Évaluation du dosage sanguin de la galectine 3 dans le bilan pré opératoire des nodules thyroïdiens

Frédéric Crampon

▶ **To cite this version:**

Frédéric Crampon. Évaluation du dosage sanguin de la galectine 3 dans le bilan pré opératoire des nodules thyroïdiens. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01665019

HAL Id: dumas-01665019

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01665019

Submitted on 15 Dec 2017

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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2017 N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

M. Frédéric CRAMPON

Né le 13/03/1987 à Mont Saint Aignan

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 SEPTEMBRE 2017

EVALUATION DU DOSAGE SANGUIN DE LA GALECTINE 3 DANS LE BILAN PRE OPERATOIRE DES NODULES THYROÏDIENS

Président de jury :	**M. le Professeur J.P. MARIE**
Directeur de thèse :	**M. le Docteur O. CHOUSSY**
Membres du Jury :	**M. le Professeur H. LEFEBVRE**
	M. le Professeur P. VERA
	Mme. le Docteur A.F. CAILLEUX

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN (MCU-PH)**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER**	Statistiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Biologie Cellulaire
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Benedetta **CORNELIO**	Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la
santé Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité
Inserm 905) Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire
(UMR 1079**)**	
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la
reproduction Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie
(Unité Inserm 1076)	
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier*

Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Marie, vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie chaleureusement. Je tenais à vous remercier pour votre soutien constant depuis mon premier passage dans le service. Vous n'avez jamais cessé de m'encourager dans mes choix professionnels et les avez appuyés toujours avec enthousiasme. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Mr le Professeur Pierre Vera, vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect.

A Mr le Professeur Hervé Lefebvre, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Mme le Docteur Anne Françoise Cailleux, vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Il était important à mes yeux de pouvoir vous compter parmi les membres du jury, et je vous remercie pour tout ce que vous avez apporté à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Olivier Choussy, qui me fait l'honneur de diriger ce travail. Merci Olivier pour ces années à tes côtés pendant lesquelles j'ai énormément appris, ta disponibilité et tes conseils depuis mon externat ont toujours été précieux pour moi. Merci encore pour m'avoir fait confiance pour ce travail et pour les relectures même tardives qui ont permis à cette thèse de voyager de la Croatie au Sri Lanka. Permets-moi de t'exprimer toute mon estime et mon admiration.

A ma famille

A mes parents pour la transmission de leur gout des sciences et pour avoir toujours respecté et suivi mes décisions (teintées rapidement d'indépendance) qui font que cette thèse à pu naitre. Je suis très heureux de pouvoir vous montrer ce que j'ai réussi à devenir grâce à vous. Vous êtes et avez été toujours présents pour me soutenir tout au long de ce long parcours. Maman merci pour ta générosité, merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci Papa d'avoir le courage et la patience (une fois n'est pas coutume) de lire, relire et re-relire ce travail. Merci d'être des parents si extraordinaires.

A mon frère Ludovic et ma sœur Caroline, pour tous nos moments de complicité passés et futurs. Pour avoir partagé toutes ces souvenirs (heureusement que vous êtes là !), que le temps passe vite… je vous admire beaucoup et vous êtes devenus de belles personnes, un grand merci à vous d'être arrivés dans ma vie et de faire de moi un grand frère fier.

Aux « plus uns » inoubliables, Marion la plus récente des crampons qui a pu apprécier le monde du tennis en intégrant la famille, Charles pour son coté décalé unique, ne changez pas !! Merci de rendre heureux le reste de la fratrie.

A mes grands-parents,

Michel et Yvette sans qui je n'aurais pas pu débuter mes études de médecine et qui m'ont toujours soutenu, merci d'avoir toujours été là pour moi, votre petit fils vous en sera toujours reconnaissant.

Jacques à qui je dois entièrement le début de mon parcours scolaire et qui est parti trop tôt pour en voir l'aboutissement, cette thèse lui est dédiée.

Enfin à Simonne, pour tous les moments de complicité partagés depuis et encore pour très longtemps.

A ma famille burgonde, « régnant » sur Châteauneuf, ma tante Catherine pour tes enseignements cinématographiques et ton accueil chaleureux qui me faisait toujours attendre avec impatience les vacances à Dijon, mon oncle Jeff pour m'avoir initié à l'œnologie et au Tarot et à son éducation « culottée », mon cousin Philippe pour avoir toujours bien coaché la bande des 5 cousins, ma cousine Sophie, complice depuis toujours, et son mari Pierre-Louis, pour nos soirées vernonnaises mémorables entre autres.

A la famille Ahoua, pour m'avoir intégré et accepté dans votre famille unie et soudée, je suis très fier de faire partie du « clan Ahoua ». Merci à Mme Ahoua de me faire découvrir chaque jour de nouvelles joies culinaires, à Ryan, bravo pour ton bac, je te souhaite le meilleur, à Joelle pour avoir concrétisé mon rêve Tesla, à Stéphane et Meriame pour leur accueil chaleureux et illimité et bien sur à Isaac mon premier et formidable neveu !

A mon filleul Arthur, tu fais de moi un parrain heureux, hâte de pouvoir t'apprendre encore beaucoup de choses « essentielles » (même si ton père ne semble pas partager le même avis).

A mes amis,

A mes amis fidèles de longue voire très longue date,

A Joris mon plus vieil ami, ta confiance, ton soutien et ta présence à mes cotés depuis 27 ans ont été des piliers tout au long de ma vie, même si tu pars très loin, nous resterons proches.

A Axel futur docteur toi aussi, je suis très heureux que nous accédions à ce titre la même année ! Ta persévérance est un exemple pour moi.

A Antoine, l'artiste toujours à l'heure, nos discussions toujours enrichissantes et diverses ont su rendre notre amitié très forte. A Nastasia qui t'apporte tant depuis des années.

A Boris, je n'oublierai jamais nos années Lycée (et le groupe des 4) durant lesquelles notre amitié est née et perdure aujourd'hui.

A mes amis rencontrés à la faculté

A Jordane, pour notre amitié si capitale pour moi, j'admire ta capacité à faire face aux épreuves de la vie et qui a fini par te procurer beaucoup de joies. J'espère encore partager nos pensées pendant de longues années, et qu'on continue à refaire le monde, toujours autour d'un (ou plusieurs) bon bourgogne.

A Alice qui te rends si heureux, et vivement 2019 pour partager de nouveaux moments inoubliables sur grand écran !

A Laure qui a su me comprendre, ta personnalité et tes qualités font de toi quelqu'un d'extraordinaire et je suis très heureux d'être ton ami, Paris n'est pas loin !

A Jh pour ton amitié constante et sincère qui m'est très chère, en espérant nous retrouver souvent au marais salé ou sur le Fairway !

A Mathilde pour ta joie de vivre.

A Thibault pour ton œil expert et Selim pour tes truks d'enfer (collocs de chocs à différents moments de ma vie étudiante, je n'oublierai pas ces belles années en votre compagnie),

A Charles qui poursuit notre amitié jusqu'à l'U11,

A mes amis rencontrés lors de mon internat :

A Nadia, pour tous nos très bons moments depuis mon premier semestre et notre amitié coup de foudre, et MERCI de m'avoir présenté celle qui partage ma vie,

A John (le roi du PMO) pour sa bonne humeur, tu ne veux pas rester encore un peu ?

A Mathilde pour ce semestre Dieppois inoubliable, ton humanité sera toujours un exemple.

A Charlotte, Ma co-interne depuis la rentrée de 2012, notre parcours commun n'a fait que renforcer notre amitié, jusqu'au rooftop à NYC ! A Julien qui a la chance de partager ta vie.

A Alex et Iad pour votre assiduité au Mezzastaff qui restera une tradition légendaire dans cet hôpital

A la Team Islande pour votre soutien et votre joie de vivre toujours au rendez vous, à Pauline (♯maman Po^2) et pour ta folie des lutins, à Thibault (♯tybontrip), mon copilote de choc, à Nancy (♯cestpasmacame) notre inspectrice au guide michelin, à Vanesssa (♯cestignoble) et notre future ouverture du club de jeux, à Anne Claire (♯enfantzinzin) pour ta joie de vivre et ton enthousiasme, notre organisatrice et guide experte. Merci pour nos soirées, nos vacances passées et futures (consul, aventurière et les amuseurs vous êtes au top).

A l'équipe du service ORL du CHU de Rouen :

A Isabelle Amstutz pour ces 6 mois d'apprentissage intensif auditif et aussi pout tes précieux conseils botaniques.

A Pierre Bouchetemble pour tous tes enseignements indispensables en chirurgie otologique et tes analyses fines de GOT.

A Aurore Marcolla pour ta bienveillance, tes enseignements et ta disponibilité lors de nos passages en pédiatrie.

A Angélique De Barros pour ton soutien et ton écoute notamment durant mes premiers mois d'internat.

A mes anciens chefs qui m'ont appris les fondamentaux de l'ORL :

A Alexandre Paviot, complice et enseignant dès les premiers jours, je n'oublierai jamais les instants mémorables passés au bloc ensemble et nos « débrief » toujours modérés.

A Nicolas Bon Mardion, constamment à l'écoute et prêt à aider en toutes circonstances, tes qualités humaines et professionnelles forcent le respect et l'admiration. En espérant passer encore de bons moments à Bernay.

A mes anciens co-internes devenus chefs, j'espère suivre votre exemple :

A Nathalie Badois, tu m'as donné le virus ORL dès la D2, tu seras toujours un exemple pour moi, tant chirurgicalement qu'humainement.

A Anais Meyer, coach inoubliable du premier jour de mon internant et qui sera de retour pour mes débuts en tant que Docteur, hâte à nouveau de suivre tes conseils.

A Elise Meret, pour ta gentillesse et ton aide précieuse tout au long de mon internat, hâte de franchir de nouvelles étapes à tes cotés.

A Anne Mayeur pour nos moments musicaux.

A Vianney Bastit, merci pour avoir partagé mon début d'internat plein de doutes.

A José, Marie et Emilie.

A toute l'équipe du bloc 1er, merci pour les enseignements du quotidien qui m'ont fait grandir.

A toute l'équipe de la consultation ORL adulte pour ces moments partagés (avec plus ou moins de retard).

A toute l'équipe de la consultation ORL pédiatrique, attention les collections de boules à neige et de mignons commencent à faire des jaloux…

A toute l'équipe soignante de l'unité 11 (et même 12 pour les « anciens ») avec qui j'ai eu des grands moments de joies comme de peur et de tristesse, c'est un lieu riche en émotions ! Les qualités humaines et professionnelles de chacun font que j'ai grand plaisir à continuer de venir travailler avec vous. Un clin d'œil particulier à Pascaline, Mélanie, Amélie, Valérie, Marion, Amandine, Aurélie, Danièle, Clara, Géraldine, Nathalie.

A l'équipe du service ORL de Dieppe

Au Docteur Emmanuel De Sevin, « papa », votre patience, votre expérience et vos conseils toujours avisés et réfléchis ont été un véritable modèle dans mon internat, je vous remercie très sincèrement pour ce compagnonnage plus qu'enrichissant professionnellement et humainement. Il y aura toujours un petit « qu'aurait fait Emmanuel dans cette situation ? » dans ma tête lors de chaque questionnement.

A Sophie Caluraud, à FX Boland, à l'équipe inoubliable du Bloc (Laulau, Bill, Catherine, Mesy…) et à toute l'équipe soignante du service d'ORL de Dieppe.

A l'équipe ORL d'Evreux

A Yannick Lerosey, merci pour cet apprentissage en chirurgie otologique, pour ton soutien et ta confiance qui m'ont permis de grandir.

A Florence Moreau Lenoir, ta gentillesse à toute épreuve n'a d'égal que ta dextérité chirurgicale, j'ai énormément appris à tes cotés.

A Philippe Brami, nos discussions quotidiennes et diversifiées resteront dans ma mémoire ainsi que tes explications détaillées du VNG !

A Adrien Marronnier, pour tous les très bons moments passés avec toi depuis que tu étais mon interne, je n'oublierai pas tes blagues légendaires.

A Salma Charfi, merci pour ces 6 mois passés à tes côtés, j'ai beaucoup apprécié ta vision médicale et personnelle des choses. Merci pour nos échanges.

A tous les médecins et chirurgiens rencontrés au cours de mes études et qui m'ont chacun appris beaucoup, et plus particulièrement :

Au Docteur Anne Marie Del Sole, médecin et ami de famille depuis ma naissance, et qui est sans doute pour beaucoup dans mon désir d'être médecin depuis mon enfance.

Au Docteur Lienhardt pour son exigence chirurgicale bienveillante et nos discussions enrichissantes qui nous faisaient voyager.

Au Docteur Coudray pour sa gentillesse inépuisable avec les jeunes internes d'ORL.

Au service de chirurgie maxillofaciale du CHU de Rouen,

Au Pr Olivier Trost pour m'avoir accueilli dans votre service. Merci pour votre aide précieuse depuis ce passage et pour votre soutien et vos encouragements dans mon projet professionnel, j'ai hâte de continuer à apprendre et à travailler avec vous.

A François Morel, merci pour toute ta transmission lors de notre semestre commun.

A Jérome Adnot pour ces 6 mois Strasbourgeois.

A Benjamin Guichard pour tous ces moments au bloc opératoire ainsi que les repas inoubliables chez vous.

A Hubert Hardy pour sa bienveillance et ses conseils toujours avisés.

A tout l'équipe accueillante du 8ème.

A laboratoire d'Anatomie de la faculté de Rouen,

Au Pr Fabrice Duparc qui me fait l'honneur de m'accueillir au sein du laboratoire d'Anatomie pour les années à venir, je vous en remercie vivement.

A Dr Anne Claire Dujardin, à Bruno Belloncle.

A l'équipe de chirurgie Vasculaire du CHU de Rouen,

Au Pr Plissonnier pour l'accueil dans votre service et l'apprentissage méticuleux de votre spécialité, au Dr Pascale Thomas, au Dr Benadiba, au Dr Fuda, au Dr Lainay et au Dr Rouer.

A Hind Beramoune, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour. Merci pour votre contribution indispensable à cette thèse.

Aux anesthésistes, radiologues, neurochirurgiens et ophtalmologistes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et en particulier à Michael Eliezer, Agathe Cornillot, FX Ferracci, Thibault Villani.

A mes co-internes qui ont su pour certains composer avec mon emploi du temps particulier, Pierre et sa richesse intellectuelle, Fanny qui porte haut les couleurs de l'ORL, Pauline qui partage notre « philosophie Paviot », Said le papa poule et son tact légendaire… Delphine qui a dû grandir très vite (désolé pour la formation accélérée), Philippine la surfeuse, Mohamad le GOT addict, Mathieu le tennisman, Hélène qui n'est jamais stressée, Adrien et sa bonne humeur infatigable, Laetitia et son efficacité redoutable.

A Stéphanie

Tu as donné un sens à ma vie, tu es tout pour moi et sans toi rien n'aurait été et ne sera possible.

ABREVIATIONS : 29

I. INTRODUCTION 30

II. LA GLANDE THYROÏDE 33

A. ANATOMIE 33
1. MORPHOLOGIE 33
2. SITUATION 35
3. VASCULARISATION ARTERIELLE 35
4. DRAINAGE VEINEUX 36
5. DRAINAGE LYMPHATIQUE 37
6. INNERVATION 37
7. ORGANOGENESE 38
8. RAPPORTS PRINCIPAUX 40

B. HISTOLOGIE 41

C. PHYSIOLOGIE 43
1. BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES 43
2. MODE D'ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES 46
3. EFFETS MULTIPLES DES HORMONES THYROÏDIENNES 46
4. CATABOLISME DES HORMONES THYROÏDIENNES 47
5. REGULATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE 47

III. CONTEXTE DE L'ETUDE 50

A. RAPPELS SUR LES CANCERS THYROÏDIENS 50
1. EPIDEMIOLOGIE 50
2. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS THYROÏDIENS (OMS 2004) 52
3. CLASSIFICATION TNM DES CANCERS DE LA THYROÏDE 59
4. STRATIFICATION EN GROUPES A RISQUE 61
5. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS THYROÏDIENS DIFFERENCIES PAPILLAIRES ET FOLLICULAIRES 62

B. LE NODULE THYROÏDIEN 70
1. EPIDEMIOLOGIE 71
2. EVALUATION CLINIQUE 73
3. EVALUATION BIOLOGIQUE 75
4. EVALUATION ECHOGRAPHIQUE 76
5. EVALUATION CYTOLOGIQUE 84
6. STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE D'UN NODULE THYROÏDIEN 91

C. LA PROTEINE GALECTINE 3 (GAL-3) 96
1. GENERALITES 96
2. FONCTIONS 97
3. GALECTINES ET CANCER 99

IV. ETUDE GALECTINE 103

A. OBJECTIF PRINCIPAL 103

B. POPULATION 103
1. NOMBRE DE SUJETS 103
2. CRITERES RELATIFS A L'INCLUSION DES SUJETS 104
3. SCHEMA THERAPEUTIQUE 105

C. CRITERES D'EVALUATION 107
1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL 107
2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES 107

D. METHODES STATISTIQUES 108
E. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ANALYSE 108
F. ECHANTILLONS POUR LE DOSAGE DE GALECTINE 3 110
G. RESULTATS 112
1. LA COHORTE 112
2. BILAN HISTOLOGIQUE 114
3. BILAN DES COMPLICATION 115
4. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL 116
5. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES 117

V. DISCUSSION 118

A. LA COHORTE 118
B. INTERET DU DOSAGE SERIQUE DE LA GALECTINE 3 POUR LE DIAGNOSTIC DE CANCER THYROÏDIEN 119

VI. CONCLUSION : GALECTINE 3 ET CANCER THYROÏDIEN EN 2017, REVUE DE LA LITTERATURE ET APPLICATIONS FUTURES 123

A. VALIDATION DU MARQUEUR GAL 3 DANS LE MATERIEL DE CYTOPONCTION 123
B. UTILISATION DES MARQUEURS MOLECULAIRES DANS LE BILAN PRE OPERATOIRE DES NODULES THYROÏDIENS 124
C. UTILISATION EN CLINIQUE DU TEST GAL 3 128
D. CONCLUSION 129

VII. BIBLIOGRAPHIE 131

ABREVIATIONS :

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ATA : American Thyroid Association

CFT : Carcinome Folliculaire Thyroïdien

CPT : Carcinome Papillaire Thyroïdien

ETA : European Thyroid Association

Gal 3 : Galectine 3

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SFE : Société Française d'Endocrinologie

T3 : tri-iodothyronine

T4 : tétra-iodothyronine

Tg : Thyroglobuline

TIRADS : Thyroid Imaging Reporting and Database System

TPO : Thyroperoxydase

TSH : Hormone Thyréostimulante

UICC : International Union Against Cancer

I. INTRODUCTION

La prise en charge des nodules thyroïdiens est encore aujourd'hui teintée d'incertitudes. Les nodules thyroïdiens, isolés ou formant des goitres multihétéronodulaires, sont des lésions dystrophiques de la thyroïde de taille et d'aspect différents ; leur prévalence est importante. Ainsi, lorsque la recherche de la présence d'un nodule s'effectue par palpation, la prévalence est d'environ 4% à 5 % (1-5). Mais cette prévalence augmente de manière spectaculaire si la méthode de recherche repose sur la réalisation d'une échographie cervicale et atteint alors entre 13% et 50% (6-13).

La nature histologique d'un nodule thyroïdien décrit un large spectre allant d'une simple hyperplasie au carcinome anaplasique. Dès lors, la question qui se pose en premier lieu est de savoir où situer la lésion en cause au sein de ce spectre : s'agit il d'une lésion bénigne ou maligne ?

Or, on sait aujourd'hui que les cancers de la thyroïde représentent 1,3 % des cancers en France (14) avec environ 8600 nouveaux cas par an (15). La prévalence des nodules de la thyroïde est donc très élevée par rapport à celle des cancers de la thyroïde.

L'enjeu pour le praticien est alors de déterminer quels nodules sont à risque ou suspects d'être de nature maligne et méritent donc un traitement chirurgical dans la grande majorité des cas et lesquels ne sont pas suspects et peuvent alors relever d'une surveillance (15).

La base de la gestion du nodule thyroïdien (non toxique) repose sur l'échographie thyroïdienne, la biopsie par aspiration à l'aiguille fine (cytoponction) des nodules, ainsi que les résultats de l'examen clinique (16).

Ainsi en fonction des arguments obtenus lors des différents résultats à ces examens clinique, échographique et cytologique ; le praticien peut être amené à proposer un traitement

chirurgical du nodule dans la plupart des cas pour suspicion ou doute sur la nature maligne de celui ci (15).

La caractérisation préopératoire des nodules thyroïdiens est donc un enjeu majeur en pratique clinique (17). Même si l'échographie thyroïdienne et la cytoponction à l'aiguille fine des nodules ont constamment amélioré la détection préopératoire du cancer, les lésions folliculaires indéterminées représentent toujours une zone d'ambiguïté diagnostique (18).

Ainsi, après examen anatomopathologique définitif de la pièce opératoire, un grand nombre de nodules s'avèrent être bénins. Il existe donc encore un « sur traitement » chirurgical des nodules thyroïdiens en pratique courante malgré la réalisation d'une échographie et d'une cytoponction selon les recommandations actuelles.

De plus, la chirurgie de la glande thyroïde n'est pas dénuée de risque, les lésions des glandes parathyroïdes pouvant entrainer une supplémentation calcique à vie et les lésions des nerfs laryngés inférieurs (nerfs récurrents) pouvant entrainer des dysphonies ou des dyspnées parfois très invalidantes. Enfin la découverte a posteriori sur l'analyse histologique définitive de lésion néoplasique au sein du parenchyme thyroïdien contraint souvent à une reprise chirurgicale entraînant un accroissement de la morbidité post opératoire et un surcoût important.

Récemment, l'étude des caractéristiques moléculaires du cancer de la thyroïde a permis le développement d'outils potentiels de diagnostic moléculaire. Dans la plus grande étude sur le diagnostic de cancer de la thyroïde rapporté à ce jour, nous avons constaté que la protéine Galectine-3 (Gal-3) était le marqueur autonome le plus précis pour le diagnostic de cancer différencié de la thyroïde par rapport à un panel de 56 autres marqueurs moléculaires (19) (20). Gal-3 est aussi l'un des marqueurs moléculaires les mieux étudiés pour le diagnostic de cancer de la thyroïde et de nombreuses études ont élucidé le rôle mécaniste de Gal-3 dans la

physiologie normale et le cancer. Plus de 60 études sur l'expression des protéines, en évaluant plus de 6 000 spécimens thyroïdiens, ont été rapportées dans la littérature actuelle qui étudient l'utilité de Gal-3 comme marqueur de diagnostic du cancer de la thyroïde (20). L'intérêt d'un tel marqueur est donc de pouvoir déterminer en préopératoire la nature maligne d'un nodule, pouvant ainsi asseoir l'indication chirurgicale et orienter celle ci d'emblée vers une chirurgie carcinologique.

La découverte préliminaire de Gal-3 dans le sérum de patients atteints de cancers différenciés a montré une surexpression par rapport aux sérums de sujets normaux. En outre, les concentrations sériques de gal-3 chez les patients atteints de maladie métastatique étaient plus élevées que les valeurs chez les patients atteints de tumeurs localisées, ce qui suggère que la Gal-3 circulante peut être associée à une progression tumorale (21). En ce qui concerne la thyroïde, Inohara et collaborateurs (22) ont rapporté que la concentration relative de Gal-3 dans les aspirations à l'aiguille fine des cytoponctions dans le carcinome papillaire pourrait servir de marqueur prédictif d'un carcinome papillaire. D'autre part, Saussez et collaborateurs (23) ont révélé que les taux sériques de Gal-3 étaient relativement élevés chez les patients atteints d'une maladie maligne de la thyroïde.

Par conséquence, il nous a paru judicieux de nous intéresser au taux sanguin de cette protéine Gal-3, chez les patients opérés pour suspicion de cancers thyroïdiens et de comparer ces résultats en fonction de l'histologie définitive (carcinome thyroïdien versus nodule bénin).

Pour cela nous avons effectué une étude prospective multicentrique entre 2012 et 2016 incluant des patients opérés pour un nodule thyroïdien suspect de malignité au terme du bilan pré opératoire usuel selon les recommandations en vigueur.

II. La glande thyroïde

A. Anatomie

La glande thyroïde est une glande endocrine impaire située à la partie antérieure de la base du cou, en dessous et en dehors du cartilage thyroïde et en avant de la trachée cervicale. Elle est responsable de la sécrétion des hormones thyroïdiennes et de la calcitonine, ce qui lui confère un rôle de régulation dans le métabolisme de base ainsi que dans le métabolisme phosphocalcique (24).

Bien que Galien mentionnait déjà son existence comme « organe lubrifiant le larynx »,

la glande thyroïde doit son nom à Wharton qui en 1656 dans *« Adenographia sive glandularum totius corporis descriptio »* désigne des masses glanduleuses qui occupent la partie supérieure de la trachée par le nom de thyroïde (thuroes, bouclier en grec ancien) et décrit ainsi pour la première fois la glande thyroïde (*glandula thyroidea*) (25).

1. Morphologie

La glande thyroïde est constituée de deux lobes latéraux (lobe droit et lobe gauche) réunis par un isthme médian.

Les lobes thyroïdiens ont une forme de pyramide triangulaire avec une base inférieure large et un sommet supérieur étroit. On leur décrit trois faces : une face antéro-latérale ou ventro-latérale, une face médiale plaquée contre la trachée et une face postérieure ou dorsale.

L'isthme thyroïdien a une forme très variable et peut être absent. Il se trouve au contact de la paroi antérieure de la trachée cervicale. Il est aplati d'avant en arrière et présente un bord

supérieur et un bord inférieur. Sa hauteur varie d'un à deux centimètres. Au bord supérieur de l'isthme et à gauche de la ligne médiane se détache parfois un prolongement vers le haut et de hauteur variable appelé le lobe pyramidal (de Lalouette) (figure 1) (26).

La glande thyroïde est de consistance molle, pèse entre 20 et 30 grammes.

Le parenchyme thyroïdien est recouvert d'une capsule fibreuse qui se prolonge vers l'intérieur de la glande en la divisant en lobules. En dehors de cette capsule et séparé de celle ci par un feutrage cellulaire, on retrouve le fascia péri-thyroïdien (ou gaine thyroïdienne) qui prolonge la gaine viscérale du cou.

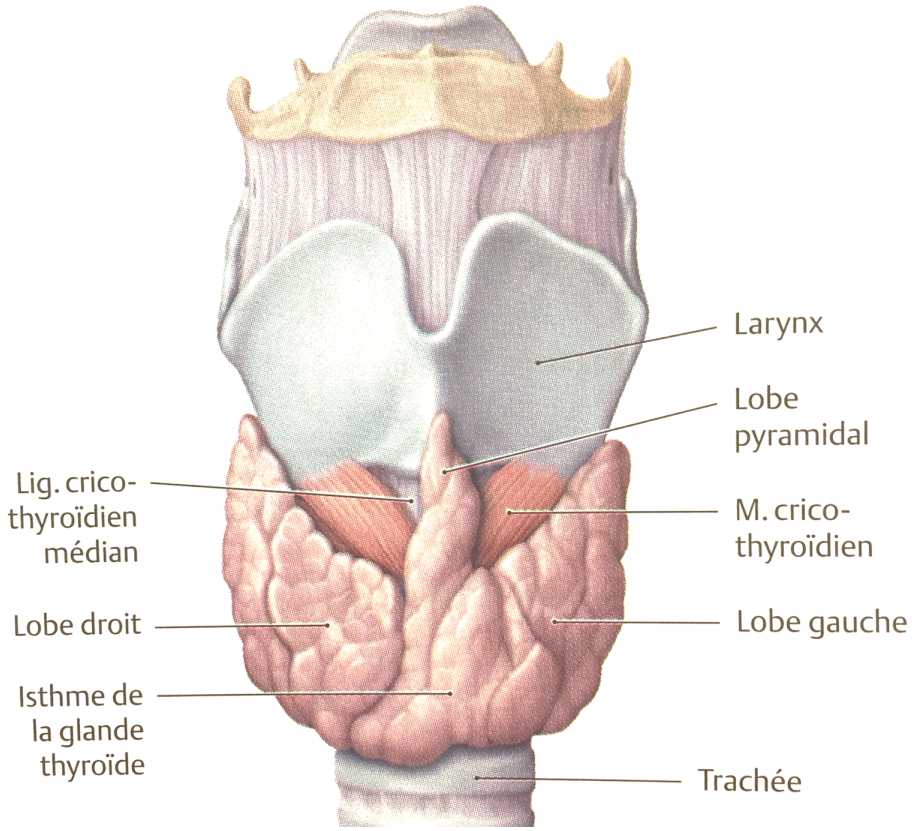

Figure 1 **:** *vue ventrale de la glande thyroïde et du larynx*
(Illustration : Atlas d'Anatomie Prométhée, 3ème édition, 2016)

2. Situation

La glande thyroïde est située dans la loge viscérale du cou, fixée à la trachée et au larynx (mobilité à la déglutition) par les ligaments thyro-trachéaux tendus entre la face dorsale de l'isthme et la face médiale des lobes d'une part, et la trachée cervicale d'autre part. Ces ligaments seraient en fait des épaississements de la gaine thyroïdienne (24).

L'isthme thyroïdien se projette sur les 2ème et 3ème anneaux trachéaux, les lobes latéraux sont en rapport avec le cartilage thyroïde, le cricoïde et les anneaux trachéaux jusqu'au 6ème anneau.

3. Vascularisation artérielle

La vascularisation de la glande thyroïde est assurée par deux pédicules principaux, l'artère thyroïdienne supérieure et l'artère thyroïdienne inférieure.

L'artère thyroïdienne supérieure, première branche de l'artère carotide externe, chemine le long du bord latéral du muscle thyrohyoïdien et aborde de chaque coté le pôle supérieur du lobe thyroïdien pour se diviser en branches glandulaires antérieures et postérieures. La branche glandulaire antérieure irrigue le bord supérieur de la glande et s'anastomose avec son homologue opposée au niveau du bord supérieur de l'isthme thyroïdien (arcade artérielle supra isthmique). La branche glandulaire postérieure chemine à la face postérieure de la glande thyroïde et peut s'anastomoser avec l'artère thyroïdienne inférieure (figure 2).

L'artère thyroïdienne inférieure, branche du tronc thyro-cervical, monte le long du bord interne du muscle scalène antérieur, passe en arrière de la gaine carotidienne et gagne le pôle inférieur du lobe thyroïdien en croisant le nerf laryngé inférieur (nerf récurrent). Au niveau de la glande thyroïde, l'artère thyroïdienne inférieure se divise en une branche inférieure qui

vascularise la partie inférieure de la glande et s'anastomose avec la branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure ; et une branche ascendante qui vascularise les glandes parathyroïdes (figure 2) (26).

Inconstamment (environ 10% des cas) une petite artère thyroidea ima (ou artère thyroïdienne moyenne ou artère de Neubauer) nait du tronc brachiocéphalique ou de l'arc aortique et monte à la face antérieure de la trachée jusqu'au bord inférieur de l'isthme thyroïdien pour vascularisier la glande thyroïde (27).

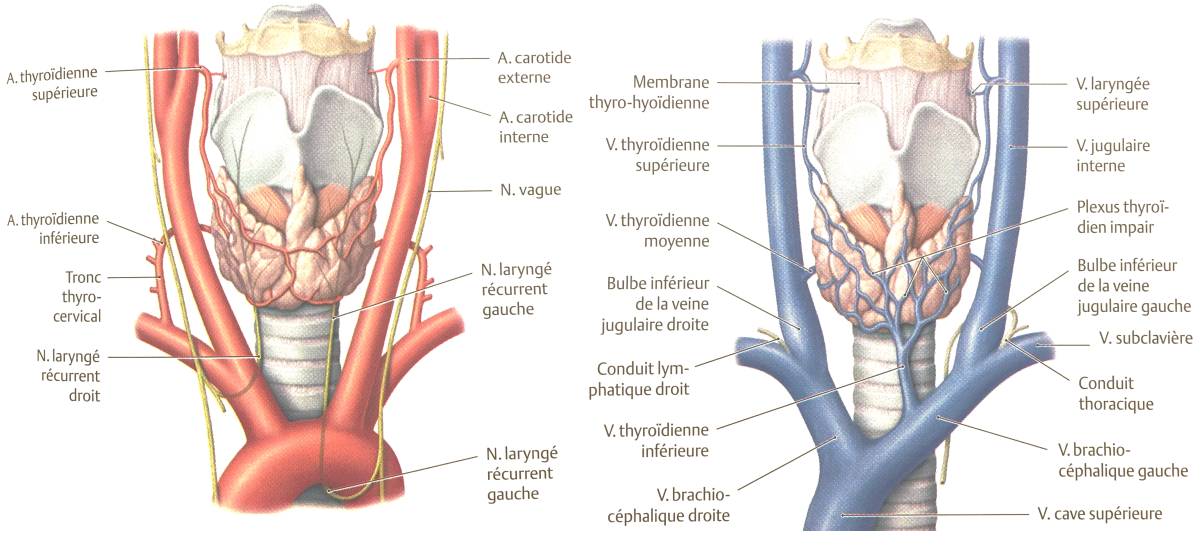

Figure 2 : *vue ventrale de la vascularisation et du drainage veineux de la glande thyroïde ainsi que des nerfs vagues et récurrents. (Illustration : Atlas d'Anatomie Prométhée, 3ème édition, 2016)*

4. Drainage veineux

Les veines thyroïdiennes suivent trois pédicules principaux.

La veine thyroïdienne supérieure suit l'artère thyroïdienne supérieure et se jette dans la veine jugulaire interne par l'intermédiaire du tronc thyro-linguo-facial. Les veines thyroïdiennes moyennes se jettent directement dans la veine jugulaire interne en regard du tiers moyen du

lobe thyroïdien. Les veines thyroïdiennes inférieures se jettent soit dans la veine jugulaire interne soit dans la veine brachiocéphalique gauche en regard du tiers inférieur du lobe thyroïdien (figure 2).

5. Drainage lymphatique

Les collecteurs lymphatiques de la glande thyroïde suivent le trajet des veines thyroïdiennes. Ils vont ainsi rejoindre soit les nœuds lymphatiques de la chaine jugulaire interne, soit les nœuds lymphatiques médiastinaux.

Le drainage dans les noeuds lymphatiques de la chaîne jugulaire interne peut se faire sur toute la longueur de ce lymphocentre cervical profond latéral : du nœud jugulo-digastrique pour les lymphatiques suivant la veine thyroïdienne supérieure aux nœuds jugulo-infra-omohyoïdiens pour les lymphatiques suivant les veines thyroïdiennes moyennes. Certains collecteurs rejoignent les nœuds satellites de l'artère transverse du cou. Les collecteurs provenant de l'isthme peuvent rejoindre les nœuds prétrachéaux jusqu'aux nœuds médiastinaux ventraux. Le drainage lymphatique de la glande thyroïde est ainsi caractérisé par son extrême diffusion cervicale et médiastinale (28) (26).

6. Innervation

Les nerfs de la glande thyroïde sont issus des ganglions sympathiques cervicaux et atteignent la glande en accompagnant les artères thyroïdiennes.

7. Organogenèse

L'organogenèse de la glande thyroïde a une grande importance en clinique.

Chez tous les tétrapodes, la glande thyroïde dérive d'une ébauche centrale et d'une paire d'ébauches latérales : les corps ultimobranchiaux.

L'origine de la glande thyroïde provient de la paroi ventrale de l'intestin pharyngien et se différencie à la fin de la troisième semaine. Cette origine correspond au foramen caecum de la langue situé au milieu du «V » lingual, à la jonction corps de la langue - racine de la langue. L'ébauche centrale apparaît donc au début de la troisième semaine de développement (embryon de 2 cm) sous la forme d'un épaississement endodermique médian sur le plancher pharyngien. Progressivement appendue à une invagination issue de cet épaississement (le canal thyréo-glosse) l'ébauche thyroïdienne augmente de volume, devient bilobée et, du fait du rallongement du cou de l'embryon, semble descendre vers sa position définitive.

Vers la septième semaine, l'extrémité inférieure du canal thyréo-glosse se place en avant de l'axe viscéral du cou pour former la partie de la glande thyroïde sécrétant les hormones thyroïdiennes. Le reste du canal thyréo-glosse régresse. À la septième semaine encore, les corps ultimobranchiaux, issus des quatrièmes poches pharyngées, viennent au contact des lobes latéraux de l'ébauche centrale avec lesquels ils fusionnent en se détachant du pharynx. Ces ébauches latérales apportent au corps thyroïde des cellules neuroectodermiques, originaires des crêtes neurales. Ces cellules forment de petits amas contenant des vésicules sécrétoires situées dans le tissu interstitiel de la glande thyroïde. Ce sont les cellules C produisant la calcitonine dont l'action est essentielle dans le métabolisme phosphocalcique.

La thyroïde apparaît alors dans sa morphologie définitive mais les cellules qui la composent sont encore des précurseurs indifférenciés des thyrocytes. Les thyrocytes s'organisent en follicules et commencent à exprimer les différents acteurs de la biosynthèse hormonale. La

différenciation cellulaire s'achève vers la 11ème semaine de développement avec la production des premières hormones thyroïdiennes par le fœtus (29).

Parfois, des reliquats du canal thyréo-glosse peuvent persister et former un kyste du tractus thyréo-glosse. Ces kystes représentent la principale malformation congénitale cervicale médiane de l'enfant. Ils se présentent sous forme d'une tuméfaction cervicale médiane située entre le lobe pyramidal et la racine de la langue, de siège pré-hyoïdien ou infra-hyoïdien. Du fait de ses adhérences à l'os hyoïde, le kyste du tractus thyréo-glosse est mobile et s'élève lors de la déglutition (26).

Plus rarement, la migration du canal thyréo-glosse peut être stoppée et la glande thyroïde a un siège ectopique pouvant être situé dans la racine de la langue ou sur le trajet habituel de la migration.

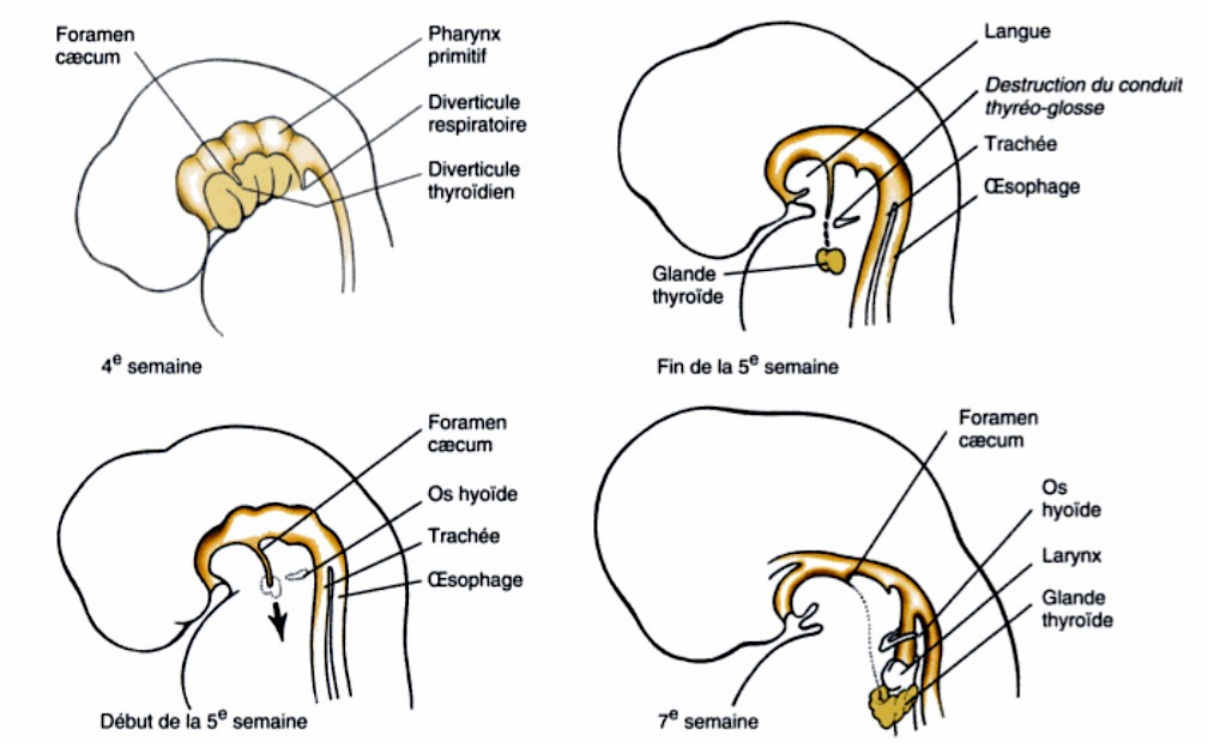

Figure 3 : *illustration des différents stades du développement embryonnaire de la glande thyroïde (29).*

8. Rapports principaux

Les principaux rapports anatomiques ayant une implication clinique sont les rapports postérieurs de la glande thyroïde. Ces rapports avec l'axe viscéral du cou comprennent le larynx et notamment les cartilages thyroïde et cricoïde, poursuivis par la trachée et les premiers anneaux trachéaux ; ainsi que le muscle constricteur inférieur du pharynx et l'œsophage cervical. Ces rapports anatomiques expliquent que certaines tumeurs malignes de la glande thyroïde puissent envahir la trachée cervicale, voire l'œsophage cervical, engendrant une dyspnée voire une dysphagie.

Les principaux rapports nerveux sont les nerfs laryngés inférieurs (ou nerfs récurrents), branche motrice du nerf vague à destinée laryngée(figure 2).

La proximité des nerfs laryngés inférieurs de la glande thyroïde explique l'envahissement possible de ces nerfs par les tumeurs malignes de la glande thyroïde. Une telle atteinte entraîne une paralysie récurrentielle dont le symptôme majeur est une dysphonie. Toute dysphonie associée à une tumeur de la glande thyroïde doit faire craindre la malignité. Lors d'une thyroïdectomie, la proximité de la glande thyroïde du nerf laryngé inférieur explique le risque de lésion traumatique de ces nerfs laryngés. Toute dysphonie apparaissant après une thyroïdectomie doit faire suspecter une lésion per-opératoire d'un nerf laryngé inférieur.

Enfin, la glande thyroïde est intimement au contact des glandes parathyroïdes situées à la face postérieure des 2 lobes thyroïdiens. Ces glandes peuvent aussi être lésées et/ou dévascularisées lors de la chirurgie thyroïdienne et ainsi entrainer une hypocalcémie post opératoire (26).

B. Histologie

Deux types cellulaires sont présents dans la glande thyroïde.

Les cellules folliculaires (ou vésiculaires) (figure 5) ou thyrocytes sont des cellules polarisées reposant sur une lame basale et s'assemblant en une assise unistratifiée réalisant une formation sphérique, véritable unité fonctionnelle de la glande thyroïde : le follicule (ou vésicule) thyroïdien, mesurant environ 200 µm de diamètre. Ces cellules représentent 99 % du contingent cellulaire thyroïdien, assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline. Le pôle apical des thyrocytes projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient la colloïde, substance amorphe et jaunâtre, lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes. Celles-ci peuvent ensuite être déversées dans la circulation sanguine via le pôle basolatéral, lui-même en contact avec les capillaires. Les faces latérales des cellules folliculaires adjacentes sont réunies entre elles par des complexes de jonction. L'aspect des thyrocytes varie selon leur état d'activité. Au repos, les cellules sont aplaties avec une colloïde abondante devenant très acidophile. À l'inverse, en cas d'hyperactivité les cellules prennent une forme cylindrique, les organites de synthèse protéique sont plus nombreux tandis que la substance colloïde se raréfie et se colore moins vivement (30).

Les cellules parafolliculaires ou cellules C (figure 6) produisent la calcitonine et représentent moins de 1 % du parenchyme thyroïdien. Elles sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules parafolliculaires et ne sont donc jamais en contact avec la colloïde. Elles sont reconnaissables en microscopie électronique à leurs grains de sécrétion contenant la calcitonine libérée par exocytose (31).

Figure 5 *: follicule thyroïdien (ET : épithélium spécialisé - MB : membrane basale - CT : colloïde thyroïdienne - C : capillaires) (30).*

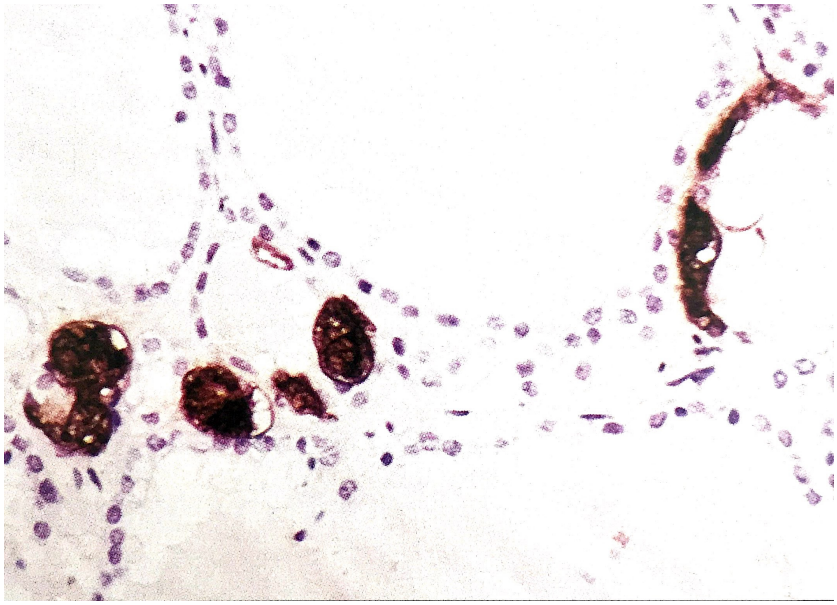

Figure 6 *: Cellules C de la thyroïde. Elles sont dispersées entre les cellules folliculaires et apparaissent isolées, en amas ou comme des ilots interstitiels (30).*

C. Physiologie

1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Structure des hormones thyroïdiennes

Les cellules folliculaires assurent la production des hormones thyroïdiennes sous forme de tri-iodothyronine (T3) et tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine). Elles possèdent une structure organique commune : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine. Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent. Seuls 20% de la T3 proviennent de la glande thyroïde, le reste est issu de la désiodation de la T4 par les tissus périphériques (foie, rein, muscle, cerveau) (32).

Rôle de l'iode

L'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, ses besoins sont évalués entre 100 et 150 mg par jour chez l'adulte et jusqu'à 300 mg par jour chez la femme enceinte. C'est un oligoélément rare dont les réserves sont faibles dans l'organisme. Il est fourni dans notre alimentation par les poissons, crustacés et laitages et depuis 1952 par la supplémentation de certains sels de cuisine. L'iode subit également un recyclage interne par la protéolyse de la thyroglobuline.

C'est sous la forme d'ion (iodure) que l'iode est activement capté au pôle basolatéral des cellules folliculaires grâce à un transporteur membranaire : le symporteur sodium iodure (NIS) (31).

L'iode intracellulaire est ensuite transporté à travers la membrane apicale afin d'enrichir le colloïde au sein de la lumière folliculaire. Plusieurs protéines sont mises en jeu, comme la pendrine (les anomalies de la pendrine sont responsables du syndrome de Pendred, décrit en

1896, pathologie autosomique récessive, dont le phénotype associe goitre, surdité congénitale, troubles de l'organification de l'iodure et positivité du test de chasse au perchlorate) (33).

L'iode ayant pénétré dans la lumière folliculaire est incorporé à la thyroglobuline. Cette incorporation est appelée « organification » et l'iode est dit alors « organique ».

La thyroglobuline (Tg) est une protéine synthétisée exclusivement par la glande thyroïde (cellules folliculaires) et excrétée dans la colloïde. La thyroglobuline étant une protéine fortement antigénique et exclusivement produite par la glande thyroïde, son dosage est utilisé dans la surveillance des cancers thyroïdiens opérés.

La thyroperoxydase (TPO) est une glycoprotéine membranaire. Elle est située au pôle apical des thyrocytes. Elle est responsable de l'oxydation de l'iodure, de son incorporation ultérieure dans la Tg et du couplage des iodotyrosines en iodothyronines. L'iodation de certains résidus tyrosine est à l'origine de la T4, tandis que la T3 est produite en moindre quantité. La thyroperoxydase est donc l'enzyme clé de la biosynthèse hormonale, impliquée dans l'oxydation, l'organification et le couplage des iodotyrosines.

La thyroglobuline ainsi iodée est internalisée dans la cellule folliculaire par micro et macropinocytose. Les vésicules formées, contenant de la substance colloïde, fusionnent ensuite avec les lysosomes. Les hormones thyroïdiennes sont alors libérées par clivage protéolytique de la thyroglobuline par les enzymes lysosomiques, et déversées dans la circulation générale au pôle basolatéral du thyrocyte.

Transport des hormones thyroïdiennes

Dans le compartiment plasmatique, la fraction d'hormones libres circulante est infime, représentant 0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3. Les hormones restantes sont liées aux protéines plasmatiques. Les trois principales sont la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG), la

transthyrétine et l'albumine qui assurent la stabilité des taux d'hormones libres plasmatiques par effet tampon.

Les hormones thyroïdiennes exercent leur action sur la quasi-totalité des tissus des mammifères. La forme biologiquement active de ces hormones est la T3 sécrétée en faible quantité (20 %) par la thyroïde, si bien que sa production provient de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques. Les effets génomiques de la T3 étant médiés par des récepteurs nucléaires, une translocation des hormones vers le milieu intracellulaire est nécessaire.

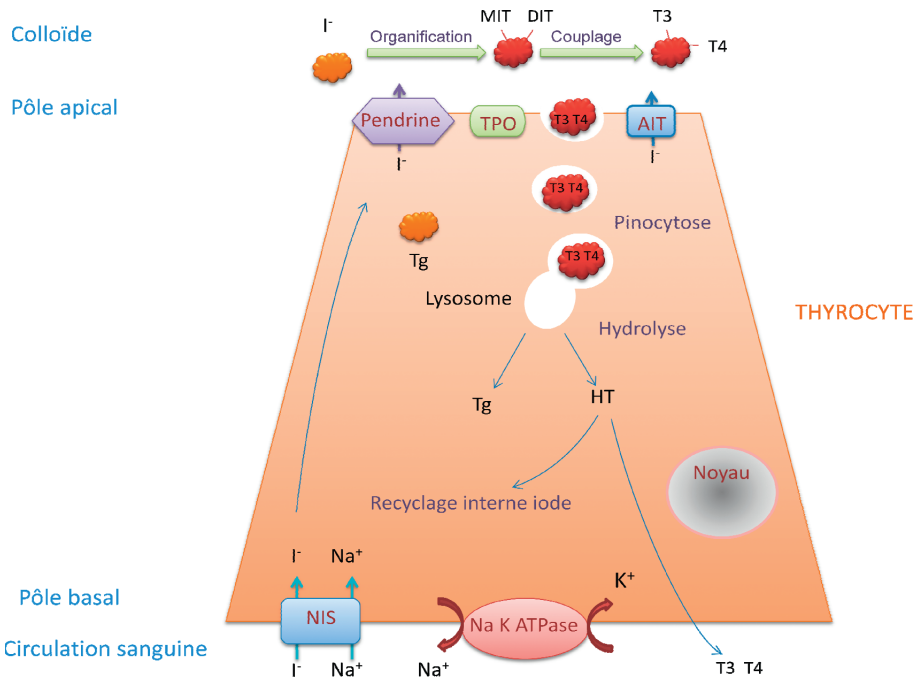

***Figure 7**: représentation schématique des étapes de synthèse des hormones thyroïdiennes (32).*

2. Mode d'action des hormones thyroïdiennes

Actions nucléaires de la T3

Les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions *via* des récepteurs nucléaires spécifiques. Activés par les hormones thyroïdiennes, ces récepteurs se lient à l'ADN sous la forme d'homo ou d'hétérodimères (participation du récepteur de l'acide rétinoïque) en reconnaissant des séquences nucléotidiques particulières dénommées éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE). L'expression des gènes cibles est ainsi modulée positivement ou négativement (31).

Effets non génomiques

Les hormones thyroïdiennes ont aussi des effets non génomiques rapides et complémentaires des précédents par la modification de canaux ioniques ou récepteurs membranaires.

Action mitochondriale des hormones thyroïdiennes

Des isoformes A tronquées du récepteur aux hormones thyroïdiennes ont été identifiées dans la mitochondrie et sont susceptibles d'induire par leur liaison à l'ADN l'expression de protéines impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale.

3. Effets multiples des hormones thyroïdiennes

Le caractère invariable de la sécrétion thyroïdienne au cours de l'évolution suggère une fonction fondamentale pour les hormones thyroïdiennes. De fait, les déficits ou excès en hormones thyroïdiennes perturbent le fonctionnement de multiples organes et systèmes organiques, chez l'embryon et le fœtus, l'enfant en développement et chez l'adulte. Les effets des hormones thyroïdiennes sont variés mais s'exercent sans véritable organe cible spécifique.

Ainsi on pourra citer par exemples les effets métaboliques (augmentation de la consommation d'O_2 de tous les tissus, stimulation de la lipolyse, augmentation de l'absorption intestinale des glucides et de la production hépatique de glucose, stimulation de la synthèse et du catabolisme des protéines) ; osseux (stimule la croissance et la maturation osseuse) ; cardiovasculaires (augmentation du débit cardiaque et diminution des résistances vasculaires périphériques) ; et enfin effets sur le développement et la maturation du système nerveux notamment durant la période embryonnaire et fœtale.

4. Catabolisme des hormones thyroïdiennes

La voie principale (80%) de dégradation de la T4 est la mono-désiodation, les hormones thyroïdiennes restantes sont catabolisées par des différents mécanismes hépatiques. La voie des thyronamines est une autre voie de métabolisation des hormones thyroïdiennes, celles-ci perdant leur chaîne latérale deviennent des neuromédiateurs d'action rapide à effet tonicardiaque.

5. Régulation de la fonction thyroïdienne

Rôle de l'hormone thyréostimulante (TSH) antéhypophysaire (ou Thyroid Stimulating Hormone en anglais)

La TSH est une glycoprotéine sécrétée de manière pulsatile par l'hypophyse. La sécrétion de TSH est stimulée par la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) hypothalamique. La TSH favorise la sécrétion des hormones thyroïdiennes en stimulant les différentes étapes de la biosynthèse. Elle possède aussi un rôle trophique en stimulant la prolifération des thyrocytes et leur organisation en follicules.

Hormones thyroïdiennes

Elles exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre production en inhibant la sécrétion de TRH et de TSH ainsi que sur les cellules folliculaires elles-mêmes.

Rôle de l'iodure

En 1948, Wolff et Chaikoff rapportent que la production thyroïdienne s'accroît puis se réduit lorsque la concentration plasmatique en ions iodure s'élève. Cette inhibition de la fonction thyroïdienne consécutive au blocage de l'organification de l'iode est dénommée effet Wolff-Chaikoff. Cet effet n'est que transitoire car si la surcharge iodée persiste, la glande thyroïde reprend une synthèse hormonale quasi normale. Ainsi l'iode est capable de contrôler la sécrétion thyroïdienne indépendamment de l'action de la TSH (32). À l'inverse, en situation de carence iodée, la fonction thyroïdienne se trouve directement stimulée. De plus, il existe aussi un effet indirect en cas de carence iodée marquée et prolongée, il y a une diminution du taux des hormones thyroïdiennes circulantes qui stimule la production hypophysaire de TSH. La résultante est l'apparition d'un goitre par stimulation de la prolifération des thyrocytes.

Autres facteurs régulant la fonction thyroïdienne

D'autres signaux extracellulaires sont toutefois capables de moduler la biologie de la cellule thyroïdienne. Il s'agit par exemple de multiples neurotransmetteurs qui sont émis par les terminaisons axonales des nerfs du système neurovégétatif destinés à la thyroïde. La somatostatine est susceptible de réduire la sécrétion de TSH. La dopamine agit de manière plus complexe en réprimant elle aussi la sécrétion de TSH mais en stimulant au niveau hypothalamique la sécrétion de TRH et de somatostatine. Le VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*), la sérotonine, la vasopressine, la cholecystokinine et certaines cytokines sont aussi capables d'influencer la sécrétion de TSH.

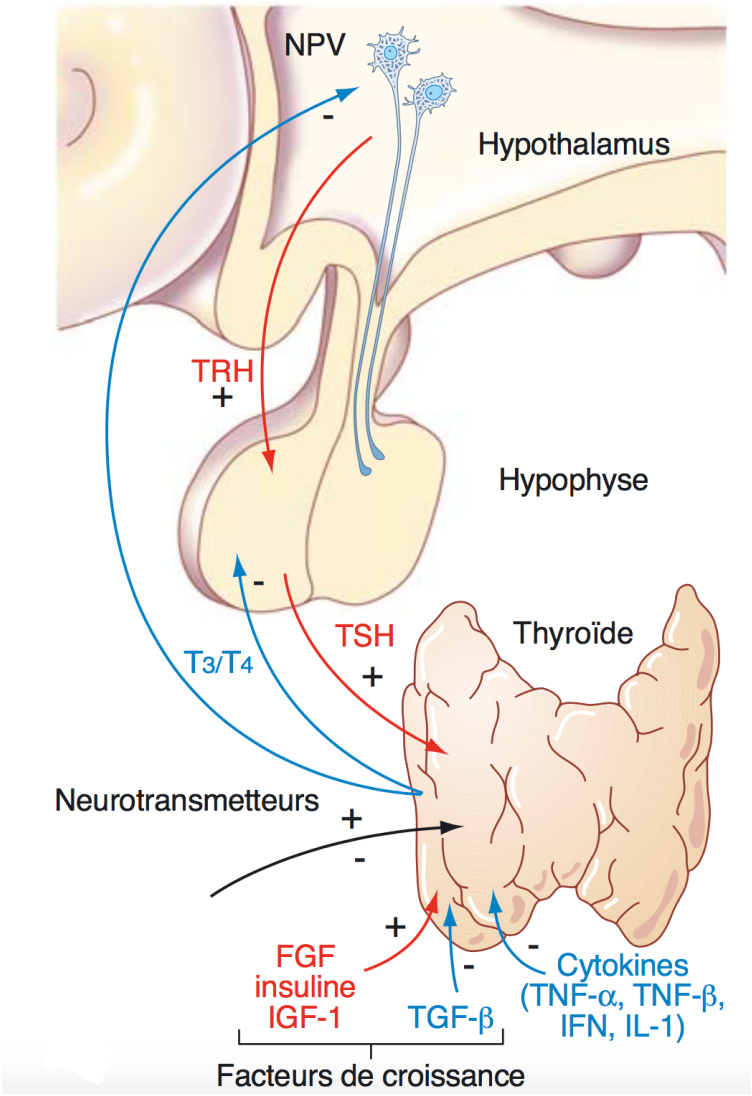

Figure 8 *: contrôle de la fonction thyroïdienne (31).*

III. Contexte de l'étude

A. Rappels sur les cancers thyroïdiens

1. Epidémiologie

Les cancers thyroïdiens différenciés sont les cancers endocriniens les plus fréquents bien que rares, ne représentant que environ l % des cancers. Leur incidence s'est accrue au cours des dernières années sous l'effet d'un dépistage actif et d'une modification des pratiques. On estime qu'à l'heure actuelle environ 8000 nouveaux cas de cancer thyroïdien sont découverts chaque année en France (34).

En réalité, il est plus juste de dire que le cancer de la thyroïde est rarement diagnostiqué. En effet les enquêtes autopsiques ont montré qu'en fonction des populations étudiées, de la charge en iode, des critères histopathologiques retenus, la prévalence des cancers occultes atteint 3 à 37 % des individus (35). Cette haute prévalence est liée à celle des microcancers papillaires, ceux dont le diamètre est inférieur à 10 mm.

Malgré tout, la reconnaissance des cancers de la thyroïde est en augmentation constante depuis 1978. En 1993 le cancer de la thyroïde se situait au 10^{e} rang des cancers de la femme, au 17^{e} rang des cancers de l'homme; en 2002, il représentait le 4^{e} cancer de la femme (après les cancers mammaires, colorectaux et de l'endomètre), au 15^{e} rang des cancers de l' homme. Le nombre de cancers peu différenciés et anaplasiques tend à se réduire, celui des cancers vésiculaires est stable, mais c'est l'augmentation de la reconnaissance des cancers papillaires, surtout des microcancers qui est observée. Cette meilleure reconnaissance des cancers est liée aux modifications des pratiques : palpation plus systématique de la loge thyroïdienne, recours à l'échographie, ponction pour étude cytologique, étude en coupes sériées des pièces de

thyroïdectomie (36). Il faut souligner que cette reconnaissance diagnostique des cancers n'a pas réduit la mortalité qui reste stable.

Le cancer de la glande thyroïde est environ trois fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme (37).

Le pronostic d'ensemble est bon (38). Cinq pour cent des patients meurent de leur cancer, et 10 à 20% d'entre eux présenteront une récidive, le plus souvent locorégionale, survenant en général dans les 5 à 7 ans suivant le diagnostic du cancer, parfois au delà, justifiant une surveillance prolongée. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) identifie au sein des cancers différenciés de la thyroïde dérivés des cellules vésiculaires des cancers bien différenciés, papillaires et vésiculaires qui représentent la grande majorité et des formes ; et des formes moins bien différenciées, dont le pronostic est plus mauvais que celui des formes différenciées. Les études épidémiologiques récentes font état d'une forte prédominance des carcinomes papillaires qui représentent 85 à 90% des cas (39), alors que les cancers vésiculaires ne représentent que 5 à 8 % des cas et les formes peu différenciées (dont les formes insulaires) 3 à 5 %. Parmi les cancers thyroïdiens opérés, 40 à 45 % d'entre eux mesurent moins de l cm. Ils sont de découverte fortuite sur la pièce de thyroïdectomie dans près de 25% des cas (32).

La situation est différente pour des cancers médullaires de la thyroïde, développés aux dépens des cellules C. Ils représentent 7 à 10 % des cancers de la thyroïde. Ils sont familiaux dans 30 % des cas. Le dosage de la calcitonine, le dépistage familial par la recherche de mutation du gène *Ret* ont contribué à en améliorer la reconnaissance (32).

Dans notre étude, seuls les cancers de souche vésiculaire seront étudiés.

2. Classification anatomopathologique des cancers thyroïdiens (OMS 2004)

Tumeurs thyroïdiennes malignes de la thyroïde selon la classification de l'OMS (2004).		
Tumeurs épithéliales	Carcinome vésiculaire	Carcinome vésiculaire à invasion minime Carcinome vésiculaire largement invasif Carcinome vésiculaire à cellules claires Carcinome vésiculaire oncocytaire
	Carcinome papillaire	Microcarcinome papillaire Carcinome papillaire à forme vésiculaire Carcinome papillaire à cellules hautes Carcinome papillaire sclérosant diffus Carcinome papillaire oncocytaire
	Carcinome peu différencié	Carcinome insulaire Carcinome trabéculo-vésiculaire
	Carcinome indifférencié ou anaplasique	
	Carcinome médullaire	Sporadique Familial
	Mixtes, papillo-vésiculaires et médullaires	
	Autres tumeurs épithéliales	Thymome Tératome Carcinome épidermoïde Carcinome muco-épidermoïde
Tumeurs non épithéliales	Lymphomes Sarcomes Paragangliome	
Métastases intrathyroïdiennes	Mélanome Adénocarcinome rénal Adénocarcinome mammaire Adénocarcinome pulmonaire	

Figure 9 *: classification anatomopathologique des cancers thyroïdiens (32)*

a) CARCINOMES PAPILLAIRES :

Les carcinomes papillaires thyroïdiens (CPT) représentent plus de 80 % des tumeurs thyroïdiennes. Ils sont en règle générale de très bon pronostic car d'évolution lente et découverts à un stade précoce. C'est le cas du microcancer papillaire de la thyroïde, défini par une taille de moins de 10 mm, dont les études autopsiques ont révélé qu'il pouvait concerner jusqu'à 36 % des adultes (34). Macroscopiquement, les carcinomes papillaires se présentent sous la forme de nodule blanchâtre infiltrant ou encapsulé. Histologiquement, ils sont caractérisés par une architecture papillaire et définis par la reconnaissance de cellules tumorales aux noyaux clarifiés, rainurés, présentant des chevauchements, des inclusions. Parfois, le diagnostic peut être suggéré en amont de l'examen histopathologique devant des présentations échographiques et cytologiques évocatrices : foyers de microcalcifications au

sein d'un nodule hypoéchogène mal délimité, adénopathie kystique, anomalies nucléaires caractéristiques dès l'examen cytologique.

L'âge moyen de survenue du cancer papillaire est de 45 ans. Il est volontiers multifocal, bilatéral, lymphophile et donne des adénopathies cervicales et médiastinales dans 30 à 80 % des cas. La présence d'un envahissement ganglionnaire ne modifie pas la survie globale mais accroît le risque ultérieur de rechute locale. Des métastases pulmonaires sous la forme de miliaires ou de micronodules surviennent dans 5 à 10 % des cas (34). De nombreux variants du cancer papillaire sont décrits. Les formes histologiques de moins bon pronostic sont les cancers papillaires oncocytaires, à cellules hautes, et sclérosants diffus plutôt juvéniles.

La forme classique : Elle représente 80% des carcinomes papillaires. La forme classique est une tumeur de souche vésiculaire, constituée de papilles et de vésicules en proportions variables et présentant des caractéristiques cytonucléaires propres. Les critères nucléaires ont une importance diagnostique supérieure à la structure papillaire elle-même.

Les variantes morphologiques :

- Carcinome papillaire de forme vésiculaire (variant folliculaire).

C'est une tumeur présentant une architecture exclusivement ou presque exclusivement vésiculaire et dont le diagnostic repose essentiellement sur les caractéristiques cytonucléaires. Le diagnostic différentiel est parfois difficile avec un adénome vésiculaire ou un carcinome vésiculaire. Classiquement ces carcinomes papillaires de forme vésiculaire sont classés en Carcinome papillaire de forme vésiculaire invasifs (caractérisés par une invasion de la capsule et/ou des vaisseaux) et Carcinome papillaire de forme vésiculaire encapsulée (tumeur encapsulée ou très bien limitée sans véritable capsule). Ces derniers représenteraient environ 2/3 des carcinomes papillaires thyroïdiens de variante folliculaire.

Dans la nouvelle classification OMS 2017 à paraître, cette variante encapsulée du CPT de forme vésiculaire sera « rétrogradée » en tumeur folliculaire non invasive avec noyaux de carcinome papillaire (NIFTP), ce qui impliquera donc une désescalade thérapeutique pour les patients présentant cette histologie. Ceci est basé sur un très faible risque de métastases locorégionales ou à distance en l'absence d'infiltration de la capsule ou d'agio-invasion dans le cadre d'un carcinome papillaire thyroïdien variante folliculaire (40) (41) (42).

En revanche, la variante folliculaire infiltrante du CPT, ressemble à un type classique de CPT en termes de risque accru de métastases ganglionnaires et en termes de profil moléculaire et génétique (43) (44).

- Variante à cellules hautes :

Ce variant histologique est rare. Il survient surtout chez le sujet âgé, de sexe masculin. Les cellules sont trois fois plus hautes que larges, avec un cytoplasme éosinophile, abondant. La tumeur est souvent volumineuse, avec une invasion locale. Son pronostic serait plus agressif que la forme classique.

- Variante diffuse sclérosante :

Cette variante est particulièrement présente chez les sujets jeunes, avec un envahissement massif d'un ou deux lobes, souvent sans masse tumorale clairement définie. On retrouve une prolifération papillaire diffuse, souvent endolymphatique, avec métaplasie malpighienne, une fibrose importante et un infiltrat lymphocytaire. Elle est aussi caractérisée par une lymphophilie importante avec environ 25% de métastases pulmonaires au moment du diagnostic.

- Variante onconcytaire (= à cellules oxyphiles) :

Cette variante est constituée de plus de 75% de cellules oxyphiles. Les noyaux doivent avoir les caractéristiques d'un carcinome papillaire (dans le cas contraire, la tumeur est classée parmi les tumeurs "folliculaires" à cellules oxyphiles, selon les mêmes critères de malignité (invasion ou non). Le pronostic est comparable à celui de la forme classique.

- Variante à cellules claires :

Pour le Carcinome papillaire dans sa variante à cellules claires, l'histologie retrouve soit une architecture papillaire, soit folliculaire. On retrouve parfois au sein de cette tumeur des cellules oxyphiles intriquées, ou bien une architecture faite de cellules mi-claires, mi-oxyphiles.

- Variante à cellules cylindriques :

La fréquence de ce type histologique est très rare. Les cellules sont cylindriques pseudostratifiées, avec un cytoplasme clair. Les noyaux sont hyperchromatiques : les anomalies nucléaires "classiques" de carcinome papillaire sont rares. La morphologie rappelle un carcinome endométrial ou colique métastatique. C'est une tumeur plus agressive que la forme classique, souvent évoluée localement au moment du diagnostic.

- Forme solide :

C'est une variante plus fréquente chez l'enfant, éventuellement dans un contexte d'irradiation (forme décrite initialement chez les enfants exposés à l'accident de Tchernobyl). On retrouve à l'histologie des massifs pleins ou d'épaisses travées séparées par un fin stroma fibreux, constitué de cellules ressemblant à des cellules malpighiennes. Le pronostic est controversé, il serait proche de celui du type classique.

Selon la mise à jour de la classification OMS 2107, cette forme est plus agressive chez l'adulte mais la survie est identique chez le sujet jeune.

- Autres formes rares : on décrit aussi la variante cribriforme (associée à la polypose adénomateuse colique), la variante à stroma fasciite-like, la variante avec contingent insulaire focal (signification inconnue), la variante avec contingent de carcinome épidermoïde (tumeur composite, plus agressive, à ne pas confondre avec la présence banale de foyers de métaplasie malpighienne dans un carcinome papillaire), la variante à cellules fusiformes et à cellules géantes (présence d'un contingent "minime ou focal" d'aspect indifférencié) et enfin la variante mixte, papillaire et médullaire.

- microcarcinome papillaire :

La définition du microcarcinome papillaire est une taille inférieure ou égale à 1 cm de diamètre. C'est le plus fréquent des carcinomes papillaires, son pronostic est très bon.

b) CARCINOMES FOLLICULAIRES (VESICULAIRES) :

C'est par définition une tumeur maligne vésiculaire (folliculaire) différenciée, n'ayant pas les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire.

Le diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence d'une invasion capsulaire et/ou vasculaire, qui ne peut être identifiée que par l'examen histologique (il n'y a donc pas de diagnostic cytologique possible).

Classiquement, ces tumeurs sont divisées en deux catégories principales en fonction du degré d'invasion :

- carcinome folliculaire avec invasion minime, de bon pronostic avec un risque de décès à long terme dans 3 à 5% des cas.
- carcinome folliculaire (vésiculaire) largement invasif, le pronostic est nettement plus réservé, le risque de décès à long terme est de l'ordre de 50%, et le risque de métastases à distance beaucoup plus important (32).

Pour définir l'invasion capsulaire, il y a nécessité d'une traversée complète de la capsule (en "bouton de chemise"). Pour l'invasion vasculaire, le placard de cellules tumorales visible dans la lumière vasculaire doit être recouvert de cellules endothéliales ou associé à un thrombus. Il doit être situé dans un vaisseau capsulaire ou au-delà. La probabilité d'une évolution agressive est liée principalement à l'existence et à l'importance de l'invasion vasculaire.

Le diagnostic différentiel entre adénome vésiculaire et carcinome vésiculaire avec invasion minime reste difficile, et tous les travaux ont montré une reproductibilité médiocre ou mauvaise intra et inter-observateurs pour ce diagnostic. Certains auteurs ont proposé le terme de "tumeur folliculaire de potentiel de malignité indéterminé" pour les tumeurs où il n'était pas possible de trancher entre la présence et l'absence d'invasion. Appellation à utiliser avec la plus grande parcimonie (34).

Le diagnostic différentiel peut parfois être difficile entre un carcinome vésiculaire et un carcinome papillaire dans sa variante vésiculaire, si les anomalies nucléaires sont minoritaires. La classification OMS recommande d'utiliser alors le terme de "carcinome bien différencié sans autre précision".

Le carcinome folliculaire thyroïdien (CFT) sera divisé en 3 sous types dans la classification de l'OMS 2017 : CFT à invasion minime (uniquement capsulaire), CFT encapsulé avec angio invasion et CFT largement invasif.

Variantes morphologiques :

- Variante à cellules claires :

Ici les cellules claires peuvent contenir des lipides, des mucines, du glycogène, des mitochondries géantes. Parfois elles ont l'aspect de cellules en bague à chaton.

- Variante oncocytaire (à cellules oxyphiles) :

Dans cette variante il y a par définition plus de 75% de cellules oxyphiles au sein de cette tumeur. Les carcinomes vésiculaires oncocytaires sont plus souvent associés à des métastases ganglionnaires cervicales que les carcinomes vésiculaires classiques (30% versus 5%).

c) CARCINOMES PEU DIFFERENCIES :

Il existe trois formes morphologiques selon la classification OMS 2004 : insulaire, trabéculaire et solide. Le diagnostic repose sur l'identification de cette architecture particulière, associée à un mode d'infiltration agressif, avec importante invasion vasculaire et nécrose.

Il peut exister un contingent peu différencié minoritaire au sein d'un carcinome bien différencié, mais la présence de ce contingent est de valeur incertaine. Le pronostic serait plus

péjoratif pour les tumeurs comportant un contingent peu différencié représentant plus de 10% de l'ensemble de la tumeur. Le pronostic de survie à 5 ans est de l'ordre de 50% dans la plupart des séries.

d) CARCINOMES INDIFFERENCIES OU ANAPLASIQUES :

Tumeur hautement maligne dont une partie exprime une différenciation épithéliale. Classiquement il existe trois variantes morphologiques : épithélioïde, sarcomatoïde, à cellules géantes, parfois intriquées. Le pronostic est très sombre pour cette forme de carcinome thyroïdien avec une évolution locale extrêmement rapide dans la plupart des cas.

3. Classification TNM des cancers de la thyroïde

Lors de la mise à jour de la classification TNM en 2010 (45) (figure 10), le stade T1 a été divisé en T1a et T1b, permettant ainsi de pointer la notion de microcarcinome (T1a). Plus récemment (2017), une 8ème classification propose de diviser le stade T3 en T3a et T3b et introduit la notion de stade T0 lorsqu'aucune preuve de tumeur primitive n'est retrouvée (46) (figure 11).

TNM	Définition	
T		
T1a	Taille ≤ 1 cm, intrathyroïdien	
T1b	Taille > 1 cm mais ≤ 2 cm, intrathyroïdien	
T2	Taille > 2 cm mais ≤ 4 cm, intrathyroïdien	
T3	Tumeur intrathyroïdienne > 4 cm ou Présence d'une extension extrathyroïdienne minime (au muscle sternothyroïdien ou au tissu adipeux adjacent à la thyroïde) quelle que soit la taille tumorale	
T4a	Envahissement des tissus mous sous-cutanés ou du larynx ou de la trachée ou de l'œsophage ou du nerf récurrent, quelle que soit la taille tumorale	
T4b	Envahissement du fascia prévertébral ou adhérence à l'artère carotide ou aux vaisseaux médiastinaux quelle que soit la taille tumorale	
N		
N0	Absence de métastases ganglionnaires cervicales	
N1a	Métastase(s) ganglionnaire(s) du secteur VI (prétrachéal, paratrachéal et prélaryngé)	
N1b	Métastase(s) ganglionnaire(s) cervicale(s) uni- ou bilatérale(s) ou controlatérale(s) (secteur I, II, III, IV ou V) ou rétropharyngée(s) ou médiastinale(s) supérieure(s) (secteur VII)	
M		
M0	Pas de métastases à distance	
M1	Présence de métastases à distance	
Stades		
	< 45 ans	≥ 45 ans
Stade I	Tout T, tout N, M0	pT1, N0, M0
Stade II	Tout T, tout N, M1	pT2, N0, M0
Stade III	-	pT1-3/N1a/M0, pT3/N0/M0
Stade IV	-	pT1-4/N1b/M0, tout T, tout N, M1

Figure 10 *: classification TNM des cancers de la thyroïde (version 2010) (45)*

TNM	Définition
T	
Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de preuve de tumeur primitive
T1a	Taille <1cm, intrathyroïdien
T1b	Taille >1cm mais <2cm, intrathyroïdien
T2	Taille >2cm mais <4cm, intrathyroïdien
T3a	Tumeur intrathyroïdienne >4cm
T3b	Toute tumeur avec extension extrathyroïdienne macroscopique (muscle sternohyoïdien, muscle sternothyroïdien, muscle omohyoïdien)
T4a	Extension extrathyroïdienne au-delà de la capsule thyroïdienne avec envahissement des tissus mous sous-cutanés ou du larynx ou de la trachée ou de l'œsophage ou du nerf récurrent, quelle que soit la taille tumorale
T4b	Envahissement du fascia prévertébral, ou adhérence à l'artère carotide ou aux vaisseaux médiastinaux, quelle que soit la taille tumorale
N	
N0	Absence de métastase ganglionnaire cervicale
N1a	Métastase(s) ganglionnaire(s) du secteur VI (prétrachéal, paratrachéal et prélaryngé)
N1b	Métastase(s) ganglionnaire(s) cervicale(s) uni- ou bilatérale(s) ou controlatérale(s) (secteur I, II, III, IV ou V) ou rétropharyngée(s) ou médiastinale(s) supérieure(s) (secteur VII)
M	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase à distance

Figure 11 **:** *classification TNM des cancers de la thyroïde (version 2017) (46)*

4. Stratification en groupes à risque

Le système de stratification du risque de l'American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/UICC), fondé sur la classification pTNM révisée en 2010 et l'âge du patient, a été élaboré pour prédire le risque de décès, qui est faible pour les cancers thyroïdiens différenciés et reste stable depuis ces 40 dernières années (38) (47).

En conséquence, les dernières conférences de consensus sur la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés (48) (49) (50) ont proposé une classification du risque de récidive des patients en trois à quatre catégories : très faible/faible, intermédiaire et haut risque (figure 12). Actuellement, les patients à très faible et faible risque évolutifs représentent 80 % des patients ayant un cancer de la thyroïde (51) (52) (53) (54). Cette stratification du risque de récidive est fondée essentiellement sur les constatations histologiques initiales (figure 12). Le consensus américain intègre également des données disponibles lors du traitement initial du cancer (résultat de la scintigraphie corps entier, taux de Tg). Cette stratification du risque doit guider le clinicien dans le choix du traitement initial et de la surveillance proposée au patient (34).

Catégorie de risque	Très faible	Faible	Intermédiaire	Élevé
ETA	pT1a(s), N0, M0	pT1a(s), Nx pT1a(m) pT1b pT2 Tout T, Nx	-	pT3 pT4 N1 M1 Histologie défavorable[a] Chirurgie incomplète
SFE	pT1a(s), N0/Nx, M0	Tous les autres cas	-	pT3 pT4 N1 M1 Chirurgie incomplète
ATA	-	M0 Tumeur intrathyroïdienne Chirurgie complète Absence d'histologie défavorable Absence de fixation ectopique lors de la scintigraphie corps entier sur dose thérapeutique	Tous les autres cas	pT3 ≥ 4 cm pT4 M1 Taux de thyroglobuline initial élevé

SFE : Société française d'endocrinologie ; ATA : American Thyroid Association ; ETA : European Thyroid Association.
[a] Papillaire : cellules hautes, sclérosant diffus, cellules cylindriques ; vésiculaire : largement invasif, peu différencié.

Figure 12 *: catégorie de risque de récidive du cancer thyroïdien différencié (34)*

5. Principes de prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés papillaires et folliculaires

La stratégie thérapeutique doit être adaptée au risque évolutif. Elle a pour but de dépister précocement les récidives en évitant un suivi agressif et coûteux non justifié pour la majorité des patients dont le cancer de la thyroïde est à faible risque évolutif. La tendance de ces dernières années est à la désescalade thérapeutique pour les formes à faible risque évolutif. L'actualisation des recommandations américaines sur la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés confirme cette tendance, y compris pour certains cancers à risque évolutif intermédiaire (32) (34) (16).

Le traitement initial d'un cancer de la thyroïde comprend, en premier lieu, la chirurgie suivie dans certains cas par un traitement par l'iode radioactif (patients à haut risque). Ce traitement chirurgical doit être précédé d'une information du patient sur les risques encourus et les effets secondaires.

a) Mode de découverte

Un cancer thyroïdien peut être suspecté chez un sujet consultant pour un nodule solitaire ou un goitre multinodulaire. Certains éléments doivent éveiller l'attention et faire conseiller une exploration cytologique voire d'emblée une prise en charge chirurgicale.

A l'examen clinique, les éléments suspects sont : nodule solitaire chez un homme, consistance ferme ou indurée, contours irréguliers, caractère douloureux, croissance rapide du nodule, tuméfaction fixée aux plans profonds, adénopathie(s) homolatérale(s) au nodule, dysphonie par paralysie récurrentielle.

On peut aussi découvrir des critères échographiques suspects lors du bilan d'un nodule asymptomatique cliniquement (cf chapitre spécifique sur l'échographie thyroïdienne).

De plus en plus, les cancers thyroïdiens sont diagnostiqués chez des sujets asymptomatiques. Il s'agit très souvent de cancers papillaires de petite taille découverts dans la pièce de thyroïdectomie totale pour goitre multinodulaire normo ou hyperfonctionnel.

b) Approche chirurgicale

Les objectifs du traitement chirurgical sont de réséquer la tumeur et d'explorer les ganglions ; d'assimiler le malade à un groupe pronostique donné selon la classification pTNM et les constatations pathologiques ; et enfin d'enlever le maximum de tissu thyroïdien pour permettre au traitement radio-ablatif à l'iode 131 d'être efficace. Lorsque le cancer a été suspecté avant l'intervention (ou en peropératoire grâce à l'étude extemporanée), le traitement chirurgical recommandé est la thyroïdectomie totale, idéalement complétée d'un curage ganglionnaire du compartiment central (médiastino-récurentiel). Certaines équipes pratiquent également un prélèvement ganglionnaire des compartiments latéraux, le long des axes jugulo-carotidiens, pour réaliser un curage latéral complet si l'analyse extemporanée indique un envahissement ganglionnaire à ce niveau. La systématisation du curage ganglionnaire est encore discutée pour les cous N0.

Si aucun geste ganglionnaire n'a été effectué, il n'est pas utile de réopérer dans le seul but d'évaluer le statut ganglionnaire. Le traitement radio-isotopique à venir et les échographies de surveillance ultérieures vont permettre de s'assurer de l'absence d'adénopathies ou de discuter d'une deuxième cervicotomie si un envahissement ganglionnaire est éventuellement mis en évidence.

De même il n'y a pas lieu de totaliser si la thyroïdectomie a été partielle conduisant à la reconnaissance d'un cancer papillaire de moins de 20 mm, sous réserve de l'intégrité échographique du lobe restant.

Toutes ces décisions de prise en charge complémentaire sont discutées lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

c) Complications de la chirurgie thyroïdienne

Les complications spécifiques de la chirurgie thyroïdienne sont en lien avec les rapports anatomiques de la glande thyroïde.

La principale complication immédiate est l'hématome compressif de la loge de thyroïdectomie, survenant généralement dans les 6 premières heures après la chirurgie et imposant une reprise chirurgicale rapide pour lever la dyspnée.

Les principaux risques à court et long terme sont l'hypoparathyroïdie et la paralysie récurrentielle, fonction de l'expérience des équipes chirurgicales et de l'extension tumorale.

Une paralysie récurrentielle unilatérale entrainera une dysphonie au premier plan. La paralysie récurrentielle pourra être transitoire ou définitive dans 1% des cas (55) et dans ce cas sera accessible à différents moyens de prise en charge si elle est symptomatique, allant de la rééducation orthophonique à la chirurgie.

En cas de paralysie récurrentielle bilatérale définitive (environ 0.4% dans une étude sur plus de 14 000 thyroïdectomies (56)), la morbidité est beaucoup plus importante avec une dyspnée laryngée au premier plan (du fait d'une paralysie des cordes vocales en fermeture dans la majorité des cas), pouvant nécessiter une trachéotomie en post-opératoire immédiat. La prise en charge d'une paralysie récurrentielle bilatérale est elle aussi plus morbide, allant de l'élargissement chirurgical du plan glottique aux réinnervations laryngées sélectives (57) (58).

Les lésions des glandes parathyroïdes sont parlantes si un pourcentage important du tissu parathyroïdien total est excisé ou dévascularisé, on peut alors observer des hypocalcémies

transitoires dans 20 à 25 % des cas (59) ou définitives dans 0.5 à 6.6% selon les études (60) et nécessitant un traitement substitutif à vie.

d) Traitement radiométabolique des reliquats thyroïdiens

Le traitement radiométabolique vient en complément de la thyroïdectomie totale. Il a plusieurs buts : détruire tout tissu thyroïdien résiduel pour octroyer à la thyroglobuline la valeur de marqueur tumoral, traiter d'éventuels foyers tumoraux micro ou macroscopiques, réaliser le bilan d'extension par une cartographie corps entier des éventuels foyers captant l'iode. Il n'est pas recommandé pour des tumeurs à très faible risque de rechute.

Ce traitement est administré sous la forme d'iode 131 (activité de 30 à 100 mCi = 3,7 Gbq) à administrer (par exemple sous forme de gélule en une fois) chez un patient en hypothyroïdie clinique (TSH > 30 mUI/L) ou ayant reçu deux injections intramusculaires de TSH recombinante humaine exogène (thyrotropine alfa, *Thyrogen*) à 24 heures d'intervalle. En effet, l'élévation de la TSH augmente le captage sélectif de l'iode par les cellules thyroïdiennes saines et tumorales. L'iode 131 émet alors un rayonnement b qui détruit sur 1 à 2 mm le tissu avoisinant. En France, l'hospitalisation en chambre protégée est nécessaire pendant 3 à 5 jours. Le choix des modalités de stimulation de la TSH dépend du centre, de l'état général du malade et du stade du cancer.

Une imagerie scintigraphique du corps entier est réalisée 3 à 7 jours après l'ingestion de la gélule d'iode. L'image scintigraphique post-thérapeutique permet de visualiser une fixation cervicale antérieure correspondant au reliquat thyroïdien sain captant l'iode qui sera détruit par ce traitement. L'intensité de la fixation du lit thyroïdien est corrélée au volume du résidu à traiter.

Dans la majorité des cas, la thyroïdectomie totale a été curative. Le traitement

radiométabolique permet de vérifier l'absence de fixation anormale de l'iode en dehors du lit thyroïdien et de baser sur le dosage de la thyroglobuline, la surveillance carcinologique.

Les effets indésirables de la radiothérapie métabolique interne sont transitoires et d'intensité modérée : nausées, parotidite, modification du goût, rarement xérostomie, œdème cervical si le reliquat est volumineux. Une hydratation abondante est conseillée, la réaction œdémateuse cervicale répond à une corticothérapie orale courte.

Le traitement radiométabolique est contre-indiqué en cas de grossesse. Le respect des mesures de radioprotection, expliquées au malade, est essentiel. Il doit éviter en particulier le contact de femmes enceintes ou de très jeunes enfants pendant les quelques premiers jours.

e) Traitement des métastases fixant l'iode 131

En cas de maladie résiduelle après thyroïdectomie, l'administration de l'iode permet d'une part une cartographie des différentes localisations tumorales avant de préciser ces atteintes par des moyens d'imagerie adaptés (échographie, scanner, radio- graphies centrées, scintigraphie osseuse, IRM du squelette axial) et, d'autre part, d'indiquer la poursuite du traitement par des doses itératives d'iode 131 si le degré de fixation de l'iode apparaît suffisant. Cependant, lorsque ce bilan isotopique décèle une ou plusieurs adénopathies cervico-médiastinales persistantes, ces dernières doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale.

Les patients peuvent être traités tous les 3-12 mois en fonction de l'intensité de la fixation et du volume de maladie résiduelle à stériliser. Une disparition des foyers de fixation est observée chez 43 % des patients pour une dose totale de 100 à 600 mCi d'iode 131 (22 GBq). Chez les patients répondant au traitement isotopique, le taux de survie à 10 ans est de 92 % (61).

f) Traitement hormonal frénateur

Le cancer thyroïdien différencié est hormonodépendant et sa croissance peut être stimulée par des taux élevés de TSH. Une hormonothérapie thyroïdienne est toujours nécessaire chez les patients opérés d'un cancer de la thyroïde et doit être adaptée aux facteurs pronostiques du cancer, à l'étendue du traitement chirurgical initial, à l'ancienneté du suivi, au terrain cardiaque et au statut osseux du malade.

La lévothyroxine ou L-T4 (*Lévothyrox* ou *L-Thyroxine* en gouttes) est le traitement de référence car sa longue demi-vie assure une stabilité de l'hormonémie. Parfois, la L-T3 de synthèse (*Cynomel*) est utilisée en relais de la L-T4 en fin de schéma du sevrage hormonal pour limiter la durée de l'hypothyroïdie iatrogène.

Les doses de lévothyroxine requises varient entre 1,2 à 2,8 mg/kg/j en fonction de l'âge des patients (les besoins diminuent avec l'âge) et du degré de suppression souhaité de la TSH, d'autant plus basse que le pronostic est défavorable. Les valeurs cibles de la TSH seront réajustées, notamment après le contrôle à 6–12 mois qui permet de différencier les malades en rémission à faible risque de rechute (objectif de TSH entre 0,3–2 mUI/L) et à fort risque de récidive (objectif de TSH entre 0,1–0,5 mUI/L), des malades non guéris (objectif de TSH < 0,1 mUI/L).

g) Surveillance après le traitement initial

Examen clinique

On réalise une palpation cervicale pour dépister une récidive dans la loge de thyroïdectomie ou la présence d'adénopathies cervicales. La tolérance du traitement hormonal frénateur, la fonction cardiaque et l'état osseux sont également appréciés. Un traitement b-bloqueur ou à tropisme osseux peut s'avérer utile.

Examens biologiques

La surveillance biologique repose tous les 6 à 12 mois sur la mesure sanguine de la TSH et de la thyroglobuline.

Après thyroïdectomie totale et radio-ablation à l'iode 131, la thyroglobuline doit devenir indétectable. Une maladie résiduelle doit être suspectée pour un taux de l'ordre de 1 ng/mL. Quand le taux de thyroglobuline est élevé, on tient compte de sa tendance évolutive et de la différenciation tumorale pour présumer du site de progression de la maladie et organiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Échographie cervicale

L'échographie cervicale permet le repérage des rechutes dans le lit de thyroïdectomie et des ganglions pathologiques. Elle guide la ponction des images suspectes qui permettra d'apporter la preuve cytologique ou biologique d'une maladie persistante (examen des étalements, dosage de thyroglobuline *in situ*).

Surveillance

La surveillance, maintenue à vie, sera progressivement espacée. Elle est à moduler pour chaque malade selon le pronostic (62).

h) Prise en charge des cancers thyroïdiens de souche folliculaires évolutifs ou en récidive

Facteurs pronostiques de survenue de récidive ou de métastases

Chez les patients pris en charge pour un cancer de la thyroïde de souche folliculaire, le risque

d'envahissement ganglionnaire cervical est de l'ordre de 20 à 40 % et le risque d'extension métastatique est de 10–15 %. Ces métastases sont présentes lors du diagnostic dans la moitié des cas. Elles sont responsables de la plupart des décès liés aux cancers thyroïdiens (63).

Les facteurs favorisant la survenue des métastases sont l'âge supérieur à 45 ans, la taille ou l'extension tumorale locale et le caractère moins bien différencié de l'histologie tumorale. Pour les cancers papillaires et médullaires qui essaiment préférentiellement par voie lymphatique, une thyroïdectomie totale et la pratique d'un curage ganglionnaire diminuent le risque de reprise évolutive locale. En corollaire, la présence d'adénopathies au curage ganglionnaire inaugural augmente le risque de rechute locorégionale ou de non-guérison ultérieure. Pour les cancers vésiculaires moyennement ou peu différenciés, les métastases surviennent plus fréquemment en cas de rupture capsulaire tumorale franche et d'emboles vasculaires nombreux (61).

Suivi des patients métastatiques

Une surveillance clinique, biologique et morphologique réalisée tous les 3 à 6 mois selon le cas permet d'estimer la progression tumorale, de repérer les foyers néoplasiques, d'évaluer le retentissement clinique et les risques de complications liées aux métastases, de décider des modalités de traitement.

Dans le cancer thyroïdien folliculaire bien différencié, les métastases sont principalement ganglionnaires, pulmonaires, osseuses. Les localisations cutanées et cérébrales sont rares. On se base sur l'évolution de la thyroglobuline, la fixation de l'iode 131 sur les scintigraphies post-thérapeutiques, l' échographie cervicale, le scanner corps entier, l'IRM du squelette et la scintigraphie osseuse pour suivre les malades. Lorsque la thyroglobuline est élevée en présence d'une tumeur moins bien différenciée qui ne capte pas ou faiblement l'iode 131, la réalisation d'une tomographie par émission de positrons au FDG (TEP-FDG) permet

d’obtenir un diagnostic de localisation dans 90–95 % des cas et de donner une appréciation pronostique (l’évolutivité est plus faible en l’absence de fixation) (32).

Modalités thérapeutiques

La prise en charge des patients atteints d’un cancer thyroïdien évolutif ou présentant des métastases doit faire l’objet d’une concertation pluridisciplinaire.

Les possibilités thérapeutiques dans ce cas sont basées sur la chirurgie des métastases à distance, la radiothérapie externe, la radiothérapie métabolique, les techniques d’embolisation des métastases en radiologie interventionnelle sont aussi parfois possibles (64) (63). Les chimiothérapies sont assez décevantes dans la prise en charge de ces cancers différenciés de la thyroïde. Enfin, les récentes thérapeutiques basées sur les inhibiteurs de tyrosine-kinase représentent un espoir thérapeutique sérieux pour la petite minorité de patients ayant des cancers thyroïdiens métastatiques en échec des thérapeutiques usuelles (65).

B. Le nodule thyroïdien

Le remaniement nodulaire du parenchyme thyroïdien est un phénomène physiologique. Il s’observe communément avec le vieillissement, se constituant plus ou moins précocement selon le terrain génétique et les facteurs environnementaux. II est le reflet de la capacité d'adaptation de la glande thyroïde au cours de la vie à des contraintes intrinsèques ou externes pour produire des hormones thyroïdiennes en quantité suffisante.

La majorité des nodules sont et resteront bénins (95 % des cas) correspondant à des adénomes, parfois à des formations kystiques, souvent de petite taille et non apparents. Ils sont rarement isolés, s’inscrivent plutôt dans le cadre de dystrophies thyroïdiennes diffuses

qui se constituent progressivement au fil des années et des décennies. Mais d'autres plus volumineux, remaniés par des hémorragies ou de la nécrose peuvent être inesthétiques ou gênants, responsables de compression. Certaines formations nodulaires fonctionnelles peuvent être responsables d'une hyperthyroïdie.

D'autres nodules enfin correspondent à des tumeurs malignes; seul un petit nombre de ces cancers s'avéreront agressifs. Il importe de les repérer, car c'est au stade nodulaire que les cancers thyroïdiens pris en charge au plan thérapeutique ont le meilleur pronostic. La problématique actuelle concernant les nodules thyroïdiens est donc de tolérer que beaucoup d'individus hébergent des nodules sans conséquence sur leur santé, mais à l'inverse de repérer et traiter des nodules hyperfonctionnels ou malins, facteurs de morbidité et de mortalité.

Le rapport de l'Agence nationale d'évaluation en 1995, les recommandations formulées par l' *American Thyroid Association (ATA)* en 2008 et par la Société française d'endocrinologie en 2009 ont précisé les modalités pratiques de l'évaluation et des prises en charge adaptées pour les nodules thyroïdiens (48) (35).

1. Epidémiologie

Les nodules thyroïdiens sont d'une extrême fréquence. Leur prévalence a été évaluée entre 3 et 7 % par la palpation cervicale, entre 20 et 76 % par l'évaluation écho- graphique, et aux alentours de 50 % lors des enquêtes autopsiques. Cette fréquence s'accroît proportionnellement à l'âge : la prévalence équivaut grossièrement à celle de la décennie des sujets. Le sexe féminin (entre 1,2/1 et 4,3/1 selon les séries), la parité (la proportion est 3 fois moindre chez les nullipares), l'irradiation cervicale (avec un risque relatif multiplié par 2 ou 3), la carence relative en iode accroissent la prévalence des nodules.

Le risque de malignité a été diversement apprécié, fonction du recrutement et des critères diagnostiques. Dans l'étude autopsique de la Mayo Clinic, 4,2 % des nodules correspondaient à des cancers (2).

La proportion de sujets atteints de microcancers découverts par l'examen systématique de la glande thyroïde en coupes sériées a été estimée entre 2,5 et 37 % des populations étudiées, ce qui dépend beaucoup des critères histopathologiques retenus (32).

Globalement, les experts s'accordent pour considérer que la proportion des nodules malins avoisine 5% (16) (6) (66), indépendamment de sa taille qui intervient seulement dans le pronostic du cancer. La proportion de cancers apparaît aussi importante dans les nodules solitaires qu'au sein des goitres multinodulaires.

Cependant, l'incidence de cancers thyroïdiens diagnostiqués est faible : elle est estimée en France par an et pour 100000 personnes à 7,5 chez la femme, et 2,1 chez l'homme. La mortalité par cancer thyroïdien est très réduite : 0,3 pour 100 000 habitants et par an, soit un peu plus de 400 décès par an en France. En définitive, les cancers nodulaires de la thyroïde sont très fréquents, mais rarement diagnostiqués, et exceptionnellement cause de décès.

La transformation d'une formation initialement bénigne en cancer paraît peu vraisemblable : un argument majeur est que la majorité des adénomes sont de type vésiculaire et les cancers vésiculaires sont bien moins fréquents que les cancers papillaires (67).

Les causes des nodules thyroïdiens sont :

Nodules bénins

• Adénomes vésiculaires

• Kystes simples et hémorragiques (hématocèles)

• Thyroïdites aiguës ou subaiguës

Nodules malin

•Cancers papillaires, vésiculaires, médullaires, anaplasiques

• Lymphomes

• Métastases

2. Evaluation clinique

Il existe un certain nombre de situations cliniques où une enquête anamnestique, une analyse du contexte suffisent à orienter vers un diagnostic précis, limitant et orientant les explorations (figure 13).

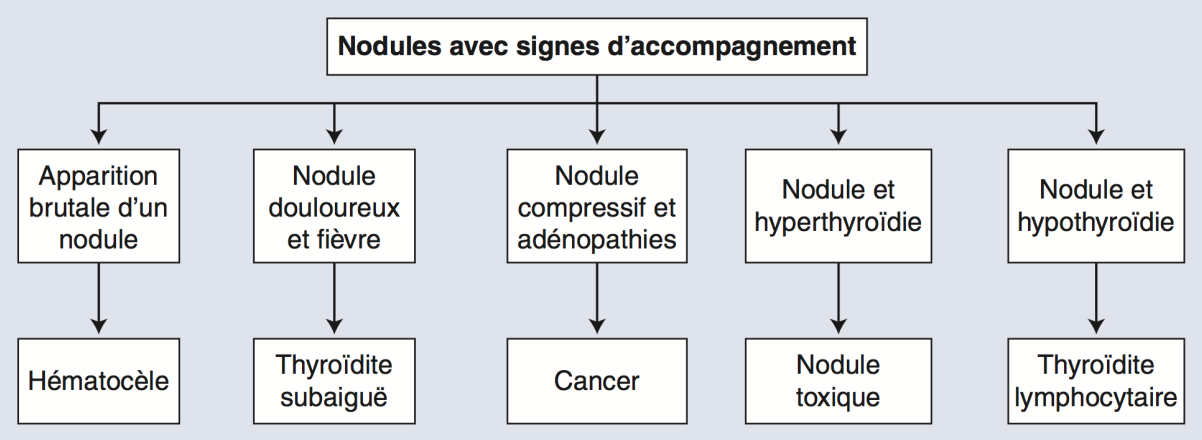

Figure 13 *: Evaluation clinique initiale des nodules thyroïdiens d'après l'agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (68).*

Mais la majorité des nodules sont asymptomatiques, fortuitement découverts par le patient ou à l'occasion d'une consultation médicale. Un certain nombre d'arguments conduisent d'emblée à remettre en cause l'habituelle bénignité du nodule.

Ces éléments sont : (32)

• Âge < 16 ans ou > 65 ans

• Sexe masculin

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

• Coïncidence d'un cancer primitif, de maladie de Cowden, de polyadénomatose colique familiale isolée ou dans le cadre du syndrome de Gardner, de complexe de Carney, de maladie de von Recklinghausen (figure 14)

• Antécédent d'irradiation cervicale

• Nodule récemment apparu ou rapidement évolutif

• découverte du nodule à l'occasion de la caractérisation d'un foyer de fixation à la TEP au fluorodéoxyglucose (TEP-FDG)

• Nodule dur, irrégulier, ou fixé

• Paralysie récurrentielle

• Adénopathie cervicale satellite

Syndrome familial	Manifestations	Tumeur thyroïdienne	Gène/localisation chromosomique
Polypose colique familiale	Polypes du côlon	Cancer thyroïdien papillaire	*APC*/5q21
Syndrome de Gardner	Polypes, ostéomes, fibromes, lipomes	Cancer thyroïdien papillaire	*APC*/5q21, autres ?
Maladie de Cowden	Hamartomes, tumeurs du sein	Adénome, cancer folliculaire, goitre	*PTEN/RASAL1*/10Q22-23
Complexe de Carney	Taches cutanées, myxomes, schwannomes, hypercorticisme, adénome hypophysaire, tumeur testiculaire	Adénome, cancer folliculaire	*PRKAR1A*

Figure 14 *: formes familiales syndromiques de cancer de la thyroïde (34).*

3. Evaluation biologique

a) En première intention : la TSH

La primauté est donnée au dosage de la TSH. Celui-ci permet de détecter précocement une dysfonction thyroïdienne même infraclinique.

Une valeur haute (hypothyroïdie) oriente vers un contexte de thyroïdite lymphocytaire justifiant alors seulement la recherche des anticorps antithyroperoxydase, et lorsque celle-ci est négative celle des anticorps antithyroglobuline. Le problème est de préciser la signification des nodules dans ce contexte de thyroïdite lymphocytaire : nodule « vicariant » préservé par le processus de thyroïdite, correspondant à un nodule fonctionnel captant les isotopes, régressif sous traitement hormonal substitutif ; nodule de thyroïdite ; épithélioma associé (2 à 4 % des cas), lymphome ; une valeur basse de la TSH (hyperthyroïdie) est suggestive d'un nodule fonctionnel, producteur d'hormone thyroïdienne. La confirmation en est obtenue typiquement par la scintigraphie thyroïdienne.

Si la TSH est normale (euthyroïdie), le problème est d'ordre morphologique, en faveur d'un nodule tumoral sans dysfonction thyroïdienne. Dans cette circonstance, ce sont les examens échographiques et cytologiques qui apportent les meilleures informations sur les caractéristiques morphologiques du nodule et du reste du parenchyme.

b) La calcitonine

L'opportunité du dosage de la calcitonine a fait l'objet de nombreux débats. En effet, une augmentation franche de la calcitonine circulante (> 200 pg/mL) oriente fortement vers le carcinome médullaire de la thyroïde. L'ambiguïté du dosage de la calcitonine provient des augmentations modérées (20–100 pg/mL), indépendamment de toute altération fonctionnelle rénale. Celles-ci peuvent résulter de microcarcinomes médullaires ou d'hyperplasies des

cellules C, isolées ou favorisées par le tabagisme. En définitive le dosage de la calcitonine est indispensable en cas de contexte familial de NEM 2 (néoplasie endocrinienne multiple de type 2) ou de CMT, en cas de diarrhée ou de flush, ou en cas de suspicion de malignité. Le dosage en pratique courante de la calcitonine devant tout nodule thyroïdien n'est pas recommandé par les récentes recommandations américaines (16). Cependant sa mesure de principe devant tout nodule thyroïdien, largement prônée en Europe, a contribué à la détection précoce du cancer médullaire et à l'amélioration de son pronostic (32).

c) La thyroglobuline

La thyroglobuline circulante ne constitue pas un marqueur de malignité. Elle sera très utile dans la surveillance des nodules cancéreux après thyroïdectomie totale, son ascension post opératoire sera alors le témoin de la présence de tissu thyroïdien. Toutefois sa valeur diagnostique mérite d'être appréciée dans les situations de métastases diffuses : son taux est ordinairement très élevé (< 1500 ng/mL) lorsque l'origine est primitivement constituée par un cancer de souche vésiculaire différencié ; une valeur normale permet raisonnablement d'exclure cette origine, même en présence d'un nodule occulte fortuitement découvert.

4. Evaluation échographique

L'échographie s'est imposée comme l'examen de référence pour l'étude de la morphologie thyroïdienne et en particulier des nodules. Elle permet d'analyser de façon très fine et précise le parenchyme thyroïdien et d'identifier des formations nodulaires de toute petite taille, mesurant jusqu'à 1 ou 2 mm. Le rôle de l'échographie est essentiel pour confirmer le diagnostic, étudier le parenchyme thyroïdien adjacent, rechercher d'autres nodules infracliniques associés et préciser les caractéristiques des formations nodulaires décelées. Cette étude permet en particulier de rechercher des signes évocateurs de bénignité ou de

malignité, et de guider une éventuelle cytoponction. Elle permet également d'effectuer la surveillance évolutive.

a) Technique

La glande thyroïde est un organe superficiel. On utilise donc une sonde linéaire de très haute fréquence (10-15 MHz) et occasionnellement une sonde convexe de plus basse fréquence pour mesurer un goitre volumineux ou pour étudier une extension endothoracique. L'examen comporte une étude en mode B, en Doppler couleur ou énergie, parfois en Doppler pulsé, et en élastographie si l'échographe dispose du module spécifique. L'opérateur doit être formé et entraîné à l'échographie thyroïdienne, pour fournir un compte-rendu détaillé et informatif pour le clinicien.

Informations apportées par l'échographie thyroïdienne.

Voici les éléments que l'on doit idéalement retrouver dans un compte-rendu afin de guider la prise en charge ultérieure (66) : l'indication de l'échographie, l'anamnèse clinique, le taux de TSH si disponible, le contexte à risque, le résultat d'explorations complémentaires et le résultat des échographies antérieures. Le compte-rendu d'échographie doit également préciser les conditions de l'examen, l'échogénicité globale, décrire la présence d'un lobe pyramidal ou non, la présence d'un reliquat le long du tractus thyréoglosse, les aires parathyroïdiennes et ganglionnaires.

Étude de la thyroïde dans sa globalité

Les dimensions thyroïdiennes doivent être mesurées, avec estimation du volume global en additionnant le volume de chaque lobe, et éventuellement de l'isthme s'il est hypertrophié. Il est important de préciser l'aspect du parenchyme adjacent au nodule: homogène ou hétérogène, normo ou hypoéchogène, vascularisation au Doppler couleur ou énergie.

Caractérisation du nodule d'intérêt, recherche et caractérisation de nodules associés

Tous les nodules observés doivent être localisés et décrits de façon détaillée :

• volume : pour les nodules supracentimétriques, la mesure des trois dimensions avec calcul du volume permet d'exercer la surveillance évolutive. II est important de noter si le nodule est plus épais que large;

• échostructure : elle peut être liquide, solide ou mixte, homogène ou hétérogène;

• échogénicité : les nodules liquidiens sont anéchogènes. Les nodules solides sont hypoéchogènes, isoéchogènes ou hyperéchogènes en comparaison avec le parenchyme adjacent. Lorsque le nodule est mixte, on s'intéresse à l'échogénicité de la composante tissulaire ;

• Contours : ils peuvent être nets, flous ou festonnés (nets mais irréguliers). Le nodule peut être entouré d'un halo périphérique hypoéchogène, fin ou épais, complet ou incomplet;

• Calcifications : il s'agit d'éléments très hyperéchogènes de présentation variable. Les macrocalcifications génèrent un cône d'ombre acoustique, gênant l'étude du parenchyme situé en arrière. Elles sont périphériques (en «coquille d œuf») ou internes. Les microcalcifications sont ponctiformes (moins de 1mm), plus ou moins diffuses (en «tempête de neige») ou en motte, ne génèrent pas de cône d'ombre, sauf lorsqu'elles s'accumulent. Elles correspondent aux calcosphérites observées en histologie dans les carcinomes papillaires (69).

• Vascularisation : on utilise le Doppler couleur ou énergie pour préciser la topographie et l'intensité de la vascularisation.

• élastographie : il s'agit d'une technique dont le but est d'estimer la dureté d'un nodule, puisque le risque de malignité augmente avec la dureté (70).

Rapports éventuels avec les structures anatomiques de voisinage

L'échographie permet de rechercher des signes de compression des structures de voisinage par le nodule, en particulier de la trachée. On peut aussi observer l'extension extrathyroïdienne d'un nodule, par exemple aux muscles adjacents.

Étude des aires ganglionnaires cervicales

Elle est indispensable car la présence d'une adénopathie suspecte en regard d'un nodule permet d'en supposer la malignité avec une très forte probabilité. Les adénopathies peuvent faire l'objet de ponctions à l'aiguille fine pour étude cytologique ou pour dosage de thyroglobuline intraganglionnaire. Si le dosage est positif, on peut affirmer la nature métastatique du ganglion.

Élaboration d'un schéma de repérage

Celui-ci est indispensable pour le repérage anatomique des nodules et pour la surveillance ultérieure. Il comporte une vue de face de la thyroïde et de profil de chaque lobe.

Conclusion

Elle comporte un résumé descriptif sans évocation d'un diagnostic histologique. Elle doit apporter des recommandations sur le rythme de la surveillance, des indications sur les nodules justifiant de la réalisation d'une cytoponction.

b) Critères échographiques évocateurs de la bénignité ou de la malignité d'un nodule

L'étude échographique permet de compléter l'évaluation clinique et biologique des nodules en apportant un faisceau d'arguments supplémentaire en faveur de la bénignité ou de la malignité d'un nodule thyroïdien. Elle ne permet que rarement d'affirmer indépendamment des autres évaluations la nature d'un nodule. Cependant, de nombreuses études ont montré que plusieurs

critères pouvaient être utilisés pour définir un niveau de risque de malignité et pour guider les indications de cytoponction. Ces critères sont résumés dans les figures 15 et 16.

Nodule liquidien pur
Nodule tissulaire homogène hyperéchogène
Nodule microkystique
Halo hypoéchogène périphérique fin et continu
Calcification périphérique complète
Vascularisation périnodulaire prédominante
Index de dureté faible à l'élastographie

Figure 15 *: critères échographiques en faveur de la bénignité d'un nodule thyroïdien (66).*

Caractère solide fortement hypoéchogène
Contours flous ou festonnés
Nodule plus épais que large
Microcalcifications
Macrocalcifications périphériques discontinues
Effraction capsulaire
Envahissement des tissus adjacents
Vascularisation intranodulaire prédominante
Index de dureté élevé à l'élastographie
Adénopathie suspecte dans le territoire de drainage
Augmentation rapide de volume lors de la surveillance

Figure 16 *: critères échographiques en faveur de la malignité d'un nodule thyroïdien (66).*

Chaque critère ne confère pas le même niveau de risque statistique de malignité et aucun isolément n'est pathognomonique de malignité. L'association de plusieurs de ces signes accroît significativement le risque (71).

Il est donc apparu nécessaire de stratifier et de codifier le niveau de risque en fonction de l'évaluation échographique, afin d'orienter et standardiser les indications de cytoponction. Ainsi est apparu le système Thyroid Imaging-Reporting and Database System (TI-RADS), décrit initialement par Horvath et collaborateurs (72) par analogie avec le

système BI-RADS utilisé en pathologie mammaire. Il a ensuite été adapté, perfectionné et évalué par Russ et collaborateurs (73) afin d'être facilement utilisable en routine par les radiologues et les cliniciens. Ce système décrit six catégories de nodules, associées à un niveau de risque de malignité croissant (cf figure 17). Il intègre aussi les données d'une éventuelle analyse en élastographie.

Ainsi, les nodules classés TI-RADS 2 ont un risque de malignité proche de 0 et ne doivent généralement pas être ponctionnés. À l'inverse, les nodules classés TI-RADS 5 sont associés à un risque de malignité proche de 100% et nécessitent une cytoponction (figure 18).

Analyse échographique	Score TI-RADS
Constamment bénin Kyste simple Nodule spongiforme « White knight » Macrocalcification isolée Thyroïdite subaiguë typique Amas isoéchogènes confluents	Score 2
Très probablement bénin Aucun des cinq signes forts (catégories 4B et 5) Isoéchogène Hyperéchogène	Score 3
Faiblement suspect Aucun des cinq signes forts Modérément hypoéchogène	Score 4A
Fortement suspect Plus épais que large Contours irréguliers Microcalcifications Fortement hypoéchogène Indice de rigidité anormale (élastographie)	Score 4B : un ou deux signes présents, pas d'adénopathie Score 5 : trois à cinq signes présents et/ou adénopathie

Le signe le plus péjoratif doit être retenu pour la définition du nodule. Le « white knight » correspond à une plage arrondie hyperéchogène bien circonscrite au sein d'une thyroïdite auto-immune (représentant probablement une zone de régénération). La forte hypoéchogénicité se définit comme plus importante que celle des muscles superficiels, et l'hypoéchogénicité modérée comme une échogénicité inférieure à celle de la glande normale mais supérieure à celle des muscles superficiels.

***Figure 17**: définition du score TIRADS à partir de l'analyse échographique (74).*

Score TI-RADS	Signification	Risque de malignité (%)
1	Examen normal	
2	Bénin	≈0
3	Très probablement bénin	0,25
4A	Faible suspicion de malignité	6
4B	Forte suspicion de malignité	69
5	Pratiquement certainement malin	≈100

Figure 18: *stratification du risque en fonction du score TIRADS (66).*

Il est intéressant de noter que les sociétés savantes anglo-saxonnes n'utilisent pas cette classification mais les critères échographiques en faveur de malignité/bénignité sont globalement très semblables (figure 19).

Comparison of the 2016 AACE/ACE-AME, 2015 ATA, and 2014 BTA Thyroid Nodule Ultrasound Classification Systems[a]

AACE/ACE-AME	ATA	BTA
		U1 Normal
1 Low-risk lesion • Cysts (fluid component >80%) • Mostly cystic nodules with reverberating artifacts and not associated with suspicious US signs • Isoechoic spongiform nodules, either confluent or with regular halo	**Benign** Purely cystic nodules (no solid component) **Very low suspicion** Spongiform or partially cystic nodules without any of the US features described in low-, intermediate- or high-suspicion patterns **Low suspicion** Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid area without: • Microcalcifications • Irregular margin • Extrathyroidal extension • Taller than wide shape	**U2 Benign** A. Halo, isoechoic, mildly hyperechoic B. Cystic change ± ring-down sign (colloid) C. Microcystic/spongiform D-E. Peripheral eggshell calcification F. Peripheral vascularity
2 Intermediate-risk thyroid lesion Slightly hypoechoic (vs. thyroid tissue) or isoechoic nodules, with ovoid-to-round shape, smooth or ill-defined margins May be present: • Intranodular vascularization • Elevated stiffness at elastography, • Macro or continuous rim calcifications • Indeterminate hyperechoic spots	**Intermediate suspicion** Hypoechoic solid nodule with smooth margins without: • Microcalcifications • Extrathyroidal extension • Or taller than wide shape	**U3 Indeterminate/equivocal** A. Homogeneous, markedly hyperechoic, solid, halo (follicular lesion) B. Hypoechoic (?), equivocal echogenic foci, cystic change (irregular) C. Mixed/central vascularity
3 High-risk thyroid lesion *(50-90%)* Nodules with at least 1 of the following features: • Marked hypoechogenicity (vs. prethyroid muscles) • Spiculated or lobulated margins • Microcalcifications • Taller-than-wide shape (AP>TR) • Extrathyroidal growth • Pathologic adenopathy Expected risk of malignancy in accordance with the presence of 1 or more suspicious findings.	**High suspicion** Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of partially cystic nodule with 1 or more of the following features: • Irregular margins (infiltrative, microlobulated) • Microcalcifications • Taller than wide shape • Rim calcifications with small extrusive soft tissue component • Evidence of extrathyroidal extension	**U4 suspicious** A. Solid, hypoechoic (cf. thyroid) B. Solid, very hypoechoic (cf. strap muscle) C. Disrupted peripheral calcification, hypoechoic D. Lobulated outline **U5 Malignant** A. Solid, hypoechoic, lobulated/irregular outline, microcalcification (papillary carcinoma?) B. Solid, hypoechoic, lobulated/ irregular outline, globular calcification (medullary carcinoma?) C. Intranodular vascularity D. Shape tall>wide (AP>TR) E. Characteristic associated lymphadenopathy

Abbreviations: AACE/ACE/AME = American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology/ Associazione Medici Endocrinologi; AP = anteroposterior; ATA = American Thyroid Association; BTA = British Thyroid Association; TR = transverse; US = ultrasonography.

[a] Adapted from: 2015 ATA Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26:1-133; British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Carcinoma. *Clin Endocrinol*. 2014;81 Suppl 1:1-122; 2016 AACE/ACE-AME Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 1:1-59.

Figure 19 *: comparaison des différents systèmes de classification échographique des nodules thyroïdien (16).*

c) Indications de cytoponction

L'échographie permet de guider le geste de la cytoponction à l'aiguille fine des formations nodulaires ou ganglionnaires suspectes. Elle permet d'atteindre des nodules non palpables

cliniquement, de vérifier que l'aiguille est bien positionnée dans le nodule d'intérêt, et de cibler la composante tissulaire des nodules mixtes. Les indications de cytoponction découlent de l'analyse de l'ensemble des facteurs de risque de malignité d'un nodule, parmi lesquels figurent aussi bien sûr ses caractéristiques échographiques (figure 19).

Un contexte à risque	Antécédents familiaux ou personnels à risque Biologique : élévation de la calcitonine Circonstances de découverte : – bilan d'extension d'un néoplasme – hyperfixation focale en ^{18}FDG-TEP
Des caractéristiques nodulaires suspectes	Cliniques Échographiques : – score TI-RADS 4A, 4B ou 5 – nodule ayant augmenté de plus de 20 % en volume et dont deux dimensions ont augmenté de 2 mm au moins – nodule accompagné d'une adénopathie suspecte – nodule de plus de 2 cm (sauf si liquidien pur) afin de ne pas méconnaître une tumeur folliculaire de grande taille dont l'aspect échographique peut être rassurant. Le risque de malignité d'un nodule n'augmente pas avec sa taille, mais son pronostic s'aggrave s'il s'agit d'un cancer
Autres situations	Cytoponction antérieure non contributive ou « lésion vésiculaire de signification indéterminée » selon la classification de Bethesda

FDG-TEP : tomographie d'émission de positons au fluorodéoxyglucose ; TI-RADS : *thyroid imaging-reporting and database system*.

Figure 19 *: indications à la cytoponction (66).*

5. Evaluation cytologique

La cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine a démontré son intérêt dans la prise en charge des nodules thyroïdiens. Son objectif est d'identifier, parmi les nodules thyroïdiens, ceux correspondant à des cancers. Les connaissances actuelles sur l'évaluation cytologique des nodules du corps thyroïde s'appuient sur les mises au point de plusieurs comités d'experts

réunis à Bethesda en octobre 2007, lors d'une conférence constituée sous l'égide du National Cancer Institute (75).

a) Technique :

La cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine est effectuée avec ou sans aspiration, avec ou sans échographie. On utilise une aiguille, montée ou non sur une seringue à piston (calibre de l'aiguille est de 22 à 27 G). Deux à cinq ponctions sont effectuées par nodule (76). Des mouvements de va-et-vient très courts sont imprimés à l'aiguille afin de recueillir le matériel cellulaire. En l'absence d'aspiration, le matériel cellulaire monte dans l'aiguille par capillarité. Dès que le matériel cellulaire apparaît dans l'embout de l'aiguille, celle-ci est retirée (76)(77). Ce matériel fait l'objet d'étalements conventionnels ou de recueil en milieu liquide. Pour le recueil en milieu liquide et une préservation cellulaire optimale, il faut remplir le corps de pompe de la seringue avec un liquide spécifique de préservation, puis placer l'aiguille (contenant le produit de ponction) sur la seringue pour en «chasser» le contenu dans un flacon contenant également le liquide de préservation. Cette technique par recueil des cellules en milieu liquide simplifie le prélèvement puisqu'il n'est plus nécessaire de savoir réaliser un étalement cytologique (76). Les cellules sont alors habituellement colorées par le Papanicolaou.

Lorsque le matériel de cytoponction est liquidien, il est préconisé d'effectuer un ou deux étalements sur lames, sèches à faire, puis d'effectuer une cytocentrifugation et une éventuelle inclusion du culot cellulaire en paraffine (76). Le liquide doit être adressé idéalement dans la demi-heure dans un service d'anatomie et cytologie pathologiques pour que la prise en charge technique soit optimale.

La technique d'inclusion du culot cellulaire en paraffine, parfois réalisée à partir d'un prélèvement liquidien ou d'un recueil de cellules en milieu liquide, permet d'effectuer des

techniques immunocytochimiques complémentaires selon des modalités identiques à celles développées sur les tissus inclus en paraffine.

Les techniques immunocytochimiques peuvent également être réalisées sur des étalements cellulaires conservés au froid à -20 °C ou à partir d'étalements monocouches. Les résultats en sont fiables et reproductibles lorsqu'ils sont effectués à partir d'un culot cellulaire inclus en paraffine. En revanche, les résultats d'une étude immunocytochimique réalisée sur des étalements conventionnels ou monocouches doivent être interprétés avec précaution, ils nécessitent une validation spécifique car l'immunoréactivité peut être différente de celle observée dans les tissus inclus en paraffine (78).

b) Interprétation cytologique

La conférence réunie à Bethesda a mis en avant les données d'identification et les informations cliniques devant accompagner toute demande d'interprétation cytopathologique (75) : nom(s), prénom, sexe, date de naissance du patient ou numéro identifiant unique; nom et coordonnées du médecin prescripteur; nom de l'analyse demandée; date et nature du prélèvement (site de ponction).

Les renseignements cliniques, biologiques ou échographiques sont aussi indispensables : localisation, taille du (des) nodule(s); contexte d'hypothyroïdie, de thyroïdite auto-immune ou de maladie de Basedow; présence d'anticorps antithyroïdiens ; antécédent de traitement par de l'iode radioactif, d'irradiation cervicale, personnel ou familial de cancer.

Certaines lésions cytopathologiques de nature bénigne au cours d'une thyroïdite, d'une maladie de Basedow, à distance d'un traitement par l'iode radioactif ou d'une irradiation cervicale, peuvent en effet mimer une lésion carcinomateuse, tel un cancer papillaire de la

thyroïde (79). Certaines métastases peuvent mimer des lésions thyroïdiennes primitives (ex : la métastase d'un carcinome rénal peut ressembler à une tumeur folliculaire de la thyroïde, la métastase d'un mélanome peut mimer un carcinome médullaire, ou peut être confondue avec un carcinome anaplasique thyroïdien (79).

D'autres renseignements sont utiles : résultat d'une cytoponction antérieure ; traitement concomitant par des hormones thyroïdiennes ; taux de TSH ; résultats de l'échographie ou de la scintigraphie thyroïdienne.

La qualité des prélèvements est un facteur primordial qui conditionne la fiabilité des résultats de la cytologie. Lorsqu'une cytoponction ne comporte pas assez de cellules épithéliales,

elle est jugée non représentative. Dans ce cas, la réponse anatomopathologique peut être formulée de plusieurs façons: cytoponction non contributive ou non représentative; cytodiagnostic impossible ; prélèvement non satisfaisant.

L'interprétation de prélèvements qualitativement ou quantitativement insuffisants est à l'origine de faux négatifs. II est nécessaire de renouveler le prélèvement.

Le nombre de cytoponctions non représentatives varie entre 3 et 20% selon les équipes (77), ce que pourrait réduire l'évaluation immédiate par le cytologiste du matériel prélevé. Un prélèvement est jugé représentatif lorsqu'il comporte cinq ou six placards cellulaires, chaque placard comportant plus de dix cellules. Ce seuil quantitatif pour l'exclusion de la malignité apparaît très important lorsque sont observées des cellules thyroïdiennes normales.

À l'inverse, un diagnostic de malignité peut être porté sur un petit nombre de cellules, dès lors que leurs caractéristiques apparaissent déterminantes.

c) Analyse et interprétation de la cytoponction

La conférence de Bethesda a préconisé une classification en six catégories diagnostiques (80).

Son utilisation est recommandée en France par la Société française d'endocrinologie, par la Haute Autorité de Santé et par la Société française de cytologie clinique (66) (75) (81).

La sensibilité de la cytoponction thyroïdienne pour le diagnostic de malignité a été globalement évaluée dans les études entre 84,6 et 97,7 %, la spécificité entre 51,1 et 87,8%, la valeur prédictive positive entre 37,7 et 76 %, la valeur prédictive négative entre 93,9 et 97,4% (77).

Classification de Bethesda (figure 20):

Prélèvement non satisfaisant/non diagnostique (Bethesda I)

Un prélèvement est jugé non représentatif lorsqu'il comporte moins de cinq ou six placards cellulaires, ou lorsque les cellules étudiées sont mal préservées.

Lésions bénignes (Bethesda ll)

Cette catégorie diagnostique présente un faible risque de malignité (évalué à moins de 3%). Elle comprend les lésions hyperplasiques d'un goitre nodulaire et les lésions de thyroïdite chronique.

Lésions folliculaires de signification indéterminée/atypies de signification indéterminée (Bethesda III)

Dans cette catégorie, le risque de malignité est évalué entre 5 et 15%. Cette catégorie diagnostique hétérogène comprend les cas ne pouvant être placés ni dans la catégorie des lésions bénignes, ni dans la catégorie des tumeurs folliculaires.

Tumeurs/néoplasmes folliculaires dont les tumeurs à cellules oxyphiles (Bethesda IV)

La terminologie « suspect pour une tumeur/néoplasme folliculaire» et «suspect pour une tumeur/néoplasme folliculaire à cellules oxyphiles» est également acceptée. Dans cette

catégorie, le risque de malignité est faible ou modéré, évalué entre 15 et 30%. Dans cette catégorie diagnostique, la cytologie ne permet pas de distinguer formellement les tumeurs folliculaires bénignes des tumeurs folliculaires malignes. Le diagnostic de malignité d'une tumeur folliculaire repose en effet sur la démonstration d'un franchissement capsulaire complet et/ou d'une invasion vasculaire, ces éléments du diagnostic positif n'étant observés qu'après une étude histopathologique conventionnelle.

Lésions suspectes de malignité (Bethesda V)

Le risque de malignité est évalué entre 60 et 75%, correspondant à la suspicion d'un carcinome papillaire, médullaire, peu différencié, anaplasique, de lymphome ou de métastase.

Lésions malignes (Bethesda VI)

Le risque de malignité est évalué entre 97 et 99 %.

Diagnostic cytologique selon Bethesda	Risque de cancer
Bethesda I Prélèvement non satisfaisant	Non évalué
Bethesda II Bénin	Moins de 3 %
Bethesda III Lésion folliculaire de signification indéterminée	5–15 %
Bethesda IV Tumeur (néoplasme) folliculaire	15–30 %
Bethesda V Suspect de malignité	60–75 %
Bethesda VI Malin	Plus de 97 %

Figure 20 *: catégories du diagnostic cytologique selon Bethesda et risque de malignité d'après (80) et (75).*

Comme pour l'évaluation échographique, il est intéressant de noter que d'autres classifications internationales sont utilisées par les sociétés savantes étrangères, en particulier en Italie et au Royaume Uni, avec cependant des critères cytologiques comparables (cf figure 21).

Ainsi, les nodules thyroïdiens folliculaires avec résultat indéterminé à la cytologie sont classés différemment selon les différents systèmes de classement.

Ils sont classés comme thy3a en présence de traits atypiques et comme thy3f lorsqu'une lésion folliculaire est suspectée, selon l'Association Britannique de la Thyroïde (BTA). Ils sont définis comme catégorie III (Atypie de Signification Indéterminée - AUS ou Lésion Folliculaire de Signification Indéterminée) et IV (Neoplasme Folliculaire - FN ou Suspicion pour un Neoplasme Folliculaire - SFN) selon le système Bethesda. En Italie, la Société Italienne d'Endocrinologie, l'Association Italienne de Thyroïde, l'Association Italienne des Endocrinologues Cliniques et la Société Italienne pour la Pathologie Anatomique et la Cytologie, conjointement avec la division italienne de l'Académie Internationale de Pathologie adoptent le terme Tir3A pour les risques à faible risque et Tir3B pour les lésions indéterminées à haut risque (16).

Comparison of the Italian AME Consensus, BSRTC, and UK-RCPath Systems for Classification and Reporting of Thyroid Cytologic Results

Italian Consensus, 2014	BSRTC	UK-RCPath
TIR 1. Nondiagnostic	I. Nondiagnostic	Thy 1. Nondiagnostic
TIR 1c. Nondiagnostic cystic	I. Cystic fluid only	Thy 1c. Unsatisfactory, consistent with cyst
TIR 2. Nonmalignant	II. Benign	Thy 2/Thy 2c. Nonneoplastic
TIR 3A. Low-risk indeterminate lesion	III. AUS/FLUS atypia or follicular lesion of undetermined significance	Thy 3a. Neoplasm possible: atypia/ nondiagnostic
TIR 3B. High-risk indeterminate lesion	IV. Follicular neoplasm or suspicious for follicular neoplasm	Thy 3f. Neoplasm possible: suggestive of follicular neoplasm
TIR 4. Suspicious for malignancy	V. Suspicious for malignancy	Thy 4. Suspicious for malignancy
TIR 5. Malignant	VI. Malignant	Thy 5. Malignant

Abbreviations: AME = Associazione Medici Endocrinologi; AUS/FLUS = follicular lesion/atypia of undetermined significance; BSRTC = Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology; TIR = Thyroid Imaging Reporting; Thy = thyroid; UK-RCPath = UK Royal College of Pathologists.

Figure 21 *: comparaison des différents système de classification diagnostiques après cytoponction de nodule thyroïdien, d'après (16)*

6. Stratégie de prise en charge d'un nodule thyroïdien

Au terme de l'évaluation clinique, biologique, échographique et cytologique, on distingue principalement 3 cas de figure pour la prise en charge.

1 - Nodule bénin, relevant d'une surveillance

2 - Nodule suspect de malignité relevant d'une prise en charge chirurgicale

3 - La 3ème situation regroupe tous les nodules ne rentrant pas dans les 2 premiers cas de figure, c'est une situation ambiguë quant à la suspicion de malignité principalement.

Le problème est donc la sélection des nodules à opérer face à cette incertitude diagnostique.

a) La surveillance

La surveillance est une alternative à la chirurgie pour les patients ayant des nodules non suspects ou bénins lors de leur évaluation initiale. Elle permet de détecter les cancers passés inaperçus ou non diagnostiqués (même si après une cytologie Bethesda II, la révélation secondaire de la malignité a été estimée à moins de 5 %), de dépister l'apparition d'une dysfonction thyroïdienne et d'apprécier l'apparition d'une gêne fonctionnelle. Cette surveillance repose sur l'examen clinique recherchant des signes d'hypothyroïdie ou de thyrotoxicose, une augmentation du volume nodulaire, des signes compressifs (dysphonie, gêne à la déglutition, dyspnée, circulation collatérale), des adénopathies ; la mesure de la TSH, complétée par celle de T3 ou T4 libre si la TSH est basse; l'échographie thyroïdienne nécessairement comparative et enfin une nouvelle ponction pour étude cytologique, soit réalisée de principe si la première n'a pas été informative, soit tout particulièrement si apparaissent des signes cliniques suspects (nodule dur, adhérent, présence d'adénopathie, etc.), une augmentation rapide et significative de la taille d'un nodule non liquidien (diamètre

accru en un an de plus de 20% et de plus de 2mm dans deux dimensions) ou en raison de modifications des caractéristiques échographiques.

En fonction des caractéristiques initiales, on peut conduire cette surveillance 6, 12 ou 18 mois après le bilan de référence en impliquant patient et médecin réfèrent. Le suivi est espacé progressivement sous réserve de signes évolutifs cliniques, biologiques ou échographiques rassurants.

b) La chirurgie

Une intervention chirurgicale est indiquée devant : un nodule malin ou suspect de malignité en raison des données cliniques, échographiques ou cytologiques ; une augmentation franche de la calcitonine sérique (>100pg/ml) ; un nodule volumineux responsable de compression (dysphagie, dysphonie, dyspnée, compression veineuse); l'apparition lors de la surveillance de signes cliniquement, échographiquement ou cytologiquement suspects.

Elle est discutée devant : un nodule entraînant gêne esthétique, anxiété ou cancérophobie (intervention souhaitée par un patient inquiet); un nodule solide ou mixte après deux examens cytologiques non contributifs ou rapportant la présence d'une lésion folliculaire signification indéterminée, un nodule hyperfonctionnel ou toxique, même si le traitement radio-isotopique constitue une alternative à la chirurgie en ces circonstances; les nodules plongeants ou endothoraciques, si leurs caractéristiques le justifient ; une adhésion insuffisante à la surveillance proposée.

La morbidité est faible entre les mains de chirurgiens expérimentes (82). Il faut toutefois bien informer le patient des risques opératoires et de ses inconvénients (cicatrice, nécessité de l'hormonothérapie).

En cas d'atteinte bilatérale, le patient bénéficie d'une thyroïdectomie totale (qui impose un traitement hormonal substitutif). En l'absence de repérage préopératoire d'adénopathies, une

étude histologique extemporanée peut être proposée, s'il y a suspicion de cancer, pour orienter le geste ganglionnaire (83).

Nous proposons un arbre décisionnel regroupant les différents éléments cliniques, échographiques et cytologiques pour la prise en charge des nodules « froids » (figure 22).

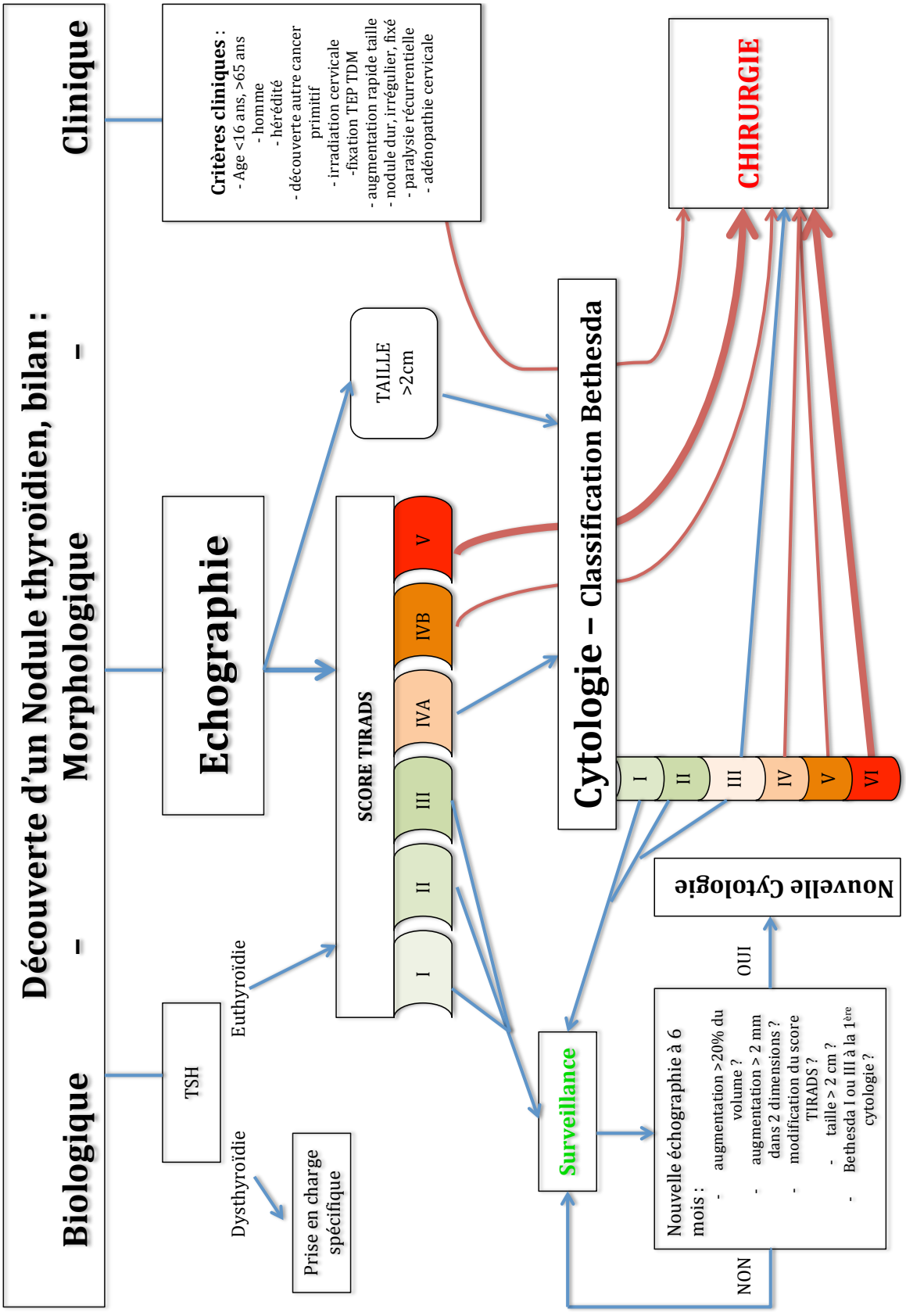

Figure 22 *: arbre décisionnel pour la prise en charge d'un nodule thyroïdien « froid »*

Poursuite de la prise en charge
Suspicion de malignité
Très forte probabilité de malignité

Malgré les progrès réalisés dans la précision des données échographiques et cytologiques, un grand nombre de nodules « suspects » sont en définitif bénins à l'histologie après chirurgie thyroïdienne (environ 20% de malignité finale selon (84)).

La prévalence du cancer dans de tels nodules indéterminés varie selon les études les plus larges, réalisées dans différents pays, elle est en moyenne de 27.6% (85).

Cela signifie donc qu'environ 70% de ces lésions thyroïdiennes indéterminées qui sont soumises à une intervention chirurgicale sont sur-traitées. De nombreuses tentatives ont été faites pour améliorer la précision diagnostique de la prise en charge des nodules de la glande thyroïde en utilisant des caractéristiques cliniques, cytologiques, ultrasonographiques et scintigraphiques, mais aucune d'entre elles ne s'est révélée suffisamment précise (86) (87) (88).

Depuis quelques années, un grand nombre d'études s'intéressent à trouver des marqueurs biologiques pouvant affiner le diagnostic pré-chirurgical de manière à n'adresser à la chirurgie que des nodules malins même si pour l'instant les recommandations ne retiennent pas l'utilisation de marqueur biologique en routine pour la prise en charge diagnostique d'un nodule thyroïdien (16) (46).

Parmi ces marqueurs, la protéine galectine 3 a fait l'objet de nombreuses études.

C. La protéine Galectine 3 (Gal-3)

Gal-3 est l'un des marqueurs moléculaires les mieux étudiés pour le diagnostic de cancer de la thyroïde. De nombreuses études ont élucidé le rôle mécaniste de Gal-3 dans la physiologie normale et le cancer. Plus de 60 études sur l'expression des protéines, en évaluant plus de 6000 spécimens thyroïdiens, ont été rapportées dans la littérature actuelle qui étudient l'utilité de Gal-3 comme marqueur de diagnostic du cancer de la thyroïde (20).

1. Généralités

Les galectines appartiennent à la famille des lectines. Ce sont des glycoprotéines dépourvues d'activité enzymatique, de poids moléculaire variable, pouvant fixer spécifiquement des ligands glycosylés (89). Chez les vertébrés, les lectines sont divisées en deux groupes (90) : les lectines de type C, parmi lesquelles les sélectines, nécessitent la présence de calcium dans le milieu pour se fixer à leur ligand et présentent fréquemment une forme insoluble le plus souvent associée aux membranes cytoplasmiques ; à l'inverse, les lectines de type S ou galectines, plus petites, sont solubles et ne requièrent pas la présence de calcium pour leur activité de liaison. Elles sont appelées « galectines » en raison de leur affinité particulière pour les beta-D-galactosides (91) (92) (93).

Chez l'homme, dix galectines ont été individualisées à ce jour, dont neuf numérotées de 1 à 9 et une nommée protéine du cristal de Charcot-Leyden. Elles se différencient essentiellement par leur spécificité de liaison aux résidus glucidiques ainsi que par leur structure primaire. Cette dernière définit trois groupes de galectines.

Le premier groupe est constitué de protéines formées de deux domaines lectine en tandem situés en C- et N-terminal, reliés par une séquence peptidique de taille variable appelée

peptide de liaison ou peptide *linker*. Les galectines 4, 6, 8 et 9 appartiennent à cette catégorie (94) (95) (96) (97) (98). Le deuxième groupe ne possède qu'un domaine lectine situé en position C-terminale. Il concerne les galectines 1, 2, 5, 7 (90) ainsi que la protéine du cristal de Charcot-Leyden (99).

Le troisième groupe ne contient actuellement que la galectine 3 (100) (101). Celle-ci est constituée également d'un seul domaine lectine en position C-terminale, mais se distingue par une extrémité N-terminale plus longue qui peut être phosphorylée.

2. Fonctions

Leur liaison aux glycoprotéines membranaires favorise l'agrégation de ces dernières et entraîne la transduction de certains signaux, en particulier l'apoptose (102). Les galectines étant excrétées, elles peuvent agir de façon autocrine mais aussi paracrine et jouent un rôle dans la communication cellulaire (102).

Étant donné la structure et la biologie des galectines, le modèle classique récepteur-ligand dans lequel un ligand protéique interagit avec un seul récepteur ne peut pas être strictement appliqué. En effet, de nombreux composés glucidiques contiennent des beta-galactosides, surtout dans le milieu extracellulaire. Il est donc raisonnable de supposer qu'une même galectine reconnaît plus d'un ligand. Les ligands de la matrice extracellulaire identifiés à ce jour pour les galectines 1 et 3 sont la laminine et la fibronectine, constituants principaux des membranes basales. À l'intérieur de la cellule, les galectines peuvent se fixer aux protéines riches en polylactosamines associées à la membrane des lysosomes (LAMPs) et à l'ADN ou à l'ARN (90). La galectine 1 est également capable de reconnaître les récepteurs membranaires CD43 et CD45 du lymphocyte T (103). D'autre part, la galectine 3 se fixe à un antigène associé au cancer bronchique nommé Mac2 et à l'ACE (104) ainsi qu'aux IgE et à leur

récepteur (104) (105). Elle peut également agir directement au niveau du gène BCL2, régulateur de l'apoptose, soit par son domaine lectine, soit par son extrémité N-terminale (106).

La fonction immunomodulatrice de certaines galectines a été démontrée lors de l'étude de maladies auto-immunes sur des modèles animaux (107).

La galectine 3, semble plutôt jouer un rôle dans la modulation de la réponse inflammatoire par sa capacité à favoriser la sécrétion d'IL1 au niveau des macrophages et son action stimulatrice sur la phagocytose (108) (100) (105).

La galectine 3 participe aussi à l'épissage des ARN pré-messagers, soit en se complexant aux ribonucléoprotéines du spliceosome, soit par une fixation directe sur l'ARN (109) (110). Elle pourrait donc favoriser la transcription de certains gènes, notamment les oncogènes, ou, protéger les cellules de l'apoptose comme avec BCL2.

Les galectines ont également été impliquées dans les interactions cellulaires par leur propriété à se combiner avec des carbohydrates complémentaires (89). La galectine 3, de localisation essentiellement membranaire, interviendrait surtout dans les interactions cellulaires homotypiques et permettrait donc l'agrégation cellulaire en présence de dérivés glucidiques. Ce mécanisme permettrait la survie des cellules tumorales métastatiques dans la circulation par la formation d'emboles. D'autre part, les galectines 1, 3 et 8 inhiberaient les liaisons cellulaires avec la matrice en se fixant sur certaines intégrines membranaires. Par ce procédé, elles empêcheraient les interactions entre ces intégrines et la laminine, un des principaux composés de la matrice extracellulaire, et favoriseraient ainsi le détachement des cellules tumorales à partir de la tumeur ainsi que leur passage à travers la membrane basale (111).

Les galectines semblent donc intervenir dans nombre de fonctions cellulaires essentielles. Cependant, ces données ont été un peu tempérées par l'obtention de souris transgéniques porteuses d'une délétion homozygote du gène des galectines 1 ou 3 car les animaux obtenus sont viables et fertiles. Il en est de même des souris doubles transgéniques, n'exprimant ni galectine 1, ni galectine 3 (112). Donc, dans des conditions physiologiques, la fonction des galectines est probablement redondante avec celle d'autres protéines, ce qui contribue à en faire des cibles thérapeutiques potentiellement intéressantes pour le cancer.

3. Galectines et cancer

Les galectines endogènes de surface ont récemment gagné en intérêt comme déterminants antigéniques de tissus tumoraux variés. Elles sont utilisées aussi comme cibles éventuelles de thérapeutiques antitumorales par le couplage de molécules cytotoxiques ou de radioéléments, soit avec des résidus glucidiques, soit avec des anticorps antigalectines (113) (114). Les études concernant ces protéines et leur expression dans différents cancers se sont donc beaucoup développées au cours de ces dernières années.

a) Études sur des lignées cellulaires

Des travaux de recherche fondamentale ont été effectués sur différentes lignées cellulaires d'origine humaine ou murine. Les résultats les plus intéressants concernent la galectine 3. En 1987, Moutsatsos et collaborateurs (115) montrent que des fibroblastes NIH 3T3 de souris transformés par un oncogène viral expriment 18 fois plus de galectine 3 que les cellules quiescentes. Cette observation a été confirmée en 1989 par l'équipe d'Agrwal qui a mis en évidence une augmentation de la transcription des ARN messagers de la galectine 3 dans les cellules NIH 3T3 transformées (116). En 1991, Yamahoka et collaborateurs (117) ont prouvé

que la transfection du gène de la galectine 3 dans une culture de ces cellules à l'état quiescent induit l'apparition de caractères de transformation, à savoir la formation de colonies en gélose molle et la capacité à former des tumeurs après injection à la souris nude.

Une étude plus récente, effectuée sur une lignée d'adénocarcinome colique d'origine humaine, a montré que l'inhibition de l'expression du gène de la galectine 3 diminue le potentiel métastatique de ces cellules. Inversement, la transfection de ce gène dans une lignée peu agressive augmente son potentiel métastatique après injection chez la souris nude et favorise l'agrégation cellulaire in vitro (118). La même observation avait déjà été faite par l'équipe de Le Marer (119) mais sur une lignée d'adénocarcinome mammaire.

La galectine 3 intervient donc dans la capacité des tumeurs à se propager, peut-être par ses interactions avec la laminine mais aussi en participant à la formation des emboles tumoraux par le biais de l'agrégation cellulaire.

Enfin, il semble aussi que l'adjonction de galectine 3 recombinante au milieu de culture de fibroblastes pulmonaires humains quiescents entraîne leur prolifération d'une façon dose-dépendante (120) selon un mécanisme mal élucidé, probablement similaire à celui des oncogènes *c-fos* et *c-myc*.

Ainsi, les données expérimentales indiquent que la galectine 3 pourrait favoriser la transformation cancéreuse et la diffusion métastatique. En revanche, le rôle des autres galectines dans la carcinogenèse est actuellement moins clair.

b) Études sur des tumeurs humaines

L'intérêt pratique des galectines dans la maladie cancéreuse est constitué essentiellement par leur rôle de marqueurs potentiels, diagnostique mais aussi pronostique.

Différentes études ont été effectuées sur des adénocarcinomes coliques dont plusieurs mettent en évidence une corrélation entre l'augmentation de l'expression de la galectine 3 intratumorale et le grade de la tumeur ainsi que son potentiel métastatique. Un pronostic vital défavorable serait aussi corrélé à l'augmentation de cette protéine dans la tumeur (121) (122) (123) (124). Ces données sont aussi en corrélation avec les résultats de l'expérimentation in vitro décrite précédemment.

La galectine 3 constitue également un bon marqueur diagnostique des lymphomes anaplasiques à grandes cellules qui l'expriment de façon importante. Un anticorps monoclonal dirigé contre elle a d'ailleurs été commercialisé dans cette indication (125).

La galectine 3, absente dans le cerveau sain, est fortement exprimée par les différentes tumeurs du système nerveux central avec une quantité significativement corrélée au grade tumoral, comme dans le côlon. Son taux est aussi plus élevé dans les localisations secondaires cérébrales que dans les tumeurs primitives correspondantes (126).

Des études concernant la thyroïde ont montré également que la galectine 3 paraissaient offrir un intérêt dans le diagnostic des cancers. En effet, ces deux protéines, faiblement représentées dans la thyroïde saine, sont fortement exprimées par les carcinomes vésiculaires, anaplasiques et surtout papillaires.

De plus, la galectine 3 est significativement surexprimée dans le noyau des cellules des cancers papillaires de la thyroïde (20).

L'étude immunohistochimique des prélèvements obtenus par ponction de nodules thyroïdiens à l'aiguille fine pourrait donc permettre une orientation thérapeutique adaptée (127) (128) (129) (130) (131).

c) Utilisation des galectines pour le diagnostic des tumeurs thyroïdiennes

Le potentiel rôle de marqueur cancéreux de la galectine 3 est reconnu par de nombreuses études depuis la première étude de Xu et collaborateurs en 1995 (127).

Plus récemment encore le dosage plasmatique de la galectine 3 semble envisageable et apporter une aide diagnostique dans les lésions thyroïdiennes (23) et dans le suivi des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (132).

Dans les tumeurs thyroïdiennes, les sensibilité [Se] et spécificité [Sp] du dosage plasmatique sont médiocres (à peine supérieure à 70 %), mais dans une étude à recrutement faible (70 patients au total) et hétérogène. L'inclusion d'un plus grand nombre de patients mieux sélectionnés permettrait de mieux appréhender les qualités diagnostiques de ces dosages.

Un argument supplémentaire serait le dosage des galectines dans le liquide de rinçage de l'aiguille de cytoponction. Cette étude n'a jamais été faite jusqu'à présent et aucun élément ne permet d'en prédire les sensibilité et spécificité. L'avantage est que la galectine ne sera pas "diluée" comme ce serait le cas dans un dosage fait dans la circulation générale. De plus, cela permettrait de sélectionner les nodules candidats au dosage, c'est à dire ceux dont la taille imposerait, si c'était un cancer, d'avoir recours à un traitement chirurgical plus étendu que celui initialement prévu. En effet, par rapport aux examens préopératoires déjà existants, un dosage "intéressant" permettrait de diagnostiquer avec une bonne fiabilité (Se et Sp > 80 %) un cancer nécessitant un traitement complémentaire (i.e. reprise chirurgicale pour aboutir à une thyroïdectomie totale, accompagnée d'un curage ganglionnaire) entraînant un risque plus important de morbidités en cas de réintervention.

IV. Etude GALECTINE

A. Objectif principal

Evaluer l'intérêt diagnostique (sensibilité [Se] et spécificité [Sp]) du dosage de galectine 3 :

- plasmatique
- dans le liquide de rinçage après ponction à l'aiguille fine (pratiquée systématiquement lors du bilan de routine)

dans le dépistage préopératoire des cancers de la thyroïde sur goitres nodulaires ou multi hétéronodulaires.

Pour cela nous avons réalisé une étude prospective multicentrique (service ORL CHUR Rouen et service ORL Centre Henri Becquerel Rouen) entre 2012 et 2016. Cette étude a fait l'objet d'un PHRC ayant reçu l'accord préalable du CPP Nord Ouest (avis favorable le 29/09/2011) (N° CPP : 2011-018) et de l'AFSSAPS (autorisation le 25/05/2011).

B. Population

1. Nombre de sujets

- Sensibilité [Se]

Un nombre de 50 patients atteints de cancer thyroïdien de lignée vésiculaire permet d'obtenir une précision de l'estimation de la sensibilité [Se] :

- de 13,9 % en plus ou en moins pour une [Se] de 50 %, situation sans intérêt clinique, mais avec l'écart-type le plus important
- de 11,1 % en plus ou en moins pour une [Se] de 80 %,
- de 8,3 % en plus ou en moins pour une [Se] de 90 %.

Compte tenu de la fréquence de la maladie et du pourcentage de patients opérés pour nodule et dont le diagnostic final est malin, il faudra inclure environ 500 patients porteurs de nodules thyroïdiens opérés.

Cette précision semblait satisfaisante, avec des délais relativement courts pour l'obtenir.

En effet, ceci représente environ 2 ans d'activité sur Rouen.

- Spécificité [Sp]

Un nombre de 450 patients atteints de nodules thyroïdiens bénins, issus de cellules vésiculaires thyroïdiennes permet d'obtenir une précision de l'estimation de la spécificité [Sp]:

- de 4,6 % en plus ou en moins pour une [Sp] de 50 %, situation sans intérêt clinique, mais avec l'écart-type le plus important
- de 3,7 % en plus ou en moins pour une [Sp] de 80 %,
- de 2,8 % en plus ou en moins pour une [Sp] de 90 %.

2. Critères relatifs à l'inclusion des sujets

Critères d'inclusion :

- Homme ou femme,
- Age > 18 ans,
- Patient porteur d'un ou plusieurs nodule(s) thyroïdien(s) défini(s) à l'échographie
- Indication à une cytoponction, au jugement de l'investigateur,
- Analyse histologique post opératoire définitive confirmant une tumeur bénigne ou maligne issue des cellules vésiculaires thyroïdiennes,
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale,
- Patient informé et ayant signé son consentement.

Critères de non inclusion :

- Goitre simple,
- Dysthyroidie,
- Thyroïdite d'Hashimoto
- Maladie de Basedow,
- Absence d'intervention chirurgicale au terme de l'étude,
- Après analyse histologique post opératoire définitive:
    - Lymphome,
    - Carcinome médullaire de la thyroïde,
    - Cancer anaplasique de la thyroïde,
    - Thyroïdite d'Hashimoto focale,
- Femme enceinte,
- Patient privé de sa liberté administrative ou judiciaire,
- Majeur sous tutelle ou curatelle.

3. Schéma thérapeutique

1. Sélection
2. Information et recueil du consentement éclairé
3. Epreuves :

    a. Cytoponction préopératoire systématique.

    b. Prélèvement sanguin en pré-opératoire : en même temps que les dosages habituels de Thyrocalcitonine, Calcémie et TSH, 5 tubes supplémentaires seront collectés et adressés au Centre de Ressources biologiques du

CICCRB0204 de Rouen pour conditionnement et stockage. Les prélèvements feront l'objet d'une mesure du taux de galectine 3 à la fin de l'étude.

4. Chirurgie thyroïdienne non influencée par le résultat :

   Le patient suit le circuit habituel. Il est réadressé au chirurgien prévu pour thyroïdectomie dont l'extension est laissée à l'appréciation du chirurgien, avec les constatations opératoires et les résultats de l'examen histologique, extemporané puis définitif.

5. Récupération des comptes-rendus opératoires et histologiques pour tous les patients, y compris ceux opérés hors centre inclueur en ville. Le recrutement sera interrompu au cinquantième cancer découvert à l'analyse histologique définitive.

6. Recueil de 4 lames blanches pour Immunohistochimie de la galectine 3

7. Calcul des Se et Sp des dosages de galectine 3 en se référant au gold standard à la méthode de référence du diagnostic : l'analyse histologique de la pièce opératoire.

8. Evaluation d'une valeur seuil du dosage permettant d'orienter la stratégie thérapeutique.

C. Critères d'évaluation

1. Critère de jugement principal

Le dosage de galectine 3 donne des taux sanguins, données quantitatives continues. Les courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) sont estimées représentant les Se et Sp du dosage de galectine 3 selon différents seuils choisis. Le seuil donnant les meilleurs compromis pour les valeurs de Se et Sp sera recherché graphiquement.

On calcule ensuite l'aire sous la courbe (AUC) ROC et son intervalle de confiance à 95%. Cette valeur est testée par rapport à la valeur 0,5, c'est-à-dire une zone où le dosage n'a aucun intérêt diagnostique.

2. Critères de jugement secondaires

1. Le dosage de galectine 3 donnera des taux dans le liquide de rinçage de l'aiguille de ponction, données quantitatives continues. Les courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) seront estimées représentant les Se et Sp du dosage de galectine 3 selon différents seuils choisis. Le seuil donnant les meilleurs compromis pour les valeurs de Se et Sp sera recherché graphiquement (données préliminaires: aucune donnée publiée sur le sujet).
2. On calculera ensuite l'aire sous la courbe (AUC) ROC et son intervalle de confiance à 95%. Cette valeur sera testée par rapport à la valeur 0,5, c'est-à-dire une zone où le dosage n'a aucun intérêt diagnostique.
3. Valeur diagnostique de la combinaison des différents examens pratiqués (résultats de cytologie, dosage de la galectine 1 & 3 plasmatique et/ou dans le liquide de rinçage, BRAF et autres analyses de biologie moléculaire effectuées en routine).

D. Méthodes statistiques

Les données ont été décrites au temps initial pour l'ensemble des patients analysés et séparément par groupes de rééducation (avec ou sans) en utilisant les paramètres descriptifs habituels : moyenne, écart-type et étendue pour les variables quantitatives; effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives. L'analyse comparative a été réalisée selon le groupe de tumeur.

Pour ces analyses, le logiciel SAS (*version 9.4, SAS Institute*; Cary, NC) a été utilisé.

Le seuil habituel de significativité de 0,05 a été retenu pour les tests statistiques réalisés et les résultats inscrits en caractère gras dans les tableaux indiquent qu'ils sont significatifs au niveau de $p < 0,05$.

E. Description de la population d'analyse

Un effectif de 211 sujets a été inclus avec une population d'analyse de 205 sujets (59 dans le groupe « tumeur maligne » et 146 dans le groupe « tumeur bénigne ») (6 sujets inclus n'avaient pas de tumeur identifiée au final). Le nombre de patients ayant un cancer thyroïdien ayant été atteint plus rapidement que prévu, le nombre total de patients inclus a été plus faible qu'attendu (500 initialement prévu pour avoir 50 cancers).

La description de la population de l'étude est résumée dans la figure 23.

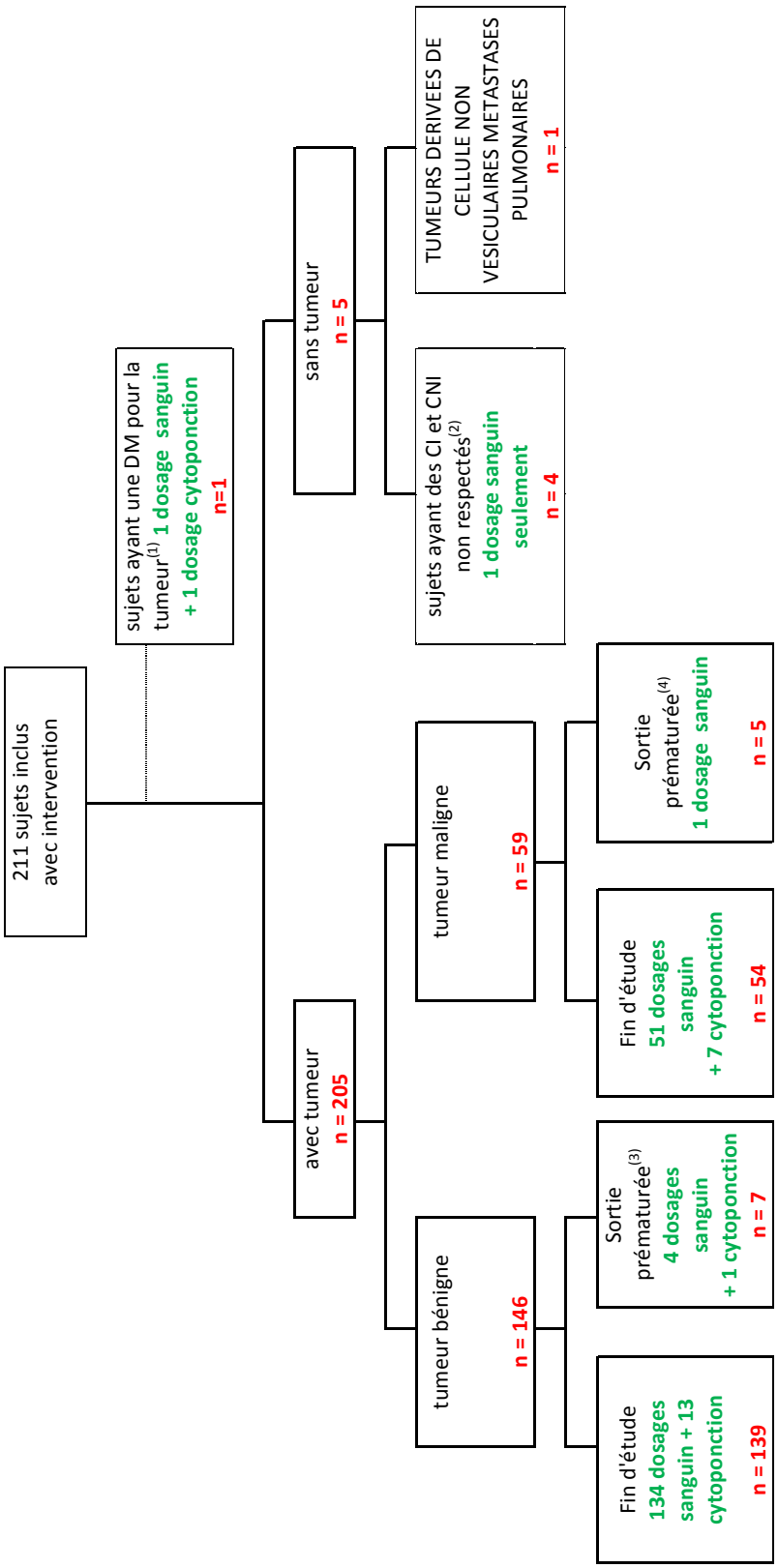

Figure 23 *: inclusions dans l'étude. (1) : sortie prématurée pour "malignité incertaine", (2) : 1 violation de protocole et 3 carcinomes médullaires, (3) : 1 "Décès", 4 "Perdu de vue", 2 "Pas de prélèvement", (4) : 1 "Violation du protocole", 1 "Perdu de vue", 3 "Pas de prélèvement"*

F. Echantillons pour le dosage de galectine 3

Au total : 192 dosages sanguins de la galectine ont été faits sur tous les prélèvements (190 uniquement sur les tumeurs classées bénigne ou maligne) et 22 dosages à partir de la cytoponction dont 21 sur les tumeurs classées bénigne ou maligne (figure 24).

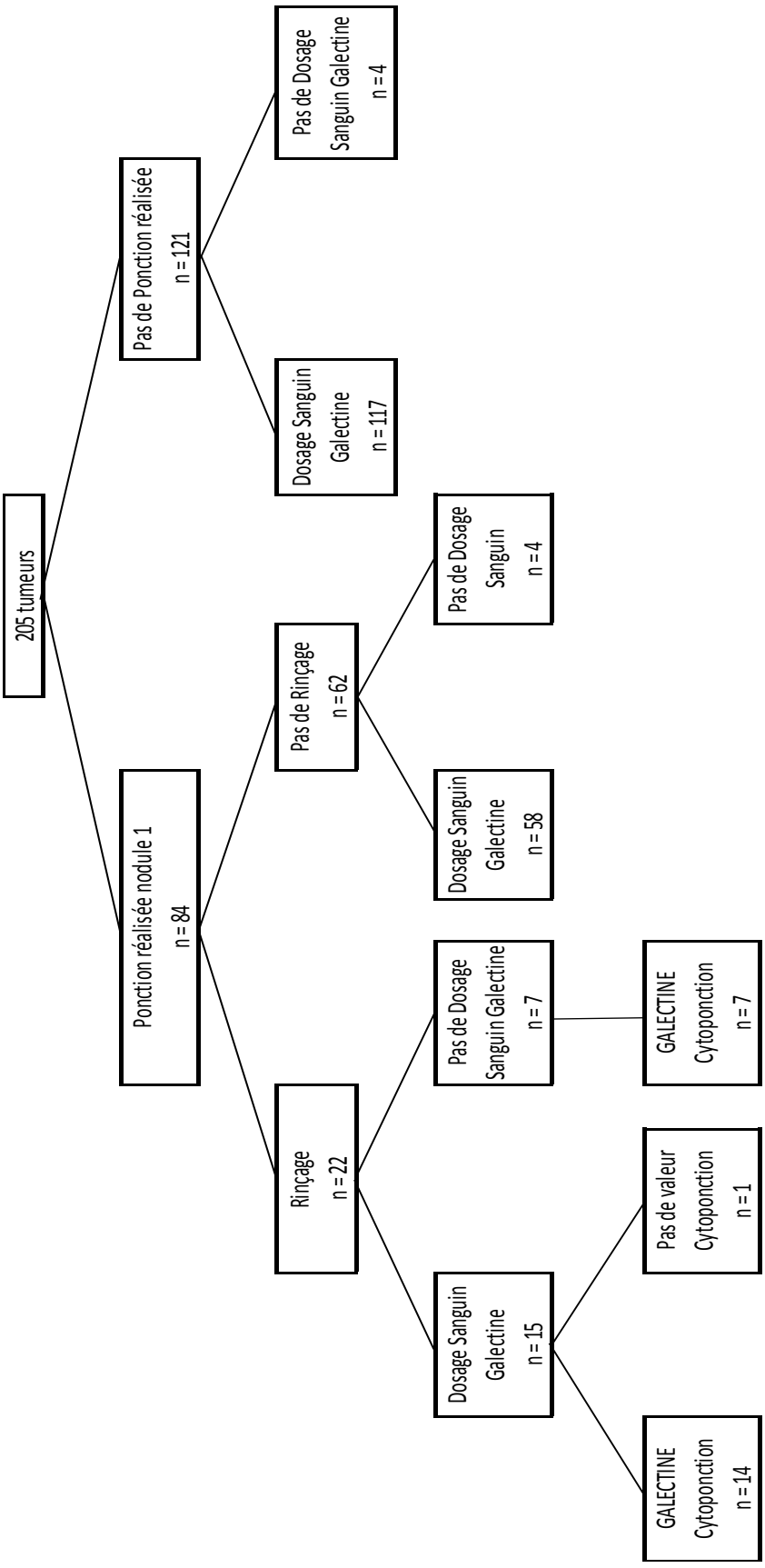

Figure 24 **:** *population d'analyse*

G. Résultats

1. La cohorte (tableau 1)

Tableau 1 *: caractéristiques de la population d'analyse*

	Total (n=205)		Tumeur maligne (n=59)		Tumeur bénigne (n=146)		p
	n	%	N	%	n	%	
Sexe							0,8724
Homme	54	*26*	16	*27*	38	*26*	
Féminin	151	*74*	43	*73*	108	*74*	
Antécédents familiaux de cancer thyroïdien (n=196)							
Non	190	*97*	54	*100*	136	*96*	/
Oui	6	*3*	0	*0*	6	*4*	
Antécédent d'irradiation cervicale (n=202)							
Non	198	*98*	57	*98*	141	*98*	/
Oui	4	*2*	1	*2*	3	*2*	
Tumeur thyroïdienne palpable (n=186)							0,4928
Non	57	*31*	14	*27*	43	*32*	
Oui	129	*69*	38	*73*	91	*68*	
Ganglions cliniquement palpables (n=202)							**0,0026**
Non	193	*96*	51	*88*	142	*99*	
Oui	9	*4*	7	*12*	2	*1*	
Echographie réalisée (n=205)							0,7784
Non	46	*22*	14	*24*	32	*22*	
Oui	159	*78*	45	*76*	114	*78*	
Cytoponction faite							0,4374
Non	20	*19*	4	*14*	16	*21*	
Oui	84	*81*	24	*86*	60	*79*	
Présence d'adénopathie à l'échographie (n=158)							**<0,0001**
Non	145	*91*	34	*76*	111	*98*	
Oui	13	*9*	11	*24*	2	*2*	
Résultat de ponction cytologique nodule 1 (n = 73/84)							0,5062
Non contributive	11	*15*	2	*10*	9	*17,5*	
Bénigne	31	*42*	11	*52*	20	*38,5*	
Douteuse	29	*40*	7	*33*	22	*42*	
Maligne	2	*3*	1	*5*	1	*2*	
Rinçage effectué							0,7053
Non	51	*70*	14	*67*	37	*71*	
Oui	22	*30*	7	*33*	15	*29*	

	Total (n=205)		Tumeur maligne (n=59)		Tumeur bénigne (n=146)		p
	n	*%*	N	*%*	n	*%*	
Chirurgie thyroidienne							**/**
Non	0	*0*	0	*0*	0	*0*	
Oui	205	*100*	59	*100*	146	*100*	
Nature acte chirurgical							**0,0128**
Lobo-isthmectomie	35	*17*	4	*7*	31	*21*	
Thyroïdectomie totale	170	*83*	55	*93*	115	*79*	
Chirurgie des ganglions							**<0,0001**
Non	176	*86*	35	*59*	141	*97*	
Oui	29	*14*	24	*41*	5	*3*	

Tableau 1 *: caractéristiques de la population d'analyse*

2. Bilan histologique (tableau 2)

	Tumeur maligne (n=59)	
	n	*%*
Tumeur dérivée des cellules vésiculaires (n = 59)		
Vésiculaire à invasion minime	4	*7*
Vésiculaire invasif	1	*2*
Papillaire	51	*86*
Vésiculaire peu différencié	3	*5*
Forme ou variant si tumeur Papillaire (n = 51)		
Classique	39	*76*
Variant folliculaire	4	*8*
Variant à cellules hautes	1	*2*
Variant oncocytaire	1	*2*
Autres*	6	*12*
Tumeur uni ou bilatérale (n = 59)		
Unilatérale	49	*83*
Bilatérale	10	*17*
Tumeur uni oumultifocale (n = 59)		
Unifocale	37	*63*
Multifocale	22	*37*
Nombre de foyers si tumeur multifocale (n = 22)		
0	2	*9*
2	13	*59*
3	4	*18*
4	1	*5*
5	2	*9*
Tumeur extra capsulaire (n = 59)		
Non	38	*64*
Oui	21	*36*

Tableau 2 *: répartition histologique des tumeurs malignes de la cohorte*

3. Bilan des complication (tableau 3)

	Total (n=205)		Tumeur maligne (n=59)		Tumeur bénigne (n=146)		p
	n	%	n	%	n	%	
Complications immédiates de la chirurgie							0,6238
Non	179	*88*	51	*86*	128	*89*	
Oui	24	*12*	8	*14*	16	*11*	
Complications immédiates							
Paralysie							0,4803
Aucune	189	*92*	53	*90*	136	*93*	
Récurrentielle homolatérale	11	*5*	5	*8*	6	*4*	
Récurrentielle bilatérale	5	*3*	1	*2*	4	*3*	
Hypoparathyroïdie							/
Non	205	*100*	59	*100*	146	*100*	
Hématome du site opératoire							
Non	200	*97*	58	*98*	142	*97*	
Oui	5	*3*	1	*2*	4	*3*	
Complications Fin d'étude							1
Non	185	*92*	54	*92*	131	*92*	
Oui	16	*8*	5	*8*	11	*8*	
Complications Fin d'étude							
Paralysie	(n=205)		(n=59)		(n=146)		0,7544
Aucune	191	*93*	55	*93*	136	*93*	
Récurrentielle homolatérale	12	*6*	3	*5*	9	*6*	
Récurrentielle bilatérale	2	*1*	1	*2*	1	*1*	
Hypoparathyroïdie							/
Non	205	*100*	59	*100*	146	*100*	
Paralysie spinale							/
Non	205	*100*	59	*100*	146	*100*	

Tableau 3 *: complications survenues durant l'étude*

4. Critère de jugement principal

Les résultats concernant le critère principal sont présentés dans les tableaux 4 et 5.

	Se [IC95%] pour prédire tumeur maligne	**Sp [IC95%]**
Galectine dosage sanguin		
≥ 9,2 ng/ml	0.62 [0.47,0.75]	0.57 [0.49,0.66]

Galectine dosage sanguin (ng/ml)	**Tumeur maligne**	**Tumeur bénigne**	**TOTAL**
≥ 9,2	32 (62 %)	59 (43 %)	91 (48 %)
< 9,2	20 (38 %)	79 (57 %)	99 (52 %)
TOTAL	52	138	**190**

Tableau 4 *: sensibilité et spécificité calculées en fonction de la détermination du critère principal*

On a établi la courbe ROC (figure 25) avec un seuil de **9,2ng/mL** pour la valeur du dosage sanguin de la Galectine en accord avec les objectifs de sensibilité et spécificité envisagés.

On obtient ainsi une **aire sous la courbe = 55,8 % [46,4 ; 65,2] pour un p = 0,2283.**

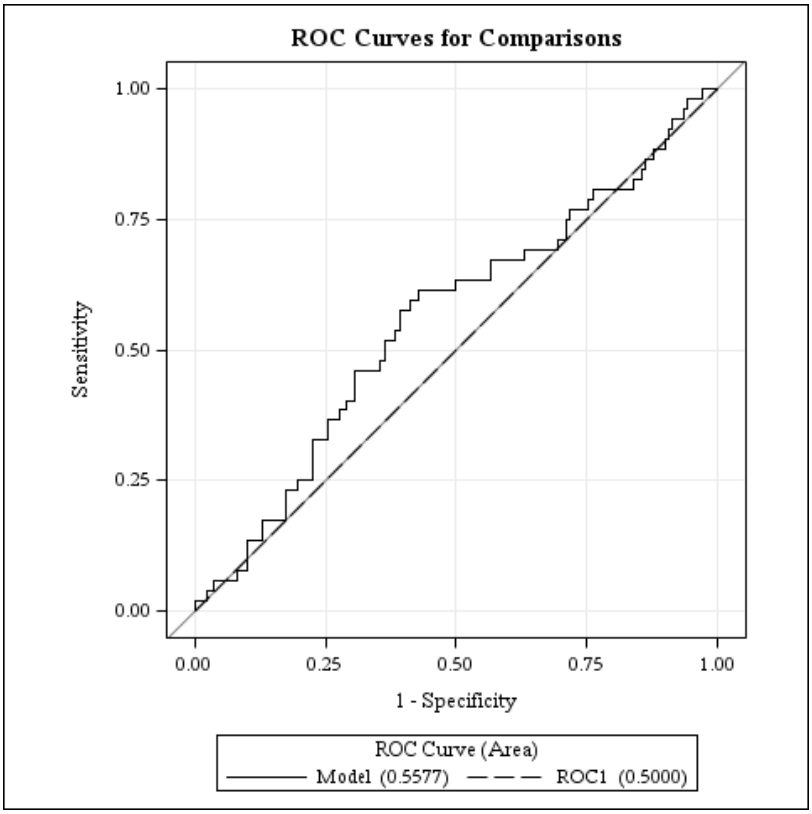

Figure 25 *: courbe ROC pour le dosage sanguin de Gal3 avec un seuil de 9,2ng/mL*

Le tableau 5 résume les résultats concernant le critère de jugement principal. Il n'y a pas de différence significative entre le taux sanguin de galectine 3 des patients ayant une tumeur bénigne de ceux ayant une tumeur maligne.

	Total (n=205)		Tumeur maligne (n=59)		Tumeur bénigne (n=146)		p
	n	%	n	%	n	%	
Dosage sanguin Galectine							0,1389
Non	15	*7*	7	*12*	8	*5*	
Oui	190	*93*	52	*88*	138	*95*	
Résultat Sanguin Galectine (n = 190)			n = 52		n = 138		0,1822
Moyenne [écart-type]	9,5 [3,3]		10,0 [3,7]		9,3 [3,0]		
Médiane [Min ; Max]	9,1 [4 ; 27]		9,9 [4,6 ; 27,0]		8,7 [4,0 ; 18,4]		

Tableau 5 *: critère de jugement principal*

5. Critères de jugement secondaires

Il n'a pas été possible d'établir une courbe ROC sur les critères secondaires du fait d'un effectif trop faible de données recueillies.

Les résultats concernant les critères secondaires sont résumés dans le tableau 6.

	Total (n=205)		Tumeur maligne (n=59)		Tumeur bénigne (n=146)		p
	n	%	n	%	n	%	
Dosage cytoponction Galectine							0,6267
Non	184	*90*	52	*88*	132	*90*	
Oui	21	*10*	7	*12*	14	*10*	
Résultat Galectine Liquide Cytoponction (n = 21)			n = 7		n = 14		0,5414
Moyenne [écart-type]	5,5 [5,7]		4,4 [3,1]		6,1 [6,6]		
Médiane [Min ; Max]	3,9 [0 ; 22,9]		4,4 [0 ; 8,1]		3,9 [0,1 ; 22,9]		

Tableau 6 *: critères de jugement secondaire*

V. Discussion : intérêt du dosage sérique de la galectine 3 pour le diagnostic de cancer thyroïdien

A. La cohorte

On retrouve dans notre cohorte un pourcentage de 28,8 % de tumeurs malignes. Ceci est comparable avec une étude récente (85) qui retrouvait 27,6% de tumeurs malignes sur 6 000 nodules opérés (fréquence regroupant différentes études internationales). Cette fréquence de cancers montre que les centres inclueurs dans notre étude sont en accord avec les recommandations actuelles et que nos critères cliniques échographiques et cytologiques motivant une prise en charge chirurgicale sont conformes aux bonnes pratiques. Nous avons donc sélectionné une population représentative de lésions thyroïdiennes suspectes indiquant une prise en charge chirurgicale.

Au niveau des résultats histologiques, 86% des cancers étaient de souche papillaire (ou variants de carcinomes papillaires), cette donnée se rapproche des 80% régulièrement retrouvés dans la littérature (15). On peut noter la présence d'un variant papillaire folliculaire encapsulé qui ne serait probablement pas traité comme un cancer aujourd'hui avec la mise à jour de la classification OMS 2017 des cancers thyroïdiens.

Dans notre étude le sex-ratio est d'environ 3 femmes pour 1 homme, ce qui est concordant avec les données usuelles d'épidémiologie (15). Ceci est un argument supplémentaire en faveur de la bonne représentativité de notre cohorte.

Nous avons un pourcentage de complications au niveau des nerfs laryngés récurrents de 7% dans cette étude. Ce chiffre est relativement comparable aux données de la littérature. Il est

intéressant de noter cependant qu'il n'y a pas de différence significative entre les complications nerveuses survenues lors de chirurgies de cancers de la thyroïde d'une part, et durant une chirurgie de nodule thyroïdien bénin. Ceci pointe bien la morbidité, certes faible, possible d'une chirurgie thyroïdienne alors que le nodule opéré est bénin.

Toutes ces données sur notre cohorte sont en faveur d'une bonne représentativité de celle-ci et nous laisse penser que le biais de sélection est minime pour la réalisation et l'analyse de cette étude.

B. Intérêt du dosage sérique de la galectine 3 pour le diagnostic de cancer thyroïdien

Dans notre étude il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les concentrations sériques de Galectine 3 chez les patients ayant un cancer thyroïdien d'une part, et celles des patients n'ayant pas de cancer. De plus, les résultats obtenus avec la courbe ROC en prenant comme seuil 9,2ng/mL comme valeur de Gal-3 indiquent clairement que ce seuil n'est pas discriminant. Ce dosage sérique de Gal-3 n'est donc pas un bon marqueur pour différencier les nodules thyroïdiens avant la chirurgie. Ceci est cohérent avec la littérature actuelle. En effet plusieurs études récentes se sont intéressées au dosage sanguin de la Galectine 3 pour différencier les nodules bénins des nodules malins.

Ainsi dans la première étude concernant le dosage sérique de la gal 3, Saussez et ses collaborateurs ont observé des taux élevés de Gal-3 chez les patients atteints de cancer papillaire de la thyroïde, mais ont trouvé un chevauchement important avec les niveaux de Gal-3 chez les patients présentant des lésions thyroïdiennes bénignes (23). Dans cette étude, étaient comparées les concentrations sanguines entre un groupe témoin de 30 individus, un groupe avec des lésions bénignes de la thyroïde de 55 patients, un groupe de cancer thyroïdien

(35 individus) subdivisé en micro papillaire (microcancer papillaire) (25 individus) et macro papillaire (10 individus). Ils retrouvaient alors des résultats de concentrations plus élevés dans les groupes lésion bénigne et cancer par rapport au groupe témoin mais avec un chevauchement important des valeurs entre les groupes lésion bénigne et cancer. Avec les mesures de la Galectine-3 sérique, les carcinomes micro et macropapillaires se distinguaient des maladies thyroïdiennes bénignes avec une spécificité de 74%, une sensibilité de 73%, une valeur prédictive positive de 57% et une valeur prédictive négative de 85%. Les auteurs concluaient que, compte tenu du degré de chevauchement du niveau sérique de la galectine-3 entre les groupes de patients nodules thyroïdiens bénins et malins, la concentration sérique de la galectine-3 devrait être utilisée en association avec d'autres marqueurs sériques potentiels de malignité pour les pathologies thyroïdiennes (23).

En 2008, Inohara et ses collaborateurs ont étudié les taux sériques et cytoplasmiques de la galectine 3 chez 46 patients (22). Les niveaux sériques de Galectine-3 ont été examinés et comparés avec des résultats histologiques dans des échantillons post-thyroïdectomie. Aucune différence significative n'a été observée dans les niveaux sériques de Gal-3 chez les personnes en bonne santé et les patients atteints de nodules thyroïdiens. Par conséquent, l'étude indiquait que les taux sériques de Galectine-3 étaient inappropriés pour être un marqueur pour les carcinomes papillaires de la thyroïde (22).

Isic et ses collaborateurs ont rapporté en 2010 des résultats similaires en comparant les taux sériques de Gal-3 et son expression tissulaire chez 97 patients. Leurs données indiquaient clairement que le sérum pré-opératoire gal-3 ne se distingue pas entre le carcinome thyroïdien et l'adénome (133).

Ils rapportent aussi dans leur étude qu'il n'y a pas d'association entre le score de coloration immunohistochimique pour gal-3 dans le tissu avec le taux sérique de cette protéine chez les patients atteints de cancer de la thyroïde (133).

En 2013, Makki et collaborateurs ont réalisé une étude prospective incluant 99 patients pour tenter d'identifier des potentiels marqueurs sériques chez les patients atteints de carcinome papillaire de la thyroïde (134). Parmi les marqueurs étudiés, le taux sérique de Gal-3 n'était pas significativement différent entre le groupe cancer et le groupe témoin. Ils concluaient aussi que Gal 3 ne pouvait pas être utilisée en tant que marqueur de malignité d'une pathologie thyroïdienne (134).

Il est probable que la présence de gal-3 dans le sérum soit liée au passage de la protéine dans la circulation sanguine au niveau péri tumorale. Ce processus peut être influencé par divers facteurs comme la production de protéines et sa libération par la cellule tumorale, l'architecture des tumeurs, le développement de la vascularisation péri-tumorale. Bien que ces facteurs soient mal compris, ils pourraient contribuer à des niveaux sériques plus élevés de gal-3 chez les patients atteints de tumeurs que dans les contrôles normaux.
Cependant, gal-3 est généré non seulement par des cellules tumorales, mais aussi par des cellules inflammatoires et des cellules stromales, comme en témoigne l'immunocoloration de gal-3 dans les cellules malignes, les macrophages et les cellules thyroïdiennes stromales (135) (136).

Notre étude basée sur des bases méthodologiques solides et avec un échantillon important de patients (le plus grand de la littérature actuelle) semble donc corroborer les données de la littérature et permet de confirmer qu'il n'y a pas de différence significative entre le taux

sérique de gal 3 chez les patients ayant un cancer thyroïdien et les patients ayant un nodule thyroïdien bénin.

Ainsi le taux sérique de gal 3 n'apparaît pas être un bon marqueur de malignité actuellement pour la prise en charge d'un nodule thyroïdien en pré opératoire. Cependant, de nombreuses études récentes mettent en avant les techniques immunocytochimiques et semblent montrer un intérêt important pour gal 3 notamment quand on étudie son expression sur le matériel de cytoponction. Cette technique est différente de celle employée dans notre étude où nous étudions la concentration en protéine Gal 3. Dans la méthode immunocytochimique, il s'agît d'un marquage cellulaire avec analyse microscopique par un médecin.

VI. Conclusion : Galectine 3 et cancer thyroïdien en 2017, revue de la littérature et applications futures

A. Validation du marqueur gal 3 dans le matériel de cytoponction

Bartolazzi et collaborateurs ont publié en 2008 dans Lancet Oncoly une étude prospective multicentrique menée entre 2003 et 2006 sur 432 patients, opérés d'un thyroïdectomie, pour améliorer la précision diagnostique pré opératoire des cytologies indéterminées obtenues après cytoponction de nodule thyroïdien (patients classés Thy3 après la cytoponction) (137). Ils ont utilisé un test imunnocytochimique (138) (galectine-3 *ThyroTest*) à partir de l'expression de la galectine 3 sur les blocs de cellules dérivées des cytoponctions, test basé sur des études montrant entre autres que dans des conditions normales, la galectine-3 n'est pas exprimée dans le cytoplasme des cellules thyroïdiennes (139) (140) (141) ; que l'expression aberrante de la galectine-3 bloque le programme apoptotique, une caractéristique qui favorise le développement du cancer (139) (142) ; et que les carcinomes thyroïdiens bien différenciés expriment presque toujours la galectine-3, alors que les tissus thyroïdiens sains et les proliférations thyroïdiennes les plus faibles ne l'expriment pas (143) (144).

Les résultats de cette étude, citée dans de nombreux travaux postérieurs, ont permis de retrouver que 88% des patients porteurs de nodules auraient été correctement adressés à la chirurgie ou non après réalisation du *ThyroTest* pour une cytoponction rendue « lésion indéterminée » si la décision de pratiquer la chirurgie ou non s'était fondée sur le résultat de ce test. La sensibilité globale du test était de 78% (IC 95% 74-82) et la spécificité était de 93% (90-95). La valeur prédictive positive estimée était de 82% (79-86) et la valeur prédictive négative était de 91% (88-93).

Les auteurs concluent donc que le test galectine-3 proposé dans leur étude peut être utilisé dans le cadre clinique en tant que marqueur de cancer thyroïdien en préopératoire.

Plusieurs études postérieures ont validé largement l'utilisation de ce *ThyroTest* et confirment qu'il est utilisable en routine (145).

B. Utilisation des marqueurs moléculaires dans le bilan pré opératoire des nodules thyroïdiens

Xing et ses collaborateurs ont publié en 2013 dans le Lancet une revue de la littérature sur les 25 années précédentes antérieures à propos des progrès moléculaires réalisés dans la gestion des cancers différenciés de la glande thyroïde (146). Ils se sont focalisés sur les grandes études évaluant les marqueurs moléculaires en particulier dans les cas de cytologie indéterminée. De manière à comparer directement l'utilité potentielle de ces marqueurs, ils ont utilisé la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) pour chacun de ces marqueurs. Ils considèrent que la sensibilité et la VPN reflètent la confiance accordée à un marqueur négatif pour différer la chirurgie et que la spécificité et la VPP reflètent la confiance accordée à un marqueur positif pour orienter vers la chirurgie, toujours dans le cadre de cytologies indéterminées.

Les données apportées par cette étude démontrent que Gal 3 peut être utilisée pour l'orientation dans la prise des nodules thyroïdiens avec cytologie indéterminée car le test d'immunocytochimie de la galectine-3 a une bonne spécificité et une bonne VPP.

Au vu de la sélection des études inclues basées sur une méthodologie fiable, les auteurs proposent pour la première fois un algorithme (figure 25) qui intègre avec la cytologie des tests moléculaires dans la prise en charge des patients atteints de nodules thyroïdiens, notamment en cas de cytologie indéterminée. Ils ne se prononcent pas en revanche sur quel marqueur préférentiel serait à utiliser (146).

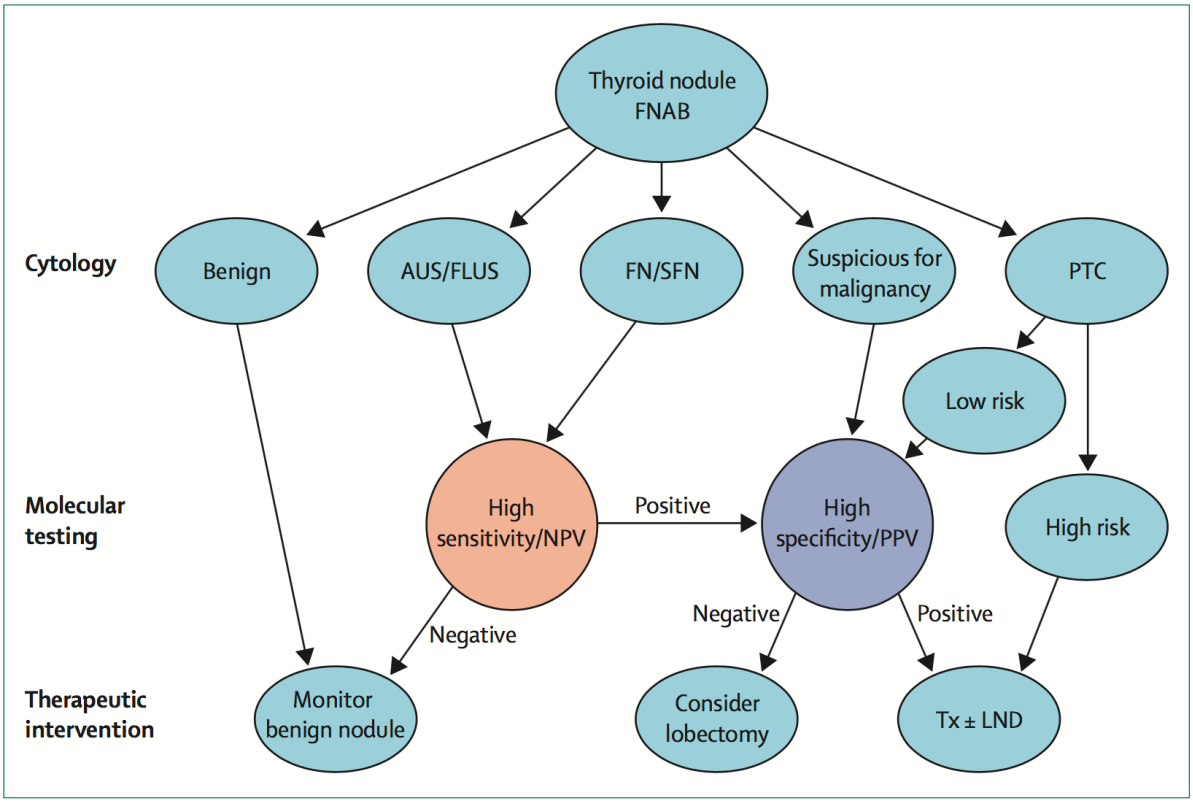

***Figure 3*: Algorithm for management of thyroid nodules on the basis of FNAB and molecular marker tests**
Depending on the cytology categories, molecular tests with high sensitivity and NPV (eg, gene expression classifier) or high specificity and PPV (eg, *BRAF* mutation) are chosen. Extent of surgery should be decided on the basis of the combined assessment of clinical, imaging, cytological, and molecular marker data. FNAB=fine needle aspiration biopsy. AUS/FLUS=atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance. FN/SFN=follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm. PTC=papillary thyroid cancer. NPV=negative predictive value. PPV=positive predictive value. Tx=total/near total thyroidectomy. LND=lymph node dissection.

Figure 26 *: algorithme de prise en charge d'un nodule thyroïdien d'après Xing (146)*

Dans une étude très récente (printemps 2017), Sciacchitano et collaborateurs ont eux aussi effectué une importante revue de la littérature à propos des différentes techniques permettant un affinement du diagnostic pour les nodules thyroïdiens avec cytologie indéterminée (classées thy3a et thy3f selon la classification britannique, Bethesda III et IV selon la classification éponyme, et Tyr3A et Tyr3B pour la classification utilisée par les sociétés savantes italiennes) (85). Ils ont ainsi comparé les sensibilités, spécificités et le cout des différents outils (moléculaires, génétiques, radiologiques) proposés actuellement dans la

littérature comme marqueurs de malignité ou de bénignité d'un nodule thyroïdien en cas de cytologie indéterminée.

Cette méta analyse retrouvait une fréquence de 27,6 % en moyenne de lésions malignes à l'histologie pour un peu plus de 6 000 nodules opérés ayant une cytologie indéterminée ; confirmant ainsi que plus de 70 % des nodules thyroïdiens avec cytologie indéterminée sont aujourd'hui opérés par excès .

De tous les marqueurs testés dans cette étude, la technique immunocytochimique de marquage de la protéine galectine 3 (*ThyroTest*) était le marqueur le mieux adapté pour une utilisation en pratique courante par tous les laboratoires (85). En effet pour ce test, la sensibilité retrouvée est de 83 % et la spécificité de 85 % pour un coût de 113 USD par test (environ 96 euros). C'est le seul test dans cette étude qui allie une spécificité et une sensibilité élevées à un coût faible. Les auteurs proposent donc clairement l'utilisation du *ThyroTest* comme méthode de test de dépistage pour la caractérisation préopératoire de nodules thyroïdiens indéterminés dans différents contextes cliniques. De plus, le *Thyrotest* est très facile à réaliser dans différents contextes cliniques et ne nécessite pas d'être centralisé dans des laboratoires hautement spécialisés.

Pour toutes ces raisons, les auteurs proposent une modification de l'algorithme de Xin (146) en incluant directement le *ThyroTest* dans celui ci (figure 27) (85).

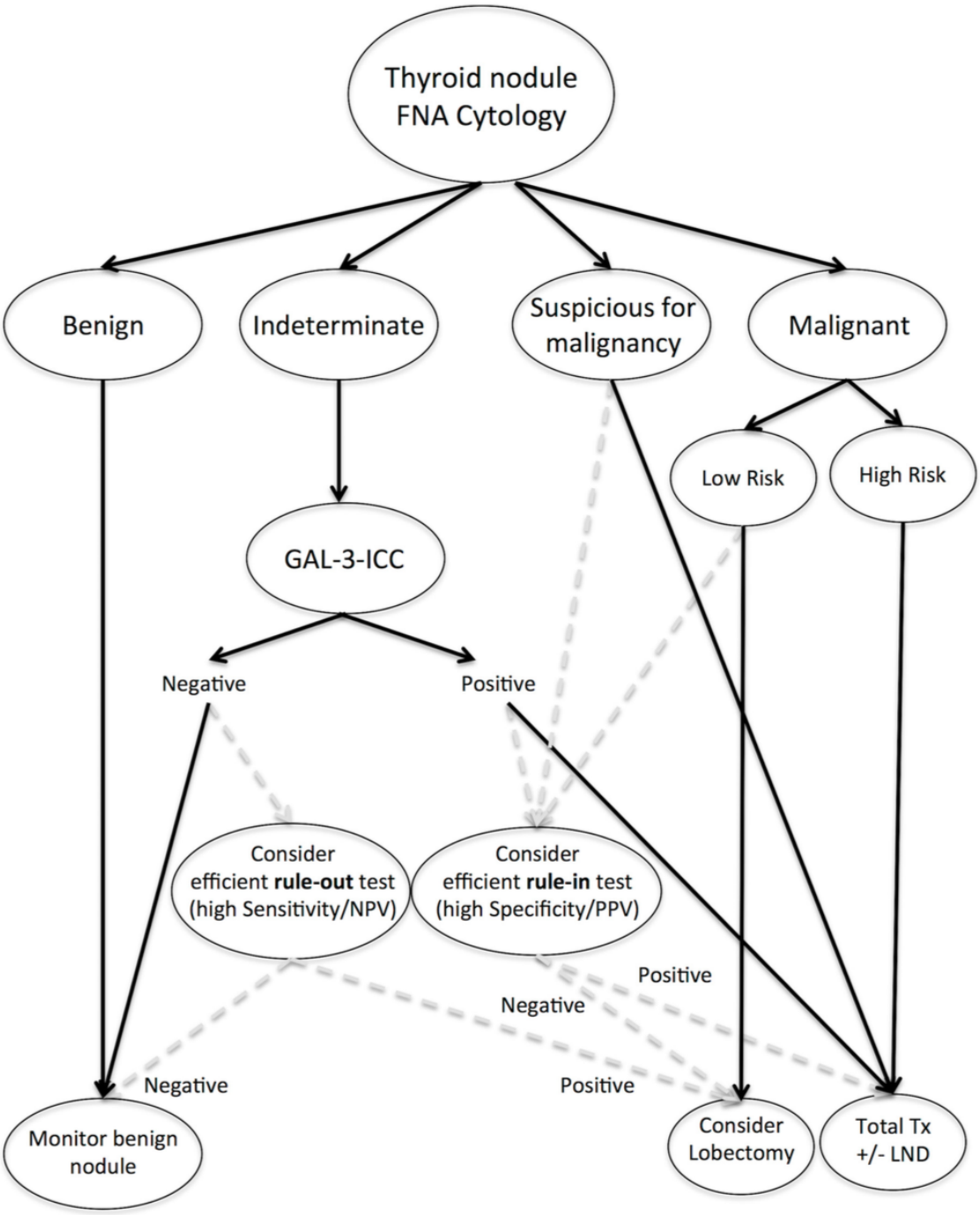

Figure 27 *: algorithme de prise ne charge d'un nodule thyroïdien d'après Sciacchitano (85)*

C. Utilisation en clinique du test Gal 3

Sciacchitano et collaborateurs rapportent en 2016 dans la revue *Endocrine* la première étude utilisant en clinique le *ThyroTest* dans la gestion des nodules thyroïdiens avec cytologie indéterminée, étude prospective avec une cohorte de 331 patients (147). Dans cette étude les patients ayant un nodule thyroïdien avec une cytologie indéterminée (classés Tyr3 selon la classification Britannique, équivalent à Bethesda III et IV) bénéficiait ensuite d'un *ThyroTest* effectué sur le matériel de cytoponction. L'orientation vers la chirurgie ou vers la surveillance était dictée par le résultat de ce *ThyroTest*. Ils rapportent ainsi 340 nodules analysés, le test était positif dans 84 cas, suivi par la réalisation d'une chirurgie. Dans ces nodules opérés, 65 étaient des cancers (77%), 7 étaient des nodules bénins.

Les 256 nodules Gal-3-négatif bénéficiaient d'un suivi rapproché. Parmi ces derniers, 65 ont été opérés pour une raison autre que la suspicion de malignité (compression...) avec, au final, un suivi de 191 nodules Gal-3-négatif. Pour ces derniers, 15 ont été opérés pour modification des critères échographiques lors de la réalisation de la première échographie de suivi et 2 cancers ont été retrouvés. Les 176 restant ont été suivis régulièrement. Au cours de ce suivi, 21 ont été opérés pour suspicion d'évolution du nodule vers une maladie cancéreuse et 3 se sont avérés être des cancers thyroïdiens.

Dans cette étude, les auteurs retrouvaient donc au final 5 faux négatifs soit 7 % des cancers détectés et 7 faux positifs.

Les auteurs s'attendent à un risque de cancer, en cas de test négatif, estimé cumulé à 4% pour leur cohorte. Cette valeur serait encore inférieure à celle de 6% signalée pour les lésions bénignes (Bethesda II) pour lesquelles aucune intervention chirurgicale n'est requise, mais seulement un suivi est conseillé selon les recommandations actuelles (16).

Cette étude semble donc confirmer d'une part la possibilité de réaliser ce test en pratique clinique courante et d'autre part l'intérêt d'utiliser le *ThyroTest* pour l'orientation vers la chirurgie ou la surveillance des nodules thyroïdiens à cytologie indéterminée.

D. Conclusion

Pour conclure, notre étude indique clairement que le dosage de Gal-3 dans le sérum n'est pas un bon marqueur de malignité pour les nodules thyroïdiens, cependant cette molécule semble être très intéressante lorsqu'on utilise un immunocytomarquage dans les échantillons recueillis après cytoponction des nodules. En accord avec les différentes études récentes, nous proposons un arbre décisionnel de prise en charge d'un nodule thyroïdien « froid » actualisé avec les données récentes de la littérature concernant la Galectine 3 (figure 28). Ce schéma de prise en charge devrait se développer de manière importante dans les années à venir et pourra permettre de réduire de manière importante le nombre de thyroïdectomies réalisées par défaut d'histologie probante et qui s'avèrent dans la majorité des cas non nécessaires.

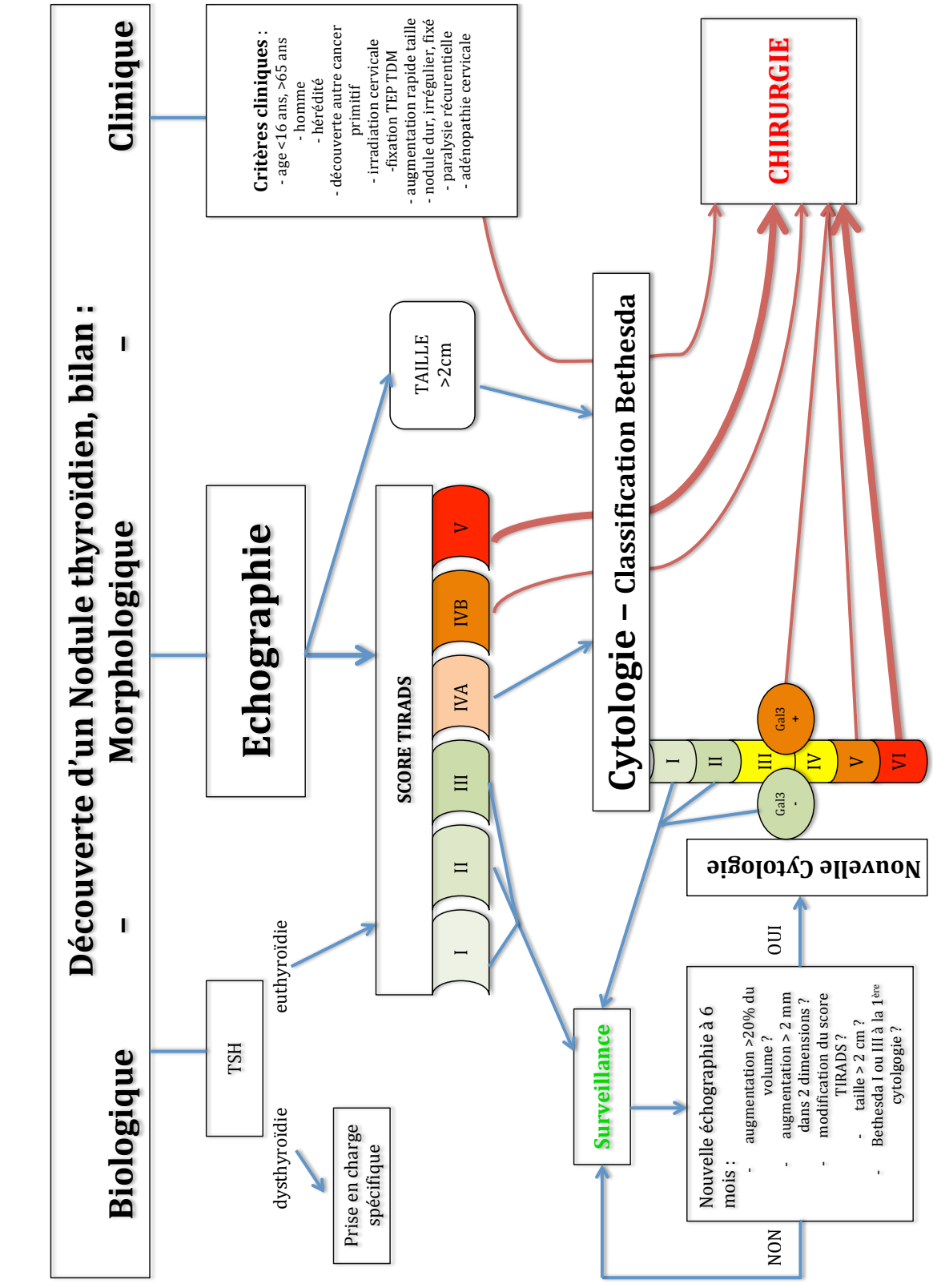

Figure 28 *: prise en charge d'un nodule thyroïdien actualisée en intégrant le marqueur Galectine 3*

: Poursuite de la prise en charge : Suspicion de malignité : Très forte probabilité de malignité

VII. Bibliographie

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. Significance of Solitary Nontoxic Thyroid Nodules: Preliminary Report. N Engl J Med. 1954 Dec 9;251(24):970–3.

2. Gharib H, Papini E. Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment, and Treatment. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007 Sep;36(3):707–35.

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 Sep;69(3):537–40.

4. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977 Dec;7(6):481–93.

5. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Jul;43(1):55–68.

6. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med. 1993 Feb 25;328(8):553–9.

7. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. Radiology. 1991 Dec;181(3):683–7.

8. Scheible W, Leopold GR, Woo VL, Gosink BB. High-resolution real-time ultrasonography of thyroid nodules. Radiology. 1979 Nov;133(2):413–7.

9. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev. 2003 Feb;24(1):102–32.

10. Woestyn J, Afschrift M, Schelstraete K, Vermeulen A. Demonstration of nodules in the normal thyroid by echography. Br J Radiol. 1985 Dec;58(696):1179–82.

11. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med. 1994 Aug 22;154(16):1838–40.

12. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med. 1997 Feb 1;126(3):226–31.

13. Carroll BA. Asymptomatic thyroid nodules: incidental sonographic detection. AJR Am J Roentgenol. 1982 Mar;138(3):499–501.

14. Remontet L, Estève J, Bouvier A-M, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique. 2003 Feb;51(1 Pt 1):3–30.

15. Périé S, Garrel R. Pathologies chirurgicales de la glande thyroïde. 2012. (Rapports de la société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou).

16. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update: appendix. Endocr Pract. 2016 May;22(Supplement 1):1–60.

17. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack. Am J Med. 1992 Oct;93(4):359–62.

18. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. Nat Rev Endocrinol. 2011 Jun;7(6):354–61.

19. Wiseman SM, Melck A, Masoudi H, Ghaidi F, Goldstein L, Gown A, et al. Molecular phenotyping of thyroid tumors identifies a marker panel for differentiated thyroid cancer diagnosis. Ann Surg Oncol. 2008 Oct;15(10):2811–26.

20. Chiu CG, Strugnell SS, Griffith OL, Jones SJM, Gown AM, Walker B, et al. Diagnostic Utility of Galectin-3 in Thyroid Cancer. Am J Pathol. 2010 May;176(5):2067–81.

21. Iurisci I, Tinari N, Natoli C, Angelucci D, Cianchetti E, Iacobelli S. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2000 Apr;6(4):1389–93.

22. Inohara H, Segawa T, Miyauchi A, Yoshii T, Nakahara S, Raz A, et al. Cytoplasmic and serum galectin-3 in diagnosis of thyroid malignancies. Biochem Biophys Res Commun. 2008 Nov;376(3):605–10.

23. Saussez S, Glinoer D, Chantrain G, Pattou F, Carnaille B, André S, et al. Serum Galectin-1 and Galectin-3 Levels in Benign and Malignant Nodular Thyroid Disease. Thyroid. 2008 Jul;18(7):705–12.

24. Testut L, Latarjet A. Traité d'anatomie humaine. DOIN. Vol. 3. 1930.

25. Trost O, Trouilloud P. Anatomie: tête, cou, nerfs crâniens et organes des sens. Paris: Ellipses; 2011.

26. Bonfils P-J, Chevallier J-M. Anatomie. [3]. Paris: Médecine-sciences publications-Lavoisier; 2011.

27. Baque P. Manuel pratique d'anatomie. Ellipses; 2008.

28. R, Drake. Gray's anatomie pour les etudiants. Place of publication not identified: Educa Books; 2010.

29. Larsen WJ. Embryologie humaine. Bruxelles: De Boeck; 2007.

30. Stevens A, Lowe JS. Histologie humaine. Paris: Elsevier; 2006.

31. Vlaeminck-Guillem V. Structure et physiologie thyroïdiennes. 10-002-B-10. 2011;

32. Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. France: Elsevier Masson; 2010

33. Rodriguez A-M, Perron B, Lacroix L, Caillou B, Leblanc G, Schlumberger M, et al. Identification and Characterization of a Putative Human Iodide Transporter Located at the Apical Membrane of Thyrocytes. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jul;87(7):3500–3.

34. Buffet C, Tissier F, Ménégaux F, Tresallet C, Ghander C, Lepoutre C, et al. Cancers de la thyroïde. 2016;

35. ANDEM. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandation pour la pratique clinique. Norbert Attali; 1995.

36. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. Eur J Endocrinol. 2004 Feb;150(2):133–9.

37. Rogel A, Colonna M, Uhry Z, Lacour B, Schwartz C, Pascal L. Evolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine - Bilan sur 25 ans. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire 55p [Internet]. 2010. Available from: http://www.invs.sante.fr

38. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of Surgery Affects Survival for Papillary Thyroid Cancer: Ann Surg. 2007 Sep;246(3):375–84.

39. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C, Mace-Lesech J, Velten M, et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2002 Sep;38(13):1762–8.

40. Baloch ZW, LiVolsi VA. Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma with Bone Metastases. Mod Pathol. 2000 Aug;13(8):861–5.

41. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of a problematic entity. Cancer. 2006 Sep 15;107(6):1255–64.

42. Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk Stratification of Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2013 Mar;23(3):273–9.

43. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, Tuttle M, Shaha A, Shah JP, et al. Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. Hum Pathol. 2010 Feb;41(2):172–80.

44. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. Mod Pathol. 2010 Sep;23(9):1191–200.

45. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010 Jun 1;17(6):1471–4.

46. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer—Treatment: State of the Art. Int J Mol Sci. 2017 Jun 17;18(6):1292.

47. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 2006 May 10;295(18):2164–7.

48. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2009 Nov;19(11):1167–214.

49. Borson-Chazot F, Bardet S, Bournaud C, Conte-Devolx B, Corone C, D'Herbomez M, et al. Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin. Ann Endocrinol. 2008 Dec;69(6):472–86.

50. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 2006 Jun;154(6):787–803.

51. Leenhardt L, Grosclaude P. Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. Ann Endocrinol. 2011 Apr;72(2):136–48.

52. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. World J Surg. 1994 Aug;18(4):600–4.

53. Colonna M, Guizard AV, Schvartz C, Velten M, Raverdy N, Molinie F, et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983-2000). Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2007 Mar;43(5):891–900.

54. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2011 Mar;21(3):231–6.

55. Laccourreye O, Chabolle F. Les risques chirurgicaux en oto-rhino-laryngologie: information, prise en charge et prévention. Société française d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou; 2007.

56. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, 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 Mar;28(3):271–6.

57. Marina MB, Marie J-P, Birchall MA. Laryngeal reinnervation for bilateral vocal fold paralysis: Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Dec;19(6):434–8.

58. Marie J-P. Reinnervation: new frontiers. In: Diagnostic and treatment of voice disorders (4th edition). Plural Publishing Inc. John S. Rubin, Robert Thayer Sataloff, Gwen S. Korovin; 2014.

59. Sands NB, Payne RJ, Côté V, Hier MP, Black MJ, Tamilia M. Female gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 2011 Oct;145(4):561–4.

60. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008 Jul 24;359(4):391–403.

61. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Aug;91(8):2892–9.

62. Consensus conference: management of differentiated thyroid cancers. Ann Endocrinol. 2007 Dec;68 Suppl 2:S53-56.

63. Sturgeon C, Angelos P. Identification and treatment of aggressive thyroid cancers. Part 2: risk assessment and treatment. Oncol Williston Park N. 2006 Apr;20(4):397-404, 407–8.

64. Muresan MM, Olivier P, Leclère J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2008 Mar;15(1):37–49.

65. Nikiforov YE. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2008 May;21 Suppl 2:S37-43.

66. Wémeau J-L, Sadoul J-L, d'Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurtre E, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. Ann Endocrinol. 2011 Sep;72(4):251–81.

67. Do Cao C, Ladsous M, Leleurtre E, Espiard S, d'Herbomez M, Wémeau JL. Nodules du corps thyroide. 2015.

68. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Thyroid. 2006 Feb;16(2):109–42.

69. Triggiani V, Guastamacchia E, Licchelli B, Tafaro E. Microcalcifications and psammoma bodies in thyroid tumors. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2008 Sep;18(9):1017–8.

70. 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 Aug;92(8):2917–22.

71. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Jan;60(1):21–8.

72. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1748–51.

73. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. [The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid]. J Radiol. 2011 Aug;92(7–8):701–13.

74. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. Eur J Endocrinol. 2013 Apr 15;168(5):649–55.

75. Cochand-Priollet B, Vielh P, Royer B, Belleannée G, Collet J-F, Goubin-Versini I, et al. Cytopathologie thyroïdienne : le système de Bethesda 2010. Ann Pathol. 2012 Jun;32(3):177–83.

76. Pitman MB, Abele J, Ali SZ, Duick D, Elsheikh TM, Jeffrey RB, et al. Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol. 2008 Jun;36(6):407–24.

77. De Micco C. Thyroid cytology: evaluation and perspectives. Ann Endocrinol. 1993;54(4):258–63.

78. Filie AC, Asa SL, Geisinger KR, Logani S, Merino M, Nikiforov YE, et al. Utilization of ancillary studies in thyroid fine needle aspirates: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol. 2008 Jun;36(6):438–41.

79. Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, de Agustín PP, Doherty GM, Faquin WC, et al. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol. 2008 Jun;36(6):390–9.

80. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, 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 Jun;36(6):425–37.

81. Guide médecin sur le cancer de la thyroïde. Guide affection de longue durée. ALD 30. Cancers de la thyroïde. [Internet]. 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/ald_30_gm_cancer__thyroide_web.pdf.

82. Dener C. Complication rates after operations for benign thyroid disease. Acta Otolaryngol (Stockh). 2002 Sep;122(6):679–83.

83. Roach JC, Heller KS, Dubner S, Sznyter LA. The value of frozen section examinations in determining the extent of thyroid surgery in patients with indeterminate fine-needle aspiration cytology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 Mar;128(3):263–7.

84. Wiseman SM, Baliski C, Irvine R, Anderson D, Wilkins G, Filipenko D, et al. Hemithyroidectomy: The Optimal Initial Surgical Approach for Individuals Undergoing Surgery for a Cytological Diagnosis of Follicular Neoplasm. Ann Surg Oncol. 2006 Mar;13(3):425–32.

85. Sciacchitano S, Lavra L, Ulivieri A, Magi F, Paolo De Francesco G, Bellotti C, et al. Comparative analysis of diagnostic performance, feasibility and cost of different test-methods for thyroid nodules with indeterminate cytology. Oncotarget [Internet]. 2017 Jul 24 [cited 2017 Aug 10]; Available from: http://www.oncotarget.com/fulltext/17220

86. de Roy van Zuidewijn DB, Songun I, Hamming J, Kievit J, van de Velde CJ, Veselic M. Preoperative diagnostic tests for operable thyroid disease. World J Surg. 1994 Aug;18(4):506-510-511.

87. Maia FFR, Zantut-Wittmann DE. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. Clin Sao Paulo Braz. 2012 Aug;67(8):945–54.

88. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):1253–63.

89. Sharon N, Lis H. Lectins: cell-agglutinating and sugar-specific proteins. Science. 1972 Sep 15;177(4053):949–59.

90. Drickamer K. Two distinct classes of carbohydrate-recognition domains in animal lectins. J Biol Chem. 1988 Jul 15;263(20):9557–60.

91. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. Cell. 1994 Feb 25;76(4):597–8.

92. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. J Biol Chem. 1994 Aug 19;269(33):20807–10.

93. Hughes RC. The galectin family of mammalian carbohydrate-binding molecules. Biochem Soc Trans. 1997 Nov;25(4):1194–8.

94. Gitt MA, Colnot C, Poirier F, Nani KJ, Barondes SH, Leffler H. Galectin-4 and galectin-6 are two closely related lectins expressed in mouse gastrointestinal tract. J Biol Chem. 1998 Jan 30;273(5):2954–60.

95. Hadari YR, Paz K, Dekel R, Mestrovic T, Accili D, Zick Y. Galectin-8. A new rat lectin, related to galectin-4. J Biol Chem. 1995 Feb 17;270(7):3447–53.

96. Su ZZ, Lin J, Shen R, Fisher PE, Goldstein NI, Fisher PB. Surface-epitope masking and expression cloning identifies the human prostate carcinoma tumor antigen gene PCTA-1 a member of the galectin gene family. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Jul 9;93(14):7252–7.

97. Wada J, Kanwar YS. Identification and characterization of galectin-9, a novel beta-galactoside-binding mammalian lectin. J Biol Chem. 1997 Feb 28;272(9):6078–86.

98. Türeci O, Schmitt H, Fadle N, Pfreundschuh M, Sahin U. Molecular definition of a novel human galectin which is immunogenic in patients with Hodgkin's disease. J Biol Chem. 1997 Mar 7;272(10):6416–22.

99. Dyer KD, Handen JS, Rosenberg HF. The genomic structure of the human Charcot-Leyden crystal protein gene is analogous to those of the galectin genes. Genomics. 1997 Mar 1;40(2):217–21.

100. Cherayil BJ, Chaitovitz S, Wong C, Pillai S. Molecular cloning of a human macrophage lectin specific for galactose. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Sep;87(18):7324–8.

101. Raz A, Carmi P, Raz T, Hogan V, Mohamed A, Wolman SR. Molecular cloning and chromosomal mapping of a human galactoside-binding protein. Cancer Res. 1991 Apr 15;51(8):2173–8.

102. Brewer C. Cross-linking activities of galectins and other multivalent lectins. 1997;(9):155–65.

103. Pace K, Baum LG. Identification and characterization of T cell surface-counter-receptors for galectin-1. Glycobiology. 1996;745.

104. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Jun 25;93(13):6737–42.

105. Liu FT. S-type mammalian lectins in allergic inflammation. Immunol Today. 1993 Oct;14(10):486–90.

106. Wang L, Inohara H, Pienta KJ, Raz A. Galectin-3 is a nuclear matrix protein which binds RNA. Biochem Biophys Res Commun. 1995 Dec 5;217(1):292–303.

107. Offner H, Celnik B, Bringman T, Casentini G, Borocz D, Nedwin G. Recombinant human beta-galactoside binding protein suppresses clinical and histological signs of experimental auto-immune encephalomyelitis. J 1990. Neuroimmunol. 1990;

108. Sato S, Hughes RC. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages. J Biol Chem. 1994 Feb 11;269(6):4424–30.

109. Dagher SF, Wang JL, Patterson RJ. Identification of galectin-3 as a factor in pre-mRNA splicing. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Feb 14;92(4):1213–7.

110. Vyakarnam A, Dagher SF, Wang JL, Patterson RJ. Evidence for a role for galectin-1 in pre-mRNA splicing. Mol Cell Biol. 1997 Aug;17(8):4730–7.

111. Ochieng J, Leite-Browning ML, Warfield P. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. Biochem Biophys Res Commun. 1998 May 29;246(3):788–91.

112. Poirier F, Robertson EJ. Normal development of mice carrying a null mutation in the gene encoding the L14 S-type lectin. Dev Camb Engl. 1993 Dec;119(4):1229–36.

113. Mody R, Joshi S, Chaney W. Use of lectins as diagnostic and therapeutic tools for cancer. J Pharmacol Toxicol Methods. 1995 Feb;33(1):1–10.

114. Desrues B, Brichory F, Léna H, Bourguet P, Delaval P, Toujas L, et al. Treatment of human lung carcinoma xenografts with a combination of 131I-labelled monoclonal antibody Po66 and doxorubicin. Cancer Immunol Immunother CII. 1996 Dec;43(5):269–74.

115. Moutsatsos IK, Wade M, Schindler M, Wang JL. Endogenous lectins from cultured cells: nuclear localization of carbohydrate-binding protein 35 in proliferating 3T3 fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 Sep;84(18):6452–6.

116. Agrwal N, Wang JL, Voss PG. Carbohydrate-binding protein 35. Levels of transcription and mRNA accumulation in quiescent and proliferating cells. J Biol Chem. 1989 Oct 15;264(29):17236–42.

117. Yamaoka K, Ohno S, Kawasaki H, Suzuki K. Overexpression of a beta-galactoside binding protein causes transformation of BALB3T3 fibroblast cells. Biochem Biophys Res Commun. 1991 Aug 30;179(1):272–9.

118. Bresalier RS, Mazurek N, Sternberg LR, Byrd JC, Yunker CK, Nangia-Makker P, et al. Metastasis of human colon cancer is altered by modifying expression of the beta-galactoside-binding protein galectin 3. Gastroenterology. 1998 Aug;115(2):287–96.

119. Le Marer N, Hughes RC. Effects of the carbohydrate-binding protein galectin-3 on the invasiveness of human breast carcinoma cells. J Cell Physiol. 1996 Jul;168(1):51–8.

120. Inohara H, Akahani S, Raz A. Galectin-3 stimulates cell proliferation. Exp Cell Res. 1998 Dec 15;245(2):294–302.

121. Irimura T, Matsushita Y, Sutton RC, Carralero D, Ohannesian DW, Cleary KR, et al. Increased content of an endogenous lactose-binding lectin in human colorectal carcinoma progressed to metastatic stages. Cancer Res. 1991 Jan 1;51(1):387–93.

122. Lotan R, Matsushita Y, Ohannesian D, Carralero D, Ota DM, Cleary KR, et al. Lactose-binding lectin expression in human colorectal carcinomas. Relation to tumor progression. Carbohydr Res. 1991 Jun 25;213:47–57.

123. Schoeppner HL, Raz A, Ho SB, Bresalier RS. Expression of an endogenous galactose-binding lectin correlates with neoplastic progression in the colon. Cancer. 1995 Jun 15;75(12):2818–26.

124. Nakamura M, Inufusa H, Adachi T, Aga M, Kurimoto M, Nakatani Y, et al. Involvement of galectin-3 expression in colorectal cancer progression and metastasis. Int J Oncol. 1999 Jul;15(1):143–8.

125. Konstantinov KN, Robbins BA, Liu FT. Galectin-3, a beta-galactoside-binding animal lectin, is a marker of anaplastic large-cell lymphoma. Am J Pathol. 1996 Jan;148(1):25–30.

126. Bresalier RS, Yan PS, Byrd JC, Lotan R, Raz A. Expression of the endogenous galactose-binding protein galectin-3 correlates with the malignant potential of tumors in the central nervous system. Cancer. 1997 Aug 15;80(4):776–87.

127. Xu XC, el-Naggar AK, Lotan R. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications. Am J Pathol. 1995 Sep;147(3):815–22.

128. Chiariotti L, Berlingieri MT, Battaglia C, Benvenuto G, Martelli ML, Salvatore P, et al. Expression of galectin-1 in normal human thyroid gland and in differentiated and poorly differentiated thyroid tumors. Int J Cancer. 1995 Jun 22;64(3):171–5.

129. Fernández PL, Merino MJ, Gómez M, Campo E, Medina T, Castronovo V, et al. Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue. J Pathol. 1997 Jan;181(1):80–6.

130. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1999 Nov;17(11):3494–502.

131. Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, Akahani S, Yoshida J, Hattori K, et al. Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. Cancer. 1999 Jun 1;85(11):2475–84.

132. Saussez S, Lorfevre F, Lequeux T, Laurent G, Chantrain G, Vertongen F, et al. The determination of the levels of circulating galectin-1 and -3 in HNSCC patients could be used to monitor tumor progression and/or responses to therapy. Oral Oncol. 2008 Jan;44(1):86–93.

133. Išić T, Savin S, Cvejić D, Marečko I, Tatić S, Havelka M, et al. Serum Cyfra 21.1 and galectin-3 protein levels in relation to immunohistochemical cytokeratin 19 and galectin-3 expression in patients with thyroid tumors. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Dec;136(12):1805–12.

134. Makki FM, Taylor SM, Shahnavaz A, Leslie A, Gallant J, Douglas S, et al. Serum biomarkers of papillary thyroid cancer. J Otolaryngol - Head Neck Surg. 2013;42(1):16.

135. Perillo NL, Marcus ME, Baum LG. Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. J Mol Med Berl Ger. 1998 May;76(6):402–12.

136. Savin SB, Cvejić DS, Janković MM. Expression of galectin-1 and galectin-3 in human fetal thyroid gland. J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc. 2003 Apr;51(4):479–83.

137. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. Lancet Oncol. 2008 Jun;9(6):543–9.

138. Bartolazzi A, Bellotti C, Sciacchitano S. Methodology and technical requirements of the galectin-3 test for the preoperative characterization of thyroid nodules. Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM. 2012 Jan;20(1):2–7.

139. Liu F-T, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. Nat Rev Cancer. 2005 Jan;5(1):29–41.

140. Takenaka Y, Inohara H, Yoshii T, Oshima K, Nakahara S, Akahani S, et al. Malignant transformation of thyroid follicular cells by galectin-3. Cancer Lett. 2003 May 30;195(1):111–9.

141. Yoshii T, Inohara H, Takenaka Y, Honjo Y, Akahani S, Nomura T, et al. Galectin-3 maintains the transformed phenotype of thyroid papillary carcinoma cells. Int J Oncol. 2001 Apr;18(4):787–92.

142. Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. Cancer Res. 1997 Dec 1;57(23):5272–6.

143. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. Lancet Lond Engl. 2001 May 26;357(9269):1644–50.

144. Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, et al. Galectin-3 as a presurgical immunocytodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Nov;86(11):5152–8.

145. de Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, de Lima Farah M, Del Giglio A, da Silva Pinhal MA. Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. Diagn Pathol. 2012 Aug 13;7:97.

146. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. Lancet Lond Engl. 2013 Mar 23;381(9871):1058–69.

147. Sciacchitano S, Lavra L, Ulivieri A, Magi F, Porcelli T, Amendola S, et al. Combined clinical and ultrasound follow-up assists in malignancy detection in Galectin-3 negative Thy-3 thyroid nodules. Endocrine. 2016 Oct;54(1):139–47.