas de métastases à distance

M1 : Présence de métastase (s) à distance

Annexe 2 : GROUPEMENT PAR STADES :

Cancers papillaires et vésiculaires (moins de 45 ans) :

Stade I :	Tous T	Tous N	M0
Stade II :	Tous T	Tous N	M1

Cancers papillaires et vésiculaires (45 ans et plus) et médullaires :

Stade I :	T1	N0	M0
Stade II :	T2	N0	M0
Stade III :	T3	N0	M0
	T1,2,3	N1a	M0
Stade IVA :	T1,2,3	N1b	M0
	T4a	N0,1	M0
Stade IVB :	T4b	Tous N	M0
Stade IVC :	Tous T	Tous N	M1

Cancers anaplasiques / indifférenciés (tous les cas sont stade IV) :

Stade IVA :	T4a	Tous N	M0
Stade IVB :	T4b	Tous N	M0
Stade IVC :	tous T	Tous N	M1

Annexe 3 : CRITERES PRONOSTICS D'UN CANCER DIFFERENCIE DE LA THYROIDE

Critères de bon pronostic

- Age supérieur à 18 ans et inférieur à 45 ans
- Unifocalité du cancer
- Taille tumorale inférieure à 20 mm (T1b)
- Absence d'invasion de la capsule thyroïdienne
- Absence d'extension extra thyroïdienne
- Absence d'invasion vasculaire sanguine
- Absence de métastase ganglionnaire (pN0)
- Absence de métastase à distance (M0)

Critères de pronostic moins favorable

- Deux critères de bon pronostic non remplis ou plus
- Formes histologiques particulières :

Carcinomes papillaires :

- * variante à cellules cylindriques
- * variante diffuse sclérosante
- * présence d'un contingent tumoral peu différencié (insulaire).

Carcinomes vésiculaires :

- * carcinome vésiculaire largement invasif (ou avec ≥ 4 invasions vasculaires)
- * présence d'un contingent tumoral peu différencié (insulaire).

NB : dans la très grande majorité des cas, ces formes histologiques particulières sont identifiées dans des tumeurs déjà associées à la perte de plusieurs des critères de bon pronostic listés ci-dessus.

Cas particuliers :

- * microcarcinome papillaire multifocal
- * carcinome à cellules oncocytaires, carcinome papillaire à cellules hautes : valeur pronostique péjorative intrinsèque discutée, surtout identifiée dans les tumeurs de stade avancé. Attitude à discuter en RCP pour les rares tumeurs non associées à d'autres critères de pronostic défavorable.

Annexe 4: LISTE DES ABRÉVIATIONS

TSH : thyroid-stimulating hormone

TPO : thyroperoxydase

Tg : thyroglobuline

NEM : néoplasies endocriniennes multiples

CMT : carcinome médullaire de la thyroïde

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

GMN : goitre multinodulaire

LT4 : lévothyroxine

TEP : tomographie à émission de positrons

FDG : fluoro-désoxy-glucose

rhTSH : TSH recombinante humaine

mCi : millicurie

MIBG : mono-iodo-benzyl-guanidine

ACE ou CEA : antigène carcino-embryonnaire

DOPA : dihydroxyphénylalanine

DTPA : acide diéthylène triamine pentacétique

SEC : Scintigraphie corps entier diagnostique

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le journal tunisien d'ORL, de chirurgie cervico-faciale et d'audiophonologie est une revue de publication et de formation continue organe de la Société Tunisienne d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale. La publication concerne des articles originaux, des cas cliniques, des quiz et des mises au point. Sa parution est biannuelle.

1- Les articles soumis doivent être des originaux et n'avoir fait l'objet d'aucune parution antérieure dans une revue nationale ou internationale.

2- Les manuscrits doivent adressés :

- Soit en double exemplaire à la rédaction du journal avec un support CD ou une disquette : STORL / CO La Maison Du Médecin ; 11 rue de Touraine Tunis

- Soit via Internet dans le site du journal : www.journal-storl.org

3- Les articles sont soumis à l'avis d'un comité scientifique de lecture, seul habilité à décider de leur édition dans le journal et de la rubrique qui leur semble la plus adaptée : articles originaux, cas cliniques, quiz ou mises au point.

4- Les rédacteurs se réservent le droit d'apporter des modifications éventuelles à un article sans en référer aux auteurs.

5- La présentation de l'article doit être conforme aux règles de rédaction et de présentation définies ci-dessous:

- Le document soumis doit être traité par le logiciel Word .

- Le texte doit comporter sur la première page le titre de l'article en français et en anglais, les prénoms (initiales) et noms des auteurs et l'adresse professionnelle de l'auteur principal.

- Le résumé en français et en anglais doit comporter en moyenne 200 mots. Il doit comprendre les rubriques suivantes : BUT, METHODE, RESULTATS, CONCLUSION.

- Les mots clés doivent correspondre à la nomenclature de l'index medicus

- Le manuscrit doit être rédigé en double interligne, en recto seul.

6- La présentation doit être comme suit:

Pour les articles originaux et mise au point, le texte doit comporter 15 à 20 pages en double interligne avec les rubriques suivantes : INTRODUCTION, MATERIELS ET METHODES, RESULTATS, DISCUSSION ET CONCLUSION et une bibliographie comportant au moins 20 références indexées dans le texte.

Pour les cas cliniques, le texte doit comporter 8 à 10 pages en double interligne avec une iconographie limitée et une bibliographie comportant au moins 10 références indexées dans le texte.

Pour les quiz, le texte doit présenter succinctement et brièvement le cas clinique avec une iconographie réduite. La réponse doit être explicite avec un commentaire et une bibliographie comportant au moins 10 références indexées dans le texte.

Les tableaux doivent être numérotés en fonction de leur parution dans le texte en chiffre romain et comporter titre et légendes.

Les schémas, photos et graphiques seront appelés figure et numérotés en chiffre arabe avec titre et légende explicite. Les originaux des documents doivent être fournis en indiquant au verso le haut, le bas et le numéro de la figure.

Dans l'éventualité d'une soumission via Internet, l'iconographie sera insérée directement dans le texte à sa place définitive.

7- La bibliographie ne doit comporter que des articles cités et indexés dans le texte. Le nom de l'auteur doit apparaître en fonction de son ordre de citation dans le texte. Les références doivent impérativement répondre aux normes internationales dites de Vancouver :

-Référence d'un article:

Ben Salah N, Ben Amor F, Jilani H . Rappel bibliographique. J T ORL. 2006; 56: 33-45.

-Référence d'un livre:

Hajji F. Référence bibliographique. In Annuaire de santé. Tunis Ed. Promed . 2003 : 55.