



HAL
open science

Caractéristiques des cytoponctions thyroïdiennes au cours d'un an d'activité libérale : données exhaustives de l'année 2015

Léa Demarquet

► To cite this version:

Léa Demarquet. Caractéristiques des cytoponctions thyroïdiennes au cours d'un an d'activité libérale : données exhaustives de l'année 2015. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01931916

HAL Id: hal-01931916

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931916>

Submitted on 23 Nov 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle
de Médecine Spécialisée
par

Léa DEMARQUET

le 25 mai 2016

CARACTÉRISTIQUES DES CYTOPONCTIONS THYROÏDIENNES AU COURS D'UN AN D'ACTIVITÉ LIBÉRALE : DONNÉES EXHAUSTIVES DE L'ANNÉE 2015

Examineurs de la thèse :

M. Georges Weryha	Professeur	Président
M. Laurent Brunaud	Professeur	Juge
M. Marc Klein	Professeur	Juge, Directeur
Mme Cristina Panescu	Docteur en Médecine	Juge



1^{er} avril 2016

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI -

Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeure Michèle KESSLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure

Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur

Olivier KLEIN

Professeur Jean-Claude MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François

SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON - Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteure Sophie SIEGRIST

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Président,

Mr le Professeur Georges Weryha

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury, veuillez accepter nos plus sincères remerciements pour cela. Nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance pour votre enseignement au cours de ces années d'internat. L'humanité dont vous faites constamment preuve avec vos patients restera un exemple et un objectif à atteindre dans notre vie professionnelle.

A notre juge,

Mr le Professeur Laurent Brunaud

Professeur de Chirurgie générale

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de notre sincère considération et de notre admiration pour l'ensemble de votre parcours. Nous apprécions vivement le fait de travailler avec un chirurgien de votre qualité.

A notre juge,

Mr le Professeur Marc Klein

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Nous vous remercions pour votre pédagogie, votre disponibilité et votre bienveillance constante. Au-delà de la médecine, votre bonne humeur, vos conseils gastronomiques et littéraires ainsi que vos tours de magie ont ensoleillés nos années d'internat. Veuillez également accepter notre profonde gratitude pour votre relecture, vos encouragements et vos précieux conseils. Nous espérons profondément avoir la chance de travailler à vos côtés.

A notre juge,

Mme le Docteur Cristina Panescu,

Nous vous remercions de votre accueil chaleureux dans votre cabinet. Vous voir pratiquer quotidiennement a été riche d'enseignement, et le stage passé à vos côtés est décidément passé trop vite. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A mes maîtres dans les hôpitaux,

Dont les enseignements m'ont fait progresser tout au long de mon internat : Mr le Professeur Bruno GUERCI, Mr le Professeur Olivier ZIEGLER, Mme le Docteur Isabelle GOT, Mme le Docteur Michèle FLORIOT, Mme le Docteur Stéphanie JELLIMAN, Mr le Docteur Philipp BÖHME, Mme le Docteur Laurence DUCHESNE, Mr le Docteur Jacques LOUIS, Mr le Docteur Laurent DUSSELIER, Mme le Docteur Anne-Sophie LERMAN, Mr le Docteur Jean-Claude MAYER, Mme le Docteur Elodie CHEVALIER, Mr le Docteur Pierre CUNY, Mme le Docteur Térésa CREA, Mme le Docteur Stéphanie MALVAUX, Mr le Dr Ludovic COUPEZ, Mme le Docteur Véronique PASCAL-VIGNERON, Mr le Docteur Jérôme CHATELIN, Mr le Docteur Thomas CUNY, Mr le Professeur Luc FRIMAT, Mr le Docteur Nicolas PETERS, Mr le Docteur Marc LADRIERE.

Au Docteur Valérie Aubert,

Vous êtes une des meilleurs pédagogues qu'il m'ait été donné de rencontrer. J'estime avoir eu beaucoup de chance de vous voir exercer, et j'aurai bien continué 3 mois de plus ! Je vous remercie pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises.

Au Docteur Bruno Desroziers,

Merci de m'avoir si bien accueillie en stage et pour l'ensemble des connaissances que j'ai pu acquérir au cours de ce dernier. Votre gentillesse avec les patients reste un exemple pour moi.

A Cécile,

Je te remercie de m'avoir transmis le virus de l'endocrinologie. J'ai adoré être ton externe, merci encore pour ton dynamisme et ta soif de transmettre. Tu y es pour beaucoup dans mon choix de cette belle spécialité qu'est l'Endocrinologie. Je te souhaite plein de bonheur, et un joli mariage à venir.

A Joëlle et Steph,

Vous avez été des chefs parfaites pour mes débuts d'internat. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bienveillance.

A Eva,

Je te remercie pour ton aide précieuse pendant mon stage d'initiation à la recherche et mon master 2. C'est grâce à toi que j'ai pu découvrir le monde de la science. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité malgré ton emploi du temps plus que chargé.

A Lelia,

Merci pour ton encadrement, ta rigueur et toutes les connaissances que tu as pu m'apporter. En plus d'être une chef en or, tu es une véritable amie (et un vrai cordon bleu). Et je tiens à dire que grâce à toi, je suis devenue comme Saint Thomas, je ne crois ce que je vois !

A mes collègues infirmières et secrétaires,

Avec qui j'ai eu la chance de travailler pendant mon cursus.

Je pense plus spécialement à la team de rêve du service d'Endocrinologie : Annelor, Julie, Amélie, Patricia, Nathalie, Sophie, Pascale et Annick (et toutes les autres) ; et à celle du service de Diabétologie : Sonia, Annabelle, Capucine, Laura, Lauriane, Pascale, Jean-Baptiste, Laurence ...

A mes compagnons de M2 : Guillaume, Illef, Alexandre, Arnaud et J-B,

Grâce à qui j'ai passé une super année !

A mes collègues et amies,

Laurène, à qui je souhaite une belle réussite dans le domaine de la diabétologie. Ça a été un plaisir de travailler un semestre à tes côtés !

Mélanie, avec qui j'espère travailler sous peu. J'ai hâte ;)

Anne-Laure, à qui je souhaite toute la réussite professionnelle et personnelle qu'elle mérite.

Aux futurs endocrinologues et gynécologues : Sophie, Delphine, Julie, Lucie, Marie-Laure, Malorie, Pierre, Rebecca, Louise et Anissa. Je vous souhaite le meilleur !

A Laura, Marie, Alexandre, Alexia, Hélène, Johanna, Juliette, mes cointernes, grâce à qui les stages ont toujours été plaisants.

A mes collègues et amis endocrinologues de l'inter-région,

Avec une pensée plus particulière pour Bruce Ly, Philippe et Romain, mais aussi Bruno, Lorie, Clémence, Géraldine, Sarah, etc... Les soirées des journées régionales de DES vont me manquer !

A Camille et Cécile, mes sœurs de cœurs.

Camille, je te remercie d'avoir toujours été là pour moi, alors que plus de 800 km nous séparaient. Tes nombreuses lettres ont été à la fois source de réconfort, d'amusement et de rires. Ma DCEM4 a été illuminée par nos conversations téléphoniques interminables. Merci pour ta bonne humeur constante et toutes les attentions que tu me portes. J'aurais aimé partager ce moment avec toi, mais les réjouissances ne font que commencer.

Cécile, mon amie fidèle depuis tant d'année, je te remercie d'être toi, une fille souriante, drôle et pleine de joie de vivre. Mes années lycée et collège sont passées tellement rapidement à tes côtés (je me demande encore à quel moment on travaillait). Tu as toujours été présente pour me changer les idées durant toutes ces années d'études. Nos dîners du dimanche soir étaient l'un des meilleurs moments de la semaine. Je te souhaite le meilleur, tu le mérites tellement.

Je me sens tellement chanceuse d'avoir croisé votre route.

Longue vie à notre amitié !

A Guillaume,

La bonne humeur personnifiée. Merci d'avoir été à mes côtés pendant mes années de médecine. Malgré une intelligence rare et un cursus universitaire impressionnant, tu es toujours le même ! Je te souhaite une pleine réussite professionnelle et personnelle ! (Et merci de ta disponibilité pour relire les ECG ;)

A Ophélie et Arielle, mes néphrologues préférées,

Arielle, tu as été un précieux soutien pendant mon premier semestre (une vraie maman en fait). Si je comprends quelque chose à la dialyse, c'est en grande partie grâce à toi (et figure toi que tu as été la première à me donner un conseil avisé en diabétologie) ! J'ai adoré me torturer les méninges à tes côtés pendant le DU troubles hydroélectrolytiques, et j'adore discuter de choses futiles (et moins futiles) avec toi autour d'un thé : j'espère qu'on va encore faire ça de longues années !

Ophélie, débiter mon internat à tes côtés a été un réel plaisir, j'ai découvert une fille en or, avec le cœur sur la main (et – très important - avec qui partager des plateaux de sushis et des carrés de chocolats aux éclats de sel). Tu es toujours disponible pour m'écouter malgré ton emploi du temps super chargé, merci d'être là et d'être toi !!

A Christelle,

Que de route parcourue depuis ce fameux week-end d'intégration ! Merci pour les bons moments partagés autour d'un thé, les parties de ping-pong qui vident la tête et les balades au soleil. Je te souhaite une belle réussite en Moselle ;)

A Ania,

Je suis trop contente de t'avoir rencontrée. Ton savoir m'a toujours impressionné, et je te remercie de le partager ! J'ai toujours admiré (et envié, si je dois être tout à fait franche) - ta liberté ! Vous allez sacrément nous manquer, toi et Guillaume, pendant votre exil réunionnais !! (Et tant que j'y suis : merci aussi de m'avoir fait découvrir la vodka polonaise, grâce à elle – et à toi bien sûr - j'ai passé de sacrées soirées).

A Aude,

Avec qui j'ai partagé un semestre génial en Endocrinologie. Merci pour les fous-rires, les muffins du relai H, les soirées d'internat arrosées et leurs lendemains qui font mal ;) J'aurais adoré que tu restes en Lorraine !!!

A Samuel et Momo,

Mes poteaux de P2 et d'après, avec qui j'ai partagé des rires et de très bons moments.

A Claire, David, Seb, Edouard, Marco, Gauthier, Guillaume, Anne, Dorothée, Quentin, Anaïs R., Agathe et Anaïs L., avec qui je passe toujours de bons moments.

A Marthe,

Qui n'est plus là, mais qui – je pense – aurait été fière de moi.

A mes parents,

Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné, pour les belles valeurs que vous m'avez transmises, et pour tout le soutien vous m'avez apporté et que vous m'apportez encore aujourd'hui. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui et je mesure la chance que j'ai de vous avoir.

A mes trois sœurs, Anna, Aude et Héléna,

Anna,

Je te remercie pour ton soutien et tes encouragements, mais aussi pour ton accueil et ton hospitalité, me permettant de réaliser plusieurs DU/congrès sur Paris ! Tu as toujours des attentions pour chacune d'entre nous et même si tu es un peu loin, je sais que tu penses à nous.

Aude,

Tu m'as toujours poussée vers le haut : en me faisant la classe toute petite, en me montrant la voie de la Médecine et en me soutenant pendant mes années d'études. La biochimie, et le cycle des monocarbones notamment, sont devenus limpides grâce à toi ! Je te remercie aussi pour les innombrables livres de médecine que tu m'as acheté et pour tous les bons moments qu'on a passé comme coloc, et après bien sûr ;))

Héléna,

Ma petite sœur chérie, merci de m'avoir supportée pendant toutes ces années de colocation. Sans toi la vie aurait été tellement plus triste. Tu me manques désormais ! Je suis tellement fière de la personne que tu es devenue. Garde ta franchise et ta sensibilité, c'est comme ça qu'on t'aime !

A mes cinq petits cœurs : Jeanne, Gabrielle, Paul, Adrien et Guillaume,

Merci pour tout le bonheur que vous m'apportez.

A Christophe, Rémy et Matthieu,

Qui rendent mes sœurs heureuses et que j'apprécie énormément. J'attends avec espoir que le groupe des beaux-frères se forme !

A ma belle-famille : Jean-Luc et Fabienne, Laurie et Olivier, Louis et Victor, Dominique et Lise,

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux et votre soutien.

A P-A,

L'amour de ma vie,

Qui voit toujours le verre à moitié plein,

Qui préfère les solutions à l'apitoiement,

Qui me fait rire,

Qui prend soin de moi,

Vivement le mois prochain !

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

Table des figures	20
Table des tableaux	21
Liste des abréviations.....	23
Contexte Bibliographique.....	24
I. L'activité libérale en Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques :.....	24
1) Démographie.....	24
2) Cotation et tarification des actes.....	24
3) Activité de soins en cabinet libéral.....	26
II. Prise en charge du nodule thyroïdien	26
1) Epidémiologie.....	26
2) Facteurs prédisposants	27
3) Enjeux	27
4) Apport de la clinique dans l'évaluation des nodules thyroïdiens.....	27
5) Apport de la biologie dans l'évaluation des nodules thyroïdiens	28
6) Apport de l'échographie, et du score TIRADS, dans l'évaluation des nodules thyroïdiens.....	28
7) Apport de la scintigraphie thyroïdienne dans l'évaluation du nodule thyroïdien.....	34
8) Apport de la tomographie par émission de positons au [18F]-fluorodesoxyglucose couplée au scanner dans l'évaluation du nodule thyroïdien	34
9) Indication de cytoponction des nodules de la thyroïde	35
10) Apport de la cytoponction dans l'évaluation des nodules thyroïdiens.....	36
11) Perspectives : Apport de la biologie moléculaire dans l'évaluation des nodules thyroïdiens	42
Caractéristiques des cytoponctions thyroïdiennes au cours d'un an d'activité libérale : données exhaustives de l'année 2015	44
Fine-Needle Aspiration Cytology of the Thyroid : One year experience of a private endocrinologist's office	56
Bibliographie.....	66

Table des figures

Figure 1 : Organigramme créé en 2011 par l'équipe de Russ, afin de définir le score TIRADS d'un nodule thyroïdien (34).....	30
Figure 2 : Organigramme élaboré par Gilles Russ et son équipe pour définir le score TIRADS d'un nodule (36)	31
Figure 3 : Principales voies de signalisation impliquées dans la tumorigenèse thyroïdienne, d'après Brilli et al. (70)	42
Figure 4 : Circonstances de découverte des nodules thyroïdiens	47
Figure 5: Circumstances of discovery of thyroid nodules	58

Table des tableaux

Tableau 1 : Modes d'exercices des Endocrinologues-Diabétologues au 1er janvier 2015, selon le conseil national de l'ordre des médecins	24
Tableau 2 : Pathologies prises en charge par les endocrinologues (2)	26
Tableau 3 : Scores de risque échographiques TIRADS selon Horvath et al. (25) : ..	29
Tableau 4 : Efficacité diagnostique du score TIRADS seul, de l'élastographie seule, et de la combinaison des deux méthodes (comparés aux résultats cytologiques)	31
Tableau 5 : Correspondance entre le score TIRADS et la classification de l'ATA pour l'évaluation échographique des nodules de la thyroïde, d'après Russ et al. (39)	33
Tableau 6 : La classification cytologique de Bethesda : catégories diagnostiques, prise en charge et risque de malignité, d'après Haugen et al. (25).....	41
Tableau 7 : Caractéristiques des patients cytoponctionnés et opérés	48
Tableau 8 : Caractéristiques des nodules cytoponctionnés et opérés	49
Tableau 9 : Corrélation entre les scores échographiques TIRADS et l'histologie définitive	50
Tableau 10 : Valeur diagnostique du score échographique TIRADS.....	50
Tableau 11 : Corrélation entre les classes Bethesda et l'histologie définitive	51
Tableau 12 : Valeur diagnostique de la cytoponction thyroïdienne.....	51
Tableau 13 : Risque de malignité associé à chaque catégorie selon la terminologie de Bethesda	54
Table 14: Clinical features of patients who underwent FNA and operated patients..	59
Table 15: Features of FNA and operated nodules	Erreur ! Signet non défini.
Table 16: TIRADS score and histologic correlation	61
Table 17: Diagnostic performance of gray-scale US TIRADS score.....	62

Table 18: Cytologic and histologic correlation	62
Table 19: Diagnostic performance of fine needle aspiration	62
Table 20: Bethesda system: comparison of our results with data from the literature	65

Liste des abréviations

ADO : Anti-diabétique oral
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ATA : American thyroid association
AVK : Antivitamine K
FDG : Fluorodésoxyglucose
INVS : Institut de veille sanitaire
MAP : Mitogen activated proteins
miARN : micro – acide ribonucléique
NCI : National cancer institute
ROSE : Rapid on site evaluation
SFE : Société française d'endocrinologie
SUV : Standardized uptake value
TEP : Tomographie par émission de positons
TIRADS : Thyroid imaging reporting and data system
TPO : Thyroperoxydase
TSH : Thyroid stimulating hormone

Contexte Bibliographique

I. L'activité libérale en Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques :

1) Démographie

Au 1^{er} janvier 2015, le nombre d'endocrinologues – diabétologues exerçant en France était de 1743 selon le conseil national de l'ordre des médecins (1). L'exercice libéral exclusif concerne actuellement 28 % des endocrinologues-diabétologues (Tableau 1). Ces dernières années, on note une nette réduction du choix de ce mode d'exercice. En effet, les nouveaux inscrits à l'ordre national des médecins dans cette spécialité en 2014 ont choisi de manière préférentielle une activité salariée (83.9%) plutôt que libérale (1.8%) ou mixte (15,3%). D'après une enquête réalisée en 2011 auprès des internes en Endocrinologie-Diabétologie (2), plus de la moitié des internes déclare vouloir travailler en secteur hospitalier public. Ce choix peut certainement être expliqué par le fait que les internes n'ont habituellement accès qu'au secteur hospitalier public durant l'internat ; d'autre part, il n'y a actuellement aucune formation concernant les modalités administratives d'installation ou de gestion d'un cabinet médical.

Tableau 1 : Modes d'exercices des Endocrinologues-Diabétologues au 1er janvier 2015, selon le conseil national de l'ordre des médecins

	Libéral exclusif	Libéral en activité mixte	Total libéral	Hospitalier /salarié	Total
Hommes	138	83	221	202	423
Femmes	351	213	564	756	1320
Total	489 (28.05%)	296 (16.98%)	785 (45.03%)	958 (54.96%)	1743

2) Cotation et tarification des actes

Toute consultation de « base » auprès d'un médecin spécialiste est cotée « CS » (actuellement tarifée à 23 euros). Cette cotation n'est applicable en Endocrinologie-Diabétologie qu'en secteur 2, lorsque le médecin ne souhaite pas, pour des raisons particulières ou personnelles, appliquer de dépassement. La plupart du temps sinon, elle s'accompagne toujours, en particulier pour les médecins exerçant en secteur 1 et parfois en secteur 2, de diverses majorations, telles que la Majoration Provisoire Clinicien « MPC », majoration forfaitaire de 2 euros présumée transitoire, mais en réalité reconduite tous les ans

par les praticiens, ou la Majoration Coordination Spécialiste « MCS », d'un montant de 3 euros applicable dans les situations de patient orienté ou d'accès spécifique.

La consultation « C2 », correspondant à la valeur de 2 « CS », c'est à dire 46 euros, est applicable seulement si le patient est reçu sur « demande explicite » de son médecin traitant. Dans la lettre du consultant au médecin traitant, la notion d'adressage doit apparaître clairement.

La Majoration de Consultation des Endocrinologues « MCE », d'une valeur de 10 euros, est applicable par les médecins spécialistes en Endocrinologie-Diabétologie et Maladies métaboliques, en coordination avec le médecin traitant lors des situations de consultations suivantes :

- 1^{ère} consultation d'un patient diabétique de type 1 après hospitalisation pour acidocétose révélatrice.
- 1^{ère} consultation d'un patient diabétique de type 1 pour adaptation du protocole d'insulinothérapie dans les suites d'une affection ayant déstabilisé la maladie.
- 1^{ère} consultation d'un patient diabétique de type 2 insulino-requérant ou devenant insulino-requérant, après hospitalisation pour complication viscérale du diabète ou pour affection intercurrente ayant déstabilisé la maladie.
- consultation d'un patient diabétique de type 2 pour mise en œuvre de l'insulinothérapie chez un patient non contrôlé par antidiabétiques oraux et mesures hygiéno-diététiques.
- 1^{ère} consultation d'un patient atteint d'une endocrinopathie complexe (thyroïdite, maladie de Basedow, cancer thyroïdien, hyperthyroïdie nodulaire ou induite par l'iode avec complications, pathologie hypothalamo-hypophysaire, pathologie du métabolisme hydrique, pathologie des glandes surrénales, pathologie des glandes parathyroïdes, tumeur endocrine de l'ovaire, tumeur endocrine du pancréas, affection pluri-endocrinienne).

Chez les patients de plus de 16 ans, la majoration « MCE » est cumulable, le cas échéant, avec la majoration « MCS » et avec la majoration « MPC ». Par contre, on ne peut la cumuler avec un « C2 ».

D'après la Classification Commune des Actes Médicaux, les quatre actes les plus fréquents en Endocrinologie-Diabétologie sont : l'échographie transcutanée de la glande thyroïde (prix de l'acte : 34,97 euros), l'échographie du petit bassin féminin pour surveillance de l'ovulation (prix de l'acte : 37,80 euros), l'électrocardiographie sur au moins 12 dérivations (prix de l'acte : 14,26 euros) et la cytoponction d'une lésion de la glande thyroïde, par voie transcutanée avec guidage échographique (prix de l'acte : 38,40 euros). Concernant la tarification, le cumul des actes avec une consultation n'est pas possible.

3) **Activité de soins en cabinet libéral**

Les problèmes thyroïdiens occupent une place essentielle de l'activité libérale, ces derniers représentant en effet 40% des actes réalisés. La prise en charge des thyroïdes nodulaires est notamment un secteur d'activité non négligeable (12% de l'ensemble des actes réalisés) (2).

D'autre part, le diabète de type 2 représente à lui seul 30% de l'activité et l'obésité-nutrition, 13% (Tableau 2).

Tableau 2 : Pathologies prises en charge par les endocrinologues (2)

Diabète de type 2 insulino-traité	13% (278/2095)
Diabète de type 2 sous ADO	14% (303/2095)
Obésité-Nutrition	13% (281/2095)
Hypothyroïdie	13% (266/2095)
Thyroïde nodulaire	12% (244/2095)
Hyperthyroïdie	9% (185/2095)
Diabète de type 1	6% (133/2095)
Gynécologie	5% (95/2095)
Diabète de type 2 non traité	3% (54/2095)
Cancer thyroïde	3% (63/2095)
Hypophyse	2% (39/2095)
Lipidologie	2% (32/2095)
Reproduction	1% (15/2095)
Andrologie	1% (13/2095)
Ostéoporose	0% (5/2095)
Autres endocrinologie	4% (91/2095)
Autres thyroïde	3% (60/2095)
Autres	1% (26/2095)
Ne se prononcent pas	1% (30/2095)

II. **Prise en charge du nodule thyroïdien**

1) **Epidémiologie**

On désigne sous le nom de nodule thyroïdien toute hypertrophie localisée de la glande thyroïde (du grec « *nodulus* », petit nœud) (3). Il s'agit d'un problème clinique fréquent : dans les pays d'apports iodés suffisants, la prévalence clinique des nodules thyroïdiens est d'environ 5% chez les femmes et 1% chez les hommes (4,5). Cette prévalence augmente si l'on inclut les nodules thyroïdiens mis en évidence de manière fortuite sur des examens d'imagerie (incidentalomes) et les nodules détectés à l'autopsie. En effet, la prévalence échographique des nodules de la thyroïde varie de 19 à 68% selon les études (6,7), avec une fréquence plus élevée chez les femmes et les personnes âgées ; on dit

classiquement que la prévalence échographique est sensiblement égale à celle de la décennie des sujets examinés. Concernant la prévalence des nodules thyroïdiens découverts par scanner ou IRM, elle est d'environ 16% (8,9). La prévalence des incidentalomes thyroïdiens fixant sur la tomographie par émission de positons couplée au scanner varie entre 0.1% (10) et 8.4 % (11). Et enfin, la prévalence autopsique varie de 8,2 à 65% (12), en fonction de l'âge, du sexe et de la taille seuil.

2) Facteurs prédisposants

La survenue des nodules est favorisée par certains facteurs constitutionnels et environnementaux (13,14), tels que la carence iodée, le sexe féminin, la parité, la surcharge pondérale, le tabagisme, les antécédents familiaux ou encore l'âge. Certaines maladies monogéniques rares prédisposent aux nodules thyroïdiens, tels que la néoplasie endocrinienne de type 2, la maladie de Cowden, la polypose colique familiale, le complexe de Carney ou le syndrome de MacCune-Albright. L'acromégalie et la radiothérapie externe sont également des facteurs de risques de nodulogénèse.

3) Enjeux

Les 3 risques principaux des nodules de la thyroïde sont l'augmentation de volume, l'autonomisation et le cancer. Sur l'ensemble des nodules thyroïdiens, la proportion de nodules malins est faible, le chiffre de 5% étant communément retenu par l'ensemble des experts (3), représentant ainsi un peu plus de 10 000 nouveaux cas diagnostiqués en France en 2015 (d'après les projections de l'INVS en novembre 2015). L'enjeu est donc de trouver des outils performants permettant de faire la différence entre nodules malins et bénins, afin d'éviter la chirurgie, et ses éventuelles complications, aux patients porteurs de nodules bénins.

4) Apport de la clinique dans l'évaluation des nodules thyroïdiens

Cliniquement, certains marqueurs cliniques peuvent orienter vers la malignité mais aucun n'est réellement spécifique : on se méfiera plus d'un nodule d'apparition récente ou évoluant de manière rapide, ou encore d'un nodule de consistance dure, irrégulier à la palpation, fixé ou accompagné d'une adénopathie proximale ou de paralysie récurrentielle. En présence d'un nodule thyroïdien, le sexe masculin (15,16), les âges extrêmes (17), les

antécédents de carcinome papillaire chez plus de 2 sujets dans la famille ou de radiothérapie cervicale (18), les maladies monogéniques citées précédemment (19) sont des facteurs de risque de cancer thyroïdien.

5) Apport de la biologie dans l'évaluation des nodules thyroïdiens

Le dosage de TSH apparaît être essentiel devant un nodule de la thyroïde afin de ne pas méconnaître un nodule autonomisé ou en voie d'autonomisation. Il a longtemps été dit que les nodules dits « chauds » à la scintigraphie n'étaient jamais malins. Cette donnée est dorénavant remise en cause par plusieurs études (20–24). Cependant, cette situation est rare et c'est la raison pour laquelle les experts ne recommandent pas de réaliser une cytologie de ces nodules (25).

Biologiquement, le dosage de calcitonine plasmatique, hormone polypeptidique produite par les cellules C de la thyroïde, permet de diagnostiquer un type de cancer parmi les 4 existants : le cancer médullaire de la thyroïde. Un taux de calcitonine élevé est pathognomonique du cancer médullaire de la thyroïde (26), mais ces cancers restant rares, il se pose le problème du rapport coût/efficacité. Dans les dernières recommandations de l'American Thyroid Association, les experts ne parviennent pas à se prononcer sur la nécessité ou non de réaliser le dosage de calcitonine sérique devant tout nodule thyroïdien. Selon les recommandations de la Société Française d'Endocrinologie (3), ce dosage peut être réalisé en cas de signes cliniques en faveur d'un cancer médullaire thyroïdien, en cas de suspicion de malignité d'un nodule et de principe avant toute intervention chirurgicale pour un goitre ou un nodule de la thyroïde, afin de guider le geste chirurgical.

6) Apport de l'échographie, et du score TIRADS, dans l'évaluation des nodules thyroïdiens

L'échographie thyroïdienne tient une grande place dans l'évaluation du nodule de la thyroïde. Avant 2000, les principaux critères échographiques retenus comme suspects étaient le caractère solide et hypoéchogène du nodule, les contours flous et irréguliers, les calcifications de très petite taille et éventuellement la vascularisation intranodulaire (27).

En 2002, 4 signes échographiques principaux de suspicion ont été définis par Kim et al. (28) : l'hypoéchogénicité marquée, les contours irréguliers, le caractère plus épais que large du nodule et la présence de microcalcifications. La valeur de ces caractéristiques

échographiques de suspicion a été confirmée par de multiples publications par la suite (29–32).

L'acronyme TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) est ensuite apparu en 2009, créé par Horvath et son équipe (33). Il s'agissait de transposer le système BIRADS, utilisé en imagerie mammaire, à la thyroïde. Ce score permettait une stratification quantitative du risque de malignité en imagerie thyroïdienne, en classant les nodules selon leurs caractéristiques échographiques dans des catégories TIRADS 1 à 6 de probabilité croissante de malignité (Tableau 3). Ce premier score avait une sensibilité de 88% et une spécificité de 49%.

Tableau 3 : Scores de risque échographiques TIRADS selon Horvath et al. (25) :

Caractéristiques échographiques	Pattern US	Malignité	TIRADS
Anéchogène avec spots hyperéchogènes, vascularisation nulle	Colloïde type 1	0%	TIRADS 2 bénin
Non encapsulé, mixte, limité, avec zone solide, avec spots hyperéchogènes, aspect spongiforme, vascularisé	Colloïde type 2		
Non encapsulé, mixte avec zone solide, avec spots hyperéchogènes, vascularisé	Colloïde type 3		
Hyper, iso ou hypoéchogène, partiellement encapsulé, vascularisation périphérique, dans un contexte d'Hashimoto	Pseudo-nodule	< 5%	TIRADS 3 a priori bénin
Solide ou mixte, hyper, hypo ou isoéchogène, avec une fine capsule	Bénin	5 à 10%	TIRADS 4A indéterminé
Hypoéchogène sans limites nettes ni calcifications	De Quervain		
Hyper, iso ou hypoéchogène, hypervascularisé avec un halo large, micro ou macrocalcifications	Suspect	10 à 80%	TIRADS 4B suspect
Hypoéchogène, sans halo, avec limites irrégulières, vascularisation pénétrante, avec ou sans calcifications	Cancer Pattern 1		
Iso ou hypoéchogène, sans halo, avec microcalcifications multiples et hypervascularisation	Cancer Pattern 2	> 80%	TIRADS 5 surement malin
Sans halo, iso ou hypo, vascularisation mixte, avec ou sans calcifications sans artéfact colloïde	Cancer Pattern 3 cytologie +	> 100%	TIRADS 6 cancer

Devant la difficulté d'utilisation de ce premier score, une équipe française, l'équipe de Gilles Russ s'est penchée sur la question et a élaboré un atlas illustré et commenté d'imagerie thyroïdienne, permettant de servir de base lexicale. Elle a également défini un compte rendu standardisé d'échographie thyroïdienne, puis a finalement testé l'efficacité diagnostique de ce nouveau système.

Les principaux buts de cette nouvelle classification étaient les suivants : faire la distinction entre nodules bénins et nodules malins, aider à sélectionner les nodules éligibles pour la cytoponction, réduire le nombre d'examen invasifs, et faciliter la communication entre les praticiens. Les auteurs ont donc analysé de manière rétrospective les images et les comptes

rendus de 500 nodules thyroïdiens en leur appliquant les définitions de leur atlas afin d'aboutir à une description sémiologique standardisée (34). Selon leurs conclusions, le score TIRADS d'un nodule pouvait facilement être défini par leur organigramme (Figure 1). La sensibilité et la spécificité étaient alors de 95 et de 68% respectivement.

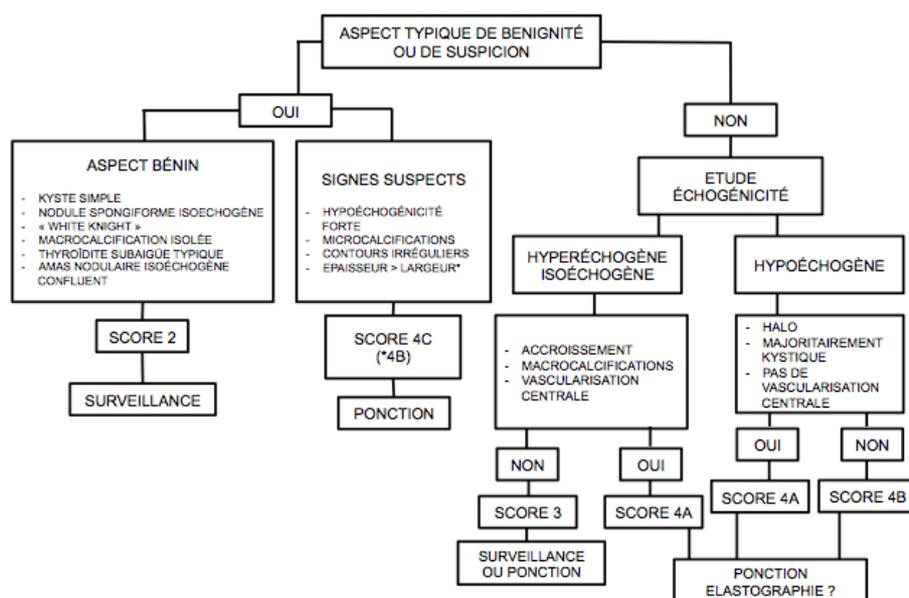


Figure 1 : Organigramme créé en 2011 par l'équipe de Russ, afin de définir le score TIRADS d'un nodule thyroïdien (34)

Ce premier score TIRADS français ne prenait pas en compte l'élastographie, technique permettant l'évaluation qualitative et/ou quantitative de la dureté des tissus. Cette dernière permettrait d'identifier les cancers de dureté augmentée, ce qui est notamment le cas des cancers papillaires. De nombreuses études se sont intéressées à l'apport de cet outil dans l'évaluation des nodules de la thyroïde. Une méta-analyse a notamment été conduite sur le sujet en 2010 afin d'apprécier son efficacité diagnostique (35) : si la sensibilité était équivalente à celle du score TIRADS (sensibilité de 92% [88-96]), la spécificité était – elle - bien meilleure, de l'ordre de 90% [85-95]. Cet outil semblait donc prometteur, notamment pour les nodules de score TIRADS 4A et 4B, où l'incertitude diagnostique est la plus forte.

Afin de valider son score TIRADS et de juger de l'apport éventuel de l'élastographie, Russ et son équipe ont ensuite menée une étude prospective durant 2 ans, portant sur plus de 4000 nodules thyroïdiens. Le score TIRADS avait été simplifié et les auteurs combinaient l'élastographie quantitative au score échographique (Figure 2) : les nodules ayant une dureté élevée étaient alors automatiquement classés au minimum comme des nodules TIRADS 4B.

Le score TIRADS, l'élastographie et le score combiné ont été comparés à l'analyse cytologique, afin de déterminer la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative et l'efficacité diagnostique de chaque outil, détaillées dans le Tableau 4 (36). Les sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et l'efficacité diagnostique du score TIRADS associées à l'élastographie étaient de 98.5%, 44.7%, 99.8% et 48.3% respectivement. La sensibilité du score combiné était statistiquement supérieure au score TIRADS seul (95.7%, $p < 0.0001$) mais la spécificité et l'efficacité diagnostique diminuait également significativement ($p < 0.0001$), contrairement aux données de la méta-analyse citée précédemment, du fait d'une franche augmentation du nombre de faux positifs.

Tableau 4 : Efficacité diagnostique du score TIRADS seul, de l'élastographie seule, et de la combinaison des deux méthodes (comparés aux résultats cytologiques)

Méthode	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPN (%)	Efficacité diagnostique (%)
Score TIRADS	95,7	61	99,7	62
Elastographie	74,2	91,1	98	90
Score combiné	98,5	44,7	99,8	48,3

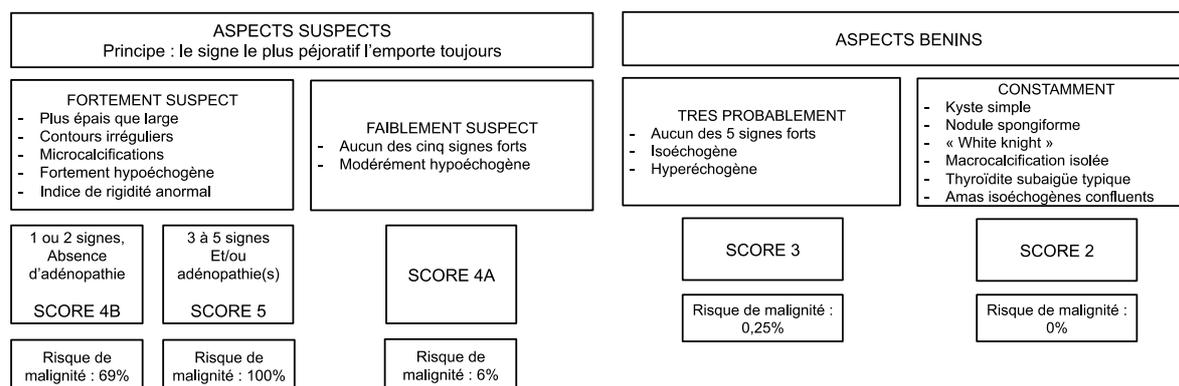


Figure 2 : Organigramme élaboré par Gilles Russ et son équipe pour définir le score TIRADS d'un nodule (36)

Un autre score TIRADS existe, élaboré par l'équipe de Kwak en 2011 (37), ce dernier comporte 3 scores 4 distincts, allant de 4A à 4C. Les scores 4A, 4B et 4C correspondent respectivement à la présence d'un, de deux et de 3 ou 4 critères de malignité échographiques parmi les critères suivants : microcalcifications, contours irréguliers ou microlobulés, hypoéchogénicité marquée, caractère plus épais que large.

Les anglais ont également créé leur score de suspicion échographique pour les nodules de la thyroïde, nommé le score U. Il existe 5 classes de risque, allant de U1 à U5. La classe U1 correspond à une thyroïde normale, la classe U2 à un aspect de nodule bénin, la classe U3 à un aspect de nodule indéterminé, la classe U4 à un aspect de nodule suspect

et la classe U5 à un aspect de nodule malin (38). Si de nombreuses caractéristiques échographiques sont communes à la classification TIRADS, la classification anglaise intègre dans ses critères la vascularisation intra nodulaire.

Les recommandations de l'American Thyroid Association n'utilisent pas les scores TIRADS mais ont défini leurs propres stades échographiques de suspicion, reposant sur un certain nombre de critères échographiques :

- Fortement suspect : nodule solide hypoéchogène ou partie solide hypoéchogène d'un nodule mixte avec au moins une des caractéristiques suivantes : contours irréguliers, microcalcifications, caractère plus épais que large, calcifications périphériques avec petite extension aux tissus mous adjacents, preuve d'extension extrathyroïdienne.
- Modérément suspect : nodule solide hypoéchogène avec contour marqué, sans microcalcifications, extension extrathyroïdienne ou caractère plus épais que large.
- Faiblement suspect : nodule solide hypo ou isoéchogène, ou nodule partiellement kystique avec une partie charnue, sans microcalcification, contours irréguliers, extension extrathyroïdienne ou caractère plus épais que large.
- Très faiblement suspect : nodule spongiforme ou partiellement kystique sans aucune caractéristique échographique décrite dans les classes fortement, modérément et faiblement suspect.
- Bénin : nodule purement kystique.

Tableau 5 : Correspondance entre le score TIRADS et la classification de l'ATA pour l'évaluation échographique des nodules de la thyroïde, d'après Russ et al. (39)

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy	Consider biopsy	
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule with one 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	>70–90% ^{4f}	≥1 cm	} TI-RADS 4B and 5
Intermediated suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, extrathyroidal extension, or taller than wide shape	10–20%	≥1 cm	
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or extrathyroidal extension, or taller than wide shape	5–10%	≥1.5 cm	} TI-RADS 3
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate or high suspicion patterns	<3%	≥2 cm	} TI-RADS 3 and 2
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1%	No biopsy ^{b)}	

La classification TIRADS et celle de l'ATA ont de nombreux points communs (Tableau 5). Cependant, certaines caractéristiques échographiques n'ont pas été incluses dans la classification TIRADS pour des raisons de simplification. Les 4 signes suivants : macrocalcifications, vascularisation centrale, halo périphérique, composition majoritairement liquidienne n'ont notamment pas été pris en compte, alors qu'ils le sont dans l'évaluation échographique des nodules selon les recommandations de l'ATA. La série rétrospective française avait calculé les odds ratio de chacun de ces signes et ils étaient de 3.2, 5.8, 0.3 et 0.2 respectivement (34). A titre de comparaison, l'odds ratio du caractère hypoéchogène était de 52 et celui des microcalcifications était de 70. L'autre raison pour laquelle les auteurs français ont choisi d'éliminer ces 4 caractéristiques échographiques du score TIRADS est leur volonté de diminuer la variabilité inter-observateurs. En effet, en enlevant ces 4 variables, ils notaient une amélioration sensible de la valeur Kappa et du coefficient de Pearson (36), en faveur d'une moindre variabilité inter-observateurs.

L'équipe française préconise donc de ne pas utiliser ces 4 signes pour évaluer le risque échographique de malignité des nodules, ou éventuellement de les utiliser pour moduler les indications de cytoponction (39).

L'une des dernières classifications concernant les risques de malignité du nodule de la thyroïde à avoir été publiée est celle d'une équipe coréenne (40). Elle classe les nodules dans 4 catégories en fonction de leur aspect échographique. Les 4 critères échographiques

retenus pour faire évoquer la malignité sont également les contours spiculés, le caractère plus épais que large, les microcalcifications, et le caractère solide et hypoéchogène.

7) Apport de la scintigraphie thyroïdienne dans l'évaluation du nodule thyroïdien

La scintigraphie thyroïdienne permet de classer les nodules en nodules hypofixants, isofixants et hyperfixants. La fréquence de cancer dans les nodules hyperfixants est extrêmement faible (environ 1% (41)), alors qu'elle est non négligeable dans les nodules hypofixants (de 3 à 15% environ selon les études (3)). La valeur prédictive de la scintigraphie pour la malignité est mauvaise, il n'est donc pas recommandé de réaliser une scintigraphie thyroïdienne devant un nodule en dehors des situations d'hyperthyroïdie (25).

8) Apport de la tomographie par émission de positons au [18F]-fluorodesoxyglucose couplée au scanner dans l'évaluation du nodule thyroïdien

La tomographie par émission de positons au [18F]-fluorodesoxyglucose (FDG) couplée au scanner est une technique d'imagerie très utilisée en cancérologie pour détecter des tumeurs cancéreuses et des métastases. En effet, les cellules cancéreuses consomment beaucoup d'énergie du fait de leur renouvellement rapide et ont une consommation accrue de glucose par rapport aux cellules non cancéreuses. C'est grâce à cette consommation élevée de glucose que l'on peut repérer le tissu cancéreux avec la caméra TEP.

Même si la fixation du traceur, évaluée par le SUV max, est plus importante pour les nodules malins que pour les nodules bénins supracentimétriques (42), la sensibilité de cet examen est médiocre (60,8%) (43). Un certain nombre d'études se sont intéressées à l'apport du TEP-scanner au [18F]-FDG dans la caractérisation des nodules ayant une cytologie indéterminée. Une méta-analyse récente (44) retrouve une sensibilité du TEP-scanner de l'ordre de 89%, en choisissant un seuil de SUV max à 2,05, mais une faible spécificité de l'ordre de 42%. Il n'est actuellement pas recommandé de réaliser un TEP-scanner au [18F]-FDG dans l'évaluation du nodule thyroïdien, même lorsque sa cytologie est indéterminée (25). En revanche, lorsqu'un nodule thyroïdien hypermétabolique est mis en évidence dans le cadre d'un examen non orienté par une pathologie thyroïdienne, le risque que ce nodule soit malin monte à 30% (11).

9) Indication de cytoponction des nodules de la thyroïde

Au fur et à mesure des années, et des nouvelles recommandations, les indications de cytoponction évoluent. En effet, en 2011, les recommandations de la SFE (3) préconisaient la réalisation d'une cytoponction en cas de :

- Contexte à risque :

- Antécédent de radiothérapie externe dans l'enfance.
- Histoire familiale de cancer médullaire de la thyroïde ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2.
- Antécédent personnel ou familial de maladie de Cowden, de polypose familiale, de complexe de Carney, de syndrome de McCune-Albright.
- Taux de calcitonine basal élevé à deux reprises.
- Nodule accompagné d'une adénopathie suspecte.
- Nodule découvert dans le cadre de l'évaluation d'une métastase prévalente.

- Nodule à risque :

- Nodule avec caractéristiques cliniques de suspicion (dureté, signes de compression, augmentation de volume en quelques semaines ou mois).
- Nodule ayant au moins deux des critères échographiques de suspicion suivants : solide et hypoéchogène, microcalcifications, contours flous, forme plus épaisse que large, vascularisation centrale exclusive.
- Nodule repéré à l'occasion d'un scanner couplé à une TEP-FDG.
- Nodule pour lequel les étalements cytologiques initiaux se sont révélés non contributifs, ou comportent une lésion vésiculaire de signification indéterminée.

- Nodule de plus de 2 cm, sans contexte à risque, ni nodule à risque

Pour l'équipe de Russ, les nodules devant être ponctionnés sont :

- Tous les nodules classés TIRADS 3 à 5 qui mesurent plus de 2 cm.
- Les nodules supracentimétriques classés TIRADS 4A, 4B et 5.
- Les nodules infracentimétriques survenant dans un contexte à risque, dans un contexte de recherche de primitif, de fixation au TEP-FDG, et en cas de nodule classé 4B ou 5, si ils sont juxta-capsulaire, polaire supérieur, ou encore en cas de multifocalité suspectée.
- Les nodules survenant dans un contexte à risque, comme décrit précédemment.
- Et parmi les nodules a priori bénins, les kystes simples de plus de 2 cm s'ils sont compressifs et fluides.

Les recommandations les plus récentes à ce sujet sont celles de l'American Thyroid Association, de 2015. Elles préconisent de réaliser une cytoponction dans les cas suivants :

- Nodule fortement suspect à l'échographie mesurant plus de 1 cm.
- Nodule modérément suspect à l'échographie mesurant plus de 1 cm.
- Nodule faiblement suspect à l'échographie mesurant plus de 1,5 cm.
- Nodule très faiblement suspect à l'échographie mesurant plus de 2 cm.

10) Apport de la cytoponction dans l'évaluation des nodules thyroïdiens

La cytoponction à l'aiguille fine est une des techniques de choix dans l'évaluation des nodules de la thyroïde. C'est une technique rapide, fiable, peu invasive et peu onéreuse qui a permis de réduire significativement le nombre d'intervention à but diagnostique d'un nodule thyroïdien (de l'ordre de 60 à 85%) (45), ainsi que la proportion de nodules bénins opérés.

La ponction des nodules thyroïdiens doit être réalisée par un préleveur expérimenté. Elle est effectuée en ambulatoire, le plus souvent sans anesthésie locale et à l'aide d'un repérage échographique. Les aiguilles utilisées doivent être fines, si possible de 25 à 27 Gauge. Sauf si le contenu du nodule est liquidien, la cytoponction se fait sans aspiration pour limiter l'hémorragie qui altère en partie le matériel cellulaire. L'aiguille doit rester en place 2 à 5 secondes, avec des mouvements de va et vient, et le matériel cellulaire monte dans l'aiguille par capillarité.

La présence d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant n'est pas une contre-indication à la réalisation d'une cytoponction. En réalité, il y a peu de risque mais l'arrêt – quand il est possible - reste recommandé. En pratique, si la balance bénéfico-risque est en faveur du maintien du traitement, la poursuite de l'aspirine est possible. Si le patient est sous bithérapie aspirine/clopidogrel ou prasugrel ou ticagrelor, il est souhaitable de ne maintenir que l'aspirine. Le clopidogrel et le ticagrelor doivent être arrêtés 5 jours avant la cytoponction, et le prasugrel, 7 jours avant. La reprise du traitement doit être aussi précoce que possible, le jour même au mieux (46).

Concernant les anticoagulants AVK : un INR doit être réalisé dans les 48h précédant l'examen. Si la cible d'INR est inférieure à 3, le geste peut être réalisé à l'aiguille fine avec un passage par nodule. Il doit être unilatéral. Si la cible d'INR est supérieure à 3 (valves cardiaques mécaniques par exemple), il faut proposer un relai classique par HBPM avec saut d'une dose avant le geste. Les aiguilles utilisées doivent être fines, de 25 à 27G et le geste doit être suivi par une compression locale prolongée. Il faut vérifier ensuite échographiquement l'absence d'hématome avant d'appliquer un pansement compressif qui

sera gardé quelques heures (47). Il est déconseillé de réaliser une cytoponction bilatérale dans la même séance. En effet, la survenue d'un hématome bilatéral entraînerait plus facilement une compression trachéale avec détresse respiratoire qui pourrait conduire à une intervention en urgence (48).

Concernant les nouveaux anticoagulants oraux, l'arrêt de ces derniers doit faire l'objet d'un avis auprès du cardiologue du patient : il faut pouvoir les arrêter le jour qui précède l'examen, le jour même et le jour qui suit. Cela n'est pas toujours possible sans effectuer un relais héparinique. Toutefois, il est possible que de nouvelles recommandations permettent de les maintenir, le risque de saignement étant très faible (49).

Il est nécessaire de fournir un certain nombre de renseignements aux anatomo-pathologistes (50) : l'aspect du nodule, sa localisation, sa taille, les antécédents personnels d'hypothyroïdie, de thyroïdite auto-immune, de maladie de Basedow, de cancer, de radiothérapie externe ou d'irathérapie, ainsi que les antécédents familiaux de cancer thyroïdien. D'autres informations peuvent être utiles, notamment la réalisation d'une cytoponction antérieure, qui peut éventuellement altérer la morphologie des cellules et gêner l'interprétation. Le traitement substitutif par LEVOTHYROX peut également altérer la morphologie des cellules folliculaires et il peut donc être intéressant de le préciser sur la demande de cytologie.

Il existe plusieurs techniques cytologiques : la technique de cytologie conventionnelle et la technique par recueil des cellules en milieu liquide notamment.

La technique conventionnelle consiste à expulser le prélèvement sur lames de verre à l'aide d'une seringue vide, et le laisser ensuite sécher à l'air libre. Il est recommandé de réaliser un nombre maximal de 3 lames par nodule thyroïdien. Le matériel cellulaire doit comporter un nombre minimum de cellules folliculaires bien conservées. Selon les recommandations d'Hamburger et Husain (51), pour améliorer l'interprétation du matériel de cytoponction, il est nécessaire d'avoir 6 groupes de cellules vésiculaires, avec au moins 10 cellules bien conservées par amas, sur au moins 2 lames. Cette recommandation peut être discutée en cas de lésions très riches en colloïde, qui peuvent être classées en bénignes malgré une faible quantité de cellules vésiculaires (52).

La technique par recueil des cellules en milieu liquide consiste à rincer l'aiguille avec un liquide fixateur et hémolytique et à le mettre en suspension dans un flacon contenant ce même liquide fixateur. Après centrifugation, les cellules sont étalées en couche fine sur une seule lame. L'intérêt principal de la technique par recueil des cellules en milieu liquide réside

d'une part dans la parfaite conservation des éléments cellulaires, d'autre part dans la possibilité de pratiquer des examens complémentaires et en particulier des études immunocytochimiques à visée diagnostique si nécessaire (53). Des modifications cellulaires sont néanmoins induites par cette technique, en comparaison avec l'étalement conventionnel, et sont liées essentiellement à la présence d'un fixateur alcoolique dans le milieu de recueil. Ces modifications doivent être connues par tout cyto-pathologiste qui choisit d'utiliser une technique par recueil de cellules en milieu liquide comportant un fixateur énotique. On note une excellente conservation des éléments cellulaires et par conséquent l'observation de détails nucléaires plus importants. Par contre, les noyaux apparaissent de petite taille, la chromatine est modifiée, la membrane nucléaire peut être excessivement visualisée et les nucléoles sont souvent visibles même pour des cellules normales. L'équipe de Rossi (54) a évalué l'efficacité de cette technique en la comparant à la technique conventionnelle et a mis en évidence une diminution des résultats atypiques de signification indéterminée, sans modifier le pourcentage des résultats malins. Une étude plus récente retrouve une augmentation significative du pourcentage de résultats non satisfaisants avec cette technique mais une augmentation du pourcentage de résultats malins par rapport à la technique conventionnelle (55).

Avant le système de Bethesda, la Papanicolaou Society of Cytology (56), des groupes de travail américains (57), ou américains et européens (58), ainsi que le collège des pathologistes anglais (59) avaient proposé des classifications de cytopathologie thyroïdienne. Une proposition de terminologie a finalement été actée lors d'une conférence scientifique qui s'est tenue au National Cancer Institute en 2007 à Bethesda, Maryland. Cette dernière est décrite dans un article publié en 2008 (50). Un atlas réalisé durant cette conférence et comportant des définitions, des critères diagnostiques, des images et des notes explicatives, a été publié fin 2010 et est disponible en Europe (60).

Le système de Bethesda offre aux cyto-pathologistes la possibilité de classer, sous un même terme, des lésions identiques ; il donne aux cliniciens la possibilité de proposer une prise en charge la plus adaptée possible et permet enfin au patient de connaître le risque de cancer éventuel pour la lésion diagnostiquée et, ainsi, de participer à la décision thérapeutique s'il le souhaite. Devant tous ces avantages, la Société Française de Cytologie clinique a donc choisi de recommander l'utilisation de la terminologie de Bethesda en 2012 (61). La classification de Bethesda comporte 6 catégories : non diagnostique ou non satisfaisante, bénin, lésion folliculaire de signification indéterminée ou atypiques de signification indéterminée, néoplasme folliculaire incluant la variété néoplasme folliculaire à cellules

oncocytaires, suspect de malignité, malin. A chaque catégorie correspond un pourcentage estimé de cas attendus.

Catégorie non diagnostique ou non satisfaisante :

- Cas où il existe moins de six groupes de cellules folliculaires bien préservées avec au moins dix cellules pour chacun de ces groupes.
- Cas où les cellules folliculaires apparaissent mal fixées ou colorées.
- Ponctions de kyste avec ou sans histiocytes et comportant moins de six groupes de dix cellules vésiculaires bénignes chacun.

Catégorie bénigne :

- Ponction pauci-cellulaire ou acellulaire avec une colloïde abondante car il s'agit certainement d'une lésion bénigne, macrovésiculaire (nodule colloïde).
- Ponction inflammatoire : une ponction de thyroïdite lymphocytaire, d'abcès ou de thyroïdite granulomateuse peut ne contenir que des éléments inflammatoires.
- Nodules vésiculaires bénins, qui ont comme critères diagnostiques : préparation peu à modérément cellulaire, cellules préférentiellement disposées en lambeaux monostratifiés, au sein desquels elles sont régulièrement disposées, peu de microvésicules, noyaux sombres et petits de la taille d'une hématie, substance colloïde plus ou moins abondante et de consistance variable, histiocytes volontiers présents et souvent pigmentés, et/ou fibroblastes, cellules inflammatoires en cas de thyroïdite, oncocytes isolés ou en lambeaux, cellules dystrophiques qui bordent parfois les kystes.
- Ensemble des thyroïdites.

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

Cas des cytoponctions comportant les critères diagnostiques suivants : quelques microfollicules ; une majorité d'oncocytes mais en nombre insuffisant pour évoquer une tumeur oncocytaire ; des modifications nucléaires focales faisant craindre un carcinome papillaire telles que modifications chromatiniennes, augmentation de la taille des noyaux, noyaux rainurés ; cellularité trop importante ; infiltrat lymphoïde discrètement atypique.

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

Néoplasme folliculaire : richesse cellulaire ; présence de nombreuses structures microvésiculaires et de cellules isolées ; des noyaux relativement uniformes, arrondis et parfois augmentés de taille ; des nucléoles discrets ou bien visibles ; une colloïde rare ou absente.

Néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires : ponctions thyroïdiennes constituées très majoritairement ou uniquement d'oncocytes, avec les critères diagnostiques suivants : richesse cellulaire modérée à marquée, oncocytes, c'est à dire des cellules de taille variable, avec un cytoplasme souvent abondant et finement granuleux avec parfois des inclusions gris-bleu au May-Grünwald-Giemsa et vertes à la coloration de Papanicolaou ; des noyaux augmentés de taille, excentrés, avec un nucléole proéminent ; des bi- ou multinucléations ; des cellules en général peu cohésives ; une colloïde habituellement absente ou peu abondante et dense.

Catégorie « suspect de malignité » :

Tous les cas pour lesquels la malignité est vraisemblable, mais ne peut être affirmée, soit parce que le nombre de cellules est insuffisant, soit parce qu'il manque un ou deux critères pour permettre un diagnostic formel.

Catégorie « malin » :

Présence de tous les critères cytologiques de malignité :

- Carcinome papillaire : amas cellulaires tridimensionnels ; papilles ; larges lambeaux monocouches, d'aspect syncytial ; noyaux augmentés de taille, contours nucléaires irréguliers ; noyaux rainurés longitudinalement ; chromatine granuleuse ou aspect en verre dépoli ; inclusions cytoplasmiques intranucléaires ; parfois microcalcifications ; souvent cellules géantes histiocytaires ; absence de colloïde ou colloïde peu abondante et épaisse, voire métachromique.
- Carcinome médullaire : richesse cellulaire, cellules isolées, cubiques ou polygonales, parfois étirées (aspect polymorphe assez caractéristique), d'aspect plasmocytoïde (noyaux excentrés) ; binucléations fréquentes, chromatine poussiéreuse « poivre et sel » ; inclusions cytoplasmiques intranucléaires parfois présentes (moins typiques que dans le carcinome papillaire) ; granulations intracytoplasmiques éosinophiles au May-Grünwald-Giemsa ; dépôts d'amylose (métachromique après coloration avec le rouge Congo), ressemblant à de la colloïde épaisse.
- Carcinome peu différencié : richesse cellulaire ; architecture microvésiculaire, insulaire, solide ou trabéculaire ; rapport nucléocytoplasmique élevé avec des noyaux globalement plus volumineux que les noyaux des cellules vésiculaires normales mais ronds, à contours réguliers, ou alors plus petits, convolutés ; absence de colloïde, ou alors colloïde en goutte dense dans les amas microvésiculaires ; parfois, nécrose et/ou mitoses.
- Carcinome anaplasique : des cellules de taille variable, épithélioïdes ou fusiformes ; des noyaux très volumineux, irréguliers, avec des nucléoles souvent proéminents ; des amas

tridimensionnels ou cellules isolées ; parfois nécrose, mitoses ou inflammation à polynucléaires.

- Lymphome et métastases (carcinome du rein, sein et pulmonaires notamment (62)).

Tableau 6 : La classification cytologique de Bethesda : catégories diagnostiques, prise en charge et risque de malignité, d'après Haugen et al. (25)

Catégories cytologiques selon Bethesda (prévalence)	Prise en charge	Risque estimé de malignité selon le système Bethesda	Risque actuel de malignité des nodules opérés
I : Catégorie « non diagnostique/non satisfaisante » (<15%)	Répéter cytoponction Surveillance	1-4%	20% (9-32)
II : Catégorie « bénin » (60%)	Surveillance, et en cas de modification radiologiques significatives seulement : proposition de 2 ^{ème} ponction	0-3%	2,5% (1-10)
III : Catégorie « atypies/lésions folliculaires de signification indéterminée » (7%)	faire 2 ^{ème} ponction sous contrôle échographique dans un délai de 3 à 6 mois	5-15%	14% (6-48)
IV : Catégorie « néoplasme folliculaire/néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires et suspicion de néoplasmes» (6 à 11%)	Lobectomie	15-30%	25% (14-34)
V : Catégorie « suspect de malignité » (2 à 8%)	Lobectomie ou thyroïdectomie	60-75%	70 (53-97)
VI : Catégorie « malin » (5 à 8%)	Thyroïdectomie	97-99%	99% (94-100)

La technique ROSE (Rapid on-site evaluation) permet d'améliorer l'efficacité diagnostique de la cytoponction thyroïdienne (63,64) : le cyto-pathologiste est directement sur place pendant la cytoponction et la lecture des lames est immédiate. Cette technique permet une communication optimale entre l'endocrinologue et le cyto-pathologiste, elle permet également de trier le matériel de manière efficace en cas de nécessité d'analyses complémentaires. L'autre avantage de cette technique est de pouvoir donner un résultat préliminaire au patient à la fin de la cytoponction, voire d'organiser la suite de la prise en charge.

11) Perspectives : Apport de la biologie moléculaire dans l'évaluation des nodules thyroïdiens

D'importants progrès ont été réalisés dernièrement dans la connaissance des anomalies moléculaires responsables de la tumorigenèse thyroïdienne. Les mécanismes les plus souvent impliqués sont les mutations ponctuelles activatrices d'oncogènes et les réarrangements chromosomiques ; à une moindre échelle, des anomalies d'expression de certains miARN ou des anomalies de méthylation peuvent être en cause. La plupart du temps, il s'agit d'atteintes somatiques, mutuellement exclusives, qui font intervenir 2 voies de signalisation : la voie des MAP-Kinases et celle des PI3-Kinases (65–67) (Figure 3). Ainsi, les mutations les plus fréquemment retrouvées dans les cancers différenciés de la thyroïde sont les mutations ponctuelles de BRAF, RAS, et les réarrangements de RET/PTC (68,69).

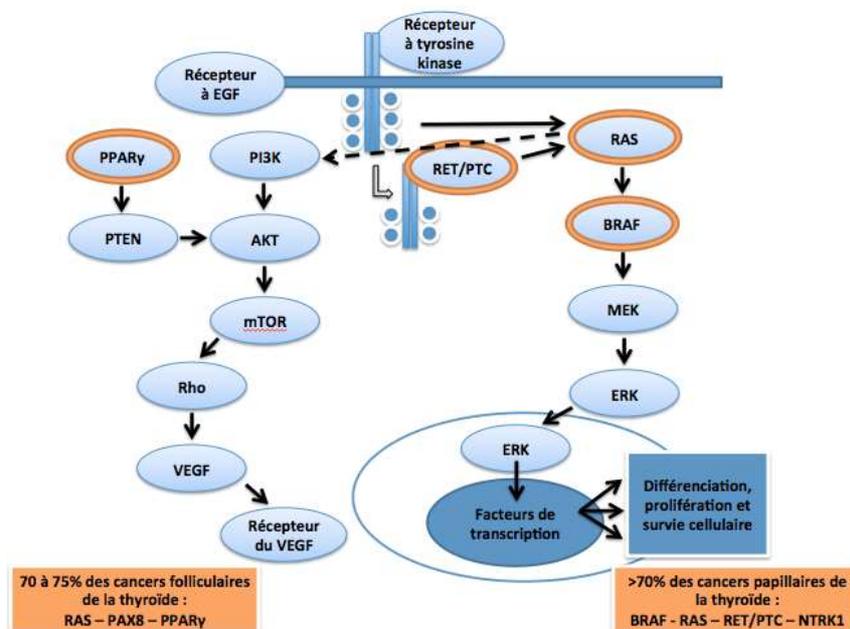


Figure 3 : Principales voies de signalisation impliquées dans la tumorigenèse thyroïdienne, d'après Brill et al. (70)

Certaines de ces anomalies moléculaires pourraient donc être une aide au diagnostic en pathologie thyroïdienne, notamment pour les produits de cytoponction indéterminée. En effet, si la cytoponction thyroïdienne permet de classer 70% des nodules thyroïdiens en bénins et 5% en potentiellement malins, pour 20 à 30% des nodules, elle reste indéterminée. Ces nodules correspondent à 3 catégories distinctes de la classification de Bethesda : les classes III (atypies ou lésions folliculaires de signification indéterminée), IV (néoplasmes folliculaires/néoplasmes folliculaires à cellules oncocytaires et suspicion de néoplasmes) et V (suspicion de cellules malignes). Après chirurgie, les $\frac{3}{4}$ de ces nodules avec cytologie indéterminée s'avèrent être finalement bénins (71). Avoir un outil supplémentaire pour

prédire à partir du matériel de cytoponction le caractère bénin ou malin d'un nodule thyroïdien est donc utile.

L'un des premiers panels moléculaires développés incluait la recherche des mutations de BRAF^{V600E}, de RAS et les translocations de RET/PTC et PAX8/PPAR (72). 97% des nodules avec une recherche de mutation positive étaient malins.

Progressivement, le séquençage à haut débit, avec le kit Thyroseq® notamment, a permis d'augmenter le nombre de gènes étudiés : en effet, ce dernier permet le séquençage simultané de plus de 60 gènes (73). Concernant les cytoponctions de classe 3 selon Bethesda, Thyroseq® v2.1 a une sensibilité de 90.9% et une spécificité de 92.1% (74) et paraît donc très intéressant pour affiner le diagnostic en cas de cytologie indéterminée selon Bethesda.

Une autre stratégie mise en œuvre pour tenter de différencier les nodules bénins des nodules malins est l'étude du profil d'expression génique de ces derniers, par estimation du niveau d'expression de certains ARNm dans le matériel de ponction. L'analyse des transcrits dans les nodules permet ainsi de définir 2 groupes : un groupe de profil d'expression bénin et un groupe de profil d'expression suspect. Cette stratégie a été validée par l'équipe de Chudova en 2010 (75) et celle d'Alexander en 2012 (76). Elle a une forte valeur prédictive négative, notamment pour les cytoponctions de classe 3 selon Bethesda (de l'ordre de 95%).

Ces 2 stratégies pourraient être utilisées pour affiner le diagnostic en cas de cytoponction indéterminée. Pour le moment, aucune recommandation Européenne n'a été émise à ce jour. Seule l'ATA a statué au début de l'année 2015 sur l'intégration du séquençage pour caractériser les nodules de la thyroïde (77). La réalisation d'une analyse moléculaire devant tout nodule n'est pas recommandée. Il est estimé que l'apport du séquençage à haut débit pourrait être intéressant notamment pour les nodules avec une cytoponction indéterminée, mais que les données actuelles doivent être validées par des essais prospectifs réalisés dans plusieurs autres centres.

Caractéristiques des cytoponctions thyroïdiennes au cours d'un an d'activité libérale : données exhaustives de l'année 2015

Introduction :

La pathologie nodulaire thyroïdienne est très fréquente. En effet, dans les pays d'apports iodés suffisants, la prévalence clinique des nodules de la thyroïde est d'environ 5% chez les femmes et 1% chez les hommes (4,5). En cas de dépistage systématique par échographie, cette prévalence passe à 30 à 40% en fonction de l'âge (78). Or, la proportion de nodules malins est faible, le chiffre de 5% étant classiquement retenu par l'ensemble des experts (3). Opérer l'ensemble des nodules de la thyroïde n'est pas une stratégie envisageable, raison pour laquelle des outils diagnostiques de qualité sont nécessaires pour caractériser les nodules thyroïdiens et définir leur risque de malignité.

L'échographie permet de réaliser une stratification quantitative du risque de malignité en imagerie thyroïdienne, et ce – notamment grâce au score TIRADS, qui classe les nodules selon leurs caractéristiques échographiques dans des catégories TIRADS 1 à 5 de probabilité croissante de malignité (36).

La cytoponction à l'aiguille fine est l'une des techniques de choix dans l'évaluation des nodules de la thyroïde. Il s'agit d'une technique rapide, fiable, peu invasive et peu coûteuse qui a permis de réduire significativement le nombre d'intervention à but diagnostique d'un nodule thyroïdien (de l'ordre de 60 à 85%) (45), ainsi que la proportion de nodules bénins opérés (79). Elle est recommandée pour tous les nodules mesurant plus de 2 cm et pour les nodules supracentimétriques avec des critères échographiques suspects ou survenant dans des contextes à risque (80). Sa sensibilité est de l'ordre de 65 à 98% selon les équipes et sa spécificité varie entre 72 à 100% (81). Le matériel cellulaire est analysé par les anatomo-pathologistes selon le système de Bethesda (50) et est classé en 6 catégories distinctes. A chaque catégorie correspond un pourcentage estimé de cas de cancer attendus. Ce système donne aux cliniciens la possibilité de proposer aux patients la prise en charge la plus adaptée possible.

A notre connaissance, la plupart des publications analysant l'apport de la cytoponction pour caractériser les nodules thyroïdiens proviennent de données institutionnelles et très peu de données en activité libérale. Pourtant, la pathologie nodulaire thyroïdienne représente un segment d'activité non négligeable de l'activité libérale (plus de 10% de l'ensemble des actes réalisés) (2).

Nous avons donc choisi de présenter l'expérience d'un cabinet libéral d'Endocrinologie en terme de cytoponction thyroïdienne. L'objectif principal de notre étude est de comparer les résultats des cytoponctions réalisées en milieu libéral aux résultats de l'analyse histologique.

Nous décrivons d'autre part les caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une cytoponction thyroïdienne en cabinet d'Endocrinologie et comparerons également les scores TIRADS aux résultats de l'analyse histologique définitive. Enfin, nous décrivons la fréquence de cancer pour les cytoponctions indéterminées.

Patients et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur l'ensemble des cytoponctions réalisées dans un cabinet libéral d'Endocrinologie du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015. Le recueil des données a été réalisé de manière rétrospective à partir du dossier médical des patients.

Les patients inclus étaient l'ensemble exhaustif des patients vus en consultation au cours de la période mentionnée précédemment, ayant bénéficié d'une échographie thyroïdienne et d'une cytoponction échoguidée.

La plupart des patients ont été interrogés sur leurs antécédents personnels et familiaux. Le recueil s'est notamment intéressé aux antécédents personnels suivants : tabagisme actif ou sevré, antécédent de radiothérapie cervicale, prise d'immunosuppresseurs, endocrinopathie associée, antécédent personnel thyroïdien, gesticité en cas de sexe féminin. Concernant les antécédents familiaux, ont été rapportés les antécédents de néoplasie endocrinienne multiple, de goitre ou nodule, ainsi que de cancer thyroïdien et de dysthyroïdie chez les parents au premier degré. Le mode de découverte du ou des nodule(s) thyroïdien(s), ainsi que la présence ou l'absence de signes de compression et la fonction thyroïdienne ont été recueillis.

Les échographies ont été effectuées avec un échographe TOSHIBA XARIO 15, mis en service en 2011. La taille, le volume, les caractéristiques échographiques et le score TIRADS des nodules étaient systématiquement enregistrés et notés dans le dossier du patient. Le score TIRADS utilisé était le score français défini par l'équipe de Gilles Russ (82). Les cytoponctions thyroïdiennes ont été réalisées sous repérage échographique systématique par un préleveur expérimenté, sans anesthésie locale au préalable. Deux ponctions au moins étaient réalisées par nodule, 3 si le nodule était volumineux ou si la cytologie précédente était non diagnostique. Les aiguilles utilisées étaient fines, d'un diamètre de 25 gauge et d'une longueur de 25 mm, ou, en cas de nodule profond, d'un diamètre de 23 gauge et d'une longueur de 30 mm. Pour faire remonter le matériel cellulaire par capillarité, l'aiguille restait en place quelques secondes, avec de rapides mouvements de va et vient. Le matériel cellulaire qui était monté dans l'aiguille était ensuite rincé dans le liquide fixateur CytoLyt® (Méthanol 20-50% ; H₂O 40-70%) pour la réalisation de la cytologie en milieu liquide Thinprep®. L'interprétation était ensuite effectuée par un anatomo-

pathologiste expérimenté. La conclusion du compte rendu anatomo-pathologique suivait les recommandations définies à partir du référentiel de Bethesda (Conférence NCI 2008) (50).

La biologie prescrite était réalisée en externe, dans le laboratoire habituel du patient et comprenait au minimum le dosage d'une TSH, d'une calcitonine et – en cas de suspicion clinique, biologique ou échographique - d'un dosage des anticorps anti-TPO.

En cas de chirurgie, l'examen histologique définitif a été recueilli, afin de comparer les résultats échographiques, cytologiques et histologiques. Nous avons par ailleurs noté de manière systématique la présence ou non de complications chirurgicales.

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative du score TIRADS et de la cytoponction thyroïdienne ont été calculées. Pour ce calcul, les scores TIRADS 2 et 3 étaient considérés comme bénins et les scores 4A, 4B et 5 comme suspects de malignité.

Les tests utilisés pour comparer les caractéristiques des patients porteurs de cancer ou non ainsi que les caractéristiques des nodules cancéreux ou non étaient le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test de Student pour les variables quantitatives. Les analyses ont été réalisées dans un premier temps selon un modèle bivarié, puis, dans un second temps, selon un modèle multivarié. La différence était considérée comme significativement significative pour un $p < 0,05$.

Résultats :

Caractéristiques des populations cytoponctionnée et opérée :

Au cours de l'année 2015, 522 nodules ont été ponctionnés chez 382 patients. L'âge moyen des patients cytoponctionnés était de 54.2 ans ; le patient le plus jeune était âgé de 12.7 ans et le plus âgé de 85.2 ans. Le sex ratio était de 5 femmes pour 1 homme (Tableau 7).

Les circonstances de découverte des nodules de la thyroïde étaient rapportées dans 2/3 des cas. Les 3 principaux modes de découverte des nodules de la thyroïde étaient les suivants : découverte à l'occasion d'une palpation cervicale dans 23% des cas (88/382), découverte fortuite lors d'un examen d'imagerie dans 15% des cas (57/382), notamment lors d'une échographie des tronc supra aortiques, et découverte lors d'un bilan de dysthyroïdie dans 12% des cas (47/382) (Figure 4).

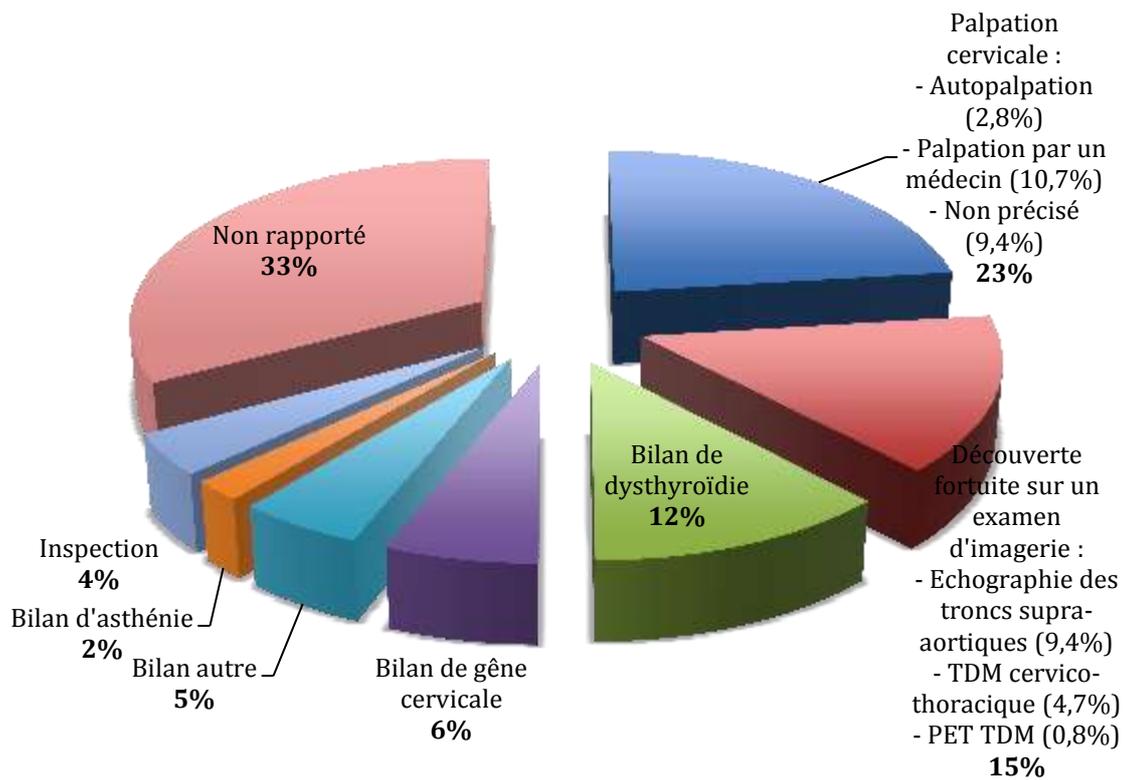


Figure 4 : Circonstances de découverte des nodules thyroïdiens

Aucune dysphonie n'était décrite à l'interrogatoire. Une gêne cervicale sans signe de compression était présente chez 18 patients (5.8% ; 18/313) et des troubles de la déglutition chez 10 patients (3.2% ; 10/313).

Concernant le statut thyroïdien des patients cytoponctionnés, 81.7% des patients était en euthyroïdie (309/378) (Tableau 7).

58 patients (52 femmes et 6 hommes) ont finalement bénéficié d'une chirurgie : 53 d'une thyroïdectomie totale et 5 d'une lobectomie thyroïdienne. Les patients opérés étaient significativement plus jeunes que les patients non opérés (50.1 ans vs 55 ans, $p = 0.0211$). Ils présentaient plus souvent des signes de compression ou une gêne cervicale (17.3% vs 7.3%, $p = 0.0158$) et étaient moins fréquemment porteurs d'une autoimmunité thyroïdienne (40% vs 77.4%, $p = 0.0255$).

11 patients (19%) ont présenté une ou plusieurs complications chirurgicales : 6 cas d'hypoparathyroïdie avec nécessité d'une prescription de vitamine D active, 7 cas d'atteinte récurrentielle et 1 cas d'hématome compressif.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients cytoponctionnés et opérés

Caractéristiques des patients	Patients cytoponctionnés (N=382) (%)	Patients opérés (N = 58) (%)
Sexe :		
➤ Femmes	320 (83.8)	52 (90)
➤ Hommes	62 (16.2)	6 (10)
Age:		
➤ Moyenne	54.2 ans	50.1 ans
➤ Rang	12-85 ans	12-84 ans
➤ 12-18	5 (1.3)	3 (5.2)
➤ 19-30	20 (5.2)	3 (5.2)
➤ 31-40	44 (11.5)	15 (25.9)
➤ 41-50	61 (16)	9 (15.5)
➤ 51-60	108 (28.3)	6 (10.3)
➤ 61-70	99 (25.9)	16 (27.6)
➤ >70	45 (11.8)	6 (10.3)
Antécédents familiaux thyroïdiens :		
➤ Oui	165 (45.8)	27 (47.4)
➤ Non	195 (54.2)	30 (52.6)
➤ Manquant	22	1
Statut thyroïdien :		
➤ Euthyroïdie	308 (81.5)	48 (82.8)
➤ Hypothyroïdie fruste	17 (4.5)	0
➤ Hypothyroïdie substituée	37 (9.8)	4 (6.9)
➤ Hyperthyroïdie fruste	17 (4.5)	4 (6.9)
➤ Hyperthyroïdie traitée	7 (1.9)	2 (3.4)
➤ Manquant	4	0
Signes de compression :		
➤ Oui	10 (3.2)	5 (10.4)
➤ Non	303 (96.9)	43 (89.6)
➤ Manquant	69	10
Calcitonine :		
➤ Positive	2 (0.8)	1 (2.1)
➤ Négative	246 (99.2)	46 (97.9)
➤ Manquant	134	11
Nombre de nodules ponctionnés par patient :		
➤ 1 nodule	244 (63.9)	38 (65.5)
➤ 2 nodules	136 (35.6)	19 (32.8)
➤ 3 nodules	2 (0.5)	1 (1.7)

Caractéristiques des nodules cytoponctionnés et opérés :

45.6% des nodules cytoponctionnés (238/522) mesuraient entre 10 et 19.9 mm et 45.2% (236/522) mesuraient plus de 2 cm. A l'échographie, 16.1% (84/522) des nodules étaient classés comme fortement suspects, et plus précisément 14.6% (76/522) étaient classés en TIRADS 4B et 1.5% (8/522) en TIRADS 5. 42.2% (220/522) étaient classés TIRADS 4A et

41.3% (216/522) TIRADS 3. Des adénopathies cervicales suspectes étaient présentes dans 1.1% des cas (6/522) (Tableau 8).

Sur les 522 cytoponctions réalisées, 68 étaient non diagnostiques (13%), 361 étaient bénignes (69.2%), 42 correspondaient à des lésions folliculaires ou des atypies de nature indéterminée (8%), 29 à des néoplasmes folliculaires ou des néoplasmes folliculaires à cellules oncocytaires (5.6%), 14 étaient suspectes de malignité (2.7%) et 8 étaient malignes (1.5%) (Tableau 8).

Tableau 8 : Caractéristiques des nodules cytoponctionnés et opérés

Caractéristiques des nodules	Nodules cytoponctionnés (N=522) (%)	Nodules opérés (N = 79) (%)
Taille :		
➤ 7-9.9 mm	48 (9.2)	7 (8.9)
➤ 10-19.9 mm	238 (45.6)	36 (45.6)
➤ 20 -29.9 mm	159 (30.5)	17 (21.5)
➤ 30-39.9 mm	61 (11.7)	13 (16.4)
➤ >40 mm	16 (3)	6 (7.6)
Score TIRADS :		
➤ TIRADS 2	2 (0.4)	0
➤ TIRADS 3	216 (41.4)	20 (25.3)
➤ TIRADS 4A	220 (42.1)	33 (41.7)
➤ TIRADS 4B	76 (14.6)	19 (24.1)
➤ TIRADS 5	8 (1.5)	7 (8.9)
Vascularisation :		
➤ Type 1	28 (6.8)	3 (3.8)
➤ Type 2	150 (36.5)	16 (20.3)
➤ Type 3	222 (54)	36 (45.6)
➤ Type 4	11 (2.7)	5 (6.3)
➤ Manquant	111	19 (24)
Adénopathie(s) associée(s) :		
➤ Oui	6 (1.8)	5 (6.3)
➤ Non	499 (98.2)	74 (93.7)
➤ Manquant	14	0
Cytoponction (selon classification de Bethesda) :		
➤ Non diagnostique (I)	68 (13)	7 (8.9)
➤ Bénigne (II)	361 (69.2)	32 (40.5)
➤ Lésions folliculaires ou atypies de nature indéterminée (III)	42 (8)	4 (5.1)
➤ Néoplasmes folliculaires ou néoplasmes folliculaires à cellules oncocytaires (IV)	29 (5.6)	17 (21.5)
➤ Suspecte de malignité (V)	14 (2.7)	12 (15.1)
➤ Maligne (VI)	8 (1.5)	7 (8.9)

26 cytoponctions indéterminées ont pu être contrôlées au cours de l'année 2015 et cette deuxième cytoponction a permis de redresser le diagnostic pour 23 cytoponctions. En effet, 18 ponctions sont finalement revenues bénignes, 1 a été secondairement classée en néoplasme folliculaire, 3 en suspectes de malignité et 1 en maligne. Finalement, 2 ponctions sur les 3 classées comme suspectes de malignité selon Bethesda étaient effectivement des cancers thyroïdiens différenciés à l'analyse histologique. Le patient porteur de la lésion classée comme maligne n'a encore pas bénéficié d'une thyroïdectomie totale.

79 nodules cytoponctionnés ont finalement été analysés histologiquement.

Les nodules opérés étaient significativement plus gros que les nodules non opérés (24% de nodules de plus de 3 cm vs 14.7%, $p = 0.0398$). Ils avaient un score TIRADS (33% de score TIRADS 4B et 5 vs 16.1%, $p < 0.0001$), un type de vascularisation (8.9% de vascularisation type 4 vs 2.7%, $p = 0.0209$) et une catégorie cytologique selon Bethesda (24% de classe V et VI vs 4.2%, $p < 0.0001$) significativement plus élevés que les nodules non opérés.

Corrélation échographie-histologie :

Les nodules avec un aspect échographique bénin et très probablement bénin étaient tout de même cancéreux dans 10% des cas, et les nodules classés TIRADS 4B et 5 avaient un risque de malignité respectif de 52.6% et 85.7% (Tableau 9).

Tableau 9 : Corrélation entre les scores échographiques TIRADS et l'histologie définitive

	Histologie bénigne	Histologie maligne
TIRADS 2	0	0
TIRADS 3	18 (90%)	2 (10%)
TIRADS 4A	30 (91%)	3 (9%)
TIRADS 4B	9 (47.4%)	10 (52.6%)
TIRADS 5	1 (14.3%)	6 (85.7%)

Tableau 10 : Valeur diagnostique du score échographique TIRADS

	TIRADS 2-3	TIRADS 4A-4B-5	Total
Présence d'un cancer	2	19	21
Absence de cancer	18	40	58
Total	20	59	79

Dans notre étude, le score échographique TIRADS a une spécificité de 31% et une sensibilité de 90.5%. La valeur prédictive positive est de 32.2% et la valeur prédictive négative est de 90% (Tableau 10) ; la précision diagnostique est de 46.8%.

Corrélation cytologie-histologie et valeur diagnostique de la cytoponction thyroïdienne :

Sur les 58 patients opérés, 26 étaient finalement porteurs de cancer thyroïdien (44.8%).

Parmi ces 26 patients, 6 étaient porteurs de microcarcinomes incidentaux.

Au final, 21 des 79 nodules opérés correspondaient à un cancer. Sur l'ensemble des cancers, on notait : 18 cancers papillaires, 1 cancer médullaire, 1 cancer peu différencié et 1 cancer anaplasique.

93.8% des nodules opérés avec une cytoponction bénigne sont finalement revenus bénins à l'analyse histologique et tous les nodules avec une cytologie maligne étaient cancéreux à l'analyse histologique définitive. Concernant les nodules suspects de malignité, 83.3% étaient cancéreux (Tableau 11).

Tableau 11 : Corrélation entre les classes Bethesda et l'histologie définitive

	Histologie bénigne	Histologie maligne
Non diagnostique (I)	6 (85.7%)	1 (14.3%)
Bénigne (II)	30 (93.8%)	2 (6.2%)
Lésions folliculaires ou atypies de nature indéterminée (III)	4 (100%)	0
Néoplasmes folliculaires ou néoplasmes folliculaires à cellules oncocytaires (IV)	16 (94.1%)	1 (5.9%)
Suspecte de malignité (V)	2 (16.7%)	10 (83.3%)
Maligne (VI)	0 (%)	7 (100%)

Dans notre étude, la cytoponction a une spécificité et une valeur prédictive positive de 100%. La sensibilité est de 77.8% et la valeur prédictive négative est de 93.8% (Tableau 12). La précision diagnostique de la cytoponction est de 94.9%.

Tableau 12 : Valeur diagnostique de la cytoponction thyroïdienne

	Bethesda VI	Bethesda II	Total
Présence d'un cancer	7	2	9
Absence de cancer	0	30	30
Total	7	32	39

Finalement, les lésions de nature indéterminée à la cytologie étaient toujours bénignes et les néoplasmes vésiculaires ou oncocytaires étaient bénins dans 16 cas sur 17, le dernier cas étant un cancer thyroïdien de nature vésiculaire et oncocytaire.

Caractéristiques prédictives de cancer :

Aucune caractéristique clinique ou biologique n'a été retrouvée comme significativement différente entre les patients porteurs de cancer et les patients porteurs de nodules bénins dans notre étude.

En analyse univariée, la présence de limites floues ($p = 0.0002$), de microcalcifications ($p < 0.0001$), d'adénopathies dans les territoires de drainage ($p = 0.0171$) et un score TIRADS élevé ($p < 0.0001$) ressortent comme significativement associés au cancer. Mais finalement, en analyse multivariée, seul un score TIRADS élevé est associé au cancer ($p < 0.0001$).

Discussion :

La cytoponction thyroïdienne fait dorénavant partie intégrante du bilan d'un nodule thyroïdien. De nombreuses études se sont intéressées à sa valeur diagnostique (83–95) ; mais, à notre connaissance, aucune n'a été menée en cabinet libéral d'Endocrinologie. Seule l'étude de Seiberling (85) a été réalisée sur une population consultant dans un cabinet libéral d'ORL. Or, comme le montre notre étude, la prise en charge des nodules thyroïdiens est un versant important de l'activité libérale (2).

Notre population a un âge moyen plus important que les différentes populations décrites dans la littérature. En effet, nos patients avaient un âge moyen de 54.2 ans, quand les âges retrouvés dans la littérature varient entre 49.6 ans et 52 ans (96–99). Le sex ratio était globalement comparable avec une nette prédominance féminine (de 81 à 88% selon les études). Le nombre de patients opérés était parmi les plus faibles, avec 15.2% de patients opérés (19% si l'on ajoute les patients pour qui la chirurgie était préconisée), en effet, dans la littérature, ce taux est fréquemment retrouvé aux alentours de 25% (84,85,98,99), mais peut aller jusque 38.5% (100). Si, dans notre étude, le mode de découverte des nodules thyroïdiens le plus fréquent était à l'occasion d'une palpation cervicale, soulignons que dans 15% des cas, il était lié à une découverte fortuite sur un examen d'imagerie, ce qui paraît cohérent au vue des progrès récents réalisés dans les techniques d'imagerie, en particulier dans l'échographie haute résolution.

La plupart des études récentes (101–103) évaluant l'intérêt du score TIRADS dans la caractérisation des nodules de la thyroïde utilisent le score TIRADS développé par l'équipe de Jin Young Kwak (37), et non pas le score TIRADS français conçu par l'équipe de Gilles Russ, ce qui rend la comparaison difficile. Si l'on compare notre étude à l'étude prospective de Russ (36), on remarque que la proportion de nodules dans chaque catégorie TIRADS est globalement comparable : 41.4% vs 48.3% pour les nodules TIRADS 3, 42.1% vs 44.5% pour les nodules TIRADS 4A, 1.5% vs 0.3% pour les nodules TIRADS 5, sauf pour la catégorie TIRADS 4B avec une proportion de 14.6% de l'ensemble des nodules dans notre étude contre 2.7% selon Russ. Nous avons retrouvé une prévalence relativement importante

de microcalcifications (7.9%), caractéristique échographique qui, si elle est présente, fait classer directement le nodule en TIRADS 4B ; or, il est parfois difficile de distinguer les microcalcifications des granulations colloïdes, quand celles-ci ne déterminent pas d'image « en queue de comète », et ce possible amalgame peut partiellement expliquer la proportion plus importante de nodules TIRADS 4B.

Dans notre étude, les scores TIRADS 2, 3, 4A, 4B et 5 sont respectivement associés aux pourcentages de malignité suivants : 0%, 10%, 9%, 52.6% et 85.7%, contre 0%, 0.25%, 6%, 69% et 100% dans l'étude prospective de Russ. La sensibilité du score TIRADS reste correcte dans notre étude, avec une valeur de 90.5% contre 95.7% dans l'étude de Russ. En revanche, la spécificité est vraiment médiocre, de l'ordre de 31% contre 61%, liée à un nombre non négligeable de faux positifs. Plusieurs suppositions peuvent être avancées pour expliquer ce nombre important de faux positifs : comme nous l'avons vu précédemment, les granulations colloïdes peuvent être confondues avec les microcalcifications. Cette confusion pourrait être réduite grâce à l'utilisation de technique de traitement d'image telle que la technique Micropure™ (104), même si son efficacité reste à démontrer en imagerie thyroïdienne. Une autre cause possible de faux positifs est l'aspect que peuvent parfois prendre un kyste ou une hématocele en cours d'involution : en effet, ils peuvent avoir un aspect irrégulier, plus épais que large, avec un contenu hypoéchogène. L'aspect faiblement vascularisé, l'anamnèse et le suivi évolutif peuvent être utiles pour faire la différence. Les thyroïdites peuvent également donner des aspects suspects, et c'est le contexte et la clinique qui permettent alors de nous orienter. Le score TIRADS semble donc être un bon examen de dépistage, qui doit absolument être complété par la cytoponction thyroïdienne en cas de suspicion de malignité.

Dans notre étude, la majeure partie des cytologies est revenue bénigne : 69.2%. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature, avec un taux de cytologie bénigne pouvant varier entre 39% et 73,8% dans les principales études (83,105).

Le taux de cytologie non diagnostique, retrouvé entre 1,8% à 28.9% selon les études (100,106), était de 13% dans notre étude. La taille des nodules n'apparaît pas être un facteur de risque de cytologie non diagnostique. En effet, la taille moyenne des nodules avec cytoponction diagnostique et non diagnostique était comparable : 19.9 mm contre 20.2 mm respectivement et la proportion de nodules de moins de 1 cm et de plus de 4 cm n'était pas différente entre les cytologies non diagnostiques et diagnostiques (respectivement 8.8% contre 9.3% pour les nodules de moins de 1 cm et 4.4% contre 2.9% pour les nodules de plus de 4 cm). Cela est confirmé par un certain nombre d'études (107–109), qui – par contre – ont mis en évidence une association significative entre le caractère kystique des nodules et la cytologie non diagnostique. Nous n'avons malheureusement pas répertorié le caractère profond ou la localisation postérieure des nodules avec une cytoponction non diagnostique.

Concernant le risque de malignité associé à chaque catégorie selon la terminologie de Bethesda, notre étude a retrouvé un risque de malignité de 83.3% et 100% pour les catégories V et VI, 6.2% pour la catégorie II, 14.3% pour la catégorie I et 5.9% pour la catégorie IV (Tableau 13). On n'a retrouvé aucun cancer pour les 4 nodules classés dans la catégorie III selon la terminologie de Bethesda. Cette différence par rapport aux autres études est très probablement liée au faible effectif de nodules ayant finalement bénéficié d'une analyse histologique.

Tableau 13 : Risque de malignité associé à chaque catégorie selon la terminologie de Bethesda

Catégories	Risque de malignité prédit par le système de Bethesda (%)	Risque actuel de malignité des nodules opérés (% rang)*	Risque de malignité retrouvé dans notre étude
Non diagnostique (I)	1-4	20 (9-32)	14.3
Bénigne (II)	0-3	2.5 (1-10)	6.2
Lésions folliculaires ou atypies de nature indéterminée (III)	5-15	14 (6-48)	0
Néoplasmes folliculaires ou néoplasmes folliculaires à cellules oncocytaires (IV)	15-30	25 (14-34)	5.9
Suspecte de malignité (V)	60-75	70 (53-97)	83.3
Maligne (VI)	97-99	99 (94-100)	100

* D'après la méta-analyse combinant les résultats de 8 études réalisée par Bongiovanni et al. (110)

Dans notre étude, les valeurs prédictives positive et négative de la cytoponction sont respectivement de 100% et 93.8%. Elle permet de déceler la totalité des nodules bénins et 77.8% des nodules malins, sous réserve que seuls 15% des patients ont bénéficié d'une analyse histologique complémentaire et que la majorité des patients porteurs de nodules avec une cytologie bénigne n'ont pas été opérés. Dans la littérature, la sensibilité de la cytoponction varie entre 87% et 100% et la spécificité entre 26 et 100% (94,95,105). La cytoponction thyroïdienne semble être un bon outil diagnostique, mais dont la sensibilité n'est malheureusement pas parfaite.

Aucune des caractéristiques cliniques habituellement décrites comme marqueurs cliniques du risque de cancer en présence d'un nodule thyroïdien (3), telles que le sexe masculin, les âges extrêmes, la paralysie récurrentielle ou la présence d'adénopathie, ne ressortent comme significativement associées au cancer dans notre étude. Seul un score TIRADS 4B ou 5 est significativement associé au cancer dans notre étude, en analyse multivariée. Le faible effectif de patients et de nodules opérés, ainsi que le nombre important de certaines données cliniques manquantes pourrait expliquer l'absence de significativité. C'est l'une des limites de notre étude. Le caractère rétrospectif et mono-centrique, mono-observateur

constitue une autre limite, ainsi que la présence d'une confirmation histologique chez 15% seulement des patients cytoponctionnés.

Conclusion :

Comme l'a démontré notre étude, la prise en charge des nodules de la thyroïde constitue une part importante de l'activité libérale. Les patients qui bénéficient d'une ou plusieurs cytoponction(s) semblent plus âgés qu'en centre hospitalier et la sanction chirurgicale semble moins fréquente. Le score échographique TIRADS permet de caractériser les nodules de la thyroïde avec une sensibilité correcte mais la spécificité est médiocre, et il apparaît réellement nécessaire de compléter l'échographie par une cytoponction échoguidée pour les nodules les plus suspects notamment. La cytoponction thyroïdienne paraît être, dans notre étude, un très bon outil diagnostique, avec une spécificité de 100%, mais qui cependant n'est pas parfait : ces données sont tout à fait comparables aux données provenant de sources institutionnelles.

Fine-Needle Aspiration Cytology of the Thyroid : One year experience of a private endocrinologist's office

Introduction :

Thyroid nodules are common. Indeed, in populations with sufficient iodine intake, thyroid nodules are seen in up to 5% of women and 1% of men (4,5). The rate increases to 67% to 30 à 40% with the use of US, depending on age (78). However, less than 5% of thyroid nodules in adults are malignant (3). The removal of all thyroid nodules is not a viable strategy, and this is the reason why good diagnostic tools are needed to assess the thyroid nodules and define their risk of malignancy.

TIRADS score stratifies the risk of malignancy of thyroid nodule with ultrasound (US) scanning. TIRADS scores range from 1 to 5. TIRADS 1 corresponds to a normal gland, TIRADS 2 to a benign nodule, and TIRADS 3 to a highly probable benign nodule. Suspicion of malignancy can be divided into three categories : TIRADS 4A and 4B correspond to low and high suspicion for malignancy respectively, whereas TIRADS 5 corresponds to a malignant nodule (36).

Fine needle aspiration (FNA) is the procedure of choice in the initial evaluation of thyroid nodules. It is a quick technique, reliable, minimally invasive and inexpensive, that has significantly reduced the number of thyroid operation (in the order of 60 to 85%) (45), and the proportion of benign nodule found at surgery (79). Thyroid nodule diagnostic FNA is recommended for all nodules larger than 2 cm and nodules larger than 1 cm with suspicious sonographic features or occurring in patient with pertinent historical and clinical factors predicting malignancy (80). Its sensitivity ranges from 65 to 98% and specificity from 72 to 100% (81). Thyroid nodule FNA cytology is reported using diagnostic groups outlined in the Bethesda System (50). The Bethesda system recognizes six diagnostic categories and provides an estimation of cancer risk within each category. This system gives clinician the ability to offer patient the most appropriate care.

To our knowledge, most publications analyzing contribution of the FNA to assess thyroid nodules are originate from academic cancer medical centers. The experience for thyroid FNA practice in private endocrinologist's office is limited. However thyroid nodular disease represents a significant business segment of liberal activity (more than 10% of all procedures performed) (2).

In this article, we present the thyroid FNA's experience of a private endocrinologist's office. The primary aim of our study is to compare results of FNA made in a private endocrinologist's office to the histological analysis. Secondly, we will describe characteristics of patients who underwent thyroid FNA in endocrinologist's office and also

compare the TIRADS score to the final histological analysis. Finally, we will describe the rates of cancer for indeterminate FNA.

Patients and methods : We performed a retrospective chart review of all the patients who underwent an ultrasound-guided FNA of a thyroid nodule between 1 January and 31 December, 2015. The FNA was performed in the office by one senior endocrinologist.

Most patients were asked about their personal and family history. The collected personal history were: smoking, history of head and neck irradiation, immunosuppressive therapy, history of endocrinopathy, gestity. The collected family history were: multiple endocrine neoplasia, familial thyroid carcinoma, familial thyroid nodule and thyroid dysfunction. The method of thyroid nodules' discovery, the presence or absence of compression signs and the thyroid function were collected.

Ultrasound (US) was performed with a TOSHIBA XARIO 15 ultrasound machine, commissioned in 2011. Size, volume, sonographic features and TIRADS score of the nodules were systematically recorded and noted in the patient record. The TIRADS score used was the French score defined by the team of Gilles Russ (82). Ultrasound guided fine needle aspiration (FNA) was always performed by the same senior endocrinologist. FNA were obtained using a 23 or a 25-gauge needle. Needle placement into the nodule was verified with real time visualization on the US monitor. Two FNA were performed by nodule, and 3 if the nodule was large or if the previous cytology was non-diagnostic. Cellular material was obtained by the cutting action of the trailing edge of the needle and retained in the needle core by forward motion and capillary tension. The aspiration needle was flushed with a small amount of liquid Cytolyt™ (Methanol 20-50% ; H₂O 40-70%) and placed in a Falcon tube for transport to the lab. Thyroid nodule FNA cytology was reported using diagnostic groups outlined in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (NCI Conference 2008) (50).

Laboratory tests were done in the patient's usual laboratory and included at least the dosage of TSH, calcitonin and - in case of clinical, biological or ultrasound suspicion - dosage of anti-TPO antibodies.

In case of surgery, the final histological examination was collected and compared with the ultrasound features and cytological findings. We also noted the presence or absence of surgical complications.

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of TIRADS score and thyroid FNA were calculated. For this purpose, as described earlier (36), the TIRADS score was considered exact when its result was benign (score 2 or 3) and the final diagnosis after cytology and/or histology was benign or when its result was suspicious for malignancy (4A, 4B, or 5) and the final diagnosis was malignant.

Tests used to compare the characteristics of patients with and without cancer and to compare the features of cancerous nodules or not were Chi-squared test or Fisher test for qualitative variables and Student test for quantitative variables. Analysis were performed initially in a bivariate model. In a second time, they were performed using a multivariate model. P values < 0.05 were considered significant.

Results :

Characteristics of patients who underwent FNA and operated patients:

During 2015, 522 nodules were evaluated in 382 patients. The average patient age was 54,2 years ; the youngest patient was 12.7 years old and the oldest, 85.2 years. The prevalence of nodules was lower in men (sex ratio : 5 women for 1 man) (Table 1). Circumstances of discovery of thyroid nodules were reported in 2/3 of cases. The 3 main modes of discovery were: discovered during a cervical palpation in 23% of cases (88/382), discovered incidentally during an imaging test in 15% cases (57/382), especially during supra aortic trunk ultrasound and discovered during thyroid dysfunction test in 12% of cases (47/382) (Figure 5).

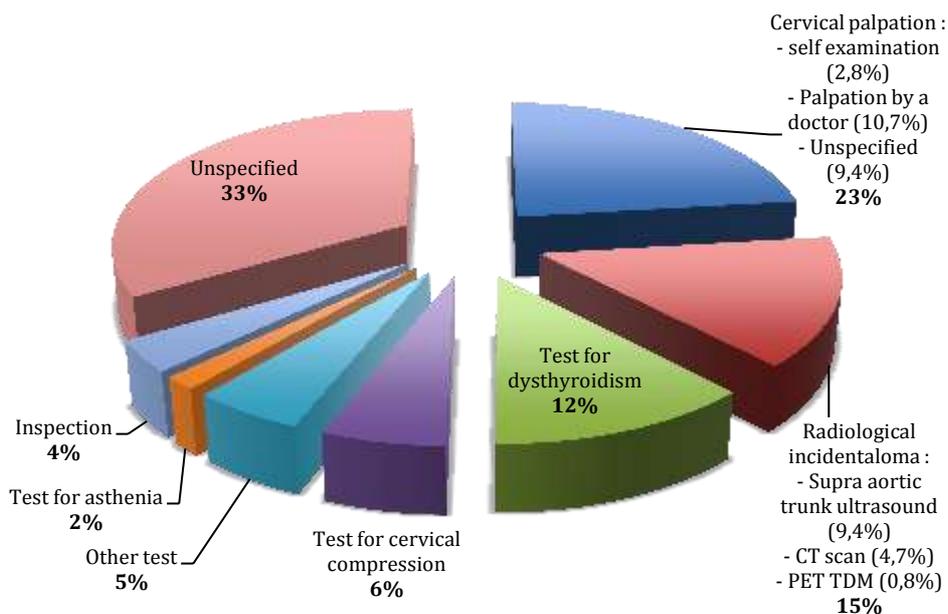


Figure 5: Circumstances of discovery of thyroid nodules

No dysphonia was described. Cervical discomfort without compression sign was present in 18 patients (5.8%; 18/313) and swallowing disorders in 10 patients (3.2%; 10/313). Among all patients, 81.7% had normal TSH (Table 14).

Table 14: Clinical features of patients who underwent FNA and operated patients

Clinical features	Patients who underwent FNA (N=382) (%)	Operated patients (N = 58) (%)
Sex:		
➤ Female	320 (83.8)	52 (90)
➤ Male	62 (16.2)	6 (10)
Age (Year):		
➤ Average	54.2	50.1
➤ Range	12-85	12-84
➤ 12-18	5 (1.3)	3 (5.2)
➤ 19-30	20 (5.2)	3 (5.2)
➤ 31-40	44 (11.5)	15 (25.9)
➤ 41-50	61 (16)	9 (15.5)
➤ 51-60	108 (28.3)	6 (10.3)
➤ 61-70	99 (25.9)	16 (27.6)
➤ >70	45 (11.8)	6 (10.3)
Positive family history of thyroid disease:		
➤ Yes	165 (45.8)	27 (47.4)
➤ No	195 (54.2)	30 (52.6)
➤ Unspecified	22	1
Thyroid status:		
➤ Euthyroid	308 (81.5)	48 (82.8)
➤ Subclinical hypothyroidism	17 (4.5)	0
➤ Substituted hypothyroidism	37 (9.8)	4 (6.9)
➤ Subclinical hyperthyroidism	17 (4.5)	4 (6.9)
➤ Treated hyperthyroidism	7 (1.9)	2 (3.4)
➤ Unspecified	4	0
Compression signs:		
➤ Yes	10 (3.2)	5 (10.4)
➤ No	303 (96.9)	43 (89.6)
➤ Unspecified	69	10
Calcitonine:		
➤ Positive	2 (0.8)	1 (2.1)
➤ Negative	246 (99.2)	46 (97.9)
➤ Unspecified	134	11
Nombre de nodules ponctionnés par patient:		
➤ 1 nodule	244 (63.9)	38 (65.5)
➤ 2 nodules	136 (35.6)	19 (32.8)
➤ 3 nodules	2 (0.5)	1 (1.7)

58 patients (52 women and 6 men) underwent surgery 53 underwent total thyroidectomy and 5, lobectomy. Operated patients were significantly younger than non-operated patients (50.1 years vs. 55 years, $p = 0.0211$). They had more often compression signs or neck discomfort

(17.3% vs 7.3%, $p = 0.0158$) and had thyroid autoimmune disease less frequently (40% vs 77.4%, $p = 0.0255$).

11 patients (19%) had one or more postoperative-complications: 6 postsurgical hypoparathyroidism requiring vitamin D analogues and calcium supplementation, 7 recurrent laryngeal nerve injury and 1 compressive cervical hematoma.

Features of FNA and operated nodules:

45.6% of nodules (238/522) measured between 10 et 19.9 mm et a total of 236 nodules measured > 2 cm (45.2% ; 236/522). Nodules were classified as TIRADS 3, 4A, 4B and 5 in 41.3 (216/522), 42.2 (220/522), 14.6 (76/522), and 1.5% (8/522) of cases respectively. Suspicious cervical lymph nodes were present in 1.1% of patients (6/522).

A total of 522 thyroid FNAs were performed during this 1-yr period, which included 361 cases of benign (69.2%), 8 cases of malignant (1,5%), 42 cases of atypia/follicular lesion of undetermined significance (8%), 14 cases of suspicious for malignancy (2.7%), 29 cases of follicular neoplasm (5.6%), and 68 cases of unsatisfactory (13%) (Table 15).

26 indeterminate FNA were controlled during 2015 and the second FNA allowed to rectify the diagnosis for 23 FNA. Indeed, 18 FNA were finally back benign, 1 was secondarily classified in follicular neoplasm, 3 in suspicious of malignancy and 1 in malignant category.

Finally, 2 FNA on 3 classified as suspicious for malignancy were differentiated thyroid cancers at final histopathologic diagnoses. The patient with malignant lesion the patient did not yet underwent thyroidectomy.

Operated nodules ($N = 79$) were significantly larger than non-operated nodules (24% measured > 3 cm vs 14.7%, $p = 0.0398$). They had a TIRADS score (33% of score TIRADS 4B and 5 vs 16.1%, $p < 0.0001$), a vascularity type (8.9% type 4 vascularity vs 2.7%, $p = 0.0209$) and a cytological classification according to Bethesda (24 % of V and VI vs 4.2%, $p < 0.0001$) significantly higher than non-operated nodules.

Table 15: Features of FNA and operated nodules

Features	FNA Nodules (N=522) (%)	Operated nodules (N = 79) (%)
Largest diameter:		
➤ 7-9,9 mm	48 (9.2)	7 (8.9)
➤ 10-19,9 mm	238 (45.6)	36 (45.6)
➤ 20 -29,9 mm	159 (30.5)	17 (21.5)
➤ 30-39,9 mm	61 (11.7)	13 (16.4)
➤ >40 mm	16 (3)	6 (7.6)
TIRADS score:		
➤ TIRADS 2	2 (0.4)	0
➤ TIRADS 3	216 (41.4)	20 (25.3)
➤ TIRADS 4A	220 (42.1)	33 (41.7)
➤ TIRADS 4B	76 (14.6)	19 (24.1)
➤ TIRADS 5	8 (1.5)	7 (8.9)
Vascularisation:		
➤ Type 1	28 (6.8)	3 (3.8)
➤ Type 2	150 (36.5)	16 (20.3)
➤ Type 3	222 (54)	36 (45.6)
➤ Type 4	11 (2.7)	5 (6.3)
➤ Unspecified	111	19 (24)
Presence of cervical lymph nodes:		
➤ Yes	6 (1.8)	5 (6.3)
➤ No	499 (98.2)	74 (93.7)
➤ Unspecified	14	0
Cytological Classification (according to Bethesda System):		
➤ Unsatisfactory (I)	68 (13)	7 (8.9)
➤ Benign (II)	361 (69.2)	32 (40.5)
➤ Atypia/follicular lesion of undetermined significance (III)	42 (8)	4 (5.1)
➤ Follicular neoplasm/suspicion for a follicular neoplasm (IV)	29 (5.6)	17 (21.5)
➤ Suspicious for malignancy (V)	14 (2.7)	12 (15.1)
➤ Malignant (VI)	8 (1.5)	7 (8.9)

Diagnostic performance of gray-scale US TIRADS score compared with histological results:

In our study, nodules with a benign US appearance were finally malignant in 10% of cases, and nodules classified as TIRADS 4B and 5 had a risk of malignancy of 52.6% and 85.7% respectively (Table 16).

Table 16: TIRADS score and histologic correlation

	Benign histology	Malignant histology
TIRADS 2	0	0
TIRADS 3	18 (90%)	2 (10%)
TIRADS 4A	30 (91%)	3 (9%)
TIRADS 4B	9 (47.4%)	10 (52.6%)
TIRADS 5	1 (14.3%)	6 (85.7%)

Table 17: Diagnostic performance of gray-scale US TIRADS score

	TIRADS 2-3	TIRADS 4A-4B-5	Total
Malignant histology	2	19	21
Benign histology	18	40	58
Total	20	59	79

Sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV), and accuracy of TIRADS score were 90.5%, 31%, 32.2%, 90%, 46.8% respectively (Table 17).

Cytologic and histologic correlation:

Among the 58 operated patients, 26 had finally thyroid cancer (44.8%). Among these 26 patients, 6 had incidental microcarcinomas. Twenty one of the 79 operated nodules corresponded to cancer (26.6%). Among all the carcinomas diagnosed on histology, 18 were found to be papillary carcinomas, 1 medullary carcinoma, 1 poorly differentiated carcinoma and 1 anaplastic thyroid carcinoma.

93.8% of operated nodules with benign cytology were histologically benign and all nodules with malignant cytology were carcinomas. For nodules with suspicious for malignancy cytology, 83.3% were carcinomas (Table 18).

Table 18: Cytologic and histologic correlation

	Benign histology	Malignant histology
Unsatisfactory (I)	6 (85.7%)	1 (14.3%)
Benign (II)	30 (93.8%)	2 (6.2%)
Atypia/follicular lesion of undetermined significance (III)	4 (100%)	0
Follicular neoplasm/suspicion for a follicular neoplasm (IV)	16 (94.1%)	1 (5.9%)
Suspicious for malignancy (V)	2 (16.7%)	10 (83.3%)
Malignant (VI)	0 (%)	7 (100%)

In our study, FNA had a specificity and a PPV of 100%. Sensitivity was 77.8% and NPV, 93.8% (Table 6). The accuracy of FNA was 94.9% (Table 19).

Table 19: Diagnostic performance of fine needle aspiration

	Bethesda VI	Bethesda II	Total
Malignant histology	7	2	9
Benign histology	0	30	30
Total	7	32	39

Ultimately, atypia/follicular lesions of undetermined significance were always benign and follicular neoplasms were benign in 16 cases out of 17.

Predictive factors of malignancy:

No clinical or biological features were found as significantly different between patients with and without carcinoma in our study. With univariate analysis, the presence of irregular or microlobulated margins ($p = 0.0002$), microcalcifications ($p < 0.0001$), cervical lymph node ($p = 0.0171$) and high TIRADS score ($p < 0.0001$) were significantly associated with carcinoma. Nevertheless, with multivariate analysis, only a high TIRADS score was associated with cancer ($p < 0.0001$).

Discussion:

US-guided FNA of thyroid nodules has become an integral part of the workup for thyroid disease. Many studies have investigated its diagnostic value (83–95), but, to our knowledge, none was conducted in a private endocrinologist's office. Only the study of Seiberling (85) was performed in a otolaryngologist's office. However, the management of thyroid nodules represents an important side of liberal activity (2).

Our population was older than those described in the literature. Indeed, our patients had a mean age of 54.2 years, when mean ages varies between 49.6 and 52 years in the literature (96–99). Sex ratio was broadly comparable with a majority of female (81 to 88% depending on the study). The number of operated patients was among the lowest (15.2% and 19% if we add patients in whom surgery is recommended). Indeed, in the literature, this rate is frequently found around 25% (84,85,98,99), but can go up to 38,5% (100). In our study, the major method of discovery of thyroid nodules was by cervical palpation, but we can note that, in 15% of cases, discovery was linked to an incidental finding on an imaging exam, what seems consistent in light of recent advances in the imaging techniques, especially in high-resolution ultrasound.

Most recent studies (101–103) assessing the use of TIRADS score in the characterization of thyroid nodules employ the TIRADS score developed by Kwak's team (37), and not the French TIRADS score designed by Russ and al. (36), making comparison difficult. When we compare our study with the Russ prospective study (36), we can observe that the proportion of nodules in each TIRADS category is broadly comparable: 41.4% vs 48.3% for TIRADS 3 nodules, 42,1% vs 44,5% for TIRADS 4A nodules, 1,5% vs 0,3% for TIRADS 5 nodules, except for the TIRADS 4B category with a proportion of 14,6% of all nodules vs 2,7% in Russ study. We found a relatively high prevalence of microcalcifications (7.9%), and if this US feature is present for a thyroid nodule, it's directly classified in TIRADS 4B. However false-

positives can occur with hyperechoic punctuations mimicking microcalcifications and corresponding to granular colloid deposits, and that possible amalgam may partially explain the higher proportion of nodules TIRADS 4B.

In our study, distribution of carcinomas among TIRADS 3, 4A, 4B and 5 was 0%, 10%, 9%, 52.6% and 85.7% respectively, against 0%, 0.25%, 6%, 69% et 100% in the prospective study by Russ and al. On one hand, the sensitivity of TIRADS score remains correct in our study, with a value of 90.5% against 95.7% in the Russ study. On the other hand, specificity is really poor, on the order of 31% against 61% due to a significant number of false positives. Several hypotheses may be advanced to explain this high number of false positives: as we have just seen, it is difficult to differentiate granular colloid deposits and microcalcifications. This confusion could be reduced by the use of new ultrasound technique as the Micropure™ software (104), although its effectiveness remains to be demonstrated in thyroid imaging. Another cause of false positive results is the possible aspect of involution of haematocèle or cystic thyroid nodule. In this process, it will shrink and its initially oval or round shape can become irregular and taller-than-wide. Its borders can also appear irregular and spiculated and its content markedly hypoechoic. Taking a careful history from the patient and confirming a lack of internal blood flow on Doppler can help to avoid misdiagnosis. Thyroiditis can also give suspect features, but context and clinical symptoms can assist in diagnosis.

TIRADS score seems to be a good screening test, which absolutely must be completed by FNA in case of suspicion for malignancy.

In our study, the majority of cytology was benign: 69,2%. This result is comparable to those found in the literature, with a benign cytology rate which varies between 39% and 73.8% in main studies (83,105).

Our results, with an unsatisfactory rate of 13%, are also comparable to those found in the literature, ranging between 1.8% and 28.9% (100,106). The size of the nodules did not appear to be a risk factor for unsatisfactory cytology. As, the mean size of nodules with diagnostic and non-diagnostic FNA was similar: 19.9 mm against 20.2 mm respectively. The proportion of nodules < 1 cm and > 4 cm was not different between non-diagnostic and diagnostic cytology (8.8% vs 9.3% respectively for nodules < 1 cm and 4.4% vs 2.9% for nodule > 4 cm). These data are confirmed by several studies, which have shown a significant association between the cystic content and the nondiagnostic cytology of nodule. Unfortunately we didn't assess depth or posterior location of nodules with nondiagnostic FNA. The malignancy risk for category V and VI was 83.3% and 100% respectively, 6.2% for category II, 14.3% for category I and 5.9% for category IV (Table 18). No carcinoma was found among the 4 nodules classified in category III. This difference compared to other studies is probably related to the low number of operated nodules.

Table 20: Bethesda system: comparison of our results with data from the literature

Categories	Estimated risk of malignancy by the Bethesda system (%)	Actual risk of malignancy in nodules surgically excised (% range)*	Risk of malignancy in our study (%)
Unsatisfactory (I)	1-4	20 (9-32)	14.3
Benign (II)	0-3	2.5 (1-10)	6.2
Atypia/follicular lesion of undetermined significance (III)	5-15	14 (6-48)	0
Follicular neoplasm/suspicion for a follicular neoplasm (IV)	15-30	25 (14-34)	5.9
Suspicious for malignancy (V)	60-75	70 (53-97)	83.3
Malignant (VI)	97-99	99 (94-100)	100

* Based on the meta-analysis of 8 studies reported by Bongiovanni et al. (110)

In our study, FNA showed a positive and negative predictive values of 100% and 93.8% respectively. It can detect all benign nodules and 77.8% of malignant nodules, but surgical excision was performed in only 15% of patients and the majority of patients with benign cytology did not underwent surgery.

In the literature, the sensitivity of FNA ranges between 87% and 100% and specificity between 26 and 100% (94,95,105) (Table 20). Thyroid fine needle aspiration is a good diagnostic tool but unfortunately, its sensitivity is not perfect yet.

No clinical feature usually described as clinical risk factors of cancer (3) was significantly associated with cancer in our study. Only score TIRADS 4B or 5 are significantly associated with cancer with multivariate analysis. The small number of patients who underwent surgery and the large number of missing clinical data could explain the lack of significance. This is one of the limitations of our study. We are also limited by the fact that this is a retrospective, single-center and single observer study.

Conclusion:

As demonstrated in our study, the management of thyroid nodules is an important part of the private endocrinologist's activity. Patients with FNA seem to be older than institutional patients and surgical sanction seems less common. TIRADS score can characterize thyroid nodules with a good sensitivity but the specificity is poor, and it really seems necessary to complete ultrasound by ultrasound-guided FNA, especially for the most suspicious nodules. In our study, thyroid FNA appears to be a good diagnostic tool, with a specificity of 100%, but its sensitivity needs to be improved. Our data are quite comparable to data from institutional sources. A trained endocrinologist may perform a US guided-FNA of the thyroid gland in the office with results comparable to that in the institutional literature.

Bibliographie

1. Conseil national de l'ordre des médecins, Dr Patrick Bouet, Président, Sous la direction du Dr Jean-François Rault, président de la Section Santé Publique et Démographie Médicale. Atlas médical de la démographie médicale en France, situation au 1er janvier 2015.
2. Patrick Bouillot, Brigitte Delemer, Marie-Hélène Bernard, Nathalie Gervaise, Jean-Pol Durand, Roland Cash. Le livre blanc de l'Endocrinologie, Diabète, Maladies Métaboliques. Editions de santé; 2012. 350 p.
3. Wémeau J-L, Sadoul J-L, d' Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurtre E, et al., French Society of Endocrinology. [Recommendations of the French Society of Endocrinology for the management of thyroid nodules]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 2011 Sep;40(9 Pt 1):793–826.
4. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977 Dec;7(6):481–93.
5. 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.
6. 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.
7. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest. 2009 Aug;39(8):699–706.
8. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, Nam ES, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. J Comput Assist Tomogr. 2008 Oct;32(5):810–5.
9. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. AJR Am J Roentgenol. 2006 Nov;187(5):1349–56.
10. Kang KW, Kim S-K, Kang H-S, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Sep;88(9):4100–4.
11. Bae JS, Chae BJ, Park WC, Kim JS, Kim SH, Jung SS, et al. Incidental thyroid lesions detected by FDG-PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. World J Surg Oncol. 2009;7:63.
12. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Dec;22(6):901–11.
13. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. Endocr Rev. 2005 Jun;26(4):504–24.

14. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2002 Oct;12(10):879–88.
15. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Gender, clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1999 Nov;9(11):1105–9.
16. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1998 Nov;8(11):989–95.
17. Lin J-D, Chao T-C, Huang B-Y, Chen S-T, Chang H-Y, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2005 Jul;15(7):708–17.
18. Brignardello E, Corrias A, Isolato G, Palestini N, Cordero di Montezemolo L, Fagioli F, et al. Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4840–3.
19. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al., AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(5 Suppl):51–6.
20. Bitterman A, Uri O, Levanon A, Baron E, Lefel O, Cohen O. Thyroid carcinoma presenting as a hot nodule. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2006 May;134(5):888–9.
21. Cirillo RL, Pozderac RV, Caniano DA, Falko JM. Metastatic pure papillary thyroid carcinoma presenting as a toxic hot nodule. *Clin Nucl Med.* 1998 Jun;23(6):345–9.
22. Kim TS, Asato R, Akamizu T, Harada D, Nakashima Y, Higashi T, et al. A rare case of hyperfunctioning papillary carcinoma of the thyroid gland. *Acta Oto-Laryngol Suppl.* 2007 Feb;(557):55–7.
23. Lupi A, Orsolon P, Cerisara D, Deantoni Migliorati G, Vianello Dri A. “Hot” carcinoma of the thyroid. Case reports and comments on the literature. *Minerva Endocrinol.* 2002 Mar;27(1):53–7.
24. Tfayli HM, Teot LA, Indyk JA, Witchel SF. Papillary thyroid carcinoma in an autonomous hyperfunctioning thyroid nodule: case report and review of the literature. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2010 Sep;20(9):1029–32.
25. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2015 Oct 14;
26. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):450–5.

27. Tramalloni J, Léger A, Correas JM, Monpeyssen H, Szwagier-Uzzan C, Hélénon O, et al. [Imaging of thyroid nodules]. *J Radiol*. 1999 Mar;80(3):271–7.
28. Kim E-K, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Mar;178(3):687–91.
29. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2004 Nov;14(11):953–8.
30. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2006 Jul;155(1):27–31.
31. Moon W-J, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek J-H, Lee YH, et al., Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008 Jun;247(3):762–70.
32. Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2007 May;17(5):461–6.
33. 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.
34. 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.
35. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2010 Oct;20(10):1145–50.
36. 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 Eur Fed Endocr Soc*. 2013 May;168(5):649–55.
37. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):892–9.
38. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al., British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul;81 Suppl 1:1–122.
39. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TIRADS: description and reflections. *Ultrason Seoul Korea*. 2016 Jan;35(1):25–38.
40. Seo H, Na DG, Kim J-H, Kim KW, Yoon JW. Ultrasound-Based Risk Stratification for Malignancy in Thyroid Nodules: A Four-Tier Categorization System. *Eur Radiol*. 2015 Jul;25(7):2153–62.

41. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. I: History and physical examination, blood tests, X-ray tests, and ultrasonography. *Head Neck Surg.* 1981 Feb;3(3):216–30.
42. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Igerc I, Gomez I, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery.* 2003 Mar;133(3):294–9.
43. Kim TH, Ji YB, Song CM, Kim JY, Choi YY, Park JS, et al. SUVmax of 18F-FDG PET/CT in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules according to tumor volume. *World J Surg Oncol.* 2015;13:217.
44. Wang N, Zhai H, Lu Y. Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? A meta-analysis of the literature. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale.* 2013;42:38.
45. Nguyen G-K, Lee MW, Ginsberg J, Wragg T, Bilodeau D. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview. *CytoJournal.* 2005 Jun 29;2(1):12.
46. HAS. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique pour les gestes percutanés chez le coronarien. 2013.
47. Tramalloni Jean. Cytoponction thyroïdienne sous médicaments modifiant la coagulation, thrombopénie et troubles de l'hémostase. *MCED.* 2016 avril;(81).
48. Hor T, Lahiri SW. Bilateral thyroid hematomas after fine-needle aspiration causing acute airway obstruction. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2008 May;18(5):567–9.
49. Lyle MA, Dean DS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in patients taking novel oral anticoagulants. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2015 Apr;25(4):373–6.
50. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung B-M, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *CytoJournal.* 2008;5:6.
51. Hamburger JI, Husain M. Semiquantitative criteria for fine-needle biopsy diagnosis: reduced false-negative diagnoses. *Diagn Cytopathol.* 1988 Mar;4(1):14–7.
52. Garber JR. Thyroid nodules 2006: managing what has been known for over 50 years. *Horm Athens Greece.* 2006 Sep;5(3):179–86.
53. Fadda G, Rossi ED. Liquid-based cytology in fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Acta Cytol.* 2011;55(5):389–400.
54. Rossi ED, Raffaelli M, Zannoni GF, Pontecorvi A, Mulè A, Callà C, et al. Diagnostic efficacy of conventional as compared to liquid-based cytology in thyroid lesions: evaluation of 10,360 fine needle aspiration cytology cases. *Acta Cytol.* 2009 Dec;53(6):659–66.
55. Nagarajan N, Schneider EB, Ali SZ, Zeiger MA, Olson MT. How do liquid-based preparations of thyroid fine-needle aspiration compare with conventional smears? An analysis of 5475 specimens. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2015 Mar;25(3):308–13.

56. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the Examination of Fine-Needle Aspiration Specimens from Thyroid Nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 1996 Jun;9(6):710–5.
57. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al., American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2006 Feb;16(2):109–42.
58. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al., AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2006 Feb;12(1):63–102.
59. Agarwal A, Kocjan G. FNAC thyroid reporting categories: value of using the British Thyroid Association (Thy 1 to Thy 5) thyroid FNAC reporting guidelines. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol.* 2009 Apr;20(2):133–4.
60. Ali SZ, Cibas E. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes.* 1st ed. New York: Springer-Verlag New York Inc.; 2009. 174 p.
61. 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.
62. Klein Marc, Demarquet Léa, Casse Jean-Mathieu, Weryha Georges. Les métastases intra-thyroïdiennes : quel cancer ? Avril 2016. *MCED.* :17–21.
63. De Koster EJ, Kist JW, Vriens MR, Borel Rinkes IHM, Valk GD, de Keizer B. Thyroid Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration: The Positive Influence of On-Site Adequacy Assessment and Number of Needle Passes on Diagnostic Cytology Rate. *Acta Cytol.* 2016 Mar 17;
64. Bongiovanni M, Kumar N, Triponez F. A multidisciplinary approach to thyroid FNA with on-site cytopathological evaluation decreases the rate of non-diagnostic specimens and fastens the management of patients. *Cytopathology: Official Journal of the British Society for Clinical Cytology.* 20(Suppl. 1) ed. 2009;133–4.
65. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu G, Trink B, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Apr 16;95(8):625–7.
66. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003 Apr 1;63(7):1454–7.
67. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Farr CJ, Hughes D, Padua RA, et al. Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer Res.* 1988 Aug 15;48(16):4459–63.
68. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2009 Dec;19(12):1351–61.

69. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014 Oct 23;159(3):676–90.
70. Brill L, Pacini F. Targeted therapy in refractory thyroid cancer: current achievements and limitations. *Future Oncol Lond Engl*. 2011 May;7(5):657–68.
71. Sclabas GM, Staerke GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg*. 2003 Dec;186(6):702–9; discussion 709–10.
72. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):2092–8.
73. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):E1852–60.
74. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2015 Nov;25(11):1217–23.
75. Chudova D, Wilde JI, Wang ET, Wang H, Rabbee N, Egidio CM, et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5296–304.
76. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012 Aug 23;367(8):705–15.
77. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ, Ganly I, et al., American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2015 Jul;25(7):760–8.
78. Haugen BR, Woodmansee WW, McDermott MT. Towards improving the utility of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of thyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Mar;56(3):281–90.
79. Hawkins F, Bellido D, Bernal C, Rigopoulou D, Ruiz Valdepeñas MP, Lazaro E, et al. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. *Cancer*. 1987 Mar 15;59(6):1206–9.
80. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2016 Jan;26(1):1–133.
81. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med*. 1993 Feb 15;118(4):282–9.

82. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrason Seoul Korea*. 2016 Jan;35(1):25–38.
83. Theoharis CGA, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2009 Nov;19(11):1215–23.
84. Wu HH-J, Jones JN, Osman J. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital. *Diagn Cytopathol*. 2006 Feb;34(2):93–6.
85. Seiberling KA, Dutra JC, Gunn J. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules performed in the office. *The Laryngoscope*. 2008 Feb;118(2):228–31.
86. Sanchez RB, vanSonnenberg E, D'Agostino HB, Shank T, Oglevie S, O'Laoide R, et al. Ultrasound guided biopsy of nonpalpable and difficult to palpate thyroid masses. *J Am Coll Surg*. 1994 Jan;178(1):33–7.
87. Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules. *Am J Surg*. 1998 Feb;175(2):133–6.
88. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1998 Jan;8(1):15–21.
89. Sabel MS, Haque D, Velasco JM, Staren ED. Use of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *Am Surg*. 1998 Aug;64(8):738–41; discussion 741–2.
90. Khurana KK, Richards VI, Chopra PS, Izquierdo R, Rubens D, Mesonero C. The role of ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of nonpalpable and palpable thyroid nodules. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1998 Jun;8(6):511–5.
91. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouzic D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jan;84(1):24–8.
92. Braga M, Cavalcanti TC, Collaço LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4089–91.
93. Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery*. 2002 Oct;132(4):648–53; discussion 653–4.
94. Mehrotra P, Viswanathan H, Johnson SJ, Wadehra V, Richardson DL, Lennard TWJ. Ultrasound guidance improves the adequacy of our preoperative thyroid cytology but not its accuracy. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol*. 2006 Jun;17(3):137–44.
95. Kelly NP, Lim JC, DeJong S, Harmath C, Dudiak C, Wojcik EM. Specimen adequacy and diagnostic specificity of ultrasound-guided fine needle aspirations of nonpalpable thyroid nodules. *Diagn Cytopathol*. 2006 Mar;34(3):188–90.
96. Wang C-CC, Friedman L, Kennedy GC, Wang H, Kebebew E, Steward DL, et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2011 Mar;21(3):243–51.

97. Le AR, Thompson GW, Hoyt BJA. Thyroid Fine-needle aspiration biopsy: an evaluation of its utility in a community setting. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 2015;44:12.
98. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007 Oct 25;111(5):306–15.
99. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007 Dec 25;111(6):508–16.
100. Williams BA, Bullock MJ, Trites JR, Taylor SM, Hart RD. Rates of thyroid malignancy by FNA diagnostic category. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 2013;42:61.
101. Ko SY, Lee HS, Kim E-K, Kwak JY. Application of the Thyroid Imaging Reporting and Data System in thyroid ultrasonography interpretation by less experienced physicians. *Ultrason Seoul Korea*. 2014 Jan;33(1):49–57.
102. Srinivas MNS, Amogh VN, Gautam MS, Prathyusha IS, Vikram NR, Retnam MK, et al. A Prospective Study to Evaluate the Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System in Differentiation between Benign and Malignant Thyroid Lesions. *J Clin Imaging Sci [Internet]*. 2016 Feb 26 [cited 2016 Apr 12];6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785791/>
103. Zhang J, Liu B-J, Xu H-X, Xu J-M, Zhang Y-F, Liu C, et al. Prospective validation of an ultrasound-based thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) on 3980 thyroid nodules. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5911–7.
104. Takeaki Kurita. Clinical Usefulness and Future Prospects of MicroPure. *Med Rev Toshiba Med Syst Corp*. 2010;1–4.
105. Wu HH-J, Rose C, Elsheikh TM. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. *Diagn Cytopathol*. 2012 May;40(5):399–403.
106. Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim D-L, Song K-H, et al. Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAF(V600E) mutation status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3):658–64.
107. Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim E-K. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jul;19(7):2304–9.
108. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):4924–7.
109. Isaac A, Jeffery CC, Seikaly H, Al-Marzouki H, Harris JR, O'Connell DA. Predictors of non-diagnostic cytology in surgeon-performed ultrasound guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 2014;43(1):48.

110. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012;56(4):333–9.

VU

NANCY, le **18 avril 2016**

Le Président de Thèse

Professeur Georges WERYHA

NANCY, le **19 avril 2016**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9134

NANCY, le **21 avril 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Introduction : La cytoponction à l'aiguille fine est l'une des techniques de choix dans l'évaluation des nodules de la thyroïde. A notre connaissance, la plupart des publications analysant l'apport de cette dernière pour caractériser les nodules thyroïdiens proviennent de données institutionnelles et très peu de données en activité libérale. Pourtant, la pathologie nodulaire thyroïdienne représente un segment d'activité non négligeable de l'activité libérale.

Objectif : L'objectif principal de notre étude était de comparer les résultats des cytoponctions réalisées en milieu libéral aux résultats de l'analyse histologique.

Patients et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective à partir des dossiers médicaux des 382 patients ayant bénéficié d'une ou plusieurs cytoponction(s) thyroïdienne(s) du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015, par un intervenant unique, dans un cabinet libéral d'Endocrinologie.

Résultats : 382 patients, 320 femmes et 62 hommes, ont été inclus. L'âge moyen était de 54.2 ans. Sur les 522 cytoponctions réalisées, on retrouvait 68 cytoponctions non diagnostiques (13%), 361 bénignes (69.2%), 42 lésions folliculaires ou atypiques de nature indéterminée (8%), 29 néoplasmes folliculaires ou folliculaires à cellules oncocytaires (5.6%), 14 suspects de malignité (2.7%) et 8 malignes (1.5%). Sur les 58 patients finalement opérés, 26 étaient porteurs de cancer thyroïdien (44.8%). La cytoponction avait une spécificité et une valeur prédictive positive de 100%. La sensibilité était de 77.8% et la valeur prédictive négative, de 93.8%.

Conclusion : Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature et confirme que la cytoponction thyroïdienne est un très bon outil diagnostique.

TITRE EN ANGLAIS :

Fine-Needle Aspiration Cytology of the Thyroid : One year experience of a private endocrinologist's office

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016

MOTS CLEFS : nodule thyroïdien, échographie thyroïdienne, score TIRADS, cytoponction thyroïdienne, activité libérale

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
