

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**



ANNEE 1995

THESE N° 58

**INTERET DE LA CYTOPONCTION
THYROIDIENNE DANS LA STRATEGIE
DIAGNOSTIQUE DU NODULE
THYROIDIEN**

- ETUDE DE 273 CYTOPONCTIONS -

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 1995

par

Laurence COLMET-DAAGE épouse NAVARRE

née le 2 Avril 1966

à Neuilly-sur-Seine

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur B. LAUBIE : Président

Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX : Juge

Monsieur le Professeur F. LABROUSSE : Juge

Monsieur Le Professeur J.C. VANDROUX : Juge

Madame Le Docteur M.P. TEISSIER : Membre invité

Ex 2
Sibip



UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1995

THESE N° 58

**INTERET DE LA CYTOPONCTION
THYROIDIENNE DANS LA STRATEGIE
DIAGNOSTIQUE DU NODULE
THYROIDIEN**

- ETUDE DE 273 CYTOPONCTIONS -

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 1995

par

Laurence COLMET-DAAGE épouse NAVARRE

née le 2 Avril 1966

à Neuilly-sur-Seine

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur B. LAUBIE : Président

Madame le Professeur F.ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX : Juge

Monsieur le Professeur F. LABROUSSE : Juge

Monsieur Le Professeur J.C. VANDROUX : Juge

Madame Le Docteur M.P. TEISSIER : Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX J.Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :

ADENIS Jean-Paul* (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (CS)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (CS)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (CS)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIQUE
BENSAID Julien (CS)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (CS)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie(CS)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (CS)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (CS)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE

COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (CS)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (CS)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (CS)	PEDIATRIE
DENIS François (CS)	BACTERIOLOGIE-PARASITOLOGIE
DESCOTTES Bernard (CS)	ANATOMIE
DUDOGNONP Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (CS)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (CS)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (CS)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION MEDICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (CS)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (CS)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE- CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (CS)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (CS)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (CS)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (CS)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frederic	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (CS)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (CS)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gerard	ANATOMIE

PECOUT Claude (CS)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Remy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (CS)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (CS)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (CS)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (CS)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (CS)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (CS)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (CS)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (CS)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (CS)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (CS)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

*CS = chef de service

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur **Bernard LAUBIE**, Professeur des Universités
d'endocrinologie et maladies métaboliques, Médecin des hopitaux, Chef de service.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
présider cette thèse.

Nous admirons vos qualités humaines et votre rigueur scientifique.

Veillez trouver, dans ce travail, l'expression de notre reconnaissance et de notre
profond respect.

A Madame le Professeur **Françoise ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX**,
Professeur des Universités de Médecine Interne,
Médecin des Hopitaux,

Tout au long de notre internat, nous avons pu admirer l'étendue de votre savoir et la rigueur de vos raisonnements. Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement et pour votre disponibilité de tous les instants. Nous vous sommes reconnaissantes du travail que vous avez bien voulu nous confier. Qu'il soit le témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur **François LABROUSSE**,
Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique,
Praticien Hospitalier,

C'est avec gentillesse que vous avez accepté de faire partie de notre jury de thèse.
Nous vous remercions de la disponibilité que vous nous avez accordée.
Nous vous assurons de notre respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur **Jean-Claude VANDROUX**,
Professeur des Universités de Biophysique et traitement de l'image,
Biologiste des Hopitaux,
Chef de service,

Vous nous avez accueilli pendant un semestre dans votre service.
Nous avons pu apprécier l'étendue de votre culture et vos qualités pédagogiques.
Vos qualités humaines sont un exemple pour nous.
Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail, qu'il soit le témoignage de notre reconnaissance.

A Madame le Docteur **Marie-Pierre TEISSIER**,

C'est toujours avec beaucoup de patience et de gentillesse que tu nous as apporté ton aide et tes précieux conseils pour ce travail et tout au long de notre internat. Nous admirons tes compétences et ta disponibilité. Sois assurée de notre amicale reconnaissance.

A Marie-Claude HUC, qui a toujours partagé ses connaissances avec beaucoup de générosité.

Aux secrétaires et à tout le personnel de Médecine Interne B, qui m'ont accueillie avec beaucoup de gentillesse et qui m'ont aidée avec patience à la réalisation de ce travail.

A tous mes amis de l'internat, avec lesquels je partage de si bons souvenirs.

A mes parents,

A Vincent,

A Marie et Noémie.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I . PHYSIOPATHOLOGIE DES NODULES THYROIDIENS

A . PHYSIOLOGIE DE LA CROISSANCE DU TISSU THYROIDIEN

1. Régulation de la croissance des cellules thyroïdiennes

B. PATHOLOGIE DE LA CROISSANCE DU TISSU THYROIDIEN

1. Les circonstances favorisantes
2. Les mutations intervenant sur les voies de régulation de la prolifération cellulaire

II . HISTOLOGIE DES NODULES THYROIDIENS

A . LES NODULES BENINS

1. Les tumeurs épithéliales bénignes
2. Les lésions kystiques bénignes
3. Autres tumeurs bénignes rares

B . LES NODULES MALINS

1. Les tumeurs épithéliales malignes
2. Les sarcomes
3. Les lymphomes
4. Les métastases

C . NODULES ET GOITRE

D . NODULES ET THYROIDITES

III . CYTOLOGIE DES NODULES THYROIDIENS

A . LE GOITRE NODULAIRE COLLOIDE

B . LES LESIONS FOLLICULAIRES

C . LE CARCINOME PAPILLAIRE

D . LE CANCER MEDULLAIRE

E . LE CARCINOME ANAPLASIQUE

F . LE LYMPHOME MALIN

G . LES THYROIDITES

H . GOITRE ET MALADIE DE BASEDOW

IV . EXPLORATION DES NODULES THYROIDIENS

A . CLINIQUE

1. L'interrogatoire
2. L'examen physique
3. Critères cliniques de malignité

B . LES EXAMENS BIOLOGIQUES

C . L'IMAGERIE

1. La radiographie standard
2. L'échographie
3. L'imagerie isotopique
4. La tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire

D. LA CYTOPONCTION A L'AIGUILLE FINE

1. Historique
2. La technique
3. Critères de validité
4. Les avantages de la technique
5. Les effets secondaires
6. Expression des résultats
7. Les résultats des grandes études
8. Les limites de la cytoponction
9. Autres méthodes diagnostiques associées à la cytoponction

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PERSONNELLE

I . PATIENTS ET METHODE

II . LES RESULTATS

III . DISCUSSION

1. Les résultats
2. Synthèse

CONCLUSION

INTRODUCTION

Le nodule thyroïdien est une pathologie fréquente de la thyroïde. Sa découverte, en pratique clinique, est courante en raison de sa fréquence et de la topographie très superficielle de la thyroïde la rendant très accessible à la palpation.

La prévalence du nodule thyroïdien est diversement appréciée selon que l'on comptabilise les nodules palpables ou les nodules de découverte autopsique ou échographique. Enfin, la fréquence varie selon l'âge et l'origine géographique de la population étudiée.

On estime qu'au moins 4% de la population est porteuse d'un nodule palpable avec selon l'étude de FRAMINGHAM une prévalence de 6,2% chez la femme et de 1,6% chez l'homme (162).

Par contre, dans la série autopsique de MORTENSEN réalisée à la clinique MAYO en 1955 et portant sur environ 1000 patients, il retrouve environ 50% de nodules de moins de 1 cm chez les sujets de 50 ans et 100% chez les sujets de plus de 90 ans (116).

Enfin, une étude plus récente (1986) faite à partir d'échographies d'environ 1000 patients, retrouve également une fréquence de 50% des nodules thyroïdiens (81).

Cependant, malgré la grande fréquence de ces nodules, ils sont le plus souvent bénins. Le cancer thyroïdien est rare même s'il constitue la néoplasie endocrinienne la plus fréquente. On estime sa prévalence entre 2 et 4 pour 1000 habitants. En moyenne 6% des nodules sont malins avec pour certains auteurs un risque plus élevé si le nodule est isolé (10%) mais ceci reste discuté.

Au cours de l'exploration de ces nodules, le problème essentiel est d'identifier les lésions thyroïdiennes malignes. Seul l'examen histologique permettrait un diagnostic certain mais il est inconcevable d'opérer tous les nodules. Le souci principal du clinicien est donc de les sélectionner afin d'éviter les interventions chirurgicales inutiles sans pour autant laisser évoluer des lésions malignes.

Compte-tenu de la fréquence du nodule, sa prise en charge est un problème de santé publique. Jusqu'à il y a une vingtaine d'années, les examens complémentaires dont nous disposions étaient onéreux et peu discriminatifs quant à la nature bénigne ou maligne des lésions.

La cytoponction à l'aiguille fine a radicalement changé l'approche diagnostique du nodule thyroïdien. Elle est maintenant devenue la méthode de référence et de première intention d'exploration du nodule thyroïdien pour les auteurs anglo-saxons.

La qualité repose sur la technique de ponction et d'étalement et sur les performances du cytologiste. Elle permet de sélectionner les patients à risque et de les opérer.

Nous présenterons les 273 cytoponctions réalisées à Limoges chez 241 patients dans le service de Médecine Interne B de mars 1991 à Juin 1995. Parmi ces 241 patients, 68 ont été opérés (avec un total de 81 cytoponctions) et ont pu ainsi bénéficier d'une confrontation cytologie-histologie nous permettant d'évaluer la cytoponction dans notre service.

Avec ces résultats, nous tenterons d'envisager les différentes stratégies diagnostiques devant un nodule thyroïdien qui permettraient de diminuer le nombre d'interventions pour des lésions bénignes sans omettre un seul cancer et ceci pour un coût le plus faible possible.

PREMIERE PARTIE

REVUE

BIBLIOGRAPHIQUE

I. PHYSIOPATHOLOGIE DES NODULES THYROÏDIENS

A. PHYSIOLOGIE DE LA CROISSANCE DU TISSU THYROÏDIEN

Le tissu thyroïdien adulte se compose de 70% de thyrocytes organisés en follicules, 20% de cellules endothéliales et 10% de cellules de soutien en particulier des fibroblastes. En périphérie des follicules, se trouvent les cellules à calcitonine.

Ce tissu se caractérise par un taux de renouvellement cellulaire faible, le volume thyroïdien adulte reste donc normalement stable. Cependant, les cellules thyroïdiennes peuvent proliférer de façon homogène (goitre) ou inhomogène (nodule). Ceci implique une régulation de prolifération cellulaire par des facteurs intra ou extra-cellulaires dont tous les mécanismes ne sont pas encore élucidés mais qui constituent les grandes voies de recherche. En effet, une meilleure connaissance de ces mécanismes de régulation permettrait, en vue d'en modifier le cours, de mieux comprendre l'évolution vers un nodule bénin ou un cancer thyroïdien.

A ce jour, les facteurs de régulation physiologiques les plus connus sont la TSH et l'iode mais le développement des techniques de biologie cellulaire est venu préciser la place des différents facteurs de contrôle de la prolifération cellulaire, que nous allons aborder.

1. Régulation de la croissance des cellules thyroïdiennes

1.1. La TSH :

La TSH est le principal régulateur physiologique de la thyroïde. Les cellules thyrotropes hypophysaires sont soumises d'une part à la stimulation par la TRH d'origine hypothalamique et d'autre part à un "feed-back" négatif par la T3, celle-ci provenant à 70-80% de la conversion périphérique de T4 en T3 et, pour le reste, de la T3 circulante.

Le rôle prédominant de la TSH est bien illustré dans des situations pathologiques : une diminution du rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes entraîne une élévation du taux de TSH et une hyperplasie de la thyroïde. Les travaux expérimentaux ont montré *in vitro*, l'effet stimulant de la TSH sur la prolifération des thyrocytes (135).

La TSH agit après fixation sur un récepteur membranaire spécifique exprimé en grande quantité (environ 1000 exemplaires sur chaque thyrocyte). Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs couplés à une protéine G, qui possèdent tous un domaine extracellulaire et un domaine intracellulaire réunis par une portion transmembranaire qui traverse sept fois la membrane (164).

Les protéines G sont des protéines de liaison du GTP dont la structure est dimérique: une sous-unité α et une sous-unité β . Deux types de sous-unités α sont impliquées dans le contrôle de l'activité de l'adénylate-cyclase.: l'une stimulante ($G_{s\alpha}$) et l'autre inhibitrice ($G_{i\alpha}$). L'activation de l'effecteur (adénylate cyclase) est déclenchée par la liaison du ligand à son récepteur.

Le message apporté par la fixation de la TSH à son récepteur peut être transduit par différentes voies :

***La voie de l'AMP cyclique:**

C'est la principale et la mieux connue. Sa caractéristique est qu'elle stimule en même temps la prolifération et la différenciation des thyrocytes. Les substances qui favorisent l'accumulation d'AMPc ou qui miment son action (toxine cholérique, forskoline, analogues de l'AMPc) reproduisent l'effet de la TSH sur la prolifération cellulaire. La voie de l'AMPc implique des phosphorylations spécifiques des diverses protéines par des protéines-kinases AMPc-dépendantes (PK-A) et la régulation de l'expression de divers facteurs de transcription dont les proto-oncogènes c-myc, c-fos et jun-D qui seraient impliqués dans le tissu thyroïdien.

***La voie des polyphosphoinositides:**

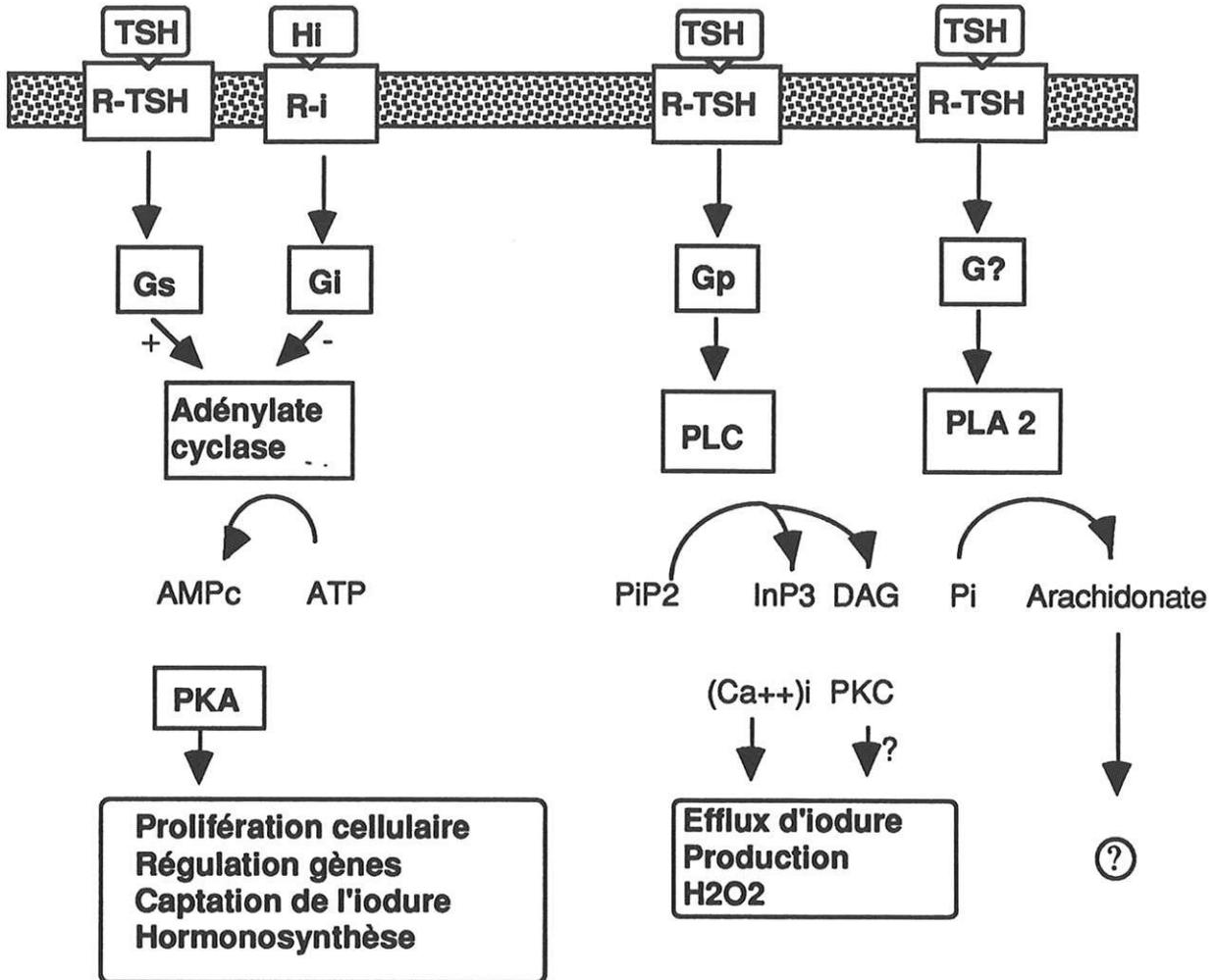
Cette activation des polyphosphoinositides passe par l'intermédiaire de la phospholipase C et gouverne l'efflux d'iode et la synthèse d' H_2O_2 . Cependant, son rôle n'est pas clairement établi dans la prolifération des cellules thyroïdiennes humaines.

***La voie de la phospholipase A2:**

Elle ferait intervenir le métabolisme intra-cellulaire des prostaglandines.

La figure n°1 nous montre les trois voies de transduction du message apporté aux thyrocytes par la TSH. Hi signifie facteur inhibiteur :

Figure n°1 : D'après J.L. SADOUL
Ann Endoc (PARIS) 1995 ; 56 : 5-22



1.2. Autres hormones intervenant dans la croissance des thyrocytes

La GH (peut-être via l'IGF-I) active la croissance cellulaire et non la fonction thyroïdienne comme en témoigne le goitre fréquent chez les acromégales.

L'hCG pourrait jouer un rôle dans l'augmentation de volume de la thyroïde observée au cours de la grossesse.

L'insuline est un facteur mitogénique utilisé *in vitro* dans les cultures de cellules thyroïdiennes.

1.3. les facteurs de croissance locaux: (paracrines et autocrines)

L'intervention de facteurs locaux secrétés par les thyrocytes (autocrinie) ou par les cellules endothéliales ou les fibroblastes (paracrinié) dans la prolifération des thyrocytes est suggérée par de nombreux travaux obtenus *in vivo*, qui traduisent tous le rôle de facteurs non hypophysaires :

Chez l'embryon, la thyroïde se développe avant que la TSH ne soit secrétée ou même en l'absence de TSH chez l'embryon hypophysitaire (80).

Chez la souris Snell Dwarf qui ne secrète ni TSH, ni GH, ni Prolactine, lorsqu'une hémithyroïdectomie est pratiquée, une hypertrophie du lobe contro-latéral est observée suggérant l'existence de stimuli locaux (100).

Ces facteurs locaux sont :

***l'IGF-I** : Insulin like growth factor -I. Elle est synthétisée par de nombreux tissus suite à l'action de la GH, elle agit de façon autocrine ou paracrine, comme un facteur mitogène ou co-mitogène. Son rôle dans la prolifération des thyrocytes est bien démontré dans différentes espèces. Elle agit en synergie avec la TSH (157). Les thyrocytes humains sont porteurs de récepteurs spécifiques de l'IGFI et produisent de l'IGFI mais également au moins une des IGF-BP (IGF-binding proteins) qui interviennent dans le transport et l'action de l'IGF-I (114).

L'action de l'IGF-I semble passer par l'activation des proto-oncogènes c-ras et c-myc et c-fos et non pas par le biais de l'activation de la voie de l'AMPc (161).

***l'IGF-II** : Insulin like growth factor-II. Elle est également produite par des thyrocytes en culture (105) et par la lignée murine FTRL-5 qui possède des récepteurs spécifiques pour l'IGF-II (104).

***l'EGF** = epidermal growth factor : il stimule la prolifération et inhibe la différenciation des thyrocytes humains et de diverses espèces animales (135). Les thyrocytes des thyroïdes saines possèdent des récepteurs pour l'EGF. L'effet prolifératif de l'EGF repose sur l'activation du métabolisme des polyphosphoinositides et du proto-oncogène ras (86).

***bFGF** = fibroblast growth factor basic: c'est un facteur de croissance et d'angiogénèse ubiquitaire. Peu d'études concernent son action sur la thyroïde. Il semblerait cependant qu'il stimule la croissance des thyrocytes de chien (47).

*ET = endothélines: ce sont des peptides vasoconstricteurs sécrétés par les cellules endothéliales et épithéliales. Les thyrocytes produisent de l'ET-1 et ont des récepteurs pour l'ET-1. Cette ET-1 inhibe la production de thyroglobuline et pourrait avoir un effet mitogène sur les thyrocytes.

*TGF β = transforming growth factor β : il a une action inhibitrice sur la prolifération induite par la TSH et médiée par la voie de l'AMPc.

*La somatostatine (SRIF) inhibe le turn-over de l'iode et de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes induites par la TSH (3). L'antagonisme de la SRIF sur les effets de la TSH porte également sur la prolifération cellulaire sans toutefois modifier la concentration d'AMPc (38).

1.4. Les neurotransmetteurs :

La Noradrénaline, le VIP et les prostaglandines sont susceptibles de stimuler la voie de l'AMPc dans les thyrocytes humains in vitro. Parallèlement, l'ATP, la TRH et la bradykinine ont aussi un effet positif sur l'activation de la voie des polyphosphoinositides. Cependant, l'observation in vitro de ces phénomènes ne permet pas de préjuger de leur intervention réelle en physiologie.

1.5. L'iode :

L'effet inhibiteur de l'iode sur la croissance du tissu thyroïdien ne s'explique pas uniquement par ses effets sur l'hormonosynthèse. On note une hypersensibilité à la TSH chez les animaux déplétés en iode. L'action de l'iode est médiée par deux grandes voies:

- La voie de la TSH : l'iode inhibe d'une part la prolifération thyroïdienne induite par la TSH (voie de l'AMPc) et d'autre part diminue la production autocrine d'TGF-I dont on a vu qu'il était stimulant.

- La voie des facteurs de croissance: l'iode inhibe l'action des facteurs de croissance tels que l'EGF. Un iodolactone, dérivé de l'acide arachidonique est peut-être l'intermédiaire de cette deuxième voie (44).

1.6. Les facteurs immunologiques:

- Les auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH (TSAb) entraînent une activation de la cascade de l'AMPc. Ils interviendraient également par la voie de polyphosphoinositides.

- Dans certaines situations pathologiques, des cytokines pourraient intervenir:

l'interferon γ et TNF (tumor necrosis factor) inhibent la prolifération et la différenciation des thyrocytes ; l'interleukine 1 stimule la prolifération mais inhibe la différenciation des thyrocytes.

1.7. autres facteurs:

- Le tabac aurait une action antithyroïdienne par l'intermédiaire des thiocyanates et ainsi un rôle positif dans la goitrigénèse (48). De plus son rôle est connu dans la maladie de Basedow et en particulier dans l'ophtalmopathie Basedowienne (23).

- L'alcool : les effets de l'alcool sur la thyroïde sont diversement appréciés. Chez l'homme, on connaît les interactions entre l'éthanol et la fonction thyroïdienne (102), et leur modulation par une hépatopathie alcoolique ou une dénutrition chronique en modifiant notamment les protéines porteuses. Ceci peut expliquer l'atrophie et l'hypothyroïdie relative que l'on observe dans ce contexte (78).

Par contre, in vitro, l'alcool semble également activer la voie de l'AMPc (117).

Le tissu thyroïdien normal est donc soumis à de très nombreux facteurs de régulation endocrines, paracrines, autocrines ou exogènes. Par ailleurs, il s'agit d'un tissu très polymorphe et hétérogène ayant des capacités variées à proliférer ou à se différencier.

Compte-tenu de ces caractéristiques, le tissu thyroïdien normal peut s'adapter de façon très fine aux grandes variations de la vie. Mais ces particularités physiologiques nous permettent également de mieux comprendre le polymorphisme des mécanismes d'action à l'origine des processus pathologiques thyroïdiens de même que l'incidence élevée du nodule dans la population générale.

B. PATHOLOGIE DE LA CROISSANCE DU TISSU THYROÏDIEN

L'avènement d'un processus pathologique concernant la croissance de la thyroïde résulte d'une sur-expression de l'hétérogénéité du tissu thyroïdien qui a lieu lors de circonstances favorisantes et/ou sous l'influence d'une dysrégulation : augmentation des facteurs stimulants ou diminution des facteurs inhibants la croissance.

1. Les circonstances favorisantes

1.1. L'hérédité:

On retrouve une composante héréditaire dans les goitres simples, les troubles de l'hormonosynthèse et les cancers différenciés de la thyroïde. On retrouve par exemple une concordance importante (70%) des goitres chez les jumeaux homozygotes (64).

L'origine de ces pathologies héréditaires est identifiée dans les troubles de l'hormonosynthèse thyroïdienne et particulièrement dans ceux liés à un défaut de la thyroglobuline (112).

D'autres anomalies concernant les goitres simples commencent à être rapportées (33).

On connaît également des formes familiales de cancers différenciés de la thyroïde (154).

1.2. L'apport iodé:

Le rôle de la carence iodée dans la goitrigénèse est bien connu (19). Elle reste la cause la plus fréquente du goitre. Ainsi la France (115) et d'autres pays Européens sont en situation de carence iodée relative.

Cette carence iodée entraîne d'une part une diminution de son frein sur l'action stimulante de la TSH et d'autre part, une diminution de la synthèse de T3 et T4 entraînant par feed-back une augmentation de la TSH goitrigène.

La thyroïde se trouve ainsi dans une situation favorable à la prolifération cellulaire ce qui conduit à la formation de goitre, de nodules ou de goitre multinodulaire.

A l'inverse, un excès d'iode, rare dans nos régions, peut également entraîner une croissance anormale du tissu thyroïdien de part l'hypothyroïdie qu'elle entraîne et l'élévation de la TSH qui en est la conséquence.

1.3. Les autres situations d'élévation modérée de la TSH:

* La grossesse:

L'effet TSH-like de l'hCG et les modifications fonctionnelles propres à la grossesse (telles que le besoin accru en hormones thyroïdiennes ou l'accentuation d'une carence iodée) sont responsables de la goitrigénèse.(58-59)

De plus, il semble qu'il pourrait y avoir une influence à long terme de la grossesse sur la croissance du tissu thyroïdien puisqu'une étude a montré que le nombre de nodules augmenterait en fonction du nombre de grossesses (155).

* **L'hypothyroïdie infra-clinique** pourrait également favoriser la goitrigénèse. L'élévation de la TSH (même si elle reste dans les limites de la normalité) doit favoriser le développement des thyrocytes entraînant ainsi la glande vers une nodulogénèse; ceci d'autant plus qu'il s'agit d'une forme non atrophique de thyroïdite de Hashimoto.

Enfin, on soupçonne des substances goitrigènes provenant de la pollution naturelle ou industrielle d'être également responsables d'une stimulation de la goitrigénèse et donc de la nodulogénèse mais ceci reste encore mal connu (51).

1.4. Les radiations ionisantes :

L'irradiation externe augmente le risque de nodule ou de cancer thyroïdien, surtout le cancer papillaire . En revanche, la responsabilité de l'irradiation métabolique par de l'iode radioactif (à visée diagnostique ou thérapeutique) semble écartée (52).

L'impact des accidents nucléaires sur la thyroïde était déjà bien connu à la suite d'Hiroshima. Il a été de nouveau récemment documenté par l'augmentation significative du nombre de cancers thyroïdiens survenus chez les enfants exposés lors de la catastrophe de Tchernobyl (16).

Il semble exister une susceptibilité supérieure du tissu thyroïdien aux radiations ionisantes chez les enfants, les femmes et les patients bénéficiant d'une chimiothérapie.

Les radiations ionisantes provoquent des radiolésions de l'ADN des thyrocytes qui modifient le cycle cellulaire.

2. Les mutations intervenant sur les voies de régulation de la prolifération cellulaire

2.1. Stimulation excessive de la prolifération des thyrocytes :

Elle peut provenir, soit d'une activation excessive des protéines stimulantes (anomalie qualitative), soit d'une sur-expression de ces mêmes protéines (anomalie quantitative).

2.1.1. Mutation d'une protéine Gs:

Elle concerne le gène *gsp* qui code pour la sous-unité α d'une protéine Gs. En l'absence de TSH, la sous-unité α fixe le GDP et a une conformation inactive. L'activation de la Gs α induite par la fixation de la TSH sur son récepteur dépend de la fixation d'un GTP. (retour du GTP en GDP grâce à une GTPase intrinsèque de la sous-unité α)

Des mutations ponctuelles (codon 201 et 227) suppriment l'activité GTPasique entrainant ainsi une activation permanente de la Gs α et donc une augmentation de l'activité adénylate cyclase c'est à dire de la voie de l'AMPc. On retrouve ces mutations surtout dans les nodules toxiques, cette voie agissant en effet à la fois sur la prolifération et la sécrétion .

On retrouve également ces mutations dans 10% des cancers différenciés de la thyroïde (61). On pense que la mutation intervient alors secondairement, dans des cellules qui présenteraient déjà une abolition du versant fonctionnel de la réponse à une élévation du taux d'AMPc intracellulaire.

2.1.2. Mutation du récepteur de la TSH:

L'équipe de Vassart a retrouvé des mutations sur la portion C-terminale de la troisième boucle intra-cytoplasmique du récepteur de la TSH dans trois adénomes toxiques sur onze (124). Ces mutations semblent responsables de la croissance et du caractère hyperfonctionnel de ces adénomes puisque leur transfection à d'autres cellules détermine une accumulation d'AMPc. Il y aurait donc activation de la voie de l'AMPc.

A ce jour, on n'a pas retrouvé ce type de mutation dans les cancers thyroïdiens différenciés.

2.1.3. Mutation du gène de la famille ras:

Les gènes de la famille ras (famille multigénique identifiée à partir de virus sarcomatogènes murins) codent pour des protéines qui se comportent comme des protéines G monomériques. Il existe également des mutations abolissant leur activité GTPasique et les rendant constitutionnellement actives. Ces mutations sont rencontrées dans des nodules

thyroïdiens et dans des cancers papillaires ou vésiculaires. Plusieurs études suggèrent que les mutations du gène ras constitueraient le premier événement capable d'initier le processus d'oncogénèse (99).

2.1.4. Activation d'une protéine Gi:

Un sous-type de la protéine Gi (inhibitrice), le $G_{i\alpha 1}$, serait exprimé de façon importante dans les adénomes toxiques alors que dans la thyroïde saine, son expression est abolie (149).

2.1.5. Expression d'un gène ret-hybride ou trk-hybride:

Dans les cancers papillaires, on trouve un réarrangement chromosomique conduisant à un gène ret-hybride ou trk-hybride qui n'est pas exprimé dans le thyrocyte normal et qui joue un rôle dans l'oncogénèse (168).

2.2. Inactivation du contrôle négatif de la prolifération des thyrocytes:

2.2.1. Perte d'hétérozygotie chromosomique:

La perte d'hétérozygotie dans les régions chromosomiques comportant des loci codant pour des gènes suppresseurs de tumeurs est impliquée dans de nombreuses tumeurs.

Ainsi, une perte d'hétérozygotie du bras long du chromosome 11 (11q13) a été signalée dans des lésions folliculaires bénignes ou malignes de la thyroïde sans qu'elle ne soit retrouvée dans des cancers papillaires (110).

2.2.2. Rôle du gène APC:

Les mutations du gène APC initient l'oncogénèse de la polypose colique familiale. Cette mutation pourrait également intervenir dans les tumeurs de la thyroïde (168).

2.2.3. Inactivation du gène p53:

La protéine p53 est une protéine exprimée dans les cellules normales jouant un rôle anti-oncogène en s'opposant à la prolifération et à la croissance cellulaire induite par de nombreux oncogènes.

Son gène est situé sur le chromosome 17 et des mutations de ce gène ont été retrouvées dans de nombreuses tumeurs (colon, oesophage, sein, poumon, foie). De telles

mutations entraînent une croissance cellulaire uniquement sur des cellules déjà engagées dans un processus de prolifération. On ne les retrouve pas dans les nodules thyroïdiens et pratiquement uniquement dans les cancers anaplasiques (phénomène tardif de l'oncogénèse)

Une meilleure connaissance de la nodulogénèse et de la transformation néoplasique de ces nodules nous a déjà conduit à modifier certaines attitudes cliniques face à ces nodules comme par exemple la supplémentation en iode dans les régions carencées. Actuellement, malgré d'importants progrès, cette approche ne nous permet pas de dire sur quel terrain va se développer un nodule ni quel nodule va devenir cancéreux.

II.HISTOLOGIE DES NODULES THYROIDIENS

Nous nous référons à la classification internationale des tumeurs de la thyroïde publiée par l'OMS .

A. LES NODULES BENINS

1. Les tumeurs épithéliales bénignes

1.1.L'adénome folliculaire ou vésiculaire:

C'est une tumeur solide, bien encapsulée pouvant comprimer le parenchyme thyroïdien voisin. Il s'agit d'une prolifération de cellules folliculaires bien différenciées selon une architecture trabéculaire ou vésiculaire déterminant quatre types différents:

- l'adénome normovésiculaire (simple)
- l'adénome macrovésiculaire (colloïde)
- l'adénome microvésiculaire (foetal)
- l'adénome trabéculaire (embryonnaire).

L'adénome se compose d'un seul type architectural ou bien plusieurs types mélangés. Il est possible d'observer des foyers de cellules oncocytaires. Les remaniements dégénératifs sont fréquents, il peut s'agir d'hémorragies, d'oedème, de fibrose, de calcification, d'ossification ou de kystisation.

Il existe ainsi plusieurs variantes histologiques :

1.1.1.L'adénome à cellules de Hürthle ou oncocytome:

Il se compose de cellules oxyphiles, à cytoplasme abondant granuleux éosinophile. En microscopie électronique, les cellules contiennent un grand nombre de mitochondries. Il peut prendre n'importe quelle forme architecturale.

1.1.2.L'adénome à cellules claires:

Les vésicules sont bordées de grandes cellules à cytoplasme optiquement vide, à contenu riche en glycogène. Les diagnostics différentiels à évoquer sont le carcinome vésiculaire à cellules claires, l'adénome parathyroïdien et l'adénocarcinome rénal métastatique.

1.1.3.L'adénome à cellules en bague à châton:

C'est une entité très rare, qui se compose de microvésicules ou de travées, constituées de cellules contenant une grosse vacuole cytoplasmique refoulant le noyau en périphérie. Les cellules sont riches en lipides ou en mucine, elle contiennent de la thyroglobuline en immunohistochimie.

1.1.4.L'adénome atypique:

Dans cette variante histologique, la prolifération cellulaire est accentuée, l'architecture est plus irrégulière. Un examen attentif de la capsule doit affirmer l'absence d'invasion capsulaire et vasculaire afin d'exclure le diagnostic de carcinome.

1.1.5.L'adénome trabéculaire hyalinisant:

C'est une entité rare, importante à connaître parce qu'elle pose des problèmes de diagnostic différentiel avec le cancer médullaire et le cancer trabéculaire.

Il se compose de travées cellulaires compactes séparées par des bandes de stroma hyalin, réalisant une architecture rubannée. Les cellules sont cylindriques hautes et leurs noyaux s'empilent transversalement par rapport à l'axe des bandes.

1.1.6.L'adénome toxique de Plummer:

Il s'agit d'un adénome hyperplasique bien encapsulé et hypersecrétant du point de vue fonctionnel. Il présente une architecture normovésiculaire, les cellules folliculaires sont hautes, hypersecrétantes. Le parenchyme adjacent est atrophique. Au centre, on peut observer des remaniements kystiques ou hémorragiques ou des zones de sclérose. Parfois de grandes vésicules hyperactives repliées réalisent des images pseudo-papillaires qu'il ne faut pas confondre avec de vraies papilles néoplasiques.

2. Les lésions kystiques bénignes

Elles regroupent les vrais kystes, les pseudokystes, les nodules et les adénomes kystisés.

2.1. Les kystes du tractus thyroïdienne

Ils se développent à partir de vestiges du canal thyroïdienne, ils se rencontrent sur la ligne médiane du cou. La paroi du kyste est tapissée d'un épithélium épidermoïde ou cylindrique simple, cilié ou mucosécrétant, parfois mixte. Elle peut englober des vestiges de tissu thyroïdien. Parfois cela donne naissance à des tumeurs malignes vésiculaires ou papillaires. Le contenu du kyste est séreux, clair.

2.2. Les hématocèles ou pseudo-kystes hémorragiques

Ils compliquent en général un goitre colloïde ancien et remanié. Ils se composent d'une coque fibreuse d'épaisseur inégale, chargée de calcifications, de cristaux cholestéroliques et de dépôts hémossidériniques. Ils contiennent un liquide nécrotico-hémorragique. Il n'existe pas de revêtement épithélial.

2.3. Les kystes colloïdes

Ils représentent l'involution d'un adénome colloïde isolé ou d'un nodule au sein d'un goitre adénomateux. Le contenu est colloïde, associé ou non à de l'hémorragie et on retrouve un revêtement épithélial aplati.

3. Autres tumeurs bénignes rares

3.1. L'adénolipome

Il est très rare et se compose de structures vésiculaires mêlées à un contingent de tissu adipeux mature.

3.2. Les adénomes parathyroïdiens

Ils posent des problèmes de diagnostic différentiel avec les adénomes à cellules claires ou oncocytaires lorsqu'ils se développent en plein parenchyme thyroïdien. Lorsqu'ils prennent une architecture vésiculaire, ils reproduisent de très près l'allure d'un adénome thyroïdien.

3.3 Les paragangliomes

Ils peuvent exceptionnellement se développer à l'intérieur de la thyroïde, parfois en association avec des paragangliomes d'autres sites. Ils peuvent mimer un cancer médullaire.

3.4. La tumeur à cellules fusiformes avec des kystes mucineux de pronostic incertain

C'est une tumeur très rare du sujet jeune, constituée de cellules fusiformes, épithéliales (marquées par les anticorps anticytokératine) associées à des structures glandulaires bien différenciées et mucosécrétantes. Son histogénèse est inconnue, il faut la distinguer d'un carcinome indifférencié ou d'un tératome malin.

3.5. Les tumeurs des glandes salivaires

Exceptionnellement, il existe des tumeurs mixtes intrathyroïdiennes.

3.6. Les tératomes mono ou pluri-tissulaires matures

Ils se voient essentiellement chez les nouveaux-nés.

B. LES NODULES MALINS

1. LES TUMEURS EPITHELIALES MALIGNES

1.1. Le carcinome papillaire

C'est la forme la plus fréquente de carcinome thyroïdien représentant jusqu'à 70% des cancers primitifs de la thyroïde.

Il s'agit d'une prolifération faite de structures papillaires et vésiculaires. Les papilles, soutenues par un axe conjonctivo-vasculaire, sont revêtues de cellules épithéliales cylindriques, hautes, à cytoplasme pâle. Les noyaux typiques du cancer papillaire sont clairs, "en verre dépoli", pouvant se chevaucher et certains présentent des inclusions cytoplasmiques de coloration pâle réalisant un aspect "en cocarde" ou bien des contours nucléaires irréguliers et des fissures, dit "en grain de café". Les mitoses sont rares. Ces aspects nucléaires ne sont pas constants, la présence de papilles signe alors le diagnostic. Le stroma est scléreux, abondant, irrégulier et plus ou moins inflammatoire. Les psammomes sont pratiquement pathognomoniques (ils peuvent également se voir dans des lésions bénignes telles que les goitres multinodulaires) mais inconstants.

Il existe des variantes histologiques:

1.1.1. Le microcarcinome papillaire

Il s'agit d'un carcinome de taille inférieure ou égale à 1 cm de diamètre (définition de l'OMS), le plus souvent inférieure à 0,5 cm et de développement circonscrit. Les microcancers sont très fréquents et découverts de façon fortuite sur des pièces opératoires ou bien au cours d'autopsies systématiques. Il peut être associé à des métastases ganglionnaires loco-régionales mais les métastases à distance sont exceptionnelles. Son pronostic est excellent.

1.1.2. Le carcinome papillaire encapsulé

Il simule macroscopiquement un adénome car il est bien circonscrit et encapsulé. Histologiquement, les papilles, les aspects nucléaires, les psammomes ou calcosphérites sont caractéristiques. Il peut croître au centre ou dans la paroi d'un adénome vésiculaire.

1.1.3. Le cancer papillaire diffus sclérosant

C'est une forme tumorale agressive, touchant les sujets jeunes et les enfants déterminant rapidement des métastases ganglionnaires et à distance. Son évolution est moins favorable que pour les autres cancers papillaires.

La tumeur se présente cliniquement comme une augmentation diffuse d'un seul ou des deux lobes plutôt que comme un nodule isolé. La tumeur est d'architecture papillaire ou vésiculaire avec des îlots tumoraux en métaplasie malpighienne, un stroma scléreux abondant, de nombreux psammomes et un infiltrat lymphocytaire abondant. Elle dissémine par voie lymphatique.

1.1.4. Le cancer papillaire d'architecture vésiculaire

La tumeur est exclusivement formée de vésicules. Elle est souvent encapsulée macroscopiquement et histologiquement, elle doit être distinguée des adénomes et des carcinomes vésiculaires bien différenciés. Les papilles sont absentes mais la présence de noyaux typiques "en verre dépoli" signe le diagnostic.

1.1.5. Le cancer papillaire à cellules oxyphiles

Il se compose de vraies papilles revêtues de cellules oncocytaires, leurs noyaux ressemblent à ceux des autres tumeurs oncocytaires et ne présentent pas les aspects typiques "en verre dépoli". Il ne doit pas être confondu avec le carcinome vésiculaire à cellules de

Hürthle encapsulé, qui peut présenter des structures pseudo-papillaires et des corps calcifiés intracolloïdes simulant des psammomes.

1.2. Le carcinome vésiculaire

Il représente 10 à 20% de l'ensemble des carcinomes thyroïdiens. Il s'agit d'une prolifération maligne de cellules folliculaires différenciées qui ne présentent pas les critères nucléaires caractéristiques du cancer papillaire.

L'architecture tumorale est variable, de type vésiculaire bien différencié ou de type trabéculaire mais ne présente jamais de papilles. Les carcinomes vésiculaires sont classés selon leur degré d'invasion. On décrit:

1.2.1 Le carcinome vésiculaire peu invasif ou encapsulé

Il est très difficile à distinguer macro ou microscopiquement d'un adénome vésiculaire surtout atypique. Le diagnostic de malignité repose uniquement sur les critères d'invasion capsulaire ou vasculaire. L'activité mitotique n'est pas un critère fiable reproductible. En revanche, les cancers comportent plus souvent une capsule très épaisse contrairement aux adénomes. Ils subissent également des remaniements; l'oedème, la nécrose et les hémorragies sont plus fréquents.

1.2.2. Le carcinome invasif

C'est une tumeur très invasive, incomplètement encapsulée qui ne pose pas de problème diagnostique. L'envahissement loco-régional peut être important, les métastases à distance s'effectuent par voie vasculaire.

1.2.3. Les formes particulières

-Le cancer vésiculaire peu différencié ou cancer insulaire peut être confondu avec le cancer anaplasique à petites cellules ou avec le cancer médullaire. A l'aide de l'immunomarquage par la thyroglobuline, on met en évidence une gouttelette intracytoplasmique .

-Le cancer vésiculaire à cellules oxyphiles ou oncocyte malin est composé uniquement de cellules oxyphiles. Les critères de malignité reposent uniquement sur la rupture capsulaire et les images d'embolies vasculaires.

-Le cancer vésiculaire à cellules claires est très rare. Les diagnostics différentiels sont l'adénome parathyroïdien, l'adénome folliculaire à cellules claires, la métastase d'un adénocarcinome du rein à cellules claires.

1.3. Le cancer médullaire

Il se définit comme une tumeur maligne à cellules C. Il est relativement rare et représente 3 à 10% des cancers thyroïdiens. L'architecture est variable, soit en massifs à travées épaisses, soit en petits lobules, soit en formation trabéculaire ou rubannée. Les cellules sont fusiformes, polyédriques ou arrondies; leur cytoplasme est pâle ou discrètement granuleux éosinophile. Les noyaux ne présentent pas beaucoup d'atypie, les mitoses sont variables. Le stroma est abondant, la présence d'amylose inconstante (rouge congo positif et thioflavine positif). On peut observer différents types architecturaux (papillaire, glandulaire) et différents types cellulaires plus ou moins différenciés (à cellules claires, à cellules géantes; à petites cellules, à cellules mucosécrétantes).

L'étude immunohistochimique retrouve une positivité quasi constante des cellules tumorales pour la calcitonine, une positivité constante pour l'ACE et moins fréquente pour d'autres peptides (somatostatine, sérotonine, ACTH, b-endorphine, insuline, glucagon). Enfin la positivité pour la chromogranine est de 100%, marqueur de tumeur neuroendocrine, non spécifique de la thyroïde. La positivité à la calcitonine permet de dépister les formes atypiques .

1.4. Le carcinome indifférencié ou anaplasique

C'est une tumeur hautement maligne composée en partie ou totalement de cellules indifférenciées. C'est une tumeur épithéliale composée de types cellulaires variables (cellules fusiformes, cellules géantes, cellules polygonales), hétérogène et polymorphe simulant souvent le sarcome. Elle peut comporter des zones plus différenciées montrant des aspects de cancer papillaire ou vésiculaire. L'immunohistochimie est nécessaire pour affirmer la nature épithéliale et primitivement thyroïdienne de la tumeur.

1.5. Les autres carcinomes

D'après la définition de l'O.M.S., c'est un groupe très rare. On distingue le carcinome épidermoïde, mucineux ou muco-épidermoïde.

2. LES SARCOMES

Ils sont très rares et ressemblent aux sarcomes des autres organes. Les moins rares sont le fibrosarcome et l'angiosarcome. On ne retient le diagnostic de sarcome primitif de la thyroïde qu'après avoir éliminer l'hypothèse d'un carcinome indifférencié grâce à l'immunohistochimie.

3 LES LYMPHOMES

Ils surviennent le plus souvent sur des thyroïdites chroniques et la plupart sont des lymphomes malins non Hodgkiniens.

4. LES METASTASES

Elles sont retrouvées régulièrement sous forme microscopique lors des autopsies de patients décédés de mélanome malin, de cancer du poumon ou du sein.

La métastase d'un cancer du rein à cellules claires simule un adénome ou un carcinome à cellules claires. L'immunohistochimie aide au diagnostic.

La thyroïde est fréquemment envahie par les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures.

C.NODULES ET GOITRES

1. REMANIEMENTS NODULAIRES AU SEIN D'UN GOITRE DIFFUS

Dans la maladie de Basedow, peut apparaitre au sein du goitre, un ou plusieurs nodules pouvant correspondre à un adénome, un cancer ou un foyer localisé de thyroïdite.

Dans le goitre diffus endémique, apparaissent le plus souvent des nodules colloïdes.

2. LES GOITRES CONGENITAUX PAR TROUBLE DE L'HORMONOSYNTHESE

La thyroïde est hétérogène et nodulaire. Les nodules sont constitués de vésicules agglomérées dépourvues de colloïde dans un stroma fibreux, abondant et inflammatoire associées à des cellules atypiques pouvant simuler la malignité. Ils se cancérisent rarement.

3. LES GOITRES MULTINODULAIRES

Au sein du goitre se développent de multiples nodules hyperplasiques refoulant le parenchyme voisin, de taille variable, s'entourant d'une capsule fibreuse. Ils peuvent prendre tous les types architecturaux macro, micro ou normovésiculaire ou trabéculaire. Parfois, ils ont un aspect inquiétant, lorsqu'ils sont denses, à contours irréguliers avec des pseudo-invasions capsulaires. Ils sont fréquemment remaniés (hémorragie, fibrose, calcifications, ossification, kystisation, foyer de thyroïdite). Ils peuvent devenir autonomes et hypersécrétants et déterminent alors un goitre multinodulaire toxique ou basedowififié. En périphérie de la glande, un nodule peut être pédiculé, se détacher et migrer par traction. Il peut alors s'implanter dans un muscle et réaliser une ectopie acquise qu'il ne faut pas confondre avec un carcinome métastatique bien différencié.

D. NODULES ET THYROIDITES

Dans les thyroïdites aiguës, on trouve un aspect de suppuration aiguë avec des polynucléaires et des débris cellulaires.

Dans les thyroïdites chroniques, la colloïde est de faible abondance, les cellules glandulaires sont rares. La thyroïdite chronique de Hashimoto est caractérisée par une infiltration diffuse et focalisée de la glande par des lymphocytes et plasmocytes. L'infiltration lymphocytaire peut faire suspecter un lymphome. Une prolifération épithéliale prédominante peut simuler un carcinome.

Dans la thyroïdite sub-aiguë de De Quervain, le processus inflammatoire peut être localisé ou envahir toute la glande. Les follicules sont détruits et la colloïde est envahie par des cellules géantes multinucléées, des cellules épithélioïdes et des lymphocytes.

La thyroïdite de Riedel, très rare, est une lésion fibreuse et invasive de la thyroïde. La fibrose invasive et l'infiltration inflammatoire ont tendance à gagner toute la glande et les tissus adjacents comme le ferait un processus malin.

III. CYTOLOGIE DES NODULES THYROIDIENS

On doit d'abord s'assurer que le prélèvement de l'aspiration provient bien de la thyroïde et non d'un tissu adjacent. On recherche donc la présence de substance colloïde et de cellules folliculaires.

Ensuite plusieurs critères vont être déterminants pour le diagnostic:

1°) Les cellules folliculaires :

- **La cellularité**, c'est à dire le nombre de cellules
- **L'architecture**, c'est à dire l'arrangement cellulaire (folliculaire, trabéculaire , papillaire, cellules isolées ou en placards).
- **Les caractéristiques cytologiques** : taille et forme de la cellule et du noyau, présence ou non d'un nucléole. Fréquemment, on retrouve, sous des effets pathogènes particuliers, des cellules folliculaires en métaplasie avec un cytoplasme gonflé et des binucléations : ce sont des cellules oxyphiles.

2°) La substance colloïde :

- Son abondance et ses caractéristiques (dense, épaisse, uniforme).

3°) Les éléments inflammatoires :

- Ils peuvent être absents ou présents sous forme de :

***macrophages** (spumeux ou chargés en hémossidérine, témoin d'hémorragies anciennes).

***polynucléaires** (nombreux dans les thyroïdites aiguës).

***lymphocytes, plasmocytes.**

***autres** (cellules épithélioïdes, cellules géantes multinucléées par exemple dans la thyroïdite de De Quervain).

A. LE GOITRE NODULAIRE COLLOÏDE

C'est le diagnostic le plus souvent effectué. Le nombre de cellules est modéré avec une colloïde abondante. On retrouve des fragments de macrovésicules avec des petites cellules folliculaires dont le cytoplasme est pauvre et le noyau uniforme. Il peut exister des variations en cas de remaniements hémorragiques ou inflammatoires: les lymphocytes sont dispersés ou infiltrent les cellules.

Les nodules des goitres multinodulaires peuvent donner un aspect cytologique de tumeur à cellules oxyphiles, mais dans le cas des goitres, les cellules gardent une architecture vésiculaire et surtout gardent un petit noyau et un rapport nucléocytoplasmique normal.

B. LES LÉSIONS FOLLICULAIRES

Elles représentent l'un des principaux obstacles de la cytoponction thyroïdienne puisqu'en cytologie, la difficulté est de différencier les lésions folliculaires bénignes ou malignes.

En effet, on retrouve une bonne cellularité, peu ou pas de colloïde. L'architecture est variable microfolliculaire ou trabéculaire. Les noyaux sont augmentés de volume, le nucléole bien apparent et le cytoplasme réduit. La présence d'un prélèvement très riche en cellules regroupées en follicules, d'une nette augmentation de volume des noyaux (de 12 à 13 μ) avec un nucléole très net et l'absence de colloïde sont des critères orientant vers la malignité mais qui ne suffisent pas au diagnostic.

On peut tenter d'évaluer des probabilités de malignité :

- **probabilité faible de malignité** : aspect de goitre hyperplasique concernant souvent des lésions nodulaires avec des cellules de taille uniforme dont les noyaux sont petits. Le nucléole n'est pas toujours vu. Il existe un peu de colloïde.

- **probabilité modérée** : c'est l'aspect d'adénome vésiculaire. La taille des cellules est variable mais d'une façon modérée. Les noyaux sont plus gros, les nucléoles visibles et élargis. Il n'y a pas de colloïde.

- **probabilité élevée de malignité** : la taille et la forme de cellules sont complètement irrégulières. Le nombre de cellules est aussi plus important.

Le diagnostic différentiel entre adénome et carcinome folliculaire ne pourra se faire qu'à l'examen histologique où les signes d'invasion capsulaire ou vasculaire signifieront la malignité.

Ces lésions folliculaires forment donc une grande partie des cytologies dites "suspectes" et constituent le problème majeur de la cytoponction thyroïdienne. C'est pourquoi, de nombreuses équipes recherchent des "marqueurs" de l'adénome ou du carcinome folliculaire.

Ainsi, l'immunomarquage à la thyropéroxydase par l'anticorps monoclonal Mab 47 qui aurait une faible positivité pour les carcinomes et une forte positivité pour les adénomes, constituerait une aide considérable au diagnostic de malignité (41).

Enfin, le marquage de la céruléoplasmine et de la lactoferrine serait diffus et intense dans le carcinome et discret dans l'adénome.(24)

Les tumeurs à cellules de Hürthle ou à cellules oxyphiles sont une variante de ces lésions folliculaires. En cytologie, on retrouve une cellularité abondante avec peu ou pas de colloïde. Les cellules sont polygonales avec un cytoplasme granuleux et abondant. Le noyau est grand, rond ou ovale avec une fine chromatine et un nucléole apparent. Les noyaux sont souvent excentrés ou bilobés. Là encore, le diagnostic différentiel entre adénome et carcinome ne se fera que sur la présence ou non d'envahissement capsulaire ou vasculaire et n'est donc pas possible sur les lames de cytoponction.

C. LE CARCINOME PAPILLAIRE

Le diagnostic de carcinome papillaire est évoqué dès le faible grossissement car les cellules folliculaires sont regroupées en papilles et/ou présentent un aspect syncytial. Parfois, on observe un axe conjonctivo-vasculaire ramifié. Les cellules, à la périphérie de ces regroupements papillaires, présentent une certaine rigidité et une polarisation avec des noyaux situés au bord donnant un aspect "muciformes". Il existe dans ce cas des signes cytologiques de malignité : les noyaux sont plicaturés ou encochés et peuvent se chevaucher. Les vacuoles nucléaires sont inconstantes mais caractéristiques (elles correspondent à des inclusions cytoplasmiques intranucléaires, bien prononcées après coloration par MGG). L'aspect du noyau caractéristique "en verre dépoli" n'apparaît qu'en coloration de Papanicolaou. La membrane nucléaire est épaisse avec margination de la chromatine qui est pâle. Le nucléole est rarement mis en évidence. On peut voir des cellules géantes multinucléées. Les psamomes sont quasi pathognomoniques mais inconstants, ils apparaissent bleu nuit en coloration MGG et rouge en coloration Papanicolaou. De plus, un

seul psamomme ne signe pas la malignité puisque cela a déjà été vu dans les goitres multinodulaires sans cancer papillaire.

D. LE CANCER MEDULLAIRE

Les prélèvements sont en général riches en cellules. Il y a perte de l'architecture papillaire ou vésiculaire. Les cellules tumorales sont polymorphes, le plus souvent rondes ou ovales avec un noyau excentré, large, hyperchromatique et parfois bilobé. Le cytoplasme est granuleux riche en substance amyloïde.

Le diagnostic différentiel peut parfois être difficile, notamment avec les tumeurs à cellules de Hürthle mais l'étude immunocytochimique rétablit le plus souvent le diagnostic puisqu'il existe une positivité quasi-constante pour la calcitonine. On peut également réaliser une coloration au rouge congo puisque souvent le diagnostic est déjà évoqué cliniquement.

E. LE CANCER ANAPLASIQUE

Il est facilement reconnu par la cytologie. On trouve un important polymorphisme cellulaire avec des cellules géantes fusiformes ou polygonales : le cytoplasme est abondant, le noyau souvent monstrueux, les mitoses sont nombreuses. Il existe un fond inflammatoire ou partiellement nécrotique.

F. LE LYMPHOME MALIN

Les lames sont caractérisées par une population cellulaire monomorphe de lymphocytes atypiques avec un noyau irrégulier et un nucléole apparent. A l'inverse, dans la thyroïdite de Hashimoto, on retrouve une population polymorphe avec des lymphocytes, des macrophages et des cellules épithéliales.

Or, environ 75% des lymphomes thyroïdiens se développent sur une thyroïdite d'Hashimoto. En conséquence, la cytoponction peut ramener du matériel de thyroïdite et le diagnostic différentiel peut alors être difficile.

G. LES THYROIDITES

1. LA THYROÏDITE DE DE QUERVAIN est bien reconnaissable grâce à la présence de cellules épithélioïdes, de cellules géantes multinucléées, de lymphocytes et de cellules folliculaires atrophiques ou en métaplasie oxyphile.

2. LA THYROÏDITE DE HASHIMOTO: les prélèvements contiennent des lymphocytes matures, des immunoblastes et des plasmocytes. Les cellules géantes multinucléées sont rares et en général de plus petite taille que dans la thyroïdite de De Quervain. Quelques agrégats de cellules oxyphiles sont dispersés. Il n'y a pas ou peu de colloïde.

Des foyers de thyroïdite localisée sont associés à de nombreuses pathologies thyroïdiennes. C'est pourquoi, il est important d'avoir des informations cliniques avant de conclure à un aspect cytologique de thyroïdite de Hashimoto.

Le diagnostic différentiel le plus important est, comme nous l'avons déjà vu, le lymphome malin (dans la thyroïdite, on observe un gradient de maturation du petit lymphocyte vers le grand lymphocyte activé).

3. LA THYROÏDITE DE RIEDEL: Le diagnostic cytologique est difficile. Souvent, les prélèvements sont trop pauvres en matériel pour être interprétés. Si on a la chance d'avoir un prélèvement cellulaire, l'aspect ressemble aux autres thyroïdites. La présence d'oncocytes peut éventuellement faire suggérer le diagnostic de processus chronique de fibrose inflammatoire.

H. GOITRE ET MALADIE DE BASEDOW

On réalise rarement des cytoponctions dans ce cas. On retrouverait des cellules avec un cytoplasme granuleux, des grandes vacuoles périphériques et des granules périvacuolaires mais peu ou pas de colloïde.

Les antithyroïdiens de synthèse peuvent modifier l'aspect cellulaire et entraîner des faux diagnostic de carcinomes. Il est donc, là encore, important, de fournir des informations cliniques au cytologiste.

IV. EXPLORATION DES NODULES THYROÏDIENS

A. CLINIQUE

C'est une étape primordiale dans l'exploration des nodules thyroïdiens.

1. L'INTERROGATOIRE:

Il permet de préciser l'âge, le sexe, l'origine géographique et la notion d'endémie goitreuse, les antécédents familiaux de goitre, de nodule, de cancer ou de néoplasie endocrinienne multiple ainsi que les antécédents personnels de maladie autoimmune (vitiligo, maladie de Biermer, myasthénie, diabète...).

Enfin, on fera préciser la notion de goitre connu, le nombre de grossesses, la notion éventuelle de post-partum récent, la notion d'exposition aux radiations ionisantes, les prises médicamenteuses au long cours et l'administration de produits de contraste iodés.

En ce qui concerne le ou les nodules, on demandera leur circonstance de découverte (par le malade ou fortuite lors d'un examen clinique systématique), l'ancienneté, la sensibilité. On fera également préciser leur évolution, notamment une augmentation récente de volume.

On recherche des signes fonctionnels de dysthyroïdie, des signes d'altération de l'état général, de compression médiastinale (dyspnée, dysphagie, dysphonie) et enfin l'existence de diarrhée ou de flush.

2.L'EXAMEN PHYSIQUE:

On débute par l'inspection de la région antérieure du cou. Puis la palpation du corps thyroïde qui précise son volume, sa consistance et le présence ou non de nodule.

Pour chaque nodule, on peut définir sa taille, son siège, sa consistance, sa sensibilité, sa forme et sa mobilité par rapport aux plans sous-jacents.

On recherche systématiquement la présence d'adénopathie cervicale et d'éventuelle métastase à distance par un examen clinique complet.

3. CRITERES CLINIQUES DE MALIGNITE:

De nombreuses études ont cherché à établir des critères cliniques de malignité. Elles sont toutes rétrospectives à partir de nodules opérés.

Les critères "classiques" sont:

- * L'âge inférieur à 20 ans et supérieur à 60 ans
- * Le sexe masculin pour un nodule isolé
- * La notion d'irradiation cervicale ou d'exposition aux radiations ionisantes
- * Les antécédents familiaux de cancer médullaire ou de NEM de type IIa ou IIb
- * Une paralysie des cordes vocales, un envahissement ganglionnaire cervical ou des métastases à distance.
- * Un nodule de consistance dure ou très dure ayant augmenté de volume récemment et rapidement, fixé aux structures adjacentes.

Mais tous ces critères ne sont pas spécifiques. Par exemple, un nodule très dur peut correspondre à des calcifications intra-kystiques ou une augmentation rapide de volume d'un nodule peut être due à une hémorragie intra-kystique (66).

HAMMING et al. ont essayé d'établir des critères cliniques de malignité. Dans son étude, il divise ses patients en trois groupes: hautement suspect, modérément suspect et peu suspect de malignité (72) :

- "hautement suspect": notion de cancer médullaire familial ou de NEM type II
 - croissance rapide du nodule
 - un nodule très dur
 - fixation aux structures adjacentes
 - paralysie des cordes vocales
 - envahissement ganglionnaire régional
 - métastases à distance (os, poumon...).
- "moyennement suspect"
 - âge inférieur à 20 ans
 - âge supérieur à 60 ans
 - notion d'irradiation cervicale
 - sexe masculin pour un nodule isolé
 - fixation douteuse
 - diamètre supérieur à 4 cm avec une partie kystique.

Tous les autres patients sont classés dans le groupe peu suspect. Il a pu ainsi obtenir une comparaison avec l'histologie chez 169 patients. L'incidence du cancer dans le groupe "hautement suspect" est de 71% alors qu'elle est de 14 et 11% dans les groupes "moyennement" et "peu suspects". (72).

Si un patient a deux ou plus de deux critères hautement suspects, son risque d'avoir un cancer est de 100% . Par contre, s'il a des critères cliniques appartenant aux autres catégories, son pronostic de cancer n'est pas modifié (132).Plusieurs critères cliniques

"classiques" sont ainsi remis en cause comme l'âge inférieur à 20 ans, les antécédents d'irradiation cervicale et le sexe masculin.(28-132-171).

TOURNIAIRE et al. ont réalisé une étude prospective des critères de malignité chez 407 malades (nodule froid) opérés. Là encore, les critères classiques de malignité sont fortement remis en cause: ainsi, la paralysie récurrentielle, les adénopathies cervicales, les antécédents de radiothérapie cervicale, le sexe du patient et la localisation du nodule ne sont pas des critères significatifs. Dans cette étude, les données de la palpation restent par contre un critère important, notamment la consistance molle qui est toujours associée à un nodule bénin (par contre la consistance dure n'est pas systématiquement un critère de malignité) (160).

B. LES EXAMENS BIOLOGIQUES

Ils ont une place limitée dans l'exploration des nodules thyroïdiens. Le dosage des hormones thyroïdiennes est en général normal et il n'existe pas de marqueur pour les cancers thyroïdiens différenciés.

1. Le dosage de la TSHus permet de dépister un nodule toxique lorsque le taux est abaissé et d'évoquer une thyroïdite auto-immune si il est élevé. Mais une tumeur maligne thyroïdienne peut très bien être associée à une hypo ou une hyperthyroïdie. Sa cotation est B70, soit 126 francs.

2. Le dosage des anticorps antithyroïdiens peut confirmer l'existence d'un processus autoimmun mais n'apporte pas plus d'élément en ce qui concerne la malignité.

3. Le dosage de la thyroglobuline n'a aucun intérêt puisqu'elle peut être élevée dans n'importe quelle affection thyroïdienne. Le taux de thyroglobuline circulante en base et après injection de TSH a été également évalué. Les patients ayant un nodule malin seraient moins répondeurs que les patients ayant un nodule bénin (66). Ce test est totalement abandonné de nos jours.

4. Le dosage de la thyrocalcitonine est indiqué en cas de suspicion de cancer médullaire. Il doit être demandé seul et sous stimulation par la pentagastrine s'il existe des antécédents familiaux de cancer médullaire ou de NEM de type II. Néanmoins, ce

dosage est d'un coût élevé (BR 140 soit 252 francs) et s'avère peu performant s'il est réalisé à titre systématique dans l'exploration d'un nodule thyroïdien. En effet, si l'on considère que 6% des cancers thyroïdiens sont des cancers médullaires et que 5 à 10% des nodules isolés sont malins, alors seulement 1 personne sur 200 à 300 ayant un nodule thyroïdien isolé aura un cancer médullaire (66). D'un autre côté, il est fondamental de faire le diagnostic de ce type de cancer avant l'intervention puisque l'attitude thérapeutique ne sera pas la même et que le geste initial conditionne le pronostic.

5. Le dosage de l'A.C.E. (antigène carcino-embryonnaire) doit être réalisé en cas de suspicion de cancer médullaire mais pas en systématique (136).

C. L'IMAGERIE

1. LA RADIOGRAPHIE STANDARD

La radiographie cervicale ou du médiastin supérieur permet de préciser le caractère plongeant d'un goitre et les signes de compression trachéale qui ne sont en aucun cas des critères de malignité. La recherche de calcifications n'apporte pas non plus d'information quant à la malignité.

La radiographie du thorax recherche la présence de métastase pulmonaire.

2. L'ECHOGRAPHIE

La thyroïde étant un organe très superficiel et peu épais, c'est un organe de choix pour l'échographie. Les sondes de hautes fréquences (7,5 MHz de préférence) donnent des images de haute définition et permettent de reconnaître des nodules de l'ordre du millimètre. Elles sont de petites taille (environ 4 cm) et ne permettent pas de visualiser un lobe entier ou un nodule de plus de 4 cm. On utilise également des barettes de plus basses fréquences pour mesurer la totalité de la glande et les gros nodules. Pour les goitres plongeants, on dispose de sondes sectorielles à focalisation variable de plus basse fréquence que l'on applique de haut en bas sur la fourchette sternale (98).

Couplée au doppler pulsé, elle permet une analyse de la glande sous différents aspects: morphologie globale, volume, structure, vascularisation. On définit les anomalies de structure en hypo-, hyper-, iso- ou anéchogènes par rapport au parenchyme normal. Les images nodulaires se caractérisent donc par leur différence d'échogénicité par rapport au

parenchyme voisin, leurs contours, l'effet de masse éventuel déformant les contours de la glande et des trajets vasculaires. On précise également les dimensions exactes du nodule ainsi que sa situation antérieure ou postérieure dans la glande.

L'échographie est l'un des meilleurs examens quant à l'exploration morphologique de la glande, par contre elle ne permet pas le diagnostic de bénignité ou malignité. Le signe du halo (144-151-152) considéré au départ comme un signe de bénignité n'est en fait pas du tout spécifique (66-82). De même, le caractère hyperéchogène, soit-disant rassurant, est en fait très inconstant et la présence de calcifications ne permet pas non plus de suspecter la malignité (151-152).

Par contre, c'est la meilleure méthode pour évaluer le volume d'un nodule et en déterminer sa nature solide, liquide ou mixte avec une précision de 90% (111). On trouve 40% de nodule unique ou multiple chez des patients ayant une thyroïde cliniquement saine (153) ce qui correspond bien aux résultats de la série autopsique de MORTENSEN. On trouve également 40% de nodules multiples chez des patients ayant cliniquement un nodule unique (144). Cependant, la signification de ces nodules infracliniques et de découverte échographique reste incertaine.

L'échographie permet d'affirmer la nature kystique d'un nodule. Les nodules kystiques purs sont en fait très rares (1 sur 500 nodules) (144) et seraient bénins dans 98% des cas. Le plus souvent, les lésions kystiques sont mixtes avec une composante solide.

L'autre grand intérêt de l'échographie est qu'elle constitue un moyen de surveillance précis des dimensions d'un nodule lorsqu'un suivi simple ou un traitement freinateur est préconisé, examen comparatif effectué si possible par le même opérateur.

Enfin, certains utilisent l'échographie pour guider leurs cytoponctions. Ceci est surtout intéressant pour les nodules de petite taille et pour ponctionner la partie solide d'un nodule mixte après évacuation du liquide.

3. L'IMAGERIE ISOTOPIQUE

L'exploration isotopique de la thyroïde est basée sur son aptitude à capter différents radioéléments. L'intérêt est qu'elle apporte un élément fonctionnel au bilan. Les cellules vésiculaires captent l'iode et le technétium 99m mais seule l'iode est organifiée dans les résidus tyrosinés de la thyroglobuline.

Un nodule doit avoir un diamètre d'au moins un centimètre pour être détectable à la scintigraphie et les lésions de l'isthme et de la périphérie de la glande sont difficile à évaluer (82). La fréquence du cancer dans les nodules froids est variable selon les études, de 10 à 15%. Jusqu'à maintenant, la scintigraphie était un examen primordial dans l'exploration

d'un nodule thyroïdien . Dans la métaanalyse de ASCHRCRAFT et VAN HERLE (8), sur 5000 patients opérés d'un nodule, 80% étaient "froids", 10,5% étaient isofixants et 5,5% étaient "chauds" à la scintigraphie au ^{99m}Tc . Un cancer a été retrouvé dans 16% des nodules froids, 9% des nodules isofixants et 4% des nodules chauds. Ainsi, un nodule froid a la plus grande probabilité d'être malin mais est le plus souvent bénin, alors que le caractère chaud d'un nodule diminue le risque de malignité mais ne l'élimine pas formellement (66-136).

Plusieurs traceurs radioactifs peuvent être utilisés, ils diffèrent par l'organification du traceur, l'irradiation et le coût . Par contre, la scintigraphie a la même cotation quelque soit le produit utilisé : Z30 par incidence + P30(produit) + AMi 2 (injection IV). Donc une scintigraphie thyroïdienne avec une incidence coûte 448,50 francs (actuellement, le Z est à 10,95 F, le P à 2,90 F et l'AMi à 16,50 F).

3.1. L'iode

C'est un élément de l'hormonosynthèse, ses isotopes sont donc captés et organifiés. Les plus utilisés sont l'iode 123 et l'iode 131.

L'iode 123 a une demi-vie courte (13 heures) ne permettant pas son stockage. Elle est produite par le cyclotron ce qui conduit à des problèmes logistiques, notamment de transport pour les centres éloignés d'un cyclotron. Son coût est élevé par rapport aux autres isotopes (174 francs la dose d'iode 123 pour une scintigraphie) et les meilleures images sont obtenues à 3 heures et 6 heures après l'injection. Par contre, l'irradiation de la thyroïde est peu importante (on injecte 350 mCi pour une scintigraphie). Les images obtenues sont de très bonne qualité avec un très bon contraste

L'iode 131 a un coût peu élevé mais il entraîne une irradiation non négligeable de la thyroïde. On le réserve donc au bilan d'extension des cancers thyroïdiens et à l'exploration des hyperthyroïdies qui doivent bénéficier d'une irathérapie (pour réaliser une courbe de fixation). Les meilleures images sont obtenues à 24 heures après l'injection.

3.2.Le technetium 99m

C' est le traceur le plus utilisé en pratique. En effet, il est toujours disponible dans un service de Médecine Nucléaire, son coût est modéré (environ 50 francs la dose de Tc

nécessaire pour une scintigraphie) et il délivre une irradiation relativement faible (3mCi pour une scintigraphie). Par contre, il est uniquement capté et non organifié.

Depuis son introduction en routine dans l'imagerie thyroïdienne, un certain nombre de cas (3 à 8%) de cancers thyroïdiens sont apparus "chauds" avec le technétium 99m et "froids" avec l'iode 123 (139). L'explication la plus fréquente est que ces nodules gardent la capacité de concentrer les anions monovalents (iode et technétium) mais perdent la capacité d'organifier l'iode. On a alors recommandé que les nodules apparaissant "chauds" au technétium 99m, sans qu'il n'y ait d'hyperthyroïdie, soient réexplorés par une scintigraphie à l'iode 123. En fait, de nombreuses études comparant les deux isotopes ont montré que ces discordances étaient surtout le fait de lésions thyroïdiennes bénignes. Dans l'étude de KUSIC sur 316 nodules cliniquement uniques, aucun cas de cancer n'a été retrouvé dans ces cas de discordance entre les deux traceurs (95). Ils considèrent donc qu'il n'est pas nécessaire de refaire un examen à l'iode pour les nodules "chauds" au technetium et ce malgré la préférence pour l'iode de la majorité des interprètes et que le technétium peut très bien être utilisé en routine (14-95).

La scintigraphie n'est donc pas un très bon examen pour différencier un nodule bénin d'un nodule malin. Un point est important à rappeler: les nodules dits "solitaires" sont en fait souvent associés à des goitres multinodulaires, il est alors fondamental d'être sûr que le nodule visualisé sur la scintigraphie correspond bien au nodule palpé. En effet, dans une étude, 16% des cancers diagnostiqués après chirurgie étaient retrouvés dans une région différente du nodule palpé. Il s'agissait de cancers papillaires occultes de moins de 1 cm. Il est donc important, lors de la scintigraphie, que le nodule soit repéré par un clinicien expérimenté et identifié sur l'image (139).

D'autre part, il faut être réservé à l'égard des nodules isofixants. En effet, la scintigraphie étant une image à deux dimensions, un cancer thyroïdien peut perdre son caractère froid s'il est situé en avant ou en arrière du tissu thyroïdien normal. Le tissu thyroïdien normal a besoin de TSH pour capter le traceur (iode ou technétium). Quand la TSH est diminuée par un excès d'hormones thyroïdiennes endogènes ou exogènes, le tissu thyroïdien normal capte peu d'isotope. Par contre, le tissu thyroïdien "autonome" va capter le traceur même en l'absence de TSH et un nodule autonome va apparaître chaud à la scintigraphie s'il produit assez d'hormones pour freiner la TSH empêchant l'isotope de se fixer sur le tissu thyroïdien normal. Mais si ce nodule autonome ne produit pas assez d'hormones pour freiner la TSH, le nodule va apparaître isofixant à la scintigraphie.

Certains préconisent alors un test de freination à la L-Thyroxine (8) pendant 4 à 6 semaines à la dose de 150 à 200 mg par jour et une nouvelle scintigraphie est réalisée (132). Si le nodule capte le traceur et le tissu autour est éteint, le nodule est alors hyperfonctionnel. Par contre, si le nodule ne capte pas le traceur après ce traitement d'épreuve de même que le reste de la glande alors le nodule doit être considéré comme froid et exploré comme tel. La dose et la durée du traitement freinateur est variable d'un auteur à l'autre (139).

3.3. Autres isotopes

Le sélénométhionine (^{75}Se), le citrate de gallium (^{67}Ga), le césium 131 (^{131}Cs), le phosphore 32 (^{32}P) et le thallium 201 (^{201}Tl). Ils se fixent de façon plus intense sur le tissu tumoral en fonction de l'augmentation du métabolisme de celui-ci. Le thallium 201 a été étudié notamment dans une étude japonaise (123) à un temps précoce (5-15 minutes) et à un temps tardif (3-5 heures) après administration de 1,5 à 2 mCi de ^{201}Tl . 94,6% des nodules qui se sont révélés être malins ont montré une hyperfixation au thallium 201 mais il existerait de nombreux faux-positifs par adénome vésiculaire bénin ou foyer de thyroïdite.

Ces dernières méthodes ne peuvent pas être utilisées en routine compte-tenu de leur coût et de leur caractère irradiant.

3.4. La scintigraphie par fluorescence X

Cette méthode évalue le contenu en iode du nodule thyroïdien grâce à la fluorescence de l'iode stable soumis à un rayonnement X. Ce rayonnement est détecté par un scintigraphe à balayage, éventuellement couplé à un système de traitement informatique qui permet de quantifier le pool iodé intra-thyroïdien. L'avantage est l'absence d'administration d'iode radioactif et l'irradiation est inférieure à 10 mrad. Cette technique nécessite une source d'américium 241 ou bien un tube générateur de rayon X, elle reste très rarement utilisée car ces appareils sont en nombre très limités.

On obtient une "image" thyroïdienne montrant une répartition homogène de l'iode froid. Sur cette image, le nodule apparaît plus ou moins riche en iode par rapport au parenchyme voisin. Un nodule pauvre en iode correspondrait dans 40% des cas à une lésion maligne (8).

4. LA TOMODENSITOMETRIE ET L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Le scanner avec injection donne de très bonnes images de la thyroïde avec de bons contrastes, une bonne définition de la taille, de la structure et des rapports anatomiques de la glande. Il permet essentiellement la recherche de métastases loco-régionales et peut être intéressant dans les goitres plongeants avant une chirurgie. Cependant, l'irradiation est supérieure à celle délivrée par une scintigraphie et il n'apporte pas de renseignements sur le caractère bénin ou malin du nodule thyroïdien.

L'IRM, pour la plupart des auteurs, n'apporte pas non plus d'information quant au caractère bénin ou malin d'un nodule. Cette technique d'imagerie non traumatisante a été au départ peu évaluée en pathologie thyroïdienne. L'utilisation des antennes de surfaces spécifiques en forme de collier a permis un gain d'information très net. C'est surtout par l'essai de caractérisation tissulaire que l'IRM paraît novatrice. Plusieurs auteurs rapportent des signaux en T1 et surtout en T2 longs comme fortement suspects de malignité. L'étude structurale aux différents temps de relaxation peut également apporter des arguments concernant la malignité. L'aspect inharmonieux du raccordement au parenchyme sain et la bordure mal limitée et imprécise du nodule sont des éléments de malignité assez constants. L'étude de RENARD (131) retrouve une sensibilité de 94,4% et une spécificité de 81,8% de l'IRM en faveur de la malignité avec 1,05% de faux-négatifs et 14,73% des faux-positifs.

L'IRM permet également une étude pré-opératoire des rapports anatomiques des goitres, mais elle rest encore peu rodée en pathologie thyroïdienne.

D. LA CYTOPONCTION A L'AIGUILLE FINE

1. HISTORIQUE

Dès les années 1930, MARTIN et ELLIS (106) rapportent leur expérience de biopsies thyroïdiennes, à l'époque avec de grosses aiguilles. Mais cette technique a peu de succès en raison de la crainte de dissémination d'un éventuel processus tumoral.

CRILE et HAWKS (34) et WANG (167) rapportent respectivement 1 cas sur 2000 et 1 cas sur 1200 de dissémination tumorale mais en utilisant des aiguilles de gros calibre. Il s'agissait d'une métastase thyroïdienne d'un cancer du rein et d'un carcinome papillaire extensif.

Avec la biopsie à l'aiguille fine, aucun cas de dissémination n'a été rapporté (8).

Dans les années 1950, la méthode sera développée d'abord dans les pays scandinaves par SÖDERSTROM puis en 1965 par LÖWHAGEN et WILLEMS. C'est à l'hôpital Karolinska de Stockholm que ces auteurs ont pratiqué le plus grand nombre de cytoponctions et ont acquis l'expérience la plus grande en cytologie thyroïdienne (plus de 20 000 cas).

Parallèlement aux Etats-Unis, les équipes d'endocrinologues utilisent plutôt la ponction biopsique à l'aiguille de gros calibre (21-101-120). Cette technique est plus invasive et comporte des risques de complications non négligeables (que nous reverrons en détail plus loin). Aussi, même si cette méthode a été largement utilisée dans les années 80 (21), elle tend aujourd'hui à être abandonnée.

L'équipe d'ESSELSTYN et CRYLE s'initie à la ponction-aspiration à l'aiguille fine auprès des équipes suédoises et cette technique devient la méthode diagnostique de référence pour les auteurs anglo-saxons.

En France, les premières publications paraissent dans les années 50 avec MENEGAUX puis en 64 avec BONNEAU et ZAJDELA. La cytoponction commence alors à être largement utilisée mais elle rest contestée par d'autres équipes en raison du risque non négligeable de faux-négatifs, c'est à dire de diagnostics faussement rassurants de bénignité. Mais grâce au développement de la méthode, l'expérience des cytologistes et des "préleveurs" s'élargit et la fiabilité de la méthode s'améliore. Elle est actuellement reconnue comme une méthode d'étude du nodule thyroïdien fiable, peu onéreuse, non invasive, dénuée de complication qui offre ainsi une meilleure sélection des malades à opérer par rapport aux autres examens paracliniques dont nous disposons jusqu'à présent.

2 LA TECHNIQUE:

La méthode de référence de la cytoponction à l'aiguille fine est celle décrite par LÖWHAGEN:

Le patient est allongé sur le dos, un oreiller glissé sous les épaules, le cou étant ainsi en légère hyperextension.

La peau est alors désinfectée à l'alcool à 60°.

La ponction est réalisée avec une aiguille fine (pour injection sous-cutanée) de calibre 25 Gauge (0,5mm de diamètre pour 16 mm de long) pouvant varier de 21 à 27 G.

Cette aiguille est adaptée à une seringue de 10 ml.

Le nodule est repéré par la palpation et immobilisé avec une main tandis que l'autre main pique avec l'aiguille montée. Une fois l'aiguille introduite dans le nodule, l'opérateur procède à 2 ou 3 aspirations douces en effectuant des petits mouvements de va et vient, en gardant l'aiguille dans la même direction sans la retirer. L'opérateur surveille l'apparition d'une sérosité à l'embout de l'aiguille et doit relâcher l'aspiration avant de retirer l'aiguille (sinon le matériel est aspiré dans la seringue et coagule).

Pour les nodules de grande taille, il est préférable de multiplier les prélèvements en changeant d'aiguille et de seringue à chaque fois.

Les nodules liquidiens sont vidés de leur contenu par aspiration douce jusqu'à affaissement complet du kyste. S'il persiste une zone solide; elle sera également ponctionnée avec une nouvelle aiguille montée sur seringue.

Une compression du point de ponction est maintenue pendant une à deux minutes.

A partir de cette technique de référence, plusieurs variantes ont été proposées :

- **L'anesthésie locale:** certains utilisent une anesthésie locale, estimant que cela est plus confortable pour le patient surtout lorsqu'on veut effectuer 5 à 6 prélèvements. Cette précaution préviendrait les mouvements et les contractions involontaires du patient (68). Les détracteurs pensent que l'injection du produit peut gêner l'analyse des contours du nodule entraînant une difficulté à placer l'aiguille. L'équipe de HAMBURGER pratique pour cela une anesthésie locale suivie d'un massage qui disperse le produit dans le tissu sous-cutané et ne modifie pas les contours du nodule (68).

- **L'utilisation d'un système d'aspiration** monté sur la seringue ou pistolet porte-seringue (système CAMECO) faciliterait le geste de l'opérateur en lui laissant une main libre pour maintenir le nodule. Les détracteurs lui reprochent de rendre le geste plus gauche, la main étant trop éloignée du nodule.

- **La taille de l'aiguille** est également discutée, de 21 à 27 G mais la plus utilisée est de 25 G. Notons que plus l'aiguille est grosse, plus le risque d'avoir une contamination sanguine est grand. A l'inverse, le problème des aiguilles trop fines est leur grande flexibilité rendant parfois difficile leur pénétration dans le nodule.

- Concernant le lieu de ponction, peu d'études précisent l'**emplacement** de l'aiguille dans le nodule. Néanmoins, pour les petits nodules, le choix est limité. Pour les gros nodules, il est conseillé de piquer plutôt en périphérie de façon circonférentielle et d'éviter le centre qui contient peu de cellules folliculaires et plus de cellules dégénératives.

- **Le nombre de prélèvements** varie de 3 à 7 ou plus par nodule selon les auteurs. Dans certains centres, le cytologiste effectue lui-même le prélèvement et peut ainsi vérifier immédiatement s'il est significatif, ce qui augmente bien la qualité du résultat final.

- On peut également réaliser la **cytoponction sans aspiration**. Ainsi l'équipe de Curie préfère les cytoponctions sans aspiration. ZAJDELA (174) considère qu'avec cette technique, on diminue le traumatisme tissulaire et la contamination sanguine et que, de plus, en manipulant directement l'aiguille, l'opérateur accroit sa sensibilité tactile au moment de ponctionner le nodule. MERLE (113) dans une étude rétrospective a montré la supériorité de la technique sans aspiration qui permettrait l'obtention de frottis plus richement cellulaires et donnerait des résultats diagnostiques supérieurs.

L'opérateur utilise alors une aiguille de 0,5mm de diamètre qu'il introduit dans le nodule et effectue des mouvements de va et vient lentement dans différents plans. Il surveille l'apparition d'une sérosité qui monte par capillarité jusque dans l'embout de l'aiguille. L'aiguille est alors retirée et on fixe une seringue remplie d'air pour expulser le matériel sur une lame. Deux à trois ponctions par nodule sont effectuées. En cas de liquide kystique, on adapte une seringue et on aspire doucement (une aspiration trop brutale risque de provoquer une hémorragie intra-kystique) jusqu'à affaissement complet du kyste.

ROSSI et col (141) ont réalisé une étude prospective en 1990 pour évaluer l'influence de la technique (calibre de l'aiguille, avec ou sans aspiration) sur la qualité du prélèvement. Les critères de qualité étant la qualité macroscopique des lames, la quantité de colloïde, le degré de contamination sanguine, la présence de cellules vésiculaires isolées, en amas ou en placards bien étalés et la présence de gros amas cellulaires mal étalés peu analysables. Les meilleurs lames sont obtenues avec l'aiguille de gros calibre 21 G sans aspiration et également avec l'aiguille de 23 G avec aspiration en effectuant 5 aspirations. Les lames ainsi obtenues comportent en effet le plus de cellules isolées ou en amas, de

placards avec des cellules intactes et le moins de contamination sanguine, qui constituent des critères de qualité cytologique.

- Enfin, la cytoponction "classique" est réalisée après avoir repéré le nodule par la palpation. Certaines équipes lui préfèrent le **repérage échographique**. Cette technique a été introduite en 1977 par WALFISH (165). Elle permet de ponctionner des nodules de plus petite taille et non accessibles à la palpation. Elle donnerait de meilleurs résultats sur le pourcentage de prélèvements non significatifs (28-32).

La cytoponction échoguidée peut s'effectuer "à main libre" ou avec un guide, l'aiguille de ponction étant solidarisée à la sonde d'échographie (cette dernière technique donnant de moins bons résultats, la ponction du nodule étant alors limitée dans un seul axe) (32).

Elle peut également être utile pour des gros nodules mixtes afin de localiser la partie kystique et la partie solide (17).

Quelle que soit la technique de prélèvement, l'aiguille est ensuite adaptée à une seringue remplie d'air et une goutte de sérosité est déposée à l'extrémité de chaque lame.

On procède alors rapidement à l'étalement à l'aide d'une seconde lame inclinée à 30°. Il faut tirer le film cellulaire par capillarité rapidement, de façon uniforme, sans retour en arrière. L'étalement ne doit pas être écrasé ni épais et doit occuper le centre de la lame et les 2/3 de sa surface.

Pour une aspiration, on réalise 4 à 6 étalements. Il est surtout intéressant de ponctionner plusieurs fois le nodule en variant la zone de ponction.

Les lames sont alors séchées à l'air puis colorées par le May-Grunwald-Giemsa (MGG) ou fixées dans un mélange alcool-éther et colorées par la technique de Papanicolaou. Les lames peuvent également être uniquement séchées à l'air permettant des coloration spéciales complémentaires (rouge congo si un cancer médullaire est suspecté, qui met en évidence la substance amyloïde). Les lames destinées à l'immunomarquage sont séchées à l'air puis conservées à +4° pour moins de 48 heures ou à -20° si elles doivent être conservées plus longtemps. Les nouvelles techniques d'analyse morphologique du noyau ou du contenu en ADN ne sont pas encore de pratique courante.

Le choix de la technique de coloration se fait par le cytologiste. La technique au MGG est préférée des auteurs scandinaves. Elle colore bien le cytoplasme cellulaire et le fond de l'étalement. La technique de Papanicolaou est préférée par les cytologistes

américains. Elle met en valeur les détails nucléaires. Certaines équipes, dont celle de Limoges, utilisent les deux méthodes de coloration.

3. CRITERES DE VALIDITE:

- **Le nombre de prélèvements:** en général, on considère qu'il faut au moins 3 ponctions différentes par nodule. Mais plusieurs équipes font au minimum 6 prélèvements par nodule (28-71).

- **Le nombre de placards cellulaires par lame:** HAMBURGER considère qu'il faut au minimum 6 placards cellulaires sur au moins deux lames provenant de ponctions différentes pour considérer un prélèvement comme bénin (68). Les ponctions ne rapportant pas assez de matériel sont dites blanches ou ininterprétables. Il faut alors recommencer la cytoponction. Une fois sur deux, le résultat est significatif lors du deuxième prélèvement mais parfois on n'obtient pas de matériel suffisant malgré plusieurs prélèvements (souvent dans les lésions kystiques ou scléreuses).

- **L'absence de globules rouges:** l'absence totale d'hématie est difficile en pratique. Il est rarement précisé dans la littérature le nombre exact d'hématies rendant la lame ininterprétable mais il est reconnu qu'une ponction hémorragique doit être renouvelée à distance.

Cette technique relativement simple possède donc plusieurs variantes

Les résultats de la cytoponction et notamment du nombre de prélèvements significatifs en dépendent de façon essentielle.

L'expérience du médecin qui pratique le geste est primordiale mais, là encore, il y a discussion. HAMBURGER considère qu'il faut avoir réalisé au moins 700 cytoponctions pour être performant (68) ce qui réserve ce geste à des grands centres. Classiquement, il est reconnu qu'avec un minimum de 5 cytoponctions par semaine, les résultats sont concordants avec ceux des grandes séries (8-67).

DWARAKANATHAN (46), PEPPER (125) et ASP (9) considèrent cependant que cette technique ne doit pas être réservée aux grands centres d'endocrinologie (au moins 500 cytoponctions par an) .

Ils obtiennent des résultats identiques avec de expériences moindres (environ 50 cytoponctions par an).

Bien sûr, l'expérience du cytologiste est également fondamentale et dans certaines équipes, les cytologistes et non le clinicien réalisent le geste eux-même, permettant ainsi une vérification immédiate de la qualité du prélèvement cellulaire.

4. LES AVANTAGES DE LA TECHNIQUE

C'est une technique simple, sûre et rapide. Elle est le plus souvent indolore, cependant, certains auteurs qui multiplient le nombre de ponctions (>6) préfèrent utiliser une anesthésie locale.

Elle permet d'apprécier la consistance du nodule (très dure, ligneuse ou au contraire molle ou ferme) et de faire le diagnostic du kyste et son évacuation.

Elle permet de réduire la fréquence de la chirurgie pour nodules thyroïdiens et d'augmenter la fréquence des cancers dans les nodules thyroïdiens opérés de 16 à 65% pour KENDALL (88). Pour HAMBURGER (70), la chirurgie du nodule thyroïdien a diminué de 50% et le nombre de cancer dans les nodules opérés a augmenté de 15 à 40% permettant un geste initial adapté. Pour HAMBURGER et GHARIB l'économie réalisée aux Etats-Unis depuis l'utilisation de la cytoponction s'élève à plus de 15 millions de dollars par an.

De plus cette méthode s'avère peu onéreuse. En France, la cytologie est un B120 (avec un acte biologique B=1,80 FF) soit 216 FF auxquels se rajoutent un K5 si la ponction est faite par le cytologiste. On rappelle que l'échographie est cotée K20 soit 250 FF et la scintigraphie 448,50 FF.

C'est un examen reproductible. HAMBURGER (70) a réalisé une nouvelle cytoponction à l'aiguille fine avec un intervalle de 6 mois à 8 ans (en moyenne 2,39 ans) dans 181 cas. Le diagnostic a été confirmé dans 88% des cas.

Malgré toutes ces qualités, il est surprenant de constater que peu de médecins en France prescrivent cet examen. Dans une enquête auprès d'endocrinologues français, la cytoponction ne vient qu'en quatrième position des examens prescrits après l'échographie, la scintigraphie et la biologie (109).

On lui reproche essentiellement le nombre de faux-négatifs, le nombre de prélèvements non significatifs ou l'absence de cytologiste intéressé par la cytologie thyroïdienne.

5. LES EFFETS SECONDAIRES

Les complications locales sont rares et bénignes.

Concernant le risque de dissémination tumorale, il faut rappeler que les deux cas de dissémination tumorale avaient eu lieu après une ponction avec une aiguille de gros calibre (69), qui ne sont pas pratiquées dans notre centre et que sur les 20 000 cytoponctions à l'aiguille fine (méthode que nous employons à Limoges) réalisées à l'hôpital Karolinska, aucun cas de dissémination n'a été recensé.

On peut voir par contre des hémorragies intra-glandulaires, des destructions folliculaires; la formation d'un tissu de granulation, une fibrose, des atypies nucléaires ou cellulaires et des altérations capsulaires (10).

Les hémorragies intra-nodulaires pourraient être prévenues par la compression locale (150).

On a décrit également une ponction trachéale, une atteinte du nerf récurrent réversible (69), des syncopes vagues (2 cas sur 309) et de rares douleurs persistant plus de 24 heures (150).

La nécrose du nodule après une cytoponction est rare mais existe. Elle se produirait surtout sur les nodules malins (97) et en moins de deux semaines. Le patient voit alors son nodule diminuer de volume voire disparaître après un épisode douloureux. Dans l'étude d'HAMBURGER, 10% des nodules ont diminué ou disparu après la cytoponction (70). Le mécanisme de cette nécrose serait une interruption de la microcirculation.

AXIOTIS (10) décrit une complication rare de la cytoponction: le cas d'une hyperplasie endothéliale papillaire survenue chez une femme de 74 ans ayant un nodule de 4 cm de diamètre ponctionné à deux reprises avec des aiguilles de 21 et 23 G avec un minimum de 5 passages à chaque fois. La première cytoponction était non significative, la deuxième montrait une thyroïdite de Hashimoto. Devant l'augmentation de taille du nodule

malgré un traitement freinateur, elle a finalement été opérée. Le diagnostic histologique fut une hyperplasie papillaire endothéliale (probablement due à l'hématome induit par la cytoponction), une tumeur à cellules de Hürthle et une thyroïdite de Hashimoto.

Un cas d'hyperthyroïdie transitoire après une cytoponction a conduit des auteurs japonais (92) à réaliser une étude rétrospective sur 500 cytoponctions et ils ont retrouvé 5 cas d'hyperthyroïdie post cytoponction (avec un délai de 2 à 20 jours). Ils ont également réalisé une étude prospective sur 52 nodules pleins et 63 kystes avec une incidence de l'hyperthyroïdie post-cytoponction de 0,9% (1/115 patients): une femme de 58 ans, deux jours après une cytoponction avec une aiguille de 22 G pour un nodule mixte s'est présentée à nouveau pour récurrence du kyste. Son bilan hormonal montrait une FT4 augmentée et une TSH freinée sans signe clinique d'hyperthyroïdie. Tout est rentré dans l'ordre spontanément après 14 jours. L'explication n'est pas connue, on peut évoquer la survenue de phénomènes inflammatoires qui entraîneraient une libération d'hormones après une ponction.

Enfin, une étude (13) a montré une libération de thyroglobuline dans la circulation après cytoponction, mais l'étude ne comporte que 12 cas. Cette libération de thyroglobuline pourrait être en faveur de la malignité.

6. EXPRESSION DES RESULTATS

Les résultats des nombreuses études sur la cytoponction à l'aiguille fine sont exprimés de manière variable selon les auteurs, ce qui complique l'analyse des données de la littérature et la comparaison des résultats. En général, on distingue au moins quatre groupes:

6.1. Les cytologies bénignes (négatives)

Elles correspondent aux cytologies des kystes colloïdes, des thyroïdites, des nodules et des goitres, des adénomes normo ou macrovésiculaires. Pour chaque entité, les aspects cytologiques sont caractéristiques et précis. On peut affirmer la bénignité et proposer une simple surveillance médicale en l'absence d'autres indications opératoires (gène mécanique, esthétique, anxiété).

Elles représentent de 53 à 90% des résultats (55).

6.2. Les cytologies malignes (positives)

La malignité peut être affirmée, les aspects cytologiques étant suffisamment évocateurs, pour les carcinomes papillaires, les carcinomes anaplasiques, les cancers médullaires, les lymphomes et les métastases. La difficulté reste entière pour le diagnostic de malignité des proliférations différenciées d'architecture vésiculaire.

Elles représentent de 1 à 10% des résultats (55).

6.3. Les cytologies suspectes ou douteuses

Elles regroupent les résultats cytologiques intermédiaires pour lesquels un diagnostic tranché de bénignité ou de malignité est impossible. Elles concernent deux grandes catégories, les cytologies atypiques et le grand groupe des "lésions folliculaires".

Elles représentent de 5 à 23% des résultats (55) .

Les cytologies atypiques concernent également les thyroïdites ou les adénomes et goitres remaniés. L'interprétation peut également être difficile après un traitement par anti-thyroïdiens de synthèse.

Les lésions folliculaires représentent la plus grande difficulté de l'analyse cytologique thyroïdienne. En effet, la différence entre adénome et carcinome est marquée par l'invasion capsulaire ou vasculaire et n'est donc pas visible en cytologie.

Certains auteurs divisent les lésions folliculaires en trois sous-groupes: (96)

Type I: probable carcinome vésiculaire

Type II: caractéristiques cellulaires pouvant être compatible avec un cancer mais sans aucune certitude.

Type III: prélèvement très cellulaire mais cellules régulières évoquant plutôt la bénignité.

Après vérification histologique, on retrouve 60 à 90% de tumeurs malignes dans la classe I, 20 à 30% dans la classe II et 10% dans la classe III.

Au total, 75% des cytologies suspectes correspondent à d'authentiques tumeurs folliculaires parmi lesquelles moins d'un tiers (environ 27%) sont malignes.

6.4 Les cytologies blanches ou non significatives

Elles représentent les prélèvements ininterprétables. Le matériel comporte moins de six groupes cellulaires ou est acellulaire, coagulé ou mal étalé ou encore hémorragique.

Elles représentent de 2 à 21% des résultats (55). Dans 50% des cas une nouvelle cytoponction permet d'obtenir un résultat significatif (60).

La valeur qualitative ou quantitative du prélèvement est liée d'une part à la maîtrise technique du préleveur mais également à la nature du nodule.

Par exemple, un **nodule fibreux** est induré ce qui rend la cytoponction difficile, le matériel ainsi recueilli est souvent pauci-cellulaire. Parfois même, la capsule est tellement épaisse qu'elle est infranchissable par l'aiguille fine.

Les kystes posent également souvent un problème diagnostique : d'une part, ils correspondent à des lésions histo-pathologiques très variées, d'autre part, le liquide de ponction, malgré la centrifugation, est souvent paucicellulaire.

Cependant, il convient d'explorer avec vigilance ces lésions kystiques car l'incidence des tumeurs malignes dans ce type de lésion n'est pas négligeable. DE LOS SANTOS et son équipe ont publié une étude sur une série de 221 patients opérés pour un nodule thyroïdien (39). Ils trouvent 14% de lésions malignes dans les nodules kystiques contre 23% dans les nodules solides. Ces auteurs font une revue de la littérature et constatent que l'incidence des tumeurs malignes dans les nodules kystiques varie de 3% à 25%, avec un chiffre moyen de 14%. Il faut préciser que DE LOS SANTOS se réfère à la classification internationale de l'OMS et classe l'adénome à cellules de Hürthle dans les lésions tumorales bénignes alors que d'autres auteurs comme ROSEN les considèrent comme potentiellement malignes. Dans sa série de 60 patients, l'incidence des lésions malignes dans les nodules kystiques est de 32% (138). Si l'on élimine les tumeurs à cellules de Hürthle, ce pourcentage passe à 25%.

En conclusion, le caractère liquidien d'un nodule ne préjuge pas de sa bénignité. Il faut ponctionner les zones solides résiduelles des nodules qui s'affaissent partiellement à la cytoponction et surveiller étroitement voire opérer les nodules kystiques récidivant après ponctions itératives.

7. LES RESULTATS DES GRANDES ETUDES

La comparaison des nombreuses grandes études est rendue difficile par la différence d'analyse statistique. En effet, certains auteurs incluent dans leurs calculs les cytologies suspectes et d'autres non. Si elles sont incluses, ces dernières font partie de la classe positif ou malin.

Lorsque les cas "suspects" ou "intermédiaires" sont classés à part et n'interviennent pas dans les calculs des paramètres statistiques, la spécificité et la fiabilité globale sont majorées, le taux de faux-négatifs reste inchangé, le taux de faux-positifs est sensiblement abaissé et la sensibilité diminuée. ASP (9) a clairement souligné ce problème et intègre les résultats suspects dans les résultats positifs.

7.1. Les faux-négatifs

Le taux de faux-négatifs est défini par le pourcentage de patients dont la cytologie est bénigne et qui ont en fait une lésion maligne. Il représente donc le nombre de cancers méconnus par cette méthode et doit donc être le plus bas possible pour que la méthode soit sûre.

Le véritable taux de faux-négatifs n'apparaît que dans les études où TOUS les malades sont opérés. Dans la revue de la littérature de GHARIB (55), il se situe entre 1,3 et 11,5%, en moyenne 5,2%. CARUSO et MAZZAFERRI (28) trouvent également une moyenne de faux-négatifs de 5%. ASCHRAFT et VAN HERLE (8) obtiennent sur 1330 patients tous opérés un taux de faux-négatifs de 1,7%. Il apparaît dans la plupart des études où tous les patients ont une confirmation histologique que ce taux est inférieur à 5%. Ces résultats faussement négatifs correspondent soit à une erreur d'interprétation, soit d'un problème de recueil cellulaire insuffisant notamment pour les nodules très petits ou pour les kystes.

Une autre façon d'évaluer ces cancers méconnus est la surveillance de ces patients ayant une cytologie négative. Deux études ont suivi ces patients: L'équipe de BOEY (18) a suivi 365 patients pendant une moyenne de 30 mois et n'a trouvé que deux cancers. Le taux de faux-négatifs était de 2,1%. L'équipe de GRANT (62) a suivi 439 patients ayant une cytologie bénigne pendant 6,1 ans, 3 cancers sont survenus, le taux de faux-négatifs est de 0,7% dans cette série.

7.2. Les faux-positifs

Le taux de faux-positifs correspond au pourcentage de patients ayant une cytologie positive ou maligne et dont l'histologie s'avère en fait bénigne. Ils ne constituent pas le problème majeur de la cytoponction. Ils ne deviennent un réel inconvénient que si l'on veut utiliser la cytologie pour prévoir la nature de l'intervention chirurgicale à pratiquer (40).

Ce taux varie de 0 à 7,7%, en moyenne 2,9% pour GHARIB (55) et moins de 6% pour CARUSO et MAZZAFERRI (28).

Il correspond en général aux erreurs de diagnostic entre adénome et carcinome folliculaire.

7.3. La sensibilité et la spécificité

La sensibilité est définie par le rapport du nombre de vrais-positifs sur le nombre de vrais-positifs plus le nombre de faux-négatifs. Elle représente le pourcentage de cancers dépistés par la cytoponction.

La spécificité est définie par le nombre de vrais-négatifs sur le nombre de vrais-négatifs plus le nombre de faux-positifs. Elle représente le pourcentage de lésions bénignes.

Comme nous l'avons déjà signalé, ces paramètres dépendent de la place que l'on donne à la catégorie "suspects". Si les cytologies suspectes sont considérées comme positives, la sensibilité augmente et la spécificité diminue.

Pour GHARIB (55), dans une revue de la littérature de 1982 à 1991 portant sur un total de 18 000 cytoponctions, la sensibilité varie de 65 à 98% et la spécificité de 72 à 100%, ceci dépendant essentiellement de la place des cytologies intermédiaires ou douteuses.

Si l'on considère comme positives les cytologies intermédiaires ou douteuses ainsi que les malignes (conduisant à une intervention chirurgicale) et comme négatives les cytologies bénignes (conduisant à une surveillance médicale), on retrouve alors dans les grandes séries qu'une sensibilité supérieure à 97% est obtenue avec une spécificité inférieure à 50% et que pour avoir une spécificité supérieure à 90%, la sensibilité passe au dessous de 90% (40).

7.4. Le pourcentage de cancers parmi les nodules opérés

Avec l'examen clinique, l'échographie et la scintigraphie, le pourcentage de cancers parmi les nodules opérés se situait entre 10 et 15%. Par exemple, dans la revue de 22 études de ASCHRAFT et VAN HERLE (8), si l'on considère que les nodules apparaissant froids à la scintigraphie (iode ou technétium non précisé) doivent être opérés, on trouve 16% de cancers parmi ces nodules froids. L'utilisation de la cytoponction a nettement augmenté ce pourcentage: ainsi, dans la revue de GHARIB (55), sur 18183 patients ayant eu une cytoponction, 3144 (17%) ont été opérés à cause d'une cytoponction suspecte ou douteuse et 995 (32%) se sont révélés avoir un cancer.

Dans des séries plus récentes, ce pourcentage passe de 20 à 50% grâce à la cytoponction (28). Il faut noter que cette augmentation ne correspond pas à la découverte fortuite de microcancers lors de la chirurgie mais à d'authentiques nodules malins dépistés et opérés.

8. LES LIMITES DE LA CYTOPONCTION

Les deux grandes limites de la cytoponction sont les résultats non interprétables et les résultats suspects.

Les résultats non interprétables proviennent souvent de lésions kystiques ou très vascularisées. Le succès de la cytoponction dépend alors de la précaution avec laquelle on aspire, de l'étalement cellulaire et de l'examen cytologique. Dans l'étude de HALL (67) , le taux de prélèvements non significatifs passe de 6,4% pour les cytologistes effectuant eux-

même la cytoponction à 32,4% pour les médecins non entraînés. D'un autre côté, il persiste toujours un taux de résultats ininterprétables malgré une grande expérience.

La deuxième grande limite de la cytoponction correspond aux résultats suspects, qui représentent entre 20 et 30% des cytoponctions (57) et sont liés le plus souvent à la difficulté de diagnostic différentiel entre adénome et carcinome folliculaire. Dans cette classe de nodules suspects, environ 25% seront malins à l'examen anatomo-pathologique. Plusieurs propositions ont été faites pour essayer de diminuer ce taux de résultats suspects: l'utilisation de biopsies avec des aiguilles de gros calibre (68) ou l'analyse quantitative de la taille et de la forme du noyau ou de leur contenu en ADN (55) mais sans résultat pour le moment. L'équipe de VAN HERLE en 1982 (163) proposait la réalisation d'une scintigraphie uniquement pour ces nodules suspects et de ne pas opérer les nodules chauds mais ceci est contredit depuis par plusieurs études (notamment celle de GHARIB) qui

retrouvent des cancers parmi les nodules chauds (57). Globalement, la plupart des équipes opèrent tous les nodules de la classe suspecte.

9. AUTRES METHODES DIAGNOSTIQUES ASSOCIEES A LA CYTOLOGIE

9.1. Quantification de l'ADN grâce à la cytométrie en flux

Les résultats sont décevants. En effet, toutes les études réalisées concluent que la mesure de la ploïdie n'apporte pas d'argument supplémentaire en faveur de la bénignité ou malignité (50-83-90). Les adénomes sont diploïdes ou aneuploïdes. Les cancers papillaires sont généralement diploïdes. Dans 20% des cas, il s'agit de tumeurs aneuploïdes ou comportant des sous-populations aneuploïdes. Les cancers folliculaires bien différenciés sont aneuploïdes dans 20% des cas et ont un index de prolifération élevé.

9.2. L'immunohistochimie

9.2.1. La thyroglobuline

Elle est présente aussi bien dans les lésions thyroïdiennes bénignes que malignes. Son immunodétection sur les lames de cytoponction permet d'affirmer la nature primitivement thyroïdienne d'une lésion et de faire le diagnostic différentiel d'une métastase.

9.2.2. La thyrocalcitonine

Son immunodétection permet le diagnostic de cancer médullaire.

9.2.3. L'anticorps anti-thyroperoxydase

L'anticorps monoclonal nommé ACM 47 est un anticorps dirigé contre un épitope spécifique de la molécule de peroxydase thyroïdienne intracytoplasmique. Il marque le tissu thyroïdien normal et les lésions ou tumeurs folliculaires bénignes. Le marquage est négatif dans les tumeurs folliculaires malignes. Dans la première étude de DE MICCO (42), il est testé sur de coupes histologiques selon les méthodes d'immunohistochimie usuelles.

Puis la même équipe ainsi que plusieurs laboratoires en France et à l'étranger ont effectué une étude prospective multicentrique destinée à évaluer l'intérêt de ce marqueur dans la cytoponction thyroïdienne. Les lames de cytoponction sont séchées à l'air puis conservées immédiatement (moins de 15 minutes après la cytoponction) à +4° si le marquage a lieu dans les 24 heures, sinon, elles sont congelées à -20°. Les résultats obtenus avec l'ACM 47 sont exprimés en pourcentage de cellules positives. La lésion est considérée comme bénigne si ce chiffre est supérieure ou égal à 80% et maligne si ce chiffre est inférieur à 80%. Les premiers résultats de l'équipe de Marseille montre une sensibilité du test pour le dépistage de la malignité de 100% et une spécificité de 86,6%.

La cytologie conventionnelle méconnaît quelques cas de cancers papillaires dont l'aspect cytologique n'est pas caractéristique. Ils sont par contre clairement identifiés par ce marquage qui ne y retrouve habituellement pas plus de 15 à 20% de cellules positives.

Les faux-positifs ne sont pas toujours les mêmes avec les deux méthodes : en cytologie standard, ce sont essentiellement les lésions microvésiculaires qui sont classées par principe dans les lésions à risque. Le test ACM 47 est plus performant pour ces lésions. Par contre, il est plus souvent à l'origine d'erreurs dans les lésions de thyroïdite ou certains nodules colloïdes dégénératifs, où les cellules altérées peuvent présenter un taux de marquage assez bas (40).

L'introduction de ce nouveau test associé à la cytologie standard améliore considérablement la qualité du cytodagnostic (15).

DEUXIEME PARTIE

ETUDE

PERSONNELLE

I. PATIENTS ET METHODE

Notre étude est rétrospective et porte sur 273 cytoponctions réalisées chez 241 patients dans le service de Médecine Interne B de mars 1991 à Juin 1995. En effet, certains patients ont eu des cytoponctions à plusieurs reprises, d'autres ont eu plusieurs nodules ponctionnés.

Parmi ces 241 patients, 68 (avec un total de 81 cytoponctions) ont été opérés et ont pu bénéficier d'une confrontation cytologie/histologie.

Nous avons donc étudié ces 68 sujets : 63 femmes (92,6%) et 5 hommes (7,4%) âgés en moyenne de 47,6 ans (15 à 85 ans).

Toutes les cytoponctions ont été réalisées par le même opérateur, Madame le Docteur C. CLAVERIES, endocrinologue, attachée au service de Médecine Interne B, Endocrinologie et Maladies Métaboliques.

La cytoponction est réalisée en ambulatoire, sans anesthésie locale, selon la technique suivante : patient allongé sur le dos, le cou en hyperextension, la peau est nettoyée avec un antiseptique courant. Le nodule est repéré par la palpation et la ponction est réalisée à l'aiguille sans aspiration. Au moins trois ponctions sont réalisées pour chaque nodule quand cela est possible. Lorsque le patient présente plusieurs nodules, on ponctionne les nodules dominants (les plus volumineux). Le prélèvement cellulaire est ensuite projeté sur une lame de verre puis étalé et séché à l'air. Si le nodule a un contenu liquidien, celui-ci est vidé autant que possible puis reponctionné pour obtenir un prélèvement cellulaire. Le liquide est centrifugé pour permettre un étalement du culot cellulaire.

Le point de ponction est ensuite comprimé pendant quelques minutes. Il n'a pas été noté d'effet secondaire particulier en dehors de petits hématomes disparaissant spontanément.

Les colorations cytologiques sont effectuées dans le service d'anatomo-pathologie. Le plus souvent sont utilisés les deux types de coloration suivantes : Papanicolaou et May-Grünwald-Giemsa.

Notre population d'étude est constituée de patients adressés par un médecin du service, ou par un endocrinologue libéral, ou par un autre service du C.H.U (Chirurgie A, Chirurgie B, O.R.L...).

Sur le plan clinique, les patients ont soit un nodule isolé, soit un goitre uni ou multinodulaire avec un ou deux nodules prédominants au sein de ce goitre et qui ont été ponctionnés. Parfois, il est noté au sein de ce goitre, une augmentation de volume d'un nodule ou l'apparition d'un aspect induré. Un patient a été adressé pour recherche de cancer primitif devant la présence d'un goitre et de métastases pulmonaires.

La plupart des patients avaient eu au préalable une échographie et une scintigraphie au Technétium. L'échographie montrait un nodule hypoéchogène, hétérogène ou isoéchogène ou plus rarement anéchogène. La scintigraphie retrouvait le plus souvent un nodule "froid" (28 nodules froids isolés) avec cependant deux cas de nodules chauds (en euthyroïdie clinique et biologique).

Certains patients ont eu un bilan hormonal comprenant le plus souvent un dosage de la T4 libre et de la TSH qui montraient une euthyroïdie. Quelques uns ont eu un dosage de la thyrocalcitonine, normal et d'autres un dosage des anticorps anti-TPO.

Quelques patients avaient subi auparavant un traitement freinateur par hormones thyroïdiennes à la dose de 50 à 100 µg de Levothyrox* par jour. La taille du nodule ne s'était pas modifiée sous ce traitement.

Les patients ont été opérés dans différents services du C.H.U. Ils ont subi soit une thyroïdectomie totale, soit une lobo-isthmectomie.

II . LES RESULTATS

Les résultats de la cytoponction dans notre étude sont les suivants :

D'une façon générale, sur les 273 cytoponctions réalisées chez 241 patients de Mars 1991 à Juin 1995 :

- 169 cytoponctions bénignes soit **62%**
- 17 cytoponctions malignes ou suspectes soit **6%**
- 87 cytoponctions non significatives soit **32%**

Parmi les 81 cytoponctions effectuées chez les 68 patients opérés, on trouve :

- 41 cytoponctions bénignes soit **50,6%**
- 12 cytoponctions malignes ou suspectes soit **14,8%**
- 28 cytoponctions non significatives soit **34,6%**

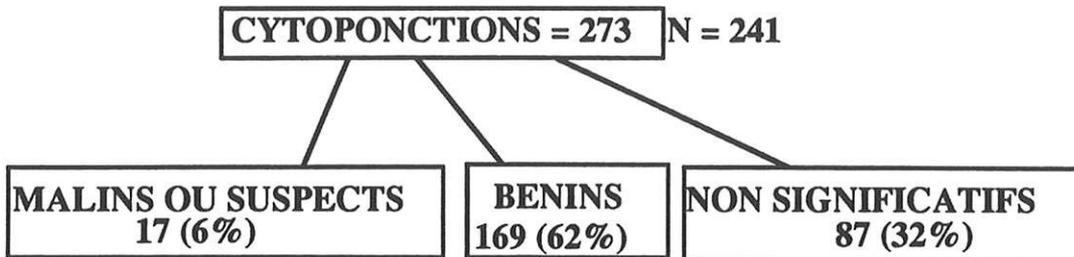
La confrontation avec l'histologie a donné les résultats suivants :

Parmi les 41 cytoponctions bénignes, 39 se sont confirmées être des lésions bénignes (vrais négatifs) mais 2 se sont avérées malignes (faux négatifs).

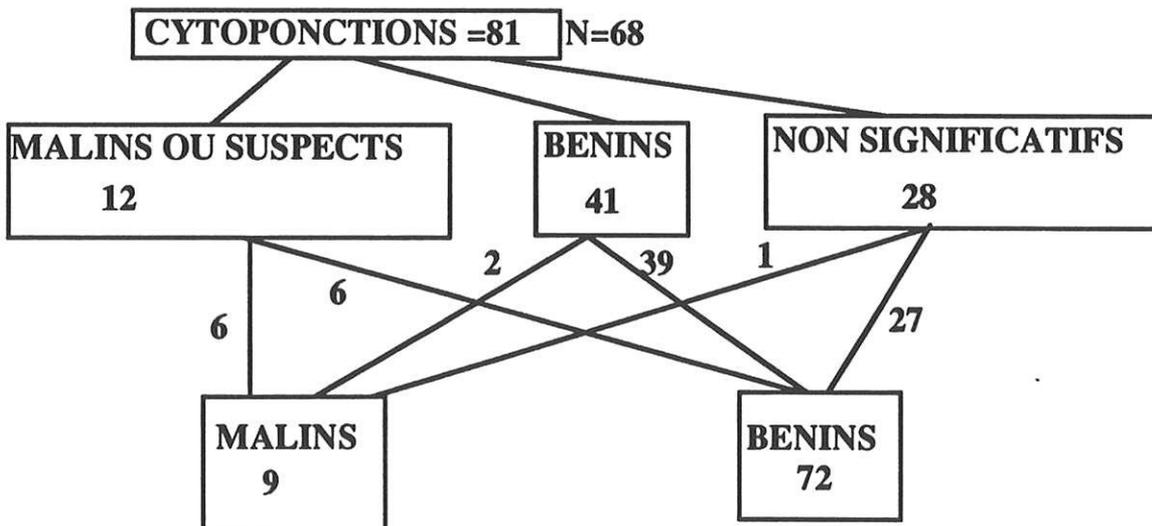
Parmi les 28 cytoponctions non significatives, 27 sont bénignes et 1 maligne.

Parmi les 12 cytoponctions suspectes ou malignes, 6 sont bénignes (faux positifs) et 6 malignes (vrais positifs).

CYTOPONCTIONS DE MARS 1991 A JUIN 1995

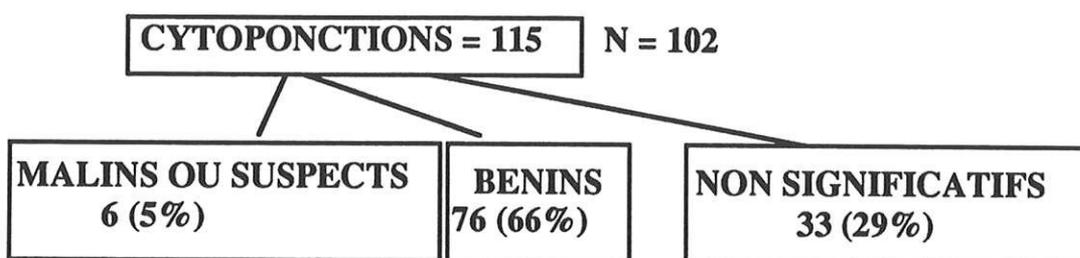


**CONFRONTATION CYTOLOGIE/HISTOLOGIE
DE MARS 1991 A JUIN 1995**

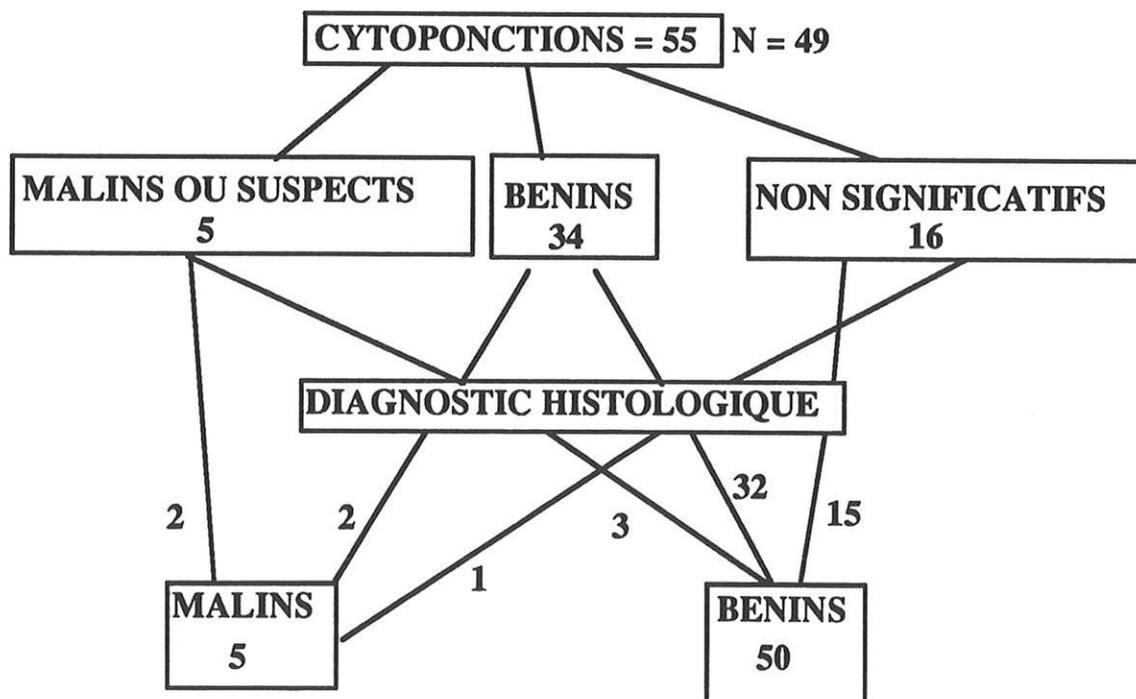


On peut séparer nos résultats en deux parties : de Mars 1991 à Septembre 1993, ce sont les débuts de la cytoponction à Limoges et son résultat influence peu la décision chirurgicale. De Septembre 1993 à Juin 1995, la cytoponction commence à avoir une certaine importance dans la stratégie diagnostique du nodule et un certain nombre de médecins l'utilisent pour décider de la conduite à tenir devant un nodule et pour assurer sa surveillance. Les résultats de ces deux périodes sont représentés sur le schéma ci-dessous :

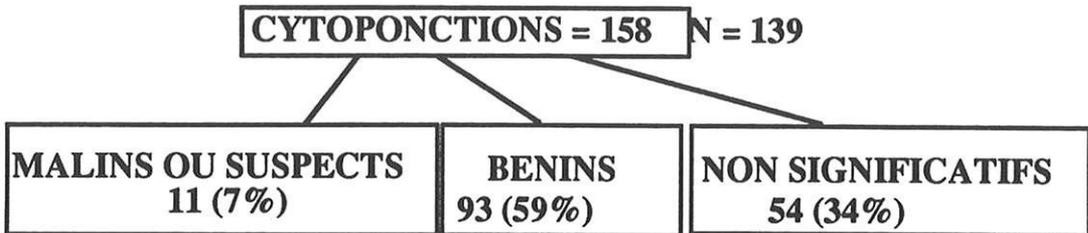
CYTOPONCTIONS DE MARS 1991 A SEPTEMBRE 1993



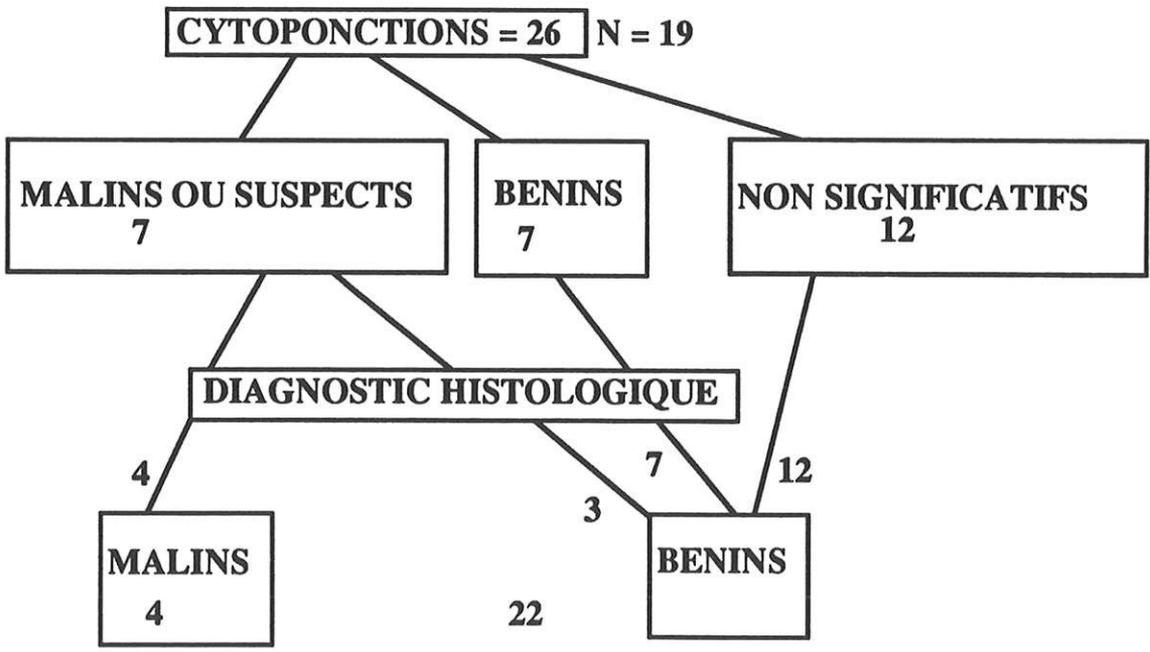
CONFRONTATION CYTOLOGIE/HISTOLOGIE (MARS 91 A SEPTEMBRE 93)



CYTOPONCTIONS DE SEPTEMBRE 93 A JUIN 95



CONFRONTATION CYTOLOGIE/HISTOLOGIE DE SEPTEMBRE 93 A JUIN 95



On peut définir dès à présent dans notre étude les paramètres suivants (en précisant que nous avons placé les "suspects" et les "malins" dans la même catégorie (puiqu'ils justifient pour nous la même attitude chirurgicale):

- **LA SENSIBILITE** de la cytoponction qui mesure le nombre de cancers dépistés par la méthode. C'est le rapport :

$$\text{Vrais positifs} / (\text{Vrais positifs} + \text{Faux négatifs}) \text{ soit } 6/8 = 75 \%$$

- **LA SPECIFICITE** de la cytoponction qui représente le pourcentage de lésions bénignes correctement diagnostiquées par le test. C'est le rapport :

$$\text{Vrais négatifs} / (\text{Vrais négatifs} + \text{Faux positifs}) \text{ soit } 39/45 = 86 \%$$

- **LA VALEUR PREDICTIVE POSITIVE (VPP)** de la méthode qui représente la probabilité d'avoir un cancer quand la cytoponction est positive. C'est le rapport :

$$\text{Vrais positifs} / (\text{Vrais positifs} + \text{Faux positifs}) \text{ soit } 6/12 = 50 \%$$

- **LA VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE (VPN)** de la méthode qui représente la probabilité d'avoir une lésion bénigne lorsque la cytologie est négative. C'est le rapport :

$$\text{Vrais négatifs} / (\text{Vrais négatifs} + \text{Faux négatifs}) \text{ soit } 39/41 = 95 \%$$

- **LA FIABILITE** de la méthode est le rapport des cytoponctions exactes sur l'ensemble des cytoponctions interprétables. C'est le rapport :

$$\text{Vrais positifs} + \text{Vrais négatifs} / \text{cytoponctions interprétables} \text{ soit } 45/53 = 85 \%$$

On peut également calculer ces paramètres pour les deux périodes que nous avons distinguer :

De Mars 1991 à Septembre 1993, les résultats sont les suivants :

- **SENSIBILITE = 50%**
- **SPECIFICITE = 91%**
- **VPP = 40%**
- **VPN = 94%**
- **FIABILITE = 87%**

De Septembre 1993 à Juin 1995 :

- SENSIBILITE = 100%
- SPECIFICITE = 70%
- VPP = 57%
- VPN = 100%
- FIABILITE = 78%

III. DISCUSSION

1) Les résultats

1.1. Les prélèvements non significatifs

En ce qui concerne le taux de prélèvements non significatifs c'est à dire les cytoponctions blanches, nos résultats ne sont pas très bons puisque ce pourcentage est de 32% pour toutes les cytoponctions de 1991 à 1995. On ne note pas d'amélioration au cours du temps.

Dans la littérature, ce taux varie de 2 à 28% (71-104).

Classiquement, le nombre de prélèvements non significatifs est lié d'une part à l'expérience du préleveur et du cytologiste. Ainsi, ASCHRAFT et VAN HERLE conseillent de réserver les cytoponctions aux centres qui effectuent plus de 10 cytoponctions par semaine (6).

Cependant, plusieurs études, réalisées dans de petits centres, montrent des résultats tout à fait comparables à ceux des grandes études :

Par exemple, DWARAKANATHAN et Col. ont étudié 354 cytoponctions réalisées chez 289 patients en 5 ans. Ils obtiennent seulement 11% de résultats non significatifs, le plus souvent dans des lésions kystiques (39). Leur technique est pourtant comparable à la notre.

PEPPER et Col. rapportent également leur expérience sur 102 cytoponctions réalisées en 5 ans (101) et ASP et Col. sur 155 cytoponctions réalisées en 3 ans (7). Leurs résultats sont comparables à ceux des grandes études en ce qui concerne la sensibilité et la spécificité de la méthode mais aucun ne précise le nombre de prélèvements non significatifs!

D'autre part, ce taux de prélèvements non significatifs est lié à la nature de la lésion ponctionnée. En effet, les kystes sont source de nombreuses ponctions blanches, les nodules fibreux sont également parfois difficiles à ponctionner en raison de leur dureté, les nodules remaniés donnent également souvent un matériel hémorragique, dilué et pauvre en cellules vésiculaires. Parmi les nodules opérés, dans notre étude, les kystes représentent 35% des cytoponctions non significatives.

Afin de diminuer ce taux élevé de résultats non significatifs, nous pouvons proposer de réaliser les cytoponctions sous échographie afin d'obtenir de meilleurs résultats pour les kystes. Ceci permet de mieux ponctionner la partie solide subsistant après évacuation du contenu liquidien et d'augmenter la qualité du recueil cellulaire.

En règle générale, faut-il réaliser plus de ponctions pour chaque nodule ? Mais ne risque-t-on pas de créer à long terme des remaniements locaux ?

1.2. Les lésions suspectes

Dans notre étude, elles représentent 9 des 12 cytoponctions classées dans la classe "malin ou suspect". Parmi ces 9 cytoponctions suspectes, 6 s'avèreront bénignes et 3 malignes lors du contrôle histologique, soit 33% de lésions malignes parmi les suspectes dans cette série certes trop petite. Ces trois cytoponctions suspectes qui s'avèreront malignes concernaient un carcinome anaplasique chez une femme de 82 ans, un adénocarcinome papillaire de 2 cm de diamètre chez une jeune femme de 21 ans et un cancer médullaire chez une femme de 85 ans. Quant aux 6 cytoponctions suspectes qui s'avèreront bénignes lors du contrôle anatomo-pathologique définitif, elles concernent des remaniements adénomateux vésiculaires. Le tissu thyroïdien avoisinant est souvent le siège de remaniements inflammatoires chroniques.

Dans la littérature et dans la pratique clinique, elles représentent, comme nous l'avons déjà dit, un des grands problèmes de la cytoponction. Elles viennent augmenter le taux de faux positifs. Elles correspondent le plus souvent à des lésions histologiquement bénignes mais le taux de lésions malignes n'est pas négligeable (environ 25%). Pour cette raison, il ne nous semble donc pas licite de ne pas les classer dans la catégorie "positive", comme le font beaucoup d'auteurs. Les résultats des grandes études sont ainsi faussement "améliorés" en plaçant à part la catégorie "suspects".

Pour certains, une distinction serait à faire entre "suspects inclus" et "suspects non inclus". Ceci nous paraît avoir peu d'intérêt. En effet, en théorie, l'indication opératoire de ces lésions suspectes n'est pas formelle si une surveillance stricte peut avoir lieu, mais en pratique, on préférera toujours opérer ces patients. Cependant, la décision opératoire ne se fera pas sur les indications de la cytoponction seule, mais sur un faisceau d'arguments

tenant compte d'une confrontation clinique et cytologique ainsi que du patient : par exemple, l'évolution rapide d'un nodule contrastant avec un aspect cytologique de thyrocytes peu actifs ou, à l'inverse, un aspect de cellules hyperactives alors qu'il n'a aucun antécédent d'hyperthyroïdie peuvent être alarmants. La consistance et le volume du nodule ainsi que l'âge et le sexe et le suivi possible ou non du patient doivent également être considérés.

1.3. La sensibilité et la spécificité

La sensibilité et la spécificité dans notre étude s'inscrivent dans la fourchette des valeurs rencontrées dans les grandes études : notre sensibilité est de 83%, pour une fourchette de 65 à 98%, et notre spécificité de 86%, pour une fourchette de 72 à 100% (45).

Il est intéressant de noter que les études concernant les nodules isolés ont des résultats meilleurs, en ce qui concerne la sensibilité, avoisinant les 100%. Faut-il, comme le conseille HAMBURGER-(41), ponctionner chaque nodule palpable d'un goitre multinodulaire et ne pas se cantonner aux nodules dominants ? Faut-il les ponctionner sous échographie, mais ne risque-t-on pas, dans ce cas, de rencontrer de nombreux nodules infracliniques dont la prise en charge est discutée?

1.4. Les faux négatifs et les faux positifs

Le taux de faux positifs dans notre étude est de 11,3% en considérant comme positifs les suspects et les malins sans tenir compte des prélèvements non significatifs. Dans la littérature ce taux varie de 0 à 8% mais les suspects ne sont pas pris en compte, ce qui explique la différence.

Le taux de faux-négatifs dans notre étude est de 3,7% (sans tenir compte des prélèvements non significatifs). Il représente le nombre de patients dont la cytologie est bénigne mais qui ont en fait une lésion maligne. Dans notre étude, il s'agit d'une femme de 36 ans porteuse d'un nodule plein, froid du lobe droit de la thyroïde évoluant dans un contexte d'euthyroïdie. La cytoponction montrait un matériel hématique avec des flaques de colloïde et quelques amas de cellules vésiculaires régulières et monomorphes. Cette patiente a eu une thyroïdectomie totale. L'examen anatomo-pathologique a montré la présence d'un adénocarcinome papillaire de 0,8 cm de diamètre dans la partie médiane du lobe droit avec envahissement ganglionnaire. Le deuxième faux-négatif correspond à la cytoponction d'un nodule du lobe droit chez cette femme de 85 ans qui a en fait un cancer médullaire et dont la cytoponction d'un autre nodule s'était révélée suspecte..

Dans la littérature, le taux de faux-négatifs est compris entre 1,3 et 11,5%. Comme pour toutes les études, il n'est guère représentatif car tous les patients ne sont pas systématiquement opérés. Cependant, les patients ayant eu une cytoponction continuent à être suivis et une cytologie bénigne ne doit pas être considérée comme totalement rassurante. Il faut tenir compte d'autres critères cliniques ou paracliniques.

1.5. La fiabilité de la cytoponction

Elle représente le nombre de cytoponctions ayant donné le bon diagnostic et ne se calcule que sur les cytoponctions interprétables. Dans notre étude, elle est de 85% (toujours en prenant en compte les cytologies suspectes). Dans la littérature, elle varie de 56 à 92% (elle augmente si les lésions suspectes ne sont pas prises en compte).

1.6. L'incidence du cancer thyroïdien dans notre étude

L'incidence du cancer thyroïdien dans notre étude est de 7,3%. Ce taux est très faible pour une étude concernant la cytoponction puisqu'il atteint 46% pour ZAPPI (149). Mais l'utilisation de la cytoponction à Limoges est récente et notamment de 1991 à 1993 influence peu la décision chirurgicale. Ce taux va bien sûr augmenter si la cytoponction devient un élément important dans l'arbre décisionnel.

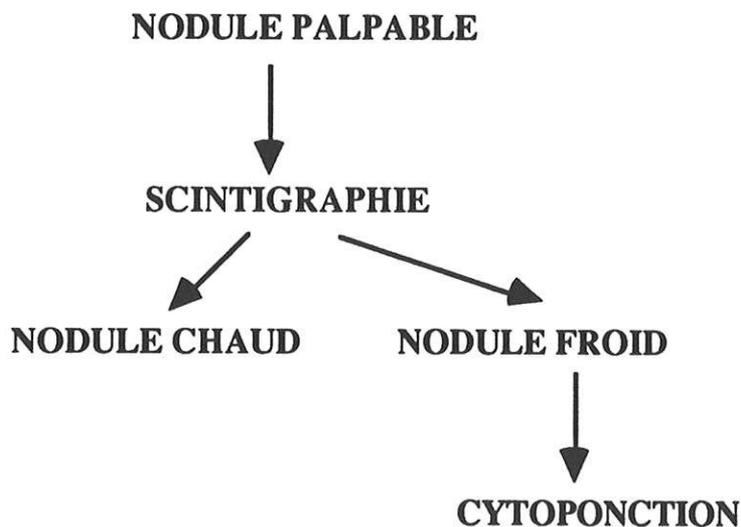
Ces résultats nous confortent dans l'idée que la cytoponction est indispensable dans la prise en charge du nodule thyroïdien. Cependant, quelle place faut-il lui donner dans l'arbre décisionnel de l'exploration du nodule?

2) synthèse

Le nodule thyroïdien palpable est une pathologie fréquente (en moyenne 4% de la population) alors que la cancer thyroïdien est une pathologie rare (0,2 à 0,4%). Le but est donc de sélectionner le plus précisément possible et avec un coût minimal les nodules nécessitant une intervention chirurgicale. Les risques de la thyroïdectomie ne sont pas nuls : hypoparathyroïdie et paralysie récurrentielle, pour ne citer que les spécifiques, qui doivent être comparés aux risques d'évolution d'un cancer vésiculaire non opéré.

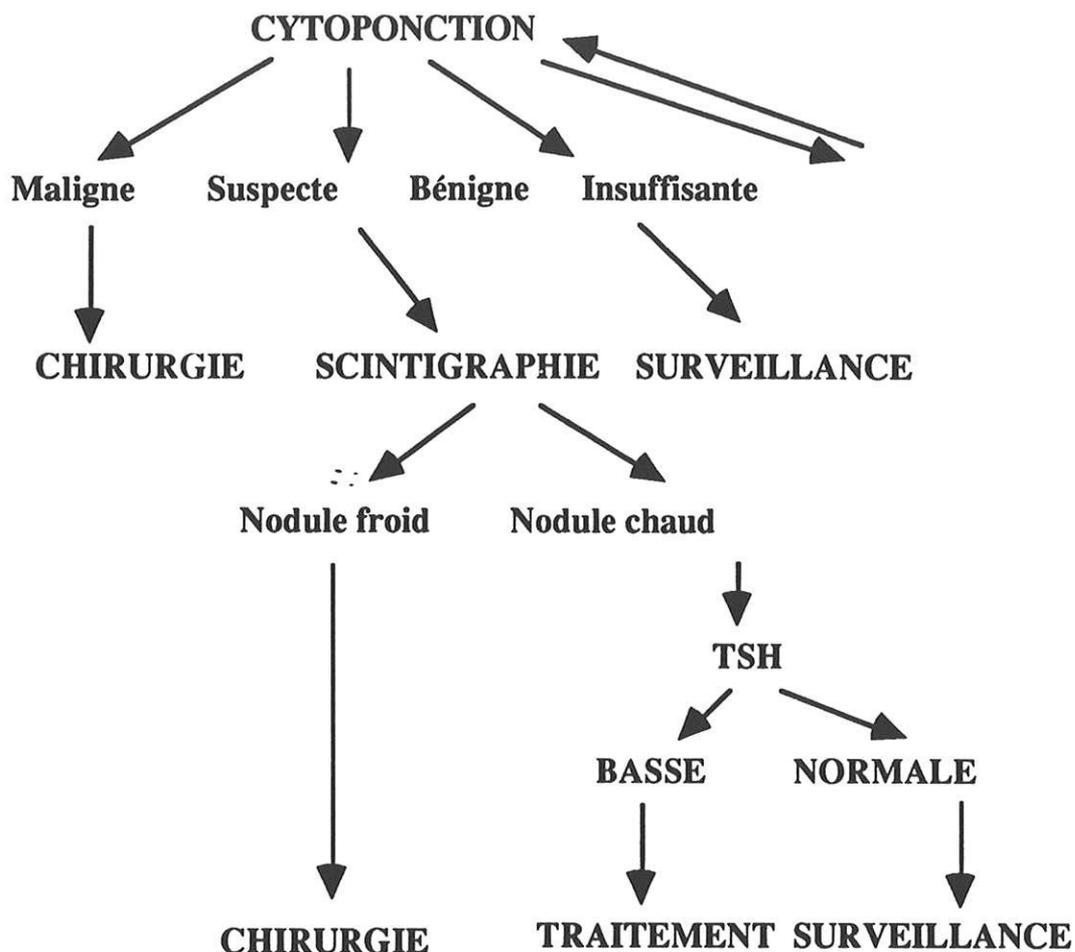
Actuellement, en France, l'exploration d'un nodule thyroïdien comporte le plus souvent une échographie et une scintigraphie (à Limoges le plus souvent au Technétium).

L'arbre décisionnel suivant peut être proposé :



Mais actuellement, plusieurs équipes proposent des schémas diagnostiques où la cytoponction à l'aiguille fine tient la première place :

Arbre décisionnel n°2 : d'après MAZZAFERRI. N. Engl. J. Med. 1993



Ce schéma avait déjà été proposé dès 1982 par VAN HERLE (136); il proposait en effet trois plans pour la prise en charge du nodule thyroïdien :

- plan A : scintigraphie en premier lieu, puis cytoponction pour les nodules froids
- plan B : scintigraphie en premier lieu, puis échographie pour les nodules froids
- plan C : cytoponction en premier puis scintigraphie pour les lésions suspectes

Les plans A et C limitent le nombre d'interventions chirurgicales pour des lésions bénignes en omettant le moins de cancers. Mais le plan C a le coût minimum par nodule et par diagnostic.

HAMBURGER a une attitude peu différente (59) : la décision chirurgicale est prise sur les données cliniques, le dosage de la TSH, pour ne pas méconnaître une hyperthyroïdie, et enfin sur les résultats de la cytoponction. Cette dernière a également un intérêt pour guider le geste chirurgical. En effet, une cytologie maligne conduira dans la plupart des cas à une thyroïdectomie totale alors qu'une cytologie bénigne pourra conduire à une lobectomie ré-évaluée après l'examen anatomo-pathologique extemporané et définitif.

L'intérêt de la cytoponction dans la stratégie diagnostique du nodule thyroïdien est donc majeur quand elle est réalisée par une équipe expérimentée pour la ponction et pour la lecture de lames. Son efficacité n'est plus à prouver puisque sa précision est aussi grande que tout autre moyen diagnostique pour un coût moindre. Cependant, des limites existent toujours : les cytoponctions non significatives et la classe des cytoponctions suspectes. Et même pour les patients ayant une cytologie bénigne, se pose le problème du suivi ultérieur et de effets secondaires d'un traitement éventuel par hormones thyroïdiennes (augmentation potentielle du risque d'ostéoporose) (26).

CONCLUSION

De Mars 1991 à Juin 1995, 273 cytoponctions ont été réalisées chez 241 patients dans le service de Médecine Interne B de l'Hopital Le Cluzeau à Limoges.

Les résultats sont les suivants :

cytologies bénignes : 62%

cytologies malignes ou suspectes : 6%

cytologies non significatives : 32%

Parmi ces 273 cytoponctions, nous avons étudié les 81 cytoponctions effectuées chez 68 patients qui ont été opérés. La comparaison cytologie/histologie montre les résultats suivants :

Sensibilité : 75%

Spécificité : 86%

Valeur prédictive positive : 50%

Valeur prédictive négative : 95%

Fiabilité de la méthode : 85%

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature sauf en ce qui concerne le taux de cytologies non significatives qui est supérieur à Limoges. Cependant, les avantages apportés par la cytoponction sont indéniables et c'est en augmentant notre expérience que nos résultats s'amélioreront.

L'apparition de nouvelles méthodes comme l'immunodétection d'antigènes spécifiques ou les nouvelles méthodes de biologie moléculaire associées à la cytoponction permettront peut-être d'affiner le diagnostic et d'améliorer la prise en charge du nodule thyroïdien. Nous nous proposons de réaliser l'immunomarquage de la TPO avec l'ACM 47 sur nos lames de cytoponction afin d'améliorer la sensibilité de cette méthode.

BIBLIOGRAPHIE:

1. AESCHIMANN S, KOPP PA, KIMURA ET, ZBAEREN JJ, TOBLER A,
FEY MF, STUDER H.
Morphological and fonctionnal polymorphism within clonal thyroid nodules.
J Clin Endocrinol Metab. 1993. 77 : 846-851.
2. AGGARWAL S, JARAYAM G, KAYAR A, GOEL G, PRAKASH R, PANT C.
Fine needle aspiration cytologic diagnosis of the solitary cold thyroid nodule.
Comparison with ultrasonography, radionucleotide perfusion study and xerodiography.
Acta cytol. 1989; 33 : 41-47.
3. AHREN B., ERICSSON M., HEDNER P., INGEMANSSON S., WESTGREN U.
Somatostatin inhibits thyroid hormone secretion induced by exogenous TSH in man.
J Clin Endocrinol Metab 1978; 47 : 1156-1159.
4. ANDERSON JB, WEBB AJ.
Fine needle aspiration biopsy and the diagnosis of thyroid cancer.
Br J Surg. 1987; 74 : 292-296.
5. ANTONINI P, VENUAT AM, CAILLOU B, BERGER R, SCHLUMBERGER M, BERNHEIM A, PARMENTIER C.
Cytogenetic studies on 19 papillary carcinomas.
Genes Chrom Cancer. 1992; 5 : 206-211.
6. ANTONINI P, VENUAT AM, LINARES G, CAILLOU B, SCHLUMBERGER M, TRAVAGLI JP, BERGER R, PARMENTIER C.
Cytogenetic abnormalities in thyroid adenomas.
Cancer Genet Cytogenet. 1991; 52 : 157-164.

7. ARATAKE Y., KOTANI T., TAMURA K., ARAKI Y., KURIBAYASCHI T., KONOE K., OHTAKI S.

Dipeptidyl-amino-peptidase-IV staining of cytologic preparations to distinguish benign from malignant thyroid diseases.

Am J Clin Pathol 1991; 96 : 306-310.

8 ASHCRAFT MW, VAN HERLE AJ.

Management of thyroid nodules.II.Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration.

Head Neck Surg. 1981; 3 : 297-322.

9. ASP A, GEORGITIS W, WALDRON E, SIMS JE, KIDD GS.

Fine needle aspiration of the thyroid.Use in a average health care facility.

Am J Med. 1987; 83 : 489-493.

10. AXIOTIS C, MERINO M, AIN K, NORTON J.

Papillary endothelial hyperplasia in the thyroid following fine needle aspiration.

Arch Pathol Lab Med 1991; 115 : 240-242.

11. BALDET L, MANDERSCHIED JC, GLINOER D, JAFFIOL C.

The management of differentiated thyroid cancer in Europe 1988.Results of an international survey.

Acta Endocrinol 1989; 120 : 547-558.

12. BAUMAN A, STRAWBRIDGE H, BAUMAN W.

The clinical value of fine needle aspiration biopsy in a patient with medullary thyroid carcinoma and pseudofollicular carcinoma.

N Y J Med 1989; 5 : 527-529.

13. BAYRAKTAR M, ERGIN M, BOYACIOGLU A, DEMIR S.

Preliminary report of thyroglobulin release after fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules.

International Med Research 1990; 18 : 253-255.

14. BEIERWALTES W.

Comparison of technetium-99m and iodine-123 nodules: correlation with pathological findings.

J Nucl Med 1990; **31** : 400-402.

15. BELANGER R., MATTE R., GARIEPY G.

Diagnostic des cancers thyroïdiens différenciés.

Ann Endoc (Paris) 1995; **56** : 107-110.

16. BERTIN M, LALLEMAND J.

Augmentation des cancers de la thyroïde de l'enfant en Bélarus.

Ann Endocrinol (Paris) 1992; **53** : 173-177.

17. BLUM M.

The diagnosis of the thyroid nodule using aspiration biopsy and cytology.

Arch Intern Med 1984; **144** : 1140-1142.

18. BOEY J, HSU C, COLLINS R.

False-negative errors in fine needle aspiration biopsy of dominant thyroid nodules: a prospective follow-up study.

World J Surg 1986; **10** : 623-630.

19. BOYAGES SC.

Clinical review 49. Iodine deficiency disorders.

J Clin Endocrinol Metab 1993; **77** : 587-591.

20. BRANDER A, VIKINKOSKI P, NICKELS J, KIVISAARI L.

Thyroid gland: US screening in middle-aged women with no previous thyroid disease.

Radiology 1989; **173** : 507-510.

21. BROUGHAN T, ESSELSTYN C.

Large-needle thyroid biopsy: still necessary.

Surgery 1986; **100** : 1138-1141.

22. BUGIS S, YOUNG E, ARCHIBALD S, CHEN V.

Diagnosis accuracy of fine needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules.

Am J Surg 1986; **152** : 411-416.

23. BURCH HB, WARTOFSKY F.

Grave's ophthalmopathy : current concepts regarding pathogenesis and management.

Endocrinol Rev 1993; 14 : 747-793.

24. CABARET V, VILAIN MO, DELOBELLE-DEROIDE A, VANSEY-MORTIER L.

Detection immunohistochimique de la ceruloplasmine et de la lactoferrine sur une série de 59 tumeurs thyroïdiennes.

Ann Pathol. 1992; 12 : 347-352.

25. CADY B, ROSSI R.

An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma.

Surgery 1988; 104 : 947-953.

26. CALMETTES C, CAILLOU B, MILHAUD G.

Pruralité des cancers thyroïdiens à calcitonine.

Presse Med 1983; 12 : 1167-1170.

27. CARPI A, TONI MG, DI CIOGIO G, NICOLINI A, SAGRIPANTI A.

The thyroid nodule: diagnostic strategy.

Thyroidology 1991; 3 : 17-23.

28. CARUSO D, MAZZAFERRI E.

Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules.

Endocrinologist 1991; 1 : 194-199.

29. CELANI M, MARIANI M, MARIANI G.

On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid or predominant solid thyroid nodules.

Acta Endocrinol 1990; 123 : 603-608.

30. COCHAND-PRIOU B, GUILLAUSSEAU PJ, CHAGNON S, HOANG C.

The diagnostic value of fine needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctionnal thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings.

Am J Med. 1994; 97 : 152-157

31. COOPER D.

Clinical review 66. Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease.

J Clin Endocrinol Metab 1995; **80** : 331-334.

32. CORDRAY JP, MERCERON RE, TRAMALLONI J, VOILLEMOT N, CHAUMERLIAC P, MAINARDI C, DUPUIS G, GUILLERD X, NYS P, BEDOSSA P, GAYRAL F.

Intérêt de la cytoponction échoguidée dans la pathologie thyroïdienne nodulaire non palpable.

Rev Franç Endocrinol Clin. 1990; **31** : 4-5.

33. CORRAL J., MARTIN C., PEREZ R. et al.

Thyroglobulin gene point mutation associated with non-endemic goitre.

Lancet 1993; **341** : 462-464.

34. CRILE G Jr, HAWK WA.

Aspiration biopsy of thyroid nodule.

Surg. Gynecol. Obstet. 1976; **143** : 356-358.

35. CUSICK E, MACINTOSH C, KRUKOWSKI Z, WILLIAMS V, EWEN S, MATHESON N.

Management of isolated thyroid swellings: a prospective six years study of fine needle aspiration cytology in diagnosis.

Br Med J. 1990; **301** : 318-21.

36. CUSIK E, MC INTOSH C, KRUKOWSKI Z, MATHESON N.

Cystic change and neoplasia in isolated thyroid swellings.

Br J Surg 1988; **75** : 982-983.

37. DAGOUSSET F, BARIL C, DREYFUSS M, PFISTER A, MONSUS J, VALLEE G, ROULLEAU P.

Le nodule froid plein thyroïdien. Données récentes

Ann Oto-Laryng (Paris) 1987; **104** : 571-578.

38. DEGLI UBERTI E.C., HANAU S., ROSSI R et al.
Somatostatin reduces 3H-thymidine incorporation and c-myc, but not thyroglobulin ribonucleic acid levels in human thyroid follicular cells in vitro.
J Clin Endocrinol Metab 1991; 72 : 1364-1371.
39. DE LOS SANTOS E, KEYHANI-ROFAGHA S, CUNNINGHAM J, MAZZAFERRI E.
Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions.
Arch Intern Med 1990; 150 : 1422-1427.
40. DE MICCO C.
La cytologie thyroïdienne : bilan et perspectives.
Ann Endoc (Paris) 1993; 54 : 258-263.
41. DE MICCO C, ZORO P, GARCIA S, SKOOG L, TANI EM, CARAYON P, HENRY JF.
Thyroid peroxidase immunodetection as a tool to assist diagnosis of thyroid nodules on fine needle aspiration biopsy.
Eur J Endocrinol. 1994; 131 : 474-479.
42. DE MICCO C., RUF J., CHRESTIAN M.A., GROS N., HENRY J.F., CARAYON P.
Immunohistochemical study of thyroid peroxidase in normal, hyperplastic and neoplastic human thyroid tissues.
Cancer 1991; 67 : 3036-3041.
43. DREVLOV L, ROSBOUROUGH T, PIERRACH C.
Fine needle aspiration of the thyroid.
Arch Intern Med 1990; 150 : 2415-2416.
44. DUGRILLON A, GARTNER R.
The role of iodine in thyroid cell growth.
Thyroidology 1992; 4 : 31-36.
45. DUMONT JE, MAHENHAUT C, LAMY F.
Control of thyroid cell proliferation and goitrogenesis.
Trends Endocrinol Metab 1992; 3 : 12-17.

46. DWARAKANATHAN A, RYAN W, STAREN E, MARTIRANO M, ECONOMOU S

Fine needle aspiration biopsy of the thyroid.

Diagnostic accuracy when performing a moderate number of such procedures.

Arch Intern Med. 1989; **149** : 2007-2009.

47. EMOTO N., ISOZAKI O., ARAI M. et al.

Identification and characterization of basic fibroblast growth factor in porcine thyroid.

Endocrinology 1991; **128** : 58-64.

48. ERICSSON UB, LINDGÄRDE F.

Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis.

J Intern Med 1991; **229** : 67-71.

49. FAROUX MJ, PLUOT M, DELISLE MJ, CONINX P.

Evaluation of morphological criteria in the cytological diagnosis of thyroid cold nodules. A preliminary study.

Path Res Pract 1990; **186** : 330-335.

50. FARSETTI A, PONTECORVI A, ANTONOZZI I, ANDREOLI M, GAETANO C.

Cytofluometric analysis of lymphocyte subsets in thyroid aspirates from patients with autonomously functioning nodule.

Clin Endocrinol 1990; **32** : 729-738.

51. GAITAN E.

Goitrigens.

Bailliere's Clin Endocrinol Metab 1988; **2** : 683-702.

52. GALLE P.

Effets pathologiques des rayonnements ionisants.

In: LECLERC J, ORGIAZZI J, ROUSSET J, SCLIENGER JL, WERMEAU JL.

Eds la thyroïde. Paris: Expansion scientifique Française 1992; 555-561.

53 GERFO PL, FEIND C, WEBER C, TING W.

The incidence of carcinoma in encapsulated follicular thyroid lesions diagnosed by large needle biopsy.

Surgery 1983; **94** : 1008-1010.

54. GHARIB H.

Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effects.

Mayo clin proc. 1994; **69** : 44-49.

55. GHARIB H, GOELLNER J.

Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal.

Ann Intern Med. 1993; **118** : 282-289.

56. GHARIB H, GOELLNER J.

Evaluation of nodular thyroid disease.

Endocrinol Metab Clin North Am ; **17** : 511-526.

57. GHARIB H, GOELLNER J, ZINSMEISTER A, GRANT C, VAN HEERDEN J.

Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings.

Ann Intern Med 1984; **101** : 25-28.

58. GLINOER D,

Les altérations de la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte: un regard nouveau pour un problème ancien.

Rev Fr Endocrinol Clin 1992; **33** : 169-174.

59. GLINOER D, DE NAYER P, BOURDOUS P.

Regulation of maternal thyroid during pregnancy.

J Clin Endocrinol Metab 1990; **7** : 276-287.

60. GOELLNER J, GHARIB H, GRANT C, JOHNSON D.

Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986.

Acta Cytologica 1987; **31** : 587-590.

61. GORETSKI PE, LYONS J, STACY-PHIPPS S, ROSENAU W, DEMEURE M, CLARK OH, MC CORMIK F, ROHER JD, BOUME HR.
Mutational activation of ras and GSP oncogene in differentiated thyroid cancer and their biological implication.
World J Surg 1992; 16 : 576-582.
62. GRANT C, HAY I, GOUGH I, MC CARTHY P, GOELLNER J.
Long term follow-up of patients with benign thyroid fine needle aspiration cytologic diagnoses.
Surg. 1989; 106 : 980-986.
63. GRANT C, HAY I, RYAN J, BERGSTRALH E, RAINWATER L, GOELLNER J.
Diagnosis and pronostic utility of flow cytometric DNA measurements in follicular thyroid tumors.
World J Surg 1990; 14 : 283-290.
64. GREIG WR., BOYLE IA., DUNCAN A. et al.
Genetic and non-genetic factors in simple goitre formation : evidence from a twin study.
Quart J Med 1967; 36 : 175-177.
65. GRIFFIES WS, DONEGAN E, ABEL M.
The role of fine needle aspiration in the management of the thyroid nodule.
Laryngoscope 1985; 95 : 1103-1106.
66. GRIFFIN J.
Southwestern internal medicine conference. Management of thyroid nodules.
Am J Med Sci 1988; 296 : 336-347.
67. HALL T, LAYFIELD L, PHILIPPE A, ROSENTHAL D.
Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid
Cancer 1989; 63 : 718-725.
68. HAMBURGER J, HAMBURGER S.
Fine needle biopsy of thyroid nodules: avoiding the pitfalls.
N.Y. State J Med 1986; 86 : 241-249.

69. HAMBURGER J, HAMBURGER S.

Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules.
Surgery 1985; **38** : 307-312.

70. HAMBURGER J.

Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroids nodules.
Management implecations.
Arch Intern Med 1987; **147** : 97-99.

71. HAMBURGER J, HUSAIN M, NISHIYAMA R, NUNEZ C, SOLOMON D.

Increasing the accuracy of fine needle biopsy for thyroid nodules.
Arch Pathol Lab Med 1989; **113** : 1035-1041.

72. HAMMING JF, GOSLINGS BM, VAN STEENIS GJ, VAN RAVENSWAAY CLAASEN H, HERMANS J, VAN DE VELDE JH.

The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspiscion of malignant neoplasms on clinical grounds.

Arch Intern Med 1990; **150** : 113-116

73. HANNEQUIN P, LIEHN JC, MAES B, DELISLE MJ.

Multivariate analysis in solitary cold nodules for the diagnosis of malignancy.

Eur J Cancer Clin Oncol. 1988; **24** : 881-888.

74. HARACH H, SOTO M, ZUSMAN S, SARAVIA DAY E.

Parenchymous thyroid nodules: a histological study of 31 cases from a goitrous area.

J Clin Pathol 1992; **45** : 25-29.

75. HARACH H, ESCALANTE D, ONATIVIA A, LEDERER OUTES J, SARAVIA DAY E, WILLIAMS E.

Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis.

Acta Endocrinol 1985; **108** : 55-60.

76. HARSOULIS P, LEONTSINI M, ECONOMOU A, GERASIMIDIS T, SMBAROUNIS C.

Fine needle aspiration biopsy cytology in the diagnosis of thyroid cancer: comparative study of 213 operated patients.

Br J Surg 1986; 73 : 461-464.

77. HAWKINS F, BELLIDO D, BERNAL C, RIGOPOULOU D, PILAR RUIZ VALDEPENAS M, LAZARO E, PEREZ-BARRIOS A, DE AGUSTIN P.

Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease.

Cancer 1986; 59 : 1206-1209.

78. HEGEDUS L, RASMUSSEN N, RAVN V, KASTRUP J, KROSGAARD K, ALDERSHVILLE J.

Independent effect of liver disease and chronic alcoholism on thyroid function and size : the possibility of a toxic effect of alcohol on the thyroid gland.

Metabolism 1988; 37 : 229-233.

79. HEIM M, CHRESTIAN M, HENRY JF, VAN LIDT H, VIDAL D, SIMONIN R.

Nodules thyroïdiens. Valeur diagnostique de la cytoponction à l'aiguille fine. Cent cinquante neuf malades opérés.

Presse Med 1984; 13 : 1369-1372.

80. HILFER SE, SEARL RL.

Differentiation of the thyroid in the hypophysectomized chick embryo.

Develop biol 1980; 79 : 107-118.

81. HORLOCKER T.T., HAY I.D., JAMES E.M. et al.

Prevalence of incidental thyroid nodule disease detected by high resolution parathyroid ultrasonography.

In : Medeiros-Neto GAA, Gaitan E, eds frontiers in thyroidology. Vol 1, New-york, Plenum Press 1986; 1309.

82. HOUDENT C, ROUSSEL F.

Le nodule thyroïdien isolé. Etude critique des examens complémentaires.

Concours Med 1993; 115 : 2833-2836.

83. HRUBAN R, HUVOS A, TRAGANOS F, REUTER V, LIEBERMAN P, MELAMED M.

Follicular neoplasms of the thyroid in men older than 50 years of age. A DNA flow cytometric study.

A J C P 1989; 94 : 527-532.

84. HSU C, BOEY J.

Diagnostic pitfalls in the fine needle aspiration of thyroid nodules. A study of 555 cases in chinese patients.

Acta Cytol 1987; 31 : 699-704.

85. JONES A, AITMAN T, EDMONDS C, BURKE M, HUDSON E, TELLEZ M.

Comparison of fine needle aspiration cytology, radioisotopic and ultrasound scanning in the management of thyroid nodules.

Postgrad Med J 1990; 66 : 914-917.

86. KANAMORI A., ABE Y., YAJIMA Y., MANABE Y., ITO K.

Epidermal growth factor receptor in plasma membrane of normal and diseased human thyroid glands.

J Clin Endocrinol Metab 1989; 68 : 899-903.

87. KELLER M, CRABBE M, NORWOOD S?

Accuracy and significance of fine needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection.

Surgery 1987; 101 : 632-635.

88. KENDALL H.

Fine needle aspiration of thyroid nodules: three years' experience.

J Clin Pathol 1989; 42 : 23-27.

89. KEYHANI-ROFAGHA S, KOONER D, KEYANI M, O'TOOLE R.

Necrosis of a Hürhle cell tumor of the thyroid following fine needle aspiration. Case report and literature review.

Acta Cytol 1990; 34 : 805-808.

90. KIM J, MOORE V, DIDOLKAR M, ORDONEZ J, VAN WESEP R, SUTER C.

Flow cytometric DNA analysis of primary and concurrent metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.

Am J Surg 1989; 158 : 288-291.

91. KLEMI P, JOENSUU H, NYLAMO E.

Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules.

Acta Cytol 1991; 35 : 434-438.

92. KOBAYASHI A, KUMA K, MATSUZUKA F, HIRAI K, FUKATA S, SUGAWARA M.

Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst.

J Clin Endocrinol Metab 1992; 75 : 21-24.

93. KOPALD K, LAYFIELD L, MOHRMANN R, FOSHAG L, GIULIANO A.

Clarifying the role of fine needle aspiration cytologic evaluation and frozen section examination in the operative management of thyroid cancer.

Arch Surg 1989; 124 : 1201-1205.

94. KUNG A, PUN K.

Bone mineral density in premenopausal women receiving long term physiological doses of levothyroxine.

Jama 1991; 265 : 2688-2691.

95. KUSIC Z, BECKER D, SAENGER E, PARAS P, GARTSIDE P, WESSLER T, SPAVENTI S.

Comparison of technetium-99m and iodine-123 imaging of thyroid nodules: correlation with pathological findings.

J Nucl Med 1990; 31 : 393-399.

96. LA ROSA G, BELFIORE A, GIUFFRIDA D, SICURELLA C, IPPOLITO O, RUSSO G, VIGNERI R.

Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules.

Cancer 1991; 67 : 2137-2141.

97. LAYFIELD L, LONES M.

Necrosis in thyroid nodules after fine needle aspiration biopsy. Report of two cases.

Acta Cytol 1991; 35 : 427-430.

98. LEENHARDT L., TRAMALLONI J., AURENGO H., DELBOT T., GUILLAUSSEAU C., AURENGO A.

Echographie des nodules thyroïdiens. L'échographiste face aux exigences du clinicien.

Presse Med 1994; 23 : 1389-1392.

99. LEMOINE NR, STADDON S, BOND JA, WYLLIE FS, SHAW JJ, WINFORD-THOMAS D.

Partial transformation of human thyroid epithelial cell by mutant Ha-ras oncogene.

Oncogene 1990; 5 : 1833-1837.

100. LEWINSKI A, BARTKE A, SMITH NKR.

Compensatory thyroid hyperplasia in hemithyroidectomized Snell Dwarf mice.

J Clin Endocrinol Metab 1983; 113 : 2317-2319.

101. LO GERFO P, COLACCHIO T, CAUSHAJ F, WEBER C, FEIND C.

Comparison of fine needle and coarse needle biopsies in evaluating thyroid nodules.

Surgery 1982; 92 : 835-838.

102. LOOSEN PT.

Thyroid function in affected disorders and alcoholism.

Endocrinol Metab Clin Noth Am 1988; 17 : 55-82.

103. MAC CALL A, JAROSZ H, LAWRENCE A, PALOYAN E.

The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters.

Surgery 1988; 100 : 1128-1131.

104. MACIEL RMB, MOSES AC, VILLONE G, TRAMANTANO D, INGBAR SH.

Demonstration of the production and physiological role in insulin-like growth factor II in rat thyroid follicular cells in culture.

J Clin Invest 1988; 82 : 1546-1553.

105. MAK WW, BHAUMICK B, BALA R, KLUDOW JE, EGGO MC, BURROW GN.

Production of both types of insulin like growth factors by primary cultures of ovine thyroid cells.

Frontiers in Thyroidology, Ed GA Medeiros-Neto and D Gaitan. 1986; 2 : New york, Plenum, 353.

106. MARTIN HE, ELLIS EB.

Biopsy by needle puncture and aspiration.

Ann. Surg. 1930; 92 : 169-181.

107. MARTIN MILLER J.

Evaluation of thyroid nodules. Accent on needle biopsy.

Medical clinics of north America 1985; 69 : 1063-1077.

108. MARTIN MILLER J, KINI S, HAMBURGER J.

The diagnosis of malignant follicular neoplasms of the thyroid by needle biopsy.

Cancer 1985; 55 : 2812-2817.

109. MASSOL J, PAZART L, AHO S, STRAUCH G, LECLERE J, DURIEUX P.

Prise en charge du nodule thyroïdien. Résultats préliminaires d'une enquête de pratiques auprès de 685 médecins généralistes et spécialistes.

Ann. Endoc. (Paris) 1993; 54 : 220-225.

110. MATSVO K, TANG, SH, FAGIN JA.

Allotype of human thyroid tumors: loss of chromosome 11q13 sequences in follicular neoplasms.

Mol Endocrinol 1991; 5 : 1873-1879.

111. MAZZAFERRI E.

Management of a solitary thyroid nodule.

N. Engl. J. Med. 1993; 328 : 553-559.

112. MEDEIROQ-NETO G., TARGOVNIK H.M., VASSART G.
Defective thyroglobuline synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism.
Endocrinol Rev 1993; 14 : 165-183.
1113. MERLE S, ZAJDELA A, JOLY J.
Diagnostic des lésions thyroïdiennes par ponction à l'aiguille fine sans aspiration.
Ann Endoc (Paris) 1987; 48 : 63-67.
114. MINUTO F, BARRECA A, DEL MONTE P, CARIOLAG, TORRE GC, GIORDANO G.
Immunoreactive insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I binding protein content in human thyroid tissue.
J Clin Endocrinol Metab 1989; 68 : 621-626.
115. MORNEX R.
Enquête sur la prévalence du goitre en France.
Bull Acad Natl Med 1987; 171 : 301-306.
116. MORTENSEN J.D., WOOLNER E.A., BENETT W.A..
Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands.
J Clin Endocrinol Metab. 1955; 15 : 1270.
117. NASU M, SUGAWARA M.
Ethanol has thyrotropin like activity in cultured porcine thyroid cells.
Endocrinology 1993; 132 : 155-160.
118. NATHAN A, RAINES K, LEE M, SAKAS L, RIBBING J.
Fine needle aspiration biopsy of cold thyroid nodules.
Cancer 1988; 62 : 1337-1342.
119. NG E, LIM TAN S, NAMBIAR R.
Impact of fine needle aspiration cytology on the management of solitary thyroid nodules.
Aust N Z J Surg 1990; 60 : 463-466.

120. NISHIYAMA R, BIGOS T, GOLDFARB W, FLYNN S, TAXIARCHIS L.

The efficacy of simultaneous fine needle biopsy and large needle biopsy of the thyroid gland.

Surgery 1986; **100** : 1133-1137.

121. NUNEZ C, MENDELSON G.

Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland.

Pathol Annual 1989; **24** : 161-198.

122. OKAMOTO T, YAMASHITA T, HARASAWA A, KANAMURO T, AIBA M, KAWAKAMI M, ITO Y, MURAKAMI M, FUJIMOTO Y, OBARA T.

Test performances of three diagnostic procedures in evaluating thyroid nodules: physical examination, ultrasonography and fine needle aspiration cytology.

Endocr J. 1994; **41** : 243-247.

123. OCHI H, SAWA H, FUKUDA T, INOUE Y, NAKAJIMA H, MASUDA Y, OKAMURA T, ONOYAMA Y, SUGANO S, OHKITA H, TEI Y, KAMINO K, KOBAYASHI Y.

Thallium-201-chloride thyroid scintigraphy to evaluate benign and/or malignant nodules. Usefulness of the delayed scan.

Cancer 1982; **50** : 236-240.

124. PARMA J, DUPREZ L, VAN SANDE J, COCHAUX P, GERUY J, MOCKEL J, DUMONT J, VASSART G.

Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause by hyperfunctioning adenomas.

Nature 1993; **345** : 649-651.

125. PEPPER G, ZWICKLER D, ROSEN Y.

Fine needle aspiration biopsy of the thyroid nodule.

Results of a start-up project in a general teaching hospital setting.

Arch Intern Med. 1989; **149** : 594-596.

126. PORCELLINI A, CIULLO I, LAVIOLA L, AMABILE G, FENZI G, AVVEDIMENTO VE.

Novel mutations of thyrotropin receptor gene in thyroid hyperfunctioning adenomas. Rapid identification by fine needle aspiration biopsy.

J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79 : 657-661.

127. PROYE C, LECOMTE-HOUCKE M, DA COUTO FERREIRA-BRANCO F, DECOULX M, LEFEBVRE J, FOSSATI P.

Examen cytologique et examen extemporané du nodule thyroïdien. Point de vue du consommateur: les abandonner ou les associer?

Rev Franç Endocrinol Clin 1989; 30 : 275-278.

128. PRINZ R, O'MORCHOE P, BARBATO A, BRAITHWAITE S, BROOKS M, EMANUELE M, LAWRENCE A, PALOYAN E.

Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules.

Ann Surg 1983; 198 : 70-73.

129. RAMACIOTTI C, PRETORIUS H, CHU E, BARSKY S, BRENNAN M, ROBBINS J.

Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules.

Arch Intern Med 1984; 144 : 1169-1173.

130. REFETOFF S, LEVER E.

The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice.

Jama 1983; 250 : 2352-2357.

131. RENARD E, JAFFIOL C, ROUANET JP, LAMARQUE JL.

Nodules thyroïdiens et goitres non fonctionnels. Apport diagnostique de l'imagerie par résonance magnétique.

Presse Med 1991; 20 : 294-298.

132. RIDGWAY C.

Clinical review 30. Clinical's evaluation of a solitary thyroid nodule.

J Clin Endocrinol Metab 1992; 74 : 231-235.

133. RIFAT SF, RUFFIN MT.

Management of thyroid nodules.

Am Fam Physician. 1994; 50 : 785-790.

134. ROBIN X, BECOT F.

Nodule thyroïdien.Devant un nodule, le principal problème est de définir des critères pouvant orienter vers la malignité.

Impact Med 1989; 55 .

135. ROGER P, TATON M, VAN SANDE J, DUMONT JE.

Mitogenics effects of thyrotropin and adenosine 3',5'-monophosphate in differntiates normal human thyroid cells in vitro.

J Clin Endocrinol Metab 1988; 66 : 1158-1155.

136. ROJESKI M, GHARIB H.

Nodular thyroid disease.Evaluation and management.

N Engl J M 1985; 313 : 428-436.

137. ROSEN I, PALMER J, BAIN J, STRAWBRIDGE H, WALFISH P.

Efficacy of needle biopsy in postradiation thyroid disease.

Surgery 1983; 94 : 1002-1007.

138. ROSEN I, PROVIAS J, WALFISH P.

Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy.

Surgery 1986; 100 : 606-612.

139. ROSS D.

Evaluation of the thyroid nodule.

J Nucl Med 1991; 32 : 2181-2192.

140. ROSS D, NEER R, RIDGWAY C, DANIELS H.

Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary axis with L-thyroxine.

Am J Med 1987; 82 : 1167-1170.

141. ROSSI M, DELBRIDGE L, PHILLIPS J, RENNIE Y, REEVE TS.

Fine needle biopsy of thyroid nodules: the importance of technique.

Aust N Z J Surg 1990; 60 : 879-881.

142. SADOUL JL.

Genèse des nodules thyroïdiens.

Mécanismes physiologiques et pathologiques, implications cliniques.

Ann Endoc 1995; **56** : 5-22.

143. SARDA A, BAL S, DUTTA GUPTA S, KAPUR M.

Diagnosis and treatment of cystic disease of the thyroid by aspiration.

Surgery 1988; **103** : 593-596.

144. SCHEIBLE W, LEOPOLD G, WOO V, GOSINK B.

High-resolution real-time ultrasonography of thyroid nodules.

Radiology 1979; **133** : 413-417.

145. SCHLUMBERGER M, CAILLOU B, TRAVAGLI JP, GARDET P, LUMBROSO JD, FRAGU P.

Cancers de la thyroïde (à l'exclusion du cancer médullaire).

Encycl Med Chir Glandes endocrines Nutrition. 1990; **12** : 10008 A 50.

146 SCHNEIDER A, RECAN T W, PINSKY S, RYO Y, BEKERMAN C, SHORE-FREEDMAN E.

Radiation-induced thyroid carcinoma. Clinical course and results of therapy in 296 patients.

Ann Intern Med 1986; **105** : 405-412.

147. SCHWARTZ A, NIEBURGS H, DAVIES T, GILBERT P, FRIEDMAN E.

The place of fine needle biopsy in the diagnosis of nodules of the thyroid.

Surgery, Gynecology, Obstetrics 1982; **155** : 54-58.

148. SEIGNEURIN D, PIATON E.

La "nouvelle cytologie" et le diagnostic des tumeurs malignes.

Rev Med Interne 1992; **13** : 37-42.

149. SELZER E, WILFING A, SCHIFERER A, HERMANN M, GRÜBECK-LOEBENSTEIN B, FREISSMUTH M.

Stimulation of human thyroid growth via the inhibitory guanine nucleotide binding protein Gi: constitutive expression of the G-protein a sub-unit Gi α -1 in autonomous adenoma.

Proc Natl Acad Sci USA 1993. **90** : 1609-1613.

150. SILVERMAN J, WEST L, LARKIN E, PARK K, FINLEY J, SWANSON M, FOER W.

The role of fine needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm.

Cancer 1986; 57 : 1164-1170.

151. SIMEONE J, DANIELS G, MUELLER P, MALOOF F, VANSONNENBERG E, HALL D, O'CONNEL R, FERRUCCI J, WITTENBERG J.

High-resolution real-time sonography of the thyroid.

Radiology 1982; 145 : 431-435.

152. SOLBIATI L, VOLTERRANI L, RIZZATTO G, BAZZOCCHI M, BUSILACCHI P, CANDIANI F, FERRARI F, GIUSEPPETTI G, MARESCA G, MIRK P, RUBALTELLI L, ZAPPASODI F.

The thyroid gland with low uptake lesions : evaluation by ultrasound.

Radiology 1985; 155 : 187-191.

153. STARK D, CLARH O, GOODING G, MOSS A.

High resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism.

Surgery 1983; 94 : 863-868.

154. STOFFER S.S., VAN DYKE D.L., VADEN BACH J., SZPUNAR W., WEISS L.

Familial papillary carcinoma of the thyroid.

Am J Med Genet 1986; 25 : 775-782.

155. STRUVE CW, HAUPT S, OHLEN S.

Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease.

Thyroid 1993; 3 : 7-9.

156. TANI E, SKOOG L, LOWHAGEN T.

Clinical utility of fine needle aspiration of the thyroid.

Ann Rev Med 1988; 39 : 255-260.

157. TODE B, SERIO M, ROTELLA CM.

Insulin-like growth factor I: autocrine secretion by human thyroid follicular cells in primary culture.

J Clin Endocrinol Metab 1989; **69** : 639-647.

158. TOURNIAIRE J, BERNARD MH, DUTRIEUX-BERGER N.

Est-il légitime de limiter les indications opératoires dans le nodule thyroïdien froid selon les résultats de la cytoponction?

Presse Med 1990; **19** : 1241.

159. TOURNIAIRE J, BERNARD MH, GUINET P.

Stratégie diagnostique devant un nodule thyroïdien.

Presse Med 1985; **14** : 2139-2143.

160. TOURNIAIRE J, BERNARD MH, MAMELLE N, DUTRIEUX-BERGER N, CHALENDAR D, ROUTHIER JL.

Nodules froids thyroïdiens. Etude prospective des critères de malignité chez 407 malades opérés.

Nouv Presse Med 1981; **10** : 309-312.

161. TRAMANTANO D, MOSES AC, VENEZIANI BM, INGBAR SH.

Adenosine 3',5'-monophosphate mediates both the mitogenic effect of thyrotropin and its ability to amplify the response to insulin like growth factor-I in FRTL-5 cells.

Endocrinology 1988; **122** : 127-132.

162. VANDER J.B., GASTON E.A., DAWBER T.R.

The significance of non toxic thyroid nodules : final report of a 15 years study of the incidence of thyroid malignancy.

Ann Intern Med. 1986; **69** : 537.

163. VAN HERLE A, RICH P, LJUNG B, ASHCRAFT M, SOLOMON D, KEELER E.

The thyroid nodule.

Ann Intern Med 1982; **96** : 221-232.

164. VASSART G, DUMONT JE.

The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth.

Endocrinol Rev 1992; **13** : 596-611.

165. WALFISH P, HAZANI E, STRAWBRIDGE H, MISKIN M, ROSEN I.

Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunctioning nodule.

Ann. Intern. Med. 1977; 87 : 270-274.

166. WALFISH P, STRAWBRIDGE H, ROSEN I.

Management implications from routine needle biopsy of hyperfunctioning thyroid nodules.

Surgery 1985; 98 : 1179-1187.

167. WANG C, VICKERY AL Jr, MALOOF F.

Needle biopsy of the thyroid.

Surg. Gynecol. Obstet. 1973; 136 : 241-245.

168. WINFORD-THOMAS D.

Molecular genetics of thyroid cancer.

TEM 1994; 4 : 224-232.

169. WOYKE S, JASSAR AK, JARALLAH MA, TEMMIM L.

Papillary carcinoma of the thyroid with numerous spindle-shaped tumor cells in fine needle aspiration smears. A case report.

Acta Cytol. 1994; 38 : 226-230.

170. WRIGHT PA, WILLIAMS ED, LEMOINE NR, WINFORD-THOMAS D.

Radiation associated and "spontaneous" human carcinomas show a different pattern of ras-oncogene mutation.

Oncogene 1991; 6 : 471-473.

171. ZABELLE J, LIEL Y.

The value of fine needle aspiration biopsy in nodular thyroid disease.

Arch Intern Med. 1990; 150 : 2409.

172. ZAJDELA A, JOLY J, GONGORA.

Fine needle cytology sampling. Practical value in diagnosing thyroid diseases.

Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica. 1987; 41 : 686-693.

173. ZAJDELA A.

Nodule thyroïdien et cytoponction.

Gazette Medicale 1989; 96 : 9.

174. ZAJDELA A, ZILLHARDT P, VOILLEMOT N.

Cytological diagnosis by fine needle sampling without aspiration.

Cancer 1987; 59 : 1201-1205.

175. ZAKOWSKI MF.

Fine needle aspiration cytology of tumors: diagnostic accuracy and potential pitfalls.

Cancer Invest. 1994; 12 : 505-515.

176. ZAPI M, MOUSSOURIS H, GILLOOLEY J, YOUNG I, EBERLE R.

Fine needle aspiration of the thyroid.

Jama 1991; 266 : 218.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	Page 10
<u>PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</u>	Page 12
I . PHYSIOPATHOLOGIE DES NODULES THYROIDIENS	Page 13
A . PHYSIOLOGIE DE LA CROISSANCE DU TISSU THYROIDIEN	Page 13
B . PATHOLOGIE DE LA CROISSANCE DU TISSU THYROIDIEN	Page 19
II . HISTOLOGIE DES NODULES THYROIDIENS	Page 23
III . CYTOLOGIE DES NODULES THYROIDIENS	Page 32
IV . EXPLORATION DES NODULES THYROIDIENS	Page 37
A . CLINIQUE	Page 37
B . LES EXAMENS BIOLOGIQUES	Page 39
C . L'IMAGERIE	Page 40
D . LA CYTOPONCTION A L'AIGUILLE FINE	Page 46
<u>DEUXIEME PARTIE : ETUDE PERSONNELLE</u>	Page 61
I . PATIENTS ET METHODE	Page 62
II . LES RESULTATS	Page 64
III . DISCUSSION	Page 69
CONCLUSION	Page 76
BIBLIOGRAPHIE	Page 77

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour de frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 58

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME : Nous avons étudié les 273 cytoponctions réalisées chez 241 patients de 1991 à 1995.

Parmi ces 241 patients, 68 ont été opérés, nous permettant ainsi d'obtenir une confrontation cytologie/histologie.

Les valeurs de la sensibilité et de la spécificité de la cytoponction pour notre étude sont respectivement de 75 et 86% et s'inscrivent dans la fourchette de ceux des grandes séries publiées.

La cytologie garde cependant deux grandes limites : les prélèvements non significatifs et la classe suspecte.

L'apparition de nouvelles méthodes associées à la cytoponction affinera le diagnostic cytologique et permettra une meilleure prise en charge du nodule thyroïdien.

MOTS CLES :

- Cytoponction thyroïdienne
- Nodule thyroïdien
- Cytologie suspecte

