



Intérêt de l'élastographie ShearWave pour la prise en charge des nodules thyroïdiens : étude Swethy : analyse intermédiaire

Marie Garelli Delgrange

► To cite this version:

Marie Garelli Delgrange. Intérêt de l'élastographie ShearWave pour la prise en charge des nodules thyroïdiens : étude Swethy : analyse intermédiaire. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00633262

HAL Id: dumas-00633262

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00633262>

Submitted on 18 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2011

N°

**INTERET DE L'ELASTOGRAPHIE SHEARWAVE POUR LA PRISE
EN CHARGE DES NODULES THYROIDIENS;
ETUDE SWETHY : ANALYSE INTERMEDIAIRE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Par

Marie GARELLI DELGRANGE

Née le 26 mars 1982 à Voiron

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble

Le 14 octobre 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Monsieur le Professeur Gilbert FERRETTI

Président du jury

Monsieur le Professeur Ivan BRICAULT

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Olivier CHABRE

Monsieur le Professeur Philippe CHAFFANJON

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gilbert FERRETTI, Président du Jury,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre enseignement de qualité délivré tout au long de l'internat, en particulier durant le stage d'imagerie thoracique, que j'ai beaucoup apprécié.

A Monsieur le Professeur Ivan BRICAULT, Directeur de thèse,

Merci de m'avoir guidée tout au long de ce travail, depuis l'élaboration du projet Swethy, jusqu'à la thèse. Ta disponibilité sans faille auprès des internes est remarquable, ainsi que tes qualités d'enseignement.

A Monsieur le Professeur Olivier CHABRE, Membre du Jury

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, j'espère qu'il vous intéressera.

A Monsieur le Professeur Philippe CHAFFANJON, Membre du Jury

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et j'espère que vous apprécierez cette thèse.

A Madame le Docteur Laure FELIX,

Merci pour ta patience, ta disponibilité et pour tes conseils avisés. Tu as pris le temps de répondre à mes innombrables questions, ce que j'ai beaucoup apprécié.

A Monsieur le Docteur Jean BOUTONNAT,

Merci pour votre avis éclairé concernant les notions cytologiques indispensables à la réalisation de ce travail, et votre aide iconographique.

A Madame le Docteur Nathalie STURM,

Je vous remercie pour vos remarques pertinentes qui ont fait avancer ma réflexion sur le plan anatomopathologique.

A Monsieur le Docteur Alexandre MOREAU-GAUDRY,

Veuillez accepter mes remerciements pour votre aide dans la réalisation de cette thèse.

A Madame Emilie CHIPON, Attachée de Recherche Clinique,

Merci d'avoir suivi patiemment toutes les étapes de l'élaboration de ce projet.

A Monsieur Christophe CALMELS, Statisticien,

Un grand merci pour ton aide et ta disponibilité sur le plan statistique, en particulier pour les courbes ROC.

A Madame Claire AGOSTA, Interne

Merci pour ton aide concernant l'iconographie des images histologiques de cette thèse.

A toutes les personnes rencontrées au CHU de Grenoble et au CH de Chambéry, médecins, assistants, internes, manipulateurs et secrétaires,

Avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler.

Je dédie cette thèse ...

A Quentin,

Mon héros du quotidien !

A mes parents, à Michot et Mamie, ainsi qu'à toute ma famille,

Merci pour votre patience et votre soutien au cours de ces longues études de médecine.

A Nadia, Blandine et Anne,

Merci pour votre bonne humeur et votre enthousiasme communicatifs !

A tous mes amis rencontrés ici ou ailleurs,

Merci pour les bons moments passés ensemble.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	6
<u>PREMIERE PARTIE : DONNEES ACTUELLES DE LA LITTERATURE</u> :.....	7
I/ Introduction	7
II/ Epidémiologie	7
1/ Nodules thyroïdiens	7
2/ Cancer thyroïdien	8
III/ Notions anatomo-pathologiques	8
1/ Lésions bénignes	9
2/ Nodules malins	9
3/ Critères histo-pronostiques	10
IV/ Evaluation diagnostique d'un nodule thyroïdien.....	11
1/ Examen clinique	11
2/ Bilan biologique	11
V/ Echographie	12
1/ Analyse globale	13
2/ Nodule thyroïdien	13
3/ Critères de malignité.....	18
4/ Critères de bénignité	19
VI/ Cytoponction	21
1/ Indications.....	21
2/ Technique	21
3/ Complications	23
4/ Résultats	23
5/ Limites de la cytoponction	24
6/ Problématique	24

VII/ Elastographie	25
1/ Quelques notions physiques	25
2/ Elastographie statique	26
a. Généralités.....	26
b. Nodules thyroïdiens	27
3/ Elastographie quantitative	28
a. Technique.....	28
b. Applications cliniques	29
4/ Corrélations histo-élastographiques	31
VIII/ Conclusion	33
Annexes	34
Références bibliographiques de la première partie	41
<u>DEUXIEME PARTIE : ARTICLE :</u>	46
- Résumé	47
- Titre et résumé en anglais	48
- Introduction	49
- Patients et méthodes	50
- Résultats	54
- Discussion	71
- Conclusion	76
- Références bibliographiques de la deuxième partie	77
<u>CONCLUSION :</u>	80
<u>ANNEXE : PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE SWETHY:</u>	94

ABREVIATIONS

IRM : imagerie par résonnance magnétique

TEP-Scanner au FDG : tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose

TSH : thyroéostimuline

NEM : néoplasie endocrinienne multiple

CMT : cancer médullaire de la thyroïde

T4l : thyroxine libre

T3l : triiodothyronine libre

Ac anti-TPO : anticorps anti-péroxydase thyroïdienne

HES : hématoxyline-éosine-safran

IR : index de résistance

NCI: National Cancer Institut

ATA: American Thyroid Association

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

SRU: Society of Radiologists in Ultrasound

TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

BI-RADS: Breast Imaging and Reporting Data System

HAS : Haute Autorité de Santé

SFE : Société Française d'Endocrinologie

SWE : ShearWave Elastographie

MGG : May-Grünwald-Giemsa

FN : faux négatifs

Se : sensibilité

Spé : spécificité

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

ES : Elastographie Statique

Cs : onde de cisaillement

PREMIERE PARTIE : DONNEES ACTUELLES DE LA LITTERATURE

I/ Introduction :

Un nodule thyroïdien est défini comme une hypertrophie localisée de la glande thyroïde.

Avant l'utilisation en routine de l'échographie, le nodule était découvert cliniquement à la palpation par le médecin, par le malade, voire par son entourage en cas de nodule visible à l'inspection (1, 2). Actuellement, différents moyens d'imagerie (échographie des troncs supra-aortiques, scanner cervical ou thoracique, IRM cervical, TEP-Scanner au FDG (3)...) permettent de révéler de façon fortuite un grand nombre d'incidentalomes thyroïdiens dont la majorité s'avèrent bénins (moins de 10% de cancers) (4). Certaines études suggèrent que 50% de la population générale serait porteuse d'un nodule non palpable et asymptomatique.

La stratégie de prise en charge actuelle face à une découverte de nodule thyroïdien comprend un dosage de thyroïdostimuline (TSH) et une échographie thyroïdienne. Cette dernière aide à sélectionner les nodules à ponctionner, et la cytoponction permet de guider les indications chirurgicales.

II/Epidémiologie :

1/ Nodules thyroïdiens :

Les nodules thyroïdiens palpables concernent environ 5% des femmes et 1% des hommes (5-7). Certaines études autopsiques sur des sujets indemnes de pathologie thyroïdienne révèlent des nodules occultes chez 19 à 67% des adultes (5, 8, 9). La prévalence d'incidentalomes thyroïdiens de découverte échographique dans la population générale est estimée entre 20 et 76% (9). Parmi eux, seulement 5 à 6.5% sont cancéreux (8) et à taille égale, le risque de cancer est identique à celui des nodules palpables (10, 11). Une prise en charge raisonnée et guidée par des recommandations médicales semble donc nécessaire.

Les nodules thyroïdiens sont 2 à 3 fois plus fréquents chez les femmes, et leur prévalence augmente avec l'âge (12, 13). Les facteurs favorisant leur survenue sont la grossesse, la carence iodée et l'irradiation cervicale. Certains facteurs augmentent le risque de malignité d'un nodule thyroïdien (Tableau 1) (3, 5, 9, 14, 15).

TABLERAU 1 : Facteurs augmentant le risque de malignité d'un nodule thyroïdien

- ATCD d'irradiation cérébrale ou cervicale durant l'enfance
- ATCD d'irradiation du corps entier pour greffe médullaire
- ATCD familial de cancer thyroïdien
- ATCD familial de polypose colique, de cancer médullaire de la thyroïde, ou de NEM 2 (néoplasie endocrinienne multiple), de maladie de Cowden
- Age < 20 ans ou > 70 ans
- Sexe masculin

2/ Le cancer thyroïdien :

Comparativement à la prévalence élevée des nodules, l'incidence des cancers thyroïdiens diagnostiqués est faible. Selon l'institut national de veille sanitaire, elle est estimée en France par an pour 100 000 personnes à 5,4 chez l'homme et 16,3 chez la femme (16). Environ 9000 nouveaux cas et 380 décès liés au cancer thyroïdien sont recensés chaque année. Depuis une trentaine d'années, cette incidence augmente régulièrement, expliquée par la découverte de lésions infra-centimétriques à 49% (microcancers papillaires) et de moins de 2cm à 87% (17, 18). Cette augmentation pourrait être liée à la généralisation des pratiques de dépistage (19).

III/ Notions anatomo-pathologiques :

TABLERAU 2 : Principales étiologies des nodules thyroïdiens (15)

Nodules bénins

Adénomes vésiculaires :

- Colloïde
- Macrovésiculaire
- Fœtaux (ou microvésiculaires)

Kystes simples et hémorragiques (hématocèle)

Thyroïdite aiguë, subaiguë ou chronique (lymphocytaire ou granulomateuse)

Nodules malins

Cancers papillaires, vésiculaires, médullaires, anaplasiques

Lymphome

Métastases

1/ Lésions bénignes : (Tableau 2)

Les principales étiologies sont des nodules colloïdes, des adénomes vésiculaires, des kystes ou de lésions de thyroïdite. Les adénomes vésiculaires sont constitués de cellules folliculaires et de substance colloïde fluide. Ils sont limités par une capsule qu'ils n'infiltrant pas, et n'ont pas d'embolie vasculaire ou lymphatique. Ils peuvent être le siège de remaniements fibreux ou de calcifications ; certains adénomes richement cellulaires présentent des variations nucléaires définissant les adénomes atypiques (20). Les hématoécèles sont des nodules douloureux, avec hémorragie au sein ou non d'une lésion préexistante (15).

2/ Nodules malins : (Annexe 1, p. 34)

Selon la classification de l'OMS de 2004, les cancers thyroïdiens sont papillaires (85%), vésiculaires (8-10%), peu différenciés (insulaires ou oncocytaires) (3-5%), anaplasiques (1%), médullaires (3-5%) ou épidermoïdes (<1%) (21-23).

a. Cancers différenciés

Les carcinomes différenciés sont de souche vésiculaire, issus de la lignée thyrocytaire.

Dans sa forme classique, *le cancer papillaire* atteint la femme de plus de 50 ans (SR : 4/1) (24). Il est défini par des modifications nucléaires (noyau en verre dépoli), que l'architecture soit papillaire ou folliculaire. Cette tumeur a un potentiel d'agressivité local et se dissémine par voie lymphatique : souvent multifocale, elle est bilatérale dans 20 à 80% des cas (25). Une effraction capsulaire est notée dans 8 à 32% des cas et des métastases ganglionnaires dans 50% des cas. Les métastases à distance sont peu fréquentes et de siège pulmonaire. Son pronostic est très bon (95% de survie à 20 ans) (24). Il existe des variantes kystiques, folliculaires, ou sclérosantes diffuses. La variante folliculaire peut être infiltrante, avec une évolution similaire au cancer papillaire classique, ou encapsulée : dans ce cas, l'évolution se rapproche du cancer folliculaire. La forme sclérosante diffuse atteint les sujets jeunes, est plurifocale dans 80% des cas, et métastase rapidement aux ganglions et aux poumons. Le micro carcinome papillaire est défini comme une lésion $\leq 1\text{cm}$, de diagnostic très fréquent (30-45% des cancers). Une lésion unique sur un lobe de découverte fortuite a un très bon pronostic, alors que des lésions plurifocales risquent de récidiver.

Le cancer folliculaire ou vésiculaire atteint l'adulte de 30 à 50 ans (1,5femme/ 1homme), et est défini par l'absence de signes nucléaires de tumeur papillaire. Cette tumeur solitaire à capsule épaisse est peu lymphophile, mais son agressivité se manifeste par une dissémination hémotogène (métastases pulmonaires et osseuses). Il existe deux formes (20, 24): la première

est mini-invasive (ou encapsulée) de diagnostic histologique délicat ; son pronostic est excellent. Dans la forme invasive, la capsule est franchie et des embolies veineuses sont retrouvées ; le pronostic est moins bon avec 50 % de localisations à distance. Enfin, une variante insulaire plus indifférenciée est décrite, atteignant les sujets plus âgés (homme de 50-60 ans). Le tableau 3 résume les différences entre carcinome papillaire et folliculaire.

TABLEAU 3 : Carcinomes différenciés	
<i>Carcinome papillaire</i>	<i>Carcinome vésiculaire</i>
- Souvent multiple et bilatéral - Encapsulé ou non	- Unifocal - Encapsulé
2 stades : - Intra-thyroïdien - Extra-thyroïdien	2 stades (sur la capsule) - Micro-invasif - Franchement invasif Stade extra-thyroïdien rare
Tropisme lymphatique (N+)	Tropisme veineux (M+)

b. Cancers indifférenciés

Le pronostic du cancer évolue à l'inverse du degré de différenciation, et les cancers anaplasiques très indifférenciés ont une progression rapide. Les signes d'appel sont cliniques, et ces lésions surviennent chez des sujets âgés.

c. Cancers hébergés

Les autres types de cancers sont « hébergés », venant de cellules d'origine extra-thyroïdienne (24). Les cancers médullaires (CMT) venant des cellules C neuroendocrines ont un pronostic moins bon. Ils peuvent s'intégrer dans un tableau de néoplasie endocrinienne multiple (NEM), doivent faire l'objet d'une recherche du gène RET, et la calcitonine sérique est leur marqueur. Les lymphomes, souvent associés à une thyropathie auto-immune, et les métastases (dont le primitif peut être rénal, mammaire ou broncho-pulmonaire) peuvent être également retrouvés.

3/ Critères histo-pronostiques :

L'évolution des cancers différenciés est défavorable dans 10 à 15% des cas (récidives locales, ganglionnaires, métastases, transformation anaplasique, ou décès qui survient dans 1 à 5% des cas). Les paramètres pronostiques péjoratifs sont un âge de plus de 45 ans, le sexe masculin, la présence de métastases lors du diagnostic (26) ; une taille de plus de 4-5cm et une extension

extra-thyroïdienne sont défavorables en cas de carcinome papillaire, de même que la forme invasive des cancers vésiculaires. Les lésions multifocales et l'envahissement ganglionnaire ont un potentiel de récurrence locale augmenté. Plusieurs classifications ont tenté de définir des groupes pronostiques (AMES, MACIS...). Le tableau 4 ci-dessous résume les critères pronostiques, et l'annexe 2 (p. 35) présente la classification TNM des cancers thyroïdiens.

TABLEAU 4 : Cancers différenciés : groupes pronostiques	
Carcinomes différenciés de pronostic excellent	- Micro-carcinome papillaire unique <1cm et T1 - Carcinome vésiculaire encapsulé (à invasion minime) - Carcinome papillaire encapsulé à forme vésiculaire
Formes tumorales de pronostic sévère	- Tous les cancers avec un contingent insulaire - T de stade anatomique élevé - Emboles vasculaires - Variantes juvéniles (récurrences locales, métastases) - Variantes cytologiques du sujet âgé

IV/ Evaluation diagnostique d'un nodule thyroïdien : (Annexe 3 p. 36) (27).

1/ Examen clinique :

Dès l'interrogatoire, des facteurs de risques personnels et familiaux sont recherchés, ainsi qu'une croissance rapide du nodule (s'il est palpable), une dysphonie et une raucité de la voix. Lors de l'examen clinique, la palpation manuelle explore la glande thyroïde et les aires ganglionnaires cervicales. Les critères de suspicion sont une consistance dure et irrégulière du nodule (27), un caractère douloureux, une fixation aux tissus extra-thyroïdiens, une paralysie des cordes vocales, la présence d'adénomégalies cervicales (3, 9), et de signes compressifs locaux.

2/ Bilan biologique :

Le dosage de la thyroïdostimuline (TSH) sanguine permet de détecter une dysthyroïdie. Si elle est basse, un dosage de thyroxine libre (T4l) et de triiodothyronine libre (T3l) confirme l'hyperthyroïdie (9). La scintigraphie à l'iode 123 permet d'éliminer un nodule toxique responsable de l'hyperthyroïdie (3, 27) ne nécessitant pas d'exploration cytologique (28). En

cas de TSH normale ou élevée, une échographie est requise. Le bilan est complété par un dosage de T4l et des anticorps anti-péroxydase thyroïdienne (Ac anti-TPO) pour évaluer l'hypothyroïdie (9). L'élévation de ces derniers associée à certains signes échographiques évoque une atteinte auto-immune surajoutée (thyroïdite d'Hashimoto) (27).

Le dosage de thyroglobuline sérique n'a aucun rôle dans le diagnostic des nodules thyroïdiens, car sa concentration est corrélée à la taille de la glande et non à la nature du nodule. La calcitonine sérique, marqueur des cancers médullaires de la thyroïde, n'est pas dosée en routine (3), mais en cas d'antécédent familial de cancer médullaire de thyroïde, de NEM2, de phéochromocytome, ou quand les résultats de l'analyse cytologique suspectent un cancer médullaire (9).

V/Echographie :

L'échographie thyroïdienne a un rôle dans le diagnostic initial et la surveillance d'un nodule thyroïdien (3) ; cet examen non-invasif au coût limité est le plus sensible pour leur détection.

TABLEAU 5 : Terminologie échographique thyroïdienne (29)	
Volume normal	5-10 cm ³ par lobe homme 4-8cm ³ par lobe femme
Goitre	Modéré : 10-20cm ³ par lobe Moyen : 20-40cm ³ Important ≥ 40cm ³ Plongeant : pôle inférieur non visible en extension cervicale Compressif : rétrécissement trachéal avec calibre ≤ 8mm
Atrophie	Somme des volumes des deux lobes < 6cm ³
Echogénicité glandulaire	Normale : comparaison aux muscles sterno-hyoïdiens et hyo-thyroïdiens Hypoéchogène (homogène ou hétérogène)
Vascularisation glandulaire	Normale Modérément augmentée < 50% surface de la glande Fortement augmentée : quasi-totalité de la surface de la glande
Doppler artères thyroïdiennes	Normal vitesse systolique ≤ 60cm/sec sur au moins deux axes Modérément accéléré > 60cm/sec sur au moins deux axes Très accéléré ≥ 1m/sec sur au moins deux axes

1/ Analyse globale :

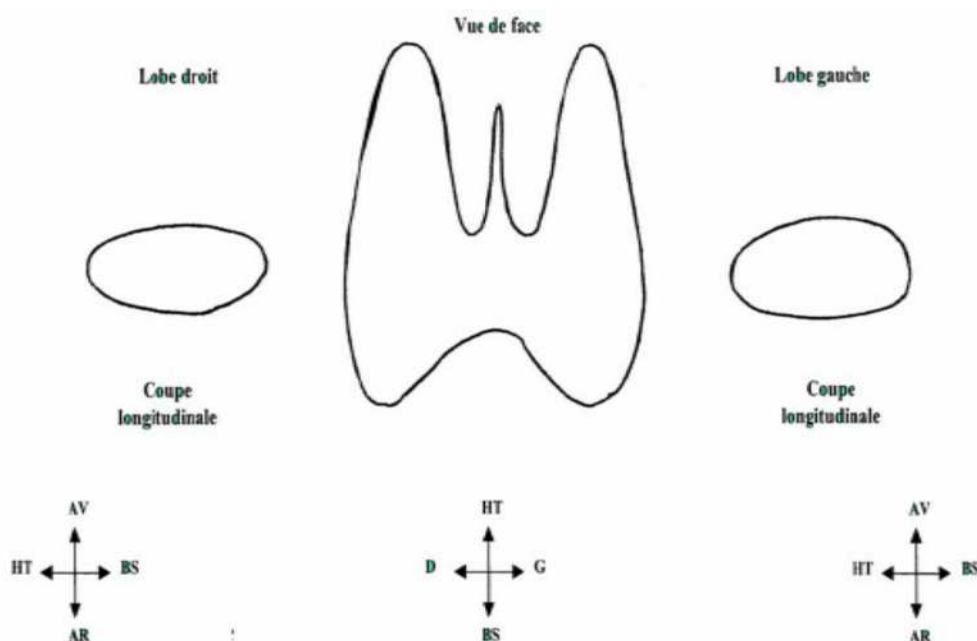
Le patient est positionné en décubitus dorsal, le cou en hyperextension, et une sonde linéaire de haute fréquence est requise. L'exploration débute par une mesure des dimensions de chaque lobe (Tableau 5). Le volume normal est de 5 à 10 cm³ par lobe chez l'homme et 4-8 cm³ chez la femme (29). L'échogénicité globale est appréciée dans le plan axial et sagittal. Le doppler couleur analyse la vascularisation globale, et le doppler pulsé les vitesses au sein des artères thyroïdiennes.

Les aires ganglionnaires cervicales sont explorées à la recherche de signes de malignité : un caractère hypoéchogène et sphérique, un rapport diamètre longitudinal/transverse <2, une perte du hile graisseux, des calcifications, une portion kystique, ou une hypervascularisation (diffuse, anarchique, mixte ou périphérique) (30). Un schéma précise la topographie des aires atteintes (31) (Annexe 4, p. 37).

2/ Analyse du(des) nodule(s) thyroïdien(s) :

Un nodule est défini comme une lésion différentiable du reste du parenchyme thyroïdien. Les diagnostics différentiels sont un pseudo-nodule de thyroïdite (zone hypoéchogène que les vaisseaux traversent), un adénome parathyroïdien intra-thyroïdien, un débord œsophagien gauche, et un faux nodule en arrière d'un septa fibreux sur une coupe axiale (2). Il est recommandé d'utiliser un schéma afin de localiser précisément chaque nodule, et facilitant la surveillance échographique ou la planification d'un geste chirurgical (2).

Figure 1 : Schéma de repérage nodulaire (d'après (2))



TERMINOLOGIE ECHOGRAPHIQUE :

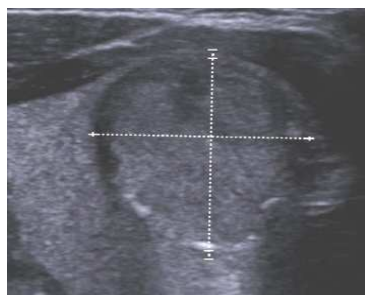
TABEAU 6 : Terminologie échographique du nodule thyroïdien

Forme	Ronde Ovale (grand diamètre > 1,5 fois petit diamètre) Irrégulière (ni rond, ni ovale)
Echostructure	Liquidien anéchogène Tissulaire (homogène ou hétérogène) Mixte (liquidien et tissulaire) ; composante tissulaire $\leq 50\%$ ou $>50\%$ Homogène ou hétérogène
Echogénicité nodule homogène	Hyperéchogène Isoéchogène Hypoéchogène, très hypoéchogène
Echogénicité nodule hétérogène	Plutôt hyperéchogène Plutôt isoéchogène Plutôt hypoéchogène
Autres caractéristiques	Contours nets sur toute la circonférence = bords bien limités Halo périphérique hypoéchogène = capsule fine Capsule épaisse ($>2\text{mm}$) Diamètre antéropostérieur $>$ diamètre transverse (DAP $>$ DT)
Vascularisation	Type I : absence de vascularisation Type II : vascularisation périnodulaire Type III : vascularisation mixte Type IV : vascularisation intranodulaire prédominante Type V : hypervascularisation diffuse
Images hyperéchogènes	Microcalcifications ($<1\text{mm}$) Macrocalcifications ($>1\text{mm}$) Macrocalcifications en coque (au niveau de la couronne externe du nodule) Ponctuations colloïdes en queue de comète
Aspect morphologique évoquant la bénignité	Spongiforme avec hypervascularisation Kystique avec ponctuations colloïdes en queue de comète Aspect marbré avec plages hypoéchogènes cernées de bandes hyperéchogènes Uniforme hyperéchogène

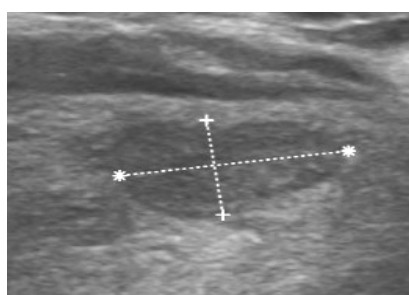
TERMINOLOGIE ECHOGRAPHIQUE ILLUSTRÉE (*) :

FORME :

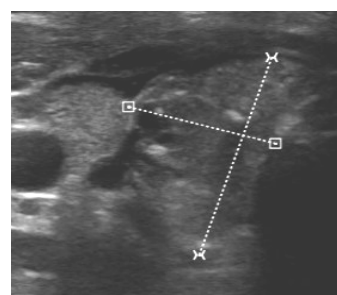
Ronde



Ovale

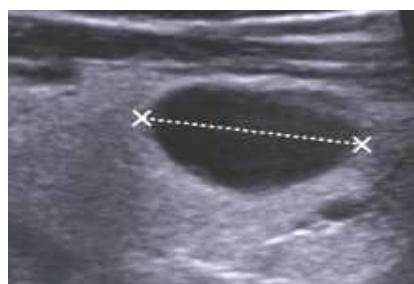


Irrégulière

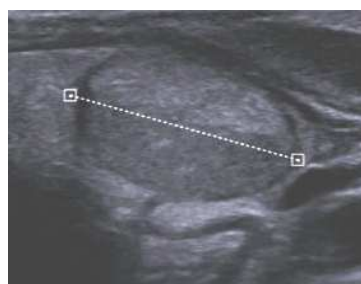


ECHOSTRUCTURE :

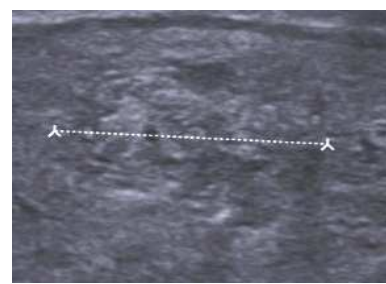
Liquidien



Tissulaire homogène

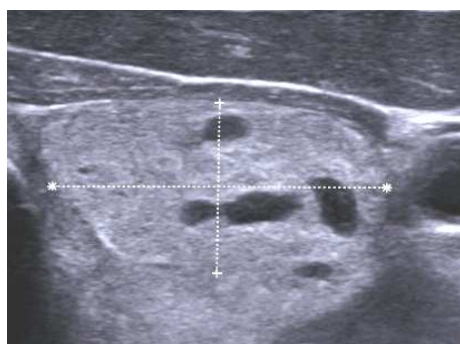


Tissulaire hétérogène

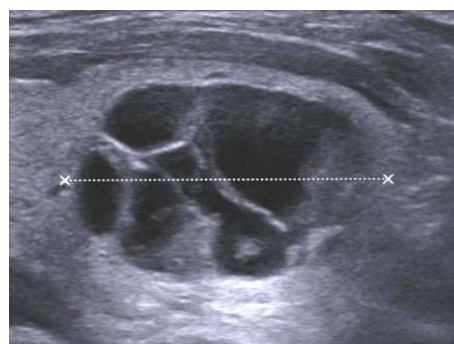


Mixte

Composante tissulaire >50%



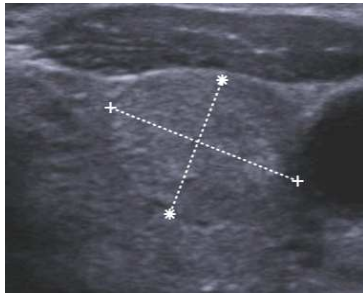
Composante tissulaire ≤ 50%



(*) Iconographie issue de patients inclus dans le protocole Swethy au CHU de Grenoble

ECHOGENICITE DE LA COMPOSANTE TISSULAIRE :

Isoéchogène



Hypoéchogène



Hyperéchogène

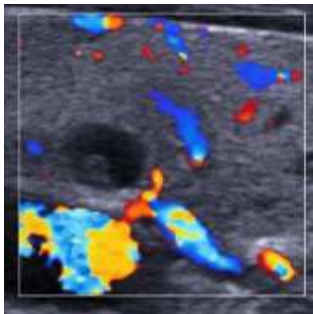


Très
hypoéchogène

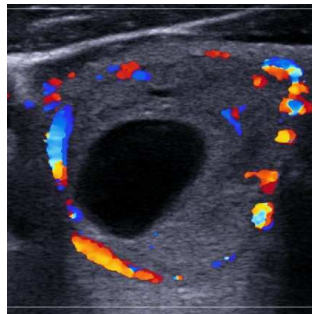


VASCULARISATION :

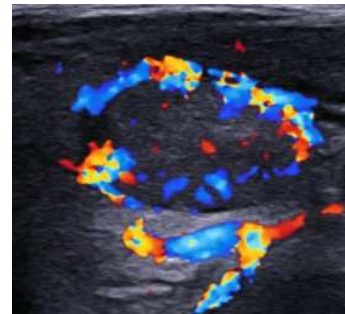
Type 1 : absence de
vascularisation



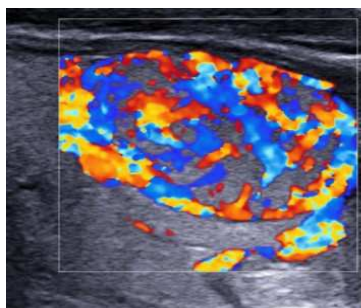
Type 2 : vascularisation
périnodulaire



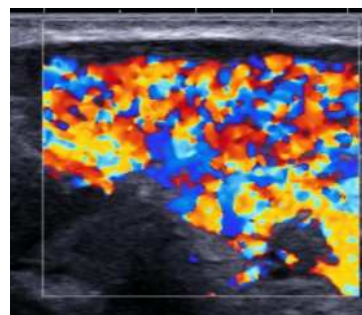
Type 3 : vascularisation
mixte intra et périnodulaire



Type 4 : intranodulaire prédominante

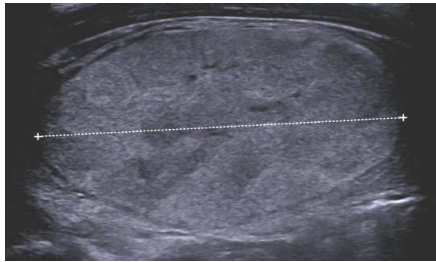


Type 5 : vascularisation diffuse

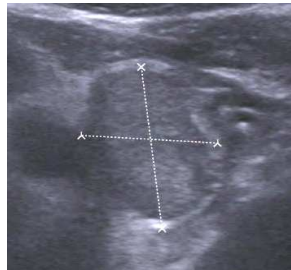


AUTRES CARACTERISTIQUES :

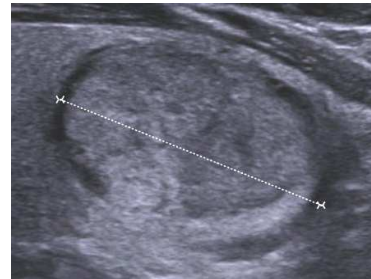
Contours bien limités



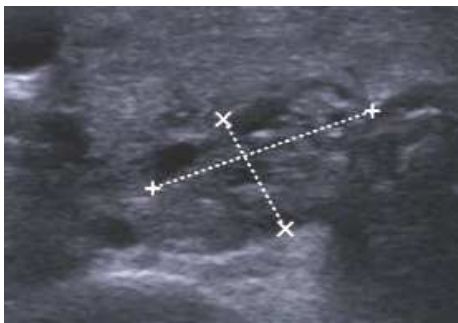
DAP > DT



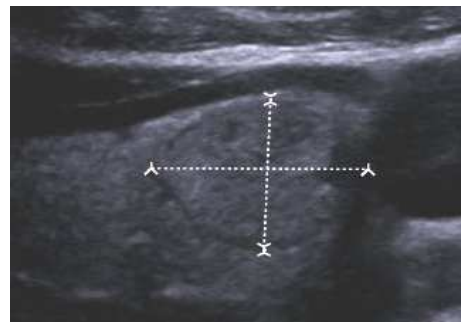
Capsule épaisse



Contours mal limités

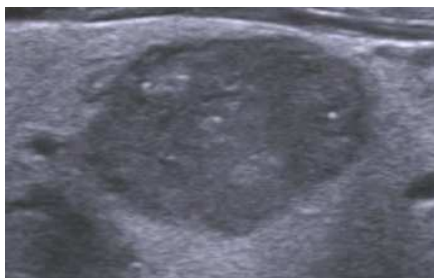


Halo hypoéchogène



IMAGES HYPERECHOGENES :

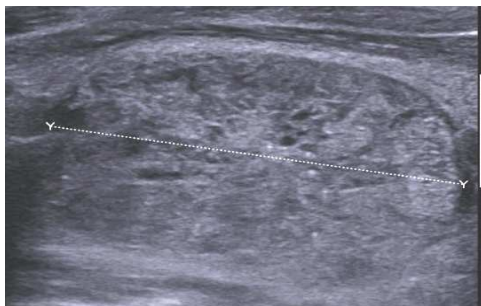
Microcalcifications



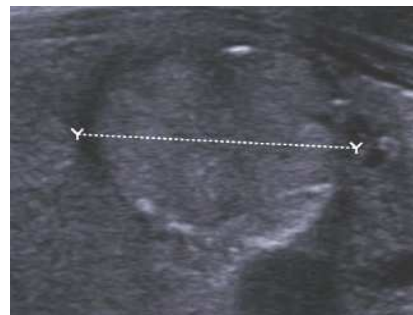
Macrocalcification



Ponctuations colloïdes



Macrocalcifications périphériques



Les trois dimensions et le volume de chaque nodule sont à préciser, y compris pour les lésions infracentimétriques : en effet, la taille n'augmente pas le risque de cancer (10, 14, 32). Les qualificatifs échographiques à décrire sont (tableau 6) la forme (ronde, ovale ou irrégulière), l'échostructure (tissulaire, liquidienne ou mixte), l'homogénéité, l'échogénicité de la partie tissulaire comparativement à la glande normale, les contours (nets ou circonscrits, indistincts, festonnés, micro lobulés ou flous), un halo hypoéchogène périphérique, la présence de macro- ou microcalcifications (la limite étant 1mm (33)), de calcifications en coque, et enfin la vascularisation (type 1 : absente ; 2 : péri nodulaire ; 3 : mixte intra et périnodulaire ; 4 : intra nodulaire prédominante ; 5 : hypervascularisation diffuse (29)).

3/ Critères de malignité : (Tableau 7)

Les critères échographiques suspects de malignité ont été décrits à de multiples reprises :

- une *hypoéchogénicité marquée* (nodules moins échogènes que les muscles pré-thyroïdiens) (14, 33, 34) ;
- un *diamètre antéropostérieur supérieur au diamètre transverse*, (33-35), par analogie aux nodules mammaires malins qui désorganisent la trame glandulaire normale ;
- une *forme ronde* (36) ;
- des *contours festonnés* (en « zigzag », ou micro lobulés) sont suspects, et des *contours flous* sont très suspects (33) ;
- les *macrocalcifications* multiplient le risque de cancer par 2, et les *microcalcifications* par 3 (14) avec une grande spécificité (Se 59,2%, Spé 85,8%) (37). Leur présence est suggestive de calcosphérites observées dans les cancers papillaires ; elles sont à distinguer des ponctuations colloïdes hyperéchogènes bénignes avec artéfact postérieur en queue de comète (38) ;
- la vascularisation mixte est suspecte, la *vascularisation intra nodulaire* prédominante ou *diffuse* est très suspecte (39) : elle est significativement plus fréquente dans les lésions malignes que bénignes (61,6 vs 49,7%) ;
- une élévation des IR vasculaires $> 0,8$ (15, 40)
- *l'absence de halo hypoéchogène* péri nodulaire (41, 42) ;
- enfin, le risque augmente avec la *composante solide* d'un nodule, passant d'un risque nul (nodules kystiques) à 14,3% (nodules entièrement solides) (14, 34).

Dans leur forme classique, les cancers papillaires sont solides, hypoéchogènes, à limites floues, festonnées ou spiculées, ils contiennent des microcalcifications, une vascularisation de type 4 et n'ont pas de halo périphérique (15, 42).

Malgré la multitude de critères, leur valeur prédictive individuelle est faible. Certains auteurs ont donc qualifié un nodule de « suspect » dès qu'un critère est retrouvé, afin d'augmenter la sensibilité (à 93,8%) (37). A l'opposé, d'autres suggèrent qu'une association de plusieurs signes doit être retenue afin d'améliorer la valeur prédictive de malignité de l'échographie (32) et d'augmenter la spécificité au dépend de la sensibilité (35, 43). Par exemple, Papini retient les nodules associant hypoéchogénicité et au moins un autre critère parmi la vascularisation intra-nodulaire, les contours irréguliers, et les microcalcifications (10). Une stratégie de ce type semble être un compromis entre le sous-diagnostic de cancers et des considérations économiques.

TABLEAU 7 : Critères échographiques	
MALIGNITE	BENIGNITE
- Hypoéchogénicité marquée - DAP>DT - Forme ronde - Contours festonnés ou flous - Macro- et microcalcifications - Vascularisation type IV ou V - Absence de halo hypoéchogène - Composante solide - IR > 0,8	- Artéfact en queue de comète - Spongiforme - Kyste colloïde - Modèle girafe (thyroïdite Hashimoto) - Nodule hyperéchogène (régénératif de thyroïdite d'Hashimoto)

4/ Critères de bénignité : (Tableau 7)

Les critères échographiques de bénignité des nodules thyroïdiens ont plus rarement été étudiés. *L'artéfact en queue de comète* typique des kystes colloïdes est l'un des premiers décrits (38). Plus récemment les caractères *spongiforme* et *isoéchogène* ont été rapportés (33). Une seconde étude vient confirmer et compléter ces résultats (32). Quatre modèles échographiques spécifiques à 100% de bénignité ont été identifiés par Bonavita: le type spongiforme, le kyste colloïde, le type girafe, et le nodule hyperéchogène.

-Le type 1, *spongiforme* (en rayon de miel), le plus fréquent, a un aspect de « pâte feuilletée » ; il est rempli de logettes colloïdes de quelques millimètres, séparées par des cloisons.

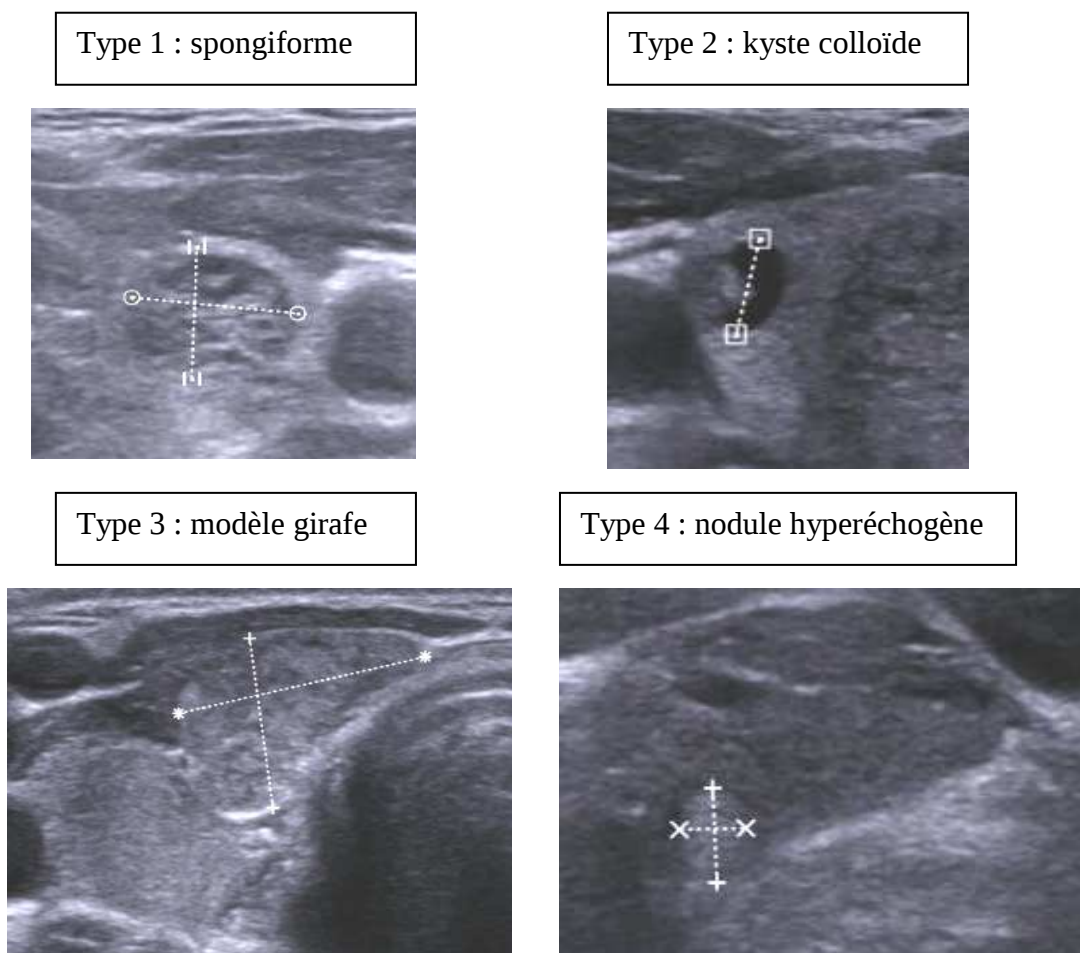
-Le type 2 est un nodule *kystique* avec une composante *colloïde* centrale non vascularisée.

-Le modèle *girafe* (type 3) se caractérise par une plage hyperéchogène, entourée de travées linéaires hypoéchogènes. Cet aspect est typique de la thyroïdite d'Hashimoto.

-Enfin, le *nodule hyperéchogène* (type 4) est lié à un nodule régénératif de thyroïdite d'Hashimoto.

La comparaison aux données cytologiques indique que pour les 4 modèles décrits, il n'est pas nécessaire de réaliser une cytoponction, permettant d'éviter un grand nombre d'examens inutiles. Cette approche novatrice d'étude de la bénignité des nodules mérite d'être poursuivie.

Figure 2 : Modèles échographiques de bénignité (*)



(*) Iconographie issue de patients inclus dans le protocole Swethy au CHU de Grenoble

VI/ Cytoponction :

La cytoponction a un rôle essentiel dans la prise en charge diagnostique d'un nodule thyroïdien : depuis son introduction elle a diminué de moitié le nombre d'interventions chirurgicales (44), et le taux de nodules malins opérés est passé de 14 à plus de 50% (45).

1/ Indications :

Elles dépendent des résultats échographiques, mais il n'existe pas de consensus admis de tous. La démarche habituelle consistant à ponctionner tout nodule tissulaire de plus de 10-15mm se rapproche des recommandations du National Cancer Institut (NCI) de 2008 (46). A l'opposé, des sociétés savantes ont émis des recommandations prenant en compte plusieurs critères échographiques (American Thyroid Association (ATA) (3), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (47), Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) (39)). Les approches sont très variables notamment pour les petits nodules, reflétant la balance entre le risque de ne pas opérer un nodule malin, et celui de faire subir un geste chirurgical non anodin à un patient porteur d'un nodule bénin et asymptomatique. Mac Cartney a montré que la cytoponction systématique de tout nodule entre 10 et 14 mm est peu rentable (48).

Récemment, Horvath a décrit un score de risque TIRADS d'après la classification BI-RADS, dans le but d'orienter les indications de cytoponction (Annexe 5, p. 38) (49, 50). Dix modèles échographiques sont regroupés en catégories TIRADS 2 à 6, avec une probabilité de malignité croissante allant de 0% pour TIRADS 2 à 87% pour TIRADS 5 (Se 88%, Spé 49%, VPP 49%, VPN 88%). La prise en charge diffère selon la catégorie : arrêt des investigations pour TIRADS 2, suivi pour TIRADS 3, et cytoponction pour TIRADS 4 et 5.

En France, les recommandations de l'HAS (22) et de la SFE (15) indiquent que tout nodule de plus de 2cm doit être ponctionné; entre 0,7 et 2cm, les nodules sont ponctionnés en cas de contexte ou de nodule à risque. Les nodules purement kystiques ne sont pas ponctionnés, quelle que soit leur taille. Le tableau 8 montre les facteurs de contexte ou de nodule à risque à considérer.

2/ Technique :

La performance diagnostique repose l'expérience de l'opérateur (effectuant idéalement 1 à 5 ponctions/mois (51)) et sur une interprétation de qualité. Le repérage peut être clinique ou échographique.

TABLERAU 8 : Facteurs de contexte à risque ou de nodule à risque (HAS 2010)	
Contexte à risque	Nodule à risque
Antécédent de radiothérapie externe dans l'enfance.	Nodule ayant augmenté de 20 % en volume (ou dont deux dimensions au moins ont augmenté de 2 mm au moins) depuis la dernière estimation de taille.
Histoire familiale de CMT ou NEM2.	
Antécédent personnel ou familial de maladie de Cowden, de polypose familiale, de Complexe de Carney, de syndrome de McCune-Albright.	Nodule ayant au moins deux des critères échographiques de suspicion : solide et hypoéchogène, microcalcifications, limites/bords imprécis, forme plus haute que large, vascularisation de type mixte (périphérique et centrale) ou centrale.
Concentration de calcitonine basale élevée à deux reprises.	
Nodule accompagné d'une adénopathie.	Nodule repéré à l'occasion d'une TEP au FDG avec une zone d'hypermétabolisme focal.
Nodule découvert dans le cadre de l'évaluation de métastases.	Nodule ayant des caractéristiques cliniques de suspicion : dureté, signes compressifs, augmentation de volume en quelques semaines ou mois

Ce dernier est nécessaire en cas de composante kystique > 25-50%, de difficulté de palpation, de localisation postérieure (3), ou de précédent examen guidé par la palpation non contributif (28). Le taux de faux négatifs est plus bas en cas de guidage échographique (0,6% versus 1-3%) (51).

Le patient doit être informé de la procédure et de ses complications potentielles, il est ensuite positionné en décubitus dorsal, le cou en extension. Après désinfection cutanée, la ponction est effectuée avec une aiguille fine de 25 à 27 Gauges, et il ne doit ni parler, ni avaler la salive. La composante solide, les calcifications ou les parois doivent être visées si le nodule est mixte (28). Deux techniques permettent de récupérer des cellules, avec ou sans aspiration (par capillarité : technique de Zajdela) (15). Une lecture immédiate « extemporanée » des lames par un cytologiste permet de diminuer le nombre de passages mais rallonge le temps

d'examen (52). Après étalement direct, les lames sont séchées à l'air pour la coloration par le MGG et fixées (éthanol acétone) pour la coloration Papanicolaou. Le prélèvement est satisfaisant s'il comporte 5 à 6 placards contenant chacun plus de dix cellules épithéliales thyroïdiennes (28, 45).

3/ Complications :

Un hématome intra-thyroïdien et une douleur locale surviennent rarement et un hématome du cou exceptionnellement (44, 53). L'arrêt des anticoagulants et antiagrégants est controversé et non réalisé en pratique (51).

4/ Résultats :

La classification de Bethesda de 2008 (Annexe 6, p. 39) a pour but d'unifier la terminologie des résultats. Elle comprend 6 catégories conduisant à une prise en charge spécifique (45).

- *I/ Non satisfaisant = non-diagnostic* (2-20% des cas), (malignité 1-4%) : les prélèvements ne contiennent pas suffisamment de cellules folliculaires (3, 51). La conduite à tenir consiste à re-ponctionner sous échographie le nodule (52). Si le second résultat est le même, une exploration chirurgicale est le plus souvent réalisée.

- *II/ Bénin* (60-70% des cas), (FN : 0-3% (54)) : il s'agit de nodules colloïdes, de goitre, d'adénomes folliculaires ou de lésions de thyroïdites lymphocytaires. Un suivi clinique et/ou échographique est recommandé entre 6 et 18 mois.

- *III/ Atypie de signification indéterminée/ Lésion folliculaire de signification indéterminée* (3-6% des cas), (malignité: 5 à 15%) : les lésions bénignes sont représentées surtout par des adénomes (28). En général une 2^e ponction est réalisée dans les suites, mais parfois le médecin optera pour une surveillance clinique ou une chirurgie.

- *IV/ Néoplasie folliculaire ou suspicion de néoplasie folliculaire* (15-30% des cas) (3) (malignité : 15-30%) : des atypies architecturales sont présentes sans que l'on puisse différencier les lésions folliculaires bénignes (adénomes) des lésions malignes (carcinomes). La variante oncocytaire contenant des cellules de Hürthle a un risque de malignité de 15-45%. La prise en charge est chirurgicale par lobectomie (45), +/- isthmectomie, ou thyroïdectomie totale (3, 54).

- *V/ Suspect de malignité* (3-9% cas) : suspect de carcinome papillaire (60 à 75% des cas), médullaire, de lymphome ou de localisation secondaire. Le traitement est chirurgical (thyroïdectomie totale ou lobectomie).

VI/ *Malin* (3-7% des cas) (VPP 97-99%), conduisant toujours à un traitement chirurgical (carcinomes papillaires, anaplasiques, peu différenciés, lymphomes et métastases).

5/ Limites de la cytoponction :

La cytoponction est limitée dans les catégories Bethesda I (non satisfaisante) et III (atypies de signification indéterminée), un nouvel examen échoguidé doit être programmé dans les 3 à 6 mois pour les nodules solides et 6 à 18 mois pour les nodules mixtes.

Au cours de la surveillance des nodules bénins (Bethesda II), la cytoponction peut être répétée 6 mois à un an après à titre systématique ou en cas de modification suspecte échographique ou clinique (augmentation de taille). Dans cette même catégorie, elle sera recontrôlée à 3 mois en cas de discordance avec l'échographie ou la clinique (51) (risque de malignité : 20% en cas de critères échographiques suspects (55)).

Enfin, en cas de lésion folliculaire (IV), elle ne fait pas la différence entre lésion bénigne ou maligne : la prise en charge est alors chirurgicale.

6/ Problématique :

La cytoponction d'un nodule thyroïdien est donc l'examen le plus efficace pour guider les indications opératoires. (Se : 76- 98% ; Spé : 71-100% ; FN : 0-5% ; FP : 0-5,7% (51)).

Notre problématique d'intérêt réside dans le nombre élevé de patients est amené à subir une cytoponction pour un nodule bénin (60-70%), et dans le nombre non négligeable de cytoponctions suspectes (15-30%) qui aboutissent la plupart du temps à une prise en charge chirurgicale, avec dans cette situation une majorité de nodules opérés s'avérant bénins (taux de malignité 15-30%) (45).

La balance oscille donc entre le risque de méconnaître un nodule malin et le risque inhérent au geste chirurgical. La morbidité globale de la chirurgie est de 12%, et la mortalité de 0,02% (56). Les principaux risques sont l'hypoparathyroïdie et la paralysie récurrentielle, survenant chacune dans environ 2% des cas, et la complication la plus fréquente est l'hypoparathyroïdie précoce transitoire (22, 57-59). Des cas plus rares de dysphagie, d'hématome (1%), d'infection postopératoire, ou de lésion du nerf laryngé supérieur (fatigabilité de la voix et difficulté au chant) ont été décrits (57, 59, 60). En outre, une supplémentation en hormones thyroïdiennes est nécessaire dans 20 à 30% des cas.

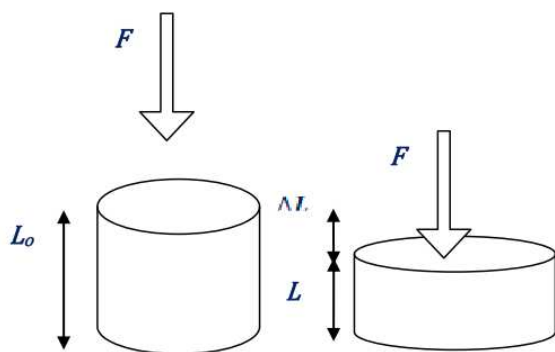
VII/ Elastographie :

La plus ancienne technique d'analyse des nodules thyroïdiens est la palpation : elle permet de les détecter et de les caractériser (les lésions malignes étant généralement plus fermes que les nodules bénins) (42). Néanmoins, cette méthode est non quantifiable et limitée en cas de nodule postérieur (61). L'élastographie est une mesure objective des sensations palpatoires subjectives recherchées par le clinicien, permettant d'apprécier la déformabilité tissulaire.

1/ Quelques notions physiques : (Figure 3)

L'élasticité correspond à la capacité d'un milieu à se déformer lorsqu'on lui applique une contrainte mécanique. La dureté des tissus est représentée par le module d'Young (E), rapport entre la contrainte σ et la déformation du milieu ε (62). Il est d'autant plus élevé que le matériau est dur. Au sein du corps humain, E est lié au module de cisaillement μ (1, 63).

Figure 3 : Principes physiques : $E = \sigma/\varepsilon$



E : module d'Young
 σ : contrainte appliquée ($\sigma = F/A$)
 ε : déformation du milieu $\varepsilon = \Delta L/L_0$ (ou allongement relatif)

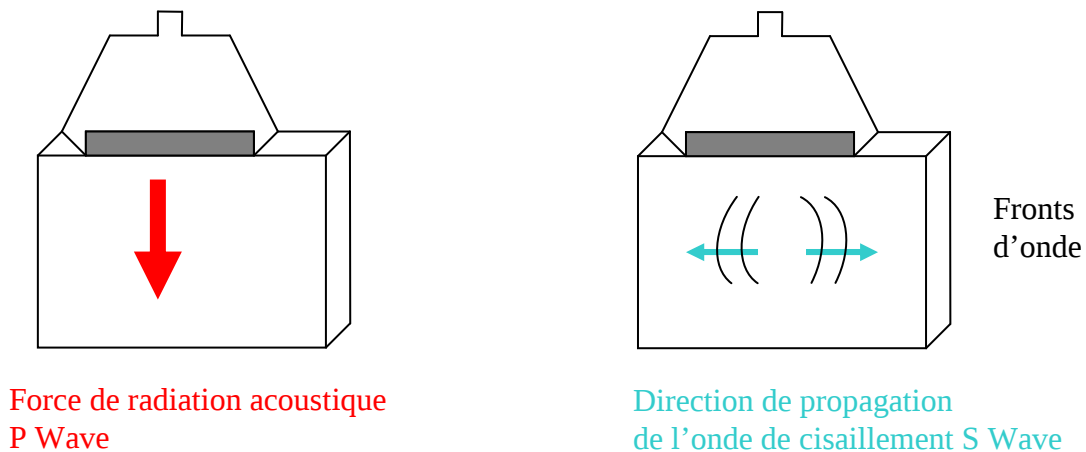
F : force appliquée perpendiculairement sur la surface A
 L_0 : longueur initiale
L : longueur quand la force agit
 ΔL : variation de longueur ($L_0 - L$)

λ : module de compressibilité des tissus
 μ : module de cisaillement des tissus
 $\lambda \gg \mu$ dans les tissus biologiques
($\lambda = 2,5 \text{ GPa}$; $\mu = 25 \text{ kPa}$)

$$1/E = 1/(9\lambda) + 1/(3\mu) \quad E = 3\mu \text{ (équation simplifiée)}$$

Si une vibration est émise à la surface de la peau, deux ondes se propagent (Figure 4) : une onde de compression cp (1500m/sec) équivalente des ultrasons, et une onde de cisaillement cs plus lente à 1-10m/sec. Cs est directement liée par une équation au module de cisaillement μ et donc à la dureté des tissus. En suivant la propagation et la vitesse de l'onde de cisaillement dans le corps, on peut donc fournir une cartographie du module d'Young. L'élastographie est définie comme le couplage d'une sollicitation (statique, dynamique ou impulsionnelle (64)) créant une vibration, et d'un système de recueil de l'élasticité par échographie ou IRM (65).

Figure 4 : Deux types d'ondes ultrasonores



P Wave : onde de compression c_p (1500m/sec),
 S Wave : onde de cisaillement c_s (1-10m/sec)
 $c_s^2 = \mu/\rho$ (ρ : masse volumique du milieu)

2/ Elastographie statique (ou qualitative) ES :

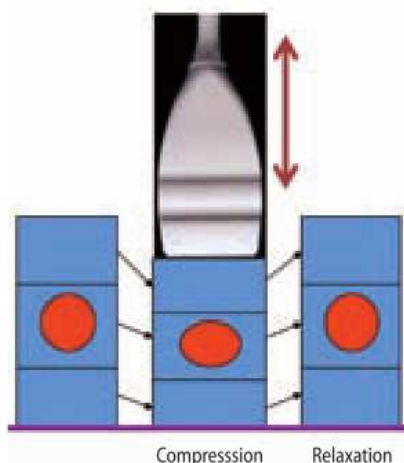


Figure 5 : Elastographie statique

Contrainte appliquée par le transducteur sur une colonne tissulaire avec un nodule (d'après (1))

a. Généralités :

Cette technique a vu le jour dès les années 1990 (66). Une compression manuelle externe permet d'estimer le module d'Young (par mesure du déplacement des tissus avant et après compression (65)). La déformation du milieu est estimée, pouvant induire un biais en cas de contrainte ou de milieu hétérogène (65). L'ES a été développée initialement pour l'analyse des nodules mammaires, basée sur le principe qu'une lésion cancéreuse est plus dure qu'une lésion bénigne (en raison de la réaction desmoplastique fibreuse). La complémentarité de l'ES vis-à-vis de l'échographie a été démontrée (67-69) : Ueno a établi un score de dureté croissante (1 à 5) et l'a comparé à la classification BI-RADS (50). La spécificité de la

combinaison écho-élastographie est supérieure à celle de l'échographie seule dans le diagnostic de malignité d'un nodule mammaire. En cas de nodule BI-RADS 3 (catégorie dont le taux de malignité habituel est inférieur à 2%), Tan a montré qu'un score de dureté bas était retrouvé dans plus de la moitié des nodules, permettant de les reclasser BI-RADS 2 et d'éviter dans ce cas une biopsie (70-72). L'inclusion de l'élastographie à la classification BI-RADS dans la prise en charge d'un nodule mammaire est actuellement à l'étude.

b. Nodules thyroïdiens :

L'application à la thyroïde a été possible grâce à sa topographie superficielle. Le patient est positionné en décubitus dorsal, le cou en hyperextension, et l'opérateur appuie avec la sonde d'échographie. Le déplacement des tissus est mesuré puis converti en niveaux de gris (1^{ère} technique développée sur l'appareil Siemens®) ou en couleurs (appareil Hitachi®) par un logiciel dédié.

Les premiers résultats, prometteurs bien que difficilement utilisables en routine, permettent de prédire la malignité avec une spécificité de 96% et une sensibilité de 82% (61). L'évolution de la technique a permis ensuite un examen en temps réel, avec la même sonde que l'échographie standard (CAM : Combined autocorrelation). Le score d'Ueno est corrélé à la probabilité de malignité : un score élevé (4 ou 5) est prédictif de cancer dans la quasi-totalité des cas (Se 97%, Spé 100%) (42). Des travaux ultérieurs ont montré que l'ES apporte des arguments supplémentaires en faveur de la malignité d'un nodule, tout en permettant une analyse des lésions profondes et infra-centimétriques (42, 43, 61, 73-76). Une méta-analyse récente illustre la sensibilité et spécificité élevées de l'élastographie dans la détection des nodules thyroïdiens malins (respectivement 92% et 90%) (77). Elle permettrait de sélectionner les nodules suspects nécessitant une cytoponction.

Pour les nodules dont la cytologie est indéterminée, un score d'élasticité élevé est hautement prédictif de malignité (Se 97%, Spé 100%) (42, 73), de même que pour ceux dont la cytologie est non satisfaisante (Se 87,5%, Spé 86,7%) (78).

Néanmoins la place exacte de l'élastographie statique dans la prise en charge des nodules thyroïdiens n'est pas clairement définie, et elle n'apparaît pas dans des recommandations de sociétés savantes ou dans les référentiels actuels.

Concernant cette technique, plusieurs limites sont également rapportées : la compression est opérateur-dépendante, l'appréciation visuelle subjective en cas d'encodage couleur, et il existe des artéfacts liés aux battements carotidiens et aux mouvements de la glande lors de la

compression. Les nodules calcifiés ou mixtes sont difficilement analysables (73), la concordance inter-observateurs est faible et le coût de l'équipement non négligeable (79, 80).

Enfin, la méta-analyse de Bojunga soulève le problème des lésions folliculaires (77) : 4 carcinomes folliculaires n'ont pas été diagnostiqués comme tels sur les 9 rapportés dans les huit études ; le seul moyen actuel de les différencier des adénomes reste donc l'histologie. Afin de s'affranchir de ces limites, certains auteurs ont proposé une mesure en temps réel de la force de compression (42), l'utilisation des battements carotidiens comme source de compression (81), un complément quantitatif de mesure de dureté (82), et plus récemment l'élastographie quantitative « ShearWave Elastography » (SWE).

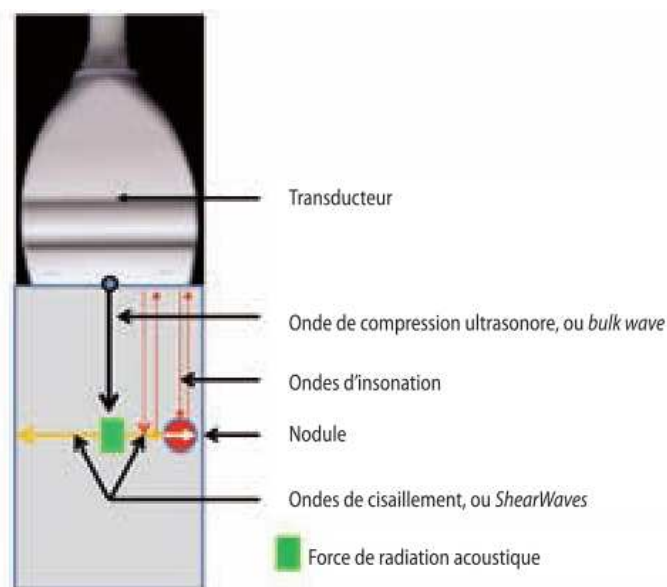
3/ Elastographie ShearWave (transitoire) :

a/ Technique : (Figures 6 et 7)

Les balbutiements de l'élastographie quantitative utilisaient un système de vibration externe relié à la sonde d'échographie afin d'émettre une onde de cisaillement (83). L'élastographie SWE est quant à elle directement intégrée à la sonde conventionnelle : elle émet un faisceau ultrasonore qui entraîne localement une force de radiation acoustique. Sa répétition crée une vibration, elle-même responsable d'une onde de cisaillement qui se propage parallèlement à la surface cutanée (65). La barrette échographique recueille ensuite la propagation de l'onde de cisaillement grâce à une onde d'insonation et le module de Young peut être estimé. Ses valeurs dans les différents organes sont indiquées sur l'annexe 7 (p. 40).

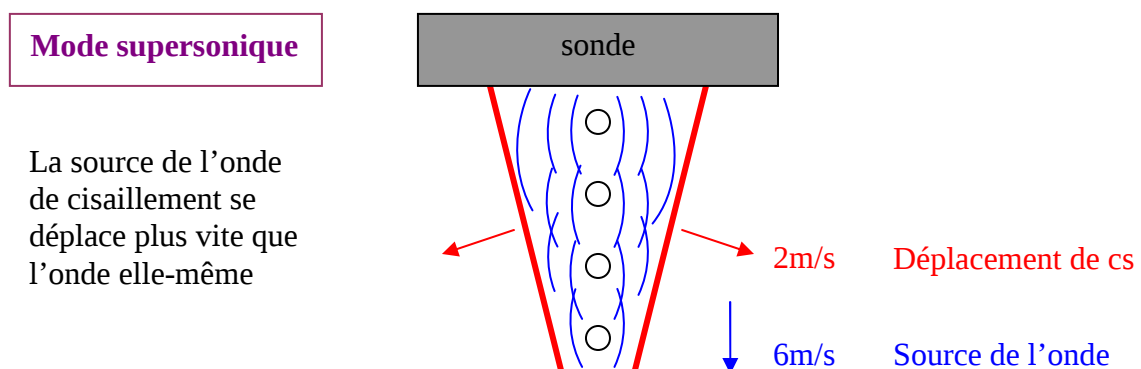
Figure 6 : Elastographie SWE (1)

Représentation schématique de la génération de l'onde de cisaillement



Grâce à une technique de recueil ultrarapide, la propagation de cs peut être suivie en temps réel (63, 65). La source de vibration de l'onde est « supersonique », permettant d'augmenter la vitesse de propagation des ondes de cisaillement et de les focaliser à la profondeur désirée tout en minimisant l'énergie acoustique utilisée (65, 84). Si cs est transmise dans un milieu contenant une lésion dure, elle est déformée et sa vitesse accélérée. Son déplacement est donc étroitement lié aux propriétés viscoélastiques du tissu ; une cartographie quantitative de l'élasticité est ainsi obtenue. Les avantages de l'élastographie SWE sont sa réalisation au cours de l'échographie, son caractère quantitatif et opérateur-indépendant, et une quasi insensibilité aux artéfacts de mouvement en raison de la rapidité de la mesure. Concernant les risques éventuels, il a été montré que l'intensité acoustique induite est inférieure aux niveaux définis par la Food and Drug Administration (norme 510K) (65).

Figure 7 : Caractère supersonique de la vitesse de la source de déplacement de l'onde (65)



b/ Applications cliniques :

Pour les nodules mammaires, l'élastographie SWE apporte des arguments supplémentaires en faveur de la bénignité et semble être une aide au diagnostic en cas de nodules bénins entraînant des faux positifs dans la classification BI-RADS (65). Cette technique reproductible permettrait donc d'éviter un grand nombre de biopsies bénignes (63, 85, 86).

Figure 8 : Exemple d'élastographie SWE d'un nodule thyroïdien



Nodule hétérogène du pôle inférieur du lobe droit, chez un homme de 48 ans.

L'icône supérieure montre l'élastogramme (ROI rectangulaire) en surimpression de l'image échographique standard. Cette dernière est visible sur l'icône inférieure.

Des ROI de forme ronde et de taille ajustable sont placés sur le nodule :

- 1 : mesure d'IE de valeur maximale dans le nodule (« IE maximal ») : cette mesure est répétée trois fois, avec calcul de la moyenne et de l'écart-type
- 2 : mesure d'IE de valeur minimale dans le nodule
- 3 : mesure d'IE de taille représentative du nodule (hétérogénéité du nodule)

Concernant les nodules thyroïdiens, l'élastographie SWE est effectuée au décours de l'échographie standard. Lors de la mesure, le patient ne doit pas avaler la salive, et un ROI rectangulaire est placé sur le nodule et une partie du tissu environnant. L'image échographique apparaît sur la moitié inférieure de l'écran, et l'élastogramme sur sa moitié supérieure, avec un codage couleur (échelle du bleu au rouge avec une dureté croissante). Une fois l'image figée, un ROI de forme ronde et de taille ajustable peut être placé afin de mesurer un index d'élasticité (IE). La figure 8 montre un exemple de mesure élastographique.

L'équipe de Sebag a publié la première étude dans ce domaine (87). Parmi les 146 nodules analysés, 19,9% étaient malins. Les index d'élasticité moyens sont significativement plus élevés pour les nodules malins (150+- 95kPa) que pour les nodules bénins (36 +-30kPa). La sensibilité de l'élastographie SWE est de 85,2% et sa spécificité de 93,9% en définissant le

seuil de malignité à 65kPa. Les avantages de cette méthode sont ses caractères quantitatif et opérateur indépendant (1), l'utilisation en temps réel, et l'absence de modification des données par une zone dure à proximité du nodule étudié. Les auteurs soulignent quelques limites : une difficulté pour remplir la totalité du ROI en cas de nodule > 3cm, des artéfacts liés aux battements carotidiens ; enfin les macrocalcifications doivent rendre l'interprétation très prudente. La corrélation aux sous-catégories histologiques rapportée nécessite des travaux complémentaires notamment en cas de carcinome folliculaire, dont le contenu colloïde modifie l'index de dureté. En utilisant le seuil de 65kPa, le taux de faux négatif est élevé (13,8%). Les auteurs proposent donc l'inclusion de l'élastographie à la prise en charge habituelle : en cas d'IE supérieur au seuil, poursuite des investigations, par cytoponction et/ou chirurgie, et en cas d'IE inférieur au seuil, corrélation aux données échographiques.

Les résultats de l'analyse de Montpeyssen présentés au congrès de l'ECR 2011 semblent confirmer ces données : les nodules malins ont une dureté moyenne significativement plus élevée que celle des nodules bénins (114+-61kPa vs 34+-17) et que le tissu thyroïdien sain (31+-12kPa) (88).

4/ Corrélations histo-élastographiques : (Figure 9)

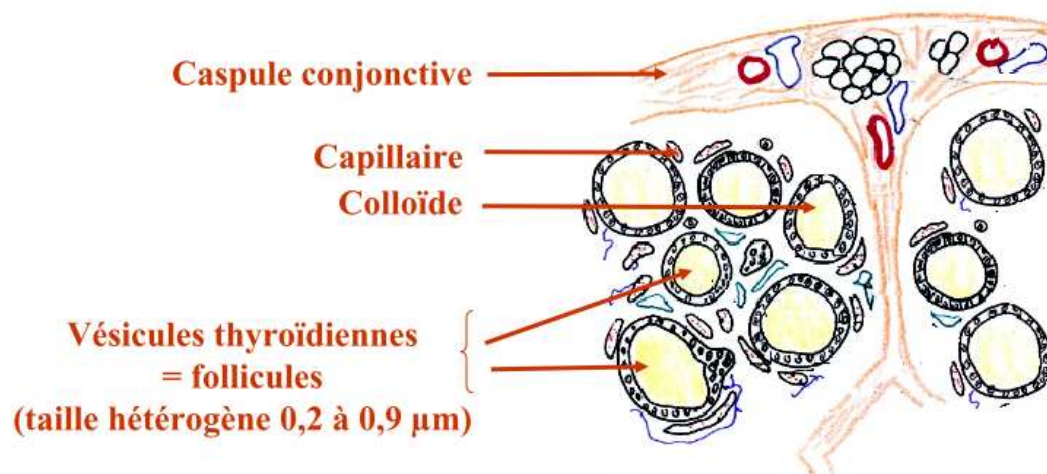
Très peu d'études actuellement font le parallèle entre les données histologiques et la dureté élastographique. Le follicule thyroïdien, unité fonctionnelle de la glande saine, est constitué de cellules épithéliales cubiques limitées par une membrane basale, et contenant un matériel colloïde homogène (lieu de stockage des hormones thyroïdiennes).

Ces éléments sont retrouvés dans l'adénome vésiculaire simple (20), et on suppose qu'en élastographie, la substance colloïde en abondance est responsable de son caractère « mou ». A l'inverse, les carcinomes papillaires constitués de papilles (axes conjonctivo-vasculaires) bordées de cellules épithéliales en plus grand nombre et de follicules, associées à un stroma fibreux et éventuellement des petites calcifications (calcosphérites), sont probablement plus durs (25).

Les résultats de Lyshichik sont concordants avec ces données : les index d'élasticité mesurés par des tests biomécaniques sur des échantillons thyroïdiens ont retrouvé un IE de 12,3kPa pour le parenchyme sain, 22,5kPa pour les nodules bénins, et 49,6kPa en cas de carcinome papillaire (61). Néanmoins, il ne différencie pas les carcinomes folliculaires des lésions

bénignes, et ceci pourrait s'expliquer par leur contenu proche de celui des adénomes vésiculaires (l'invasion vasculaire ou capsulaire étant souvent le seul moyen de les différentier). Il paraît intéressant d'étudier en élastographie SWE le profil de dureté des nodules selon leur sous-type histologique, afin d'affiner ces corrélations histo-élastographiques.

Figure 9 : Représentation schématique de la structure de la glande thyroïde normale et d'un follicule, coupe histologique



VIII/ Conclusion

Les nodules thyroïdiens, de découverte fortuite ou non, ont une prévalence élevée dans la population générale, et leur incidence croît régulièrement. Leurs étiologies sont majoritairement bénignes, et la prise en charge diagnostique actuelle comprend une échographie thyroïdienne pouvant être complétée par une cytoponction. Les indications de cytoponction sont multiples et variables selon les sociétés savantes, et il n'existe pas de consensus international admis de tous.

Nous nous sommes penchés sur l'élastographie ShearWave thyroïdienne, technique émergente utilisée dans le diagnostic des nodules mammaires, afin d'étudier l'intérêt de l'intégration de ce nouveau paramètre dans la prise en charge habituelle du nodule thyroïdien. Le protocole de recherche clinique utilisé lors de l'étude « Swethy » et dans mon travail de thèse est présenté en annexe. Le but de cette étude est de définir les modalités d'une mesure d'élastographie ShearWave, de définir un critère de bénignité écho/élastographique et d'évaluer son impact dans la prise en charge d'une population de patients adressés pour cytoponction d'un (ou plusieurs) nodule(s) thyroïdien(s).

La deuxième partie de la thèse rapportée sous forme d'article est une analyse intermédiaire réalisée un peu moins d'un an après le début de l'inclusion de patients dans l'étude Swethy. Le but de celle-ci est de permettre une première évaluation de l'élastographie et d'orienter vers la poursuite ou l'arrêt de l'étude. En outre, elle facilitera la définition ultérieure d'un critère écho/élastographique de bénignité des nodules thyroïdiens, grâce à l'obtention des premiers résultats.

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE OMS :

Carcinomes thyroïdiens :

Carcinome papillaire

- Forme typique
- Autres variétés
 - o Microcancer papillaire
 - o Cancer papillaire à forme vésiculaire
 - o Cancer papillaire sclérosant diffus
 - o Cancer papillaire à cellules hautes ou cylindriques
 - o Cancer papillaire à cellules oncocytaires

Carcinome folliculaire (vésiculaire)

- Forme typique
 - o A invasion minime
 - o Largement invasive
- Autres variétés
 - o à cellules claires
 - o à cellules oncocytaires

Carcinome peu différencié

Carcinome indifférencié (anaplasique)

- A cellules fusiformes
- A cellules polygonales
- A cellules géantes

Carcinome épidermoïde

Carcinome muco-épidermoïde

Carcinome muco-épidermoïde sclérosant avec éosinophilie

Carcinome mucineux

Carcinome médullaire

- Forme sporadique et familiale
- Formes mixtes : papillovésiculaire et médullaire

Carcinome mixte, médullaire et vésiculaire

Tumeur à cellules fusiformes avec différenciation de type thyroïdienne (SETTLE)

Carcinome avec différenciation de type thyroïdienne (CASTLE)

Autres :

Lymphomes

- Lymphome primitif, plasmocytome
- Lymphome de type MALT
- Lymphome généralisé

Fibrosarcome

Tératome

Paragangliome

Métastases intra thyroïdiennes

Adénomes thyroïdiens et tumeurs apparentées

Adénome folliculaire (vésiculaire)

Tumeur trabéculaire hyalinisante

D'après Delellis RA Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press : Lyon 2004

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION TNM DU CANCER THYROÏDIEN

T - Tumeur primitive

Tx : Tumeur primitive non évaluable.

T0 : Absence de tumeur primitive.

T1 : Tumeur ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne (limitée à la thyroïde).

T2 : Tumeur >2 cm, ≤ 4 cm, ne dépassant pas la capsule thyroïdienne.

T3 : Tumeur >4 cm, limitée à la thyroïde, ou extension minimale extra- thyroïdienne (au tissu adipeux ou au muscle sterno-thyroïdien).

T4a : Toute tumeur dépassant la capsule et atteignant le tissu mou sous-cutané, le larynx, la trachée, l'œsophage ou le nerf récurrent.

T4b : Tumeur dépassant la capsule et atteignant le fascia pré-vertébral, les vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide.

N - Ganglions régionaux

Nx : Ganglions régionaux non évaluables.

N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale.

N1a : Métastases ganglionnaires régionales, homolatérales (secteur VI : pré-trachéal, para-trachéal, pré-laryngé et ganglions delphiens)

N1b : Métastases ganglionnaires cervicales autres : unilatérales, bilatérales ou controlatérales, ou médiastinales supérieures.

M - Métastases à distance

Mx : Métastases à distance non évaluables.

M0 : Absence de métastase à distance.

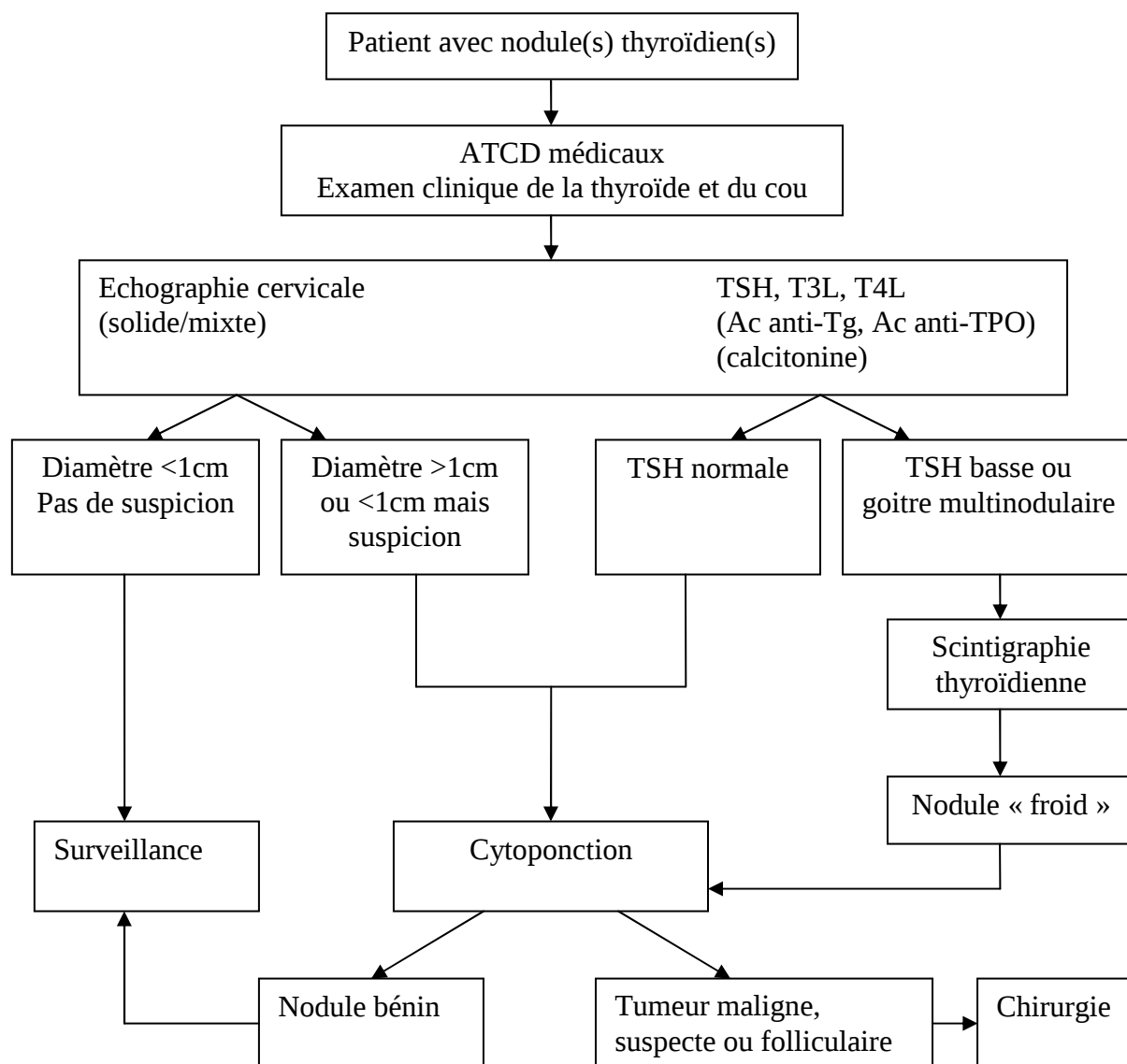
M1 : Métastases à distance.

CLASSIFICATION UJCC			
	<45 ans, papillaire ou folliculaire	≥ 45 ans, papillaire ou folliculaire Médullaire	Anaplasique ou indifférencié
Stade I	Tout T, tout N, M0	T1, N0, M0	
Stade II	Tout T, tout N, M1	T2, N0, M0	
Stade III		T3, N0, M0 T1-T3, N1a, M0	
Stade IVa		T1-T3, N1b, M0 T4a, N0-N1, M0	T4a, tout N, M0
Stade IVb		T4b, tout N, M0	T4b, tout N, M0
Stade IVc		Tout T, tout N, M1	Tout T, tout N, M1

Par courtoisie du Dr. N. Sturm

D'après Cooper 2006.

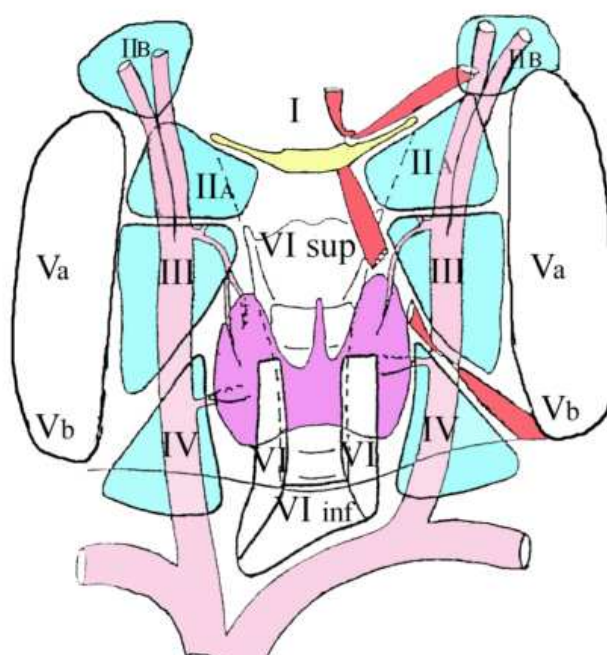
ANNEXE 3 : ARBRE DECISIONNEL POUR L'EVALUATION DIAGNOSTIQUE DES NODULES THYROIDIENS



D'après (27) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803.

T3l : triiodothyronine libre ; T4l : thyroxine libre ; TSH : thyroïdostimuline ; Ac anti-Tg : anticorps anti-thyroglobuline ; Ac anti-TPO : anticorps anti-péroxydase ; cytoponction : cytoponction à l'aiguille fine du nodule avec aspiration.

ANNEXE 4 : SCHEMA DE REPERAGE ECHOGRAPHIQUE GANGLIONNAIRE :



La classification topographique des ganglions proposée par Robbins à l'American Head and Neck Society divise le cou en 6 niveaux ou secteurs désignés par un chiffre romain. Ces secteurs sont regroupés en 3 groupes principaux : un central et deux latéraux.

Groupe central situé entre les 2 carotides

Secteur I : entre la mandibule et le bord supérieur de l'os hyoïde,

Secteur VI : entre le bord inférieur de l'os hyoïde et le tronc veineux innommé. Il comprend 4 sous-secteurs :

- VI supérieur, au-dessus de l'isthme, avec le ganglion Delphien
- VI droit et VI gauche, le long du N Récurrent,
- VI inférieur, au-dessus du TVBC ou cervical transverse

Groupes latéraux : de chaque côté

Secteur II : subdivisé en IIa (au-dessus de l'ostium de l'ATS) et IIb plus postérieur et plus haut,

Secteur III : au-dessus du croisement du muscle omo-hyoïdien et de la veine jugulaire interne,

Secteur IV : au-dessous de ce croisement,

Secteur V : plus externe, derrière le bord postérieur du sternocléidomastoïdien, divisé en

- Va est en regard du II et du III,
- Vb en regard du IV

D'après Robbins KT. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. Otolaryngol Clin North Am 1998; 31:639-655.

D'après la Société Française d'Endocrinologie (SFE) et le groupe de Recherche sur la Thyroïde (GRT) « Guide de bonnes pratiques pour l'usage de l'échographie cervicale et des techniques échoguidées dans la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire ».

D'après Tramalloni J, Monpeyssen H, Correas JM, Helenon O. [Thyroid nodule management: ultrasonography, fine-needle cytology]. J Radiol 2009; 90:362-370

ANNEXE 5 : SCORE DE RISQUE ECHOGRAPHIQUE TIRADS

Caractérisation échographique	Modèle US	Malignité	TIRADS
Glande thyroïde normale		0%	TIRADS 1
Anéchogène avec spots hyperéchogènes. Vascularisation nulle	Colloïde type 1	0%	TIRADS 2 bénin
Non encapsulé, mixte, limité, avec spots hyperéchogènes ; aspect spongiforme, vascularisé	Colloïde type 2		
Non encapsulé, mixte avec portion solide, isoéchogène, spots hyperéchogènes, vascularisé	Colloïde type 3		
Hyper, iso ou hypoéchogène, partiellement encapsulé, vascularisation périphérique, dans un contexte de thyroïdite d'Hashimoto	Pseudo-nodule	<5%	TIRADS 3 à priori bénin
Solide ou mixte, hyper, hypo ou isoéchogène, avec une fine capsule	Bénin	5-10%	TIRADS 4A indéterminé
Hypoéchogène, sans limites nettes ni calcifications	De Quervain		
Hyper, hypo ou isoéchogène, hypervascularisé, avec capsule épaisse, et micro ou macrocalcifications	Suspect	10-80%	TIRADS 4B suspect
Hypoéchogène, sans halo, avec limites irrégulières, vascularisation pénétrante, avec ou sans calcifications	Cancer pattern 1		
Iso ou hypoéchogène, sans halo, avec microcalcifications périphériques multiples et hypervascularisation	Cancer pattern 2	>80%	TIRADS 5 sûrement malin
Sans halo, iso ou hypoéchogène, vascularisation mixte avec ou sans calcifications, sans ponctuation colloïde	Cancer pattern 3 confirmé par cytologie	100%	TIRADS 6 malin

D'après Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:1748-1751.

ANNEXE 6 : CLASSIFICATION CYTOLOGIQUE DE BETHESDA

Classification Bethesda pour les résultats cytologiques : catégories recommandées
I : Non diagnostic ou non satisfaisant Liquide de kyste Absence de cellules dans l'échantillon Autres (artéfacts liés à un excès de sang, caillotage...)
II : Bénin Compatible avec un nodule folliculaire bénin (inclus les nodules adénomateux, colloïdes...) Compatible avec une thyroïdite lymphocytaire (Hashimoto) en cas de contexte clinique Compatible avec une thyroïdite granulomateuse (subaiguë)
III : Atypie de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée
IV : Néoplasme folliculaire ou suspicion de néoplasme folliculaire Préciser la présence ou non de cellules de Hürthle
V : Suspect de malignité Suspicion de carcinome papillaire Suspicion de carcinome médullaire Suspicion de carcinome métastatique Suspicion de lymphome Autre
VI : Malin Carcinome papillaire thyroïdien Carcinome peu différencié Carcinome médullaire thyroïdien Carcinome indifférencié (anaplasique) Carcinome à cellules squameuses Carcinome mixte (à spécifier) Carcinome métastatique Lymphome non-Hodgkinien Autre

Classification Bethesda : risque de malignité et recommandations cliniques		
Catégorie	Risque de malignité	Conduite à tenir
Non diagnostic ou non satisfaisant	1-4%	Reponctionner avec guidage échographique
Bénin	0-3%	Suivi clinique
Atypie de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée	5-15%	Répéter la ponction
Néoplasie folliculaire ou suspicion de néoplasie folliculaire	15-30%	Lobectomie
Suspect de malignité	60-75%	Thyroïdectomie totale ou lobectomie
Malin	97-99%	Thyroïdectomie totale

D'après Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 2009; 132:658-665

ANNEXE 7 : VALEURS DU MODULE D'YOUNG

Type de milieu	Gras	Eau	Cerveau	Sang	Foie	Muscle	Os
Masse volumique (kg/m ³)	960	1000	1030	1060	1060	1070	1380 à 1810
Vitesse onde US	1446		1506 à 1612	1566	1566	1542	2010 à 5300
E Module Young	18 à 24 kPa				0,4 à 6 kPa	6 à 7kPa	160 à 190000M Pa

Type de milieu	Sein				Rein	Prostate		
	Gras	Glande	Fibreux	Cancéreux	Fibreux	Normal antérieur	Normal postérieur	cancer
E module Young (kPa)	18 à 24	28 à 66	94 à 244	22 à 560	10 à 55	33 à 55	62 à 71	96 à 241

D'après Catherine Casalegno, les Jardins de la Duranne, juin 2009, et les travaux du LOA et de SSI (LOA : Laboratoire d'Ondes Acoustiques devenu Institut Langevin, ESPCI, Paris, France). SuperSonic Imagine, Aix en Provence, France.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE LA PREMIERE PARTIE :

1. Monpeyssen H, Correas JM, Tramalloni J, Poiree S, Helenon O. Thyroid elastography. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition* 2010; XIV:202-208.
2. Tramalloni J, Monpeyssen H, Correas JM, Helenon O. [Thyroid nodule management: ultrasonography, fine-needle cytology]. *J Radiol* 2009; 90:362-370.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-1214.
4. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154:1838-1840.
5. Leenhardt L. [Management of thyroid nodule]. *J Radiol* 2009; 90:354-361.
6. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481-493.
7. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69:537-540.
8. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15:1270-1280.
9. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:707-735, vi.
10. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-1946.
11. Ross D. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. <http://www.uptodate.com/home/index.html>, 2001.
12. Lee HK, Hur MH, Ahn SM. Diagnosis of occult thyroid carcinoma by ultrasonography. *Yonsei Med J* 2003; 44:1040-1044.
13. Lin J-D. Thyroid cancer in thyroid nodules diagnosed using ultrasonography and fine needle aspiration cytology. *Journal of Medical Ultrasound* 2010; 18:91-104.
14. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3411-3417.
15. Wémeau JL, Sadoul JL, D'Herbomez M, et al. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Médicale*, 2011; doi: 10.1016/j.lpm.2011.1005.1001.
16. Institut National de Veille Sanitaire. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010.
17. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 2002; 38:1762-1768.
18. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama* 2006; 295:2164-2167.
19. Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004; 14:1056-1060.
20. Louvel A, Vielh P. [Vesicular lesions of the thyroid]. *Ann Pathol* 1999; 19:401-405.
21. Delellis RA, Lloyd RV, PU H. World Health Organization Classification of

- Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon 2004.
22. HAS. Guide ALD 30 - Cancer de la thyroïde. Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades INCa/Département des recommandations pour les professionnels de santé 2010.
 23. Leenhardt L, Borson-Chazot F. Cancers thyroïdiens de souche folliculaire: actualités sur la prise en charge en 2011. *Médecine Clinique endocrinologie et diabète* 2011; 50:12-20.
 24. Monpeyssen H, Tramalloni J. Cancers thyroïdiens de A à Z: formes classiques et rares des cancers thyroïdiens. *Journées Françaises de Radiologie* 2010. 2010:463-469.
 25. Schlumberger M. [Papillary and follicular thyroid carcinoma]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68:120-128.
 26. Oncolor. Référentiels: cancers différenciés de la thyroïde. 2009.
 27. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803.
 28. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:99-110.
 29. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A. Score TIRADS pour les nodules thyroïdiens. *Journées Françaises de Radiologie*. Paris, 2010.
 30. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2006; 25:1531-1537; quiz 1538-1540.
 31. Robbins KT. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31:639-655.
 32. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:207-213.
 33. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247:762-770.
 34. Choi YJ, Kim SM, Choi SI. Diagnostic accuracy of ultrasound features in thyroid microcarcinomas. *Endocr J* 2008; 55:931-938.
 35. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:27-31.
 36. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004; 14:953-958.
 37. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:687-691.
 38. Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1996; 24:129-133.
 39. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237:794-800.
 40. Monpeyssen H, Tramalloni J. Cancers thyroïdiens de A à Z- Apport de l'imagerie dans le diagnostic différentiel du carcinome thyroïdien. *Journées Françaises de Radiologie* 2010. Paris, 2010.
 41. Tramalloni J, Leger A, Correias JM, et al. [Imaging of thyroid nodules]. *J Radiol* 1999; 80:271-277.

42. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2917-2922.
43. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18:523-531.
44. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:157-165.
45. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658-665.
46. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008; 5:6.
47. Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12:63-102.
48. McCartney CR, Stukenborg GJ. Decision analysis of discordant thyroid nodule biopsy guideline criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3037-3044.
49. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1748-1751.
50. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). Reston, VA, American College of Radiology, 2003.
51. Kim MJ, Kim EK, Park SI, et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *Radiographics* 2008; 28:1869-1886; discussion 1887.
52. O'Malley ME, Weir MM, Hahn PF, Misdraji J, Wood BJ, Mueller PR. US-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: adequacy of cytologic material and procedure time with and without immediate cytologic analysis. *Radiology* 2002; 222:383-387.
53. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-289.
54. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36:425-437.
55. Kwak JY, Koo H, Youk JH, et al. Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology* 2010; 254:292-300.
56. Kraft K, Mariette C, Sauvanet A, et al. Indications for ambulatory gastrointestinal and endocrine surgery in adults. *J Visc Surg* 2011; 148:69-74.
57. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004; 28:271-276.
58. Chin CW, Loh KS, Tan KS. Ambulatory thyroid surgery: an audit of safety and outcomes. *Singapore Med J* 2007; 48:720-724.
59. Sahai A, Symes A, Jeddy T. Short-stay thyroid surgery. *Br J Surg* 2005; 92:58-59.
60. Karamanakos SN, Markou KB, Panagopoulos K, et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones (Athens)* 2010; 9:318-325.
61. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005; 237:202-211.

62. Boisserie-Lacroix M. [Elastography: an old concept for a new tool]. *J Radiol* 2007; 88:625-626.
63. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results. *Radiology* 2010; 256:297-303.
64. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q* 2007; 23:255-268.
65. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34:1373-1386.
66. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13:111-134.
67. Tardivon A, El Khoury C, Thibault F, Wyler A, Barreau B, Neuenschwander S. [Elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions]. *J Radiol* 2007; 88:657-662.
68. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239:341-350.
69. Vanhoutte A, Fellah L, Galant C, d'Hoore W, Berliere M, Leconte I. [Contribution of sonoelastography to the characterization of breast lesions]. *Jbr-Btr* 2008; 91:187-194.
70. Moon WK, Huang CS, Shen WC, et al. Analysis of elastographic and B-mode features at sonoelastography for breast tumor classification. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35:1794-1802.
71. Tan SM, Teh HS, Mancner JF, Poh WT. Improving B mode ultrasound evaluation of breast lesions with real-time ultrasound elastography--a clinical approach. *Breast* 2008; 17:252-257.
72. Zhi H, Ou B, Luo BM, Feng X, Wen YL, Yang HY. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med* 2007; 26:807-815.
73. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:913-928.
74. Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P, Chabrolle C, Sam Giau M, Lecomte P. [Elastosonography of thyroid lesions]. *J Radiol* 2008; 89:35-39.
75. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med* 2009; 30:175-179.
76. Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2009; 28:861-867.
77. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid* 2010; 20:1145-1150.
78. Rago T, Scutari M, Santini F, et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5274-5280.
79. Park SH, Kim SJ, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:W416-423.
80. Hegedus L. Can elastography stretch our understanding of thyroid histomorphology? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5213-5215.

81. Dighe M, Bae U, Richardson ML, Dubinsky TJ, Minoshima S, Kim Y. Differential diagnosis of thyroid nodules with US elastography using carotid artery pulsation. *Radiology* 2008; 248:662-669.
82. Vorlander C, Wolff J, Saalabian S, Lienenluke RH, Wahl RA. Real-time ultrasound elastography--a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:865-871.
83. Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, et al. In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1387-1396.
84. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004; 51:396-409.
85. Evans A, Whelehan P, Thomson K, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Research* 2010; 12:R104.
86. Souquet J, Juhan V, Athanasiou A, et al. L'élastographie ShearWaveTM, une nouvelle technique échographique pour quantifier l'élasticité des tissus mous. In: *Journées françaises de radiologie*. Paris, 2009.
87. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5281-5288.
88. Monpeyssen H, Correas JM, Tramalloni J, et al. Correlations between shearwave elastography of thyroid nodules and cytological data: study about 157 patients. *ECR* 2011. Vienna, 2011.

Intérêt de l'élastographie «ShearWave» pour la prise en charge des nodules thyroïdiens

Etude « Swethy » : analyse intermédiaire

Résumé :

Objectifs :

Evaluer l'intérêt de l'élastographie «ShearWave» pour la prise en charge des nodules thyroïdiens comparativement à l'échographie seule. Critère de jugement principal : nombre de cytoponctions potentiellement évitées grâce à un critère de bénignité écho+/-élastographique.

Patients et méthodes :

Etude prospective sur 2 ans (protocole de recherche clinique n°2010-A00979-30, 1^{ère} inclusion le 03/12/2010) incluant des patients adressés pour cytoponction +/- chirurgie d'un ou plusieurs nodule(s) thyroïdien(s). Après recueil du consentement éclairé, inclusion de 34 patients lors de cette analyse intermédiaire à 7 mois. Réalisation d'une échographie standard (calcul du score TIRADS) et d'une élastographie ShearWave (Supersonic Imagine, France) avec mesures quantitatives en kPa des index d'élasticité dans le nodule et dans le tissu sain. Confrontation aux résultats cytologiques, et/ou histologiques pour les patients opérés.

Résultats :

En échographie, un score TIRADS 4a a été retrouvé chez un tiers des nodules malins : l'augmentation du seuil échographique de bénignité n'aurait donc pas permis d'éviter de cytoponction sans risquer de méconnaître un nodule malin. En élastographie, l'index d'élasticité (IE) des nodules malins est plus élevé que celui des nodules bénins (68kPa [57;149] vs 41kPa [35,25;53,25]). Les performances de l'élastographie seule pour le diagnostic de bénignité (avec un seuil défini à $IE < 46\text{kPa}$) sont : Se 62,5%, Spé 100%, VPP 100%, VPN 25%. 15/24 cytoponctions pour nodule bénin auraient pu être évitées. L'aire sous la courbe ROC est calculée à 0,8611. La combinaison écho-élastographique permet de poser le diagnostic de bénignité en cas de nodule TIRADS < 5 et d' $IE < 68\text{kPa}$ avec les performances suivantes : Se 95,83%, Spé 100%, VPP 100%, VPN 66,67%. 23/24 cytoponctions pour nodules bénins auraient pu être évitées par l'application de ce critère. L'aire calculée sous la courbe ROC est 0,9792.

Conclusion :

L'élastographie est un outil complémentaire à l'échographie pour la caractérisation des nodules thyroïdiens. Son inclusion dans la prise en charge standard permettrait d'éviter un grand nombre de ponctions bénignes voire de chirurgies, sans se passer d'une surveillance clinique, échographique voire cytologique en cas de modification suspecte.

Mots clés :

Nodules thyroïdiens, échographie, élastographie ShearWave, cytoponction, chirurgie.

Benefit of “ShearWave Elastography” for management of thyroid nodules -

Abstract :

Objective

The purpose of this study was to evaluate ShearWave elastography (SWE) for thyroid nodules diagnosis comparatively to ultrasonography. The main outcome is the number of FNAC avoided by a benignity criterion (defined by ultrasonography and SWE elastography).

Patients and methods

This work is an intermediate analysis of a clinical research protocol (n°2010-A00979-30) approved by CPP Sud Est (06/10/2010). 34 patients were included in a prospective trial after giving their informed consent. Data were collected 7 month after the study start (first inclusion 03/12/2010). All patients were referred for fine needle aspiration cytology (FNAC) or thyroid nodule surgery. Each nodule was analysed at sonography to evaluate the ability of US individual features and TIRADS score to estimate benignity and malignity. Then elasticity index (EI, kPa) was measured in the nodule and in surrounding tissue (Supersonic Imagine, France). Correlation was done between US parameters, TIRADS score, elasticity, FNAC and histologic results. ROC curves were used to compare area under curve (AUC) of US, elastography and combined score.

Results

33.33% of malignant nodules had a TIRADS 4a score: no FNAC could have been avoided by this score. EI was higher in malignant (68kPa [57;149]) than in benign nodules (41kPa [35.25;53.25]). SWE is able to classify nodules with an AUC measured 0.8611, and to predict benignity with those performances (threshold 46kPa): Se 62.5%, Spe 100%, VPP 100%, VPN 25%. It would have avoided 15/24 FNAC for benign nodules.

A combined score (TIRADS <5 and threshold <68kPa) can predict benignity with those performances: Se 95.83%, Spe 100%, VPP 100%, VPN 66.67%. This combined score would have avoided 23/24 benign FNAC. AUC of ROC curve is measured 0.9792.

Conclusion

ShearWave elastography complements ultrasonography to characterize thyroid nodules: it could reduce the number of unnecessary FNAC or surgery of benign nodules. A clinical and ultrasonographic follow-up remains needed.

Key words

Thyroid nodules, ultrasonography, ShearWave Elastography, FNAC, surgery.

Introduction

Les nodules thyroïdiens, de par leur fréquence, représentent un enjeu de santé publique : les nodules palpables concernent environ 5% des femmes et 1% des hommes (1-3). Un grand nombre d'incidentalomes sont révélés par divers moyens d'imagerie (4) et la majorité d'entre eux sont bénins (5 à 10% de cancers) (5, 6). Il s'agit de nodules colloïdes, d'adénomes vésiculaires, de kystes et de lésions de thyroïdites (7, 8). Les nodules malins sont par ordre de fréquence des cancers papillaires, vésiculaires, peu différenciés, anaplasiques, médullaires ou épidermoïdes (9-11). La stratégie diagnostique actuelle comprend un dosage de TSH et une échographie thyroïdienne, qui aide à sélectionner les nodules à ponctionner. Les critères échographiques de suspicion d'un nodule ont été abondamment décrits : hypoéchogénicité marquée, diamètre antéropostérieur supérieur au diamètre transverse, contours flous, microcalcifications, vascularisation intra-nodulaire, et absence de halo hypoéchogène (12-19). Malgré la multitude de critères, il a été suggéré de les associer car leur valeur prédictive individuelle est faible (17, 20, 21). Plus récemment, Bonavita a identifié quatre modèles spécifiques de bénignité permettant d'éviter de nombreuses ponctions inutiles (spongiforme, kyste colloïde, girafe, nodule hyperéchogène (12, 20)). Le score échographique TIRADS les inclut dans une classification allant de 1 à 6, avec une probabilité de malignité croissante (22). La cytoponction complète le bilan en cas de critères échographiques suspects. Selon la classification de Bethesda (23), la cytologie est bénigne dans 60 à 70% des cas (24), incitant à la surveillance ; suspecte et maligne dans 3-9% et 3-7% des cas, nécessitant un traitement chirurgical. Dans les autres cas, le patient devra soit être reponctionné (résultat non satisfaisant) (25), soit être opéré (lésion folliculaire) (4, 23, 24). Ceci illustre notre problématique d'intérêt, qui réside d'une part dans le nombre élevé de patients amenés à subir une cytoponction pour un nodule bénin, et d'autre part, dans le nombre non négligeable de cytoponctions suspectes qui aboutissent fréquemment à une prise en charge chirurgicale, avec dans ce cas une majorité de nodules opérés s'avérant bénins (taux de malignité 15-30%) (23).

Depuis les années 1990 (26), une imagerie de l'élasticité tissulaire appelée « élastographie » a vu le jour. Celle-ci est basée sur le module d'Young (E), qui représente la dureté des tissus, estimé comme le rapport entre la contrainte σ et la déformation du milieu ϵ !! ($E=\sigma/\epsilon$) (27-29). L'élastographie statique (ES) a fait ses preuves dans le diagnostic de malignité des nodules mammaires (30-34) : l'opérateur exerce une compression avec la sonde

d'échographie et le déplacement des tissus permet d'estimer l'élasticité tissulaire (35). Ueno et Itoh ont défini un score d'élasticité qui apporte des arguments supplémentaires en faveur de la malignité d'un nodule thyroïdien (13, 21, 36-39), (Se 92%, Spé 90%) (40). Pour pallier le caractère qualitatif et opérateur dépendant de l'ES (41), l'élastographie « ShearWave » (SWE) est ensuite apparue : intégrée à la sonde échographique conventionnelle, elle fournit une cartographie quantitative de l'élasticité tissulaire (28, 35, 42). Dans le cas des nodules mammaires, l'élastographie permettrait d'éviter certaines biopsies bénignes, et son inclusion à la prise en charge habituelle (classification BI-RADS) est à l'étude (28, 35, 43, 44). Les premiers résultats concernant l'application aux nodules thyroïdiens ont été publiés par une équipe marseillaise. Les index d'élasticité corrélés aux données échographiques et histologiques sont significativement plus élevés pour les nodules malins que pour les nodules bénins ($150 \pm 95 \text{ kPa}$ vs $36 \pm 30 \text{ kPa}$), et le seuil défini à 65kPa permet d'obtenir les performances suivantes pour le diagnostic de malignité : Se 85,2%, Spé 93,9%, et FN 13,8% (45). Bien que très encourageante et concordante avec l'analyse provisoire de Montpeyssen (46), cette étude reste préliminaire, et l'impact des résultats de l'élastographie SWE dans la stratégie de prise en charge des patients porteurs d'un nodule thyroïdien reste à évaluer. Notre étude a donc pour but de définir les modalités d'une mesure d'élastographie ShearWave, de définir un critère de bénignité écho-élastographique et d'évaluer son impact dans la prise en charge de patients adressés pour cytoponction de nodules thyroïdiens.

Patients et méthodes

Type d'étude:

Cette analyse intermédiaire s'intègre dans le protocole de recherche clinique n° AFSSAPS : 2010-A00979-30. Il s'agit d'une étude monocentrique prospective, ouverte et contrôlée, en cours, sur une durée prévisible totale de 2 ans, et prévoyant l'inclusion de 104 patients. Cette recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est V le 06/10/2010. Le Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique (CIC-IT) de Grenoble assure le monitoring et le suivi de l'étude; avant inclusion, chaque patient reçoit une lettre d'information et donne son consentement par écrit. Les résultats intermédiaires ont été recueillis sur une période de 7 mois (1^{ère} inclusion le 03/12/2010).

Patients :

Les sujets inclus sont des patients majeurs adressés en radiologie ou en endocrinologie au CHU de Grenoble pour une cytoponction échoguidée ou des patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale thyroïdienne pour un(des) nodule(s) thyroïdien(s). L'analyse per-protocole des données a exclu, parmi les 39 patients de départ, 5 patients n'ayant pas encore bénéficié de cytoponction ou de chirurgie. La population étudiée comprend donc 34 patients, dont 24 femmes (70,6%) et 10 hommes (29,4%). L'âge médian est de 60,5 ans (écart interquartile [52,5 ; 66]), avec un âge minimum de 30 ans, maximum de 79 ans. Les antécédents thyroïdiens, l'examen clinique, le statut hormonal (dosage de TSH) et la prise de traitement thyroïdien ont été recueillis.

Equipe :

L'échographe Aixplorer TM (SuperSonic Imagine, Aix en Provence, France) du service de Sénologie du CHU de Grenoble (CURIM) est utilisé pour la réalisation de toutes les échographies et élastographies. Il est muni d'une sonde large bande SuperLinear 15-4. Un cahier d'observation électronique permet de standardiser le recueil des données.

Echographie conventionnelle et élastographie :

Les examens écho- et élastographiques ont été réalisés par le Dr LF., radiologue sénior au CHU de Grenoble, ayant 2 années d'expérience d'échographie et d'élastographie thyroïdienne, ou par des radiologues juniors supervisés. Les critères échographiques recueillis sont les dimensions, la forme, l'échostructure, les contours, la vascularisation et le score TIRADS du nodule, ainsi que la présence de calcifications, d'un halo hypoéchogène, et de signes de bénignité. Chaque nodule est localisé précisément sur un schéma de face et en coupe transversale.

L'élastographie SWE est effectuée au décours de l'échographie standard avec le même appareil et la même sonde. Le faisceau ultrasonore entraîne une force de radiation acoustique, et la vibration induite crée une onde de cisaillement qui se propage parallèlement à la surface cutanée. Le recueil « ultrarapide » des données par la sonde permet de suivre en temps réel la propagation de l'onde et d'estimer le module d'Young (28, 35). Durant la mesure, le patient ne doit pas avaler la salive ; un ROI rectangulaire est placé sur le nodule et le tissu environnant. L'élastogramme apparaît en surimpression de l'image échographique standard avec un codage couleur, allant du bleu pour les tissus mous au rouge pour les zones plus dures. Une fois l'image figée, un ROI de forme ronde et de taille ajustable peut être placé sur

le nodule (sur une vue sagittale). Les index d'élasticité (IE) sont mesurés en kPa dans le nodule (IE de valeur maximale : 3 mesures et calcul de la moyenne et de l'écart-type ; IE de valeur minimale ; enfin IE de taille maximale dans le nodule ; soit au total 5 mesures) et dans le tissu thyroïdien sain (une mesure dans une zone représentative). La durée de l'élastographie, l'expérience de l'opérateur et une échelle visuelle (0 à 100) concernant la rapidité, la facilité et la satisfaction globale sont également enregistrés.

Analyse cytologique et histologique :

Les cytoponctions échoguidées ont été réalisées par le Pr. IB, radiologue au CHU de Grenoble, ayant à son actif 7 années d'expérience. La technique de ponction par capillarité a été remplacée par une aspiration (avec une aiguille fine de 25 gauges) permettant d'augmenter la cellularité des prélèvements. La collaboration avec un cytologiste expérimenté (le Dr. JB, CHU Grenoble) qui effectue l'étalement des lames et une analyse extemporanée immédiate permet de renouveler le geste en cas de prélèvement peu cellulaire ou non informatif. Les lames ont été séchées à l'air et colorées par le MGG (May-Grünwald-Giemsa). Les résultats sont présentés sous forme de 6 groupes définis par la classification de Bethesda (I à VI) (23).

Une analyse histologique complète le bilan en cas de résultat suspect ; il en est de même pour les patients adressés avant chirurgie d'un nodule thyroïdien. 9 patients ont été opérés (10 nodules), et les lames ont été lues par le Dr NS, du département d'anatomo-pathologie du CHU de Grenoble. Les prélèvements ont été fixés dans le formol puis inclus dans la paraffine et les coupes colorées par l'HES (hématoxyline-éosine-safran) ou par le Rouge Sirius. Pour chaque nodule, le type histologique a été recueilli, ainsi que la classification TNM (définie par l'OMS en 2004) en cas de malignité.

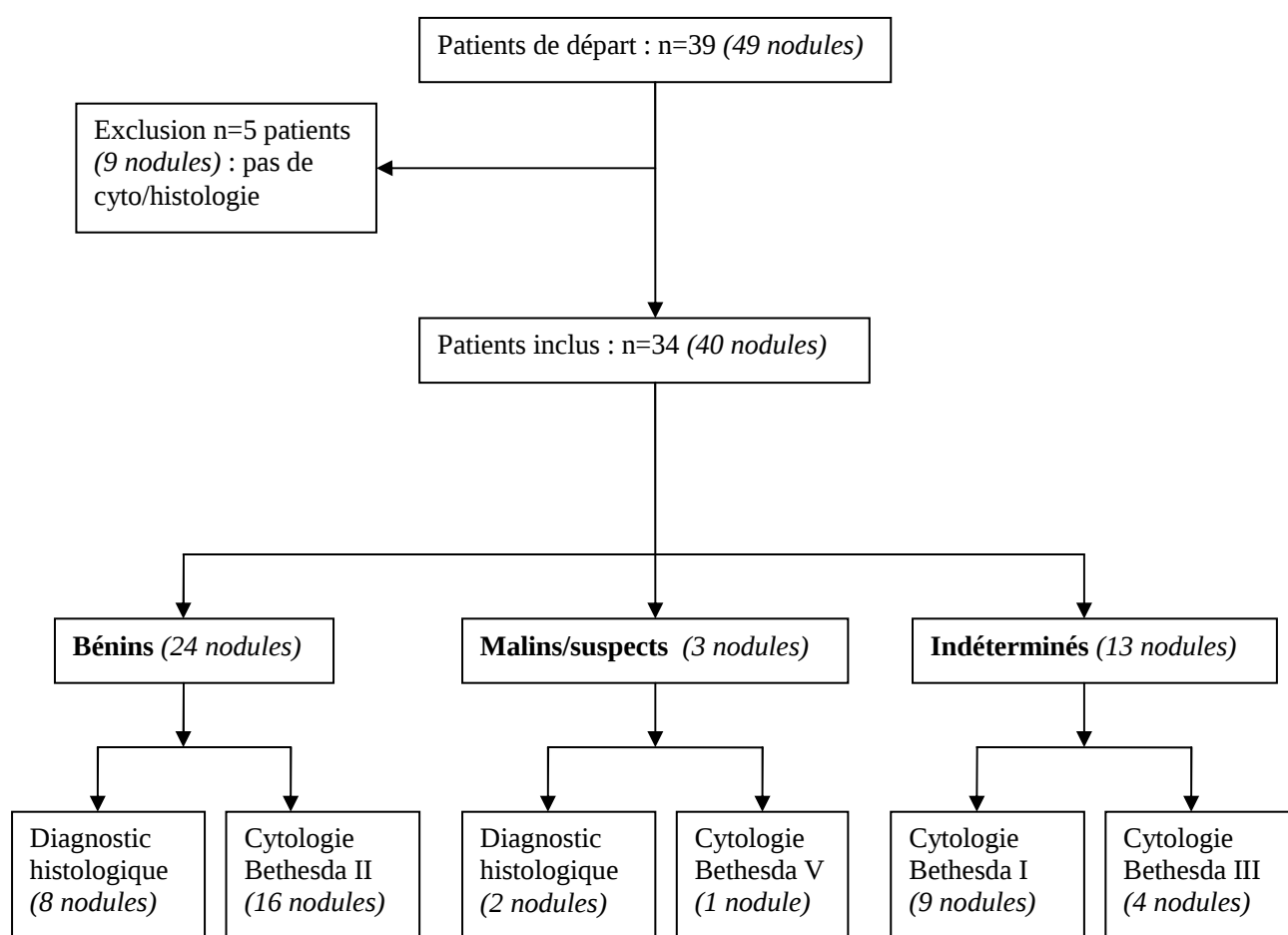
Analyse statistique :

L'élastographie étant une nouvelle méthode diagnostique, le référentiel utilisé est histologique ou cytologique. Les nodules ont été répartis en 3 groupes : bénin, malin et indéterminé (Figure 1). Le diagnostic de bénignité ou de malignité est histologique ou cytologique, alors que le caractère indéterminé est défini par la cytoponction seule.

Les données ont été enregistrées et analysées grâce au logiciel R scan. Des statistiques descriptives ont été réalisées pour l'ensemble des variables collectées. En raison du faible nombre de patients inclus, les critères quantitatifs sont présentés sous forme de médiane, de valeur minimale et maximale, et d'écart interquartile à 25 et 75% ; les variables qualitatives sous forme d'effectifs et de pourcentages n(%). L'utilisation du tableau de contingence a

permis le calcul de la sensibilité, la spécificité et des valeurs prédictives positives et négatives des critères échographiques de bénignité, du score TIRADS (défini par Horvath) (22), de l'élastographie et de la combinaison écho-élastographique. Notre objectif est la définition d'un critère de bénignité afin d'évaluer le nombre de cytoponctions pouvant être évitées par son application. L'utilisation de courbes ROC et le calcul de l'aire sous la courbe (AUC) évalue la performance de l'élastographie et de sa combinaison avec l'échographie.

Figure 1 : Diagramme de répartition des patients et des nodules



A noter qu'aucun des patients inclus n'a de score définitif Bethesda IV ou VI

Résultats

Statistiques descriptives :

Population : (Tableau 1)

Lors de cette analyse intermédiaire, 34 patients ont été inclus (soit 40 nodules), avec une médiane d'un nodule par patient. Trois patients (8,8%) avaient un antécédent de thyroïdite (deux d'Hashimoto et une lymphocytaire) et 10 (29,4%) un antécédent de goitre. La moitié avait bénéficié d'une cytoponction antérieure (dont 3 hémorragiques).

L'examen clinique retrouvait un goitre chez 10 patients (29,4%), un nodule palpable chez 13 patients (38,2%) ; des difficultés anatomiques à l'exploration thyroïdienne n'ont été notées que dans un cas (2,9%). Sur le plan biologique, 32 patients étaient en euthyroïdie (94,1%) et 2 en hypothyroïdie (5,9%). Parmi les 40 nodules, 15 étaient localisés au lobe droit (37,5%), 14 au lobe gauche (35%) et 11 à l'isthme et la région isthmo-lobaire (27,5%).

Nodules : (Figure 1)

Trois groupes de nodules ont été formés : le groupe bénin en comprend 24, dont 8 ont été diagnostiqués par histologie (6 adénomes vésiculaires et 2 macronodules de goitre) et 16 par cytologie (Bethesda II). Dans le second groupe on retrouve deux nodules malins diagnostiqués chirurgicalement (un carcinome papillaire et un carcinome folliculaire), et un nodule suspect de carcinome papillaire (Bethesda V) n'ayant pas encore bénéficié d'exploration chirurgicale. Dans le troisième groupe (nodules indéterminés), 9 nodules sont classés Bethesda I (diagnostic non satisfaisant) et 4 Bethesda III (atypies de signification indéterminée). A noter que parmi l'ensemble des nodules, aucun n'a de score final Bethesda IV ou VI (un nodule avait été classé initialement Bethesda IV, mais l'histologie a conclu à un adénome vésiculaire). Le tableau 2 résume les diagnostics histologiques et cytologiques des nodules inclus. A noter que pour la suite de cette étude intermédiaire, les nodules restant indéterminés n'ont pas été inclus pour les analyses statistiques.

TABEAU 1 : Statistiques descriptives de la population et des nodules inclus

Caractéristiques	Patients (n=34)
Age, <i>min médiane [IQ] max</i>	30 ; 60,5 [52,5 ; 66] ; 79
Sexe	
1 – Hommes, <i>n (%)</i>	10 (29,4)
2 – Femmes, <i>n (%)</i>	24 (70,6)
Antécédents	
1 – Thyroïdite, <i>n (%)</i>	3 (8,8)
<i>a/ hashimoto, n (%)</i>	2 (66,7)
<i>b/ lymphocytaire, n (%)</i>	1 (33,3)
2 – Irradiation, <i>n (%)</i>	0 (0)
3 – Basedow, <i>n (%)</i>	0 (0)
4 – Goitre, <i>n (%)</i>	10 (29,4)
5 – Cytoponction antérieure, <i>n (%)</i>	17 (50)
<i>a/ antérieure < un an, n (%)</i>	6 (35,3)
<i>b/ antérieure hémorragique, n (%) *</i>	3 (17,6)
Examen clinique	
1 – Goitre, <i>n (%)</i>	10 (29,4)
2 – Nodule palpable, <i>n (%)</i>	13 (38,2)
3 – Adénopathie, <i>n (%)</i>	0 (0)
4 – Difficulté anatomique d'exploration, <i>n (%)</i>	1 (2,9)
5 – Traitement thyroïdien, <i>n (%)</i>	5 (14,7)
<i>a/ substitutif, n (%)</i>	4 (80)
<i>b/ freinateur, n (%)</i>	1 (20)
TSH (thyroostimuline) sérique	
1 – Euthyroïdie, <i>n (%)</i>	32 (94,1)
2 – Hyperthyroïdie, <i>n (%)</i>	0 (0)
3 – Hypothyroïdie, <i>n (%)</i>	2 (5,9)
Nombre de patients	
1 – Ayant bénéficié d'un geste, <i>n (%)</i>	29 (85,3)
2 – Ayant bénéficié de deux gestes, <i>n (%)</i>	4 (11,8)
3 – Ayant bénéficié de trois gestes, <i>n (%)</i>	1 (2,9)

* : une donnée manquante détectée

Caractéristiques	Nodules (n=40)
Nombre de nodules par patient, <i>min médiane [IQ] max</i>	1 ; 1 [1 ; 1] ; 2
Localisations des nodules	
1 – Lobe droit, <i>n (%)</i>	15 (37,5)
2 – Lobe gauche, <i>n (%)</i>	14 (35)
3 – Isthme et isthmo-lobaire, <i>n (%)</i>	11 (27,5)

TABLEAU 2: Diagnostics cytologiques et histologiques

Nodules (n=40)	Effectifs n(%)
Bénins, n(%)	24 (60)
1 – Histologie, n(%)	8 (33,3)
a/ Adénome simple, n(%)	6 (75)
b/ Macronodule colloïde hyperplasique, n(%)	2 (25)
2 – Cytologie bénigne (type II Bethesda), n(%)	16 (66,7)
a/ Nodule folliculaire bénin, n(%)	15 (93,7)
b/ Thyroïdite lymphocytaire, n(%)	1 (6,3)
Malins ou suspects, n(%)	3 (7,5)
1 – Carcinome papillaire, n(%)	1 (33,3)
2 – Carcinome folliculaire, n(%)	1 (33,3)
3 – Cytoponction suspecte (Bethesda V), n(%)	1 (33,3)
Indéterminés, n(%)	13 (32,5)
1 – Bethesda I, n(%)	9 (69,2)
2 – Bethesda III, n(%)	4 (30,8)

Résultats échographiques :

Statistiques descriptives : (Tableau 3)

Taille : le plus grand diamètre des nodules bénins a une valeur médiane de 20mm [16,75 ; 27,08] ; pour les nodules malins, elle est de 23 mm [21,5 ; 23,5] (Tableau 4).

Forme : 7 nodules bénins sont ronds (29,2%), 14 ovales (58,3%) et 3 irréguliers (12,5%) ; tous les nodules malins sont ovales (3 nodules, 100%).

Echostructure : 20 nodules bénins sont tissulaires (83,3%), et 4 sont mixtes (16,7%) ; parmi les nodules malins, 2 sont tissulaires (66,7%) et un est mixte (33,3%).

Composante tissulaire : elle est homogène pour 4 nodules bénins (16,7%) ; elle est hétérogène pour 20 nodules bénins (83,3%) et pour 3 nodules malins (100%).

Echogénicité : un nodule bénin est hyper- (4,2%), 14 sont iso- (58,3%) et 9 sont hypoéchogènes (37,5%). 2 nodules malins sont iso- (66,7%) et un est hypoéchogène (33,3%).

Limites : 10 nodules bénins ont des contours nets (41,7%) contre 3 malins (100%) ; 7 bénins ont un halo hypoéchogène (29,2%) contre 2 malins (66,7%).

Vascularisation : 3 nodules bénins ont une vascularisation type 1 (12,5%), 4 type 2 (16,7%), 14 type 3 (58,3%), 3 type 4 (12,5%) ; 2 nodules malins ont une vascularisation type 3 (66,7%) et 1 de type 5 (33,3%).

Calcifications : 12 nodules bénins ont des microcalcifications (50%) contre 1 nodule malin (33,3%) ; 6 nodules bénins ont des macrocalcifications (25%) contre un malin (33,3%).

TIRADS : 10 nodules bénins (42%) et un nodule malin (33,3%) ont un score 4a; 14 nodules bénins (58%) et 1 malin (33,3%) un score 4b ; un nodule malin (33,3%) est TIRADS 5.

TABLEAU 3 : Statistiques descriptives échographiques

Caractéristiques échographiques	Nodules déterminés		Nodules indéterminés	
	Bénins (n=24)	Malins (n=3)	Bethesda I (n=9)	Bethesda III (n=4)
Dimensions (mm)				
1 – Hauteur, <i>médiane [IQ]</i>	20 [16 ; 26,25]	20 [20 ; 21,5]	20 [12 ; 27]	17,5 [13,75 ; 26]
2 – Diamètre antéro-postérieur, <i>médiane [IQ]</i>	14 [9,75 ; 17,25]	12 [11,5 ; 13]	11 [7 ; 12]	9 [6 ; 15,25]
3 – Diamètre transverse, <i>médiane [IQ]</i>	16,5 [13,75 ; 23]	20 [19,5 ; 22]	15 [9 ; 20]	12 [9 ; 19,75]
4 – Plus grand diamètre, <i>médiane [IQ]</i>	20 [16,75 ; 27,08]	23 [21,5 ; 23,5]	20 [12 ; 27]	17,5 [13,75 ; 26]
5 – DAP > DT, <i>n (%)</i>	6 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Forme				
1 – Rond, <i>n (%)</i>	7 (29,2)	0 (0)	1 (11,1)	1 (25)
2 – Ovale, <i>n (%)</i>	14 (58,3)	3 (100)	7 (77,8)	3 (75)
3 – Irrégulier, <i>n (%)</i>	3 (12,5)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)
Echostructure				
1 – Liquidien anéchogène, <i>n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 – Tissulaire, <i>n (%)</i>	20 (83,3)	2 (66,7)	6 (66,7)	3 (75)
3 – Mixte, <i>n (%)</i>	4 (16,7)	1 (33,3)	3 (33,3)	1 (25)
a/ Composante tissulaire ≤ 50%, <i>n(%)</i>	0 (0)	1 (100)	1 (33,3)	0 (0)
b/ Composante tissulaire > 50%, <i>n(%)</i>	4 (100)	0 (0)	2 (66,7)	1 (100)
Composant tissulaire				
1 – Homogène, <i>n (%)</i>	4 (16,7)	0 (0)	5 (55,6)	1 (25)
2 – Hétérogène, <i>n (%)</i>	20 (83,3)	3 (100)	4 (44,4)	3 (75)
Echogénicité de la composante tissulaire				
1 – Hyperéchogène, <i>n (%)</i>	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 – Isoéchogène, <i>n (%)</i>	14 (58,3)	2 (66,7)	5 (55,6)	2 (50)
3 – Hypoéchogène, <i>n (%)</i>	9 (37,5)	1 (33,3)	4 (44,4)	2 (50)
Limites				
1 – Contours nets, <i>n (%)</i>	10 (41,7)	3 (100)	6 (66,7)	2 (50)
2 – Halo hypoéchogène, <i>n (%)</i>	7 (29,2)	2 (66,7)	3 (33,3)	1 (25)
3 – Capsule épaisse, <i>n (%)</i>	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascularisation				
1 – Type 1, <i>n (%)</i>	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
2 – Type 2, <i>n (%)</i>	4 (16,7)	0 (0)	2 (22,2)	2 (50)
3 – Type 3, <i>n (%)</i>	14 (58,3)	2 (66,7)	6 (66,7)	1 (25)
4 – Type 4, <i>n (%)</i>	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5 – Type 5, <i>n (%)</i>	0 (0)	1 (33,3)	1 (11,1)	0 (0)
Images hyperéchogènes				
1 – Microcalcifications, <i>n (%)</i>	12 (50)	1 (33,3)	2 (22,2)	1 (25)
2 – Calcifications grossières, <i>n (%)</i>	6 (25)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)
3 – Ponctuations colloïdes, <i>n (%)</i>	2 (8,3)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)
Images évoquant la bénignité				
1 – Spongiforme, <i>n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 – Kystique, <i>n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3 – Marbré, <i>n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)
4 – Uniforme hyperéchogène, <i>n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TIRADS				
1 – TIRADS 1, <i>n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 – TIRADS 2, <i>n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3 – TIRADS 3, <i>n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 – TIRADS 4a, <i>n (%)</i>	10 (42)	1 (33,3)	5 (55,6)	3 (75)
5 – TIRADS 4b, <i>n (%)</i>	14 (58)	1 (33,3)	4 (44,4)	1 (25)
6 – TIRADS 5, <i>n (%)</i>	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)

TABLEAU 4 : Fréquence des nodules par taille et par catégorie			
Taille	<10mm	≥10mm, <20mm	≥20mm
Bénin, n(%)	0/24 (0)	10/24 (41,7)	14/24 (58,3)
Malin, n(%)	0/3 (0)	0/3 (0)	3/3 (100)
Bethesda I, n(%)	0/9 (0)	4/9 (44,4)	5/9 (55,6)
Bethesda III, n(%)	0/4 (0)	2/4 (50)	2/4 (50)

Critères échographiques de bénignité : (Tableau 5)

Aucun des modèles de bénignité de Bonavita n'est présent parmi les nodules bénins ou malins ponctionnés. Les critères prédictifs de bénignité sont la vascularisation type 1 ou 2 présente chez 7 nodules bénins (Se 29,17%, Spé 100%, VPP 100%, VPN 15%) et les ponctuations colloïdes (2 nodules bénins) (Se 8,33%, Spé 100%, VPP 100%, VPN 12,5%). L'absence d'hypoéchogénicité est retrouvée parmi 15 nodules bénins et 2 nodules malins (Se 62,5%, Spé 33,33%, VPP 88,24%, VPN 10%). Les scores TIRADS 2, 3 et 6 ne sont décrits pour aucun nodule. Parmi les nodules bénins, 10 ont un score TIRADS 4a (Se 41,67%; Spé 66,67%, VPP 90,90%, VPN 12,5%) parmi les nodules malins, les scores TIRADS 4a, 4b et 5 sont retrouvés chacun dans le cas d'un nodule (33,33% pour chaque).

TABLEAU 5 : Critères échographiques de bénignité

Critères de bénignité	Nodules déterminés		Nodules indéterminés	
	Bénins (n=24)	Malins (n=3)	Bethesda I (n=9)	Bethesda III (n=4)
Modèles de bénignité				
1 – Spongiforme, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 – Kystique, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3 – Marbré, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)
4 – Uniforme hyperéchogène, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascularisation type 1 ou 2, n (%)	7 (29,2)	0 (0)	2 (22,2)	3 (75)
Ponctuations colloïdes, n (%)	2 (8,3)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)
Absence de critère de malignité				
1 – Absence de microcalcification, n (%)	12 (50)	2 (66,7)	7 (77,8)	3 (75)
2 – Absence de DAP > DT, n (%)	18 (75)	3 (100)	9 (100)	4 (100)
3 – Absence d'hypoéchogénicité, n (%)	15 (62,5)	2 (66,7)	5 (55,6)	2 (50)
4 – Absence de contours mal limités, n (%)	10 (41,7)	3 (100)	6 (66,7)	2 (50)
5 – Absence de vascularisation type 4 ou 5, n (%)	21 (87,5)	2 (66,7)	8 (88,9)	4 (100)
TIRADS 4a, n (%)	10 (42)	1 (33,3)	5 (55,6)	3 (75)

Elastographie ShearWave : (Tableau 6)

La valeur médiane d'IE maximal au sein d'un nodule malin (68kPa [57 ; 149]) est plus élevée que celle des nodules bénins (41kPa [35,25 ; 53,25]) et indéterminés (Bethesda I : 35kPa [31 ; 49] ; Bethesda III : 26kPa [24,25 ; 69,5]). De même, cet index d'élasticité est supérieur à celui du tissu sain dans chaque catégorie. Les nodules malins sont les plus hétérogènes, avec un écart type de l'IE de taille maximale à 17 [13 ; 42,5]. L'IE de valeur minimale dans le nodule n'est pas prédictif de bénignité (bénins 14,5kPa [8,75 ; 19] vs malins 8kPa [6 ; 10]).

TABLEAU 6 : Elastographie selon le type de nodule

Mesures élastographiques	Nodules déterminés		Nodules indéterminés	
	Bénins (n=24)	Malins (n=3)	Bethesda I (n=9)	Bethesda III (n=4)
Valeur maximale dans le nodule (kPa)				
1 – Mesure 1, médiane [IQ]	40,5 [31 ; 51,5]	63 [53 ; 167,5]	38 [32 ; 49]	23 [22 ; 67,25]
2 – Mesure 2, médiane [IQ]	42 [34,75 ; 48,5]	66 [58 ; 149,5]	36 [26 ; 47]	25,5 [18 ; 69,5]
3 – Mesure 3, médiane [IQ]	41,5 [36 ; 50,25]	75 [60,5 ; 130]	36 [29 ; 50]	33 [30,5 ; 77,5]
4 – Moyenne des trois mesures, médiane [IQ]	41 [35,25 ; 53,25]	68 [57 ; 149]	35 [31 ; 49]	26 [24,25 ; 69,5]
5 – Ecart-type, médiane [IQ]	4,5 [3,75 ; 7,25]	5 [4 ; 20,5]	2 [2 ; 5]	6,5 [5,5 ; 8]
Valeur minimale dans le nodule (kPa), médiane [IQ]				
	14,5 [8,75 ; 19]	8 [6 ; 10]	12 [5 ; 15]	9,5 [6,75 ; 13,25]
Mesure taille maximale (kPa)				
1 – Moyenne, médiane [IQ]	25,5 [14 ; 29,5]	28 [21 ; 52,5]	19 [14 ; 33]	26 [18,5 ; 31,75]
2 – Ecart-type, médiane [IQ]	7 [4,75 ; 8,25]	17 [13 ; 42,5]	6 [3 ; 9]	4,5 [3,75 ; 14]

En établissant un seuil élastographique à 46kPa, l'élastographie permet de poser un diagnostic de bénignité avec les performances suivantes : Se 62,5%, Spé 100%, VPP 100%, VPN 25%. Ainsi, aucun des nodules malins n'est méconnu, et 15/24 cytoponctions (62,5%) pour nodule bénin pourraient être évitées. L'aire calculée sous la courbe ROC est AUC = 0,8611 (figure 2). La figure 3 représente un nodule bénin dont l'IE moyen est supérieur au seuil : la mesure avait été effectuée en regard d'une microcalcification. Les figures 4, 5 et 6 montrent les trois nodules malins, dont les IE moyens sont au-dessus du seuil, avec parfois des valeurs très élevées (jusqu'à 230 kPa pour le carcinome papillaire).

Figure 2 : Elastographie SWE dans la population globale

Figure 2a : Mesures élastographiques selon chaque type de nodule

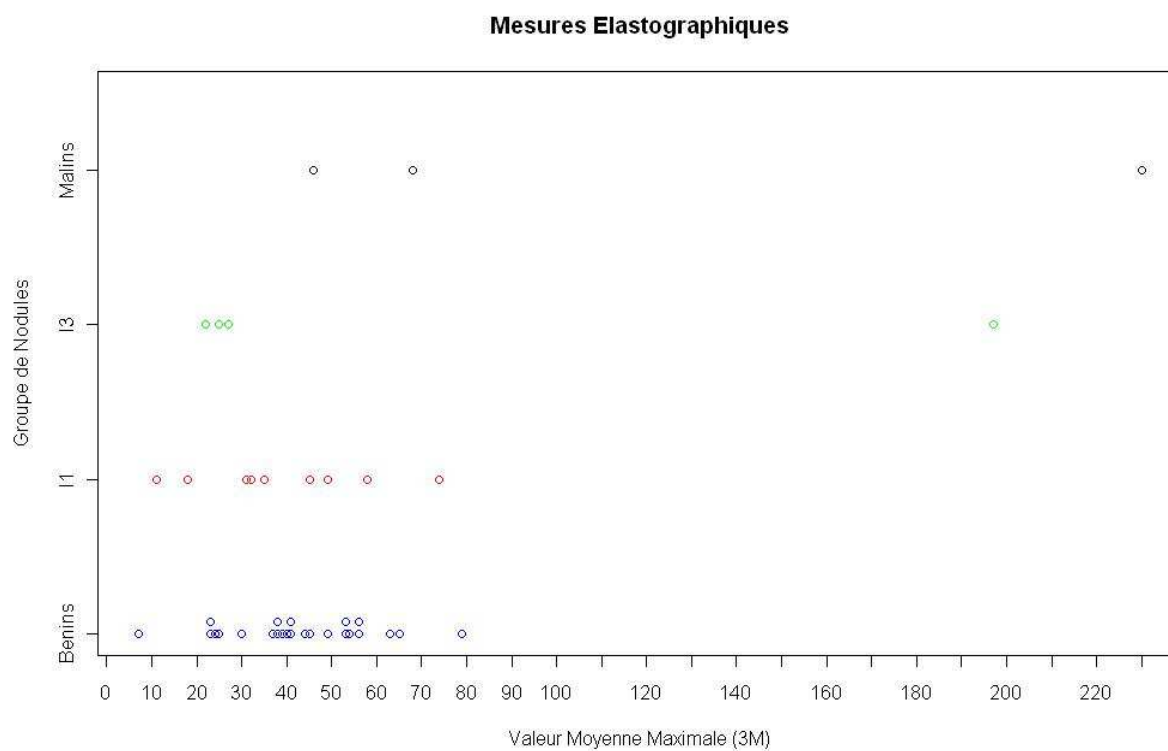


Figure 2b : Courbe ROC de l'élastographie SWE

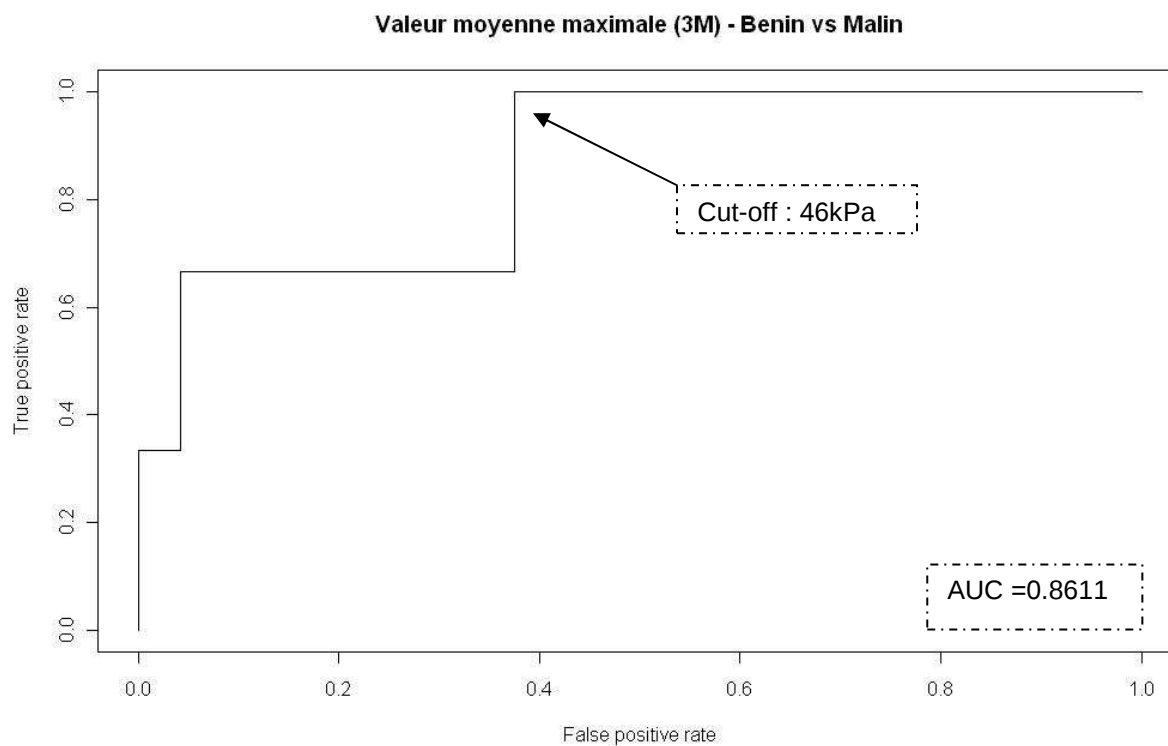


Figure 3: Patient de 64 ans, découverte de goitre et ponction du nodule le plus volumineux (patient n°28).

a, b : En échographie (a : axial, b : sagittal), nodule isoéchogène hétérogène, mal limité, porteur de microcalcifications et d'une vascularisation mixte en doppler couleur (c) ; score TIRADS 4b.

d : En élastographie SWE, l'IE maximal est mesuré à 105kPa (IE moyen maximal 79kPa).

e : La cytologie montre une colloïde abondante (fond violet) (MGG, x10) associé à des thyrocytes regroupés en vésicule (flèche) (f : MGG, x40). Leurs noyaux sont réguliers, sans atypie, avec un rapport nucléocytoplasmique conservé : lésion colloïde vésiculaire bénigne (Bethesda II).

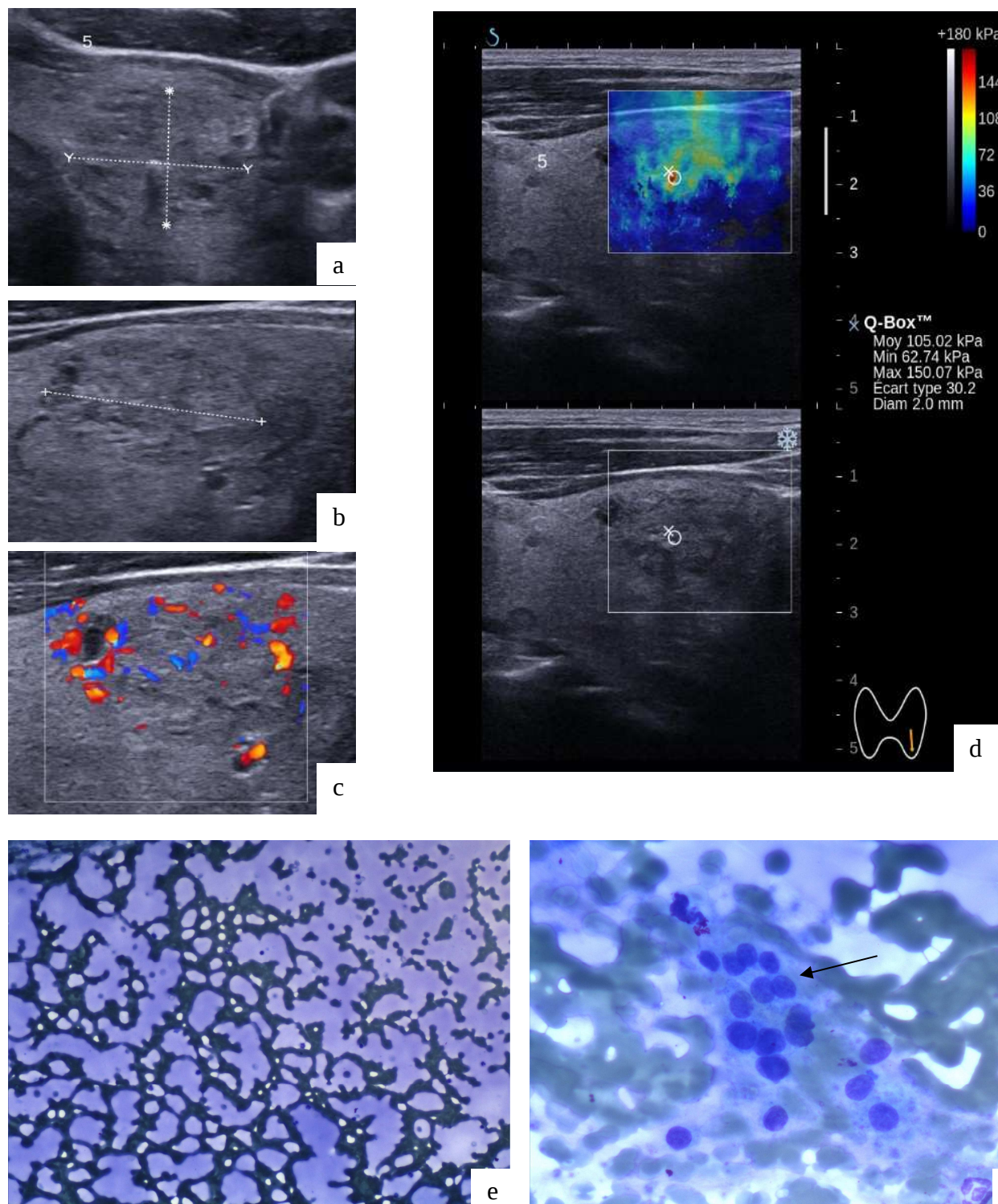


Figure 4: Patiente de 30 ans, goitre clinique, nodule isthmique (patiente n°14)

a, b L'échographie en coupe axiale et sagittale montre un nodule tissulaire hypoéchogène bien limité, avec halo périphérique et vascularisation mixte en doppler couleur (c) ; score TIRADS 4a.

d : En élastographie ShearWave, l'IE maximal est mesuré à 272kPa (IE moyen : 230kPa).

e : En histologie, carcinome papillaire encapsulé d'architecture microvésiculaire (pT1bNx), avec prolifération tumorale dense (HES, x5).

f : Déformation typique des noyaux des thyrocytes (chromatine fine, petit nucléole, membrane nucléaire épaissie et irrégulière, incisures, grains de café et chevauchement des noyaux) (HES, x40)

g : Coloration spéciale Rouge Sirius, mise en évidence de la fibrose (x5).

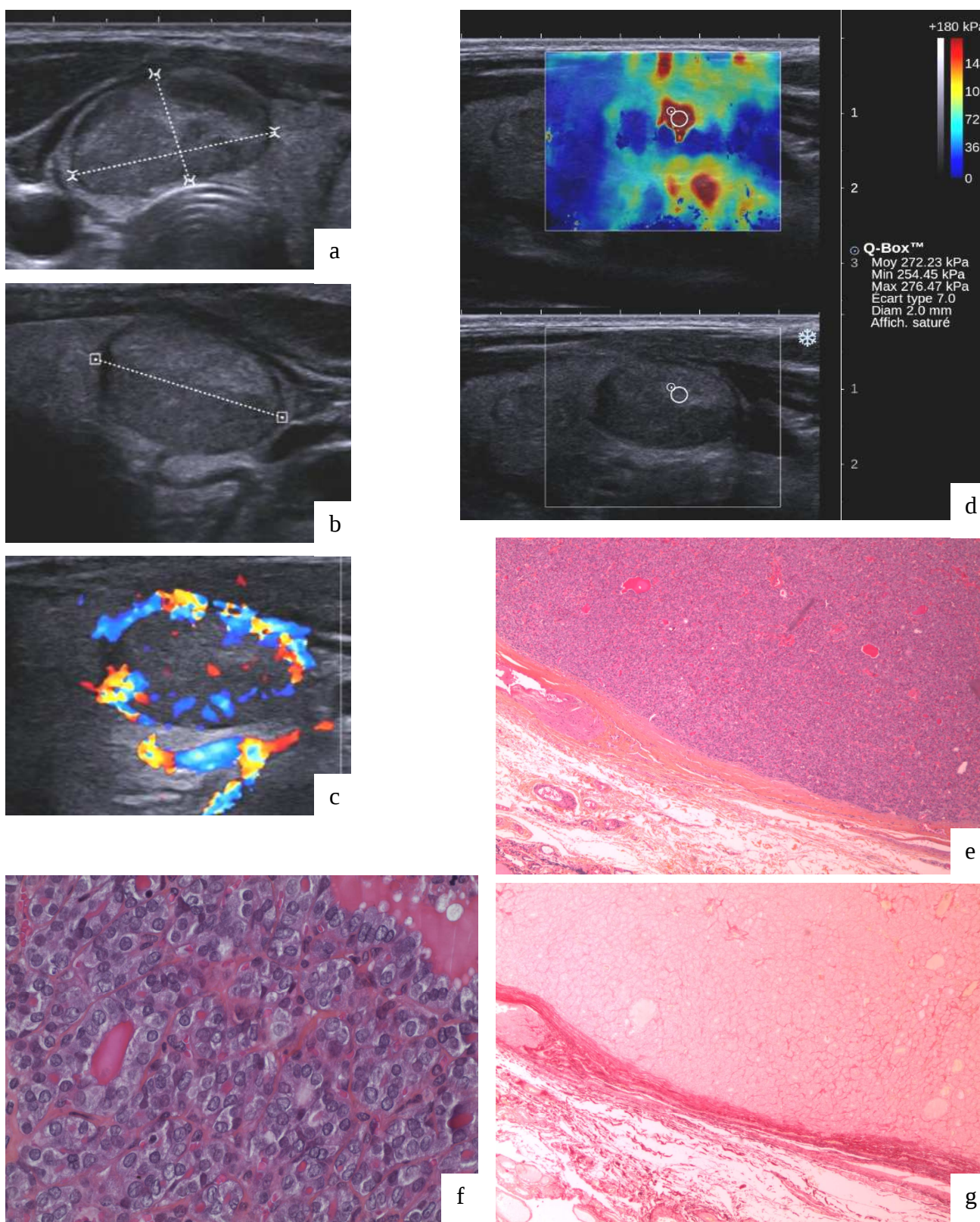


Figure 5 : Patient de 41 ans, nodule palpable (patient n° 15).

a, b, c : En échographie, nodule isoéchogène avec halo périphérique, hypervascularisation type 5, TIRADS 4b (a : axial, b : sagittal, c : doppler couleur).

d : En élastographie ShearWave, l'IE maximal est de 75kPa (IE moyen 68kPa).

e : Prolifération centrale de vésicules de taille moyenne et microvésiculaire en périphérie. Pseudo capsule fibro-collagénique envahie ; carcinome vésiculaire microinvasif pT2Nx (HES, x5).

f : Vésicules de petite taille disposées dans un stroma comportant des bandes de fibrose disséquante. Thyrocytes cubiques à rapport nucléo cytoplasmique augmenté, avec noyaux arrondis sans déformations typiques de carcinome papillaire (HES, x40).

g : Coloration spéciale Rouge Sirius mettant en évidence la fibrose (x5).

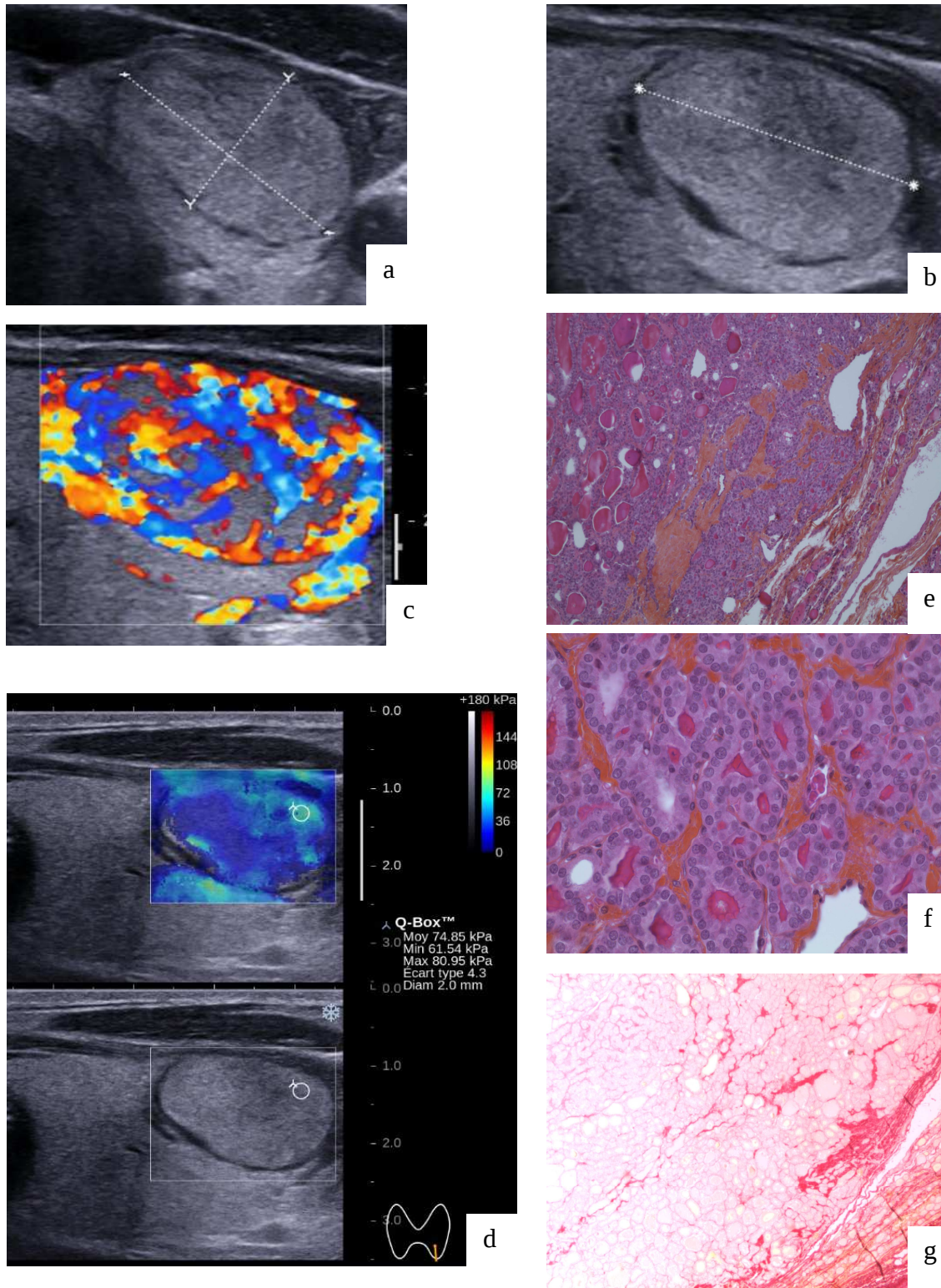
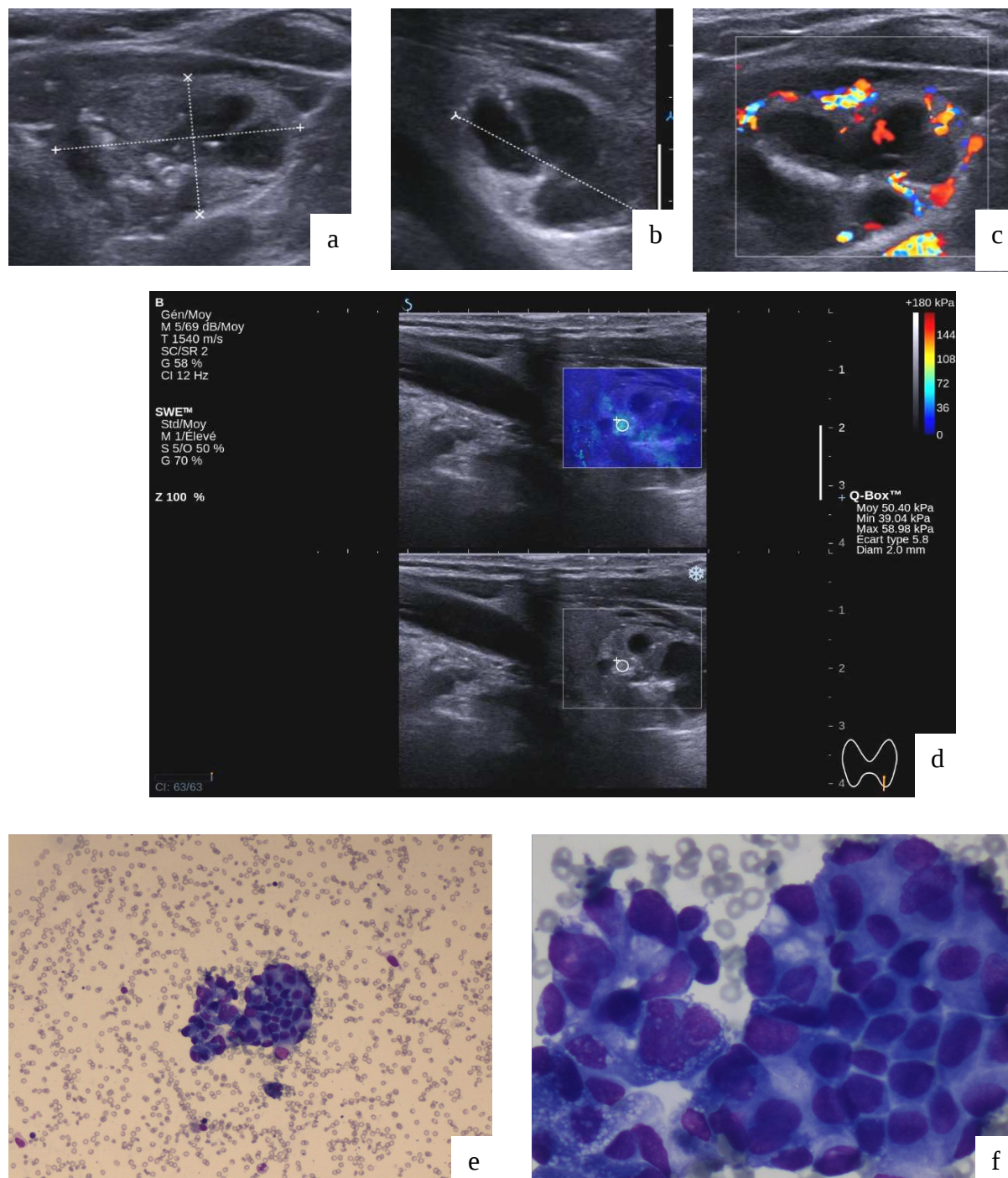


Figure 6: Patiente de 76 ans, découverte de LMNH mammaire, bilan d'un nodule thyroïdien.
a, b : En échographie, nodule mixte hétérogène, bien limité, avec micro- et macrocalcifications, vascularisation mixte type 3 (c : doppler couleur), score TIRADS 5.
d : En élastographie SWE, l'IE maximal est de 50kPa (IE moyen maximal : 46kPa).
e, f : La cytologie retrouve des anomalies cytonucléaires marquées avec un rapport nucléocytoplasmique très augmenté, une déformation des contours nucléaires et des zones de chevauchement. Suspicion de carcinome papillaire (Bethesda V) (e : MGG, x10 ; f : MGG, x40)



Corrélation écho/élastographique :

On retrouve sur la figure 7 un adénome vésiculaire, ayant des critères échographiques de bénignité (contours nets, halo périphérique et absence de calcification) et d'autres plus suspects (vascularisation type 3), avec un score TIRADS 4a. L'IE maximal mesuré est bas (7kPa) et le nodule est homogène (IE taille maximale 6kPa ; écart-type=2). Un nodule de thyroïdite lymphocytaire est présenté sur la figure 8. En dehors de son hypervascularisation, on retrouve des critères échographiques de bénignité et l'IE moyen est de 41kPa.

Nous avons établi un score combiné écho-élastographique : pour les nodules dont le TIRADS est inférieur à 5, à condition que sa valeur d'élastographie soit <68kPa, le diagnostic de bénignité peut être posé avec les performances suivantes : Se 95,83%, Spé 100%, VPP 100%, VPN 66,67%. 23 sur 24 cytoponctions pour nodules bénins auraient pu être évitées par son application, sans méconnaître de nodule malin. La figure 9 montre l'aire sous la courbe ROC calculée à 0,9792.

Nous avons enfin étudié l'application aux nodules indéterminés de ces scores de bénignité. Parmi les nodules Bethesda III, 3 (75%) ont un score TIRADS 4a et un nodule (25%) a un score 4b. Concernant les index d'élasticité moyens, ils sont inférieurs au seuil de bénignité pour 3 nodules (22, 27 et 25kPa), un seul est au-dessus du seuil (197kPa) (Figure 10). L'utilisation de l'élastographie seule ou de la combinaison écho-élastographique aurait permis d'éviter 3 sur 4 cytoponctions (75%).

Figure 7 : Même patiente que figure 5, nodule palpable du pole inférieur gauche, opéré.
a, b, c : En échographie, nodule hétérogène avec halo périphérique, vascularisation mixte, TIRADS 4a.
d : En élastographie ShearWave, les valeurs maximales sont mesurées à 7kPa.
e : Prolifération de vésicules de taille moyenne avec colloïde abondante, dans un stroma lâche œdématisé, remanié des plages hémorragiques. Pseudo-capsule fibro-collagénique épaissie. Diagnostic d'adénome vésiculaire simple (HES, x5)
f : Thyrocytes cubo-cylindriques avec noyaux arrondis, réguliers, sans déformation typique de carcinome papillaire (HES, x40)
g : Coloration Rouge Sirius, met en évidence la fibrose (x5).

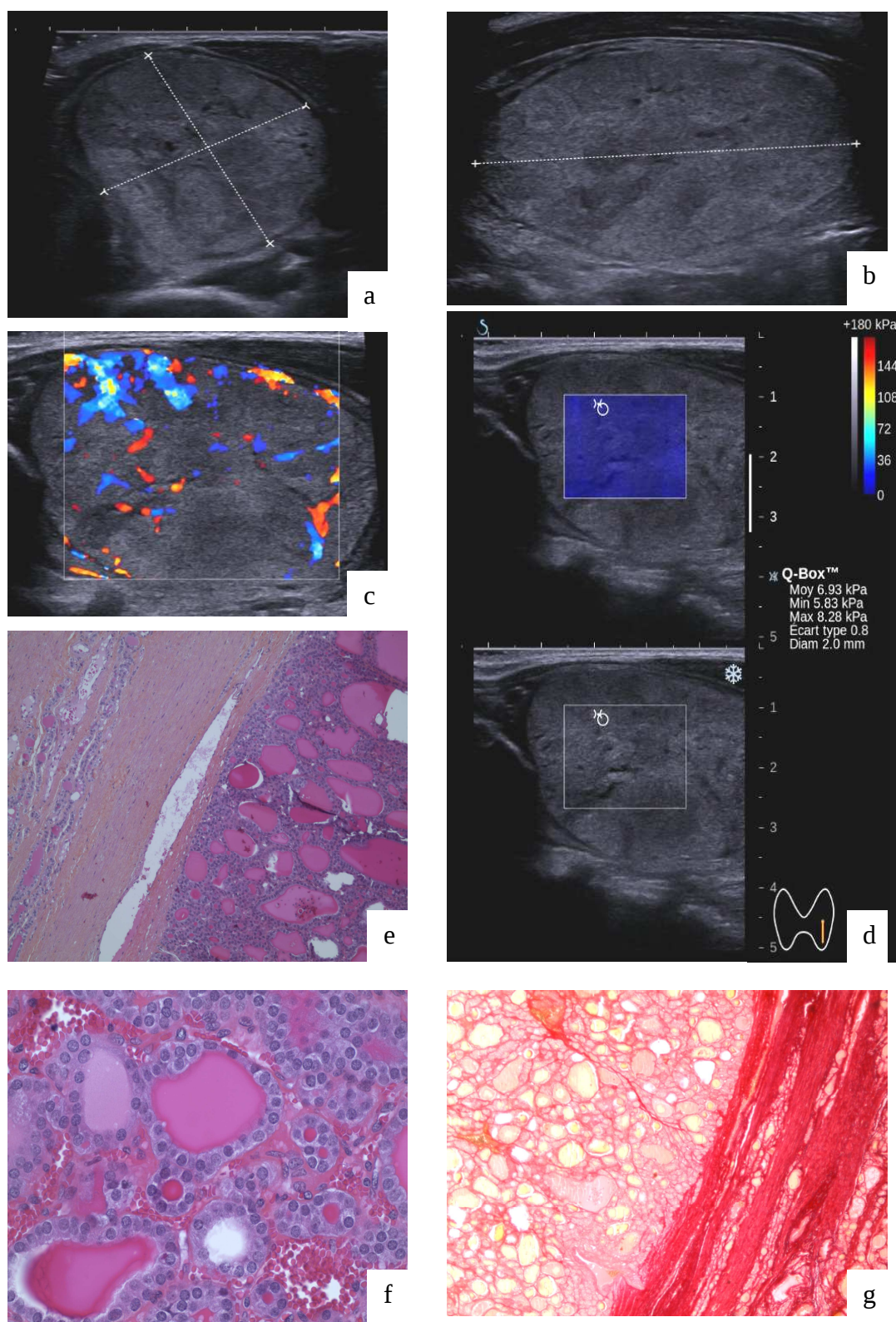


Figure 8 : Patiente de 57 ans, antécédent de thyroïdite de Hashimoto (patiente n° 30).

a, b : En échographie la thyroïde est hétérogène (flèche blanche), un nodule isoéchogène porteur d'un halo et d'une vascularisation mixte (c : doppler couleur). Score TIRADS 4a.

d : En élastographie ShearWave, l'IE maximal du nodule est mesuré à 46kPa (IE moyen= 41kPa).

e : Nombreux lymphocytes d'aspect polymorphe (flèches) (MGG, x10). Des cellules oncocytaires isolées ou en placard sont associées, avec des noyaux élargis, de tailles différentes et parfois des atypies (cytoplasme granulaire et noyaux nucléolés) (f, g : MGG, x40, flèche). Diagnostic de thyroïdite lymphocytaire (Bethesda II).

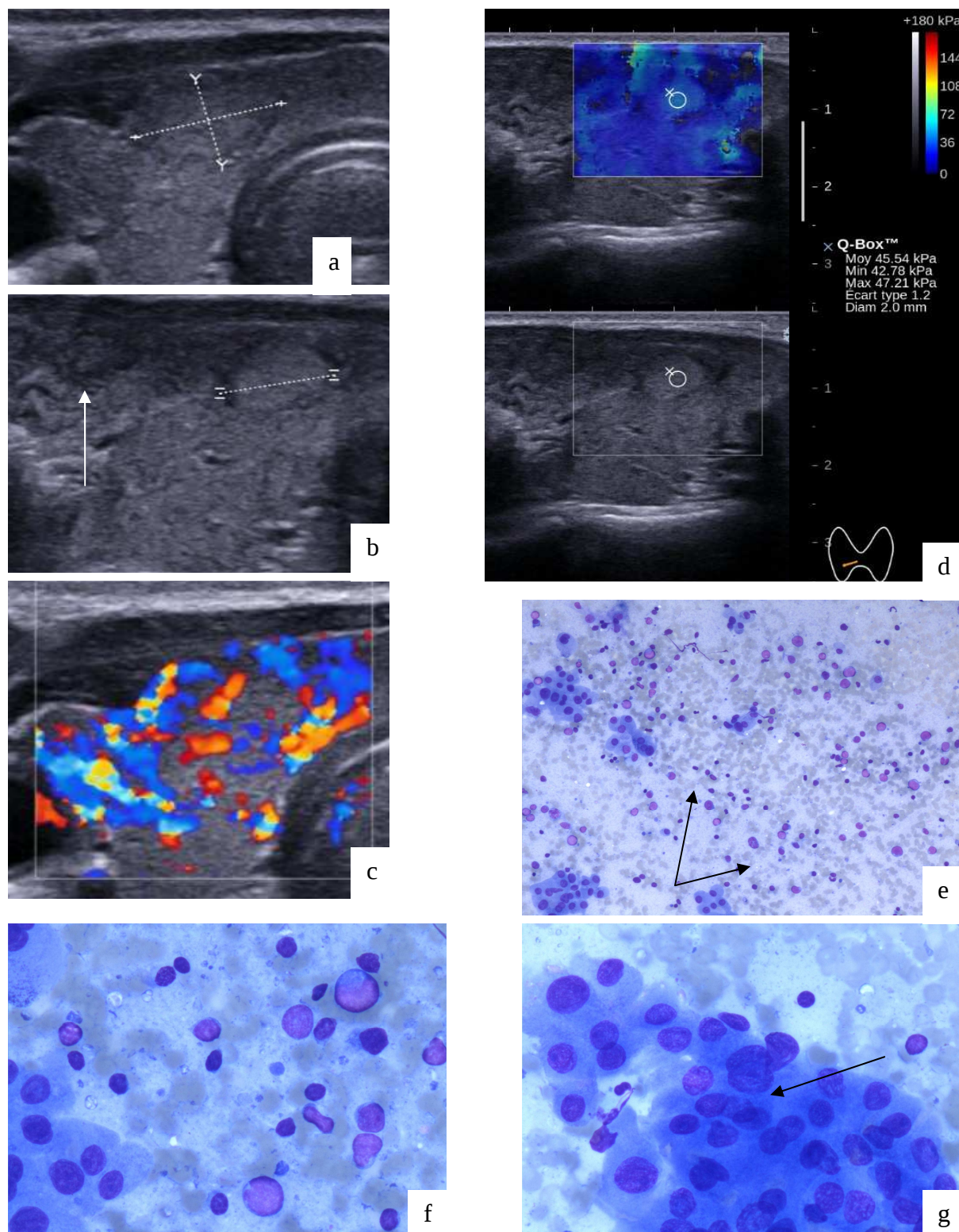


Figure 9 : Elastographie des nodules dont le score TIRADS est inférieur 5

Figure 9 a : Mesures élastographiques selon les catégories de nodules

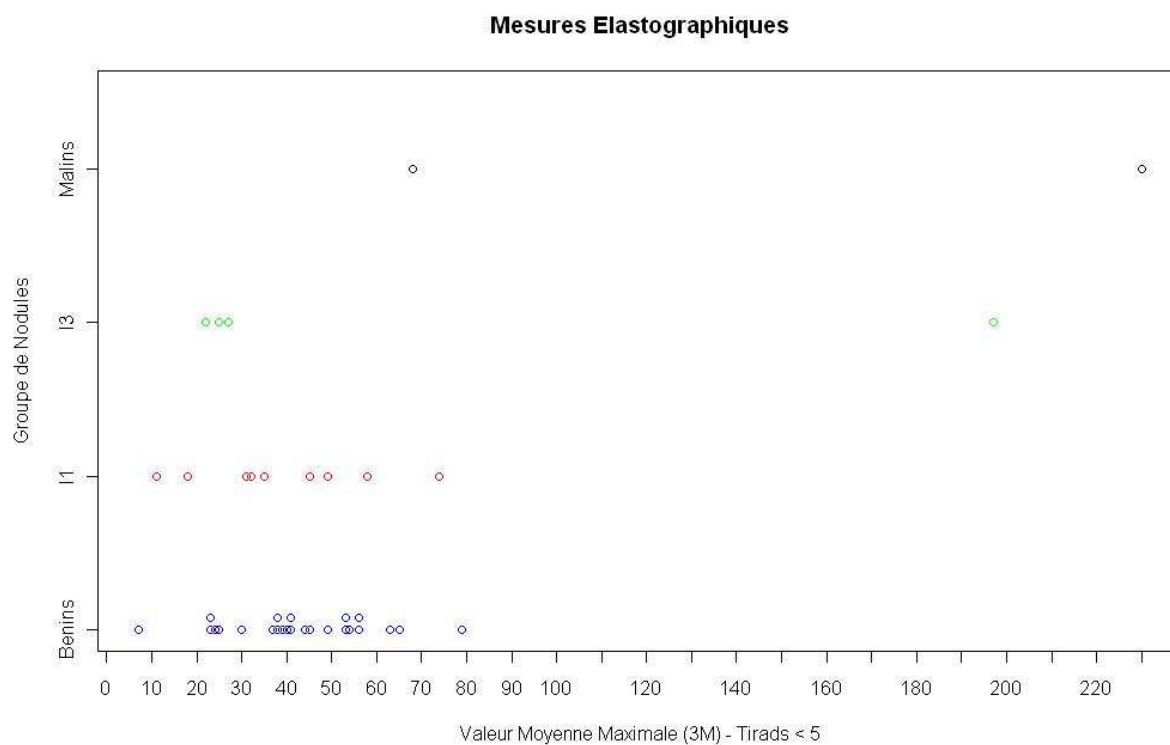


Figure 9 b : Courbes ROC du score combiné TIRADS < 5 et élastographie SWE

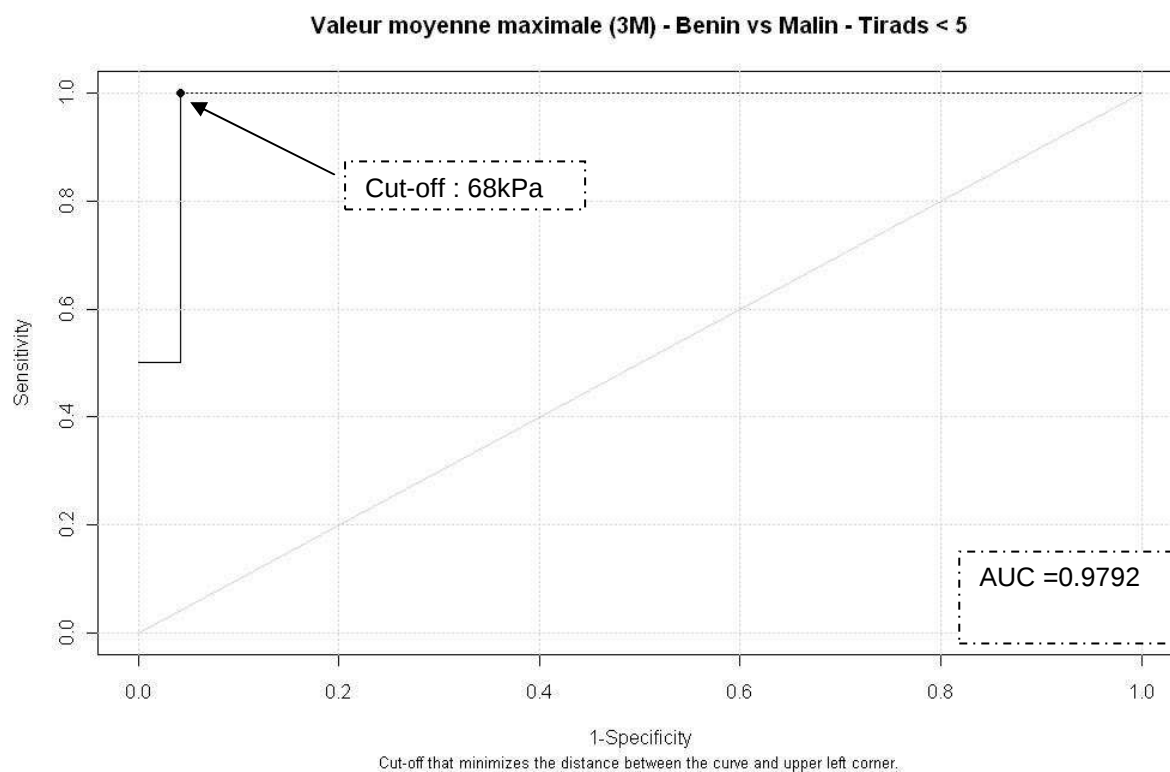
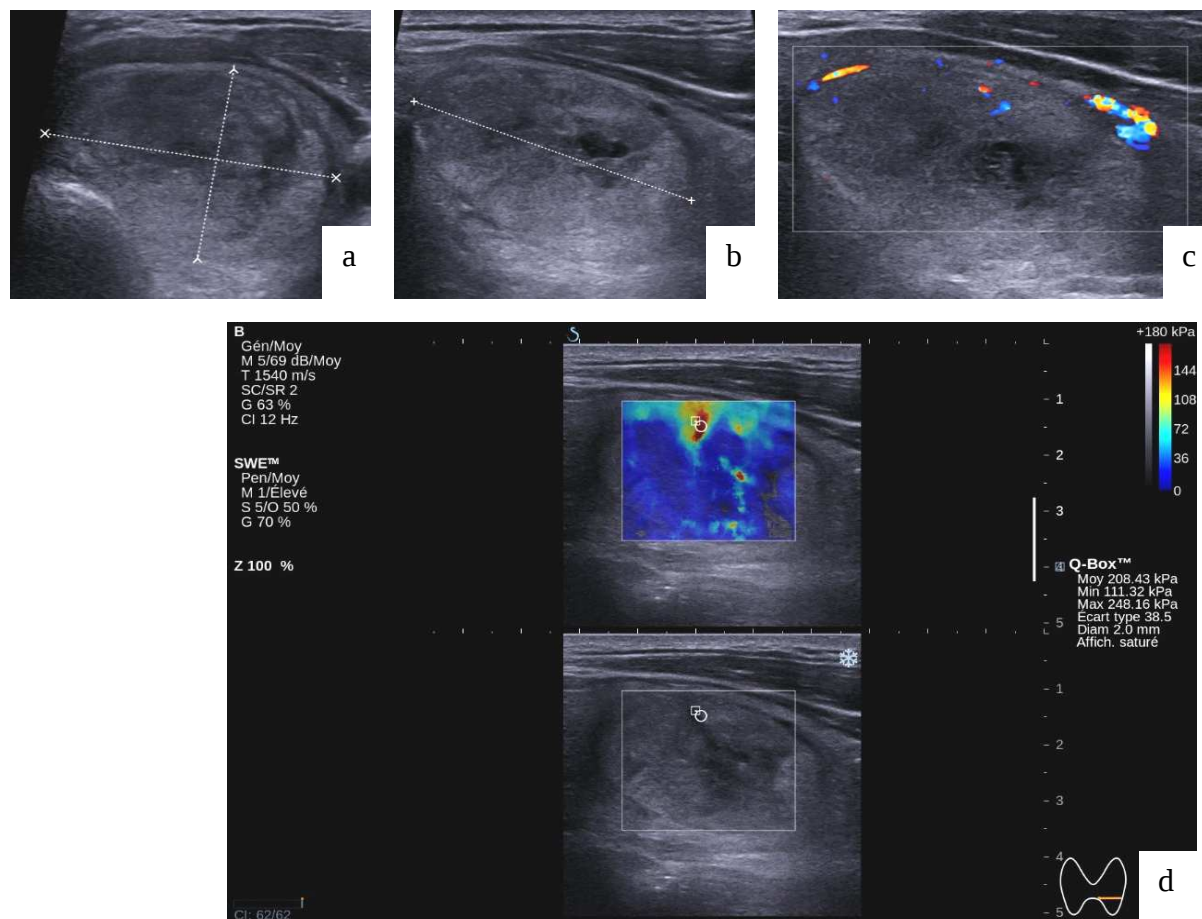


Figure 10: Patient de 57 ans, augmentation de taille d'un macronodule du lobe gauche dont la cytoponction de 2006 évoquait une lésion vésiculaire colloïde bénigne (patient n°34).

a, b : En échographie (a : axial, b : sagittal), le nodule est mixte, hétérogène, isoéchogène, à contours flous avec une vascularisation péri-nodulaire en doppler couleur (c). Score TIRADS 4a.

d : En élastographie SWE, l'IE maximal est de 208kPa (IE moyen maximal 197kPa).

La cytologie retrouvait des atypies de signification indéterminée (Bethesda III).



Qualité : (Tableau 7)

La médiane de satisfaction globale pour la réalisation de l'examen est de 86/100 (min 19/100, max 99/100). Des difficultés à l'utilisation du matériel ont été rencontrées dans 29% des cas (10 patients), venant dans la moitié des cas de la localisation du nodule, soit profonde ne permettant pas de remplir complètement la boîte d'élastographie, soit prétrachéale créant des artéfacts. D'autres artéfacts ont été retrouvés dans 4 cas (40%), liés à des microcalcifications, à la nature du nodule (défaut de remplissage de la partie liquidienne des nodules mixtes) ou à la dyspnée du patient. Un seul cas de problématique concernant l'utilisation pure du matériel a été décrit (difficulté d'enlever le ROI élastographique sur une image figée). La durée médiane de l'élastographie est de 2 minutes (min 1, max 12). La reproductibilité de la mesure intra-observateur est évaluée grâce à l'écart-type des trois mesures d'IE maximal sur chaque nodule, sa valeur médiane est de 4,5 [3 ; 7]. Enfin, 22 examens ont été réalisés par un radiologue junior supervisé (65%) et 12 par un radiologue sénior (35%).

TABLEAU 7 : Qualité

Critères de qualité	Patients (n=34)
Satisfaction (échelle de 0 à 100)	
1- Précision, <i>min, médiane [IQ], max</i>	18 ; 81 [62,8; 86,5] ; 100
2- Rapidité, <i>min, médiane [IQ], max</i>	18 ; 85 [69,5; 91,5] ; 100
3- Facilité, <i>min, médiane [IQ], max</i>	19 ; 85 [75,8; 90] ; 100
4- Satisfaction globale, <i>min, médiane [IQ], max</i>	19 ; 86 [63,5; 89] ; 99
Difficultés à utilisation du matériel	
1- Oui, <i>n(%)</i>	10 (29)
a/ liés à la situation du nodule, <i>n(%)</i>	5 (50)
b/ liés à des artéfacts, <i>n(%)</i>	4 (40)
c/ liés à l'utilisation du matériel, <i>n(%)</i>	1 (10)
2- Non, <i>n(%)</i>	24 (71)
Durée de l'examen (minutes), <i>min, médiane [IQ], max</i>	1 ; 2 [2 ; 3] ; 12
Ecart type des 3 mesures élastographiques maximales, <i>min, médiane [IQ], max</i>	0 ; 4,5 [3; 7] ; 18
Radiologue réalisant l'examen	
1- Junior, <i>n(%)</i>	22 (65)
2- Sénior, <i>n(%)</i>	12 (35)

Discussion

Dans la prise en charge diagnostique des nodules thyroïdiens, l'échographie et la cytoponction occupent une place majeure. Bien que les effets indésirables de cette dernière soient mineurs et rares (47, 48), sa principale limite vient de la fréquence des résultats bénins ou douteux, qui peuvent conduire à un geste chirurgical pour des nodules en majorité bénins. Le principe de base de l'élastographie vient des données de la palpation, un nodule « dur » étant plus suspect qu'un nodule « mou ». L'élastographie ShearWave, développée initialement pour les lésions mammaires, permet de s'affranchir du caractère qualitatif de l'élastographie statique. Le but de notre étude est de compléter les données actuelles et d'évaluer la place de l'élastographie quantitative dans la prise en charge diagnostique d'un nodule thyroïdien.

Comparaison de nos résultats avec les travaux précédents :

Tout d'abord l'originalité de notre travail a été de s'intéresser un critère de bénignité et non de malignité : la prévalence élevée des nodules thyroïdiens rend cette approche pertinente. Sur le plan échographique, nous avons choisi le score de risque TIRADS défini par Horvath. La Société Française d'Endocrinologie recommande son utilisation afin d'individualiser des modèles échographiques et non des critères isolés (8) ; en outre l'utilisation d'une terminologie unifiée est susceptible d'améliorer la reproductibilité interobservateur (49).

Aucun des nodules inclus n'avait de score TIRADS 2 ou 3 : les indications de geste diagnostique invasif semblent donc actuellement respectées par les prescripteurs sur la base de critères échographiques seuls. Parmi les nodules ayant un score TIRADS 4a, 9,09% étaient malins (1/11 nodules) : en conséquence, conformément aux résultats de Horvath (qui retrouvait dans cette catégorie 5 à 10% de nodules malins), il n'aurait pas été possible d'éviter de cytoponction en augmentant le seuil des critères échographiques, sans risquer de sous-diagnostiquer une lésion maligne.

En élastographie SWE, l'index d'élasticité des nodules bénins était inférieur à celui des nodules malins (IE moyen maximal 41 versus 68kPa), en accord avec les résultats de Sebag et Monpeyssen. Le seuil de 46kPa que nous avons défini a prédit la bénignité avec une Se 62,5%, Spé 100%, VPP 100%, VPN 25% : grâce à cette méthode non invasive, 15/24 cytoponctions bénignes auraient pu être évitées (62,5% des nodules bénins). A l'inverse de l'approche habituelle consistant à établir la malignité d'une lésion, nous avons voulu

déterminer un critère élastographique de bénignité, ce qui implique de ne pas méconnaître de nodule malin. Le seuil retenu était donc inférieur à celui de Sebag (46 vs 65 kPa), expliquant les différences constatées avec nos résultats. Dans notre étude, l'élastographie permet de prédire la malignité avec une sensibilité plus élevée (Se 100%, Spé 62,5%) que Sebag pour l'élastographie SWE (Se 85,5%, Spé 93,9%) (45) et Bojunga pour l'élastographie statique (Se 92%, Spé 90%) (40), au dépend de la spécificité. Enfin, dans notre travail, l'aire sous la courbe ROC est proche de celle de Sebag (0,8611 vs 0,936).

Nous avons également défini un critère combiné écho/élastographique. Parmi les nodules dont le score TIRADS est strictement inférieur à 5, la définition d'un seuil élastographique à 68kPa permettrait d'éviter 23/24 cytoponctions pour nodules bénins (Se 95,83%, Spé 100%, VPP 100%, VPN 66,67%). L'aire sous la courbe est mesurée à 0,9792, supérieure à celle calculée par Sebag (0,934) qui avait établi un score combiné écho-élastographique basé sur d'autres critères. On entrevoit dès lors le gain en confort pour le patient, et sur le plan des dépenses publiques.

Enfin, les nodules malins sont plus hétérogènes que les nodules bénins : ceci est reflété par l'écart type de la mesure élastographique de taille maximale au sein du nodule. Ce résultat rejoint des constatations faites par Evans dans le cas des nodules mammaires pour lesquels l'hétérogénéité de la mesure est une aide à la différenciation bénignité et malignité (44).

Avantages de la technique :

Le principal avantage de l'élastographie SWE réside dans la possibilité de quantifier la dureté des tissus par une mesure en temps réel et utilisable en routine (45). Ceci est reflété par une durée médiane d'examen de 2 minutes et un index de satisfaction élevé concernant la rapidité et la facilité de la mesure (médianes 85/100).

Du fait du grand nombre de nodules indéterminés, nous avons testé l'application des différents scores aux nodules Bethesda III : dans chaque cas, 75% des nodules seraient à considérer comme bénins (et 25% comme malins). Ceci se rapproche du taux de malignité dans cette catégorie rapporté entre 5 et 15% par Cibas, mais l'interprétation doit être prudente en raison du faible nombre de patients, et de l'absence de confirmation histologique.

Enfin, nous avons constaté une bonne reproductibilité intra-observateur, reflétée par un écart type bas de la moyenne des trois mesures. Ceci concorde avec les résultats de Bercoff concernant l'élastographie SWE des nodules mammaires (50).

Limites :

Malgré ses résultats prometteurs, notre analyse a révélé quelques limites. Elles concernent tout d'abord la représentativité de la population incluse : nous avons exclu les patients porteurs de goitres multinodulaires, alors qu'ils représentent une part importante des patients porteurs de nodules thyroïdiens. Sur le plan échographique, un seul nodule (de surcroît indéterminé) présentait un modèle spécifique de bénignité (20). Sur le plan cytologique, on peut souligner que les nodules Bethesda II inclus dans le groupe « bénin » ne bénéficiaient pas de vérification histologique, mais cette limite est compensée par l'excellente VPN de la cytologie (FN 0-3%) (23).

Certaines difficultés concernant la réalisation même de l'examen sont susceptibles de rendre nos mesures élastographiques peu fiables. En cas de nodule de localisation postérieure ou volumineux, le remplissage de la boîte d'élastographie était médiocre ; de même, les artéfacts décrits en cas de dyspnée, de nodule pré-trachéal ou juxta-carotidien ont pu modifier nos mesures, et Sebag a rencontré des difficultés similaires (45).

Enfin, l'interprétation de nos résultats doit être prudente en raison du caractère intermédiaire de cette analyse. En effet, le nombre important d'indéterminés nous a contraints à réduire l'effectif de nodules utilisables pour la définition du score de bénignité, diminuant ainsi la puissance statistique. Ces nodules doivent bénéficier d'autres examens afin de poser un diagnostic et seront vraisemblablement exploitables pour l'analyse finale. Nous avons inclus dans le groupe malin un nodule « suspect » à la cytoponction ; théoriquement dans cette catégorie 60 à 70% des nodules sont malins. Son index d'élasticité est relativement bas, potentiellement sous-estimé à cause des difficultés de remplissage de la boîte élastographique dues à sa localisation inférieure (figure 7). Son classement dans le groupe « malin » ne semble néanmoins pas dénué de sens étant donné son score échographique suspect (TIRADS 5), et seule l'analyse histologique permettra de faire la part des choses.

De plus, l'effectif de nodules « malins » étant réduit, il n'a pas été possible de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre l'index d'élasticité des nodules bénins et malins, les tests statistiques n'étant pas applicables dans ce cas. Il en est de même pour la comparaison de l'aire sous la courbe ROC élastographique et du score combiné écho-élastographique.

Corrélations histo-élastographiques :

Certaines caractéristiques architecturales du nodule et des tissus avoisinants peuvent modifier son élasticité. Les critères intrinsèques susceptibles d'augmenter la dureté du nodule sont une capsule fibreuse, une densité cellulaire élevée et un stroma fibreux. Ces éléments sont retrouvés en cas de carcinome papillaire, lui conférant une dureté élevée. Nos résultats confirment ces données (IE moyen du carcinome papillaire: 230kPa, figure 4) et se rapprochent des précédents travaux (36, 45). A l'inverse, les adénomes sont constitués de cellules folliculaires et de substance colloïde responsable de leur caractère mou. Dans notre étude, un cas illustre une limite de cette approche : la figure 3 montre un nodule dont l'IE maximal mesuré en regard d'une microcalcification est supérieur au seuil alors que le nodule est bénin. Comme le signale Sebag, l'interprétation de l'élastographie ShearWave doit être prudente en cas de calcification (45), tout comme l'élastographie qualitative (40, 52). On suppose également que des adénomes hémorragiques ou fibreux peuvent avoir une dureté élevée en raison de leur remaniement et indépendamment de leur bénignité, faussant ainsi la mesure élastographique. Notre étude n'a pas permis de vérifier cette hypothèse, tous les adénomes vésiculaires inclus étant non remaniés.

Le rôle du milieu environnant a été évalué par la mesure de l'index d'élasticité du tissu sain. Pour chaque catégorie de nodules, il est inférieur à l'IE maximal dans le nodule (Tableau 5). Seuls trois patients avaient des antécédents de thyroïdite, et les mesures d'IE dans le tissu sain de ces patients étaient basses. Ceci rejoint l'analyse récente de Magri, qui a montré que l'élasticité des nodules thyroïdiens est correctement définie par l'élastographie ShearWave, indépendamment d'une thyroïdite associée (53). Sebag souligne aussi que la mesure n'est pas modifiée par la présence d'une zone de dureté à proximité du nodule, par exemple en cas de goitre multinodulaire (45).

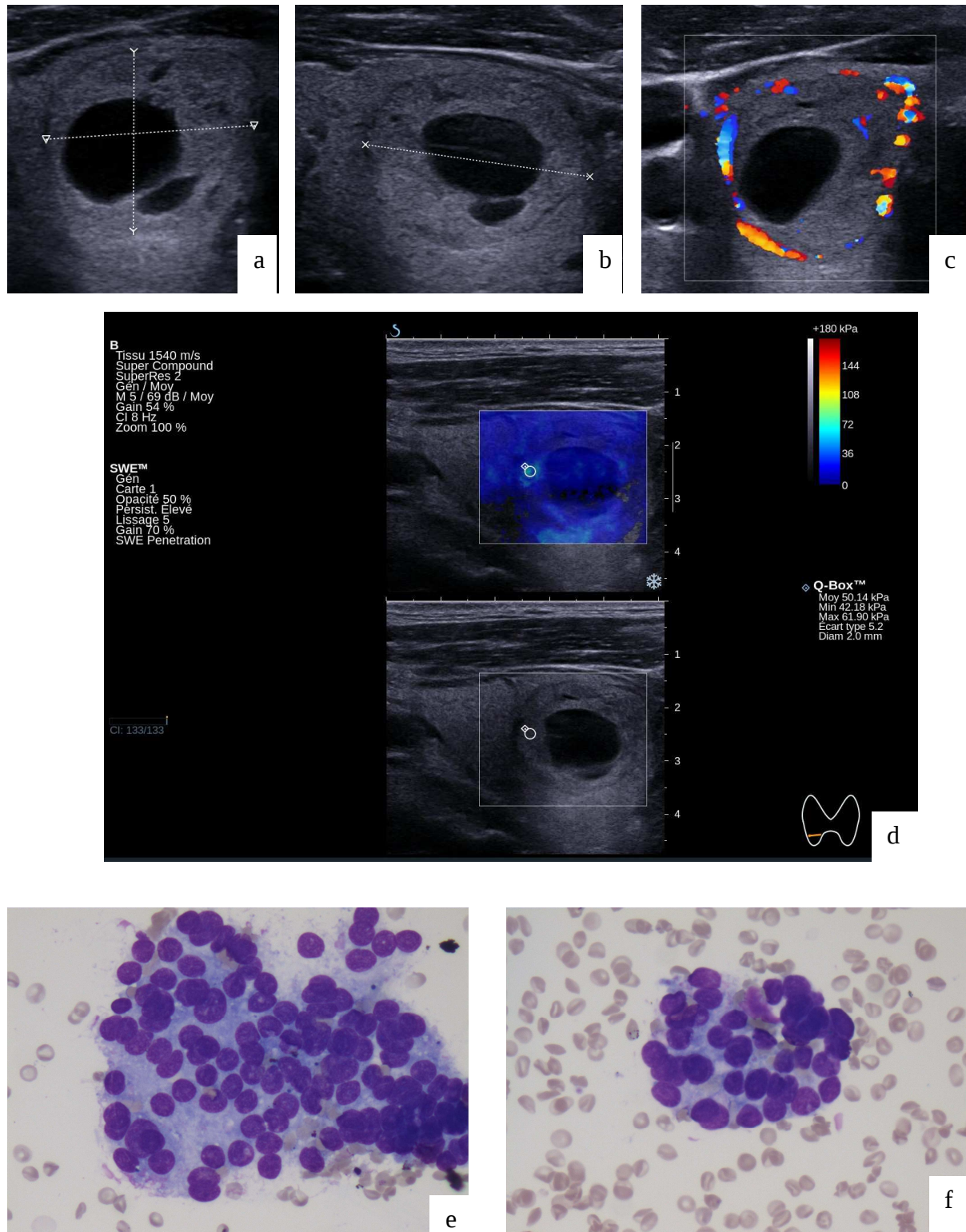
Nous nous sommes intéressés aux lésions folliculaires, qui sont une des problématiques habituelles de la cytoponction. Un nodule folliculaire (Bethesda IV) a été diagnostiqué, et s'est révélé être histologiquement un adénome vésiculaire simple (figure 11). L'IE moyen (45kPa) inférieur au seuil de bénignité aurait pu éviter une cytoponction et un geste chirurgical. La principale limite de la stratégie actuelle concerne les lésions folliculaires : la différenciation entre bénignité et malignité ne peut être faite ni par la cytologie ni par l'élastographie statique, comme l'a montré Bojunga dans sa méta-analyse (40). Dans notre population, un carcinome vésiculaire a été retrouvé, et son IE moyen maximal n'était pas aussi élevé que celui du carcinome papillaire (figure 6).

Figure 11 : Patient de 74 ans, découverte fortuite d'un nodule thyroïdien sur un écho-doppler des troncs supra-aortiques (patient n°1).

a, b : En échographie (a : axial, b : sagittal), le nodule est mixte à dominance tissulaire, isoéchogène homogène avec halo périphérique et vascularisation périphérique (type 2) (c). Score TIRADS 4a.

d : En élastographie SWE, l'IE maximal est de 50kPa (IE moyen maximal 45kPa).

e, f : La cytologie retrouve des amas de thyrocytes, avec des chevauchements nucléaires et des noyaux de taille variable : suspicion de lésion folliculaire (Bethesda IV) (MGG, x40). Diagnostic histologique d'adénome vésiculaire simple.



On peut l'expliquer par son architecture, identique à celle de l'adénome vésiculaire en dehors d'une invasion vasculaire ou capsulaire, qui fait le diagnostic. L'index de dureté des carcinomes vésiculaires semble donc être plus bas que celui des lésions papillaires, et cette piste mériterait d'être explorée ultérieurement.

Apport diagnostique :

L'élastographie ShearWave apparaît comme un outil complémentaire à la stratégie diagnostique actuelle. Elle pourrait être réalisée en complément de l'échographie standard avec calcul du score TIRADS, sous réserve de la démocratisation de ce score complexe peu utilisé en routine clinique, et du coût certain de l'équipement. L'élastographie ShearWave permettrait d'éviter des cytoponctions ou des gestes chirurgicaux inutiles aux nodules thyroïdiens dont l'IE est $< 46\text{kPa}$, et pour les nodules dont l'IE est compris entre 46 et 68kPa , à la condition dans ce dernier cas que le score TIRADS soit strictement inférieur à 5. Néanmoins, en cas de critères péjoratifs cliniques ou de notion d'évolutivité, il semblerait justifié de maintenir l'indication de cytoponction même si le seuil élastographique n'est pas atteint. Les recommandations actuelles indiquent que tout nodule de plus de 2cm doit être ponctionné quel que soit son aspect échographique, et la place de l'élastographie selon la taille du nodule, en particulier pour les nodules de plus de 2cm, reste à définir.

Ces résultats préliminaires doivent être complétés par l'analyse finale qui aura lieu deux ans après le début des inclusions. Celle-ci permettra de vérifier, par un nombre plus important de patients inclus, la justesse des critères échographiques et élastographiques définis, et un ajustement du seuil élastographique sera probablement nécessaire. L'acquisition d'appareils Aixplorer par d'autres services de radiologie permettrait de poursuivre cette analyse par une étude multicentrique grâce au cahier d'observation électronique qui standardise le recueil des données.

Conclusion:

L'élastographie ShearWave est une méthode diagnostique émergente ayant fait ses preuves dans le cas des nodules mammaires. Son utilisation pour l'analyse des nodules thyroïdiens est prometteuse, dans le but à terme d'éviter un certain nombre de cytoponctions inutiles, améliorant ainsi le confort des patients, et contribuant à diminuer le coût des dépenses publiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE LA DEUXIEME PARTIE

1. Leenhardt L. [Management of thyroid nodule]. *J Radiol* 2009; 90:354-361.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481-493.
3. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69:537-540.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-1214.
5. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15:1270-1280.
6. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154:1838-1840.
7. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:707-735, vi.
8. Wémeau JL, Sadoul JL, D'Herbomez M, et al. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Médicale*, 2011; doi: 10.1016/j.lpm.2011.1005.1001.
9. R. A. De Lellis, R. V. Lloyd, P. U. Heitz, C. Eng E. World Health Organization International Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon 2004.
10. HAS. Guide ALD 30 - Cancer de la thyroïde. Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades INCa/Département des recommandations pour les professionnels de santé 2010.
11. Leenhardt L, Borson-Chazot F. Cancers thyroïdiens de souche folliculaire: actualités sur la prise en charge en 2011. *Médecine Clinique endocrinologie et diabète* 2011; 50:12-20.
12. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247:762-770.
13. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2917-2922.
14. Tramalloni J, Leger A, Correas JM, et al. [Imaging of thyroid nodules]. *J Radiol* 1999; 80:271-277.
15. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3411-3417.
16. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237:794-800.
17. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:27-31.
18. Choi YJ, Kim SM, Choi SI. Diagnostic accuracy of ultrasound features in thyroid microcarcinomas. *Endocr J* 2008; 55:931-938.

19. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:687-691.
20. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:207-213.
21. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18:523-531.
22. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1748-1751.
23. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658-665.
24. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36:425-437.
25. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:99-110.
26. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13:111-134.
27. Boiserie-Lacroix M. [Elastography: an old concept for a new tool]. *J Radiol* 2007; 88:625-626.
28. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results. *Radiology* 2010; 256:297-303.
29. Monpeyssen H, Correas JM, Tramalloni J, Poiree S, Helenon O. Thyroid elastography. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition* 2010; XIV:202-208.
30. Tardivon A, El Khoury C, Thibault F, Wyler A, Barreau B, Neuenschwander S. [Elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions]. *J Radiol* 2007; 88:657-662.
31. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239:341-350.
32. Vanhoutte A, Fellah L, Galant C, d'Hoore W, Berliere M, Leconte I. [Contribution of sonoelastography to the characterization of breast lesions]. *Jbr-Btr* 2008; 91:187-194.
33. Moon WK, Huang CS, Shen WC, et al. Analysis of elastographic and B-mode features at sonoelastography for breast tumor classification. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35:1794-1802.
34. Zhi H, Ou B, Luo BM, Feng X, Wen YL, Yang HY. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med* 2007; 26:807-815.
35. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34:1373-1386.
36. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005; 237:202-211.
37. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med* 2009; 30:175-179.

38. Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2009; 28:861-867.
39. Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P, Chabrolle C, Sam Giau M, Lecomte P. [Elastosonography of thyroid lesions]. *J Radiol* 2008; 89:35-39.
40. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid* 2010; 20:1145-1150.
41. Park SH, Kim SJ, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:W416-423.
42. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004; 51:396-409.
43. Souquet J, Juhan V, Athanasiou A, et al. L'élastographie ShearWave™, une nouvelle technique échographique pour quantifier l'élasticité des tissus mous. In: Journées françaises de radiologie. Paris, 2009.
44. Evans A, Whelehan P, Thomson K, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Research* 2010; 12:R104.
45. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5281-5288.
46. Monpeyssen H, Correias JM, Tramalloni J, et al. Correlations between shearwave elastography of thyroid nodules and cytological data: study about 157 patients. *ECR* 2011. Vienna, 2011.
47. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-289.
48. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:157-165.
49. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. Le système TIRADS en échographie thyroïdienne. *Journal de Radiologie* 2011; doi:10.1016/j.jradio.2011.03.022.
50. Bercoff J, Criton A, Souquet J, et al. ShearWave Elastography: a new ultrasound imaging concept for assessing quantitatively soft tissue elasticity. *IBMC* 2009 2009.
51. American RCo. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). In: Reston, VA, American College of Radiology, 2003.
52. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:913-928.
53. Magri F, Chytiris S, Capelli V, et al. Shear wave elastography in the diagnosis of thyroid nodules: feasibility in the case of coexistent chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011.

THESE SOUTENUE PAR : **Marie GARELLI DELGRANGE**

**TITRE : INTERET DE L'ELASTOGRAPHIE SHEARWAVE POUR LA PRISE EN
CHARGE DES NODULES THYROIDIENS;
ETUDE SWETHY : ANALYSE INTERMEDIAIRE.**

CONCLUSION

La généralisation d'examens d'imagerie tels que le scanner cervical, l'échodoppler des TSA, le PET Scanner et l'IRM a conduit ces dernières années à une augmentation du nombre d'incidentalomes thyroïdiens de découverte fortuite. La pathologie nodulaire thyroïdienne est très fréquente et son incidence croît progressivement alors que le taux de nodules cancéreux est estimé entre 5 et 10%. Une stratégie diagnostique codifiée semble indispensable, afin d'éviter aux patients asymptomatiques des examens inutiles, tout en limitant le taux de cancer sous-diagnostiqués. Actuellement, l'échographie fait partie du bilan d'un nodule thyroïdien : en cas de critère de malignité, elle est complétée par une cytoponction. Le rôle essentiel de cette dernière n'est plus à prouver, et même si ses effets indésirables sont mineurs et rares, ce geste invasif pourrait être évité pour un grand nombre de nodules qui s'avèrent bénins.

De nouvelles techniques d'imagerie ont vu le jour récemment dont l'élastographie ShearWave. Son application aux nodules thyroïdiens en est à ses balbutiements, et notre travail a eu pour objet l'étude de la place de cette imagerie de l'élasticité tissulaire dans leur prise en charge. Dans une première partie, nous avons effectué une revue de la littérature afin de préciser les connaissances acquises concernant les critères échographiques de bénignité, les indications de cytoponction, et l'apport de l'élastographie. Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés aux critères écho- et élastographiques de bénignité de nodules devant bénéficier d'une cytoponction ou d'un geste chirurgical. Notre analyse intermédiaire a été réalisée 7 mois après le début de l'étude prospective « Swethy » (protocole de recherche clinique n° 2010-A00979-30), et a inclus 34 patients.

Concernant l'échographie seule, les critères prédictifs de bénignité que nous avons mis en évidence sont la vascularisation de type 1 ou 2, les ponctuations colloïdes et l'absence d'hypoéchogénicité. Aucun des nodules inclus n'avait de score TIRADS 2 (nodule bénin) ou 3 (nodule à priori bénin) : il semble donc que les indications de cytoponctions basées sur l'échographie soient respectées par les prescripteurs. 1/3 nodules malins avait un score TIRADS 4a : en conséquence, et conformément aux données de la littérature, il n'aurait pas

été possible d'éviter de cytoponction en augmentant le seuil des critères échographiques, sans risquer de sous-diagnostiquer une lésion maligne.

L'étude de l'élastographie seule a montré que les nodules malins étaient plus hétérogènes, et que leur index d'élasticité était plus élevé que celui des nodules bénins. L'élastographie peut ainsi classer les nodules avec une aire sous la courbe ROC mesurée à 0,8611. Avec un seuil défini à 46kPa, l'élastographie permet de poser un diagnostic de bénignité avec les performances suivantes : Se 62,5%, Spé 100%, VPP 100%, VPN 25%. 15/24 cytoponctions pour nodules bénins auraient ainsi pu être évitées, sans méconnaître de nodule malin.

Enfin nous avons établi un score combiné écho-élastographique : à la condition qu'un nodule soit d'un groupe TIRADS < 5 et que sa valeur d'élastographie soit <68kPa, le diagnostic de bénignité peut être posé avec les performances suivantes : Se 95,83%, Spé 100%, VPP 100%, VPN 66,67%. 23/24 cytoponctions pour nodule bénin auraient pu être évitées par l'application de ce critère de bénignité. L'aire sous la courbe ROC du score combiné est calculée à 0,9792.

Ceci nous amène à proposer la conduite à tenir suivante : en cas de nodule de moins de 2cm adressé pour ponction, réalisation d'une élastographie ShearWave ; si l'IE maximal est inférieur à 46kPa, poursuite de la surveillance sans cytoponction immédiate. En cas de nodule dont l'IE est compris entre 46 et 68kPa, surveillance sans ponction pour les nodules n'ayant pas de critères échographiques très suspects (TIRADS < 5). Les autres indications pourraient être maintenues, avec une attention particulière aux modifications cliniques, écho- ou élastographiques au cours du suivi, incitant à réaliser ce geste. Cette analyse reste cependant préliminaire en raison du faible nombre de nodules inclus, et nécessitera des études complémentaires pour ajuster le seuil élastographique et préciser la corrélation cyto- ou histo-élastographique en cas de nodule bénin remanié et de lésion folliculaire.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

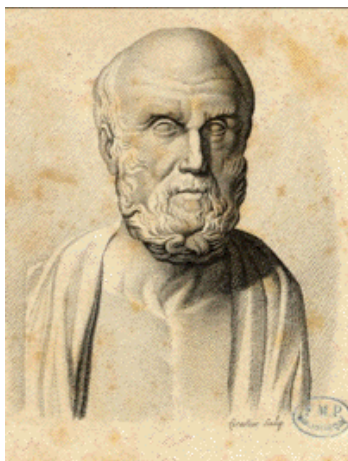
Grenoble, le 20.09.11

LE DOYEN,
PROFESSEUR ROMANET



LE PRESIDENT DE THESE,
PROFESSEUR G. FERRETTI

A handwritten signature in black ink, likely belonging to Professor G. Ferretti.



SERMENT MEDICAL D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, 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 gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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 le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

MCU-PH

Nom	PRENOM	LOCALISATION HOSPITALIERE		ADRESSE 1	ADRESSE 2
BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire	CHU	Laboratoire de bioénergétique INSERM U884	BP 53 38041 GRENOBLE CEDEX 9
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule - Pôle 14 Biologie	CHU	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule - Pôle 14 Biologie	CHU
BRENIER- PINCHART	M.Pierre	Parasitologie	CHU	Département des agents infectieux Parasitologie Mycologie Pôle 14: Biologie	CHU
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale	CHU	Clinique de radiologie et imagerie médicale Pôle 13: Imagerie	CHU
BRIOT	Raphaël	Départ. De Cancérologie et d'Hématologie	CHU	Pôle Urgence SAMU	CHU
CALLANAN- WILSON	Mary	Génétique	IAB	Génétique	IAB
CROIZE	Jacques	Bactériologie- Virologie	CHU	Département des agents infectieux Microbiovigilance Pôle 14: Biologie	CHU
DERANSART	Colin	Neurologie LAPSEN	UFR BIOLOGIE	GIN Equipe 9	Bâtiment E. SAFRA
DETANTE	Olivier	Cancérologie et hématologie - Pôle 5 Cancérologie	CHU	Clinique de Neurologie	CHU
DUMESTRE- PERARD	Chantal	Immunologie SUD	CHU	Immunologie	Bâtiment J. ROGET
EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale	CHU	Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine	CHU
FAURE	Anne- Karen	Département de génétique et procréation	CHU	Biologie de la procréation / CECOS Département Génétique et procréation Pôle 9: Couple / enfant	CHU
FAURE	Julien			Département génétique et procréation Pôle 9: Couple / enfant	CHU

Nom	PRENOM	LOCALISATION HOSPITALIERE		ADRESSE 1	ADRESSE 2
GARBAN	Frédéric	Unité Clinique thérapie cellulaire - Pôle 5: Cancérologie	CHU	Unité Clinique thérapie cellulaire - Pôle 5: Cancérologie	CHU
GAVAZZI	Gaëtan	Médecine interne gériatrique Pôle 8: pôle pluridisciplinaire de Médecine	CHU	Clinique médecine interne gériatrique Pôle 8: pôle pluridisciplinaire de Médecine	CHU
GILLOIS	Pierre	information et informatique Médicale	CHU	Laboratoire TIMC	CHU
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale (I.R.M)	CHU	Clinique de radiologie et imagerie médicale Pôle 13: Imagerie	CHU
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction	CHU	Biologie de la procréation / CECOS Département Génétique et procréation Pôle 9: Couple / enfant	CHU
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie Obstétrique	CHU	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique Pôle 9: Couple / enfant	CHU
JACQUOT	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale	CHU	Clinique d'Anesthésie Pôle 2: Anesthésie - Réanimations	CHU
LABARERE	José	Dpt de veille sanitaire	CHU	Département de veille sanitaire Pôle 17: Santé Publique	CHU
LAPORTE	François	Pathologie Cellulaire - Pôle 14: Biologie	CHU	Département de Biologie intégrée Pôle 14: Biologie	CHU
LARDY	Bernard	Laboratoire d'enzymologie - 6e étage	CHU	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie	CHU
LARRAT	Sylvie	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU	Département des agents infectieux Pôle 14: Biologie	CHU
LAUNOIS- ROLLINAT	Sandrine	Lab. explor. Fonct. Cardiorespiratoires	CHU	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. Explor. Fonct. cardio- respiratoires Pôle 12: Rééducation et physiologie	CHU

Nom	PRENOM	LOCALISATION HOSPITALIERE		ADRESSE 1	ADRESSE 2
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la Santé (Mal. Inf.)	CHU	Unité d'Hygiène Hospitalière Pavillon E	CHU
MAUBON	Danièle	Département des agents infectieux Parasitologie - Mycologie	CHU	Département des agents infectieux Parasitologie - Mycologie	CHU
MOREAU- GAUDRY	Alexandre		CHU	Département d'innovations technologiques Pôle 17: Santé Publique	CHU
MOUCHET	Patrick	Physiologie	CHU	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. Explor. Fonct. cardio- respiratoires Pôle 12: Rééducation et physiologie	CHU
PACLET	Marie- Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie	CHU
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie	CHU	Clinique de neurologie Pôle 3: Tete et cou et chirurgie réparatrice	CHU
PASQUIER	Dominique	UM Ana. Path. 4 - Pôle 14: Biologie	CHU	Département d'anatomie et cytologie pathologiques Pôle 14: Biologie	CHU
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire	CHU	Centre d'innovation biologique	CHU
PAYSANT	François			Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine	CHU
RAY	Pierre	Génétique BDR	CHU	Biologie de la reproduction Département génétique et procréation Pôle 9: Couple / Enfant	CHU

Nom	PRENOM	LOCALISATION HOSPITALIERE		ADRESSE 1	ADRESSE 2
RENVERSEZ	Jean-Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire Pôle 14: Biologie	CHU	Département de Biologie intégrée Biochimie et Biologie Moléculaire Pôle 14: Biologie	CHU
RIALLE	Vincent	information et informatique Médicale	CHU	Laboratoire TIMC	La Tronche
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique	CHU	Génétique chromosomique Département génétique et procréation Pôle 9: Couple / enfant	CHU
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie	CHU	Laboratoire de Pharmacologie	CHU
STASIA	Marie-Josée	UM diagnostic & Recherche granulomatose septique - Pôle 14: Biologie	CHU	Département de biologie et pathologie de la cellule Pôle 14: Biologie	CHU
TAMISIER	Renaud	Physiologie	CHU	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. Explor. Fonct. cardio-respiratoires Pôle 12: Rééducation et physiologie	CHU
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales	CHU	Biostatistiques et Informatique Médicale Pôle 17: Santé Publique	CHU

PUPH 01/09/2010

Nom	PRENOM	ADRESSE 1	ADRESSE 2
ALBALADEJO	Pierre	CLINIQUE D'ANESTHESIE PÔLE 2 ANESTHESIE - REANIMATIONS	CHU
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE	CHU
BACONNIER	Pierre	BIostatistiques ET INFORMATIQUE MEDICALE PAVILLON D POLE 17 SANTE PUBLIQUE	CHU
BAGUET	Jean- Philippe	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE / HYPERTENSION ARTERIELLE PÔLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE	CHU
BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE PÔLE 5 CANCEROLOGIE	CHU
BARRET	Luc	CLINIQUE MEDECINE LEGALE PÔLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE	CHU
BAUDAIN	Philippe	CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE PÔLE 13 IMAGERIE	CHU
BEANI	Jean-Claude	CLINIQUE DERMATOLOGIE- VENEROLOGIE PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE PÔLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE	CHU
BENHAMOU	Pierre-Yves	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE / DIABETOLOGIE PÔLE 6 DIGIDUNE	CHU
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE PÔLE 5 CANCEROLOGIE	CHU
BLIN	Dominique	CLINIQUE CHIRURGIE CARDIAQUE PÔLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE	CHU
BOLLA	Michel	CENTRE COORD. CANCEROLOGIE PÔLE 5 CANCEROLOGIE	CHU
BONAZ	Bruno	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE PÔLE 6 DIGIDUNE	CHU
BOSSON	Jean-Luc	DPT DE METHODOLOGIE DE L'INFORMATION DE SANTE PÔLE 17 SANTE PUBLIQUE	CHU
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES PÔLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE	PAVILLON D. VILLARS CHU

Nom	PRENOM	ADRESSE 1	ADRESSE 2
BRAMBILLA	Elisabeth	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PÔLE 14 BIOLOGIE	CHU
BRAMBILLA	Christian	CLINIQUE DE PNEUMOLOGIE PÔLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE	CHU
BRICHON	Pierre-Yves	CLINIQUE DE CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE PÔLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE	CHU
BRIX	Muriel	CLINIQUE CHIR. MAXILLO- FACIALE PÔLE 3 TÊTE & COU & CHIR. REPARATRICE	CHU
CAHN	Jean-Yves	CANCEROLOGIE PÔLE 5 CANCEROLOGIE	CHU
CARPENTIER	Patrick	CLINIQUE MEDECINE VASCULAIRE PÔLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE	CHU
CARPENTIER	Françoise	CLINIQUE URGENCE PÔLE 1 SAMU SMUR	CHU
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE PÔLE 14 BIOLOGIE	J. ROGET FACULTE DE MEDECINE
CHABARDES	Stephan	CLINIQUE DE NEUROCHIRURGIE	CHU
CHABRE	Olivier	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE / ENDOCRINOLOGIE PÔLE 6 DIGIDUNE	CHU
CHAFFANJON	Philippe	CLINIQUE CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDOCRINIENNE	CHU
CHAVANON	Olivier	CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIAQUE PÔLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE	CHU
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE PÔLE 3 TÊTE & COU & CHIR. REPARATRICE	CHU
CHIROSSSEL	Jean-Paul	ANATOMIE PÔLE 3 TÊTE & COU & CHIR. REPARATRICE	FACULTE
CINQUIN	Philippe	DPT D'INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES PÔLE 17 SANTE PUBLIQUE	CHU

Nom	PRENOM	ADRESSE 1	ADRESSE 2
COHEN	Olivier	DELEGATION - HC FORUM (Création entreprise) - rémunération universitaire conservée	
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE MEDECINE GERIATRIQUE PÔLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE	CHU
CRACOWSKI	Jean-Luc	LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE	CHU
DE GAUDEMARIS	Régis	DPT MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL PÔLE 17 SANTE PUBLIQUE	CHU
DEBILLON	Thierry	CLINIQUE REA. & MEDECINE NEONATALE PÔLE COUPLE/ENFANT	CHU
DEMATTEIS	Maurice	CLINIQUE DE MEDECINE LEGALE	CHU
DEMONGEOT	Jacques	BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE POLE 17 SANTE PUBLIQUE	CHU
DESCOTES	Jean-Luc	CLINIQUE UROLOGIE PÔLE 6 DIGIDUNE	CHU
ESTEVE	François	Dir. Equipe 6 U836 - ID17 /ESRF Grenoble Institut des Neurosciences	Bat Edmond SAFRA
FAGRET	Daniel	CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE PÔLE 13 IMAGERIE	CHU
FAUCHERON	Jean-Luc	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE PÔLE 6 DIGIDUNE	CHU
FAVROT	Marie- Christine	DPT DE BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE PÔLE 14 BIOLOGIE	CHU
FERRETTI	Gilbert	CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE PÔLE 13 IMAGERIE	CHU
FEUERSTEIN	Claude	GIN	Bat Edmond SAFRA
FONTAINE	Eric	CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE PÔLE 7 MED. AIGÛE & COMMUNAUTAIRE	CHU
FRANCOIS	Patrice	DPT DE VEILLE SANITAIRE PÔLE 17 SANTE PUBLIQUE	CHU
GARNIER	Philippe	59 chemin de Franquières -	38330 BIVIERS
GAUDIN	Philippe	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE PÔLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR GERIATRIE CHISSE	CHU

Nom	PRENOM	ADRESSE 1	ADRESSE 2
GAY	Emmanuel	CLINIQUE NEUROCHIRURGIE PÔLE 3 TÊTE & COU & CHIR. REPARATRICE	CHU
GRIFFET	Jacques	CHIRURGIE INFANTILE	CHU
HALIMI	Serge	CLINIQUE ENDOCRINO- DIABETO-NUTRITION PÔLE 6 DIGIDUNE	CHU
HOMMEL	Marc	CLINIQUE DE NEUROLOGIE PÔLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE	CHU
JOUK	Pierre- Simon	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION PÔLE 9 COUPLE/ENFANT	CHU
JUVIN	Robert	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE PÔLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR GERIATRIE CHISSE	HOPITAL SUD
KAHANE	Philippe	CLINIQUE DE NEUROLOGIE PÔLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE	CHU
KRACK	Paul	CLINIQUE DE NEUROLOGIE PÔLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE	CHU
KRAINIK	Alexandre	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM Pôle 13 IMAGERIE	CHU
LANTUEJOUL	Sylvie	DEPARTEMENT D'ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PÔLE 14 BIOLOGIE	CHU
LE BAS	Jean- François	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM Pôle 13 IMAGERIE	CHU
LEBEAU	Jacques	CLINIQUE CHIR. MAXILLO- FACIALE PÔLE 3 TÊTE & COU & CHIR. REPARATRICE	CHU
LECCIA	Marie- Thérèse	CLINIQUE DERMATOLOGIE- VENEROLOGIE PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE PÔLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE	CHU
LEROUX	Dominique	DEPARTEMENT BIOLOGIE & PATHOLOGIE DE LA CELLULE PÔLE 14 BIOLOGIE	CHU
LEROY	Vincent	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE PÔLE 6 DIGIDUNE	CHU
LETOUBLON	Christian	CLINIQUE CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE PÔLE 6 DIGIDUNE	CHU

Nom	PRENOM	ADRESSE 1	ADRESSE 2
LEVERVE	Xavier	LABORATOIRE THERAPEUTIQUE UFR BIOLOGIE BAT 72 UJF BP 53X	38041 GRENOBLE CEDEX 1
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE PÔLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE	CHU
LINARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN PÔLE 9 COUPLE/ENFANT	CHU
MACHECOURT	Jacques	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE PÔLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE	CHU
MAGNE	Jean-Luc	CLINIQUE CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE PÔLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE	CHU
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE PÔLE 14 BIOLOGIE	J. ROGET FACULTE 4E ETAGE
MASSOT	Christian	CLINIQUE MEDECINE INTERNE PÔLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE	CHU
MAURIN	Max	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / BACTERIOLOGIE PÔLE 14 BIOLOGIE	CHU
MERLOZ	Philippe	CLINIQUE CHIR. ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE PÔLE 3 TÊTE & COU & CHIR.REPARATRICE	CHU
MORAND	Patrice	DPT DES AGENTS INFECTIEUX / VIROLOGIE PÔLE 14 BIOLOGIE	CHU
MORO-SIBILOT	Denis	PNEUMOLOGIE PHTISIOLOGIE BUREAU HD11	CHU
MOUSSEAU	Mireille	ONCOLOGIE MEDICALE PÔLE 5 CANCEROLOGIE	CHU
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	CHU
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE PÔLE 3 TÊTE & COU & CHIR. REPARATRICE	CHU
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean- François	CLINIQUE REANIMATION PÔLE 2 ANESTHESIE- REANIMATION	CHU
PELLOUX	Hervé	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / PARACITOLOGIE ET MYCOLOGIE PÔLE 14 BIOLOGIE	CHU

Nom	PRENOM	ADRESSE 1	ADRESSE 2
PEPIN	Jean-Louis	CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL & EXERCICE PÔLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE	CHU
PERENNOU	Dominique	CLINIQUE MPR PÔLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE	CHU
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIREPÔLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE	CHU
PIOLAT	Christian	CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE	CHU
PISON	Christophe	CLINIQUE PNEUMOLOGIE PÔLE 7 MEDECINE AIGUË & COMMUNAUTAIRE	CHU
PLANTAZ	Dominique	CLINIQUE MEDICALE PEDIATRIQUE PÔLE 9 COUPLE / ENFANT	CHU
POLACK	Benoît	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE PÔLE 14 BIOLOGIE	CHU
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE PÔLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE	CHU
PONS	Jean-Claude	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE PÔLE 9 COUPLE / ENFANT	CHU
RAMBEAUD	Jean- Jacques	CLINIQUE UROLOGIE PÔLE 6 DIGIDUNE	CHU
REYT	Emile	CLINIQUE O.R.L. PÔLE 3 TÊTE ET COU ET CHIR. REPARATRICE	CHU
RIGHINI	Christian	CLINIQUE O.R.L. PÔLE 3 TÊTE & COU & CHIR. REPARATRICE	CHU
ROMANET	Jean-Paul	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE PÔLE 3 TÊTE & COU & CHIR. REPARATRICE	CHU
SARAGAGLIA	Dominique	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE & TRAUMATOLOGIE PÔLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE	HOPITAL SUD
SCHAAL	Jean-Patrick	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE PÔLE 9 COUPLE / ENFANT	CHU
SCHMERBER	Sébastien	CLINIQUE O.R.L. PÔLE 3 TÊTE & COU & CHIR. REPARATRICE	CHU

Nom	PRENOM	ADRESSE 1	ADRESSE 2
SEIGNEURIN	Daniel	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PÔLE 14 BIOLOGIE	CHU
SELE	Bernard	DPT GENETIQUE & PROCREATION PÔLE 9 COUPLE / ENFANT	CHU
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE PÔLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE	CHU
STAHL	Jean-Paul	CLINIQUE INFECTIOLOGIE PÔLE 7 MEDECINE AIGÛE ET COMMUNAUTAIRE	CHU
TIMSIT	Jean- François	CLINIQUE REANIMATION MEDICALE POLE 7 MED. AIGÛE & COMMUNAUTAIRE	CHU
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE & TRAUMATOLOGIE PÔLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE	CHU
TOUSSAINT	Bertrand	BIOCHIMIE & BIOLOGIE MOLECULAIRE PÔLE 14 BIOLOGIE	CHU
VANZETTO	Gérald	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE PÔLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE	CHU
VUILLEZ	Jean- Philippe	BIOPHYSIQUE & TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
ZAOUI	Philippe	CLINIQUE NEPHROLOGIE PÔLE 6 DIGILUNE	CHU
ZARSKI	Jean-Pierre	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE PÔLE 6 DIGIDUNE	CHU
BLIN	Dominique		CHU
BOLLA	Michel		CHU
GARNIER	Philippe		CHU
MOREL	Françoise		CHU
SEIGNEURIN	Jean-Marie		CHU

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

1. INFORMATIONS GENERALES

INFORMATIONS GENERALES	
Titre : Intérêt de l'élastographie «ShearWave» pour la prise en charge des nodules thyroïdiens Titre court : SWETHY	
N°d'enregistrement AFSSAPS : 2010-A00979-30	N°attribué par le promoteur : 1014
Date : 17 novembre 2010	Version : 2.1
Méthodologie : Essai clinique, monocentrique, prospectif, ouvert, contrôlé	
Phase d'étude : équivalent phase II/III médicamenteuse	
Dispositif médical à l'étude : Echographe Aixplorer™	
Investigateur coordonnateur autorisé à signer le protocole : Dr Ivan BRICAULT Investigateur coordonnateur : Dr Ivan BRICAULT	
Investigateurs : Dr Laure FELIX (CURIM), Pr Philippe CHAFFANJON (Clinique Chirurgie Thoracique, Vasculaire et Endocrinienne), Pr Olivier CHABRE (Endocrino Diabétologie - Maladies de la Nutrition)	
Intervenants : Mme Marie GARELLI (interne en radiologie – CHU de Grenoble), Dr Alexandre MOREAU-GAUDRY (CIC-IT - CHU de Grenoble), Mlle Emilie CHIPON (CIC-IT - CHU de Grenoble), Mme Sophie SILVENT (CIC-IT - CHU de Grenoble, Dr Nathalie STURM (Anatomie Pathologique)	
Centre d'étude : C.H.U. de Grenoble – Pole d'imagerie – Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale (CURIM)	
Promoteur : CHU de Grenoble Représentant du promoteur autorisé à signer le protocole : Directeur de la Recherche Clinique Direction de la Recherche Clinique et Innovation, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex 09 Tel : 04 76 76 84.55 Fax : 04 76 76 52 21	
Centre coordonnateur de l'étude : Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique – CIT803 CHU de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex 09 Tel : 04 76 76 92 60 Fax : 04 76 76 92 62	
Avis favorable du CPP Sud-Est V, le : 06 octobre 2010	

PROTOCOLE – RESUME	
Etude thérapeutique de phase : équivalent phase II/III médicamenteuse	
Centre d'étude : CHU GRENOBLE	
Investigateur coordonnateur : Dr Ivan BRICAULT	
Investigateurs : Dr Laure FELIX (CURIM), Pr Philippe CHAFFANJON (Clinique Chirurgie Thoracique, Vasculaire et Endocrinienne), Pr Olivier CHABRE (Endocrino Diabétologie - Maladies de la Nutrition)	
Intervenants : Mme Marie GARELLI (interne en radiologie – CHU de Grenoble), Dr Alexandre MOREAU-GAUDRY (CIC-IT - CHU de Grenoble), Mlle Emilie CHIPON (CIC-IT - CHU de Grenoble), Mme Sophie SILVENT (CIC-IT - CHU de Grenoble, Dr Nathalie STURM (Anatomie Pathologique)	
Promoteur : CHU de Grenoble - BP 217 38043 GRENOBLE CEDEX 9	
Méthodologie : Etude prospective, monocentrique, ouverte, contrôlée	
Objectif principal : Définir un critère de bénignité écho/élastographique dans la stratégie de prise en charge d'une population de patients porteurs d'un (ou plusieurs) nodule(s) thyroïdien(s). Critère de jugement principal : Pour le critère de bénignité échographique et élastographique qui sera retenu, le jugement portera sur le nombre de cytoponctions pour nodules bénins pouvant être évitées par la prise en compte de ce critère de bénignité.	
Objectifs secondaires : Objectif 1 : Evaluer la valeur ajoutée de l'élastographie ShearWave par rapport à l'échographie sans élastographie. CRITERE DE JUGEMENT : Comparaison du nombre de cytoponctions pouvant être évitées selon que le critère de bénignité prend en compte écho+elasto ou échographie seule. Objectif 2 : Evaluer les performances diagnostiques de l'élastographie ShearWave pour la caractérisation des nodules thyroïdiens, dans une population de patients adressés pour cytoponction ou chirurgie d'un (ou plusieurs) nodule(s) thyroïdien(s). CRITERE DE JUGEMENT : Courbes de ROC de performance de l'échographie, de l'élastographie ainsi que de leur couplage, par rapport à la référence cyto/histologique. Objectif 3 : Évaluation de l'utilisation de l'élastographie en pratique courante CRITERE DE JUGEMENT : Différents critères seront envisagés, comme, par exemple, la durée de l'examen, la facilité d'utilisation du dispositif médical innovant, autres.	
Critères d'inclusion principaux : Sujets majeurs, adressés pour une cytoponction ou une chirurgie thyroïdienne et présentant un ou plusieurs nodules thyroïdiens. Seront exclus les patients présentant des nodules en nombre trop important ou de topographie trop imprécise pour permettre une corrélation sans ambiguïté entre données écho/élastographiques et données histo/cytologiques.	
Produit testé : Echographe Aixplorer™ Modes échographie + élastographie	Méthode de référence : Echographe Aixplorer™ mode échographie uniquement
Classe du DM : IIa	
Nombre total de sujets : 304	Durée du traitement : durée de l'examen écho/élastographique, 30 minutes environ
Durée totale de l'étude : 2 ans	Durée de l'étude par sujet : Jusqu'aux résultats cytologiques ou histologiques (soit quelques semaines)
Critères de sécurité : Recueil clinique des événements indésirables	
Avis favorable du CPP Sud-Est V, le : 06 octobre 2010	

SOMMAIRE

1. INFORMATIONS GENERALES	94
2. ABREVIATIONS.....	99
3. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE.....	100
3.1. PRESENTATION GENERALE DU PROBLEME.....	100
3.2. PRESENTATION DETAILLEE DU PROJET	101
3.3. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE COMPTE TENU DES CONNAISSANCES ACTUELLES	102
3.4. DESCRIPTION GENERALE DU DISPOSITIF MEDICAL	103
3.5. RESULTATS DES ESSAIS PERTINENTS AU REGARD DE LA RECHERCHE	104
3.6. BENEFICES ATTENDUS, CONTRAINTES ET RISQUES PREVISIBLES.....	104
4. OBJECTIF(S) DE L'ÉTUDE	105
4.1. PRESENTATION GENERALE	105
4.2. OBJECTIF PRINCIPAL ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	105
4.3. OBJECTIFS SECONDAIRES ET CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	106
5. CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....	106
5.1. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE	106
5.2. DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE.....	107
5.3. PROCEDURES D'INVESTIGATION MENEES ET DIFFERENCES PAR RAPPORT A LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE.....	108
5.4. LIEUX DE L'ETUDE.....	108
5.5. MOYENS HUMAINS MIS EN ŒUVRE	108
5.6. MESURES PRISES POUR EVITER LES BIAIS D'ANALYSE	108
5.7. TABLEAU SYNOPTIQUE DE LA CHRONOLOGIE DES VISITES ET DES EXAMENS	108
5.8. REGLES D'ARRET PREMATURE DE L'ETUDE.....	109
5.9. IDENTIFICATION DES DONNEES – VARIABLES MESUREES	110
6. SELECTION ET EXCLUSION DES SUJETS DE LA RECHERCHE	114
6.1. MODALITES DE RECRUTEMENT DES SUJETS	114
6.2. CRITERES D'INCLUSION	114
6.3. CRITERES DE NON-INCLUSION	114
7. TRAITEMENTS UTILISES CHEZ LES SUJETS DE LA RECHERCHE	114
7.1. MEDICAMENT OU DISPOSITIF MEDICAL UTILISES.....	114

7.2.	TRAITEMENTS ASSOCIES AUTORISES	114
7.3.	TRAITEMENTS ASSOCIES INTERDITS	114
8.	<u>TRAITEMENT OU PROCEDURES COMPAREES</u>	115
8.1.	TRAITEMENT TESTE	115
8.2.	TRAITEMENT DE REFERENCE	115
9.	<u>RECUEIL ET GESTION DES DONNEES</u>	115
9.1.	RECUEIL DES DONNEES	115
9.2.	MONITORAGE DES DONNEES	115
10.	<u>EVALUATION DE LA SECURITE.....</u>	115
10.1.	DEFINITION & DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	115
10.2.	COMITE DE SURVEILLANCE	116
10.3.	NOMS ET TELEPHONES DES PERSONNES A PREVENIR EN CAS DE SURVENUE	116
11.	<u>ANALYSE STATISTIQUE DES PARAMÈTRES MESURÉS</u>	116
11.1.	COMITE DE PILOTAGE	116
11.2.	STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES	116
11.3.	CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS.....	117
11.4.	RESPONSABLE DES ANALYSES.....	118
11.5.	LIEU D'ANALYSE DES DONNEES ET LOGICIELS UTILISES.....	118
12.	<u>CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ÉTUDE.....</u>	118
13.	<u>DROIT D'ACCES ET DE RECTIFICATION AUX DONNEES</u>	119
14.	<u>CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE</u>	119
14.1.	ASSURANCE QUALITE.....	119
15.	<u>CONSIDERATIONS ETHIQUES</u>	119
15.1.	INFORMATION DU PATIENT - CONSENTEMENT ECLAIRE ECRIT	119
15.2.	SECRET PROFESSIONNEL, CONFIDENTIALITE	119
15.3.	COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE	120
16.	<u>TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE</u>	120
16.1.	TRAITEMENT DES DONNEES ET ANONYMAT DES SUJETS PARTICIPANT A L'ETUDE	120
16.2.	ARCHIVAGE	120
17.	<u>FINANCEMENT DE L'ETUDE ET CONTRAT D'ASSURANCE.....</u>	120

17.1.	CONTRAT D'ASSURANCE	120
17.2.	FINANCEMENT DE L'ETUDE	121
18.	<u>REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION</u>	121
19.	<u>ASPECTS MATÉRIELS ET LÉGAUX.....</u>	121
19.1.	AMENDEMENTS AU PROTOCOLE	121
19.2.	INDEMNITES DES SUJETS SE PRETANT A L'ETUDE	121
19.3.	PERIODE D'EXCLUSION	121
19.4.	AUTORISATION DE LIEU DE LA RECHERCHE.....	121
20.	<u>DATE ET SIGNATURES</u>	122
21.	<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	123

2. ABREVIATIONS

AFSSaPS	:	A gence F rançaise de S écurité S anitaire des P roduits de S anté
ARC	:	A ttaché(e) de R echerche C linique
CHU	:	C entre H ospitalier et U niversitaire
CIC	:	C entre d' I nvestigation C linique
CIT-IT	:	C entre d' I nvestigation C linique - I nnovation T echnologique
CPP	:	C omité de P rotection des P ersonnes
CURIM	:	C linique U niversitaire de R adiologie et d' I magerie M édicale
DRCI	:	D irection de la R echerche C linique et I nnovation
E_CRF	:	E lectronic C ase R eport F orm
INSERM	:	I nstitut N ational de la S anté et de la rech E rche M édicale
ROI	:	R egion O f I nterest (Région d'intérêt, zone de mesures)
SMA	:	S ervice M édical A ttendu
SMR	:	S ervice M édical R endu
TIMC-IMAG	:	T echniques de l' I ngénierie M édicale et de la C omplexité - I nformatique, M athématiques et A pplications de G renoble
UJF	:	U niversité J oseph F ourier

3. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE

3.1. PRESENTATION GENERALE DU PROBLEME.

3.1.1. Le problème

Les nodules thyroïdiens, de part leur fréquence (10% de la population générale), représentent un problème de Santé Publique, avec parmi eux, un taux de nodules cancéreux faible (8%). L'enjeu de leur prise en charge consiste à diagnostiquer à moindre coût les nodules malins, en ciblant le dépistage. L'échographie et la cytoponction sont deux examens essentiels dans la distinction nodule bénin et nodule suspect ou malin [1]. La stratégie actuelle de dépistage comprend un premier temps échographique, qui aide à sélectionner les nodules à ponctionner [2]. La cytoponction est l'examen le plus efficace pour guider les indications opératoires [3]. Elle retrouve :

- 65% de nodules bénins (risque de malignité < 1%) [4] (pour lesquels une seconde cytoponction de confirmation est parfois proposée), qui ne seront pas opérés ;
- 5% de nodules malins (risque de malignité = 100%), opérés par la suite ;
- 20% de résultats suspects (« atypia of undetermined significance », « suspicious for follicular neoplasm », « suspicious for malignancy » avec des risques de malignité respectivement de 5 à 10%, 20 à 30% et 50 à 75%), et
- 10% de ponctions insuffisantes pour le diagnostic et à renouveler.

Ces pourcentages illustrent notre problématique d'intérêt, qui réside :

- d'une part dans le nombre élevé de patients amenés à subir une cytoponction pour un nodule se révélant bénin (65%),
- et d'autre part, dans le nombre non négligeable de cytoponctions suspectes (20%) qui aboutissent la plupart du temps à une prise en charge chirurgicale, avec dans cette situation une majorité de nodules opérés s'avérant bénins.

Identifier un critère de bénignité permettant de prévenir la réalisation d'un acte invasif (la cytoponction) dans le cas de nodules bénins s'avère donc un enjeu des plus stratégiques.

3.1.2. Les données de la littérature

Les critères échographiques orientant vers le caractère suspect d'un nodule thyroïdien sont :

- la taille (>10mm),
- la forme (diamètre antéro-postérieur > transverse),
- le caractère solide hypoéchogène [5],
- la présence de microcalcifications [6],
- l'hyper vascularisation intra-nodulaire,
- l'absence de halo périphérique hypoéchogène,
- les contours flous [5].

L'élastographie est une imagerie de l'élasticité des tissus [7]. Bien connue dans l'analyse des nodules du sein [8, 9], celle-ci apparaît comme un complément intéressant pour orienter la prise en charge des nodules thyroïdiens.

L'élastographie qualitative, reposant sur l'utilisation de la sonde d'échographie pour comprimer le parenchyme thyroïdien, a été étudiée à plusieurs reprises [10]. Différents travaux ont définis des scores d'élasticité [11, 12], avec notamment l'index de Ueno et Itoh [8]. **Le caractère mou** semble lié à une bénignité des nodules, et **le caractère dur** à la possibilité d'identifier un cancer par cytoponction. Néanmoins, le caractère qualitatif de cette évaluation constitue une importante limitation.

Une nouvelle technique d'élastographie (ShearWave Elastography, SWE), cette fois **quantitative**, est apparue. Son principe consiste à générer par la sonde elle-même une onde de cisaillement ultrasonore, et de mesurer sa vitesse de propagation, permettant d'établir une **cartographie d'élasticité des tissus en temps réel** et en kilopascals (kPa).

3.2. PRESENTATION DETAILLEE DU PROJET

3.2.1. La genèse

Projet mis en place par le Dr Felix et le Dr Bricault, suite à l'acquisition par le service de radiologie du CHU de Grenoble d'un échographe nouvelle génération de la société SuperSonic Imagine, pour la sénologie.

3.2.2. Les partenaires

♦ **Les services de radiologie, d'endocrinologie et de chirurgie thoracique, vasculaire et endocrinienne du CHU de Grenoble.**

Ces trois services sont en effet acteurs dans la prise en charge des patients présentant des nodules thyroïdiens :

- les endocrinologues réalisent une anamnèse exhaustive de la pathologie thyroïdienne, l'examen clinique, le bilan biologique hormonal et les cytoponctions éventuelles des nodules palpables ;
- les radiologues effectuent une étude morphologique exhaustive en échographie, permettant le ciblage des nodules devant bénéficier d'une cytoponction et réalisent les cytoponctions des nodules non palpables ou de localisation complexe; enfin les chirurgiens du service de chirurgie endocrinienne réalisent chaque année de multiples chirurgies thyroïdiennes.

La collaboration entre les services de radiologie, d'endocrinologie et de chirurgie thoracique vasculaire et endocrinienne sur la problématique des cancers de la thyroïde a précédemment donné lieu à la publication suivante : « Borel AL, Faure P, Boizel R, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, Barbe G, Seigneurin, Bricault I, Chaffanjon P, Chabre O. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. European J Endocrinology. 2008 ; 158(5):691-698 »

◆ Le CIC-IT

Les objectifs du **Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique (CIC-IT)** de Grenoble consistent à accompagner la **genèse**, le **développement**, la **maturation** et l'**évaluation** (Service Médical Attendu - **SMA**, Service Médical Rendu - **SMR**) d'Innovations Technologiques dans le domaine des Interventions Augmentées en Médecine.

Dans ce contexte, le CIC-IT contribue à la mise en œuvre de recherches biomédicales relatives à une évaluation, idéalement exhaustive, de l'Innovation Technologique tout au long de sa maturation. Une telle approche permet ainsi d'identifier, de manière précoce, ses limitations et difficultés potentielles. La prise en compte, par les industriels, des évaluations réalisées par les médecins permet ainsi un raccourcissement du cycle de développement de l'Innovation. Les services médicaux attendus et effectivement rendus peuvent ainsi être déterminés de manière plus précoce. Dans le cas d'une innovation à fort service médical rendu, la reconnaissance par les instances de santé sera accélérée et permettra, de manière plus rapide, sa mise à disposition auprès du grand public (dans l'intérêt du patient).

◆ SuperSonic Imagine

SuperSonic Imagine est une jeune entreprise innovante, située dans le pôle d'activités technologiques d'Aix-en-Provence, créée en 2005 par des experts en imagerie médicale ultrasonore.

L'innovation développée par SuperSonic Imagine est issue d'une collaboration très étroite avec l'Institut Langevin (Laboratoire Ondes et Acoustique) de l'Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielle de la Ville de Paris, établissement prestigieux qui a, en son temps, abrité les travaux de grands physiciens: Curie, Langevin, Joliot-Curie, De Gennes et Charpak. Ce savoir-faire unique, permet à SuperSonic Imagine de renforcer substantiellement sa plate-forme d'échographie révolutionnaire basée sur une architecture entièrement logicielle, offrant une qualité d'image exceptionnelle grâce à une cadence d'acquisition ultra rapide, jusqu'à 20 000 images par seconde. Cette architecture garantit une cadence d'acquisition ultra-rapide qui permet de visualiser les mouvements des tissus non détectables jusqu'à ce jour et en particulier la propagation des ondes élastiques générées dans les tissus par la force de radiation acoustique. En moins de 3 ans, SuperSonic Imagine a développé et lancé sur le marché Aixplorer™, un échographe Multiwave Innovant spécialisé dans la détection de lésions mammaires. La technologie unique et révolutionnaire d'Aixplorer™ ouvre la porte à de nouvelles applications.

3.3. JUSTIFICATION DE L'ETUDE COMPTE TENU DES CONNAISSANCES ACTUELLES

Jusqu'à présent, l'élastographie quantitative n'a été étudiée que par une seule équipe à Marseille, qui a mesuré un score d'élasticité en kiloPascals, et l'a corrélée à l'analyse histologique et aux critères échographiques [13]. Parmi les 144 nodules étudiés, 115 nodules étaient bénins, avec un score d'élasticité de 36 ± 30 kPa, et 29 malins, avec un score de 157 ± 95 kPa ($p < 0,001$). Un seuil de 65kPa

a été proposé pour distinguer nodules bénins et malins, ce seuil n'étant pris en défaut que dans 11 cas sur 144.

Cette étude est très encourageante, mais reste préliminaire : la méthodologie de prise des mesures élastographiques n'était pas formellement codifiée, ces mesures se faisant sur un appareil prototype ne disposant pas de toutes les fonctionnalités de l'appareil commercial actuel. De plus, l'impact de ces résultats prometteurs de l'élastographie ShearWave dans la stratégie de prise en charge des patients porteurs d'un nodule thyroïdien reste à évaluer.

Notre étude a donc pour but de :

- définir les modalités d'une mesure d'élastographie ShearWave
- définir un critère de bénignité
- évaluer son impact dans la prise en charge d'une population de patients adressés pour cytoponction d'un (ou plusieurs) nodule(s) thyroïdien(s).

3.4. DESCRIPTION GENERALE DU DISPOSITIF MEDICAL

3.4.1. Identification du dispositif

Ce dispositif médical, marqué CE est utilisé en routine pour la sénologie. Il s'agit de l'échographe Aixplorer™. Il est muni d'une sonde large bande SuperLinear 15-4.



Echographe Aixplorer™.



Sonde SuperLinear 15-4.

3.4.2. Identification du fabricant

SuperSonic Imagine,
les Jardins de la Duranne
Bât E&F, 510 Rue René Descartes, 13857 Aix-en-Provence
Tel : +33 (0)4 88 19 68 55
Fax : +33 (0)4 42 52 59 21
Email : contact@supersonicimagine.fr

3.4.3. Classe du dispositif médical à l'étude

Ce dispositif médical est un :

Dispositif médical actif

Destiné au diagnostic

Selon la règle 10 de l'annexe IX du livre Vbis du Code de la Santé Publique, il est identifié comme appartenant à la classe **Ila**.

3.4.4. Destination du dispositif

AixplorerTM est un échographe de nouvelle génération initialement destiné à l'imagerie des lésions mammaires. Il est évalué dans ce protocole pour son apport potentiel dans l'imagerie des nodules de la thyroïde.

3.4.5. Contre-indications, avertissements, risques possibles

Il s'agit d'un examen non invasif, indolore et sans risque prévisible pour les patients. En particulier, à notre connaissance, aucune alerte AFSSAPS n'a été déclarée ce jour relativement à ce dispositif médical.

3.5. RESULTATS DES ESSAIS PERTINENTS AU REGARD DE LA RECHERCHE

Cette nouvelle technique n'a bénéficié que d'une seule étude à Marseille, comme décrit précédemment. [13].

3.6. BENEFICES ATTENDUS, CONTRAINTES ET RISQUES PREVISIBLES

3.6.1. Bénéfices pour la clinique

Mettre en évidence un critère de bénignité pour les nodules thyroïdiens par une méthode simple, fiable et non invasive.

Bénéfices en termes de morbi-mortalité, permettant d'éviter à certains patients une cytoponction et éventuellement une intervention chirurgicale.

3.6.2. Bénéfices pour la santé publique

Bénéfices en termes d'économie de santé (examens invasifs, coûteux, non dénués de risque évités).

3.6.3. Les contraintes

Les contraintes de ce protocole sont mineures pour les patients inclus :

- Nécessité pour les patients de se rendre au CHU pour réaliser leur bilan échographique et élastographique pré-opératoire.
- La réalisation de mesures élastographiques rallongera probablement d'une dizaine de minutes le temps de l'examen par rapport à une simple échographie (Un des objectifs secondaires de ce protocole est d'examiner la durée supplémentaire occasionnée par la réalisation de cette mesure élastographique)

3.6.4. Les risques

L'utilisation de ce nouveau dispositif médical ne présente pas de risques prévisibles.

4. OBJECTIF(S) DE L'ÉTUDE

4.1. PRESENTATION GENERALE

4.1.1. Introduction

On souhaite démontrer que la prise en compte d'un critère de bénignité incluant l'élastographie peut permettre d'éviter des cytoponctions inutiles et donc parfois aussi des chirurgies inutiles chez des patients dont les nodules thyroïdiens s'avèrent bénins.

4.1.2. Objectif de l'étude

Cette étude a pour objectif de définir un critère de bénignité écho/élastographique (  partir d'une mesure d' lastographie ShearWave) et d'évaluer son impact dans la prise en charge d'une population de patients adressés pour cytoponction d'un (ou plusieurs) nodule(s) thyroïdien(s).

4.1.3. Présentation de la procédure classique

La procédure classique de référence comprend une échographie standard, permettant de mettre en évidence des nodules à caractère suspect ou malin, qui bénéficieront d'une cytoponction.

Les nodules bénins bénéficieront éventuellement d'une seconde cytoponction, et ne seront pas opérés.

Les résultats de la cytoponction orientent vers une indication opératoire en cas de nodule suspect.

En cas de résultat douteux ou non significatif, une seconde cytoponction pourra être proposée, l'issue dans la plupart des cas étant une intervention chirurgicale.

4.1.4. Présentation de la nouvelle procédure

Chaque patient adressé en endocrinologie ou en radiologie pour cytoponction d'un nodule thyroïdien bénéficiera, dans le même temps qu'une échographie standard, d'un examen  lastographique.

L' lastographie ShearWave est réalisée au décours de l'échographie standard, qui est réalisée de façon systématique. La sonde d'échographie émet une onde de cisaillement, et mesure sa vitesse de propagation dans les tissus. Une cartographie d'élasticité apparaît en temps réel, et l'index d'élasticité en kilopascals peut donc être mesuré, en plaçant une région d'intérêt (ROI) sur le nodule à analyser.

4.2. OBJECTIF PRINCIPAL ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Objectif principal : Définir l'impact d'un critère de bénignité écho/élastographique dans la prise en charge ultérieure d'une population de patients adressés pour cytoponction d'un (ou plusieurs) nodule(s) thyroïdien(s).

Pour le critère de bénignité échographique et élastographique qui sera retenu, **le critère de jugement principal** portera sur le nombre de cytoponctions pour nodules bénins pouvant être évitées par la prise en compte de ce critère de bénignité.

4.3. OBJECTIFS SECONDAIRES ET CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Objectif 1 : Valeur ajoutée de l'élastographie

Evaluer la valeur ajoutée de l'élastographie ShearWave par rapport à l'échographie sans élastographie.

Critères de jugements 1 :

- Comparaison des nombres calculés pour le critère de jugement principal selon lequel le critère de bénignité prend en compte échographie et élastographie ou échographie seule.

Objectif 2: Corrélation des critères élastographiques aux données anatomopathologiques.

Evaluer les performances diagnostiques de l' lastographie ShearWave pour la caractérisation des nodules thyroïdiens, dans une population de patients adressés pour cytoponction ou chirurgie d'un (ou plusieurs) nodules thyroïdiens.

Critères de jugements 2 :

- Courbes de ROC de performance de l'échographie, de l'élastographie, et du couplage des deux par rapport à la référence cytologique/histologique.

Objectif 3:  valuation de l'utilisation de l'élastographie en pratique courante

 valuation par les utilisateurs du dispositif médical en vue d'évaluer ses forces et faiblesses pour éventuellement faire des recommandations auprès du constructeur.

Critères de jugements 3 :

- facilité d'utilisation du DM innovant
- durée de l'examen

5. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

5.1. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

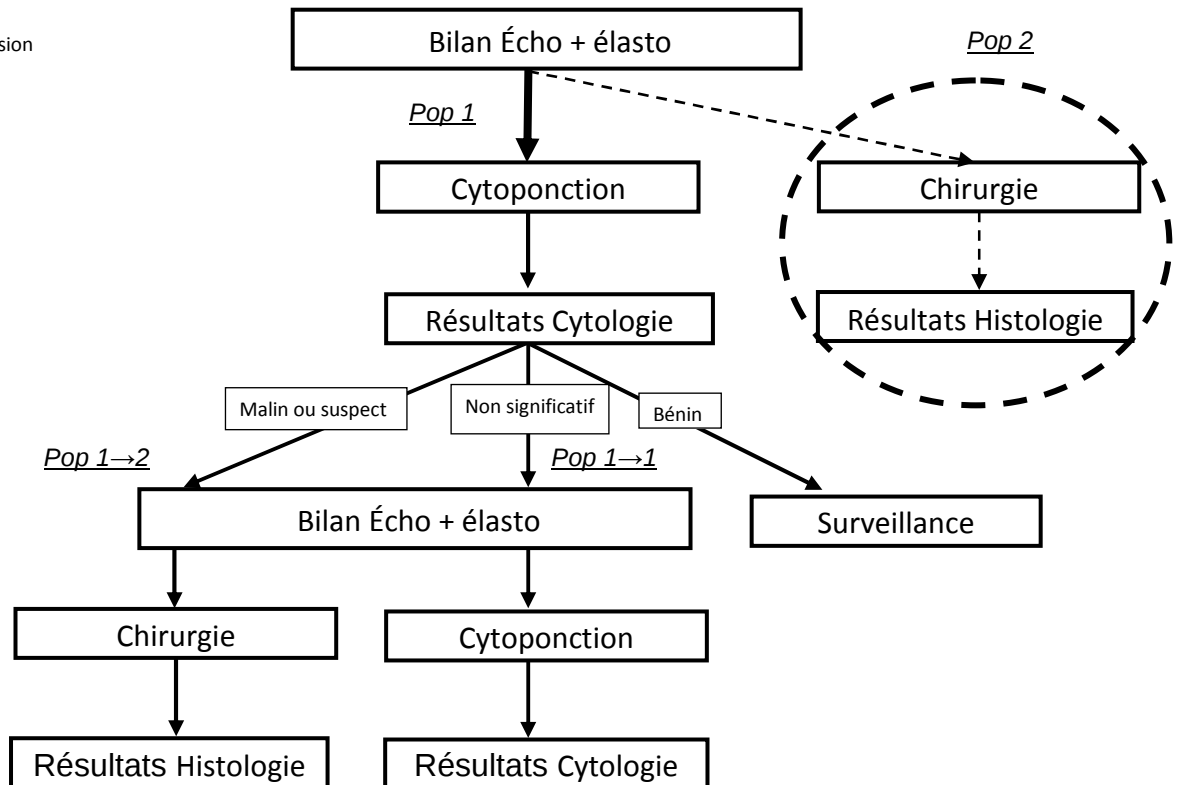
5.1.1. Type d'étude

- ◆ Etude de dispositif médical : l' lastographie ShearWave
- ◆ Etude monocentrique
- ◆ Prospective
- ◆ Ouverte
- ◆ Contrôlée

5.1.2. Organisation générale de l'étude et schéma

Schéma expérimental

J₀ = inclusion



5.2. DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE

Il est constitué des étapes suivantes

Etape 1 - Recrutement des patients dans le/les services de chirurgie thoracique et endocrinologie :

Conformément à l'article L1122-1 du Code de la santé publique, l'investigateur donnera une information claire, intelligible et loyale au patient (cf. lettre d'information). Un examen clinique préalable à la réalisation de la recherche biomédicale sera réalisé. Suite à un délai de réflexion, le patient, s'il souhaite participer à l'étude, signera le formulaire de consentement. Ce dernier sera récupéré par l'investigateur, une copie ou un fax d'inclusion étant adressée au CIC-IT. Les originaux des formulaires d'information (daté, parafé par le patient) et de consentement (daté, parafé, signé par le patient et l'investigateur) seront conservés dans le classeur investigateur. L'ARC référent est chargé de s'assurer de la présence de ces éléments dans le classeur. Un exemplaire de ces documents sera remis au patient.

En pratique : lors de la consultation de chirurgie ou d'endocrinologie, une ordonnance d'échographie thyroïdienne et une lettre d'information seront remises au patient par le médecin.

Le jour de l'échographie, le radiologue répond aux éventuelles questions que le patient se sera posées pendant le délai de réflexion puis si le patient accepte de participer à l'étude, lui fait signer le formulaire de consentement.

Etape 2 - Réalisation de l'échographie et de l'élastographie :

Le patient ayant accepté de participer à cette recherche biomédicale bénéficiera d'une étude élastographique en plus de la prise en charge « habituelle ».

Au cours de l'examen, l'investigateur recueillera, dans le cahier d'observation, les paramètres précédemment introduits (cf. paragraphe 4.2 et 4.3).

Etape 3 – Evaluation para clinique :

Lors du suivi à distance du patient, l'investigateur sera chargé de recueillir les éléments para-cliniques du patient inclus dans l'étude sur le cahier d'observation (en particulier, recueil des données cytologiques et/ou histologiques).

5.3. PROCEDURES D'INVESTIGATION MENEES ET DIFFERENCES PAR RAPPORT A LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE

Cette étude n'entraîne aucune différence de prise en charge du patient.

5.4. LIEUX DE L'ETUDE

CHU Grenoble : service radiologie.

5.5. MOYENS HUMAINS MIS EN ŒUVRE

Outre les investigateurs cliniques, un ARC et/ou un ingénieur du CIC-IT sera amené à assurer le suivi de cette étude. En particulier, il sera chargé de réaliser un monitoring de 100% des critères d'inclusion/non-inclusion, des consentements ; et de 10% des dossiers, tirés de manière aléatoire.

5.6. MESURES PRISES POUR EVITER LES BIAIS D'ANALYSE

Mesure à 3 reprises de la valeur d'élastographie maximale dans le nodule étudié et utilisation de la moyenne des trois comme index d'élasticité, permettant d'étudier et de limiter la variabilité intra-observateur.

5.7. TABLEAU SYNOPTIQUE DE LA CHRONOLOGIE DES VISITES ET DES EXAMENS

La durée totale de participation à l'étude pour un sujet est variable : celui-ci est inclus le jour de l'élastographie, jusqu'au jour des résultats histologiques pour les patients adressés en chirurgie et jusqu'aux résultats cytologiques pour les patients adressés pour cytoponction.

Période d'étude	Pré-inclusion		
Visites cliniques	V1 (information)	V2 (Inclusion)	Prise en charge habituelle du patient
Délai par rapport à l'examen	Variable	J0	
Critères d'inclusion /non-inclusion	X	X	
Lettre d'information remise au patient	X		
Consentement du patient signé		X	
Examen clinique préalable	X		
Echographie + Elastographie		X	
Cytoponction ou Chirurgie Thyroïdienne puis résultats cyto/histologique			X

5.8. REGLES D'ARRET PREMATURE DE L'ETUDE

5.8.1. Critères d'arrêt de l'étude pour un sujet qui y participe

Indisponibilité de l'échographe Aixplorer™

5.8.2. Arrêt prématuré du traitement par le sujet

- ◆ Critères et modalités d'arrêt du traitement

Sujet qui retire son consentement de participation à l'étude.

- ◆ Modalité de suivi des patients après l'examen : sujet suivi dans le cadre habituel d'un nodule thyroïdien
- ◆ Modalité de remplacement de ces personnes : recrutement d'autres patients

5.8.3. Arrêt de l'étude par le promoteur

Le promoteur peut arrêter l'étude à tout moment, pour les raisons suivantes :

- ◆ Incapacité de l'investigateur à inclure les patients selon le calendrier prévu.
- ◆ Absence de consentement signé.
- ◆ Violations majeures au protocole.
- ◆ Données incomplètes ou erronées.

5.8.4. Arrêt de l'étude par l'investigateur

En cas d'événement indésirable jugé sévère par l'investigateur et pouvant mettre en jeu la santé des patients, l'investigateur peut arrêter l'étude en accord avec le promoteur.

5.9. IDENTIFICATION DES DONNEES – VARIABLES MESUREES

5.9.1. Stratégie de recueil des données

Cette recherche biomédicale est une première évaluation de l'élastographie ShearWave dans la prise en charge des nodules thyroïdiens.

5.9.2. Paramètres cliniques

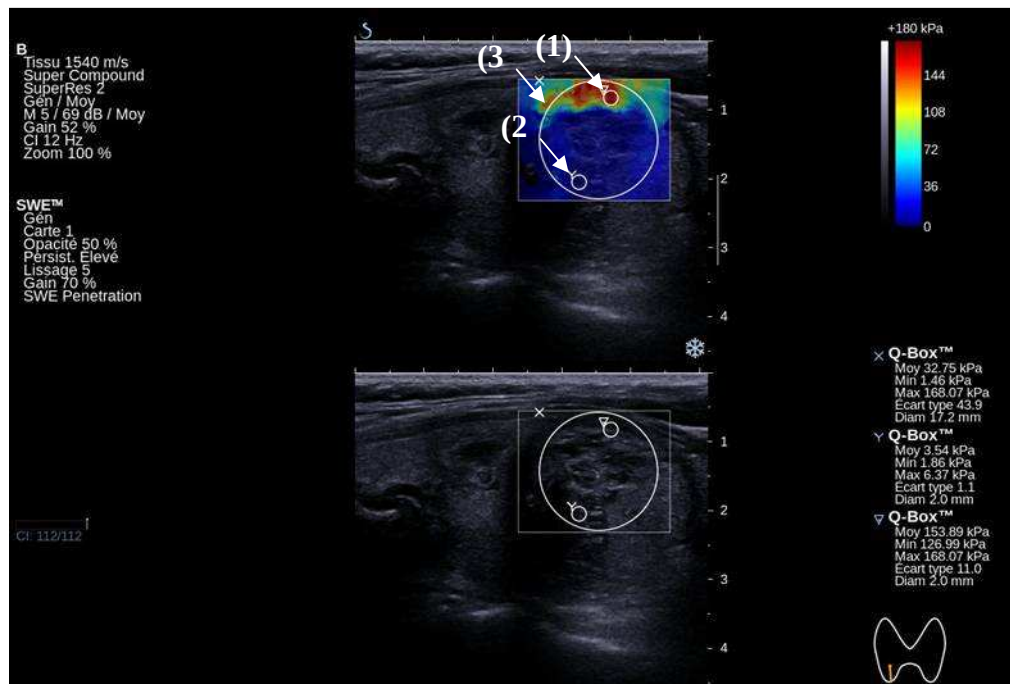
Les principaux paramètres cliniques recueillis sont les suivants :

- ◆ Date de naissance
- ◆ Sexe
- ◆ Date de l'échographie
- ◆ ATCD : goitre, thyroïdite, irradiation cervicale
- ◆ Examen clinique de la thyroïde : goitre, nodule palpable, adénopathie, extension endothoracique
- ◆ Traitement : non, substitutif, freinateur

5.9.3. Paramètres para-cliniques

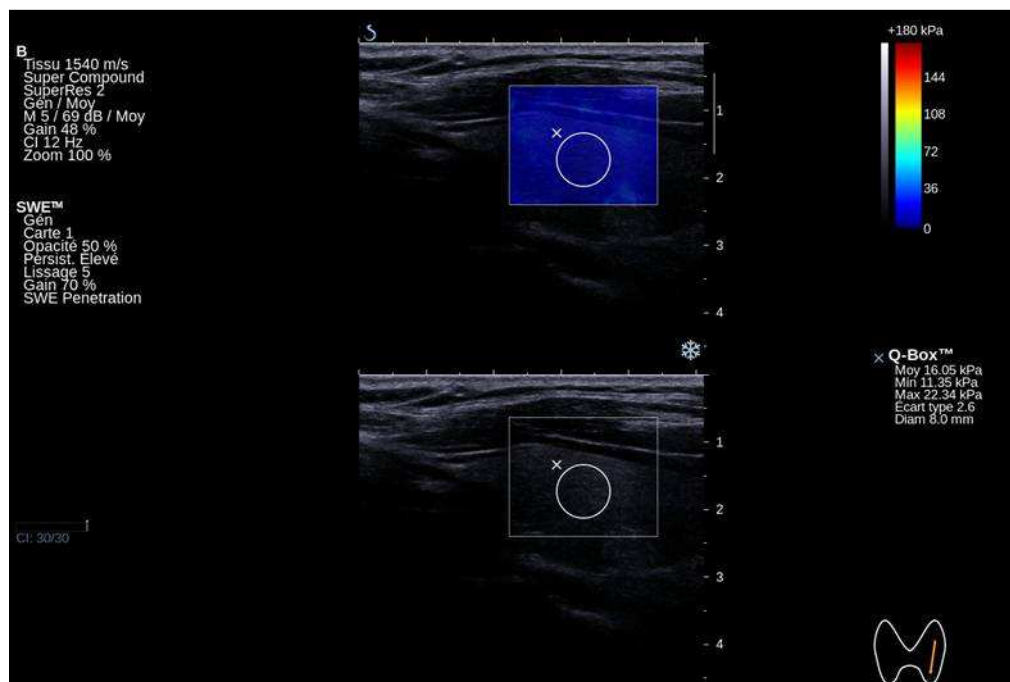
- ◆ Statut hormonal (TSH) : euthyroïdie, hyperthyroïdie, hypothyroïdie
- ◆ Paramètres échographiques concernant le nodule thyroïdien étudié :
 - o Localisation
 - Lobe droit / gauche : pole supérieur, tiers supérieur, tiers moyen, tiers inférieur, pole inférieur,
 - Isthme supérieur ou inférieur
 - Isthmo-lobaire inférieur ou supérieur droit ou gauche
 - o Dimensions
 - Hauteur
 - Diamètre antéro-postérieur
 - Diamètre transverse
 - DAP > DT : oui / non
 - o Forme
 - Rond
 - Ovale (Grand diamètre > 1.5 fois petit diamètre)
 - Irrégulier (ni rond ni ovale)
 - o Echostructure
 - Liquidien anéchogène
 - Tissulaire : hyperéchogène, isoéchogène, hypoéchogène, hétérogène
 - Mixte liquidien et tissulaire (hyperéchogène, isoéchogène, hypoéchogène, hétérogène)
 - o Contours
 - Nets sur toute la circonférence : oui / non
 - o Halo périphérique hypoéchogène :

- Présent sur toute la circonférence : oui / non
 - o Vascularisation
 - 4 types de vascularisation nodulaire :
 - type I : absence de vascularisation
 - type II : vascularisation péri nodulaire
 - type III : vascularisation intra nodulaire
 - type IV : hyper vascularisation diffuse
 - o Microcalifications : oui / non
 - o Calcifications grossières : oui / non
 - o Ponctuations colloïdes en queue de comète : oui / non
 - o Aspect morphologique évoquant la bénignité :
 - Spongiforme sans hypervascularisation : oui / non
 - Kystique avec ponctuations colloïdes en queue de comète : oui / non
 - Aspect marbré avec plages hypoéchogènes cernées de bandes hyperéchogènes : oui / non (Hashimoto)
 - Uniforme hyperéchogène : oui / non (Hashimoto)
 - o Classification TIRADS : 1 (normal), 2 (0% de malignité), 3 (< 5% de malignité), 4a (5 à 10% de malignité), 4b (10 à 80% de malignité), 5 (malignité > 80%)
- ◆ Paramètres élastographiques :
- o Réglage de l'appareil :
 - Gain à 70%
 - Taille de la fenêtre d'élastographie par défaut
 - Mode standard ou pénétration
 - o Sonde sagittale (coupe longitudinale)
 - o Nodule au centre de la fenêtre d'élastographie
 - o Mesures à effectuer dans le nodule :
 - QBox de valeur maximale (taille du QBox minimale) : 3 mesures de valeur absolue moyenne puis moyenne des mesures et écart type pour évaluer la reproductibilité intra-observateur
 - QBox de valeur minimale (taille du QBox minimale) : 1 mesure de valeur absolue moyenne pour évaluer l'hétérogénéité du nodule
 - QBox de taille maximale dans le nodule : 1 mesure pour évaluer l'hétérogénéité du nodule avec l'écart type
- ◆ Mesure dans le tissu thyroïdien sain dans une zone représentative : 1 mesure de valeur absolue moyenne (QBox de taille maximale)



3 mesures :

- (1) QBox de valeur maximale (taille du QBox minimale) : cette mesure est réalisée à 3 reprises
- (2) QBox de valeur minimale (taille du QBox minimale)
- (3) QBox de taille maximale dans le nodule pour évaluer l'hétérogénéité



1 mesure :

- QBox de taille maximale dans une zone représentative du tissu thyroïdien sain

5.9.4. Paramètres clinico-biologiques recueillis à distance

- ◆ Paramètres biologiques mesurés et méthodes utilisées :
 - o Cytoponction : date, avec ou sans échographie, résultats cytologiques
 - o Chirurgie : date, résultats histologiques
- ◆ Lieu d'analyse : Laboratoire de Cytologie et Anatomopathologie du CHU Grenoble

5.9.5. Autres paramètres

- ◆ Paramètres relatifs à l'utilisation du DM :
 - o Durée de l'enregistrement élastographique
 - o Questionnaire de satisfaction
 - o Ces données seront analysées pour étudier la courbe d'apprentissage.

5.9.6. Données recueillies directement dans le cahier d'observation

En dehors de l'examen clinique prévu dans le cadre de l'étude, l'ensemble des données décrites ci-dessus sera inscrit directement dans le cahier d'observation de l'étude.

6. SELECTION ET EXCLUSION DES SUJETS DE LA RECHERCHE

6.1. MODALITES DE RECRUTEMENT DES SUJETS

Recrutement des patients devant bénéficier d'une cytoponction, adressée dans le service de radiologie ou d'endocrinologie du CHU de Grenoble.

Recrutement des patients prévus pour une chirurgie thyroïdienne sur thyroïde nodulaire, dans le service de chirurgie thoracique du CHU de Grenoble.

6.2. CRITERES D'INCLUSION

Seront proposés pour l'étude les sujets répondant à chacun des critères suivants :

- ◆ Personne majeure.
- ◆ Personne affiliée à la sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.
- ◆ Patients adressés en radiologie ou en endocrinologie pour une cytoponction échoguidée ou Patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale thyroïdienne et présentant un(des) nodule(s) thyroïdien(s)
- ◆ Patient ayant signé le consentement de participation

6.3. CRITERES DE NON-INCLUSION

Ne pourront pas être inclus les sujets répondant à au moins un des critères suivants :

- ◆ Femmes enceintes, parturientes, et mères qui allaitent,
- ◆ Personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative,
- ◆ Personnes hospitalisées sans consentement (HO ou HDT),
- ◆ Personnes majeures faisant l'objet de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement,
- ◆ Patients présentant des nodules en nombre trop important ou de topographie trop imprécise pour permettre une corrélation sans ambiguïté entre données écho/élastographiques et données cyto/histologiques.
- ◆ Patients présentant une contre-indication à l'échographie et/ou à l'élastographie.

7. TRAITEMENTS UTILISES CHEZ LES SUJETS DE LA RECHERCHE

7.1. MEDICAMENT OU DISPOSITIF MEDICAL UTILISES

Echographe Aixplorer de SuperSonic Imagine avec la sonde SuperLinear LR 15-4.

7.2. TRAITEMENTS ASSOCIES AUTORISES

Tous les traitements sont autorisés.

7.3. TRAITEMENTS ASSOCIES INTERDITS

Aucun.

8. TRAITEMENT OU PROCEDURES COMPAREES

8.1. TRAITEMENT TESTE

Le « traitement » testé est l'examen échographique et élastographique pré-cytoponction ou chirurgie thyroïdienne.

8.2. TRAITEMENT DE REFERENCE

Le « traitement de référence » est l'examen échographique pré-cytoponction ou chirurgie thyroïdienne.

9. RECUEIL ET GESTION DES DONNEES

9.1. RECUEIL DES DONNEES

Toutes les données de l'interrogatoire et des examens cliniques devront être présentées dans un dossier spécifique au protocole, consultable par le promoteur, qui constituera les données sources.

Les cahiers d'observation seront remplis et signés par l'investigateur.

Par son accord de participation, l'investigateur s'engage à conduire la recherche dans le strict respect du protocole expérimental, des "Bonnes Pratiques Cliniques" et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Il se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude et accepte les dispositions légales autorisant le promoteur de l'étude à mettre en place un contrôle de la qualité.

L'analyse statistique ne sera effectuée qu'après vérification de la saisie et de la cohérence des données. Les données seront archivées par le coordonnateur.

9.2. MONITORAGE DES DONNEES

Un monitoring des données sera effectué par un Attaché de Recherche Clinique ou l'ingénieur du CIC-IT du CHU de Grenoble. Il consistera à vérifier pour l'ensemble des patients la signature du consentement, ainsi que les critères d'inclusion/non inclusion, et les événements indésirables. Sur 10% des cahiers d'observations tirés au sort, l'ensemble des données sera vérifié.

Un compte rendu de monitoring sera rédigé par l'ARC et/ou l'ingénieur, conservé dans le dossier d'étude et une copie sera adressée au promoteur.

10. EVALUATION DE LA SECURITE

10.1. DEFINITION & DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

La définition et les modalités de déclaration des événements indésirables sont rapportées dans le document CRPV-PRO-002, du centre régional de pharmaco-vigilance et intitulé « DECLARATION

DES EVENEMENTS INDESIRABLES survenant au cours des essais cliniques promus par le CHU ». Ce document est joint à l'annexe C de ce protocole.

La cytoponction et la chirurgie sont des gestes médicaux qui entrent dans la prise en charge habituelle du patient, ces gestes se déroulent plusieurs semaines après l'examen écho/élastographique. Cet examen radiologique n'ayant aucune répercussion sur la cytoponction ou la chirurgie, nous relèverons les événements indésirables jusqu'à une heure après la fin de cet examen.

Tout effet indésirable sera consigné sur une feuille spécifique du cahier d'observation (annexe D). Tous les effets indésirables graves seront notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente l'AFSSAPS ainsi qu'au CPP Sud-Est V.

10.2. COMITE DE SURVEILLANCE

Compte-tenu de l'objectif de la recherche, des procédures d'investigation et des produits utilisés, aucun comité de surveillance n'est nécessaire.

10.3. NOMS ET TELEPHONES DES PERSONNES A PREVENIR EN CAS DE SURVENUE

Mme SCHIR Edith 04 76 76 51 45 ou 04 76 76 51 46

11. ANALYSE STATISTIQUE DES PARAMÈTRES MESURÉS

11.1. COMITE DE PILOTAGE

Un comité de pilotage sera constitué dès le début de cette étude. Il comprendra le Dr Bricault, le Dr Felix et le Dr Moreau-Gaudry. Ce comité aura pour fonction de se prononcer, en particulier à partir des résultats obtenus suite à l'analyse intermédiaire (à 1 an), sur la poursuite ou l'arrêt de l'étude.

Il sera aussi en charge de la gestion des modifications apportées au plan statistique initial.

11.2. STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES

11.2.1. Description de la population étudiée

Les paramètres quantitatifs seront décrits par leurs moyennes $\pm$ écart-type, médiane [percentile à 25% - percentile à 75%], maximum et minimum. Les paramètres qualitatifs seront exprimés en effectif et pourcentage assortis de leur intervalle de confiance à 95%.

11.2.2. Justification du risque α de première espèce et de la puissance

L'analyse des critères de jugement sera globale. De manière usuelle, le risque d'erreur α global de première espèce est fixé à 5%, la puissance à 85%. Comme introduit précédemment, nous envisageons une analyse intermédiaire à un an pour confirmer, en particulier, la faisabilité de l'étude. Afin de prévenir l'inflation du risque alpha de première espèce, cette analyse intermédiaire sera réalisée au seuil de significativité de 0,1% (règle de Peto – [9]).

11.2.3. Description des critères de jugement étudiés

OBJECTIF PRINCIPAL

Cette recherche biomédicale est construite comme un essai de comparaison unilatéral du nombre de cytoponctions qui auraient pu être évitées en prenant en compte le critère de bénignité écho/élastographique retenu. L'analyse sera réalisée en intention de traiter. Elle pourra être complétée d'une analyse en per-protocole.

OBJECTIFS SECONDAIRES

La plus-value de l'élastographie couplée à l'échographie sera évaluée, en première intention, de manière descriptive, par le nombre de cytoponction pouvant être évitée.

L'outil ROC sera utilisé pour comparer les performances de l'échographe, de l'élastographie ainsi que leur couplage par rapport à la référence cyto-histologique.

Les courbes d'apprentissage des différents intervenants seront représentées graphiquement. De même, une description exhaustive des paramètres relatifs à l'utilisation du nouveau dispositif médical sera réalisée.

11.3. CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS

Le calcul du nombre de sujet est basé sur la validation de l'objectif principal à partir des résultats des données précliniques. Déterminé de manière usuelle, les hypothèses suivantes ont été utilisées:

- ◆ %US = 1
- ◆ %SWE= 0.93
- ◆ α = 0,05
- ◆ puissance = 0,85

soit un nombre théorique de 96 sujets nécessaires pour pouvoir démontrer une diminution de 7% du nombre de cytoponctions grâce à une utilisation du critère combiné (Echo+Elasto). Une majoration de cet effectif théorique de 5% (perdu de vue potentiel) conduit à un recrutement de 104 patients (Population pop1 – cf. paragraphe 5.1.2).

En pratique, dans le cadre de cette étude, nous souhaitons aussi et en parallèle réaliser une cohorte de contrôle afin d'évaluer, dans les objectifs secondaires, les critères de performance intrinsèque et extrinsèque respectivement de l'échographie, de l'élastographie et de du couplage élasto/écho. Pour ce faire, il est prévu dans le protocole d'inclure les patients avec indication chirurgicale pour lesquels un examen echo-elasto sera réalisé. Nous estimons à 200 le nombre **maximum** de patients recrutés dans cette indication avec imagerie effectivement exploitable (cf. critère d'inclusion) au cours de la période de recrutement (Population pop2 – cf. paragraphe 5.1.2).

Le nombre total de patients à inclure dans cette étude est donc de 104 pour pop1 et 200 **au maximum** pour pop2, soit un nombre total maximum de 304 à inclure dans cette étude.

11.3.1. Evaluation de la faisabilité

En moyenne, et conformément aux informations fournies par le Dr Felix à partir du bilan d'activité annuel, le service hospitalier de radiologie accueille 8 patients nécessitant un bilan échographique pour nodules thyroïdiens chaque semaine (le vendredi matin). Nous estimons que seulement 2 d'entre eux seront inclus dans l'étude (non obtention du consentement, critères d'éligibilité non vérifiés, autres). La durée nécessaire à la réalisation de cette étude est donc de $104/2 = 52$ semaines.

Par ailleurs, selon le service d'anatomo-pathologie du CHU de Grenoble : environ 200 cytoponctions sont réalisées chaque année ainsi que 150 chirurgies thyroïdiennes pour nodules uniques (pop2). Ces estimations confirment donc la faisabilité de cette étude dans les temps impartis.

11.4. RESPONSABLE DES ANALYSES

Le responsable des analyses sera le Docteur Alexandre Moreau-Gaudry, MCU-PH, au Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique du Département de Méthodologie et d'Information en Santé (DMIS)

11.5. LIEU D'ANALYSE DES DONNEES ET LOGICIELS UTILISES

Le CIC-IT de Grenoble sera le lieu d'analyse des données anonymisées. Cette analyse aura lieu conformément aux bonnes pratiques d'analyse statistique après gel de la base de données et sera réalisée avec le logiciel R conformément aux recommandations CONSORT.

12. CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ÉTUDE

Durée de l'étude par patient :	Jusqu'aux résultats cytologiques ou histologiques (soit quelques semaines)
Durée totale de l'étude :	2 ans
Date prévue pour le début des inclusions :	novembre 2010
Date prévue pour la fin de l'étude :	novembre 2012

13. DROIT D'ACCES ET DE RECTIFICATION AUX DONNEES

Conformément aux articles 39 et 40 de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, chaque personne dispose d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles la concernant :

- ◆ Toute personne physique justifiant de son identité a le droit d'interroger le responsable d'un fichier ou d'un traitement de données à caractère personnel pour savoir s'il détient des informations sur elle, et le cas échéant d'en obtenir communication. Toute personne peut prendre connaissance de l'intégralité des données la concernant et en obtenir une copie dont le coût ne peut dépasser celui de la reproduction.
- ◆ Toute personne physique justifiant de son identité peut exiger du responsable d'un traitement que soient, selon les cas, rectifiées, complétées, mises à jour, verrouillées ou effacées les données à caractère personnel la concernant, qui sont inexactes, incomplètes, équivoques, périmées, ou dont la collecte, l'utilisation, la communication ou la conservation est interdite.

14. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

14.1. ASSURANCE QUALITE

La partie clinique de l'étude sera réalisée en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

15. CONSIDERATIONS ETHIQUES

15.1. INFORMATION DU PATIENT - CONSENTEMENT ECLAIRE ECRIT

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux dispositions légales en vigueur, tout sujet présélectionné sera préalablement informé par l'investigateur des objectifs de l'étude, de sa méthodologie, de sa durée, de ses contraintes et des risques prévisibles, des alternatives thérapeutiques possibles, et des modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche y compris en cas d'arrêt de l'étude avant son terme. Il sera notamment précisé au patient qu'il est entièrement libre de refuser de participer à l'étude ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Un document résumant les renseignements donnés par l'investigateur lui sera remis (Annexe A).

Après s'être assuré de la bonne compréhension des informations fournies, l'investigateur sollicitera du patient son consentement écrit pour participer à l'étude. S'il accepte, le patient signera le formulaire de consentement (Annexe A) préalablement à la réalisation de l'étude.

15.2. SECRET PROFESSIONNEL, CONFIDENTIALITE

L'investigateur est tenu au respect du secret professionnel. Les données recueillies, y compris les résultats des analyses, seront rendues anonymes par tout moyen approprié. Le promoteur et ses représentants sont soumis aux mêmes obligations de secret professionnel que l'investigateur.

Le présent document et ses annexes sont remis à l'investigateur à titre confidentiel et ne doivent être remis ou communiqués qu'aux personnes nommément impliquées dans l'essai avec l'accord ou à la demande du coordinateur.

15.3. COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE

C.P.P Sud-Est V, Rez-de-Chaussée Haut, C.H.U. de Grenoble,
38043 Grenoble Cedex 09

16. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

16.1. TRAITEMENT DES DONNEES ET ANONYMAT DES SUJETS PARTICIPANT A L'ETUDE

Les données personnelles recueillies dans l'e_crf ne porteront que les initiales du patient (deux premières lettres du nom et première lettre du prénom) et un numéro d'anonymat. Ce projet de recherche bénéficie de la méthodologie de référence MR 001.

16.2. ARCHIVAGE

L'ensemble des dossiers de l'étude sera archivé pour une durée de 15 ans, sous la responsabilité du promoteur.

Les documents source, une impression papier du cahier d'observation électronique, les originaux des formulaires de consentement, le protocole signé devront être conservés par l'investigateur pendant la durée minimale de 15 ans à compter de la fin de l'étude.

Le coordonnateur organise, au nom du promoteur de l'étude, le stockage dans des locaux du CIC appropriés les documents suivants :

- ◆ Protocole avec annexes, amendements.
- ◆ Sauvegardes de la base de données sur serveur.
- ◆ Document de suivi de l'étude clinique : comptes-rendus de monitoring.
- ◆ Toutes les pièces administratives et correspondances liées à l'étude.
- ◆ Rapport d'étude.

17. FINANCEMENT DE L'ETUDE ET CONTRAT D'ASSURANCE

17.1. CONTRAT D'ASSURANCE

N°de contrat : **126959**

Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles.

18 rue Edouard Rochet

69372 LYON cedex

17.2. FINANCEMENT DE L'ETUDE

Cette étude a été retenue dans le cadre de l'appel d'offre local DRCI 2010, dont le montant est de 15250€. Ce montant sera en réparti entre le cahier d'observation électronique, du temps ARC et des frais de déplacements pour des conférences.

18. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Toutes les données recueillies au cours de cette étude sont la propriété du promoteur de l'étude et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit de l'investigateur.

Toute publication ou communication (orale ou écrite) sera décidée d'un commun accord entre les investigateurs/intervenants et respectera les recommandations internationales : « Uniforms Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals ». (<http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>)

19. ASPECTS MATÉRIELS ET LÉGAUX

19.1. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle du protocole de l'essai fera l'objet d'un amendement soumis pour avis au C.P.P, et/ou autorisation de l'AFSSAPS.

19.2. INDEMNITES DES SUJETS SE PRETANT A L'ETUDE

Aucune indemnité n'est prévue pour les sujets se prêtant à cette recherche biomédicale. De même, aucun frais supplémentaire ne sera imputé au patient du fait de sa participation à cette recherche biomédicale.

19.3. PERIODE D'EXCLUSION

Au cours de cette étude, les participants ne pourront pas participer à d'autres recherches biomédicales. A l'issue de leur participation à cette étude il est prévu une période de 48 heures au cours de laquelle ils ne pourront pas participer à une autre recherche biomédicale.

19.4. AUTORISATION DE LIEU DE LA RECHERCHE

Selon l'article L1121-13 du CSP, aucune autorisation de lieu n'est requise pour cette étude ; celle-ci ne nécessite pas des actes autres que ceux pratiqués usuellement dans le service hospitalier où se déroulera l'étude. De plus les personnes se prêtant à l'étude ne présentent pas de condition clinique distincte de celle pour laquelle le service est compétent.

20. DATE ET SIGNATURES

Ce protocole a été lu et approuvé à la date notée en en-tête

Investigateur coordonnateur

Dr Ivan BRICAULT

Service de Radiologie Centrale

CHU de Grenoble



Pour le promoteur

M. Frédéric MARIE

Direction de la Recherche Clinique et Innovation

CHU de Grenoble



21. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mary C. Frates et al, Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology*, 2005. 237: p. 794–800
2. John A. Bonavita, et al, Pattern Recognition of Benign Nodules at Ultrasound of the Thyroid: Which Nodules Can Be Left Alone? *AJR* 2009; 193:207–213
3. L Leenhardt, Management of thyroid nodule. *J Radiol* 2009. 90: p. 354-61
4. Mazeh, H., et al., Cytohistologic correlation of thyroid nodules, *Am J Surg*, 2007. 194(2): p. 161-3.
5. Eleonora H., et al, An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2009. 90(5): p.1748–1751
6. Nicolas Guevara, Laurent Castillo, José Santini, Indications opératoires en pathologie nodulaire thyroïdienne. *Fr ORL*, 2005. 86: p. 1 – 9
7. Garra, B.S., Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q*, 2007. 23(4): p. 255-68.
8. Itoh and Ueno, et al, Breast Disease: Clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006. 239 : p.341-350.
9. A. Vanhoutte et al, Contribution of sonoelastography to the characterization of breast lesions. *JBR–BTR*, 2008. 91: p.187-194.
10. Lyshchik A, Higashi T, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005;237: 202-11.
11. T. Rago, et al, Elastography: New developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007. 92(8): p.2917–2922
12. F. Tranquar et al, Élastographie ultrasonore des lésions thyroïdiennes. *J Radiol* 2008;89 :35-9
13. F. Sebag, et al, Shearwave tm elastography : a new ultrasoun imaging mode for the differntial diagnosis of benign and malignat thyroid nodules
14. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer*. 1976 Dec;34(6):585-612.

ANNEXE A : Formulaires d'information et de consentement

Etude SWETHY – N°DCIC 10-24 Formulaire d'information

Version 0.3 du 09/09/2010

FORMULAIRE D'INFORMATION AU PATIENT

Document constitué en application du Code de Santé Publique.

Médecin investigateur coordonnateur :
Dr Ivan Bricault

Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale
Pole Imagerie (CURIM)
CHU de Grenoble BP 217
38043 Grenoble Cedex 09
Tel. 04 76 76 52 41

Promoteur : CHU de Grenoble

Direction de la Recherche Clinique et Innovation,
C.H.U de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 09
Tel : 04 76 76 59 57
Fax : 04 76 76 52 21

Madame, Monsieur,

Le Dr..... vous propose de participer à une recherche biomédicale organisée par le C.H.U. de Grenoble. Elle s'intéresse à l'apport de l'élastographie dans la prise en charge des nodules thyroïdiens. L'élastographie est un complément de l'échographie qui permet de mesurer la dureté des nodules.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Vous pouvez retirer à tout moment votre consentement sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

Afin d'éclairer votre décision voici des informations concernant cette recherche :

TITRE IDENTIFIANT LA RECHERCHE :

Intérêt de l'élastographie «ShearWave» dans la prise en charge des nodules thyroïdiens

QUEL EST LE BUT DE L'ETUDE

Votre médecin vous a prescrit une échographie avant cytoponction ou chirurgie d'un ou plusieurs nodules thyroïdiens. Dans le cadre de ce bilan, nous vous proposons de participer à une étude clinique. Son objectif est d'évaluer un nouvel outil diagnostique : l'élastographie. **L'étude ne change en aucune façon votre prise en charge : cet examen sera réalisé au décours et en plus du bilan échographique habituel.**

Nous vous présentons dans ce document les détails de cette étude.

PRESENTATION DE L'ETUDE

La prise en charge diagnostique actuelle des nodules thyroïdiens comprend d'abord une échographie. Selon les résultats, une cytoponction voire une chirurgie d'emblée vont être envisagées.

La société SuperSonic Imagine a mis en place une nouvelle technique : l'élastographie « ShearWave ». Elle permet de mesurer l'élasticité des tissus en temps réel. Cette technique a déjà été étudiée à plusieurs reprises et a fait ses preuves dans le diagnostic des nodules du sein.

Le but principal de cette étude est de déterminer si l'élastographie, corrélée aux données échographiques habituelles, est une aide dans la caractérisation des nodules thyroïdiens.

QUEL EST LE DISPOSITIF A L'ETUDE

Il s'agit d'un appareil habituel d'échographie, disposant d'une fonction supplémentaire. Il permet de mesurer l'élasticité des tissus grâce à la sonde d'échographie. Le radiologue peut ainsi comparer les données échographiques et élastographiques *en temps réel*.

COMMENT VA SE DEROULER VOTRE PARTICIPATION A L'ETUDE

La participation à cette étude est très simple. Votre médecin a posé une indication de cytoponction ou de chirurgie d'un nodule thyroïdien. Une échographie avant procédure est donc organisée.

La présente lettre d'information et un formulaire de consentement vous seront remis pendant la consultation avec le radiologue. Vous serez libre de poser toutes les questions que vous voulez. Après réflexion, si vous acceptez de participer, le radiologue vous demandera de signer le formulaire de consentement le jour de l'échographie. Vous serez ainsi inclus dans l'étude.

L'élastographie sera réalisée au cours de l'échographie, dans la même salle et avec le même appareil. **Un délai supplémentaire de 10 minutes environ** est nécessaire à la réalisation de cet examen, afin de mesurer l'élasticité du nodule étudié. **Ce geste est absolument indolore**. Puis vous bénéficierez comme prévu d'une cytoponction ou d'une chirurgie selon ce qui avait été initialement prévu.

Lors de cette étude, aucun frais supplémentaire ne vous sera facturé.

QUELLE EST LA DUREE DE VOTRE PARTICIPATION A L'ETUDE ?

Vous serez inclus dans cette étude jusqu'aux résultats de votre cytoponction ou de votre chirurgie thyroïdienne.

Pendant cette étude, vous ne pourrez pas participer à d'autres recherches biomédicales. Après votre participation à cette étude, il est prévu une période de 48 heures au cours de laquelle vous ne pourrez pas participer à une autre recherche biomédicale.

VOTRE PARTICIPATION COMPORTE -T-ELLE DES RISQUES ?

L'utilisation de ce nouveau dispositif médical ne présente **aucun risque supplémentaire par rapport à une échographie standard**. Il est marqué CE et est utilisé en routine pour l'imagerie des lésions mammaires.

QUELS SONT LES BENEFICES DE VOTRE PARTICIPATION À L'ETUDE ?

Les bénéfices attendus ne sont pas d'ordre direct pour vous : votre prise en charge est inchangée quelque soit le résultat de l'élastographie. En revanche, les résultats de l'étude sont susceptibles d'améliorer la prise en charge des patients dans le futur en leur évitant des cytoponctions inutiles.

QUELLES SONT LES CONTRAINTES ET OBLIGATIONS GENEREES PAR VOTRE PARTICIPATION A CETTE ETUDE ?

Cette étude ne présente pas de contraintes supplémentaires relativement à la pratique courante, mis à part une durée d'examen rallongée de dix minutes environ.

Vous devez être obligatoirement affilié à la sécurité sociale pour participer à cette étude.

PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le XX/XX/2010. Elle a été autorisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé le XX/XX/2010.

Le CHU de Grenoble a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des personnes en particulier un contrat d'assurance de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles.

Un exemplaire de cette fiche d'information vous est destiné.

A l'issue de cette recherche, vous pourrez être informé de ses résultats globaux par courrier postal.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES VOUS CONCERNANT

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Grenoble vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du CHU de Grenoble. Conformément aux dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Nous vous remercions pour votre participation à cette étude.

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION	
Etude SWETHY	
Intérêt de l'élastographie «ShearWave» pour la prise en charge des nodules thyroïdiens.	
Médecin investigateur responsable de l'étude : Dr Ivan Bricault	Promoteur : CHU de Grenoble
Coordonnées : Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale CHU de Grenoble BP 217 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 52 41	Coordonnées : Direction de la Recherche Clinique et Innovation C.H.U de Grenoble 38043 Grenoble cedex 09 Tel : 04 76 76 59 57

J'ACCEPTE DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSOUS.

J'ai noté que la présente recherche est en conformité avec le Code de la Santé Publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales.

J'ai compris que je pouvais refuser de participer et que je pourrai retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier et sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

J'en informerai alors le Dr

En foi de quoi j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche, mon consentement ne décharge ni l'investigateur ni le promoteur de leurs responsabilités à mon égard.

Des informations orales et écrites m'ont été données, j'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses adaptées. J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant entre ces informations et le présent consentement.

J'atteste que je suis affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeureront strictement confidentielles et ne pourraient être consultées que par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à cette recherche.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire auprès des médecins investigateurs.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, après l'anonymat, par le promoteur ou pour son compte en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. J'ai bien noté que mon droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi s'exerce à tout moment.

J'ai reçu une fiche d'information détaillée. J'ai reçu une copie du présent document, j'ai été informé(e) qu'une copie sera également conservée par les organisateurs dans des conditions garantissant la confidentialité, et y consens. J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur les recherches biomédicales, le Comité de Protection des Personnes **Sud-Est V** a donné un avis favorable le XX/XX/2010 et l'**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé** a donné son autorisation le XX/XX/2010, pour la réalisation de cette recherche.

Nom et prénom du patient :

Date :

Signature du patient

Nom de l'investigateur :

Date :

Signature de l'investigateur