

Les monographies amplifon

Du Nodule Thyroïdien au Cancer : Diagnostic et Traitements

Dana HARTL



amplifon

EDITION 2018

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

Du Nodule Thyroïdien au Cancer : Diagnostic et Traitements



Dana HARTL

Abir AL GHUZLAN
Marie ATTARD
Amandine BERDELOU
Sophie BIDAULT
Ingrid BREUSKIN
Vincent COULOIGNER
Elizabeth GIRARD
Joanne GUERLAIN
Julien HADOUX
Sophie LEBoulLEUX
Elisabeth MAMELLE
Raïs OBONGO
Gilles RUSS
Martin SCHLUMBERGER
Voichita SUCIU
Philippe VIELH
Sophie ZAGO

*Calligraphie en style cursif du mot « Rêve »
en japonais écrite par une patiente traitée
pour un cancer de la thyroïde.*

amplifon

EDITION 2018

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

SOMMAIRE

	Introduction	7
	Préface	9
	Auteurs et co-auteurs	11
	Remerciements	13
I	Le nodule thyroïdien : rôle essentiel de l'échographie	15
	1- Introduction	15
	2- Bilan lors de la découverte d'un nodule thyroïdien	15
	3- Sémiologie échographique et score EU-TIRADS	16
	4- Classification EU-TIRADS et risque de malignité	19
	5- Le système EU-TIRADS	21
	6- L'exploration systématique des aires ganglionnaires	21
	7- Conduite à tenir en fonction du score EU-TIRADS et de la taille du nodule	23
	8- La surveillance des nodules	23
	9- La surveillance après traitement pour cancer thyroïdien	23
	10- Autres rôles de l'échographie	24
	11- Conclusion	24
	12- Références	25
II	La cytopathologie thyroïdienne et la sélection des nodules nécessitant une prise en charge chirurgicale	27
	1- La cytoponction thyroïdienne	27
	2- Terminologie de la cytopathologie thyroïdienne et rédaction des comptes rendus	27
	3- Catégories diagnostiques du Système de Bethesda pour la cytopathologie thyroïdienne	29
	4- Les examens complémentaires	35
	5- La rédaction des comptes rendus de cytopathologie thyroïdienne selon le Système de Bethesda 2017	35
	6- Sélection des nodules à opérer	36
	7- Références	36
III	La nouvelle classification anatomo-pathologique des tumeurs de la thyroïde	37
	1- Introduction	37
	2- Les différents types histologiques de carcinome différencié de la thyroïde	38
	3- Les autres lésions folliculaires bien différenciées encapsulées ou les lésions « borderlines »	43
	4- Le carcinome indifférencié ou anaplasique	44
	5- Les anomalies génétiques des cancers de la thyroïde	45
	6- Références	45

IV	Une épidémie de cancers de la thyroïde : le surdiagnostic	47
	1- Augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde	47
	2- Facteurs de risque des cancers de la thyroïde	48
	3- Ampleur du surdiagnostic	48
	4- Effets du surdiagnostic	49
	5- Conclusions	49
	6- Références	50
V	Goitres et nodules thyroïdiens bénins chez l'adulte	51
	1- Introduction	51
	2- Examen clinique	51
	3- Bilan	52
	4- Histoire naturelle des nodules bénins	53
	5- Indications thérapeutiques	53
	6- Traitements non-chirurgicaux à l'étude	57
	7- Conclusions	59
	8- Références	60
VI	VI - Cancers différenciés de la thyroïde : traitement selon le risque de récurrence	63
	1- Introduction	63
	2- Définitions de la chirurgie thyroïdienne	63
	3- Les nodules avec cytoponction de nature indéterminée, folliculaire ou suspecte	65
	4- Les cancers thyroïdiens	65
	5- TNM (8 ^{ème} édition 2017)	68
	6- Cancers à haut risque	69
	7- Cancers à risque intermédiaire	69
	8- Cancers à risque faible	69
	9- Cancers à risque « très faible »	71
	10- Conclusions	71
	11- Références	72
VII	Cancers de la thyroïde à bas risque de récurrence : L'évidement ganglionnaire cervical prophylactique a-t-il un intérêt ?	75
	1- Introduction	75
	2- Définitions et indications du type d'évidement ganglionnaire selon le stade TNM	75
	3- Facteurs prédictifs de métastases ganglionnaires	76
	4- La controverse de l'ECP pour les cancers de la thyroïde à bas risques de récurrence	76
	5- ECP central unilatéral ou bilatéral ?	80
	6- Recommandation des sociétés savantes nationales et internationales sur les cancers de la thyroïde en 2018	80
	7- Technique chirurgicale de l'évidement ganglionnaire cervical dans les cancers de la thyroïde	81
	8- Références	85

VIII	LES METASTASES GANGLIONNAIRES, QUELLE CHIRURGIE ?	89
	1- Introduction	89
	2- Indications des évidements ganglionnaires	90
	3- Principe du traitement chirurgical	92
	4- Prise en charge postopératoire	97
	5- Conclusion	100
	6- Références	100
IX	Nodules et cancers de la thyroïde de l'enfant	103
	1- Introduction	103
	2- Diagnostic	103
	3- Nodules bénins	106
	4- Nodules à cytologie indéterminée (Bethesda III et IV) ou suspecte (Bethesda V)	106
	5- Cancers	106
	6- Tumeurs rares	109
	7- Maladies génétiques et syndromiques (hors NEM)	109
	8- Conclusions	110
	9- Références	111
X	Préservation de la fonction parathyroïdienne en chirurgie thyroïdienne	113
	1- Introduction	113
	2- Identification	113
	3- Préservation	116
	4- Réimplantation	117
	5- Prévention périopératoire	118
	6- Traitement	119
	7- Techniques d'imagerie peropératoire	120
	8- Conclusions	121
	9- Références	122
XI	Le neuromonitoring : un « plus » technologique	125
	1- Introduction	125
	2- Technique	126
	3- Sensibilité - spécificité - VPP - VPN	128
	4- Avantages du neuromonitoring	128
	5- Recommandations nationales et internationales	130
	6- Conclusion	131
	7- Références	131

XII	Techniques chirurgicales endoscopiques et robotiques	133
	1- Introduction	133
	2- La thyroïdectomie endoscopique par voie axillaire & mammaire (ABA et BABA)	133
	3- La thyroïdectomie mini-invasive vidéo-assistée (MIVAT)	134
	4- La voie axillaire assistée par robot	135
	5- La voie rétro-auriculaire assistée par robot	137
	6- La voie transorale	139
	7- Conclusions	139
	8- Références	141
XIII	Les cancers invasifs de l'axe aérodigestif	143
	1- Particularités histologiques et épidémiologiques	143
	2- Présentation clinique	146
	3- Bilan préopératoire	147
	4- Prise en charge chirurgicale	150
	5- Traitements adjuvants	159
	6- Pronostic et survie	160
	7- Conclusion	161
	8- Références	161
XIV	Cancer médullaire de la thyroïde	165
	1- Introduction	165
	2- Anatomopathologie du cancer médullaire de la thyroïde	165
	3- Marqueurs biologiques du cancer médullaire de la thyroïde	165
	4- Caractérisation moléculaire des cancers médullaires de la thyroïde	166
	5- Diagnostic, bilan pré-thérapeutique et pronostic	168
	6- Prise en charge thérapeutique	170
	7- Conclusion	176
	8- Références	177
XV	Cancer anaplasique de la thyroïde	181
	1- Epidémiologie- Anatomopathologie	181
	2- Caractérisation moléculaire	181
	3- Diagnostic, bilan pré-thérapeutique et pronostic	182
	4- Prise en charge thérapeutique	182
	5- Conclusion	183
	6- Références	184
XVI	Cancers différenciés de la thyroïde métastatiques	185
	1- Introduction	185
	2- Traitement des récurrences tumorales	185
	3- Traitements focaux des métastases à distance	186
	4- Traitements systémiques	187
	5- Perspectives	188
	6- Références	188

C'est un honneur d'avoir coordonné cette monographie sur la problématique des nodules et des cancers de la thyroïde. Elle apparaît à une époque de grandes modifications dans les connaissances, classifications, recommandations et pratiques et permet de faire une mise à jour opportune.

Les auteurs de ces pages ont fait un immense effort de documentation, en s'appuyant sur les données internationales ayant le plus haut niveau de preuve possible, et je les remercie de leur précision et méticulosité, qualités que nous appliquons autant au geste chirurgical qu'à l'information des patients et à l'ensemble de leur prise en charge.

L'échographie de plus en plus performante est maintenant bien codifiée, avec une classification européenne qui permet de sélectionner les nodules suspects nécessitant une investigation cytologique. De même, la cytologie, en s'appuyant sur une classification internationalement reconnue, est devenue très performante dans l'identification des cancers et des nodules suspects et permet de proposer une surveillance pour la majorité des nodules thyroïdiens qui sont bénins. La complexité croissante du diagnostic et du compte-rendu anatomo-pathologique nécessite des connaissances spécifiques, car certains critères interviennent maintenant dans la classification pronostique des cancers qui détermine le traitement et le suivi, toujours discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée.

L'évolution des pratiques a conduit à une « déflation » diagnostique et thérapeutique pour éviter le « surdiagnostic » de microcancers dont le pronostic reste excellent et qui ne nécessitent pas toujours un traitement. On assiste également à une « déflation » chirurgicale pour les tumeurs bénignes, quelle que soit leur taille.

Les aides techniques et technologiques tels le neuromonitoring et les particularités de la préservation des glandes parathyroïdes doivent être connus, avec leurs apports et limites dans la prévention des complications postopératoires.

Enfin, pour les cancers encore plus rares - cancers de l'enfant, cancers médullaires et anaplasiques, cancers invasifs et cancers métastatiques - cette monographie permet de mettre en exergue les recommandations internationales récentes et les progrès de la biologie et de la pharmacologie.

Nous attendons à l'avenir l'apport du diagnostic moléculaire des nodules thyroïdiens folliculaires ou avec atypies de signification indéterminée qui devrait permettre de réduire le recours à la chirurgie à but diagnostique.

Pour déterminer définitivement avec un haut niveau de preuve la place de l'évidement ganglionnaire prophylactique pour les tumeurs à bas risque de récurrence, l'étude prospective randomisée multicentrique française ESTIMABL3 comparant la thyroïdectomie avec évidement prophylactique à la thyroïdectomie seule en termes de taux d'excellente réponse vient d'ouvrir aux inclusions et permettra encore d'affiner nos pratiques à l'avenir.

Les progrès technologiques avec des améliorations dans la prévention de la paralysie récurrentielle et de l'hypoparathyroïdie et des progrès en chirurgie minimale invasive et « remote access » sont à attendre dans un avenir proche.

Enfin, de nouvelles thérapies ciblées et immunothérapies de plus en plus efficaces et de moins en moins toxiques verront prochainement le jour pour les cancers invasifs, anaplasiques, médullaires et métastatiques.

Je remercie encore chaleureusement tous les auteurs de cette Monographie qui ont fait un travail remarquable. C'était un honneur et un plaisir de collaborer avec eux tous.

Je souhaite que cette monographie apporte des réponses à vos questions éventuelles. Malheureusement il n'y a pas de réponse à tout, et nous devons tous redoubler nos efforts pour décrire, codifier et évaluer objectivement nos connaissances et nos pratiques.

Dr Dana HARTL

La prise en charge du cancer de la thyroïde évolue.

D'une part, le nombre de petites tumeurs dépistées par échographie augmente et d'autre part de nouvelles modalités thérapeutiques sont accessibles pour les formes avancées.

De nouvelles évaluations du risque de décès (TNM, 8^{ème} édition) sont disponibles et permettent d'individualiser les rares patients à risque significatif de décès par cancer de la thyroïde. De plus, le risque de rechute est maintenant bien documenté par la classification de l'American Thyroid Association.

Le traitement initial prend en compte l'évaluation de ces risques et permet de proposer pour le microcancer de la thyroïde isolé la surveillance active comme alternative à la chirurgie, avec chirurgie en cas de progression ; pour les faibles risques, la lobectomie comme alternative à la thyroïdectomie totale et la thyroïdectomie totale pour les risques intermédiaires ou élevés.

Le curage ganglionnaire est indiqué à visée thérapeutique en cas de métastases ganglionnaires documentées. Le curage ganglionnaire prophylactique n'est indiqué qu'en cas de risque élevé.

L'administration postopératoire d'iode 131 n'est pas indiquée en cas de faible risque, d'autant plus que le taux de thyroglobuline est bas ou indétectable.

La surveillance de ces patients repose sur l'échographie cervicale pratiquée une fois dans l'année qui suit la chirurgie et sur le dosage annuel de la thyroglobuline dans le sérum. Un taux de thyroglobuline indétectable en l'absence d'anticorps anti-Tg montre l'absence de maladie résiduelle, ce qui dispense de toute autre investigation.

Le taux de TSH est maintenu dans la zone de la normalité sauf chez les rares patients avec maladie biochimique ou morphologique restante.

Les formes avancées peuvent bénéficier de traitements locaux (chirurgie, radiothérapie, thermoablation). La première ligne de traitement systémique est l'iode 131 qui permet de guérir environ 1/3 de ces patients. Les deux autres tiers sont réfractaires à l'iode 131, et le traitement par l'iode 131 est alors abandonné.

Depuis 2005, de nombreux essais thérapeutiques ont montré que les inhibiteurs de kinase sont efficaces : deux inhibiteurs de l'angiogénèse ont une AMM dans cette indication (sorafenib et lenvatinib) et plusieurs autres molécules sont en cours d'évaluation.

Dana Hartl a su dans cet ouvrage recueillir les données récentes sur cette pathologie et les présenter de manière didactique, à la lumière de son expérience acquise par de nombreuses années de pratique à Gustave Roussy.

Pr Martin SCHLUMGERGER

AUTEURS ET CO-AUTEURS

Dana HARTL

Département de Cancérologie Cervico-Faciale
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
114 rue Edouard Vaillant - 94805 Villejuif
dana.hartl@gustaveroussy.fr

Dr Abir Al Ghuzlan

Département de Biologie et Pathologie Médicales
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Dr Marie Attard

Département d'Imagerie Médicale
Service Imagerie Diagnostique
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Dr Amandine Berdelou

Département d'Imagerie Médicale
Médecine Nucléaire et Oncologie Endocrinienne
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Dr Sophie Bidault

Département d'Imagerie Médicale
Service Imagerie Diagnostique
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Dr Ingrid Breuskin

Département de Cancérologie Cervico-Faciale
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Pr Vincent Couloigner

Service d'Oto-rhino-laryngologie
et de Chirurgie Cervico-faciale
Hôpital Necker Enfants Malades
Université Paris Descartes
Paris

Dr Elizabeth Girard

Département d'Imagerie Médicale
Service Imagerie Diagnostique
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Dr Joanne Guerlain

Département de Cancérologie Cervico-Faciale
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

...

...

Dr Julien Hadoux

Département d'Imagerie Médicale
Médecine Nucléaire et Oncologie Endocrinienne
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Dr Sophie Leboulleux

Département d'Imagerie Médicale
Médecine Nucléaire et Oncologie Endocrinienne
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Dr Elisabeth Mamelle

Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie
Cervico-faciale
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
Paris

Dr Raïs Obongo

Département de Cancérologie Cervico-Faciale
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Dr Gilles Russ

Unité Thyroïde et Tumeurs Endocrines
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
Centre de Pathologie et d'Imagerie
Paris

Pr Martin Schlumberger

Département d'Imagerie Médicale
Médecine Nucléaire et Oncologie Endocrinienne
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Dr Voichita Suci

Département de Biologie et Pathologie Médicales
Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Villejuif

Dr Philippe Vielh

Laboratoire National de Santé
Luxembourg

Dr Sophie Zago

Clinique Tivoli-Ducos
Bordeaux

HOMMAGE ET REMERCIEMENTS

En Hommage

Au **Docteur Jean-Paul TRAVAGLI**
Chirurgien, Chef de Service à Gustave Roussy de 1978 à 2011

Remerciements

Au **Professeur Martin SCHLUMBERGER**
pour son soutien actif de la chirurgie thyroïdienne,
son rôle de leader sur le plan international,
son travail acharné pour obtenir les meilleurs niveaux de preuve,
et sa vision innovante pour le bénéfice des patients.

Au **Professeur Daniel BRASNU**
pour sa relecture attentive, ses conseils toujours pertinents
et ses remarques encourageantes.

Aux **collègues**
ORL et chirurgiens de la face et du cou, onco-endocrinologues,
médecins nucléaires et radiologues de Gustave Roussy
pour toutes ces années de collaboration enrichissante.

Les auteurs tiennent particulièrement à remercier **Amplifon**
de leur soutien pour cet ouvrage.

LE NODULE THYROÏDIEN : RÔLE ESSENTIEL DE L'ÉCHOGRAPHIE

Sophie Bidault, Elizabeth Girard, Marie Attard

1/ Introduction

L'échographie est l'examen de référence pour le diagnostic des nodules thyroïdiens. Grâce à l'utilisation de la classification EU-TIRADS, basée sur la sémiologie échographique des nodules, elle permet d'apprécier le risque de malignité de ceux-ci, de poser les indications de cytoponction ou de surveillance des nodules et des cancers.

Alors que seulement 5% des nodules sont palpables, l'échographie avec son excellente résolution spatiale, permet de détecter des nodules thyroïdiens avec une prévalence de 67% dans la population.

Seuls 5% des nodules détectés sont des cancers et toutes les études s'accordent pour dire que l'échographie joue un rôle crucial dans le choix entre des nodules qui devront bénéficier d'une cytoponction diagnostique et ceux qui pourront être surveillés. Mais le dépistage systématique par échographie des cancers thyroïdiens n'est pas recommandé (1-2).

Les risques de la chirurgie, son impact sur la qualité de vie des patients et sur les dépenses de santé étant connus, une sélection rigoureuse par échographie des nodules à explorer par cytologie, avant toute chirurgie, est donc indispensable.

L'échographie est dite "opérateur dépendante" et ce serait là son principal défaut, puisque par ailleurs elle est non invasive, de faible coût et facilement disponible. La qualité de l'examen est bien sûr corrélée à l'expérience de l'échographiste en matière de pathologie thyroïdienne. Le praticien doit avoir reçu une formation initiale spécifique, mais il n'existe à l'heure actuelle aucun indicateur objectif pour valider l'expérience de l'échographiste.

Cependant de grands progrès de standardisation de la méthode ont été réalisés ces dernières années avec l'apparition dans plusieurs pays de recommandations et de consensus (Chili (3), Etats-Unis (1-4), Corée (5), France (2-6), Amérique du nord (7-8), et Europe (9)), permettant de prédire le risque de carcinome devant des nodules thyroïdiens et d'augmenter la reproductibilité.

L'évaluation du risque de cancer avec une classification fiable (1-4-5-6-7-8-9), telle la classification EU-TIRADS (9) et l'apparition du concept de surveillance active (10-11) de certains microcarcinomes (grand axe < ou = 10mm), modifient fondamentalement l'approche diagnostique et thérapeutique devant un goitre ou des nodules thyroïdiens.

2/ Bilan lors de la découverte d'un nodule thyroïdien

Les nodules thyroïdiens sont découverts à la fois par l'autopalpation ou la palpation du médecin, mais aussi, et souvent pour les nodules infra-cliniques, de façon fortuite lors d'un écho-Doppler des vaisseaux supra-aortiques, un scanner, une IRM, ou un TEP-scanner, tous pratiqués dans d'autres objectifs.

Dès leur détection, le premier examen à réaliser est le dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) permettant de définir, selon le fonctionnement thyroïdien, deux domaines nosologiques (figure 1) :

- Dans le cadre de l'hyperthyroïdie, une scintigraphie devra être pratiquée de première intention, à la recherche de nodules hyperfonctionnels (ou "autonomes"). Ceux-ci ont un très faible risque de malignité (<1%), la classification EU-TIRADS n'est pas applicable et leur exploration cytologique

n'est pas recommandée (2-7). L'hyperthyroïdie nécessite un traitement spécifique. Les nodules iso ou hypofonctionnels éventuellement associés découverts sur la scintigraphie bénéficieront d'une étude échographique.

- Dans le cadre d'une euthyroïdie ou d'une hypothyroïdie, la scintigraphie n'est pas indiquée, et l'échographie devient l'examen déterminant pour poser l'indication de cytoponction diagnostique, grâce à l'appréciation d'un score de risque de malignité propre à chaque nodule, selon ses caractéristiques morphologiques.

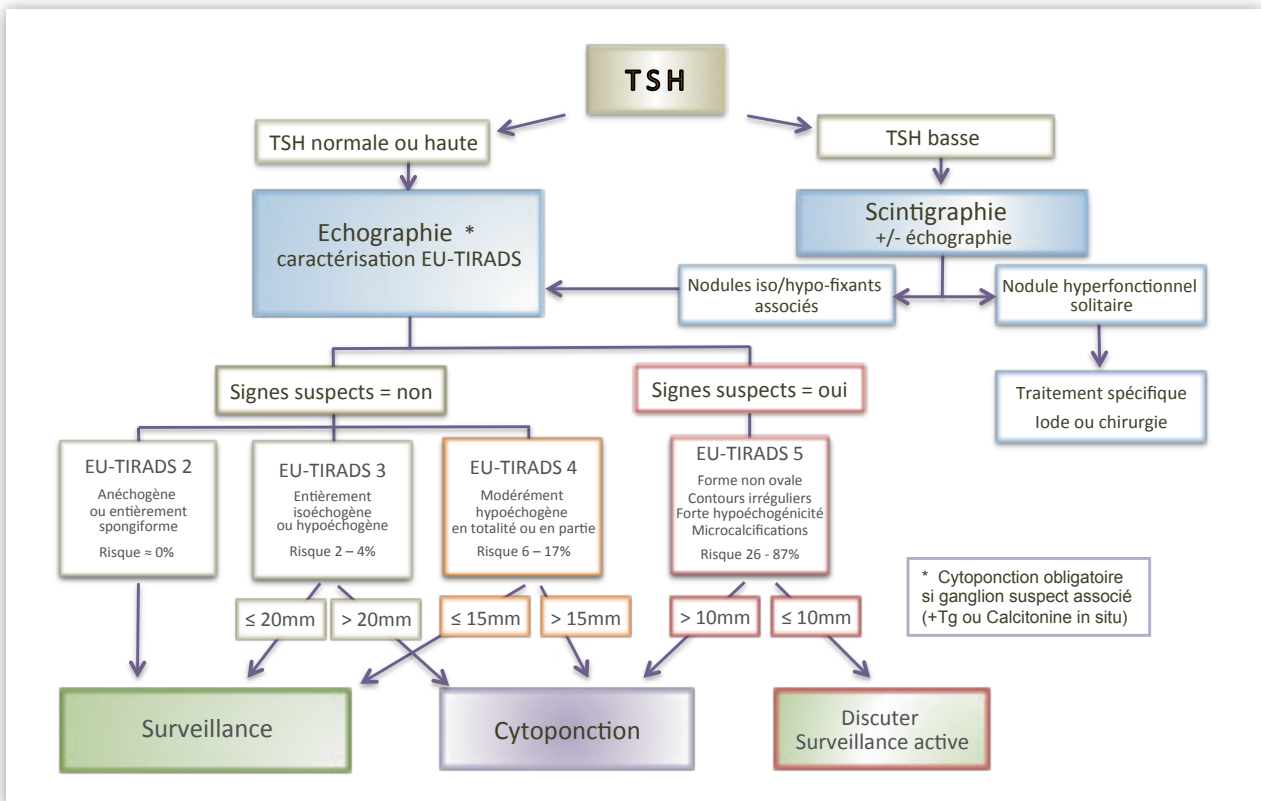


Figure 1 - Arbre décisionnel devant un nodule thyroïdien

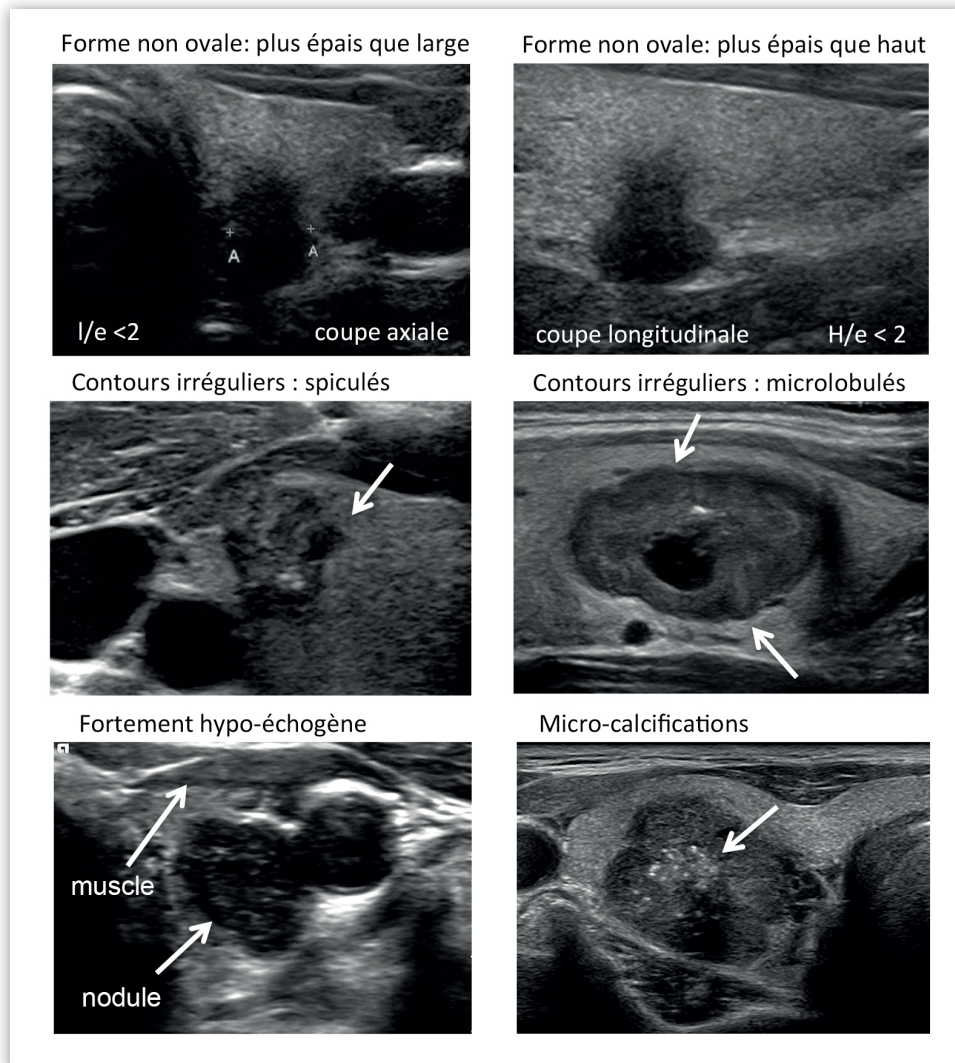
3/ Sémiologie échographique et score EU-TIRADS

Le score EU-TIRADS (European-Thyroid Imaging Reporting and Data System), détaillé dans les dernières recommandations de l'European Thyroid Association (ETA), parues en août 2017 (9), permet d'établir une stratification quantitative du risque de malignité. Cinq classes de risque croissant sont définies, selon l'aspect échographique des nodules.

Cette classification repose sur la mise en évidence au sein d'un nodule thyroïdien de quatre signes morphologiques de forte suspicion de malignité : (cf. figure 2)

- une **forme non ovale**, irrégulière (le nodule est plus épais que haut et/ou plus épais que large) (Se 14-76% Sp 40-99%)
- des **contours irréguliers** (spiculés, microlobulés), (Se 25-55%, Sp 81-99%)
- une **forte hypoéchogénéicité** de la portion solide (plus hypoéchogène que le muscle superficiel) dans sa totalité ou partiellement (Se 17-41%, Sp 92-100%)
- la présence de **microcalcifications** (Se 29-71% Sp 67-99%), à bien distinguer des autres artéfacts hyperéchogènes (cf. figures 3 et 4)

Figure 2 - Les 4 signes de forte suspicion de malignité - Au moins un signe = score EU-TIRADS 5



- **Score EU-TIRADS 5** : il comprend les nodules ayant au moins un de ces quatre signes de forte suspicion de malignité.

Ces quatre signes de forte suspicion sont très spécifiques mais peu sensibles, le niveau de risque à l'intérieur de la classe 5 augmente donc avec le nombre de signes présents entre 26% et 87%. Cette large fourchette de risque, fruit de la compilation des publications mondiales, reflète aussi les difficultés dans la caractérisation des ponctuations hyperéchogènes (*cf. figures 3 et 4*)

Quand ils n'ont aucun de ces quatre signes de forte suspicion, les nodules sont classés selon leur échogénicité. Ils sont donc par définition de forme ovale, avec des contours réguliers. (*cf. figure 5*)

- **Score EU-TIRADS 4**: nodule solide ou mixte, dont la composante solide est modérément hypoéchogène, en totalité ou en partie.
- **Score EU-TIRADS 3** : nodule solide ou mixte, dont la composante solide est entièrement isoéchogène ou hyperéchogène.
- **Score EU-TIRADS 2** : nodule entièrement kystique ou spongiforme (kyste multi-cloisonné comportant plus de 50% de liquide, avec des cloisons fines).
- **Score EU-TIRADS 1** : absence de nodule

Figure 3 - Les différentes ponctuations hyperéchogènes

- **Microcalcifications** : ponctuations <1 mm, plutôt rondes de taille variable, sans cône d'ombre postérieur. Situées dans une portion solide, elles sont nombreuses (plus de 5) et évoquent la malignité: spécificité 67-99% .
- **Granulations colloïdales** : en queue de comète, dans une portion liquidienne.
- **Artéfact de micrologette kystique** : linéaire, déclive dans une micrologette liquidienne.
- **Artéfacts indéterminés** : plutôt linéaires mais sans cavité micro-kystique en avant et sans queue de comète en arrière. Elles font temporairement classer le nodule EU-TIRADS 5. Il sera reclassé si 2 cytoponctions ont été bénignes .
- **Macrocalcification** : ponctuation >1mm, générant un cône d'ombre postérieur, centrale ou périphérique en coquille d'œuf (continue ou discontinue).

Figure 4 - Difficultés fréquentes : caractériser les ponctuations hyperéchogènes

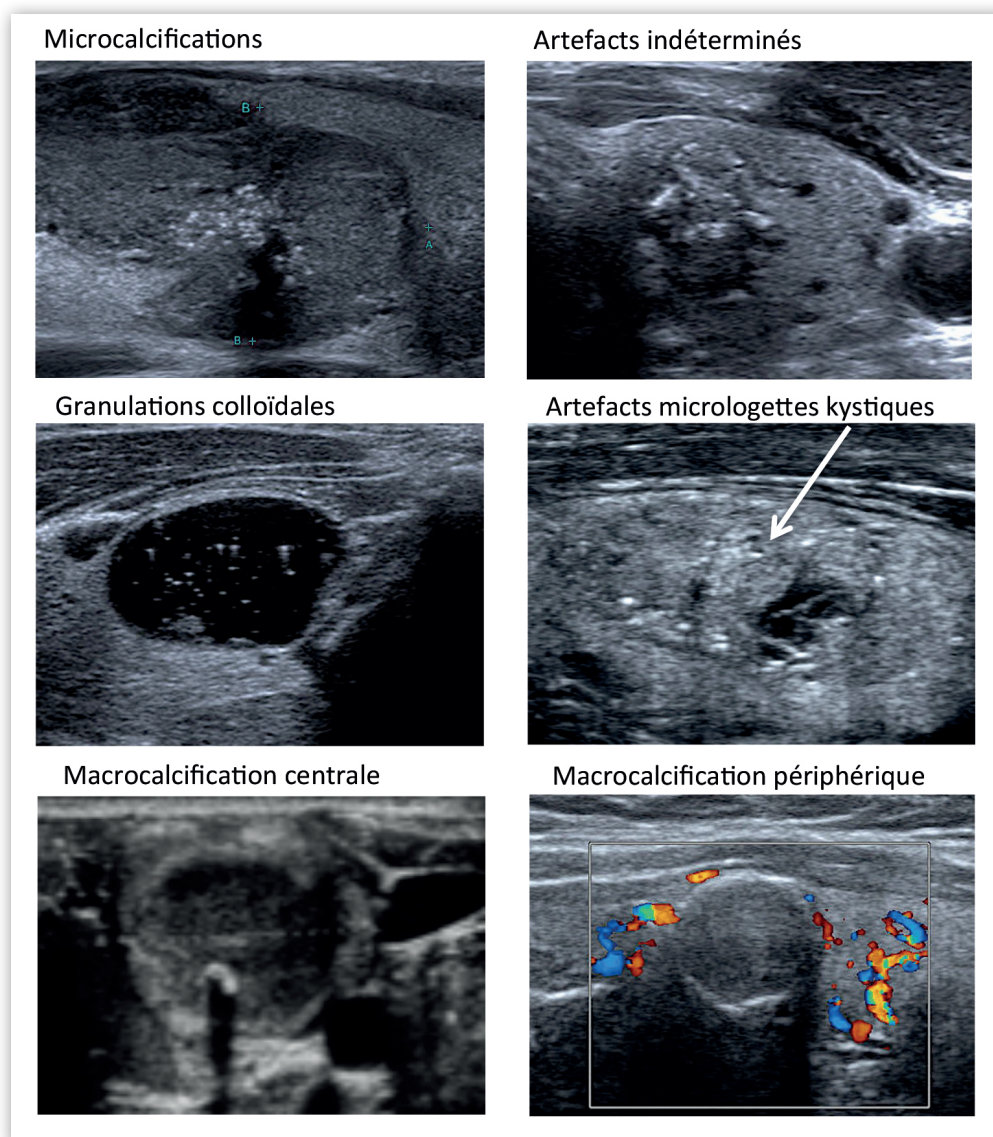
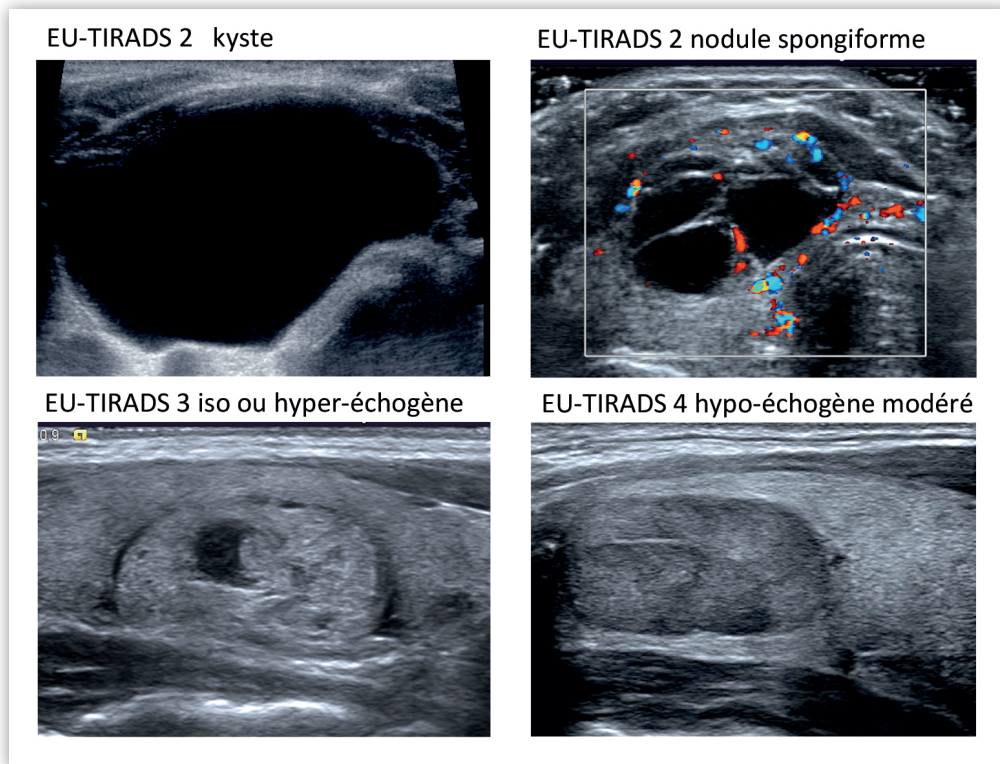


Figure 5 - Les autres scores : EU-TIRADS 2, 3 et 4



L'échographie ne se réduit pas à la recherche de ces quatre signes fondamentaux, puisqu'elle recueille de nombreux autres éléments sémiologiques (halo hypoéchogène périphérique, artéfacts de colloïde, macrocalcifications périphériques ...), qui permettent de moduler le risque de malignité à l'intérieur de chaque score, sans le changer.

Les images de contact ou de bombement de la capsule thyroïdienne et a fortiori de franchissement doivent être recherchées puisqu'elles augmentent le risque d'extension extra-thyroïdienne.

4/ Classification EU-TIRADS et risque de malignité

La stratification quantitative du risque de malignité est établie à partir des cinq groupes définis sur les critères morphologiques et montrant un risque croissant :

- **Score EU-TIRADS 1** : examen normal (absence de nodule)
- **Score EU-TIRADS 2** : nodule bénin, risque de malignité <2%
- **Score EU-TIRADS 3** : risque de malignité faible de 2 à 4%.
- **Score EU-TIRADS 4** : risque de malignité intermédiaire de 6 à 17%
- **Score EU-TIRADS 5** : risque élevé de 26 à 87%

Les performances diagnostiques attendues de ce système ont une sensibilité et une valeur prédictive négative supérieures à 95 %.

Il convient de noter que près de deux tiers des nodules ont un aspect échographique bénin (soit de score 2: 5% des nodules soit de score 3 : 63% des nodules) et 27% sont de risque intermédiaire (score 4), alors que seulement 5% des nodules ont une morphologie suspecte (score 5)(9).

Figure 6 - Lexique vocabulaire EU-TIRADS

<p>Parenchyme thyroïde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isoéchogène : homogène / hétérogène • Hypoéchogène • Signes de thyroïdite (pseudo-nodules) <p>Forme du nodule</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ovale : grand axe parallèle au grand axe du lobe • Non ovale : perpendiculaire au grand axe du lobe thyroïdien (plus épais que haut et/ ou que large) <p>Contours du nodule</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nets ou flous • Réguliers • Irréguliers : spiculés, microlobulés <p>Contact capsulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absent : distance nodule/capsule > 2mm • Présent • Franchissement <p>Halo hypoéchogène périphérique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absent • Présent : - fin / épais - continu / discontinu <p>Echostructure du nodule</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kystique : pur ou avec sédiment • Mixte : - à prédominance liquidienne (50-90% de liquide) dont le nodule spongiforme (sans aucun bourgeon solide avec des cloisons fines). - à prédominance solide (10-50% liquide) • Solide : - très majoritairement (<10% liquide) - exclusivement solide 	<p>Echogénicité du nodule</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anéchogène : aucun écho • Hyperéchogène: plus échogène que le parenchyme thyroïdien • Isoéchogène: de même niveau de gris que le parenchyme thyroïdien • Modérément hypoéchogène: moins échogène que le parenchyme thyroïdien • Fortement hypoéchogène : plus hypoéchogène que le muscle superficiel <p>Rigidité</p> <p>Elastographie par compression ou par onde de cisaillement. Seuil variable selon les fabricants.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basse • Indéterminée • Elevée <p>Ponctuations hyperéchogènes (cf. figure 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Macrocalcification : - centrale - périphérique : continue / discontinue • Microcalcifications • Cavités microkystiques • Ponctuations colloïde • Ponctuations indéterminées <p>Vascularisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type 1: absente ou peu abondante • Type 2 : à prédominance périphérique • Type 3 : à prédominance centrale ou diffuse
---	--

5/ Le système EU-TIRADS ⁽⁹⁾

Il comprend, outre le score de risque, un compte-rendu standardisé, un lexique (**cf figure 6**) et un atlas (**cf. figures 2-4-5**) ainsi que des recommandations de prise en charge (**cf.figure 1**).

Au terme de l'examen échographique, le compte-rendu standardisé comporte :

- Un rappel de l'histoire clinique et biologique : mode de découverte du nodule, ancienneté, pathologies immunitaires, antécédents thyroïdiens ou cervicaux (chirurgie ou radiothérapie, en particulier dans l'enfance), taux de TSH, résultats des examens précédents, notamment cytologiques ;
- La technique : le type d'appareil d'échographie, sa date de mise en service, le type de sondes. Il conviendra de noter la position et les difficultés liées au patient (brièveté du cou, surcharge pondérale);

Cet examen requiert un matériel haut de gamme avec des sondes linéaires de haute fréquence (10-18Mhz) permettant l'étude en mode B, en mode Doppler et parfois en mode élastographie.

- Les résultats de l'examen :
 - L'examen global de la thyroïde : la mobilité lors de la déglutition, la dimension des lobes et de l'isthme, le volume, l'échogénicité et la vascularisation de la glande, un aspect de thyroïdite, un prolongement rétro-sternal ou une déviation trachéale seront notés.
 - La description des nodules, en excluant les pseudo-nodules de thyroïdite, comprend : le nombre, la localisation (les nodules sont numérotés et dessinés sur un schéma), leur taille (3 dimensions et volume), le score de risque de chaque nodule et l'évolution par rapport aux examens précédents.
 - L'exploration des aires ganglionnaires cervicales et de la région préaryngée (secteurs II à VI) ;
- La conclusion note la normalité de l'examen ou l'aspect pathologique, avec une précision quant à la pathologie observée. Elle rappelle la classification échographique des nodules les plus pertinents ainsi qu'une comparaison aux éventuels examens précédents et donne des indications sur la conduite à tenir : cytoponction ou rythme de surveillance.

6/ L'exploration systématique des aires ganglionnaires

L'exploration des aires ganglionnaires est recommandée devant tout nodule thyroïdien et obligatoire devant les nodules de risque intermédiaire (score 4) et élevé (score 5) ⁽⁹⁾.

Les éventuels ganglions suspects seront localisés par secteur (classification de Robbins) ⁽¹²⁾, sur un schéma afin de mieux communiquer avec le chirurgien ⁽¹³⁾. En priorité sont explorés les secteurs centraux, correspondant au 1er relais ganglionnaire (secteurs VI supérieur et inférieur de Robbins) et latéraux, 2nd relais ganglionnaires (secteurs II, III et IV de Robbins).

La présence d'adénopathies ne modifie pas le score pour un nodule donné, mais elles devront être cytoponctionnées systématiquement, avec un dosage de la Tg (thyroglobuline) ou de la calcitonine in situ et mises en rapport avec le nodule le plus suspect (y compris avec un micronodule).

Un ganglion est **suspect** ⁽²⁻¹⁰⁾ s'il a au moins un des quatre signes forts suivants (**cf. figure 7**) :

- trois signes spécifiques d'une origine thyroïdienne que sont la présence dans la corticale de nodules thyro-mimétiques, de microcalcifications ou d'une kystisation.
- un signe non spécifique qui peut être retrouvé dans des cancers d'autre origine, sous forme d'une vascularisation sous-capsulaire.

Les ganglions sont dits **intermédiaires** (2-17) s'ils ont deux parmi les trois critères faibles non spécifiques suivants :

- une forme ronde (grand axe / petit axe <2)
- la disparition du hile vasculaire
- une hyper-vascularisation centrale.

Donc évoquent fortement la **bénignité** : l'absence des quatre critères forts de suspicion et la présence d'un hile hyperéchogène et/ou d'une vascularisation hilare (centrale) arborescente, sans vascularisation corticale (périphérique) (10).

Figure 7 - Les critères de suspicion de métastase ganglionnaire de cancer thyroïdien :

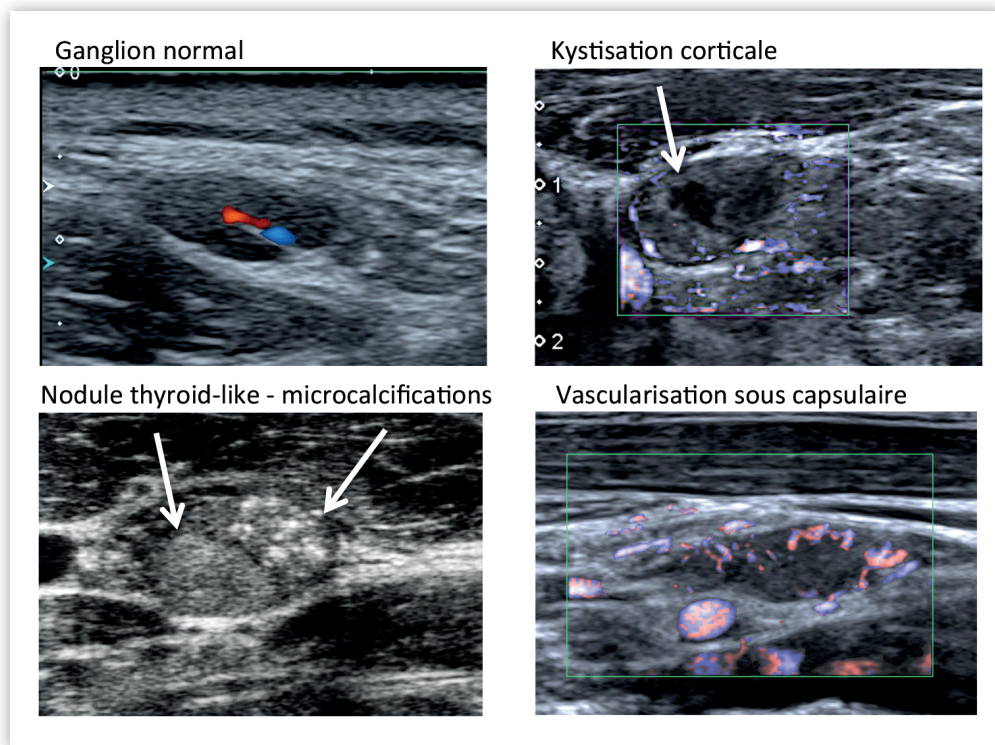
Au moins 1 des 4 critères de suspicion

• **3 critères spécifiques dans la corticale**

- microcalcifications
- nodule thyroid-like
- kystisation

• **1 critère non spécifique**

- vascularisation sous- capsulaire



7/ Conduite à tenir en fonction du score EU-TIRADS et de la taille du nodule

L'établissement du score EU-TIRADS est une aide à la décision de réalisation d'une cytoponction diagnostique. L'indication repose donc, à la fois sur la recherche des facteurs de risque de malignité par l'interrogatoire et l'examen clinique et sur la taille des nodules en échographie et leur classification EU-TIRADS.

Selon les recommandations les plus récentes, aussi bien de l'ETA (2017) (9) que de l'ATA (2016) (7), **les nodules ≤ 10 mm ne doivent pas être ponctionnés**, et ce quelle que soit leur classification EU-TIRADS ou les antécédents du patient, sauf cas particuliers : recherche de primitif devant des adénopathies cervicales ou des métastases, évocatrices d'une origine thyroïdienne. Ceci afin d'éviter un sur-diagnostic et un sur-traitement des micro-cancers thyroïdiens sans incidence clinique (1-7-9-10-11).

Seront ponctionnés (cf. figure 1) :

- les nodules de score EU-TIRADS 5 de plus de 10mm de grand axe,
- les nodules de score EU-TIRADS 4 de plus de 15mm de grand axe,
- les nodules de score EU-TIRADS 3 de plus de 20mm de grand axe.

Les nodules kystiques de score 2 ne sont ponctionnés qu'en cas de gêne clinique, s'ils sont de grande taille et compressifs, afin de vider une partie de leur contenu (9).

Lorsque la cytoponction est décidée, elle se fait dans tous les cas sous guidage échographique, pour assurer un bon positionnement de l'aiguille pendant tout le geste, en particulier dans la portion solide et afin d'obtenir un prélèvement satisfaisant pour le diagnostic (au moins 6 amas cellulaires contenant chacun 10 cellules) (15). Les aiguilles utilisées sont fines (25 à 27 gauges). Un à trois passages rapides par nodule, pour un étalement sur lame ou en milieu liquide selon les habitudes du pathologiste. Les résultats sont exprimés selon la terminologie Bethesda en six catégories de risque croissant de malignité. La cytoponction est un geste simple, peu invasif, avec de rares complications que sont les hématomes, en règle générale de petite taille et spontanément résolutifs.

8/ La surveillance des nodules

Si la cytoponction n'est pas indiquée, les nodules doivent être simplement surveillés par échographie. De même les nodules de score 3 et 4, bénins lors de la cytoponction et pour lesquels aucune chirurgie n'aura été décidée, entreront dans le cadre de la surveillance par échographie.

Les contrôles ne doivent pas être trop rapprochés, la croissance de la portion solide étant souvent très lente (environ 1,5 mm par an). Le rythme de surveillance est sujet à controverses. On peut suggérer un suivi annuel ou bi-annuel en fonction du score EU-TIRADS, de la taille du nodule et du contexte clinique.

S'il y a une augmentation de taille entre deux examens, une modification du score EU-TIRADS ou l'apparition d'adénopathie, la cytoponction échoguidée sera de règle. L'augmentation de taille est définie comme +20% sur au moins deux diamètres ou +50% du volume du nodule (16).

9/ La surveillance après traitement pour cancer thyroïdien

L'échographie fait partie intégrante de la surveillance après chirurgie pour cancer (17). Elle permet de déceler l'existence d'un reliquat thyroïdien, de le différencier de la maladie résiduelle, et de détecter les récidives locales ou les métastases ganglionnaires. Elle guidera la cytoponction diagnostique de celles-ci en réalisant un étalement sur lame, sans oublier un dosage de la Tg ou de la calcitonine in situ. Les adénopathies seront repérées sur le schéma des aires ganglionnaires.

La reprise chirurgicale est parfois nécessaire pour des lésions cervicales ponctionnées suspectes. Elle est difficile car les rapports anatomiques sont modifiés, les ganglions sont de petite taille, souvent noyés dans une fibrose et une néo-vascularisation, chez ces patients parfois multi-opérés, multi-traités. Un marquage pré-chirurgical écho-guidé au charbon colloïdal, permet un repérage précis, dans le but d'éviter les chirurgies blanches ou incomplètes, en particulier chez les patients réfractaires à l'iode, qui ne peuvent donc pas bénéficier d'une chirurgie radioguidée.

10/ Autres rôles de l'échographie

L'échographie permet aussi de guider une micro-biopsie pratiquée soit d'emblée devant une suspicion de lymphome ou de cancer anaplasique, soit en seconde intention devant un nodule de cytoponction non diagnostique à au moins deux reprises : Bethesda I ou III

Elle peut aussi guider des gestes alternatifs à la chirurgie tels que alcoolisation, thermo ablation ou micro-ondes.

11/ Conclusion

La conduite à tenir diagnostique devant des nodules thyroïdiens figure maintenant dans les recommandations nationales et internationales. Elles reconnaissent l'échographie comme un examen de référence en pathologie thyroïdienne, aussi bien dans le cadre de l'exploration que de la surveillance et de l'appréciation du retentissement d'un goitre.

Grâce au système EU-TIRADS, le score d'évaluation du risque de cancer est fiable, permet de détecter 96% des cancers thyroïdiens et de caractériser un nodule probablement bénin avec un risque d'erreur faible (<2-4%).

Les indications de la cytoponction diagnostique sont affinées : moins de nodules ponctionnés mais des nodules plus pertinents et avec plus de résultats diagnostiques.

D'autant que l'apparition du concept de surveillance active par échographie des cancers de petite taille modifie fondamentalement l'approche thérapeutique, permettant parfois de retarder un éventuel geste chirurgical.

Elle fait de plus partie intégrante de la surveillance post-chirurgicale des cancers thyroïdiens, associée à l'examen clinique et à la biologie.

» A retenir

Le dépistage systématique par échographie des nodules et des cancers thyroïdiens n'est pas recommandé.

Une scintigraphie thyroïdienne n'est indiquée qu'en cas d'hyperthyroïdie (TSH basse).

L'échographie, examen clé en pathologie thyroïdienne, doit inclure une stratification du risque de malignité de chaque nodule, reposant sur le score EU-TIRADS et doit utiliser un vocabulaire, un compte-rendu et un schéma standardisés.

La classification EU-TIRADS permet de poser les indications de cytoponction avec pertinence.

La cytoponction doit être écho-guidée et cet examen est obligatoire avant tout geste chirurgical.

Les nodules < ou = 10mm peuvent être simplement surveillés quel que soit leur aspect échographique, s'ils sont loin de la capsule et en l'absence d'adénopathie métastatique.

12/ Références

1. Wells, 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (doi: 10.1089/thy.2015.0020)
2. Leenhardt L, Borson-Chazot F, Calzada M, Carnaille B, Charrié A, Cochand-Priollet B, Do Cao C, Leboulleux S, Le Clech G, Mansour G, Menegaux F, Monpeyssen H, Orgiazzi J, Rouxel A, Sadoul JL, Schlumberger M, Tramalloni J, Tranquart F, Wemeau JL; Société Française d'Endocrinologie.; Groupe de Recherche sur la Thyroïde.; Société Française de Radiologie.; Société Française de Médecine Nucléaire.; Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne.; Société Française de Cytologie Clinique.; Groupe de Biologie Spécialisé de la Société Française de Médecine Nucléaire.; Réseau National des Tumeurs Thyroïdiennes. Guide de bonnes pratiques pour l'usage de l'échographie cervicale et des techniques écho-guidées dans la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011 Sep;72(4 Suppl 1):H1-26.
3. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M: An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1748-1751.
4. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, Cronan JJ, Desser TS, Frates MC, Hamper UM, Middleton WD, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT, Teefey SA. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015 Dec;12(12 Pt A):1272-9.
5. Na D.G, Baek J.H., Sung J.Y., Kim J.H., Kim J.K., Choi Y. J. Seo H.- Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity.- *Thyroid* 2016 -avr -26(4)
6. Russ G: Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography* 2016;35:25-38.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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*. 2016 Jan;26(1):1-133.
8. Tessler : ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS). *Journal of the American College of Radiology* Volume 14 n Number 5 n May 2017
9. Russ G., Bonnema S. J., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults : The EU-TIRADS . *Eur Thyroid J* -2017-aout
10. Leboulleux et al.– Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer - *J Clin Endoc Met* – 2007
11. Miyauchi Akira, Ito Yasuhiro, Oda Hitomi : Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid, *THYROID* Volume 28, Number 1, 2018
12. Robbins K.T. et al : Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery- *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(5):536-538
13. Som P.M., Curtin H.D., Mancuso A.A. : Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy, *AJR* 2000-174; 837-844
14. Leboulleux S., Tuttle M.R., Pacini F., Schlumberger M., Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? *The lancet-diabetes-endocrinology*, online August 19, 2016
15. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. November 2009, 19(11): 1159-1165
16. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S : The Natural History of Benign Thyroid Nodules *JAMA*. 2015;313(9):926-935
17. Leenhardt L., Erdogan M.F., Hegedus L., Mandel S.J., Paschke R., Rago T., Russ G. : 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2:147–159

LA CYTOPATHOLOGIE THYROÏDIENNE ET LA SÉLECTION DES NODULES NÉCESSITANT UNE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

Voichita Suciu, Philippe Vielh

1/ La cytoponction thyroïdienne

La cytoponction thyroïdienne -ou ponction cytologique à l'aiguille fine-, est pratiquée actuellement, le plus souvent, sous guidage échographique. Ce guidage est utile même pour les nodules thyroïdiens palpables, permettant de cibler les zones d'intérêt : les végétations des nodules kystiques ou les zones éventuellement plus suspectes des nodules solides.

Pour les équipes entraînées, deux ponctions cytologiques par nodule, avec aiguilles de 23 à 27 Gauge, de 16 à 40 mm de long, assurent un très bon taux de prélèvements contributifs. Les prélèvements « à quatre mains », réalisés par le pathologiste, sous le guidage échographique du radiologue, et le contrôle extemporané de la qualité du prélèvement, contribuent à améliorer ce taux, ainsi que la qualité du matériel cytologique. Le matériel de ponction est soit étalé sur lames - dans le cas des laboratoires qui pratiquent la cytologie conventionnelle, soit conservé dans un pot contenant un liquide fixateur, pour la cytologie en milieu liquide. Pour la cytologie conventionnelle, les lames d'étalement sont fixées par séchage à l'air et colorées le plus souvent par la méthode de May-Grünwald-Giemsa, ou fixées à la laque et colorées par la méthode de Papanicolaou. Pour l'évaluation extemporanée de la qualité du prélèvement ou pour un diagnostic cytopathologique rapide, dans la journée, des kits de coloration rapide, comme par exemple le Diff-Quik® sont utilisés. La coloration de Papanicolaou est la coloration habituelle pour les préparations cytologiques en milieu liquide.

2/ Terminologie de la cytopathologie thyroïdienne et rédaction des comptes rendus

Jusqu'il y a une dizaine d'années, parmi les classifications d'experts proposées pour la cytopathologie thyroïdienne, aucune ne permettait d'apprécier le risque potentiel de cancer pour une catégorie donnée. Cela générait beaucoup d'anxiété pour le patient, mais également un nombre important d'interventions chirurgicales inutiles et un rapport coût/efficacité défavorable.

Le système de Bethesda pour la cytopathologie thyroïdienne, publié en 2010 en langue anglaise (1), a standardisé une terminologie comportant six catégories diagnostiques, qui permet aux pathologistes de communiquer leur interprétation cytologique dans des termes succincts, sans ambiguïté et utiles du point de vue clinique. Cette terminologie est corrélée à une évaluation du risque du cancer par catégorie diagnostique et propose une attitude thérapeutique pour chaque catégorie lésionnelle, offrant la possibilité d'une prise en charge standardisée des patients et l'opportunité d'une évaluation évolutive des catégories diagnostiques proposées. En 2012, la Société Française de Cytologie Clinique (SFCC) a publié une version française officielle (2) de cette terminologie et en a recommandé l'usage.

De nouvelles données et des développements récents dans le domaine de la pathologie thyroïdienne, comme la reclassification du carcinome papillaire non-invasif de forme vésiculaire en néoplasme folliculaire non-invasif thyroïdien avec noyaux de type papillaire (NIFTP) (3), une tumeur à très faible potentiel malin, l'actualisation des recommandations pour la prise en charge des patients avec nodules thyroïdiens (4) et la

mise au point de tests moléculaires en complément de l'examen cytopathologique, ont inspiré la révision du Système de Bethesda. Cette révision publiée en 2017 (5), a retenu les six catégories diagnostiques initiales, et dans le nouvel atlas du système de Bethesda 2017, disponible en Europe en langue anglaise (6), les chapitres consacrés à ces catégories diagnostiques sont enrichis par des définitions affinées, des critères morphologiques détaillés et des notes explicatives.

Les six catégories diagnostiques du système de Bethesda sont présentées dans le **Tableau 1**. À chaque catégorie correspond un pourcentage estimé de cas attendus. Cette estimation permet aux cytopathologistes d'auto-évaluer leur pratique diagnostique.

Tableau 1. Le système de Bethesda 2017 pour la cytopathologie thyroïdienne: catégories et sous catégories diagnostiques et pourcentage de cas attendus par catégorie.

Catégories	Sous-catégories	% de cas attendus
I. Non-diagnostique	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide de kyste • Prélèvement acellulaire • Autre (artefacts d'étalement, de fixation, etc.) 	<15%
II. Bénin	<ul style="list-style-type: none"> • Compatible avec un lésion folliculaire bénigne (Nodule adénomatoïde/ colloïde/ hyperplasique, etc.) • Compatible avec une thyroïdite lymphocytaire (Hashimoto) dans le contexte clinique approprié - Compatible avec une thyroïdite granulomateuse (subaiguë) - Autre 	60%
III. Atypies de signification indéterminée (AUS) ou Lésion folliculaire de signification indéterminée (FLUS)*		<7%
IV. Néoplasme folliculaire (FN) ou Suspect de néoplasme folliculaire (SFN)* (préciser le type à cellules oncocytaires)		6-11%
V. Suspect de malignité	<ul style="list-style-type: none"> • Suspect de carcinome papillaire thyroïdien • Suspect de carcinome médullaire thyroïdien • Suspect de métastase carcinomateuse • Suspect de lymphome • Autre 	2-8%
VI. Malin	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome papillaire thyroïdien • Carcinome peu différencié • Carcinome médullaire thyroïdien • Carcinome indifférencié (anaplasique) • Carcinome épidermoïde • Carcinome avec aspects mixtes (préciser lesquels) • Métastase • Lymphome non-hodgkinien • Autre 	5-8%

* Les deux termes de cette catégorie sont synonymes. Chaque Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique doit utiliser un seul de ces deux termes.

3/ Catégories diagnostiques du Système de Bethesda pour la cytopathologie thyroïdienne

I. Non-diagnostique (ND)

Cette catégorie inclut tous les cas où il existe moins de six groupes de cellules folliculaires bien préservées avec au moins dix cellules pour chacun de ces groupes ; les prélèvements où les cellules folliculaires apparaissent mal fixées ou colorées ; les ponctions de kyste avec ou sans histiocytes et comportant moins de six groupes de dix cellules vésiculaires bénignes chacun.

Les exceptions à ce seuil de six amas d'au moins dix cellules vésiculaires normales sont représentées par les ponctions pauci-cellulaires ou acellulaires avec une abondante colloïde car il s'agit certainement de lésions bénignes, macrovésiculaires (nodules colloïdes) ; les ponctions inflammatoires : des ponctions de thyroïdite lymphocytaire, d'abcès ou de thyroïdite granulomateuse qui peuvent ne contenir que des éléments inflammatoires. Ces deux types de ponction sont à classer dans la catégorie « bénin ».

S'il existe des cellules atypiques, le spécimen est par définition adéquat pour l'interprétation. Ces cellules doivent entraîner une classification dans la catégorie lésionnelle correspondant aux atypies observées.

Le risque de malignité pour cette catégorie est difficile à estimer, car la plupart des nodules ND (Bethesda I) ne sont pas réséqués. Parmi les nodules excisés chirurgicalement, initialement signalés comme ND, le taux de malignité est de 9% à 32%. Cependant, ces nodules constituent un sous-ensemble sélectionné soit ayant eu à plusieurs reprises une cytoponction non-diagnostique, soit doté de caractéristiques cliniques ou échographiques inquiétantes, ou les deux. Ainsi, les nodules Bethesda I réséqués chirurgicalement contribuent à surestimer la fréquence des lésions malignes par rapport à l'ensemble de la cohorte de nodules avec cytoponction non-diagnostique. Une extrapolation raisonnable du risque global de malignité est de 5% à 10% (**Tableau 2**).

Une cytoponction répétée sous guidage échographique est recommandée pour cette catégorie, et est diagnostique dans la plupart des cas, mais certains nodules restent ND à l'aspiration. La chirurgie doit alors être envisagée.

II. Bénin (cf. figure 1-A-B)

Cette catégorie inclut les nodules vésiculaires bénins (correspondances histologiques : nodules colloïdes, hyperplasiques, de la maladie de Basedow, adénomes macrovésiculaires); l'ensemble des thyroïdites (lymphocytaire ou d'Hashimoto, granulomateuse ou de Quervain, de Riedel et aiguë).

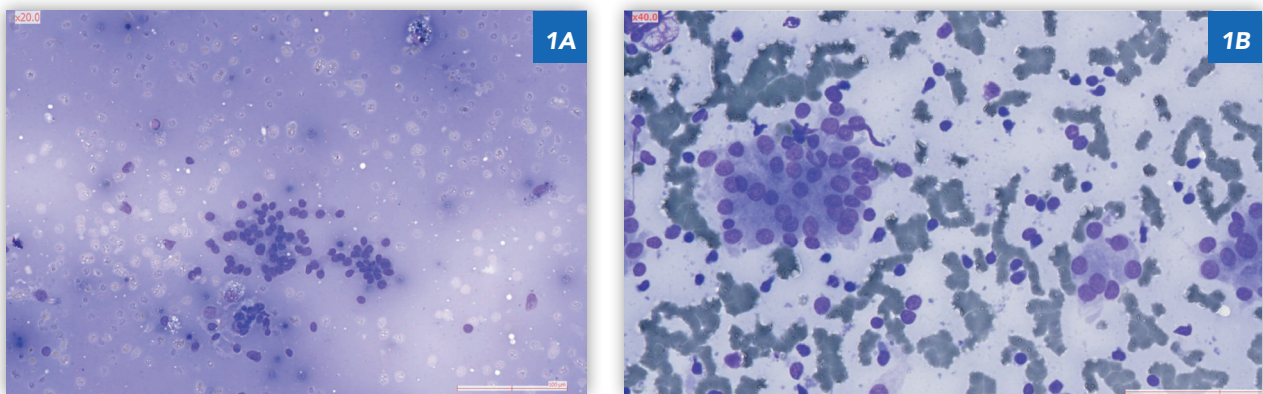


Figure 1. A) Bénin (Bethesda II), compatible avec un nodule vésiculaire bénin. Le fond montre une abondante substance colloïde associée à des cellules vésiculaires de morphologie normale ; présence de quelques macrophages pigmentés.

Figure 1. B) Bénin (Bethesda II), compatible avec une thyroïdite lymphocytaire. Présence de lymphocytes associés à quelques amas de cellules vésiculaires d'allure métaplasique oncocytaire.

Critères diagnostiques des nodules vésiculaires bénins :

- préparations peu à modérément cellulaires ;
- cellules à noyaux sombres et petits, de la taille d'une hématie, préférentiellement disposées en lambeaux monostratifiés, au sein desquels elles sont régulièrement disposées ;
- peu de microvésicules ;
- substance colloïde plus ou moins abondante et de consistance variable ;
- histiocytes souvent pigmentés, et/ou fibroblastes ;
- cellules inflammatoires en cas de thyroïdite ;
- oncocytes isolés ou en lambeaux ;
- cellules dystrophiques qui bordent parfois les kystes.

Le risque de cancer estimé est très faible, inférieur à 3 %. Pour ces nodules, une surveillance sur une période de trois à cinq ans est recommandée avec un premier contrôle échographique dans un délai de 6 à 18 mois. Si le nodule ne s'est pas ou peu modifié, la surveillance se poursuit et une deuxième ponction de confirmation de bénignité n'est pas recommandée; ce n'est qu'en cas de modifications radiologiques significatives qu'une deuxième ponction pourra être proposée.

III. Atypies de signification indéterminée (AUS) ou Lésion folliculaire de signification indéterminée (FLUS) (cf. figure 2)

Ces deux dénominations sont synonymes; chaque laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques doit choisir l'une des deux et l'utiliser exclusivement lorsque les critères pour cette catégorie sont présents. Il convient cependant de souligner que parmi les deux intitulés, « atypies de signification indéterminée » est plus polyvalent, l'autre ne pouvant pas être utilisé lorsque le type cellulaire n'est pas certainement de nature folliculaire (lymphocytaire, parafolliculaire, parathyroïdien, etc).

Le système de Bethesda 2017 recommande la sous-classification des atypies, même si cela n'affectera généralement pas la gestion des patients, comme suit :

1. Atypies cytologiques. Plusieurs cas de figure peuvent être rencontrés dans cette sous-catégorie: atypies nucléaires focales, atypies nucléaires étendues mais légères; cellules atypiques de la paroi kystique, ou cellules "histiocytoïdes".
2. Atypies architecturales. Il s'agit souvent d'un prélèvement peu cellulaire, mais composé principalement de microfollicules.
3. Atypies cytologiques et architecturales. Les deux types d'atypies ne s'excluent pas mutuellement.
4. AUS / FLUS avec cellules oncocytaires (de Hürthle). Il s'agit souvent d'un matériel paucicellulaire constitué exclusivement d'oncocytes. Aussi, AUS / FLUS peut être utilisé pour un échantillon modérément cellulaire ou composé exclusivement (ou presque exclusivement) de cellules de Hürthle, mais dont le cadre clinique suggère un nodule bénin, comme dans la thyroïdite lymphocytaire chronique (d'Hashimoto) ou le goitre multinodulaire lorsque d'autres nodules échantillonnés ont des caractéristiques similaires.
5. Atypies sans autre précision.

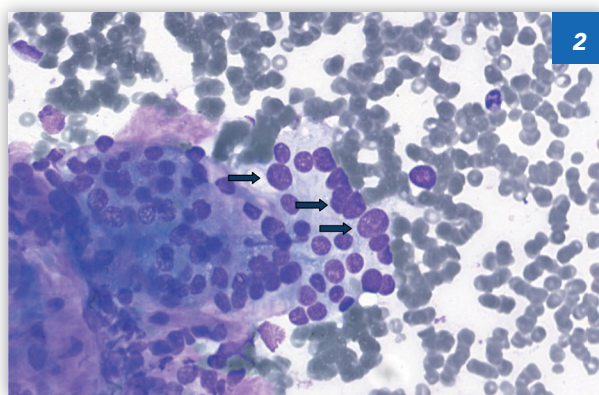


Figure 2.
Atypies de signification indéterminée (Bethesda III).
Cellules vésiculaires avec atypies cytonucléaires focales

Cette catégorie ne doit pas être un « fourre-tout ». Il faut respecter strictement sa définition et les éléments qui amènent à porter ce diagnostic; les cas ainsi classés ne doivent pas dépasser 7% des ponctions thyroïdiennes.

Bien que la nature globale à faible risque des aspects AUS / FLUS ait été confirmée, de nouvelles données (pré-NIFTP) suggèrent que le risque de malignité est plus élevé que l'estimation initiale (Bethesda 2010) et plus proche de 10% à 30% (**Tableau 2**). D'un autre côté, si le risque est recalculé en retirant les NIFTP des lésions malignes, le risque diminue de 18% à 6%, car les premières données suggèrent que le NIFTP constitue une proportion substantielle des cas « malins » compris dans cette catégorie.

Pour un nodule AUS / FLUS, une deuxième ponction sous contrôle échographique est recommandée. Si la 2^{ème} ponction est similaire et montre les mêmes aspects cytologiques (AUS / FLUS) (environ 10 à 30% des cas), une lobectomie diagnostique ou un test moléculaire pour mieux préciser le risque de malignité est proposé.

Tableau 2. Le système de Bethesda 2017 pour la cytopathologie thyroïdienne : risque de malignité et recommandations de prise en charge pour chaque catégorie.

Catégorie diagnostique	Risque de malignité si NIFTP ≠ carcinome	Risque de malignité si NIFTP = carcinome	Suivi / prise en charge recommandée*
I. Non-diagnostique	5-10	5-10	Répéter la cytoponction
II. Bénin	0-3	0-3	Contrôle échographique à 6-18 mois d'intervalle pendant 3 à 5 ans
III. Atypies de signification indéterminée ou Lésion folliculaire de signification indéterminée	6-18	≈ 10-30	Répéter la cytoponction
IV. Néoplasme folliculaire ou suspect de néoplasme folliculaire (préciser si à cellules oncocytaires)	10-40	25-40	Lobectomie**
V. Suspect de malignité	45-60	50-75	Lobectomie ou thyroïdectomie totale ^a
VI. Malin	94-96	97-99	Lobectomie, thyroïdectomie totale ou traitement médical spécifique ^a

NIFTP = néoplasme folliculaire non-invasif thyroïdien avec noyaux de type papillaire

* Dans certains cas la prise en charge peut dépendre d'autres aspects (clinique, échographique), en plus de l'interprétation cytopathologique.

** Des tests moléculaires peuvent également être proposés en complément de l'examen cytopathologique, afin de mieux apprécier le risque de malignité pour les nodules de ces catégories.

^a Dans certains cas (métastase, lymphome, carcinome anaplasique, carcinome peu différencié), un traitement médical spécifique (radiothérapie et / ou chimiothérapie) peut être indiqué en complément ou à la place du traitement chirurgical.

IV. Néoplasme folliculaire (FN) ou Suspect de néoplasme folliculaire (SFN)* (préciser le type à cellules oncocytaires) (cf. figure 3-A-B)

Ces deux dénominations sont également synonymes; chaque laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques doit choisir l'une des deux et l'utiliser exclusivement lorsque les critères pour cette catégorie sont présents. FN et SFN sont des termes synonymes et ne devraient pas être utilisés pour désigner deux interprétations distinctes. Le SFN est préféré par certains laboratoires car dans une proportion significative de cas (jusqu'à 35%), il ne s'agit pas de vrais néoplasmes mais plutôt des proliférations hyperplasiques de cellules folliculaires, le plus souvent celles de goitre multinodulaire.

L'objectif de cette catégorie est d'identifier les nodules qui pourraient être des carcinomes vésiculaires ou oncocytaires pour les orienter vers une lobectomie, puisque le diagnostic de carcinome vésiculaire bien différencié ou de carcinome oncocytaire est impossible cytologiquement et repose exclusivement sur la mise en évidence de signes d'invasion vasculaire ou capsulaire sur la pièce de résection.

Les éléments de diagnostic pour FN / SFN sont : la richesse cellulaire, la présence de nombreuses structures micro-vésiculaires, et de cellules isolées ; noyaux relativement uniformes, arrondis et parfois augmentés de taille ; des nucléoles discrets ou bien visibles ; une colloïde rare ou absente.

La sous-catégorie FN / SFN à cellules oncocytaires inclut de façon exclusive les ponctions thyroïdiennes constituées très majoritairement ou uniquement d'oncocytes, montrant une richesse cellulaire modérée à marquée, faite de cellules en général peu cohésives et d'une colloïde habituellement absente ou peu abondante et dense.

Le système de Bethesda 2017 inclut une modification de la définition et des critères de diagnostic pour cette catégorie à la lumière du NIFTP. Dans l'atlas de Bethesda initial (2010), les cas qui démontraient les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire thyroïdien étaient exclus de cette catégorie. La nouvelle définition (2017) est la suivante :

« Les cas d'architecture micro-folliculaire avec légères atypies nucléaires (taille nucléaire augmentée, irrégularités de contour nucléaire et / ou clarification chromatinienne) peuvent être classés comme FN / SFN tant que les vraies papilles et les pseudo-inclusions intranucléaires sont absentes; un commentaire stipulant que certaines caractéristiques nucléaires soulèvent la possibilité d'un variant folliculaire du carcinome papillaire de la thyroïde (FVPTC) ou NIFTP peut être inclus dans le compte-rendu cytopathologique. »

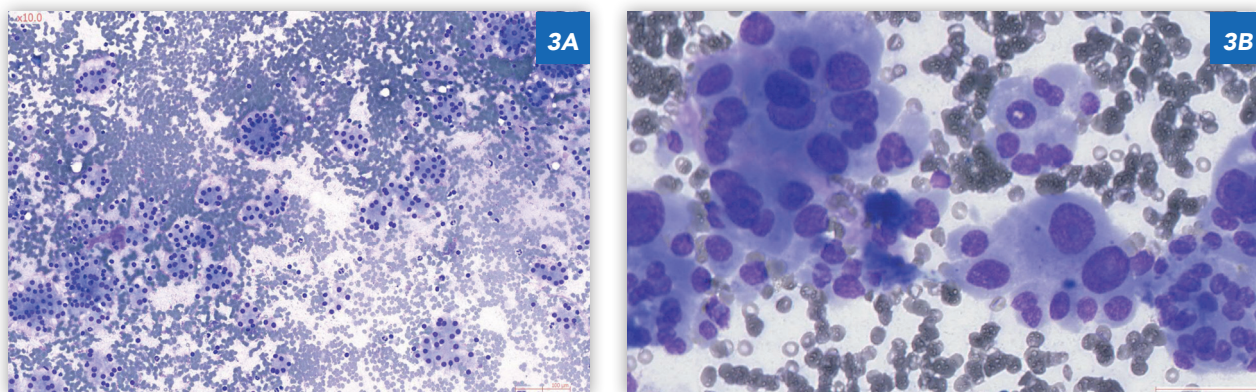


Figure 3. A) Suspect de néoplasme folliculaire (Bethesda IV). Matériel constitué d'une majorité de formations micro-folliculaires.

Figure 3. B) Suspect de néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires (Bethesda IV). Matériel constitué uniquement de cellules oncocytaires, avec anisocytose, anisocaryose, nucléoles proéminents.

Si les caractéristiques cytopathologiques soulèvent la possibilité de FVPTC ou NIFTP (une prédominance de microfollicules et seulement des atypies nucléaires focales ou légères), la note optionnelle suivante (ou une similaire) peut être utile :

« Bien que les caractéristiques architecturales suggèrent un néoplasme folliculaire, certains aspects nucléaires soulèvent la possibilité d'une variante folliculaire invasive du carcinome papillaire ou son homologue indolent récemment décrit, NIFTP; le diagnostic différentiel entre ces entités n'est pas possible sur le matériel cytopathologique. » Cette note ne s'appliquera qu'au sous-ensemble des cas avec modifications nucléaires légères.

Comme pour la catégorie Bethesda III (AUS / FLUS), si le ROM pour FN / SFN est recalculé en retirant les NIFTP des tumeurs malignes, le risque diminue (*voir Tableau 2*); les premières données suggèrent que le NIFTP constitue une proportion substantielle des « lésions malignes » cachées dans cette catégorie également.

La prise en charge recommandée pour un patient avec un diagnostic de FN / SFN est le contrôle chirurgical de la lésion, le plus souvent une hémithyroïdectomie ou une lobectomie, mais des tests moléculaires peuvent également être proposés pour compléter l'évaluation du risque de malignité, avant de passer à la chirurgie. Cependant, la sensibilité et la spécificité de ces tests ne permettent pas de recommander leur utilisation en routine (recommandations de l'ATA, Haugen et al 2016). En France ils ne sont pas remboursés par l'assurance maladie.

» V. Suspect de malignité (cf. figure 4)

Dans cette catégorie sont inclus 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 des critères pour permettre un diagnostic formel. Il est nécessaire dans chaque cas de préciser le type du cancer suspecté (carcinome papillaire, carcinome médullaire, lymphome, métastase ou autre) (*Tableau 1*). Les critères de diagnostic cytopathologique sont les mêmes que ceux décrits dans la catégorie suivante.

Comme pour les deux catégories précédentes (Bethesda III -AUS / FLUS- et IV -FN / SFN-), si le ROM pour cette catégorie est recalculé en retirant les NIFTP du nombre des tumeurs malignes, le risque diminue (*voir Tableau 2*); les premières données suggèrent que le NIFTP constitue une proportion substantielle des « tumeurs malignes » cachées dans cette catégorie également. Pour les cas de cette catégorie, qui soulèvent la possibilité de FVPTC ou NIFTP, la note optionnelle suivante (ou une similaire) peut être utile, pour guider l'équipe clinique vers une lobectomie plutôt que vers la thyroïdectomie pour ce sous-ensemble de cas suspects de malignité:

« Les caractéristiques cytomorphologiques font suspecter un variant folliculaire du carcinome papillaire de la thyroïde ou de son homologue indolent récemment décrit : NIFTP. »

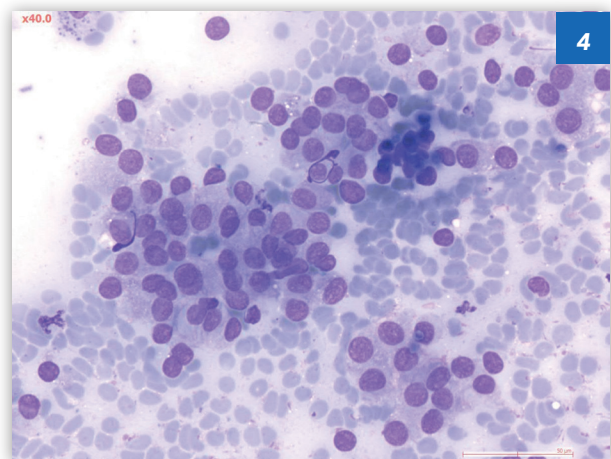


Figure 4. Suspect de malignité (Bethesda V).
Cellules vésiculaires comportant des noyaux augmentés de taille, anisocaryotiques, parfois à contours irréguliers.

VI. Malin (cf. figure 5-A-B)

Cette catégorie inclut toutes les tumeurs pour lesquelles un diagnostic cytopathologique de malignité est possible. Son utilisation suppose que tous les critères cytologiques de malignité soient présents. La sous-catégorie doit être mentionnée.

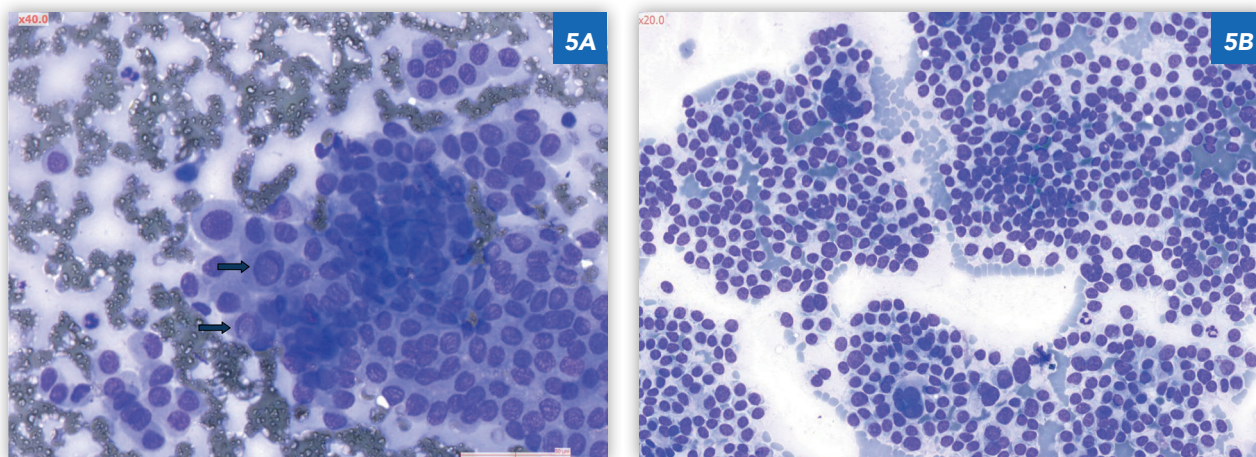


Figure 5. A) Malin (Bethesda VI) : carcinome papillaire thyroïdien. Amas tridimensionnel de cellules épithéliales comportant des noyaux volumineux, anisocaryotiques, avec quelques inclusions cytoplasmiques intra-nucléaires.

Figure 5. B) Malin (Bethesda VI) : carcinome médullaire thyroïdien. Matériel richement cellulaire, fait de cellules isolées, parfois binucléées ou plasmocytoides, à noyaux volumineux et anisocaryotiques.

• Carcinome papillaire

Les critères diagnostiques, pour tous les types de carcinomes papillaires, sont : 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 micro-calcifications; souvent cellules géantes histiocytaires; absence de colloïde ou colloïde peu abondante et épaisse. L'atlas du système de Bethesda précise également les aspects des différentes variantes du carcinome papillaire (oncocytaire, kystique, à cellules hautes...).

Selon les premières études, NIFTP ne constitue qu'une très faible proportion des cas interprétés comme malins. Néanmoins, le système de Bethesda 2017 a modifié la définition et les critères pour le carcinome papillaire de la thyroïde. Pour éviter les faux positifs dus au NIFTP, il est suggéré de limiter l'utilisation de la catégorie « malin » aux cas présentant des caractéristiques « classiques » de carcinome papillaire (papilles vraies, présence de psammomes et de pseudo-inclusions nucléaires). Néanmoins, il est probable qu'un petit nombre d'interprétations cytologiques malignes seront suivies d'un diagnostic histologique de NIFTP, et donc la note facultative suivante peut être utilisée lorsque le diagnostic « malin - carcinome thyroïdien papillaire » est fait sur cytoponction :

« Une faible proportion de cas ($\approx 3\%$ - 4%) diagnostiqués comme malins et compatibles avec un carcinome papillaire de la thyroïde peut s'avérer être NIFTP à l'examen histopathologique. »

• Carcinome médullaire

Critères diagnostiques : richesse cellulaire; cellules isolées, cubiques ou polygonales, parfois allongées ou d'aspect plasmocytoides ; binucléations fréquentes, chromatine poussiéreuse « poivre et sel » ; inclusions cytoplasmiques intranucléaires parfois présentes ; granulations intra-cytoplasmiques éosinophiles au May-Grünwald-Giemsa (MGG) ou coloration similaire ; dépôts d'amyloïde.

• Carcinome peu différencié

Critères diagnostiques : 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 ; colloïde absente ou présente en goutte dense dans les amas microvésiculaires ; parfois, nécrose et / ou mitoses.

L'aspect très régulier des noyaux peut être trompeur et le risque est d'inclure ces lésions dans la catégorie « bénin ». Cependant, l'habitude de la grande richesse des préparations et l'absence constante de colloïde amènent souvent à classer ces ponctions dans la catégorie « néoplasme folliculaire », ce qui implique aussi une résection chirurgicale.

• Carcinome anaplasique

Critères diagnostiques : des cellules de taille variable, épithélioïdes ou fusiformes ; des noyaux très volumineux, irréguliers, avec des nucléoles souvent proéminents ; des amas tridimensionnels ou cellules isolées ; présence parfois de nécrose, de mitoses ou d'une inflammation à polynucléaires.

Le diagnostic de malignité est en général évident. Le diagnostic de carcinome indifférencié ne pose pas de problème majeur, d'autant que la présentation clinique est tout à fait caractéristique. Cependant, devant d'importantes modifications cyto-nucléaires, il faut savoir envisager un carcinome médullaire avec des cellules géantes ou bizarres, et surtout une métastase. Un complément immunocytochimique est nécessaire ainsi qu'une parfaite corrélation avec les données cliniques et biologiques. Surtout, en cas de suspicion de carcinome anaplasique, une biopsie est indispensable pour confirmer le diagnostic et pour éliminer les diagnostics différentiels (notamment lymphome).

• Lymphomes et métastases

Les critères cytologiques des lymphomes sont ceux connus pour la cytopathologie ganglionnaire. Si un lymphome est suspecté à l'examen cytologique, un deuxième prélèvement cytologique avec immunophénotypage lymphocytaire par cyométrie de flux et souvent des prélèvements biopsiques (ou microbiopsiques) sont indispensables pour confirmer le diagnostic et conduire des analyses génétiques. Les origines les plus fréquentes des métastases sont les carcinomes du rein, du sein et broncho-pulmonaires.

4/ Les examens complémentaires

L'étude immunocytochimique pour les ponctions des nodules thyroïdiens est recommandée dans des cas très particuliers. Dans le cas des lésions bénignes : pour le diagnostic différentiel entre adénome thyroïdien et adénome parathyroïdien inclus dans la glande thyroïde ; dans les nodules malins : pour confirmer un diagnostic de carcinome médullaire, pour le diagnostic différentiel carcinome indifférencié primitif versus métastase, ou dans le cas de lymphomes.

Le dosage biochimique de la thyroglobuline et/ou de la parathormone, sur le liquide de rinçage de l'aiguille de cytoponction, peut aider à préciser l'origine thyroïdienne ou parathyroïdienne d'un nodule postérieur « thyroïdien », lorsque les examens échographique et cytopathologique ne peuvent pas conclure. Cet examen peut également être réalisé en complément de l'examen cytopathologique, en cas de suspicion de métastase ganglionnaire cervicale d'un carcinome thyroïdien (avec dosage de thyroglobuline en cas de carcinome papillaire et de thyrocalcitonine en cas de carcinome médullaire).

Les tests moléculaires disponibles, réalisables sur matériel de cytologie conventionnelle ou sur matériel de cytologie en milieu liquide, sont soit des tests qui tentent d'exclure la malignité (« rule out tests ») soit au contraire de la prouver (« rule in tests »), mais leur coût est encore prohibitif.

5/ La rédaction des comptes rendus de cytopathologie thyroïdienne selon le Système de Bethesda 2017

La catégorie diagnostique doit clairement apparaître dans la conclusion de tout compte rendu de cytoponction thyroïdienne. L'utilisation seule de la dénomination numérique de la catégorie diagnostique n'est pas recommandée afin d'éviter les confusions ; en revanche, la désignation numérique peut être associée au nom de la catégorie respective, par exemple « Atypies de signification indéterminée (Bethesda III) ». Certaines catégories sont elles-mêmes divisées en sous-catégories, utiles d'être précisées (**Tableau 1**). Pour les catégories diagnostiques pour lesquels deux termes synonymes sont proposés, chaque laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques doit choisir celui qu'il préfère et l'utiliser exclusivement afin d'établir un langage commun avec les prescripteurs et thérapeutes.

6/ Sélection des nodules à opérer

Le système de Bethesda 2017 présente le risque estimé et révisé du cancer pour chaque catégorie diagnostique - selon les données de la littérature publiées depuis 2010- et propose une attitude thérapeutique adaptée (**Tableau 2**).

L'exclusion en 2016, du néoplasme folliculaire non-invasif thyroïdien avec noyaux de type papillaire (NIFTP) de la liste des carcinomes thyroïdiens, a nécessité une réévaluation du risque de cancer surtout pour les catégories « intermédiaires » de diagnostic cytologique (Bethesda III, IV et V) ; néanmoins, la prise en charge du NIFTP demeure chirurgicale.

Ainsi, le tableau 2 montre le risque estimé de malignité en considérant à la fois le NIFTP comme lésion non maligne et à la fois, comme faisant partie des « carcinomes ». Les estimations de risque les plus élevées ont, probablement, plus de pertinence clinique car elles ont été définies pour la maladie chirurgicale.

7/ Références

1. Ali S, Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. New York: Springer; 2010.
2. Cochand-Priollet B, Vielh P, Royer B, et al. Cytopathologie thyroïdienne : le système de Bethesda 2010. *Ann Pathol.* 2012;32:177-83.
3. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2:1023-1029.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.* 2016;26:1-133.
5. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017 Nov;27:1341-1346.
6. Ali S, Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. New York: Springer; 2018.

LA NOUVELLE CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS DE LA THYROÏDE

Abir Al Ghuzlan

1/ Introduction

La classification histologique des carcinomes thyroïdiens est déterminante pour la prise en charge des patients (type de chirurgie, indication et modalités du traitement postopératoire par iode 131, type et rythme de suivi) (1). Il y a peu de temps, et encore maintenant dans certains centres, ce traitement se basait essentiellement sur le pTNM qui évalue le risque de décès, sans regarder le reste d'éléments dans le compte rendu de l'anatomopathologiste (2). Actuellement et suite aux recommandations de l'ATA (American Thyroid association), le risque de rechute est pris également en compte devant une décision thérapeutique (3). Ce risque varie selon le type et le sous-type histologique de la lésion, la présence ou non de l'angioinvasion et son importance et selon d'autres facteurs qui seront discutés dans ce chapitre.

Depuis la 3ème édition de l'OMS en 2004, il y a eu des évolutions majeures dans notre connaissance des tumeurs thyroïdiennes dont la plus importante était la caractérisation génétique et moléculaire des tumeurs d'architecture folliculaire bien différenciées.

Dans la nouvelle classification de l'OMS publiée en 2017, on voit apparaître un chapitre sur les lésions borderlines (tumeurs à potentiel de malignité incertain et le NIFTP), le carcinome oncocytaire ou à cellules de Hürthle a été séparé du carcinome folliculaire et est redevenu une entité à part et le carcinome folliculaire est divisé en trois catégories au lieu de deux (5-7). Le carcinome folliculaire à invasion minimale concerne les lésions ne comportant qu'une invasion capsulaire focale et est de très bon pronostic, par contre le carcinome folliculaire encapsulé angioinvasif présente un risque de métastase à distance et indépendamment de la taille. Une nouvelle variante agressive de carcinome papillaire est apparue « carcinome papillaire à cellules en clou de tapissier » et les critères de Turin ont été retenus pour le diagnostic de carcinome peu différencié.

A noter que l'activité mitotique, la nécrose et l'angioinvasion ont été soulignées comme importants facteurs de pronostic. L'invasion capsulaire et/ou vasculaire reste le principal critère de malignité pour les lésions encapsulées bien différenciées et la seule présence de noyaux caractéristiques pour un carcinome papillaire devient insuffisante pour le diagnostic de malignité.

2/ Les différents types histologiques de carcinome différencié de la thyroïde

La classification de l'OMS 2017 (**tableau 1**) individualise 4 groupes histologiques de carcinome thyroïdien différencié de souche folliculaire : le carcinome papillaire qui représente plus de 85% de tous les cancers thyroïdiens de souche folliculaire, le carcinome folliculaire (2-5%), le carcinome à cellules de Hürthle (3-4%) et le carcinome peu différencié (5%) (1).

Le carcinome papillaire et ses variantes (**tableau 2**)

Le carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) est une tumeur épithéliale maligne à différenciation folliculaire et avec des caractéristiques nucléaires spécifiques (noyaux ovalaires, chevauchés, à contour irrégulier avec des incisures et/ou des pseudo-inclusions). Avant la nouvelle classification de l'OMS, la présence de ces noyaux était suffisante pour ce diagnostic. Actuellement, l'existence de papilles ou d'invasion sont nécessaires.

Tableau 1 : Classification histologique des tumeurs thyroïdiennes (OMS 2017)

• Adénome folliculaire (vésiculaire)
• Tumeur trabéculaire hyalinisante (tumeur de Carney)
• Autres tumeurs d'architecture folliculaire encapsulées : - Tumeurs à potentiel malin incertain - Néoplasme folliculaire non invasif avec des noyaux de type papillaire-like (NIFTP)
• Carcinome papillaire et ses variantes
• Carcinome folliculaire (vésiculaire), NOS - A invasion minimale (que capsulaire) - Encapsulé angioinvasif - A invasion massive
• Tumeurs oncocytaires ou à cellules de Hürthle (adénome et carcinome)
• Carcinome peu différencié
• Carcinome indifférencié (anaplasique)
• Carcinome épidermoïde
• Carcinome médullaire
• Carcinome mixte, médullaire et folliculaire
• Carcinome muco-épidermoïde
• Carcinome muco-épidermoïde sclérosant avec éosinophilie
• Carcinome mucineux
• Thymome ectopique
• Tumeur à cellules fusiformes avec différenciation de type thymique (SETTLE)
• Carcinome thymique intra-thyroïdien
• Paragangliome et tumeurs mésoenchymateuses - Paragangliome - Thymome ectopique - Tumeurs vasculaires (Angiome et Angiosarcome) - Tumeurs musculaires lisses (Léiomyome et Léiomyosarcome) - Tumeurs des nerfs périphériques (Schwannome et PNST maligne) - Tumeur fibreuse solitaire
• Tumeurs hématolymphoïdes: - Lymphome thyroïdien primitif - Histocytose à cellules de Langerhans - Sarcome à cellules folliculaires dendritiques - Maladie de Rosai-Dorfman
• Tumeurs germinales (tératome bénigne, immature ou maligne)
• Tumeurs secondaires: métastases d'un cancer du sein, du rein, d'un mélanome, ...

Tableau 2 : Carcinome papillaire (sous-types)

• Classique
• Microcarcinome
• Variante Encapsulée
• Variante folliculaire
• A cellules hautes
• A cellules cylindriques
• A cellules oncocytaires
• A cellules claires
• Solide et solide/trabéculaire
• Sclérosant diffus
• Warthin-like
• Cribriforme-morulaire
• A stroma fasciite/fibromatose-like
• A cellules fusiformes
• A cellules en clous de tapissier « Hobnail »

- **La forme classique**

La forme classique représente plus de la moitié de tous les CPT. Ce dernier est d'architecture papillaire (**Fig. 1**), souvent infiltrant non encapsulé et souvent multifocal. Les métastases ganglionnaires sont fréquentes, les métastases à distance le sont peu et siègent principalement au niveau des poumons.

Cette variante peut-être **encapsulée** dans environ 10% des cas avec un excellent pronostic.

- **La variante folliculaire du carcinome papillaire de la thyroïde**

Cette variante est d'architecture, exclusivement ou presque, folliculaire mais avec les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire de la thyroïde classique et représente plus de 20 % des cancers thyroïdiens. On distingue :

- **La forme encapsulée** de cette variante est responsable avec les micro-carcinomes papillaires de l'augmentation de l'incidence du cancer thyroïdien avec une mortalité qui reste stable. Il s'agit d'une tumeur encapsulée (ou très bien limitée sans véritable capsule), d'architecture folliculaire avec les caractéristiques nucléaires du CPT classique. L'examen microscopique de la totalité de la capsule lésionnelle est nécessaire afin d'éliminer toute infiltration capsulaire et/ou angio-invasion. Les lésions associant une invasion sont à risque de métastases ganglionnaires et à distance. Les lésions indemnes de toute invasion seront classées comme « NIFTP » si tous les autres critères sont réunis (voir NIFTP en bas).

- **La variante folliculaire infiltrante** : tumeur partiellement encapsulée ou non encapsulée, infiltrant le parenchyme thyroïdien de voisinage (**Fig. 2**), ressemble à un CPT classique, dont elle partage le risque de métastases ganglionnaires et le profil moléculaire.

- **La variante oncocytaire**

Cette variante est composée de papilles bordées de cellules oxyphiles (oncocytaire) présentant les caractéristiques nucléaires de CPT. Le carcinome papillaire purement oncocytaire est rare et on n'a pas de données concernant son pronostic.

- **La variante « Warthin-like »**

C'est une variante rare, d'architecture papillaire, constituée de cellules oxyphiles avec un abondant stroma lymphocytaire. Cette variante est retrouvée souvent dans un contexte de thyroïdite de Hashimoto.

- **La variante solide**

C'est une variante caractérisée par une architecture solide sur 100% ou presque de la surface. Les cellules présentent les caractéristiques nucléaires du CPT de type classique. Cette variante est observée dans plus de 30% des cancers papillaires de la thyroïde développés chez les enfants après l'accident de Tchernobyl. Le pronostic reste bon chez les patients jeunes. Le diagnostic différentiel est le carcinome peu différencié qui présente une activité mitotique et/ou de la nécrose en plus de l'absence de noyaux de type papillaire.

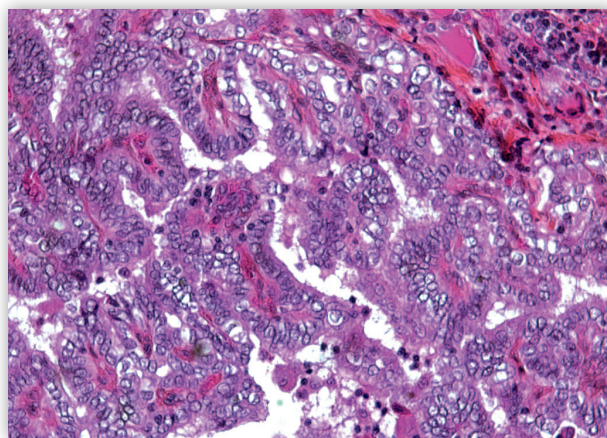


Figure 1. Carcinome papillaire classique (architecture papillaire avec des noyaux caractéristiques)

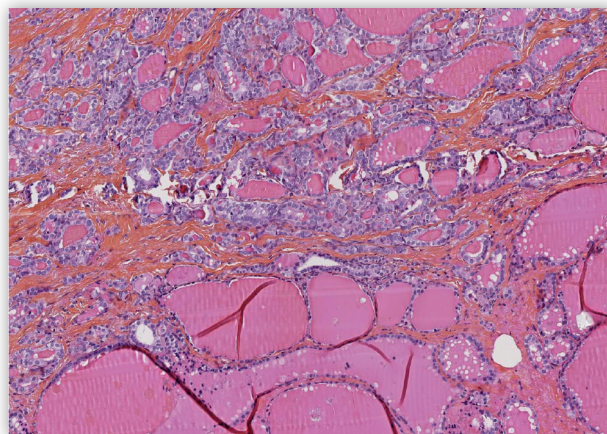


Figure 2. Carcinome papillaire variante folliculaire infiltrant (architecture folliculaire, lésion sans capsule)

• **La variante cribriforme- morulaire**

C'est une forme très rare présentant un phénotype distinct à type de morules (**Fig. 3**). Cette variante est fréquemment associée à la polypose adénomateuse familiale. La mise en évidence d'une accumulation de Bêta-caténine par une technique d'immunohistochimie peut confirmer ce diagnostic (**Fig. 4**). Une recherche de mutation germinale du gène APC est nécessaire.

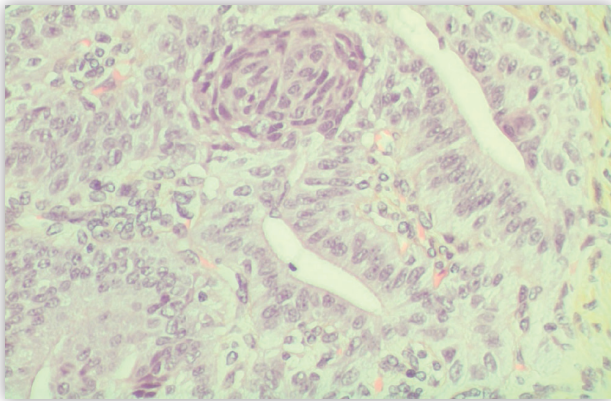


Figure 3. Carcinome papillaire cribriforme morulaire, noter les morules

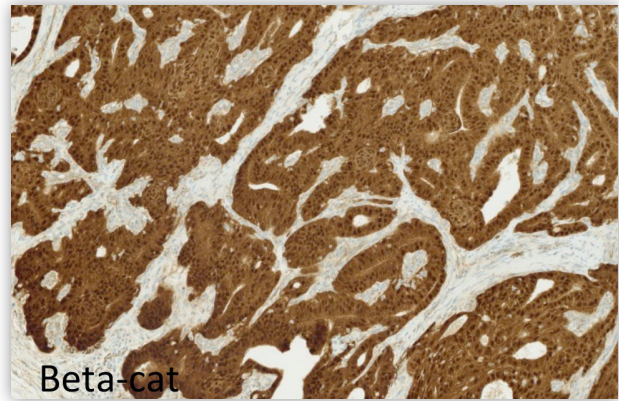


Figure 4. Carcinome papillaire cribriforme morulaire, l'accumulation cytoplasmique et nucléaire de la Bêta-caténine mise en évidence par immunohistochimie

Des variantes plus agressives qu'un CPT classique

• **La variante à cellules hautes**

C'est une variante assez fréquente, souvent méconnue par les pathologistes non habitués, caractérisée par une prédominance (30% ou plus) de cellules tumorales dont la hauteur est de 2-3 fois leur largeur, qui gardent les caractéristiques nucléaires du CPT classique (**Fig. 5**), et qui est souvent associée à une mutation BRAFV600E ; le tissu tumoral ne fixe pas l'iode radioactif et est associé à un risque accru de récurrence et à une survie plus courte en comparaison au CPT classique. Ce sous-type est fréquent parmi les carcinomes réfractaires à l'iode.

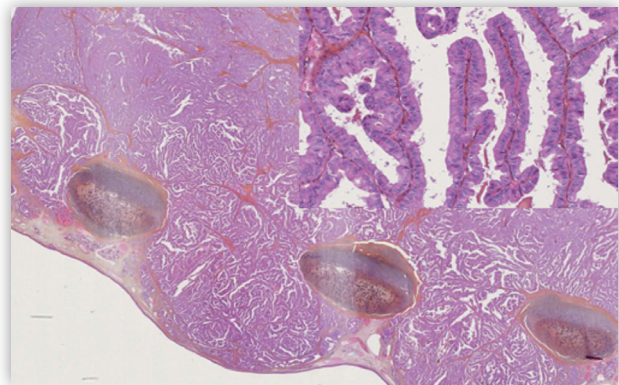


Figure 5. Carcinome papillaire à cellules hautes envahissant le cartilage trachéal. En haut à droite : aspect de cellules hautes au fort grossissement

• **La variante sclérosante diffuse**

C'est une variante rare (3% des CPT), souvent observée chez les patients jeunes (<30 ans au moment du diagnostic) qui se caractérise par l'envahissement tumoral d'au moins la totalité d'un lobe voire de la totalité de la thyroïde, une importante angio-invasion lymphatique, des calcosphérites disséminées, un contexte de thyroïdite lymphocytaire, une sclérose diffuse et une métaplasie malpighienne (**Fig. 6**).

Les métastases ganglionnaires sont observées chez pratiquement tous les patients dont 30% développent des métastases surtout pulmonaires. Le pronostic reste malgré tout favorable (effet de l'âge jeune de survenue).

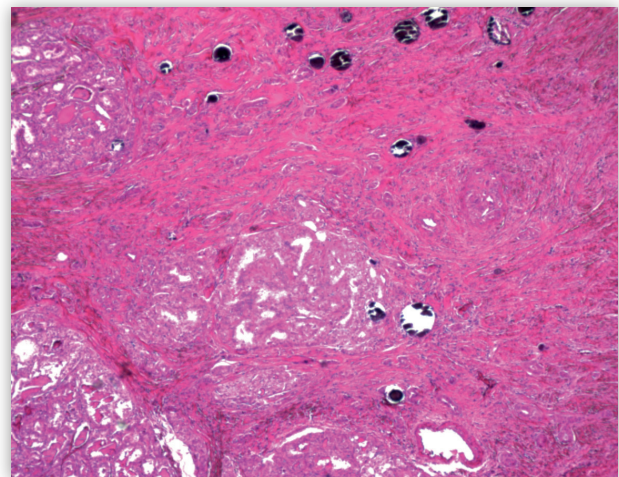


Figure 6. Carcinome papillaire sclérosant diffus, noter la sclérose et les nombreux psammomes

- **La variante à cellules cylindriques**

C'est une variante très rare, constituée de cellules cylindriques allongées caractérisées par une stratification nucléaire importante. Les caractéristiques nucléaires du CPT classique peuvent être absentes. Cette variante peut être confondue avec des métastases d'un carcinome de l'endomètre ou du côlon, exigeant habituellement un immunomarquage pour la thyroglobuline.

- **La variante à cellules en « clous de tapissier »**

C'est une nouvelle entité très rare, agressive avec risque élevé de métastases viscérales ou osseuses. Elle est caractérisée par une prédominance (30% ou plus) des cellules tumorales qui ont un aspect de « clou de tapissier » (**Fig. 7**). Les mitoses peuvent être fréquentes et la mutation BRAF V600E est souvent identifiée.

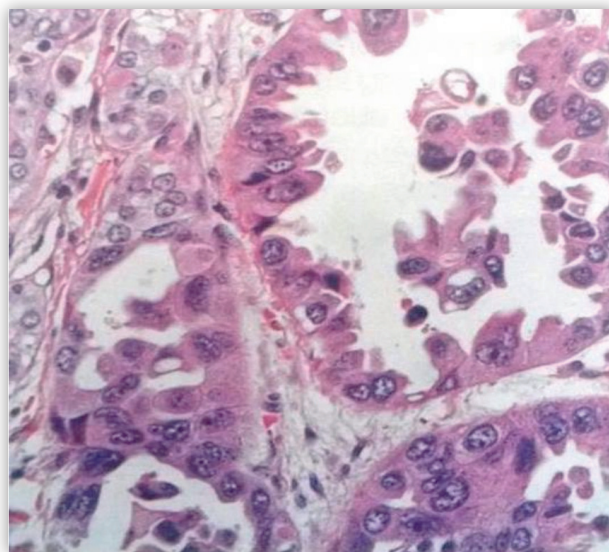


Figure 7. Carcinome papillaire en clous de tapissier « hobnail » (photo OMS 2017)

Le carcinome folliculaire de la thyroïde

Le carcinome folliculaire de la thyroïde (CFT) est une tumeur à différenciation folliculaire sans noyaux de type papillaire qui peut être encapsulée avec infiltration capsulaire et/ou angio-invasion ou avec invasion du parenchyme thyroïdien (forme invasive non encapsulée).

L'architecture peut être polymorphe. L'activité mitotique n'est pas un signe de malignité, mais peut être un facteur pronostic. Le diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence d'une invasion. Contrairement aux CPT de type classique, l'invasion vasculaire des CFT concerne les vaisseaux sanguins plutôt que les vaisseaux lymphatiques avec des métastases dans les poumons et les os.

Parmi les **formes encapsulées** (la forme la plus fréquente (**Fig.8**)), on distingue :

- **Les formes avec invasion minimale** (avec uniquement invasion capsulaire minimale et sans angio-invasion) qui sont des lésions de pronostic excellent, indépendamment de leur taille et une lobectomie seule peut être envisageable.

- **Les formes encapsulées avec angio-invasion** (**Fig.9**). Cette forme a été séparée de la forme « à invasion minimale » dans la nouvelle classification car l'invasion vasculaire et son degré sont des facteurs pronostiques importants de récurrence ou de métastase à distance. **Plus l'angioinvasion est importante, plus le pronostic est mauvais (même avec des tumeurs de petite taille).**

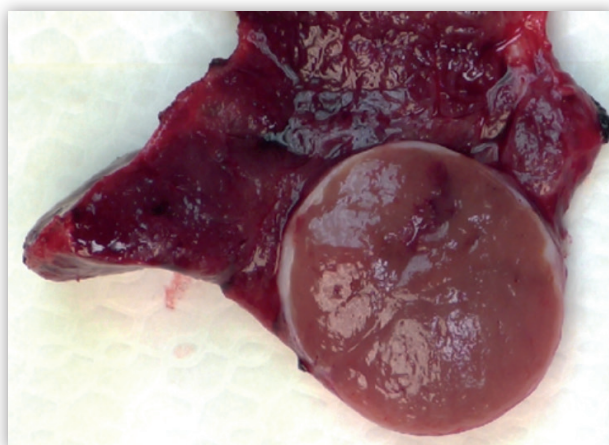


Figure 8. Tumeur folliculaire encapsulée, aspect macroscopique (lésion charnue entourée par une capsule d'épaisseur irrégulière, à inclure en totalité pour examen microscopique)

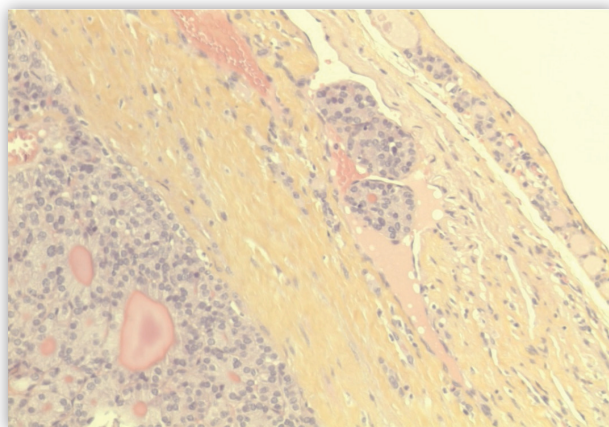


Figure 9. Carcinome folliculaire encapsulé angioinvasif

Dans certains cas, l'aspect de noyaux est discutable pour un type papillaire mais insuffisant pour le diagnostic d'un carcinome papillaire de variante folliculaire. Dans ces cas, le carcinome peut entrer dans le cadre de « **carcinome de souche folliculaire bien différencié de type NOS ou SAI** ».

Quoi qu'on l'appelle carcinome folliculaire, carcinome papillaire variante folliculaire ou NOS, ce type de lésions a un risque de métastase à distance plutôt que ganglionnaire et l'invasion vasculaire reste le principal facteur de pronostic.

• **Les formes massivement invasives (non encapsulées) de carcinome folliculaire** sont plus rares, le plus souvent associant une composante peu différenciée et ont un pronostic péjoratif.

› Le carcinome à cellules oncocytaires

3-4% des carcinomes thyroïdiens. L'aspect oncocyttaire est lié à l'accumulation de mitochondries en raison d'une mutation des gènes mitochondriaux ou de l'ADN cellulaire qui code pour des enzymes mitochondriaux (**Fig. 10**). Par définition, plus de 75% de cellules oncocytaires doivent être observées.

Cette forme considérée par l'OMS 2004 comme une variante de CFT est individualisée en 2017 en raison des différences des anomalies génomiques et du comportement biologique (moindre sensibilité à l'iode 131) et évolutif (plus de risque de métastases ganglionnaires et un risque de mortalité plus élevé). Les formes invasives ont un pronostic péjoratif (6).

Ces tumeurs ne fixent pas l'iode et fixent le fluorodésoxyglucose et pour cela, le 18F-FDG-PET est l'outil à utiliser pour détecter les métastases.

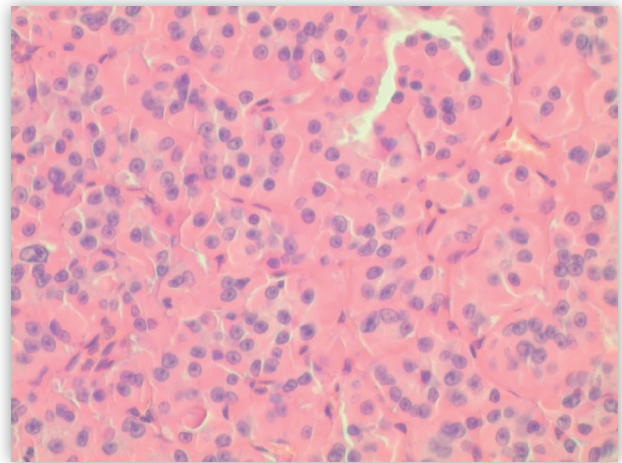


Figure 10. Tumeur à cellules oncocytaires

› Le carcinome peu différencié

La définition prise dans la nouvelle classification de l'OMS est celle de la proposition de Turin publiée en 2007 et comporte les critères suivants :

- une architecture trabéculaire, solide ou insulaire (**Fig. 11**);
- l'absence d'anomalies nucléaires du carcinome papillaire classique ;
- la présence d'au moins un des critères suivants : noyaux convolutés, nombre de mitoses supérieur ou égal à 3 sur 10 champs à fort grossissement (ou 2 mm²), présence de nécrose.

A noter qu'un taux de prolifération élevé (activité mitotique élevée et/ou Ki67 élevé) ou la présence de nécrose sont plus pronostiques que l'aspect de noyaux.

Le niveau d'expression des gènes fonctionnels de la thyroïde est souvent faible, y compris la thyroglobuline, et ce cancer est fréquemment réfractaire à l'iode radioactif et en général fixe le fluorodésoxyglucose.

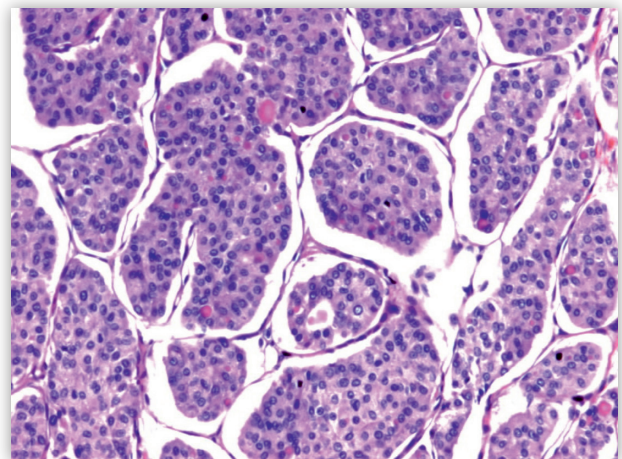


Figure 11. Carcinome peu différencié d'architecture insulaire

Le pronostic est intermédiaire entre celui du carcinome différencié et celui du carcinome indifférencié avec un risque de métastase à distance et survie à 5 ans de l'ordre de 50%.

Le carcinome peu différencié correspond à un groupe très hétérogène de tumeurs avec des aspects morphologiques très variés dont le diagnostic est parfois difficile. Certains cas sont très polymorphes associant des zones bien différenciées intriquées à des zones peu différenciées.

3/ Les autres lésions folliculaires bien différenciées encapsulées ou les lésions « borderlines »

Le cancer est une maladie qui progresse en plusieurs étapes et dans tous les autres organes il existe des lésions borderlines ou pré-invasives (carcinome in situ, adénomes en dysplasie..etc.). Dans la thyroïde, on est souvent devant des lésions difficiles à classer entre bénin et malin, même avec l'œil d'un expert. Selon l'OMS 2017, deux types principaux entrent dans cette catégorie :

► NIFTP (Néoplasme folliculaire thyroïdien non invasif avec des noyaux de type papillaire-like)

Ce n'est pas une nouvelle entité mais un nouveau nom pour une tumeur connue (carcinome papillaire variante folliculaire encapsulé sans invasion), d'évolution favorable qui ne doit plus être appelée « Cancer » afin d'éviter le surtraitement de ces tumeurs de très bon pronostic (7).

Il s'agit d'une lésion d'architecture folliculaire, complètement encapsulée ou très bien limitée par rapport au parenchyme thyroïdien de voisinage, sans invasion capsulaire ou vasculaire et présente des noyaux de type papillaire (score nucléaire 2-3) (Fig. 12).

Une inclusion en totalité de la lésion (et des niveaux de coupe complémentaires réalisés au moindre doute) à la recherche d'invasion capsulaire et/ou vasculaire, est nécessaire pour porter ce diagnostic.

Sont exclues les lésions présentant: une activité mitotique élevée (≥ 3 mitoses/2mm²), des vraies papilles, une nécrose tumorale, une architecture solide/trabéculaire > de 30% de la surface, des psammomes, un aspect oncocytaire ou une composante d'une forme agressive (cellules hautes, cylindriques, Hobnail « en clou de tapissier »)

Ces lésions sont associées fréquemment à une mutation Ras et rarement à une mutation Braf K601E. Par contre la présence d'une mutation Braf V600E peut éliminer le diagnostic de NIFTP.

Aucune chirurgie complémentaire ni Irathérapie n'est nécessaire après résection complète pour la majorité de ces lésions.

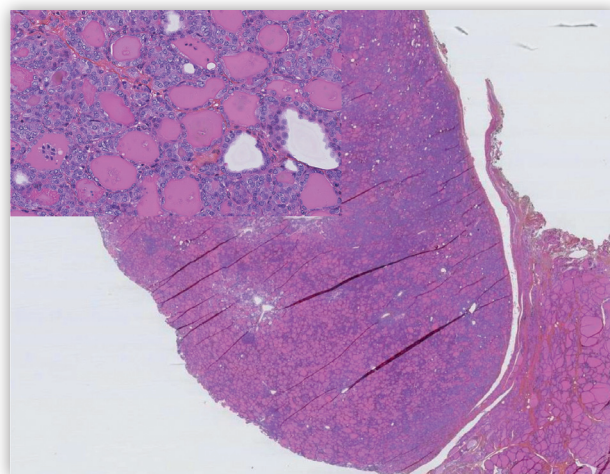


Figure 12. NIFTP, aspect microscopique (en haut à gauche : aspect au fort grossissement/score nucléaire 2)

Donc la question qui se pose est : comment suivre ces patients ?

• Follow up de NIFTP

Il est important de souligner que dans cette reclassification, on n'a pas reclassé une lésion maligne en bénigne mais plutôt dans une zone intermédiaire, précancéreuse ou pré-invasive comme les lésions de dysplasie ou de carcinome in situ dans les autres organes (sein, col utérin, colon,...).

Malgré le fait qu'on ne possède pas actuellement des recommandations bien définies pour le suivi de ces patients porteurs de lésions de NIFTP, ces patients peuvent être suivis par un examen échographique cervical à 1 an et un dosage de TG annuel (la pente est plus important que le chiffre exacte de la TG), comme on fait pour les microcarcinomes ou les lésions à très faible risque de récurrence.

› Tumeurs folliculaire à potentiel malin incertain

C'est une lésion folliculaire bien différenciée encapsulée avec un doute sur une invasion capsulaire et/ou sur une invasion vasculaire.

Ce diagnostic ne doit se faire que rarement et seulement après un échantillonnage très minutieux de la tumeur. Ces lésions peuvent être surveillées comme décrit précédemment pour les NIFTP.

4/ Le carcinome indifférencié ou anaplasique

C'est la tumeur thyroïdienne la plus agressive, métastatique d'emblée en 30-40% des cas avec une survie à 1 an de 10-20%. Le diagnostic se fait en urgence et le plus souvent sur une biopsie. La forme la plus fréquente est la forme pléomorphe avec des cellules très atypique, une activité mitotique élevée et une nécrose (**Fig. 13**). En immunohistochimie, les cellules tumorales perdent l'expression de tous les marqueurs thyroïdiens (TG, TPO et TTF1) par rapport au carcinome peu différencié qui garde au moins l'expression de TTF1. Le Pax8 persiste dans environ la moitié des cas et les cytokératines peuvent être complètement négatives. Le Ki67 est toujours très élevé.

L'absence d'expression des marqueurs épithéliaux n'élimine pas le diagnostic de carcinome indifférencié. Le diagnostic peut être difficile car doit se faire rapidement et souvent sur peu de matériel. Devant une morphologie inhabituelle ou un tableau clinique non typique, il faut penser à éliminer un autre diagnostic comme le mélanome et surtout le lymphome, qui peut changer complètement la prise en charge du patient. Les sarcomes de haut grade, notamment l'angiosarcome, restent également dans le diagnostic différentiel mais avec un pronostic qui n'est pas très différent du carcinome anaplasique.

Les carcinomes différenciés surtout de forme agressive, comme le papillaire à cellules hautes, peuvent être associés à des zones de transformation vers un carcinome anaplasique, un diagnostic rare et difficile parfois. Cette transformation peut être à différenciation épidermoïde et est à chercher par le pathologiste surtout en périphérie de la tumeur dans les zones inflammatoires ou autour de la nécrose (**Fig. 14**).

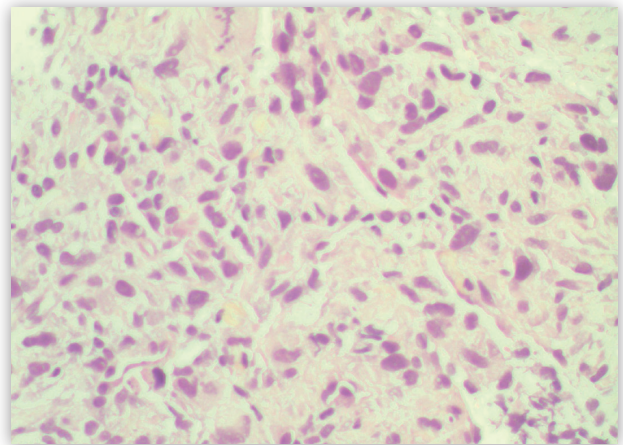


Figure 13. Carcinome anaplasique pléomorphe, noter les atypies cytonucléaires très marquées et l'absence d'architecture reconnaissable

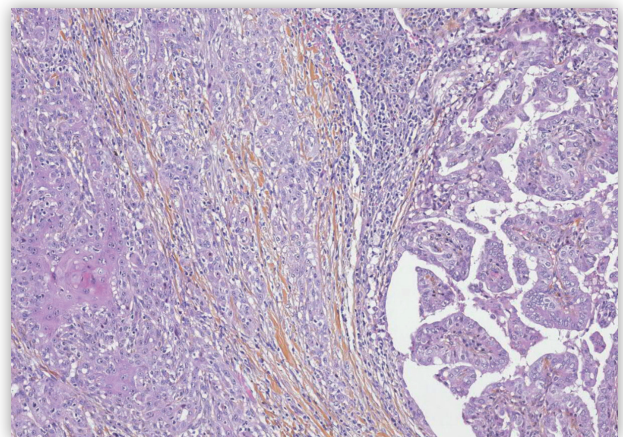


Figure 14. Carcinome papillaire à cellules hautes (à droite) avec une zone de transformation en carcinome anaplasique squamoïde (à gauche)

5/ Les anomalies génétiques des cancers de la thyroïde

Le cancer papillaire de la thyroïde a une densité mutationnelle parmi les plus faibles de tous les cancers étudiés. Des mutations mutuellement exclusives, et qui sont présentes dans la majorité des cellules tumorales d'une même tumeur, démontrant leur rôle causal dans la survenue de ces tumeurs et qui activent la voie des MAP kinases sont mises en évidence dans les cancers papillaires, notamment des mutations de BRAF V600E (60%), de RAS (15%) et des réarrangements qui provoquent l'expression illégitime du domaine kinase de BRAF ou des récepteurs transmembranaires RET, NTRK ou ALK (12%); parmi les 13% restants, des mutations d'autres gènes (notamment TERT, EIF1AX) ont été identifiées dans quelques cancers de même que des anomalies dans le nombre de copies géniques (5).

Ces anomalies provoquent à la fois une dédifférenciation avec diminution de la capacité de concentrer l'iode 131 et une stimulation de la prolifération, ces caractéristiques étant plus marquées en cas de mutation BRAF que de mutation RAS. Ainsi les cancers papillaires classiques et les variantes à cellules hautes avec mutation BRAF sont souvent plus étendus, rechutent plus souvent et répondent moins bien au traitement par l'iode 131.

Les mutations du promoteur du gène de la télomérase (*TERT*) sont retrouvées dans 10 % des cancers papillaires dont le pronostic est défavorable en cas de coexistence avec une mutation *BRAFV600E*.

Les mutations RAS sont souvent associées aux variantes folliculaires encapsulées du cancer papillaire ; lorsque cette variante est angio-invasive, les métastases ganglionnaires sont rares, et ces formes conservent la propriété de concentrer l'iode 131. Les variantes folliculaires infiltrantes sont souvent associées à une mutation BRAF et ont une histoire naturelle similaire à celle du cancer papillaire classique.

Dans le cancer folliculaire, les mutations RAS et le réarrangement PAX8-PPARgamma sont les anomalies les plus fréquentes et sont mutuellement exclusives.

Dans le cancer à cellules oncocytaïres, les voies PIK3CA-Akt-mTOR et Wnt/béta-catenine sont souvent activées alors que les mutations décrites dans les cancers papillaires ou folliculaires sont rares.

Dans le cancer peu différencié, la densité mutationnelle augmente avec la dédifférenciation. Les mutations RAS, et BRAF V600E sont les anomalies les plus fréquentes. D'autres anomalies existent, mutation du promoteur de TERT (40%), mutation du gène EIF1AX (10%), activation de la voie de la PI3kinase (10%), mutation du gène de la p53 (10%), alors que ces mutations sont rares dans le cancer papillaire.

Parallèlement, l'angiogenèse est activée par activation des voies du VEGFR, FGFR et PDGFR.

6/ Références

1. Organisation mondiale de la santé. WHO classification of tumours. Tumours of endocrine organs. WHO, 2017.
2. Tuttle RM, Morris LF, Haugen BR, et al. Thyroid-differentiated and anaplastic carcinoma. American Joint Committee on Cancer 2017. Amin MB et al. (Eds). AJCC cancer staging manual (8th ed.):873-87.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
4. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1054-67.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159:676-90.
6. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E962-72.
7. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1023-1029.

UNE ÉPIDÉMIE DE CANCERS DE LA THYROÏDE : LE SURDIAGNOSTIC

Martin Schlumberger

1/ Augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde

L'incidence des cancers de la thyroïde a plus que triplé dans les 30 dernières années dans tous les pays développés, alors que la mortalité par cancer de la thyroïde est restée stable ou peu modifiée (**figure 1**) (1-6). Ainsi, en 1980, on a diagnostiqué 1300 cancers de la thyroïde en France et il y a eu 500 décès par ce cancer, et en 2012, on a diagnostiqué 8 211 cancers de la thyroïde chez 2 324 hommes et 5 887 femmes et il y a eu 400 décès. Cette augmentation est due essentiellement à l'augmentation de la découverte des cancers papillaires, expliquant 98% de l'augmentation entre 1982-1986 et 2008-2012 chez les femmes et 89% chez les hommes (données des huit départements français où les données sont disponibles dans ces deux périodes) (2).

A taille de population égale et à âge égal, on observe une augmentation très importante de l'incidence et une baisse très nette du pourcentage de personnes atteintes de cancer de la thyroïde dans la population française qui décèdent de ce cancer, mais le nombre total de décès par cancer de la thyroïde a peu varié. Cette discordance entre les évolutions de l'incidence et de la mortalité implique que la majorité des cancers découverts en excès depuis le début des années 80 n'est pas responsable de décès. Par ailleurs, l'épidémie est beaucoup plus importante aux âges moyens qu'aux âges extrêmes. Cette épidémie de cancer de la thyroïde s'observe dans de nombreux pays, l'épidémie étant maximum en Corée du Sud suite aux campagnes de dépistage (5).

L'augmentation du nombre de cancers est surtout liée au diagnostic des microcancers (<10mm), soit après dépistage échographique soit sur l'analyse histologique des pièces opératoires de thyroïdectomie. En effet, 43% des cancers de la thyroïde en France entre 1998 et 2001 étaient < 10mm (7).

Seuls les cancers cliniques sont susceptibles de provoquer le décès. Les auteurs japonais ont estimé le risque pour un microcancer de progresser et de devenir un cancer clinique : 1/ risque assez important si grossesse associée, 2/le risque diminue avec l'âge, étant estimé à environ 50% chez les sujets jeunes de moins de 30 ans et diminuant à 3,5% chez les sujets âgés de 70 ans ou plus (8).

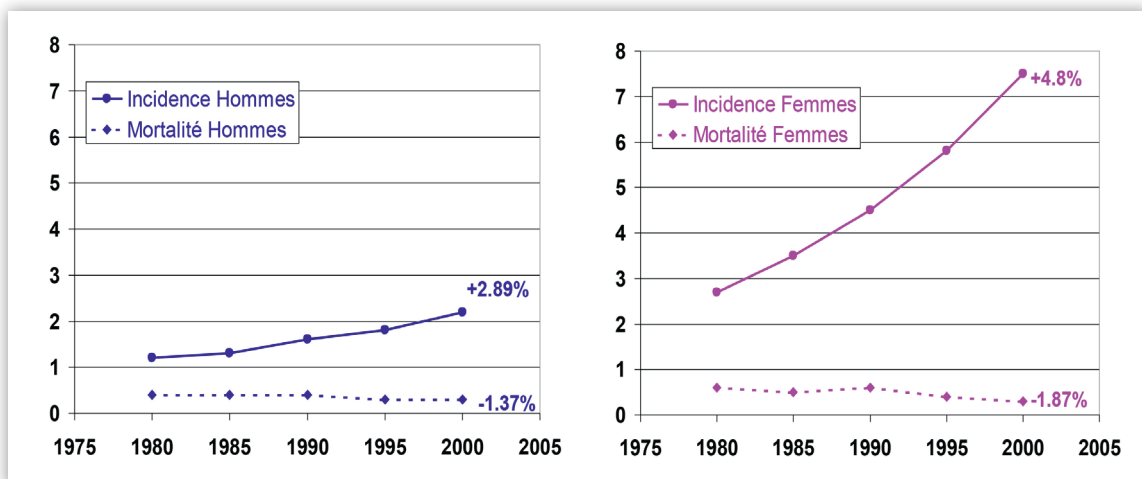


Figure 1. Représentation graphique de l'évolution de l'incidence des cancers de la thyroïde comparée aux taux de décès par cancer de la thyroïde (d'après la référence 3).

2/ Facteurs de risque des cancers de la thyroïde

Le seul facteur de risque biologique reconnu actuellement est l'exposition aux rayons ionisants dans l'enfance et l'adolescence (9). L'effet de l'iode alimentaire, de l'obésité ou du diabète dans la survenue des cancers thyroïdiens reste controversé, car les résultats des études sont discordants. Aucun autre facteur alimentaire ou environnemental n'a, pour l'instant, été prouvé dans la genèse de ces tumeurs. L'accident nucléaire de Tchernobyl de 1986 n'est pas un facteur dans l'augmentation des cancers de la thyroïde en France (7).

Par contre, les facteurs de dépistage et de diagnostic ont bien été corrélés à l'accroissement de l'incidence des cancers de la thyroïde (7,9) :

- l'accès au système de soins (corrélé au niveau d'éducation, aux revenus et au type de couverture sociale),
- l'augmentation des examens d'imagerie en routine (diagnostic fortuit),
- la prise en charge des nodules de plus en plus petits,
- l'augmentation de la chirurgie thyroïdienne (+39% d'actes aux USA entre 1996 et 2006), avec tendance à réaliser des thyroïdectomies totales plutôt que des lobectomies,
- et une détection accrue des microcancers par les médecins anatomo-pathologistes.

3/ Ampleur du surdiagnostic

Pour qu'il y ait surdiagnostic, il faut un réservoir de tumeurs latentes, et un ou des examens diagnostiques permettant de les détecter. Des autopsies systématiques de personnes décédées sans problème identifié de thyroïde permettent d'étudier la fréquence de ces cancers de la thyroïde à l'état latent. Une méta-analyse de 35 études publiées entre 1949 et 2007 et réunissant 12 834 autopsies a montré que lorsqu'on examine entièrement la thyroïde, on trouve un cancer latent chez 11% des personnes autopsiées (10). Dans les études d'autopsies recensées par Furuya-Kanamori et coll., la prévalence du cancer latent de la thyroïde n'est pas plus importante chez les femmes que chez les hommes mais est un peu plus importante après 40 ans. Ceci veut dire que 11% de la population entière est potentiellement porteur d'un carcinome thyroïdien latent et non-évolutif et cette prévalence n'a pas augmenté depuis les années 1970.

Plusieurs auteurs ont estimé l'importance du surdiagnostic du cancer de la thyroïde. O'Grady et al. (11) ont étudié les évolutions de l'incidence du cancer papillaire de la thyroïde aux Etats-Unis depuis 1978 selon l'extension de la tumeur au diagnostic et séparément dans les quatre populations définies par le sexe et par l'âge (en deux groupes : 20 à 49 ans et 50 ans et plus). Pour chaque extension et selon le sexe, ils soustraient de chaque incidence, l'incidence moyenne en 1978-1980. Ils soustraient ensuite de la variation des cancers localisés, la variation des cancers plus étendus et attribuent au surdiagnostic l'augmentation des cas localisés ainsi estimée. In fine, ils estiment qu'entre 1981 et 2011, aux Etats-Unis, environ 82 000 cancers de la thyroïde qui ne seraient jamais devenus symptomatiques ont été diagnostiqués, 6 000 chez les hommes et 76 000 chez les femmes.

Vaccarella et al. (5) constatent que l'épidémie a modifié la relation entre l'incidence et l'âge : on est passé d'une augmentation régulière de l'incidence en fonction de l'âge à une courbe en « n », maximale vers 50 ans. Ils ont comparé l'incidence observée à une incidence attendue en supposant une augmentation régulière calée sur l'incidence aux âges les plus élevés. Ils estiment ainsi qu'entre 2003 et 2007, chez les femmes, la proportion de surdiagnostic est de 90% en Corée du Sud, de 70% à 80% aux Etats-Unis, en Italie, en France et en Australie, et de 50% au Japon, dans les pays nordiques et en Angleterre et Ecosse. Chez les hommes, cette proportion de surdiagnostic est d'environ 70% en France, Italie et Corée du Sud, de 45% aux Etats-Unis et en Australie et inférieure à 25% dans les autres pays étudiés.

Saint-Martin et al. (12) ont utilisé une méthode comparable à celle d'O'Grady appliquée aux données du registre de Marne-Ardenne et ont calculé les proportions de surdiagnostic des cancers papillaires, dans la période 2010-2014 : avant 50 ans le surdiagnostic est de 7% et 62% chez les hommes et chez les femmes respectivement ; à 50 ans et plus ces chiffres montent à 65% et 73%.

Il est certain qu'aujourd'hui, en France, la majorité des diagnostics de cancer de la thyroïde sont des surdiagnostics, la plupart des personnes concernées ont donc reçu un traitement inutile et ont été ensuite inutilement soumises à vie à un traitement par l'évothyroxine.

4/ Effets du surdiagnostic

D'un point de vue épidémiologique, le surdiagnostic a trois conséquences qui sont liées : augmenter artificiellement l'incidence, améliorer artificiellement la survie après diagnostic, accroître la discordance entre l'évolution de l'incidence et de la mortalité (13).

Mais surtout pour la personne concernée, le surdiagnostic a pour conséquence de le faire passer de « bien portant » à « malade cancéreux », avec toutes les conséquences physiques, psychologiques et sociales que cela implique. Pour un cas individuel, il est impossible d'affirmer qu'il s'agit d'un surdiagnostic d'une maladie latente et non évolutive (voir figure 2), ce qui conduit à un surtraitement de nombreux sujets qui sont alors soumis inutilement aux effets indésirables du traitement, en général chirurgical, mais aussi par l'iode 131, et du traitement à vie par l'évothyroxine. Le problème financier du diagnostic de cancer est bien réel également. Les patients sont exposés à des surprimes dans les cas de crédits immobiliers. Une étude américaine de la base de données SEER sur 197.840 patients a mis en évidence une augmentation des problèmes financiers majeurs (« banqueroute ») chez les personnes atteintes de cancer de la thyroïde. Ces dernières avaient le taux de plus important de problèmes financiers majeurs (9,3 par 1000 personnes-années) avec un risque 3,5 fois plus important que pour le groupe contrôle (14).

La perversité du surdiagnostic est que ce « malade » est reconnaissant, et d'autant plus reconnaissant, que l'issue ne peut qu'être bonne, puisqu'elle aurait été bonne de toute façon même sans diagnostic ni traitement.

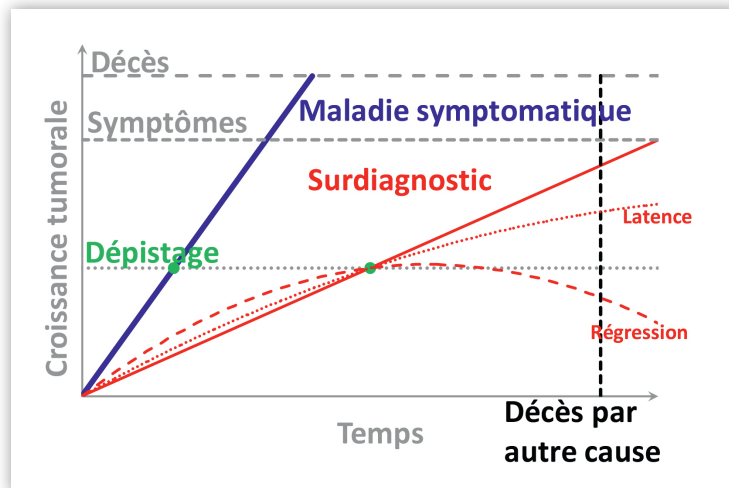


Figure 2 : Schéma de plusieurs évolutions tumorales possibles (d'après la référence 13)

5/ Conclusions

Pour réduire le risque de surdiagnostic, il faut éviter la recherche de nodules chez des sujets asymptomatiques, ne faire une échographie de la thyroïde qu'en cas de symptôme, et en cas de découverte fortuite d'un nodule, ne faire une cytoponction que si le nodule même suspect mesure plus de 1 cm de diamètre, voire plus en fonction de l'aspect échographique (15). La chirurgie des nodules bénins et des goitres doit être réservée aux tumeurs symptomatiques ou évolutives. Pour réduire les conséquences du surdiagnostic, il faut évaluer la surveillance active comme alternative au traitement chirurgical immédiat en cas de découverte fortuite d'un microcancer papillaire.

- L'incidence apparente des cancers de la thyroïde augmente dans le monde.
- La mortalité, par contre, est restée stable et faible.
- L'augmentation apparente du nombre de cancers diagnostiqués est surtout liée au diagnostic des cancers de petite taille, soit après dépistage échographique soit sur l'analyse histologique des pièces opératoires de thyroïdectomie.
- Ce surdiagnostic conduit à un surtraitement des cancers indolents avec des conséquences pour les patients et pour la population.
- La prise en charge des nodules thyroïdiens doit être limitée aux nodules >10mm (voire plus grand en fonction de leur aspect échographique).
- La chirurgie des nodules bénins et des goitres doit être limitée aux pathologies symptomatiques ou évolutives.

6/ Références

1. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L and Réseau des registres des cancers (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014 ;62:95-108.
2. Colonna M, Guizard AV, Uhry Z, Delafosse P, De Maria F, Schwartz C, Grosclaude P, Réseau des registres des cancers (Francim). Analyse descriptive de l'incidence du cancer de la thyroïde à partir des données des registres des cancers sur la période 1982-2012 en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2016 ; 11-12 : 206-213.
3. Hill C, Doyon F. La fréquence des cancers en France en 2002 et son évolution depuis 1968. *Bull Cancer* 2006 ;93 :7-11.
4. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 2017 ; 317 ;1338-48.
5. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016;375:614-7.
6. Davies L, Welsch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014 ; 140:317-22.
7. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L, for the members of the Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in France : a true epidemic or thyroid nodule management effects ? A report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004 ;14 :1056-60.
8. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2018 Jan;28(1):23-31.
9. Davies L, Morris LGT, Haymart M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review : the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2015 ;21 :686-96.
10. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P, and Doi SAR. Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3672-3679.
11. O'Grady TJ, Gates MA and Boscoe FP. Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981–2011. *Int. J. Cancer*. 2015; 137, 2664–2673.
12. Saint-Martin C, Dramé M, Dabakuyo S, Kanagaratnam L, Arveux P, Schwartz C. Overdiagnosis of thyroid cancer in the Marne and Ardennes Departments of France from 1975 to 2014. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Feb;78:27-32.
13. Hill C, Schlumberger M. Une épidémie de cancers due au surdiagnostic. *Revue du Praticien* Juin 2017, Vol. 67, pages 668-72.
14. Sturgeon C, Ramsey S, Blough D et al. Patients with thyroid cancer are at higher risk of bankruptcy than patients with other types of cancer or those without cancer. *Clin Thyroidology* 2013 ;32 ;1143-52.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff K, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle M, Wartofsky L, The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.

GOITRES ET NODULES THYROÏDIENS BÉNINS CHEZ L'ADULTE

Dana Hartl, Gilles Russ

1/ Introduction

Les nodules thyroïdiens sont présents dans 20% à 76% de la population générale mais 95% sont bénins (1-5).

Il existe une prédominance féminine (52.5% vs. 42.7%, pour Jiang et al) (1). Leur fréquence augmente avec l'âge dans les deux sexes. Cette fréquence de détection échographique est bien corrélée à la détection de nodules thyroïdiens de manière fortuite dans les séries autopsiques qui retrouvent des nodules chez 50% à 65% des sujets (6).

De nos jours, les nodules thyroïdiens sont le plus souvent de découverte fortuite lors d'un bilan d'imagerie réalisée pour une autre pathologie ou lors d'une palpation cervicale systématique. Le bilan a pour objectif de confirmer la bénignité et d'évaluer la taille et la compression éventuelle sur les structures aérodigestives supérieures en cas de nodule ou de goitre volumineux.

2/ Examen clinique

On recherchera :

- Les antécédents personnels de cancer et les antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne bénigne et maligne,
- Les comorbidités pouvant influencer la décision thérapeutique ou les suites chirurgicales (traitements anticoagulants, insuffisance cardiaque ou coronaropathie, etc.),
- Une gêne cervicale, notamment à la déglutition ou en décubitus,
- Une modification de la voix qui doit faire obligatoirement pratiquer un examen des cordes vocales à la recherche d'une paralysie récurrentielle, mettant en question le diagnostic de bénignité,
- Un syndrome d'apnées du sommeil, mais qui est souvent multifactoriel (morphologie, obésité),
- Des signes d'hyperthyroïdie (palpitations, sueurs notamment des paumes des mains, un tremblement au repos, une accélération du transit intestinal, un amaigrissement inexplicé, des troubles du sommeil),
- A la palpation : le caractère dur, fixé du nodule (peu mobile à la déglutition) et la recherche d'adénopathies cervicales,

La plupart des nodules bénins sont asymptomatiques.

3/ Bilan

Le bilan actuellement recommandé devant tout nodule thyroïdien comporte une **échographie** détaillée avec classification EU-Tirads et un dosage de la thyroïdostimuline ultrasensible (TSHus) (7, 8). Trop souvent l'échographie et le dosage de la **TSHus**, examens très simples pourtant, ne sont pas réalisés en pré-opératoire. En effet, selon les données françaises du SNIIRAM évaluées par Mathonnet et al, sur 35 367 patients, seulement 82% des patients avaient eu une échographie pré-opératoire et seulement 34% une cytoponction (9). Un dosage de la thyroglobuline n'apporte aucune information dans le bilan des nodules thyroïdiens et n'est pas recommandé (7,8).

L'échographie permet de sélectionner par leur taille et par leur aspect les nodules nécessitant une cytoponction visant à éliminer la présence d'un cancer (voir les chapitres correspondants dans le présent ouvrage). Une cytoponction bénigne est classée dans la catégorie Bethesda 2.

Une TSHus abaissée (en dessous de la limite inférieure déterminée par le laboratoire) est signe d'hyperthyroïdie. Il convient d'abord de re-vérifier le taux de TSHus par un deuxième prélèvement. Si l'hyperthyroïdie se confirme, il est recommandé de procéder à une scintigraphie thyroïdienne, à la recherche de nodules hyperfonctionnels (dits "chauds") ou d'une maladie de Basedow, notamment. Cette scintigraphie thyroïdienne n'est indiquée qu'en cas d'hyperthyroïdie biologique, et n'est pas recommandée en cas d'euthyroïdie ou d'hypothyroïdie. Les nodules "chauds" sont exceptionnellement malins (<1%) et la cytoponction de ces nodules n'est actuellement pas recommandée (7). Toutefois, la cytoponction des nodules non-fixants (ou "froids") associés aux nodules chauds reste indiquée selon la taille et l'aspect échographique. Les données de la scintigraphie doivent ainsi être comparées à l'échographie détaillée, particulièrement en cas de nodules multiples, afin de faire une cartographie des nodules, leurs aspects échographiques et leur caractère fonctionnel ou non.

(Le traitement de l'hyperthyroïdie dépend des facteurs cliniques, biologiques et scintigraphiques et ne sera pas traité dans cet ouvrage.)

Les données actuelles sur la fiabilité de la ponction cytologique en cas de nodule >4cm reposent seulement sur des études rétrospectives dont la méthodologie et les conclusions sont divergentes. Dans certaines études, la cytologie était réalisée sans guidage échographique systématique, notamment, ce qui peut contribuer à des examens cytologiques faussement négatifs. D'autres études retrouvent un taux de faux négatifs entre 1-2%, comparable aux données retrouvées pour les nodules de taille plus petite (7, 10, 11).

A l'heure actuelle, il n'y a pas de niveau de preuve suffisant pour recommander l'exérèse systématique d'un nodule à cytoponction bénigne, quelle que soit sa taille (7).

Cependant, en cas d'évolution du nodule en taille ou un changement de son aspect échographique ou en cas de discordance entre l'échographie (suspecte) et la cytologie (bénigne), il convient de surveiller et d'éventuellement reconstrôler la cytologie (voir ci-dessous).

Si une intervention chirurgicale est décidée, il est utile de réaliser un dosage préopératoire de la **calcémie**, afin de dépister un éventuel adénome parathyroïdien associé, pouvant bénéficier (selon les indications) d'une exérèse chirurgicale de manière concomitante avec la thyroïdectomie (12,13). Il s'agit également de pouvoir suivre l'évolution de la calcémie en postopératoire en cas de thyroïdectomie totale. De même qu'en pré-opératoire, il est recommandé par la Société Française d'Endocrinologie, un dosage pré-opératoire de la **calcitoninémie**, afin de dépister un éventuel carcinome médullaire de la thyroïde méconnu (8). Les carcinomes médullaires étant rares (5% des cancers de la thyroïde), le rapport coût-efficacité de ce dépistage préopératoire reste à démontrer cependant (7).

4/ Histoire naturelle des nodules bénins

Des études récentes montrent que l'évolution spontanée des nodules thyroïdiens bénins tend généralement vers une stabilité en taille alors que les nodules malins tendent à augmenter en taille, avec une croissance annuelle supérieure à 2mm suspecte de malignité (14, 15, 16). Cependant, il existe beaucoup d'exceptions. Les cancers folliculaires et les adénomes folliculaires ne semblent pas différer dans leur croissance, du moins dans une étude rétrospective avec un suivi court de moins de 2 ans (17). Les nodules histologiquement bénins peuvent avoir une croissance significative (18, 19). En effet, une grande étude Italienne prospective de 992 patients suivis pendant 5 ans pour des nodules à cytologie bénigne a retrouvé une croissance significative (au moins 2 mm) chez 15% des patients (14). Dans cette étude, les nodules avaient une taille stable chez plus de 2/3 des patients, et chez 18% des patients dans l'étude les nodules ont diminué de taille. La présence de multiple nodules, de nodules plus grands, et le sexe masculin étaient retrouvés comme facteurs de risque de croissance des nodules bénins. L'âge supérieur à 60 ans était corrélé à une croissance moins importante des nodules.

Ainsi la seule stabilité d'un nodule ne permet pas de s'assurer de sa bénignité. Lors de la surveillance des nodules bénins, il est recommandé de ré-évaluer l'aspect échographique et leur taille, car les modifications échographiques du nodule sembleraient plus pertinentes que l'augmentation de la taille (7, 20). En cas de modification échographique avec apparition de signes suspects, il est recommandé de renouveler la cytoponction (7).

5/ Indications thérapeutiques

En citant Mr Hubert Allemand, médecin-conseil national (Compte rendu n° 78 de la Commission des Affaires Sociales de la XIVème législature de l'Assemblée Nationale du 17 juillet 2013) : « Sur 40 000 thyroïdectomies réalisées chaque année, deux tiers des patient opérés n'ont pas bénéficié d'un suivi de qualité avant l'intervention : ainsi, 18% d'entre eux n'ont pas bénéficié d'une échographie et 69% n'ont pas fait l'objet d'une cytoponction. Quant aux dosages hormonaux, ils sont fréquents mais souvent inadaptés. Par ailleurs, la fréquence des interventions varie du simple au double selon les départements, sans justification particulière. Or, cette chirurgie trop répandue n'est pas anodine, elle entraîne certains effets secondaires non négligeables, comme un traitement hormonal à vie » (21). En effet, en étudiant les données nationales française du SNIIRAM sur l'année 2010 comportant 35 367 patients opérés pour thyroïdectomie, Mathonnet et al (9) ont recensé 65 décès pendant le premier mois postopératoire, soit une mortalité de 0,18%. Le taux de reprise chirurgicale pour hématome compressif s'élevait à 1/350 (soit plus de 3 pour 1000). Le taux de paralysie récurrentielle définitive était estimé à 2% et celui de l'hypoparathyroïde entre 1 et 5% selon les pathologies.

L'indication chirurgicale en cas de pathologie bénigne doit être bien évaluée en termes de risques et de bénéfices, avec une discussion multidisciplinaire médico-chirurgicale si possible.

› Nodule kystique

Les kystes thyroïdiens pur sont pour la plupart bénins, mais s'il existe une composante solide au sein du kyste, les indications de cytoponction échoguidée s'y appliques comme pour un nodule solide. En l'absence de gêne fonctionnelle ou esthétique, un surveillance échographique est indiquée. En cas de gêne, le traitement en première intention est une ponction évacuatrice échoguidée. En cas de récurrence du kyste et de la gêne, en fonction du contexte clinique, des comorbidités et des souhaits du patient, on peut proposer une lobectomie.

› Nodule ou goitre unilatéral bénin euthyroïdien asymptomatique

Une **surveillance échographique** est actuellement indiquée pour les nodules et goitres cytologiquement bénins, euthyroïdiens et sans signe compressif (7, 8, 15). Le taux de faux négatif de la cytologie est actuellement estimée à 1% ou moins (7, 15). Afin de pallier ce faible risque de "passer à côté" d'un cancer, il est recommandé de continuer la surveillance des nodules par échographie (7, 22, 23, 24) :

- S'il existe en effet une discordance entre l'aspect échographique (EU-Tirads 5) et un cytologie bénigne (Bethesda 2), il est recommandé de répéter la cytologie,
- Si l'échographie est "modérément suspecte" (EU-Tirads 4) et la cytologie bénigne, un contrôle échographique est recommandée dans les 12-24 mois,
- Les nodules échographiquement non-suspects (EU-Tirads 3) doivent également être surveillés par échographie,
- Une nouvelle cytoponction est recommandée si augmentation de taille (>2mm et >20% dans 2 dimensions ou >50% en volume) ou si modification de l'aspect échographique avec signes suspects au cours de la surveillance.

Le délai de réalisation d'une nouvelle cytoponction en cas de discordance entre l'échographie et la cytologie dépend du degré de suspicion échographique, de la taille du nodule et du contexte clinique (âge, comorbidités). Les recommandations de l'association Américaine de thyroïde (ATA) favorisent un délai inférieur à 12 mois, mais ce délai peut être réduit à un à trois mois en cas de suspicion clinique et échographique de cancer (7, 25).

Un nodule échographiquement non suspect (EU-Tirads 3), cytologiquement bénin, stable en taille, sans signes compressifs, même supérieur à 4 cm peut être surveillé. Pour un nodule de taille importante (>4cm) en progression avec des caractéristiques échographiques intermédiaires ou suspects (EU-Tirads 4 ou 5), malgré une cytologie bénigne à deux reprises, une chirurgie à visée diagnostique peut être discutée. Cette attitude est recommandée par l'ATA, l'association Américaine d'endocrinologistes cliniques (AACE), le collège américain d'endocrinologie (ACE), et l'association Italienne de médecins endocrinologues (AME). (7, 22).

Si une chirurgie est indiquée par le résultat cytologique, une lobectomie est adaptée si le lobe thyroïdien controlatéral est échographiquement normal (ou comporte des micronodules de taille inférieure ou égale à 10mm), hormis exposition aux radiations ionisantes pendant l'enfance ou l'adolescence où une thyroïdectomie totale est recommandée du fait du risque avéré de survenue d'un cancer (7). La chirurgie des nodules bénins doit être la plus conservatrice possible.

Le traitement « freinateur » par L-thyroxine ou par d'autres hormones thyroïdiennes n'est pas indiqué (7, 8). Ce traitement ne permet pas réellement de freiner la croissance nodulaire et peut provoquer des complications cardiaques (troubles du rythme notamment) et osseux (ostéoporose) (7).

La surveillance des nodules cytologiquement bénins a donc pour objectif de :

- dépister un cancer passé inaperçu,
- dépister la survenue d'une dyfonctionnement thyroïdien,
- dépister une évolution en taille à l'origine de signes compressifs.

Goitre multinodulaire euthyroïdien bilatéral

Même s'il est fréquent de retrouver de manière fortuite lors de l'examen anatomo-pathologique un microcarcinome (inférieur ou égal à 10mm de grand axe) au sein d'un goitre multinodulaire, il s'agit de microcarcinomes indolents, infracliniques et qui ne constituent pas un argument en faveur de la thyroïdectomie totale (voir chapitre « épidémiologie » dans la présente ouvrage) (26-29). En effet, actuellement presque 50% des cancers de la thyroïde sont des microcarcinomes < ou = à 10mm de découverte fortuite (26-29). Une chirurgie de totalisation n'est actuellement pas recommandée lors de la découverte fortuite d'un microcarcinome papillaire sur une pièce opératoire de lobectomie (7).

L'indication chirurgicale pour les nodules bilatéraux repose, comme pour les nodules unilatéraux, sur les données de la cytologie (voir les chapitres "échographie" et "cytologie" dans le présent ouvrage), sur l'évolution en taille des nodules et sur l'existence des signes compressifs cliniques ou radiologiques (30).

Les signes compressifs peuvent être modérés, comme une gêne à la déglutition ou une gêne en décubitus avec modification de la position lors du sommeil, ou plus importants avec ronchopathie et apnées du sommeil (pouvant être multifactorielle) ou encore une dyspnée de décubitus ou d'effort. Il faut éliminer des symptômes en rapport avec d'autres pathologies (notamment reflux gastro-oesophagien) et vérifier l'absence d'immobilité laryngée pouvant faire suspecter un cancer. Une déviation modérée de la trachée par un nodule thyroïdien sans rétrécissement du calibre trachéal n'est pas en soi une indication chirurgicale.

Lorsque l'acte chirurgical est décidé en présence d'un goitre bilatéral sans élément suspect de cancer, les risques et les bénéfices doivent être évalués entre une lobectomie simple et une thyroïdectomie totale, et notamment le risque de réintervention. S'il existe un lobe dominant responsable des signes compressifs et un lobe controlatéral non compressif comportant des nodules non suspects de petite taille, il peut être légitime de proposer une lobectomie simple, en fonction du contexte clinique, des comorbidités et des souhaits du patient (31, 32).

Pour les goitres multinodulaires bénins bilatéraux volumineux, lorsque l'intervention chirurgicale est décidée, le traitement de choix est une thyroïdectomie totale (ou presque totale en laissant un reliquat de petite taille <1g ou <1cm) (31, 33, 34). Comparée à une thyroïdectomie "subtotale", laissant un "mur postérieur" ou laissant les pôles supérieurs, la thyroïdectomie totale ne comporte pas plus de risques de paralysie récurrentielle ou d'hypoparathyroïdie. Par contre, après thyroïdectomie "subtotale" le risque de récurrence nodulaire est accru et les complications des réopérations sont plus fréquentes (32, 33). La technique de thyroïdectomie subtotale garde son intérêt dans les pays en voie de développement, lorsque le traitement substitutif par L-thyroxine n'est pas disponible de manière fiable (35).

Nodule ou goitre multinodulaire avec hyperthyroïdie

L'intervention chirurgicale peut constituer un traitement dans le contexte d'hyperthyroïdie biologique, mais un traitement médical ou par l'iode radioactif sont des options à retenir selon les caractéristiques du goitre, et le contexte clinique après discussion médico-chirurgicale.

Un traitement médical de l'hyperthyroïdie avant l'intervention chirurgicale est indiqué afin d'obtenir un taux normal d'hormones thyroïdiennes T3 et T4 en préopératoire. Aucune étude de haut niveau de preuve n'a permis de démontrer un avantage clinique réel à administrer des produits à base d'iode (Lugol) de manière systématique en pré-opératoire (36). Son utilisation reste d'actualité dans certaines situations (telles la non-compliance du patient, les effets secondaires ou l'indisponibilité des anti-thyroïdiens de synthèse) (37).

S'il existe des zones hyperfonctionnelles de manière bilatérale sur la scintigraphie thyroïdienne, et si une intervention chirurgicale est décidée, une thyroïdectomie totale est indiquée (voir ci-dessus). Il existe des cas d'hyperthyroïdie liée à un nodule unique ou multiples hyperfixants strictement unilatéraux qui peuvent être traités par lobectomie simple.

Le contexte de l'hyperthyroïdie clinique et biologique est à distinguer d'une hyperthyroïdie infraclinique (asymptomatique) avec une TSH abaissée mais toujours détectable, et avec des taux de T3 et de T4 normaux. Une surveillance dans ce cas peut être discutée en fonction de la taille du goitre, des comorbidités, des possibilités de surveillance et des risques et bénéfices attendus d'une intervention chirurgicale, avec une évaluation médico-chirurgicale spécialisée.

Goitre nodulaire plongeant

Le goitre plongeant se définit cliniquement comme un goitre dont on ne peut palper son pôle inférieur lors de la déglutition. Le risque du goitre plongeant est généralement une compression trachéale avec retentissement clinique (apnées du sommeil, dyspnée). Le syndrome cave supérieur, classiquement décrit, est rare. Le bilan des nodules repose sur les mêmes étapes que pour tous les nodules (échographie, cytologie). L'évaluation échographique de la partie rétrosternale est souvent incomplète du fait de l'os et des structures aériennes et de l'étrécissement du défilé cervico-thoracique. Une tomодensitométrie (TDM) cervico-thoracique avec injection du produit de contraste iodé (hormis contre-indication de type insuffisance rénale) permet d'évaluer le niveau d'extension médiastinale, le degré de compression trachéale, les rapports avec les structures médiastinales notamment vasculaires et les signes éventuels de suspicion de malignité (tumeurs mal limitées avec envahissement des structures locales, adénopathies suspectes) (31) (figure 1). Dans certains cas, notamment en cas de découverte fortuite d'un goitre plongeant asymptomatique chez un patient âgé avec d'importantes comorbidités, on peut proposer dans un premier temps une surveillance par tomодensitométrie (une TDM sans injection peut souvent être proposée pour la surveillance) pour déterminer l'évolutivité ou la stabilité du goitre et pour surveiller le calibre trachéal.

Lorsqu'une intervention chirurgicale est décidée, 83% à 97% des goitres plongeants sont résécables par voie cervicale (31) lorsque la portion plongeante est en continuité avec les lobes thyroïdiens et en particulier lorsque le goitre reste au-dessus du niveau de la crosse de l'aorte (grade 1) (38-40). Une manubriotomie peut être nécessaire si le goitre descend en regard de la crosse de l'aorte (grade 2) et une sternotomie si le goitre descend au-delà de la crosse de l'aorte (grade 3) (38-40). Il existe des goitres uniquement endothoraciques ou des nodules thyroïdiens volumineux endothoraciques sans lien anatomique évident avec les lobes thyroïdiens ("goitres ectopiques médiastinaux") (figure 2). Ces tumeurs peuvent être vascularisées par des branches des artères autres que l'artère thyroïdienne inférieure (l'artère mammaire interne, notamment). Leur exérèse nécessite l'avis d'un chirurgien thoracique. Pour les goitres volumineux, il est recommandé d'employer le neuromonitorage pour ces cas potentiellement difficiles et de prévenir le patient en particulier du risque de paralysie récurrentielle uni- ou bilatérale postopératoire (41, 42). Le taux de complications pour ces goitres plongeants est plus élevé que pour les goitres simples et encore plus élevé si une manubriotomie ou une sternotomie est nécessaire, avec un taux de paralysie récurrentielle permanente de 2,8% et d'hypoparathyroïdie permanente de 8,1% pour Mercante et al (39).



Figure 1. Goitre plongeant compressif avec dyspnée d'effort et orthopnée.

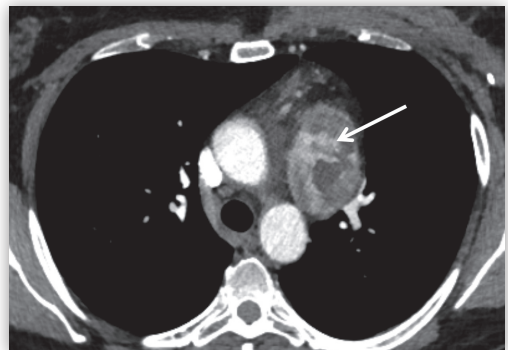


Figure 2. Goitre à développement purement endothoracique.

6/ Traitements non-chirurgicaux à l'étude

Les traitements non chirurgicaux des nodules thyroïdiens ont été développés pour traiter les symptômes des nodules bénins sans recourir à la chirurgie. Ces procédures - toujours réalisées sous contrôle échographique - comprennent essentiellement l'alcoolisation percutanée des kystes thyroïdiens, et la thermoablation par laser, radiofréquences ou ultrasons. Toutes ces techniques reposent sur le principe de la dénaturation des protéines conduisant à une nécrose de coagulation des tissus traités. Leur place exacte dans la prise en charge des kystes et nodules bénins reste discutée en l'absence d'études prospectives randomisées avec une puissance statistique suffisante comparant ces techniques au traitement de référence qui est la lobectomie chirurgicale.

▶ Alcoolisation percutanée des kystes thyroïdiens

L'éthanol est un puissant agent sclérosant qui provoque une déshydratation des tissus, une dénaturation des protéines, une agrégation plaquettaire, une nécrose ischémique et une fibrose de la paroi épithéliale du kyste (43).

Les indications sont les kystes thyroïdiens :

- de taille suffisante pour provoquer une symptomatologie fonctionnelle ou une gêne esthétique,
- Récidivants après une évacuation bien menée et en s'étant donné trois à six mois après leur découverte. en effet, 68% de ces kystes vont régresser après une première évacuation et ne nécessiteront aucun traitement (44),
- bénins. En effet, il convient de s'assurer minutieusement en échographie qu'il n'existe aucune composante solide. Si celle-ci est présente, elle doit impérativement faire l'objet d'un prélèvement cytologique à visée diagnostique, afin d'éliminer un carcinome de présentation kystique et alors le plus souvent de forme papillaire,

Il n'y a aucune indication pour les kystes asymptomatiques ou en attente d'évaluation après un premier geste évacuateur.

Les contre-indications sont :

- les nodules mixtes avec composante solide dont le prélèvement cytologique a ramené un matériel douteux ou malin,
- les patients chez qui la thyroïde est mobile avec les mouvements respiratoires ou chez qui il existe des mouvements de déglutition permanents.

Selon les publications, il en résulte qu'une réduction volumétrique est obtenue dans 63% à 100% des cas (45-51). Le taux d'échec défini par un volume résiduel supérieur à 50% du volume initial est compris entre 5% et 18%. L'efficacité persiste 10 ans après le traitement initial (45). La plupart des études sont rétrospectives ou prospectives mais non comparatives. Une publication de 2003 a comparé de manière prospective en double aveugle l'alcoolisation par rapport à l'injection de sérum physiologique (46). Les auteurs rapportent une régression volumétrique chez 100% des patients traités par alcoolisation versus 68% traités avec le sérum physiologique. Chez 18% des patients traités par alcoolisation, la réduction volumétrique était de <50% du volume initial (considéré alors comme un échec du traitement), versus 52% d'échecs pour le groupe traité par sérum physiologique.

Les complications sont liées à la fuite de l'éthanol en dehors du kyste. Il s'agit de :

- douleurs, érythème cutané, anesthésie du plan cutané (transitoire),
- paralysie récurrentielle transitoire (52) : 1% à 4%,
- syndrome de Claude Bernard Horner transitoire (53) : 2 cas décrits,
- nécrose laryngée (54) : un cas décrit.

La thermoablation

Les techniques de thermoablation induisent une destruction cellulaire par la chaleur conduisant à une nécrose de coagulation, l'essentiel de l'action étant mesurable au sixième mois.

Elle concerne des nodules :

- solitaires ou nettement dominants,
- prouvés bénins à deux reprises par un cytoponction échoguidée et de score EU-TIRADS concordant, donc 3 ou 4,
- entraînant une symptomatologie fonctionnelle : il existe une nécessité de posséder l'expertise clinique permettant de comparer les symptômes très divers décrits par les patients et le lien qu'ils possèdent avec le nodule, pour éviter les traitements inutiles,
- entraînant une gêne esthétique laissée à l'appréciation du patient.

Les contre-indications sont :

- les nodules dont la cytologie est indéterminée, suspecte ou maligne,
- les nodules sans croissance prouvée et n'entraînant aucune gêne, en particulier s'ils mesurent moins de 4cm,
- les nodules de score EU-TIRADS 5 ou s'il existe un autre nodule de ce score,
- les goitres plurinodulaires volumineux, diffus, complexes,
- les dystrophies nodulaires diffuses et amas nodulaires,
- les nodules de fort volume,
- les nodules dont la composante kystique est prédominante et en logettes,
- patient traité par anticoagulant.

Les nodules bénins asymptomatiques, les nodules suspects ou malins, ou les nodules s'inscrivant dans le cadre de goitres plurinodulaires diffus ne sont pas des indications de thermoablation.

Thermoablation par laser

La thermoablation par laser implique l'insertion sous guidage échographique d'une fibre laser dans une aiguille de calibre 21G. Le laser le plus utilisé est de type Nd:YAG (acronyme du nom anglais : neodymium-doped yttrium aluminium garnet), émetteur de lumière avec une longueur d'onde typique de 1064 nm, dans l'infrarouge.

En ce qui concerne les résultats, les réductions volumétriques sont comprises entre 43% et 84%. L'amélioration de la symptomatologie fonctionnelle et cosmétique, lorsque celle-ci existe, est observée chez 71%-80% des patients (55, 56). Les récurrences nodulaires prouvées ou la nécessité d'opter pour un traitement chirurgical sont décrites chez 5% à 29% des patients (57, 58).

En ce qui concerne les complications :

- modification transitoire de la voix: 0,5%,
- brûlure cutanée: 1 cas,
- hématome: 0,5%,
- douleurs sévères (>6/10) 0,2%.

Thermoablation par radiofréquence

La thermoablation par radiofréquence utilise un courant électrique alternatif délivré par une électrode (monopolaire ou bipolaire) dont la partie proximale est refroidie afin d'éviter les brûlures des tissus avoisinants. Les réductions volumétriques sont comprises entre 62% et 95% (59, 60). La proportion de

patients dont la symptomatologie fonctionnelle ou la gêne esthétique est améliorée est comprise entre 80% et 95% (61).

Les complications rapportées sont :

- voix modifiée : 1%,
- rupture du nodule : 0,2%,
- hypothyroïdie : 0,07%,
- blessure du plexus brachial : 0,07%,
- hématome : 1%,
- brûlure cutanée : 0,3%.

Thermoablation par ultrasons focalisés (HIFU : 'high intensity focused ultrasound')

Les ultrasons se propagent sous la forme de vibrations mécaniques qui provoquent une oscillation des molécules qui est convertie en élévation thermique, à l'endroit où sont focalisées les ondes qui traversent donc la peau, sans ponction directe dans le nodule. Il s'agit d'un appareil plus onéreux en termes de coût d'acquisition et d'utilisation par rapport aux autres techniques de thermoablation, car la plupart des traitements sont effectués en sédation profonde, nécessitant la présence d'un anesthésiste, ce qui n'est pas le cas du laser ou de la radiofréquence. Les réductions volumétriques rapportées vont de 48% à 69% (62-64).

Les complications rapportées sont :

- paralysie transitoire du nerf récurrent ou du nerf vague : 1 à 2%,
- paralysie récurrentielle permanente : 1/300 procédures,
- syndrome de Claude Bernard Horner : 0,2%,
- atteinte du plexus brachial <1%,
- brûlure cutanée <1%,
- plaie trachéale ou oesophagienne <1%,
- rupture nodulaire <1%.

7/ Conclusions

Les progrès réalisés dans le domaine de l'échographie tant dans la technologie que dans la méthodologie de la caractérisation des nodules, et dans la technique de la ponction cytologique sous échographie et dans les classifications cytologiques permettent actuellement de faire le diagnostic de bénignité avec peu de faux négatifs. Malgré cette efficacité, une surveillance est recommandée pour dépister les nodules qui augmentent de taille ou dont l'aspect échographique se modifie, afin d'éventuellement redresser le diagnostic. La chirurgie des nodules bénins n'est pas systématique, même pour les nodules de taille supérieure à 4cm. La croissance du nodule, les symptômes, les modifications échographiques et la présence de signes compressifs ou d'une dysthyroïdie associée peuvent cependant orienter vers l'acte chirurgical. La tendance actuelle est de proposer une chirurgie la plus conservatrice possible. Les risques et bénéfices de la chirurgie pour une thyroïde nodulaire bénigne doivent être bien évalués et le patient informé des résultats de l'ensemble du bilan, des risques, des bénéfices attendus et des options thérapeutiques autres que l'intervention chirurgicale.

- Les nodules thyroïdiens bénins sont très fréquents dans la population générale.
- Lors de la découverte d'un nodule, il faut réaliser une échographie détaillée avec classification des nodules selon EU-Tirads et un dosage de la TSH ultrasensible.
- La scintigraphie thyroïdienne n'est indiquée que lorsque la TSH est abaissée (hyperthyroïdie) et n'est pas systématique pour tous les nodules.
- Un traitement frénateur par hormone thyroïdienne (L-thyroxine) n'est pas indiqué pour les nodules thyroïdiens.
- A l'heure actuelle, il n'y a pas de niveau de preuve suffisant pour recommander l'exérèse systématique d'un nodule échographiquement non-suspect et à cytoponction bénigne, quelle que soit sa taille.
- Pour un nodule de taille importante (>4cm) en progression avec des caractéristiques échographiques intermédiaires ou suspects (EU-Tirads 4 ou 5), malgré une cytologie bénigne à deux reprises, une chirurgie à visée diagnostique peut être discutée.
- La plupart des nodules et des goitres bénins peuvent être surveillés par échographie tous les 12 à 24 mois.
- L'indication chirurgicale en cas de pathologie bénigne doit être bien réfléchiée et documentée, avec une discussion multidisciplinaire médico-chirurgicale si possible.
- Un dosage de la calcitoninémie est recommandé avant une chirurgie thyroïdienne, et un dosage de la calcémie est utile.
- Pour certains kystes et nodules bénins symptomatiques sélectionnés, des techniques d'alcoolisation ou de thermoablation peuvent être discutés. Ces techniques nécessitent un opérateur entraîné et une information concernant les risques et bénéfices attendus. La détermination de leur place exacte dans la prise en charge des kystes et nodules bénins symptomatiques nécessitera des études prospectives randomisées.

8/ Références

1. Jiang H, Tian Y, Yan W et al. The Prevalence of Thyroid Nodules and an Analysis of Related Lifestyle Factors in Beijing Communities. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13:442.
2. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
3. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1994;154:1838-40.
4. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to non-palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
5. Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009;39:699-706.
6. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 1955;15:1270-80.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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*. 2016 ;26:1-133.
8. Jean-Louis Wémeau, Jean-Louis Sadoul, Michèle d'Herbomez, et al. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Med*. 2011; 40: 793-826
9. Mathonnet M et al, What is the care pathway of patients who undergo thyroid surgery in France and its potential pitfalls? A national cohort. *BMJ Open* 2017;7:r013589.
10. Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid nodules 3 cm or larger. *Thyroid*. 2011;21:993-1000.
11. Porterfield JR Jr, Grant CS, Dean DS, et al. Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery*. 2008;144:963-8; discussion 968-9.

12. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151:959-68.
13. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3561-9.
14. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015;313:926-35.
15. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018;319:914-24.
16. Angell TE, Vyas CM, Medici M, et al. Differential Growth Rates of Benign vs. Malignant Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:4642-47.
17. Kim M, Han M, Lee JH, et al. Tumour growth rate of follicular thyroid carcinoma is not different from that of follicular adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018 Mar 6. doi: 10.1111/cen.13591. [Epub ahead of print]
18. Falch C, Axt S, Scuffi B, Koenigsrainer A, Kirschniak A, Muller S. Rapid thyroid nodule growth is not a marker for well-differentiated thyroid cancer. *World J Surg Oncol.* 2015 18;13:338.
19. Nakamura H, Hirokawa M, Ota H, Kihara M, Miya A, Miyauchi A. Is an Increase in Thyroid Nodule Volume a Risk Factor for Malignancy? *Thyroid.* 2015;25:804-11
20. Rosário PW, Calsolari MR. What Is the Best Criterion for Repetition of Fine-Needle Aspiration in Thyroid Nodules with Initially Benign Cytology? *Thyroid* 2015;25:1115-20.
21. Compte rendu n° 78 de la Commission des Affaires Sociales de la XIVème législature de l'Assemblée Nationale du 17 juillet 2013
22. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocr Pract* 2016;22:622-39.
23. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14:587-95.
24. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225-37.
25. Cibas , Ali. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017;27:1341-6.
26. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375:614-7.
27. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L, for the members of the Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in France : a true epidemic or thyroid nodule management effects ? A report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004 ;14 :1056-60.
28. Hill C, Doyon F. La fréquence des cancers en France en 2002 et son évolution depuis 1968. *Bull Cancer* 2006 ;93 :7-11.
29. Davies L, Morris LGT, Haymart M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review : the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2015 ;21 :686-96.
30. Bartsch DK, Luster M, Buhr HJ, Lorenz D, Germer CT, Goretzki PE. German Society for General and Visceral Surgery Indications for the Surgical Management of Benign Goiter in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:1-7.
31. Randolph GW, Clark OH 2013 Principles in thyroid surgery. In: Randolph GW (ed) *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands.* 2nd edition. Elsevier, Philadelphia, PA, pp 273–293.
32. Mauriello C, Marte G, Canfora A, et al. Bilateral benign multinodular goiter: What is the adequate surgical therapy? A review of literature. *Int J Surg* 2016;28 Suppl 1:S7-12.
33. Moalem J, Suh I, Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an evidence-based review of the literature. *World J Surg.* 2008;32:1301-12.
34. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Ten-Year Follow-Up of a Randomized Clinical Trial of Total Thyroidectomy Versus Dunhill Operation Versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Multinodular Non-toxic Goiter. *World J Surg.* 2018;42:384-92.
35. Pauleau G, Goin G, Cazerès C, Sebag F, Balandraud P. Chirurgie de la thyroïde applicable dans les pays en développement *Médecine et Santé Tropicales* 2015 ; 25 : 23-8.
36. Naafs NAB. Lugol's Solution in Thyroid Surgery: A Mini-Review. *Glob J Otolaryngol* 2017 ;11(4): GJO.MS.ID.555817
37. Calissendorff J, Falhammar H. Lugol's solution and other iodide preparations: perspectives and research directions in Graves' disease. *Endocrine.* 2017;58:467-473.
38. Huins CT, Georgalas C, Mehrzad H, Tolley NS. A new classification system for retrosternal goitre based on a systematic review of its complications and management. *Int J Surg* 2008;6:71-76.
39. Mercante G, Gabrielli E, Pedroni C, et al. CT cross-sectional imaging classification system for substernal goiter based on risk factors or extracervical surgical approach. *Head Neck* 2011;33:792-99.
40. Chávez Tostado KV, Velázquez-Fernández D, Chapa M, Pantoja Millán JP, Salazar MS, Herrera MF. Substernal Goiter: Correlation between Grade and Surgical Approach. *Am Surg.* 2018;84:262-66.

41. SFORL Work Group, Santini J, Alfonsi JP, Bonichon F, et al. Patient information ahead of thyroid surgery. Guidelines of the French Society of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck Surgery (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013 ;130:363-8.
42. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, et al. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(6 Suppl):S1-37.
43. Monzani F, Lippi F, Goletti O, et al. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. *Clin Endocrinol Metab* 1994;78:800-2.
44. Smith MD, Serpell JW, Morgan JL, Cheng MS. Fine needle aspiration in the management of benign thyroid cysts. *ANZ J Surg.*2003;73:477-9.
45. Del prete S, Caraglia M, Russo D, et al. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series. *Thyroid* 2002;12:815-21.
46. Bennedbaek FN, Hegedüs L Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial.. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5773-7.
47. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid* 2004;14:125-31.
48. Kim YJ, Baek JH, Ha EJ, et al. Cystic versus predominantly cystic thyroid nodules: efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors. *Eur Radiol* 2012;22:1573-8..
49. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, D'Aloiso L, Nirchio V, Bisceglia M, Liuzzi A. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules. *Thyroid* 1996;6:403-8.
50. Zieleźnik W, Kawczyk-Krupka A, Barlik MP, Cebula W, Sieroń A. Modified percutaneous ethanol injection in the treatment of viscous cystic thyroid nodules. *Thyroid* 2005 ;15:683-6.
51. Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Sung JY, Kim JK, Shong YK. Radiofrequency versus Ethanol Ablation for Treating Predominantly Cystic Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *Korean J Radiol* 2015;16:1332-40.
52. Monzani F, Lippi F, Goletti O, et al.Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. *Clin Endocrinol Metab* 1994;78:800-2.
53. Pishdad GR, Pishdad P, Pishdad R. Horner's syndrome as a complication of percutaneous ethanol treatment of thyroid nodule. *Thyroid* 2011;21:327-8.
54. Mauz PS, Stiegler M, Holderried M, Brosch S. Complications of ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of the thyroid and parathyroid glands. *Ultraschall Med* 2005;26:142-5.
55. Døssing H, Bennedbæk FN, Hegedüs L. Interstitial laser photocoagulation (ILP) of benign cystic thyroid nodules--a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1213-7.
56. Papini E, Rago T, Gambelungho G, Valcavi R, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for benign solid thyroid nodules. Results of a three-year multicenter prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3653-9.
57. Døssing H, Bennedbæk FN, Hegedüs L Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules.. *Eur J Endocrinol* 2011;165:123-8.
58. Pacella CM, Mauri G, Achille G, et al. Outcomes and Risk Factors for Complications of Laser Ablation for Thyroid Nodules: A Multicenter Study on 1531 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3903-10.
59. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, Kim YS, Kwak MS, Jeong HJ, Lee D. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol* 2008;18:1244-50.
60. Baek JH, Kim YS, Lee D, Huh JY, Lee JH. Benign predominantly solid thyroid nodules: prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1137-42.
61. Faggiano A, Ramundo V, Assanti AP, et al. Thyroid nodules treated with percutaneous radiofrequency thermal ablation: a comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4439-45.
62. Baek JH, Lee JH, Sung JY, et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. *Radiology* 2012;262:335-42.
63. Tempany CM, McDannold NJ, Hynynen K, Jolesz FA. Focused ultrasound surgery in oncology: overview and principles. *Radiology* 2011;259:39-56.
64. Lang BH, Woo YC, Wong CKH. High-Intensity Focused Ultrasound for Treatment of Symptomatic Benign Thyroid Nodules: A Prospective Study. *Radiology* 2017;284:897-906.

CANCERS DIFFÉRENCIÉS DE LA THYROÏDE : TRAITEMENT SELON LE RISQUE DE RÉCURRENCE

Dana Hartl

1/ Introduction

A l'époque de la « médecine personnalisée » et dans le souci d'apporter un bénéfice à nos patients tout en limitant les risques, il est impératif de justifier les indications chirurgicales et les choix thérapeutiques. Pour les nodules avec cytoponction de nature indéterminée, folliculaire ou suspecte (Bethesda III, IV ou V), une chirurgie à visée diagnostique est généralement recommandée compte-tenu du risque de cancer. Le type d'intervention chirurgicale dépend d'un certain nombre de facteurs clinico-biologiques, mais il s'agit généralement d'une lobectomie thyroïdienne. La prise en charge des cancers différenciés (papillaires et folliculaires) nécessite une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (mesure 31 du plan cancer) afin de déterminer le niveau de risque de récurrence et déterminer le type d'intervention chirurgicale indiqué (1). Enfin, certains microcarcinomes sont éligibles pour une surveillance active mais selon des critères de sélection très stricts et dans des centres spécialisés.

2/ Définitions de la chirurgie thyroïdienne

Les différentes interventions chirurgicales pour ces tumeurs thyroïdiennes suspectes ou malignes méritent d'être définies de manière précise :

- Lobectomie ou hémithyroïdectomie : chirurgie d'exérèse complète d'un lobe thyroïdien, laissant un reliquat le plus petit possible sur la trachée en regard du ligament thyro-trachéal, ou ligament de Gruber (il est suggéré <1g maximum (2)); la section est faite entre l'isthme et le lobe en paramédian,
- Lobo-isthmectomie : lobectomie avec résection concomitante de l'isthme, soit 1/2 de l'isthme correspondant, soit la totalité de l'isthme (à préciser dans le compte-rendu opératoire),
- Isthmectomie : résection de l'isthme thyroïdien seul, laissant les deux lobes en place,
- Thyroïdectomie totale : résection des deux lobes et de l'isthme thyroïdien, en ne laissant aucun reliquat thyroïdien,
- Thyroïdectomie presque-totale (« near-total thyroidectomy ») : résection des deux lobes et de l'isthme, en laissant le moins de reliquat possible sur la trachée en regard du ligament thyro-trachéal (<1g ou <1cm x quelques millimètres),
- Thyroïdectomie subtotale : résection des deux lobes et de l'isthme avec un reliquat >1g (4 à 5 g, généralement un « mur postérieur » en regard du nerf récurrent et un reliquat au niveau des pôles supérieurs,
- Intervention de Dunhill : lobo-isthmectomie complète d'un côté associé à une résection subtotale (reliquats >1g) du côté opposé.

De nos jours, la thyroïdectomie subtotale et l'intervention de Dunhill sont peu ou pas pratiquées pour les pathologies bénignes et ne sont pas recommandées pour le traitement des cancers. La thyroïdectomie totale ou presque-totale ne comportent pas plus de risques postopératoires que ces interventions subtotaux pour les chirurgiens expérimentés (2-4).

Avantages de la lobectomie :

- moins de complications que la thyroïdectomie totale (5).

Même pour les chirurgiens pratiquant plus de 100 chirurgies thyroïdiennes par an, le taux de complications de la thyroïdectomie totale reste supérieure à celui de la lobectomie, le risque relatif de paralysie récurrentielle définitive est de 1,9% et celui de l'hypoparathyroïdie transitoire et définitive de 10,7% et de 3,2% respectivement (5). Dans une grande étude de base de données américaine étudiant les suites chez 46 261 patients, le taux de complications de la thyroïdectomie totale était corrélé à l'expérience et la pratique de la chirurgie thyroïdienne (6),

- absence d'hypoparathyroïdie définitive après lobectomie thyroïdienne,
- aucun risque de paralysie récurrentielle bilatérale,
- moins de complications hémorragiques (7),
- durée opératoire plus courte,
- une reprise chirurgicale est toujours possible selon l'anatomo-pathologie définitive sans plus de complications (8),
- même en cas de récurrence nodulaire bénin controlatéral, le risque de réintervention est faible (4),
- un certain nombre de patients pourraient éviter un traitement par L-thyroxine,

Une méta-analyse de 32 études a calculé un risque d'hypothyroïdie (biologique ou avec symptômes) après lobectomie de 16% (9). Sur une cohorte de 35 000 patients français opérés sur 1 an, 44% étaient traités par L-thyroxine 1 an après une lobectomie, versus 100% après thyroïdectomie totale (10).

Désavantages de la lobectomie :

- risque de récurrence nodulaire controlatérale,
- reprise chirurgicale pour totalisation si l'anatomo-pathologie définitive révèle un cancer,
- risque de récurrence du cancer, selon le stade initial du cancer ou groupe à risque (voir plus loin),
- impossibilité d'administrer de l'iode radioactif de manière efficace (11).

Autres facteurs à prendre en compte :

- La bilatéralité ou l'unilatéralité des nodules, leur taille, l'aspect échographique et la cytologie éventuelle. Une thyroïdectomie totale d'emblée peut se discuter en cas de macronodules (>1cm) controlatéraux, de nodules échographiquement suspects controlatéraux et/ou de nodules controlatéraux qui augmentent de taille (12),
- La fonction thyroïdienne : une maladie de Basedow associée au nodule/cancer sera généralement traitée par une thyroïdectomie totale d'emblée,
- Existence d'une thyroïdite associée : après lobectomie sur thyroïdite, le risque d'hypothyroïdie nécessitant un traitement supplétif est plus important qu'après lobectomie sans thyroïdite associée. Une hypothyroïdie pré-opératoire peut faire choisir la thyroïdectomie totale d'emblée (12),
- Les antécédents personnels et familiaux : un antécédent d'irradiation dans l'enfance ou l'adolescence fait recommander une thyroïdectomie totale d'emblée, du fait du risque de cancer thyroïdien chez ces patients (11). Un antécédent de cancer différencié familial de la thyroïde (au moins 2 apparentés au 1er degré atteints d'un cancer de la thyroïde) est également considéré comme une indication de thyroïdectomie totale, bien que le pronostic de ces cancers reste excellent (11-13). Une maladie génétique connue et à risque de cancer thyroïdien (syndrome de Cowden, syndrome Dicer (1), etc., cf. le chapitre traitant les nodules et cancer chez l'enfant) fait également discuter une thyroïdectomie totale d'emblée (11),
- Les souhaits du patient peuvent orienter plutôt vers une lobectomie ou vers une thyroïdectomie totale.

3/ Les nodules avec cytoponction de nature indéterminée, folliculaire ou suspecte

› Cytologie de nature indéterminée (Bethesda III) (14)

Il est recommandé de répéter la cytoponction 6 mois plus tard. Si le résultat de cette nouvelle cytoponction est de nouveau classé Bethesda III, une lobectomie (ou thyroïdectomie totale selon le contexte) à visée diagnostique est à discuter (11). Le taux de cancer sur l'analyse anatomo-pathologique définitive est estimé entre 6 et 18% pour cette catégorie (14). La place de l'examen anatomo-pathologique extemporané n'est pas claire, mais cet examen paraît peu fiable pour les cytologies d'interprétation difficile.

› Cytologie folliculaire (Bethesda IV)

Le taux de cancer pour cette catégorie est estimé entre 10 et 40% ; une lobectomie (ou thyroïdectomie totale selon le contexte) est généralement recommandée (11). Les nodules mesurant 10 mm ou moins peuvent cependant être surveillés selon le contexte et les données échographiques (voir plus loin, la surveillance active). Pour cette catégorie, l'examen anatomo-pathologique extemporané n'est pas indiqué car sa fiabilité est faible (11,14).

› Cytologie suspecte de malignité (Bethesda V)

Le taux de cancer est estimé entre 45 et 60% ; une lobectomie (ou une thyroïdectomie totale selon le contexte) est recommandée (11). L'examen anatomo-pathologique extemporané est recommandé car il comporte peu de faux positifs ; il permet en cas de cancer de pratiquer une thyroïdectomie totale avec ou sans évidement ganglionnaire associé dans le même temps opératoire, le patient ayant été bien sûr informé et consentant pour une totalisation dans le même temps opératoire.

4/ Les cancers thyroïdiens

La cytologie de classe Bethesda VI suspectant un carcinome papillaire de la thyroïde est exacte dans 99% des cas. Dans ce cas, l'examen anatomo-pathologique extemporané n'est pas nécessaire. Si la cytologie est suspecte d'un autre type histologique de cancer thyroïdien (médullaire, anaplasique, métastase d'un cancer primitif autre), le taux malignité à l'examen définitif est entre 94 et 96% (14).

Ce diagnostic impose un bilan à la recherche de :

- signes faisant suspecter une extension extra-thyroïdienne voire un envahissement des structures anatomiques locales (larynx, trachée, œsophage) : masse tumorale volumineuse et/ou dure à la palpation ne se mobilisant pas à la déglutition, dysphonie, dysphagie, hémoptysie, dyspnée, signes échographiques (cf. le chapitre sur les cancers invasifs). Dans ce cas, il est recommandé de pratiquer une tomodensitométrie cervicale et thoracique avec injection de produit de contraste iodé (**figures 1 et 2**) ou une IRM (11). Il faudra ensuite attendre 6 à 8 semaines avant d'administrer l'iode radioactif postopératoire.
- adénopathies suspectes : le diagnostic de certitude repose sur la cytoponction échoguidée avec dosage de la thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille (ou dans le liquide d'une adénopathie kystique éventuelle).

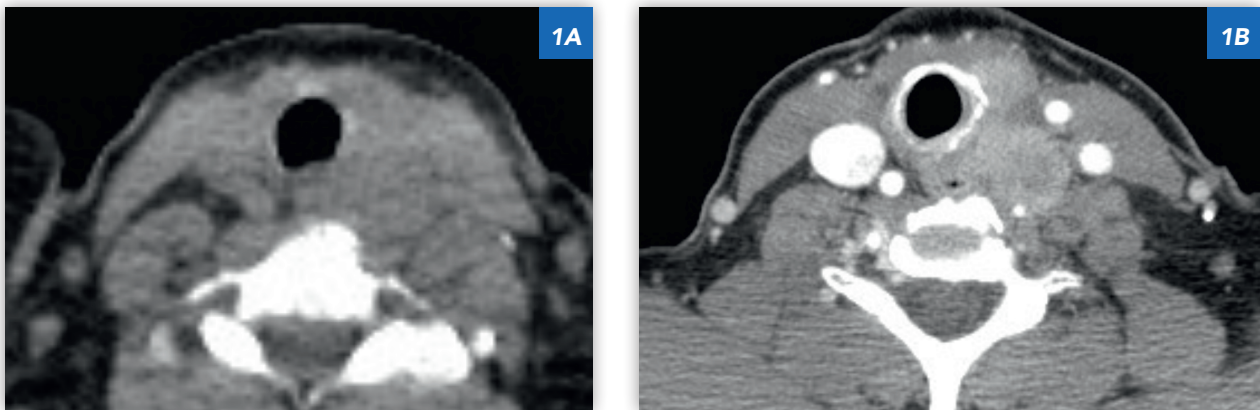


Figure 1. Exemple de cancer envahissant l'œsophage cervical. Comparaison entre les images de TDM sans injection et avec injection de produit de contraste iodé. (A : TDM sans injection ; B : même patient, TDM avec injection).

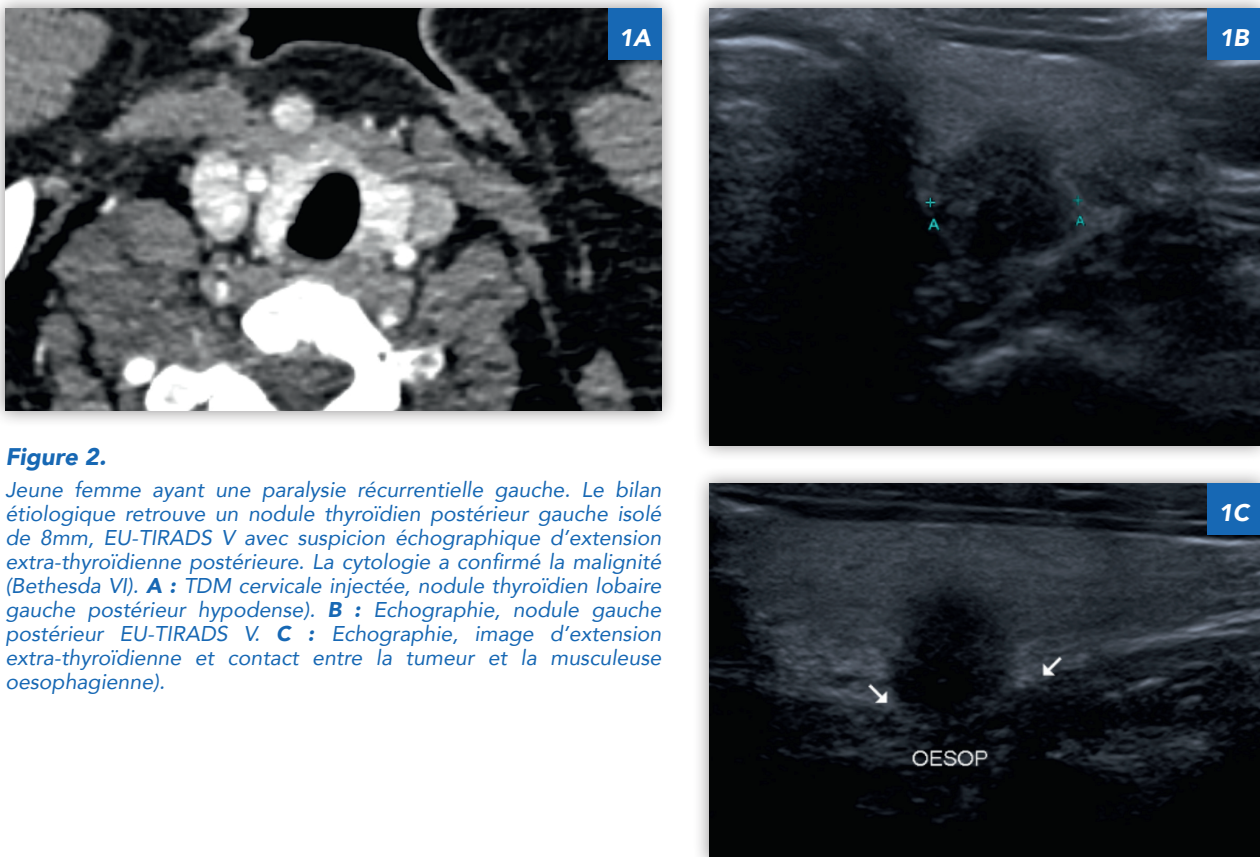


Figure 2.

Jeune femme ayant une paralysie récurrentielle gauche. Le bilan étiologique retrouve un nodule thyroïdien postérieur gauche isolé de 8mm, EU-TIRADS V avec suspicion échographique d'extension extra-thyroïdienne postérieure. La cytologie a confirmé la malignité (Bethesda VI). **A** : TDM cervicale injectée, nodule thyroïdien lobaire gauche postérieur hypodense). **B** : Echographie, nodule gauche postérieur EU-TIRADS V. **C** : Echographie, image d'extension extra-thyroïdienne et contact entre la tumeur et la musculature oesophagienne).

Les objectifs de la chirurgie dans les cancers différenciés de la thyroïde sont de :

1. réséquer la tumeur et toute adénopathie cliniquement significative : l'exérèse complète est un facteur important dans les résultats oncologiques,
2. minimiser le risque de récurrence et de métastases,
3. faciliter le traitement avec I¹³¹,
4. permettre une stadification et stratification pronostique selon les facteurs de risque,
5. permettre la surveillance au long cours,
6. minimiser la morbidité liée au traitement.

Le bilan initial permet de distinguer 4 catégories de cancers selon le risque de récurrence (**voir tableau**). Cette classification de l'Association Américaine de thyroïde (ATA) permet de choisir l'intervention chirurgicale et le traitement adjuvant par l'iode radioactif les plus adaptés. Certains critères tumoraux peuvent être connus en pré-opératoire (taille tumorale, taille des adénopathies) alors que d'autres critères ne sont fournis que par l'examen anatomo-pathologique définitif (extension extra-thyroïdienne minime, embols vasculaires). Ces critères feront discuter une totalisation secondaire (avec évidemment ganglionnaire éventuellement) si une lobectomie thyroïdienne simple avait été initialement pratiquée. Ces catégories ne sont pas homogènes et certains critères tumoraux sont plus dangereux que d'autres. Ces critères tumoraux doivent être pris en compte pour définir les indications thérapeutiques lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie spécialisée (RCP thyroïde).

Tableau. Catégories tumorales en fonction du risque de récurrence (classification de l'Association Américaine de thyroïde (ATA)) (11).

Groupe de risque (Haugen)	Caractéristiques tumorales
	<ul style="list-style-type: none"> • Métastases ganglionnaires connues >3cm (cN1) • Extension extra-thyroïdienne clinique ou macroscopique (T3-T4) • Résection chirurgicale incomplète • Cancer folliculaire avec >4 embols vasculaires • Métastases à distance connues (M1)
Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • Histologie agressive (cellules hautes, cellules cylindriques, sclérosant diffus, etc.) • Cancer papillaire avec embols vasculaires • Envahissement microscopique dans les tissus mous périthyroïdiens • Microcarcinome papillaire multifocal avec extension extrathyroïdienne (et BRAF-positif, si connu) • Adénopathies (cN1) palpables, décelées en échographie ou >5 adénopathies réséquées toutes <3cm de diamètre • Fixation cervicale lors de la 1ère scintigraphie après administration d'une dose thérapeutique d'iode radioactif (¹³¹I)
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome papillaire avec tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - résection macroscopiquement complète - absence d'histologie agressive - aucun envahissement des tissus extra-thyroïdiens ou embol vasculaire - cN0 ou <5 micrométastases ganglionnaires (toutes <2mm de grand axe) - absence de fixation ectopique sur la scintigraphie post-thérapeutique si l'iode est administré (¹³¹I) - absence de métastases à distance • Variante folliculaire du carcinome papillaire encapsulé et intrathyroïdien • Cancer folliculaire bien différencié avec <4 embols vasculaires
Risque « très faible »	<ul style="list-style-type: none"> • Microcarcinome papillaire (10 mm ou moins) unifocal, sans suspicion d'extension extrathyroïdienne, sans embol vasculaire, sans histologie agressive et sans adénopathie visible en échographie (cN0)

La classification TNM permet de classer les patients selon le risque de récurrence mais surtout selon le risque de mortalité par cancer de la thyroïde.

5/ TNM (8^{ème} édition 2017) ⁽¹⁵⁾

T: tumeur thyroïdienne

T1a : ≤1cm intrathyroïdienne

T1b : >1cm - ≤2cm intrathyroïdienne

T2 : > 2cm mais ≤4cm

T3a : >4cm

T3b : extension extra-thyroïdienne macroscopique mais seulement des muscles sous-hyoïdiens

T4a : envahissement des tissus sous-cutanés, des structures aéro-digestives et/ou du nerf laryngé inférieur (nerf récurrent)

T4b : envahissement de l'aponévrose prévertébrale, artère carotide ou autres vaisseaux majeurs englobés par la tumeur

N : métastases ganglionnaires

Nx : inconnu

N0a : aucune métastase après examen anatomo-pathologique ou cytologique d'au moins un ganglion lymphatique

N0b : absence d'adénopathie suspecte à la palpation et à l'échographie

N1a : adénopathies métastatiques dans le compartiment central (groupes VI-VII) seulement

N1b : adénopathies métastatiques en dehors du compartiment central

M : métastases à distance

M0 : absence

M1: présence

Les stades de la classification TNM

Patients âgés <55 ans

- Stade I : toute tumeur M0
- Stade II : toute tumeur avec métastase à distance M1

Patients âgés de 55 ans et plus

- Stade I : T1-T2, N0-Nx, M0
- Stade II : T1-T2, N1, M0 et T3a-T3b, tous N, M0
- Stade III : T4a, tous N, M0
- Stade IVA : T4b, tous N, M0
- Stade IVB : M1

Les stades de la classification TNM permettent de classer les patients selon le pronostic en terme de survie. En effet, les patients âgés de moins de 55 ans même avec des métastases à distance ont une survie longue. La survie spécifique (liée à la maladie cancéreuse) à 10 ans pour les patients de stade I <55 ans est de 98-100% alors qu'elle est de 85-95% pour les patients de stade II ⁽¹⁶⁾. Pour les patients âgés de plus de 55 ans, la survie spécifique à 10 ans est de 98-100% pour le stade I, 85-95 % pour le stade II, 60-70% pour le stade III et <50% pour le stade IV ⁽¹⁶⁾.

6/ Cancers à haut risque

Pour les tumeurs à haut risque de récurrence, une thyroïdectomie totale est recommandée. Des résections plus étendues peuvent être nécessaires. Les indications sont traitées dans le chapitre concernant les cancers localement invasifs dans le présent ouvrage. Un évidement ganglionnaire prophylactique (en l'absence d'adénopathies suspectes en échographie) semble adapté au traitement de ces tumeurs à haut risque (11). L'évidement ganglionnaire thérapeutique (en présence d'adénopathies métastatiques) est recommandé dans tous les cas (voir le chapitre correspondant dans le présent ouvrage).

Ces tumeurs à haut risque de récurrence relèvent d'un traitement par l'iode radioactif, généralement une dose élevée (de l'ordre de 100 millicuries (100 mCi ou 3,7 GBq)) et généralement administré après sevrage en hormones thyroïdiennes. Ce traitement doit toujours être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie. Malgré ce traitement complet, 56 à 72% des patients auront une maladie résiduelle et nécessiteront des traitements itératifs (11).

7/ Cancers à risque intermédiaire

Il s'agit d'un groupe hétérogène, car le risque de récurrence peut provenir des critères tumoraux (emboles vasculaires ou extension extrathyroïdienne) ou de l'envahissement ganglionnaire. Compte-tenu du risque de récurrence estimé entre 5 et 30%, un traitement adjuvant par l'iode radioactif est toujours discuté. Pour ce groupe, à l'heure actuelle, il est généralement admis qu'une thyroïdectomie totale apporte plus de bénéfices en termes de résultat oncologique que de risques chirurgicaux postopératoires. La thyroïdectomie totale permet d'administrer l'iode radioactif dont les modalités varient en fonction des caractéristiques tumorales entre i) une faible dose (autour de 30mCi ou 1,1 GBq) ou une forte dose (autour de 100mCi) et ii) un sevrage en hormones thyroïdiennes ou une stimulation par injection intramusculaire de TSH recombinante sans sevrage. Après ce traitement, 50 à 60% des patients de ce groupe seront en rémission complète (thyroglobulinémie basse et examens d'imagerie négatifs) (11).

8/ Cancers à risque faible

Il s'agit essentiellement des cancers différenciés classés T1bT2N0 selon la classification TNM, et sans autres critères de risque selon la classification de l'ATA. Le pronostic est excellent avec 78 à 91% des patients en rémission complète après traitement (11).

Les précédentes recommandations de l'ATA publiées en 2009 proposaient la réalisation d'une thyroïdectomie totale pour tous les patients ayant un cancer de taille <10 mm (17). Cette recommandation était basée sur une étude de la base de données de l'institut national du cancer américain (National Cancer Institute Database; Survival Epidemiology and End Results program ou SEER) sur 52 173 patients (18). L'analyse des données relevait une diminution de la survie des patients traités par lobectomie thyroïdienne seule pour des tumeurs de taille inférieure à 10mm.

Ces recommandations ont été modifiées dans la dernière version de l'ATA publiée en 2016. Se basant sur une nouvelle étude portant sur 61 775 patients provenant de la même base de données de l'institut national du cancer américain (19), les recommandations actuelles reviennent sur l'indication de la thyroïdectomie totale pour tous les patients ayant une tumeur <10 mm (11). En effet, cette nouvelle étude analysant la survie globale des patients traités pour un cancer de la thyroïde a conclu que la survie était la même, qu'une lobectomie ou qu'une thyroïdectomie totale ait été réalisée, pour un sous-groupe de tumeurs entre 11 et 40 mm, strictement unifocales, sans extension extra-thyroïdienne (micro ou macroscopique) et sans adénopathie métastatique. L'ATA a conclu que la lobectomie pouvait être une option pour ces cancers, d'autant plus que la lobectomie comporte moins de risques postopératoires et que 50% des patients aux USA sont opérés par les chirurgiens pratiquant une seule thyroïdectomie par an (6).

La thyroïdectomie totale garde sa place pour les patients ayant été irradiés dans l'enfance ou l'adolescence, les patients ayant des antécédents familiaux de cancer familial (au moins 2 apparentés au premier degré) ou les patients porteur de maladies syndromiques associés à des cancers de la thyroïde (voir le chapitre sur les tumeurs thyroïdiennes de l'enfant).

Avec ces nouvelles recommandations de l'ATA la question posée est de connaître les risques et les désavantages de la lobectomie pour ces cancer de 11-40 mm, en sachant que l'avantage est un taux de complications postopératoires plus faible.

Des études rétrospectives semblent indiquer qu'il y aurait un risque plus élevé de récurrence pour ces patients traités initialement par lobectomie, bien que la survie reste excellente et le risque de mortalité par cancer de la thyroïde est faible (<1% pour ces cancers à faible risque). En effet, dans la discussion de ses recommandations l'ATA émet une mise en garde concernant le risque de récurrence. Il s'agit d'accepter un risque légèrement plus élevé de récurrence loco-régionale et de chirurgie de rattrapage en échange d'une chirurgie initiale comportant moins de risques. Dans une étude rétrospective récente portant sur 734 patients traités par lobectomie, le taux de récurrence loco-régionale à 10 ans était de 1,7% pour les tumeurs de 10 mm ou moins (microcarcinomes), de 22,2% pour les tumeurs entre 1 et 2 cm, et de 33,3% pour les tumeurs de plus de 2 cm (20). La taille tumorale, la multifocalité et l'extension extrathyroïdienne microscopique étaient des facteurs (non-indépendants) de risque de récurrence plus fréquente. L'âge >45 ans, une tumeur <4cm et/ou une extension extra-thyroïdienne étaient des facteurs de risque associés au risque de décès par cancer de la thyroïde. Enfin, une étude rétrospective plus ancienne sur 1685 patients traités à la Mayo Clinic aux USA a mis en évidence un taux de récurrence de 14% après lobectomie contre 2% après une thyroïdectomie totale (21). Cependant, la survie par rapport au cancer de la thyroïde reste excellente après lobectomie. Pour Matsuzaki et al. (22) sur 1088 cas étudiés rétrospectivement, la survie spécifique après lobectomie était de 95,2%, et pour Adam et al, étudiant une base de données de 29 522 patients, la survie n'était pas affectée entre lobectomie et thyroïdectomie totale chez les patients de <45 ans opérés pour des tumeurs entre 1 et 4 cm (23).

Dans la pratique courante, combien de patients ayant des tumeurs de 11-40 mm remplissent réellement les critères de l'ATA pour une lobectomie - unifocal, sans extension extra-thyroïdienne macroscopique et sans adénopathie métastatique ? Dans l'étude rétrospective de Murthy et al. 56% des patients en théorie éligibles pour une lobectomie selon les données préopératoires (tumeurs unifocales <4cm en échographie) auraient dû être totalisés secondairement du fait de l'existence des critères péjoratifs sur l'examen anatomo-pathologique définitif de la pièce de lobectomie (multifocalité, extension extrathyroïdienne ou adénopathie métastatique) (24).

Les recommandations de l'ATA stipulent que les valeurs de la TSH ultrasensible (TSHus) doivent être maintenues entre 0,5 et 2 mUI/L (11). Nous avons vu qu'entre 16 et 44% des patients nécessitent une supplémentation hormonale après lobectomie du fait d'une hypothyroïdie. En excluant les patients avec une hypothyroïdie pré-opératoire, Cox et al. ont évalué le taux de TSHus après lobectomie chez 478 patients (25). A 1 an, 73% de ces patients avaient un taux de TSHus >2 mUI/L et auraient eu besoin en théorie d'un traitement hormonal selon les recommandations de l'ATA au vu de ces données. L'avantage de la lobectomie en termes d'absence de traitement hormonal substitutif semble donc moins important.

Enfin, le suivi des patients traités par lobectomie n'est pas encore codifié. En effet, après une thyroïdectomie totale (avec ou sans traitement par l'iode radioactif) une excellente réponse (ou rémission complète) est définie par un taux de thyroglobuline sérique bas et une échographie cervicale normale (11, 26). Or, après une lobectomie simple, la valeur de la thyroglobuline (Tg) est difficile à évaluer, le tissu thyroïdien normal pouvant être à l'origine d'un taux variable de Tg sérique. Une étude rétrospective a permis de fixer un seuil acceptable de Tg post-lobectomie à <30 ng/mL, mais ce chiffre reste à valider (27). La surveillance après lobectomie pour un cancer de la thyroïde est donc surtout échographique, à la recherche de récurrences dites « structurelles », ou visibles en imagerie (11).

Concernant le traitement par l'iode radioactif pour ces tumeurs à faible risque de récurrence, la tendance actuelle est d'administrer l'iode au cas par cas, en fonction des différents critères tumoraux et après discussion pluridisciplinaire de cancérologie thyroïdienne (11, 28). L'iode radioactif comportant une toxicité salivaire et nécessitant des précautions en termes de procréation (risque accru de fausse-couche dans les 6 mois suivant l'administration d'iode), son emploi doit être discuté car les données actuelles ne permettent pas d'être certain de son intérêt carcinologique chez ces patients à bas risque de récurrence. L'administration d'iode radioactif nécessite bien évidemment la réalisation préalable d'une thyroïdectomie totale.

9/ Cancers à risque « très faible »

Pour les microcarcinomes papillaires (de 10 mm ou moins) unifocaux, intrathyroïdiens, sans adénopathie suspecte ou métastatique, les consensus et recommandations précisent tous qu'une lobectomie thyroïdienne est suffisante (à condition que le lobe controlatéral ne contienne pas de nodule suspect) (11,19, 29). Une surveillance de la TSH ultrasensible et de l'échographie cervicale est recommandée. A l'heure actuelle, le rôle de la surveillance de la thyroglobuline après lobectomie n'est pas bien défini.

Etant donné le très bon pronostic de ces microcarcinomes papillaires de découverte fortuite par échographie, des équipes Japonaises ont étudié leur évolution naturelle en l'absence de traitement, en développant des protocoles de « surveillance active » échographique. Ce protocole comporte une échographie spécialisée tous les 6 mois. Selon les études de grandes cohortes (plus de 1000 patients) suivies au long cours (10 ans), il a été constaté que le risque d'évolution en taille de la tumeur ou l'apparition d'adénopathies métastatiques était surtout lié à l'âge (13). Les patients âgés de plus de 60 ans ont un risque de progression tumorale de 3 mm ou plus à 5 ans de 4%, alors que le risque de progression à 5 ans pour les patients âgés de moins de 40 ans était de 9%. Le risque d'apparition d'adénopathies métastatiques pour les patients jeunes était de 5% à 5 ans, alors que pour les patients de plus de 60 ans ce risque était seulement de 0,5% (30). A l'heure actuelle, en France, certains centres spécialisés proposent une surveillance active pour les microcarcinomes sélectionnés unifocaux, restant bien à distance de la capsule thyroïdienne sur les images d'échographie, sans adénopathie suspecte et sans contexte particulier (antécédent d'irradiation dans l'enfance notamment) et ce dans le cadre d'enregistrements prospectifs.

10/ Conclusions

La chirurgie pour des nodules thyroïdiens classés Bethesda III, IV ou V doit être la plus conservatrice possible, mais plusieurs facteurs peuvent conduire à la réalisation d'une thyroïdectomie totale d'emblée. Les cancers de la thyroïde doivent être classés selon le risque de récurrence prenant en compte différents critères tumoraux. Cette évaluation du risque permet de déterminer dans quelle mesure une thyroïdectomie totale, des évidements ganglionnaires et un traitement par l'iode radioactif sont indiqués, et ce toujours dans le cadre d'une discussion pluridisciplinaire spécialisée (RCP).

- Il convient de pratiquer la chirurgie la plus conservatrice possible pour des nodules indéterminés ou suspects (Bethesda III, IV et V) afin de minimiser les risques opératoires.
- La lobectomie est une option pour les nodules cytologiquement indéterminés ou folliculaires (Bethesda III et IV), en fonction des données échographiques et cytologiques au niveau du lobe controlatéral.
- L'examen extemporané n'a intérêt que pour les lésions classées Bethesda V.
- Pour les cancers, la taille, la présence d'adénopathies métastatiques, les autres facteurs influençant le risque de récurrence, l'indication d'iode radioactif, les modalités de surveillance et les recommandations actuelles sont à prendre en compte lors de la discussion pluridisciplinaire concernant le traitement.
- Pour les microcarcinomes (<11 mm), une lobectomie (ou une surveillance active dans le cadre d'un enregistrement prospectif) est suffisante.
- Pour les cancers différenciés à bas risque de récurrence (jusqu'à 40 mm, unifocaux, sans adénopathie métastatique, sans extension extrathyroïdienne), un traitement par lobectomie peut se discuter (toujours en réunion de concertation pluridisciplinaire), en prenant en compte les difficultés de surveillance et les conséquences en cas de récurrence. Si une thyroïdectomie totale peut être réalisée par un chirurgien expérimenté, elle reste un traitement dont les modalités de surveillance et les résultats à long terme sont bien connus et qui permet d'obtenir un taux élevé de guérison définitive.
- Les tumeurs à haut risque de récurrence relèvent d'une thyroïdectomie totale et d'un traitement adjuvant par l'iode radioactif.

11/ Références

1. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>.
2. Randolph GW, Clark OH 2013 Principles in thyroid surgery. In: Randolph GW (ed) Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 2nd edition. Elsevier, Philadelphia, PA, pp 273–293.
3. Moalem J, Suh I, Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an evidence-based review of the literature. *World J Surg*. 2008;32:1301-12.
4. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Ten-Year Follow-Up of a Randomized Clinical Trial of Total Thyroidectomy Versus Dunhill Operation Versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Multinodular Non-toxic Goiter. *World J Surg*. 2018;42:384-392.
5. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery* 2013;154:1346-1352; discussion 1352-3.
6. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Hyslop T, Reed SD, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes? *Ann Surg* 2017;265:402-407.
7. Wojtczak B, Aporowicz M, Kaliszewski K, Bolanowski M. Consequences of bleeding after thyroid surgery - analysis of 7805 operations performed in a single center. *Arch Med Sci*. 2018;14:329-335.
8. Park YM, Kim JR, Oh KH, et al .Comparison of functional outcomes after total thyroidectomy and completion thyroidectomy: Hypoparathyroidism and postoperative complications. *Auris Nasus Larynx* 2018 Apr 7.(e-pub)
9. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2243-2255.
10. Mathonnet M et al, What is the care pathway of patients who undergo thyroid surgery in France and its potential pitfalls? A national cohort. *BMJ Open* 2017;7:r013589.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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*. 2016 ;26:1-133.

12. Angell TE, Vyas CM, Barletta JA, et al. Reasons Associated with Total Thyroidectomy as Initial Surgical Management of an Indeterminate Thyroid Nodule. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1410-1417.
13. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:307-315.
14. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27:1341-1346.
15. James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. 2016, Wiley-Blackwell, 272 p.
16. Perrier N, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2018;68:55-63.
17. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-1214.
18. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246:375-81; discussion 381-384.
19. Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg* 2014;260:601-5; discussion 605-7.
20. Park YM, Lee DY, Oh KH, Cho et al. Clinical implications of pathologic factors after thyroid lobectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol* 2017;75:1-5.
21. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958-964; discussion 964-966.
22. Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg* 2014;38:68-79.
23. Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:115-21.
24. Murthy SP, Balasubramanian D, Subramaniam N, Nair G, et al. Prevalence of adverse pathological features in 1 to 4 cm low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2018 Feb 8. [Epub ahead of print]
25. Cox C, Bosley M, Southerland LB, et al. Lobectomy for treatment of differentiated thyroid cancer: can patients avoid postoperative thyroid hormone supplementation and be compliant with the American Thyroid Association guidelines? *Surgery* 2018;163:75-80.
26. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-9.
27. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2692-700.
28. Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017;78:162-175.
29. Jean-Louis Wémeau, Jean-Louis Sadoul, Michèle d'Herbomez, et al. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Med*. 2011; 40: 793-826.
30. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid carcinoma : time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:933-942.

CANCERS DE LA THYROÏDE À BAS RISQUE DE RÉCIDIVE : L'ÉVIDEMENT GANGLIONNAIRE CERVICAL PROPHYLACTIQUE A-T-IL UN INTÉRÊT ?

Elisabeth Mabelle

1/ Introduction

Le très bon pronostic spécifique des patients atteints de tumeurs différenciées de la thyroïde incite à proposer une prise en charge thérapeutique optimisée et personnalisée avec le moins d'iatrogénie possible pour éviter les surtraitements notamment des tumeurs à bas risque de récidives.

L'objectif de ce chapitre est de définir l'évidement ganglionnaire prophylactique du compartiment central du cou (ECP) et ses implications dans les cancers différenciés de la thyroïde à bas risque de récurrence. Il sera détaillé les arguments en faveur et contre sa réalisation lors de la thyroïdectomie totale initiale, puis la technique chirurgicale.

2/ Définitions et indications du type d'évidement ganglionnaire selon le stade TNM

Le traitement adapté des aires ganglionnaires cervicales laryngées (zone VI) et jugulo-carotidiennes (zone II, III, IV), selon la classification de Robbins (5, 6), est garant d'une chirurgie curative de première intention et conditionne la prise en charge postopératoire des cancers (*Figure 1*). Dans les cancers différenciés de la thyroïde, il existe des métastases ganglionnaires dans 20 à 90 % lors du diagnostic tous stades confondus (7-9).

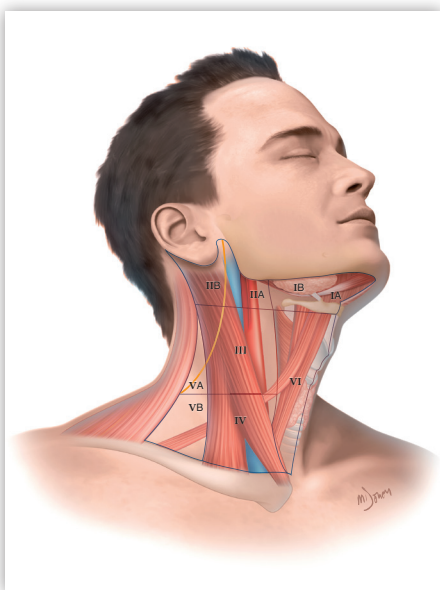


Figure 1 : La classification de Robbins

Pour traiter chirurgicalement les aires ganglionnaires, on définit l'évidement cervical comme prophylactique (ECP) lorsqu'il n'existe pas de métastase ganglionnaire diagnostiqué au bilan préopératoire, cliniquement et/ou sur l'échographie cervicale (N0b selon la classification TNM 8ème édition). Dans les cancers différenciés de la thyroïde, il concerne le groupe ganglionnaire cervical VI, le premier relais ganglionnaire. Les objectifs de l'ECP peuvent être définis ainsi : excision des métastases ganglionnaires occultes, connaissance du statut ganglionnaire, au prix de la plus faible morbidité possible (5). L'évidement prophylactique du groupe VI doit être réalisé de manière rigoureuse et systématique. Le nombre moyen de ganglions prélevés lors d'un ECP est de 6 s'il est unilatéral et de 11 lorsque l'évidement est bilatéral, mais il existe une grande variation inter-individuelle et le nombre de ganglions prélevés ne figure plus dans la classification TNM (10-13). Lorsque les patients présentent une lésion dite à bas risque de récurrence, c'est à dire classée T1b ou T2 (11- 40 mm), avec un statut ganglionnaire clinico-radiologique N0b anciennement cN0, sans métastases à distance (M0), il existe une controverse sur l'indication d'un évidement ganglionnaire cervical prophylactique

lors de la chirurgie initiale. Les microcarcinomes papillaires (T1a) sont traités dans un autre chapitre (cancers de la thyroïde à très faible niveau de risque) mais en l'absence d'adénopathie suspecte lors du bilan pré ou postopératoire, l'évidement ganglionnaire prophylactique n'est pas recommandé. En revanche, les recommandations nationales et internationales sont plus consensuelles pour les patients présentant des tumeurs T3T4N0bMx dans lesquelles l'évidement ganglionnaire prophylactique est indiqué en première intention.

Lorsqu'il existe des métastases ganglionnaires identifiées au bilan préopératoire (cN1), un évidement thérapeutique ou de nécessité est indiqué lors de la thyroïdectomie totale compte tenu du pronostic plus péjoratif en termes de contrôle loco-régional, justifiant un traitement locorégional initial plus agressif (7). L'objectif de l'évidement thérapeutique ou de nécessité est de retirer toutes les métastases ganglionnaires découvertes lors du bilan pré-opératoire (en particulier du groupe VI et des groupes III, IV ± II du côté homolatéral et/ou bilatéral) selon les recommandations internationales (14–16). L'exhaustivité de l'évidement est déterminée par l'étendue de la maladie ganglionnaire selon les données de l'échographie cervicale préopératoire. Le traitement chirurgical de première ligne des aires ganglionnaires envahies, définissant le statut N1a/b, a un rôle important dans les indications ultérieures de traitement adjuvant et les modalités de suivi d'une part et sur la survie sans récurrence d'autre part (10, 17, 18). L'évidement thérapeutique ou de nécessité permet également de rechercher des facteurs pronostiques de récurrence locale tels que le nombre, la taille des métastases ganglionnaires ainsi que la présence d'extension extra ganglionnaire (19, 20, 21). L'évidement thérapeutique est traité dans un autre chapitre du présent ouvrage.

3/ Facteurs prédictifs de métastases ganglionnaires

Certains paramètres préopératoires sont des facteurs prédictifs du risque de métastases ganglionnaires associé aux cancers différenciés de la thyroïde : l'âge supérieur à 45 ans, le sexe masculin, le caractère multifocal de la tumeur, l'extension au-delà de la capsule thyroïdienne, la taille de la tumeur. Malheureusement d'autres facteurs d'agressivité de la tumeur ne sont pas connus avant la chirurgie initiale comme le type histologique (cellules de Hürthle, sclérosant diffus, cellules hautes ou peu différenciées, effraction vasculaire engainements périnerveux). La mutation BRAF (BRAF V600G sur l'exon 15) serait un facteur de risque de métastases ganglionnaires et de récurrence, mais elle est souvent associée à une extension extra-thyroïdienne et ne peut être considérée, à l'heure actuelle, comme un facteur de risque indépendant (10, 22–25). Pour ces raisons, certaines sociétés savantes proposent un ECP pour les patients T1T2N0 présentant l'un des facteurs ci-dessus en préopératoire (26).

4/ La controverse de l'ECP pour les cancers de la thyroïde à bas risques de récurrence

La présence de métastases ganglionnaires est un facteur pronostique important des cancers de la thyroïde avec une fréquence élevée au moment du diagnostic (7–9, 27). L'échographie cervicale est l'imagerie de référence pour la recherche de métastases ganglionnaires cervicales des groupes VI, II, III, IV, malgré une sensibilité faible, de 35 à 50 %, pour leur détection dans le compartiment central (28–31). L'amélioration des performances de l'échographie cervicale serait un facteur permettant de mieux sélectionner les patients candidats à un évidement cervical prophylactique sans pour autant diminuer la survie sans récurrence (32). Selon les séries, il existe 30 à 80 % de métastases occultes (non vues à l'échographie) du compartiment central (15, 33, 34). Néanmoins, l'évidement ganglionnaire du groupe VI est un geste potentiellement iatrogénique d'un point de vue fonctionnel, avec le risque de survenue de paralysie des nerfs laryngés inférieurs et parfois supérieurs, et d'un point de vue biologique, avec la survenue d'hypoparathyroïdie transitoire et définitive qui sont à mettre en balance avec l'excellent taux de survie de plus de 90 % à 10 ans, notamment des patients atteints de cancers à bas risque (99%) (35). Plusieurs études ont montré que la réalisation d'un ECP ne modifiait ni la survie et ni les résultats oncologiques à long terme (36, 37).

Compte tenu de ces constatations, pour les cancers différenciés de la thyroïde à bas risque de récurrence, l'intérêt de l'ECP associé à la thyroïdectomie totale par rapport à la thyroïdectomie totale seule continue

d'être controversé avec différents arguments et résultats dans la littérature qui expliquent des différentes recommandations non consensuelles, car fondées sur des études de faible niveau de preuve, en l'absence d'études à long terme randomisées ayant un haut niveau de preuve (7, 38, 39). L'indication de l'ECP doit être retenue lors de la réunion de concertation multidisciplinaire avec une information appropriée du patient (25).

Impact sur la survie spécifique

Les cancers différenciés de la thyroïde à bas risque de récurrence, bien que fréquents dans la population générale, ont une faible mortalité et un faible taux de récurrence. Une des causes majeures remettant en question l'ECP est son absence d'impact sur la survie des patients ayant une lésion à bas risque (36, 37). La résection des métastases occultes, supposées être des micrométastases (< 2 mm), n'est pas un facteur pronostic car il s'agit le plus souvent de tumeurs indolentes, et l'administration d'iode radioactif est capable de traiter ces micrométastases si besoin (40). De plus, il a été montré que les patients avec des micrométastases avaient un risque de récurrence similaire aux patients avec un statut ganglionnaire pN0 (ou N0a selon la nouvelles classification TNM) (15, 20, 41).

Impact sur la survie sans récurrence locale

Le but de l'ECP ne serait pas d'augmenter la survie mais potentiellement éviter des ré-interventions du compartiment central pour récurrences locales et pour simplifier le suivi de ces patients à bas risque. Le contrôle locorégional à long terme est l'enjeu du traitement des cancers différenciés de la thyroïde pour préserver la qualité de vie des patients. En effet, chez les patients N0b le taux de récurrence locorégional peut atteindre 15 à 50 % selon les études (2, 7, 10, 15, 20, 42-46). Plusieurs études rétrospectives et trois méta-analyses retrouvaient une amélioration du taux de survie sans récurrence lorsque l'ECP du groupe VI était réalisé lors de la thyroïdectomie totale par rapport à la thyroïdectomie totale seule, avec un suivi allant de 3 à 10 ans selon les études (10, 17, 36, 37, 42, 43, 47-49). En 2013, Wang TS et al., et Lang BH et al., montraient sur 2 méta-analyses de 11 et de 14 études respectivement, un taux de récurrence d'environ 4% dans le groupe thyroïdectomie totale et ECP versus 8% pour le groupe thyroïdectomie totale seule (36, 37). Zhao WZ et al., retrouvaient sur 17 études, dont 3 prospectives, des résultats similaires avec un taux de récurrence locale de 4,6% dans le groupe thyroïdectomie totale + ECP (similaire aux autres méta-analyses) versus 7% dans le groupe thyroïdectomie totale seule (49). Les récurrences du compartiment central étaient moins fréquentes lorsqu'un ECP était réalisé (1,1%). Une mise à jour de la méta-analyse de Zhao WZ et al (70), avec 22 études, confirme la différence significative entre les groupes, avec un taux de récurrence de 5,9% pour le groupe avec ECP versus 7,2% pour le groupe sans ECP, et un taux de récurrence dans le compartiment central (niveau VI) de 1,3 % pour le groupe avec ECP versus 2,5% pour le groupe sans.

En contradiction, d'autres études ne retrouvaient pas plus de récurrences loco-régionales chez les patients opérés par thyroïdectomie totale seule (15, 50-56). Cependant, la plupart des récurrences et de ré-interventions surviennent dans un délai d'environ 2 ans lorsque les patients étaient opérés d'une thyroïdectomie totale seule et le suivi dans certaines études n'est pas assez long (56). Plusieurs méta-analyses ont statué en défaveur l'ECP, en absence de bénéfice sur le taux de récurrence locale et sur la survie sans récurrence par rapport aux patients opérés d'une thyroïdectomie totale seule (36, 55). Les critères d'inclusion de ces méta-analyses n'étaient pas homogènes avec plusieurs facteurs confondants (taille de la tumeur, statut ganglionnaire préopératoire, traitement par iode radioactif). Des études rétrospectives non-comparatives retrouvent un risque de récurrence ganglionnaire dans le secteur VI entre 0,4% et 1,8% pour les patients traités par thyroïdectomie seule (56, 57).

ECP comme outil de stadification des cancers différenciés à bas risque

Le statut ganglionnaire est un facteur pronostic important, ainsi que les caractéristiques des métastases ganglionnaires (taille, nombre, présence d'une effraction), si elles sont avérées, car ils définissent des critères d'agressivité de la tumeur (15, 20, 58-60). Les patients classés en préopératoire avec une tumeur de stade 1 et d'âge supérieur à 55 ans peuvent ainsi se voir reclassés en stade 3 en cas de présence de métastases ganglionnaires (14). Si l'influence de l'ECP sur le taux de récurrence est discuté, il permet néanmoins de

reclasser correctement les tumeurs en fonction de leur statut ganglionnaire anatomopathologique définitif, ce qui demeure la technique la plus sensible et spécifique de stadification (41, 61). Ainsi, il a été observé que les patients initialement N0b, avec des tumeurs reclassées T1T2pN1 après réalisation d'un ECP présentaient un taux de récurrence ganglionnaire plus élevé, que les patients pN0 (17, 62, 63).

De plus, l'analyse anatomopathologique des évidements prophylactiques peut révéler la présence de macrométastases ganglionnaires (>2mm) passées inaperçues à l'échographie cervicale préopératoire, chez patients reclassés pN1 après la chirurgie (thyroïdectomie totale et ECP). Ainsi ces patients pouvaient bénéficier d'iode radioactif comme les patients cN1 traités par évidement ganglionnaire de nécessité en chirurgie initiale (11, 50). Zhao WZ et al., dans leur méta-analyse, ont montré que les patients opérés d'un ECP avaient plus de traitements par iode radioactif du fait du reclassement des tumeurs (49). Enfin les patients avec des tumeurs T1T2pN0 peuvent également bénéficier d'un traitement adjuvant adapté à leur statut ganglionnaire définitif, soit par une dose d'iode radioactif plus faible, soit sursoir à ce traitement ; les modalités de suivi peuvent aussi être espacées dans cette population. L'ECP permet de personnaliser le traitement de ces tumeurs de bon pronostic, en réajustant la prise en charge thérapeutique postopératoire (10, 17).

» ECP et complications postopératoires

L'un des principaux éléments freinant le chirurgien à réaliser un ECP chez un patient N0b est la survenue de complications liées à la dissection plus importante du nerf laryngé inférieur et des glandes parathyroïdes, parfois réséquées dans l'ECP. En cas d'ECP central bilatéral, les taux d'hypoparathyroïdies définitives sont de l'ordre de 2 à 5% lors de la chirurgie initiale, (42, 64). La possibilité de réimplantation des glandes parathyroïdes dans le muscle sterno-cleido-mastoïdien limite la survenue d'hypoparathyroïdie définitive. En revanche, les taux d'hypocalcémie transitoire (16 à 47%) et de réimplantation des parathyroïdes (40%) sont plus élevés en comparaison avec la thyroïdectomie seule (37, 48, 51, 55, 65, 66) (**Tableau 2**).

Tableau 2. Taux d'hypoparathyroïdies transitoires et définitives dans les études rétrospectives évaluant la thyroïdectomie totale seule versus associée à l'ECP.

Taux d'hypoparathyroïdie transitoire			
Etude	TT seule	TT + ECP	p
Roh, 2007 (n= 155)	10%	31%	0,001
Palestini, 2008 (n= 305)	13%	27%	0,003
Sywak, 2006 (n= 447)	8%	18%	0,02
Giordano, 2012 (n=1087)	27,7%	51,9%	0,014
Raffealli, 2012 (n= 186)	18%	56%	0,001
Taux d'hypoparathyroïdie définitive			
Roh, 2007	0%	5%	0,06
Palestini, 2008	2,7%	0%	0,20
Sywak, 2006	0,5%	1,8%	0,27
Giordano, 2012	6, 3%	16,2%	0,001
Raffealli, 2012	0%	0,02%	ns

La présence d'une dysphonie séquellaire d'une paralysie du nerf laryngé inférieur définitive est estimée selon les études à 1 à 2 % des cas (67, 68) (**Tableau 3**). En revanche, l'influence de l'ECP sur le taux de paralysie laryngée inférieure transitoire est discutée et variable selon les études. Récemment plusieurs méta-analyses ont démontré que le taux d'hypothyroïdie transitoire et permanente et de paralysie récurrentielle transitoire était plus élevée en cas d'ECP associé à la thyroïdectomie totale (49, 69, 70).

Les complications définitives ne semblent, par contre, pas plus élevées lorsqu'un chirurgien expert réalise un ECP associé à la thyroïdectomie totale et d'ailleurs, ce geste est largement recommandé d'être réalisé par des équipes expérimentées dans les différentes recommandations internationales (42, 48, 51, 65, 66).

Une ré-intervention pour récurrence ganglionnaire dans la zone VI est un geste plus technique et pourvoyeur de complication définitives, même si, encore une fois, les études faites par des chirurgiens experts ne montrent pas plus de risque entre l'ECP réalisé lors de la chirurgie initiale et en cas de ré-intervention (21, 71). Malgré ces études (rétrospectives), il n'est actuellement pas recommandé de faire l'évidement prophylactique secondairement compte tenu du risque accru de complication retrouvé dans la littérature (72).

Tableau 3. Taux de paralysies laryngées inférieures et transitoires et définitives dans les études rétrospectives évaluant la thyroïdectomie totale seule versus associée à l'ECP.

Taux de paralysie du nerf laryngées inférieure transitoire			
Etude	TT seule	TT + ECP	p
Roh, 2007 (n= 155)	4,1%	7,3%	0,39
Palestini, 2008 (n= 305)	1,3%	5,4%	0,06
Sywak, 2006 (n= 447)	1,0%	1,8%	0,62
Raffealli, 2012 (n= 186)	0%	0%	-
Taux de paralysie du nerf laryngées inférieure définitive			
Roh, 2007	2,7%	3,6%	0,75
Palestini, 2008	1,3%	0%	0,34
Sywak, 2006	1%	0%	0,45
Giordano, 2012	1%	2,3%	0,099
Raffaelli, 2012	0%	0%	-

› ECP et IRA thérapie par I¹³¹

Des études rétrospectives ont montré que l'ECP contribuait à diminuer le taux de Thyroglobuline (Tg) en postopératoire, en comparaison à l'exérèse tumorale seule avec une effet sur l'anxiété des patients lors de la surveillance (43, 48). Un taux bas de Tg après le traitement de première ligne est associé à un meilleur pronostic, quel que soit le stade initial de la tumeur (63, 73).

La thérapie alternative pour traiter les aires ganglionnaires N0b est l'administration d'iode radioactif dans l'objectif d'une rémission complète définie par un taux de thyroglobuline indétectable associé à une échographie normale. L'intérêt de l'ECP réalisé avant cette administration est de sélectionner les patients pN1 qui nécessiteront un traitement par iode radioactif, à l'inverse des tumeurs classées pN0 qui pourraient y sursoir ou recevoir une dose moins importante. De plus, Nascimento et al. ont démontré qu'un taux indétectable de thyroglobuline en postopératoire permettait de ne pas refaire de dosage à 1 an après IRA thérapie, et ainsi espacer le suivi des patients (74). Cette étude montrait aussi que la présence d'une récurrence et un taux de thyroglobuline détectable concernaient uniquement les patients avec un statut pN1 après thyroïdectomie totale et ECP.

5/ ECP central unilatéral ou bilatéral ?

Le caractère uni ou bilatéral de l'ECP est aussi sujet à controverse. Certaines équipes proposent un ECP unilatéral dans l'objectif d'obtenir le statut ganglionnaire définitif afin d'adapter le suivi et la dose d'iode radioactif avec une morbidité opératoire moindre par rapport à l'ECP bilatéral; dans ce cas il ne s'agit pas d'un geste thérapeutique mais pronostique (59, 65).

Selon les recommandations françaises, l'ECP peut être réalisé de manière unilatérale ou bilatérale, en commençant toujours du côté de la lésion tumorale (38). Dans environ 10 à 40% des cas, il existe des métastases controlatérales (46, 51, 75-77). Hartl et al., et Koo BS et al., ont identifié 3% et 6,7% de « skip nodal metastasis » respectivement, métastases uniquement du compartiment para-trachéal controlatéral à la tumeur pour des patients initialement N0b (11, 75). De plus, la présence de métastases ganglionnaires homolatérales était un facteur prédictif indépendant de métastases controlatérales (46, 78).

6/ Recommandation des sociétés savantes nationales et internationales sur les cancers de la thyroïde en 2018 (Tableau 4)

Tableau 4 . Recommandations des sociétés savantes nationales et internationales sur l'indication de l'évidement ganglionnaire prophylactique pour les tumeurs différenciées de la thyroïde à bas risque de récurrences.

Sociétés savantes nationales et internationales	Année	Indication de l'ECP pour T1T2 N0b M0
International Association of Endocrine Surgery	2014	Recommandé si âge > 45 ans ou <15 ans, sexe masculin, tumeur multifocale ou bilatérale
Société Française d'ORL	2012	Recommandé (ECP uni ou bilatéral)
Société européenne des chirurgiens endocrinien (ESES)(26)	2014	Recommandé si âge > 45 ans ou <15 ans, sexe masculin, tumeur multifocale ou bilatérale (ECP unilatéral)
Société française d'endocrinologie		Non recommandé
Société européenne d'oncologie médicale (79)	2012	Ni recommandé ni non recommandé (controversé)
European thyroid association	2006	Non recommandé
American thyroid association (14)	2015	Non recommandé
Latin american thyroid society	2009	Non recommandé
British thyroid association (80)	2014	Recommandé (ECP bilatéral) si âge > 45 ans tumeur multifocale, extension extra capsulaire
Japanese society of thyroid surgeons (81)	2011	Recommandé
National Comprehensive Cancer Network (82)	2015	Non recommandé

Actuellement les recommandations nationales et internationales des diverses sociétés savantes sont divisées concernant l'indication de l'ECP de la chirurgie initiale, dans les cancers à bas risque de récurrence, ce qui n'est pas sans conséquences pour le patient, les médecins ainsi que les autorités de santé.

Les recommandations françaises et la société française d'ORL et chirurgie cervico-faciale préconisent un ECP ipsilatéral, voire bilatéral sous réserve que les glandes parathyroïdes aient été repérées, pour les tumeurs T1b et T2 avérés afin de diminuer le risque de récurrence locale et d'effectuer une stadification ganglionnaire (38, 83). La British Thyroid Association et la société japonaise des chirurgiens endocriniens et thyroïdiens recommandent un ECP bilatéral du groupe VI dans certains cas de tumeur T1b ou T2, N0b (âge > 45 ans, extension extrathyroïdienne.) (80, 84). Toutes les recommandations s'accordent pour dire que les ECP doivent être effectués par des chirurgiens expérimentés. Rien ne prouve que l'ECP diminue le taux de mortalité, ce qui modère l'approche des recommandations européennes de 2006 qui n'ont pas formulé d'avis sur l'intérêt de l'ECP (85).

En revanche la thyroïdectomie seule est recommandée comme traitement de référence par l'association française de chirurgie endocrinienne (http://www.chirurgie-endocrinienne.net/download/afce_concensus_cancerthyroïde0907.pdf), l'American Thyroid Association (14), la société européenne des chirurgiens endocriniens (26), l'Association Allemande des chirurgiens endocriniens (86).

Dans ce contexte, une étude française de phase 3 financée par un PHRC national a été lancée en 2018 afin d'apporter un niveau de preuve supérieur. Il s'agit d'une étude prospective randomisée menée dans 27 centres, nommée ESTIMABL3 pour "ESTIMATION de l'impact de l'évidement ganglionnaire prophylactique du compartiment central du cou sur les résultats oncologiques des cancers différenciés de la thyroïde à Bas risque de récurrence Loco-régionale". L'objectif principal est d'évaluer la non-infériorité de la thyroïdectomie totale seule par rapport à la thyroïdectomie totale avec évidement ganglionnaire prophylactique bilatéral du compartiment central pour les carcinomes papillaires de la thyroïde cT1bT2N0. Tous les patients recevront une dose de 30 mCi d'I131 entre 2 et 4 mois après la chirurgie. Les critères pour juger de la rémission ou récurrence seront évalués à 1, 3 et 5 ans : taux de thyroglobuline ultrasensible, échographie cervicale, scintigraphie corps entier après 30 mCi d'I131 en postopératoire. La qualité de vie des patients sera évaluée ainsi que les complications à 1 an : hypocalcémie, dysphonie, dysphagie. Le critère de jugement principal sera le taux de patients en rémission complète (ou « excellente réponse ») ayant un taux de thyroglobuline bas et une échographie normale à 1 an. Il s'agit d'une étude de non-infériorité avec l'hypothèse que la différence entre « curage » et « pas de curage » en terme de rémission complète à 1 an ne dépassera pas 5%.

7/ Technique chirurgicale de l'évidement ganglionnaire cervical dans les cancers de la thyroïde

L'évidement cervical sélectif du groupe VI est délimité en haut par l'os hyoïde, latéralement par les artères carotides communes, en avant par la face postérieure des muscles infra-hyoïdiens, en arrière par le fascia cervical profond et en bas par la fourchette sternale (6, 11, 17) (Figure 2). Cet évidement correspond à l'exérèse en bloc de tout le tissu cellulo-adipeux et lymphatique pré-trachéal, para-trachéal et pré-laryngé en préservant les nerfs laryngés inférieurs et les quatre glandes parathyroïdes (87). Les ganglions du groupe VI sont situés majoritairement à la partie supérieure de l'isthme et dans les parties plutôt inférieures des compartiments latéro-trachéaux, à la face postérieure des lobes thyroïdiens. Peu de ganglions sont présents dans la partie supérieure des loges thyroïdiennes mais nécessitent une exploration peropératoire

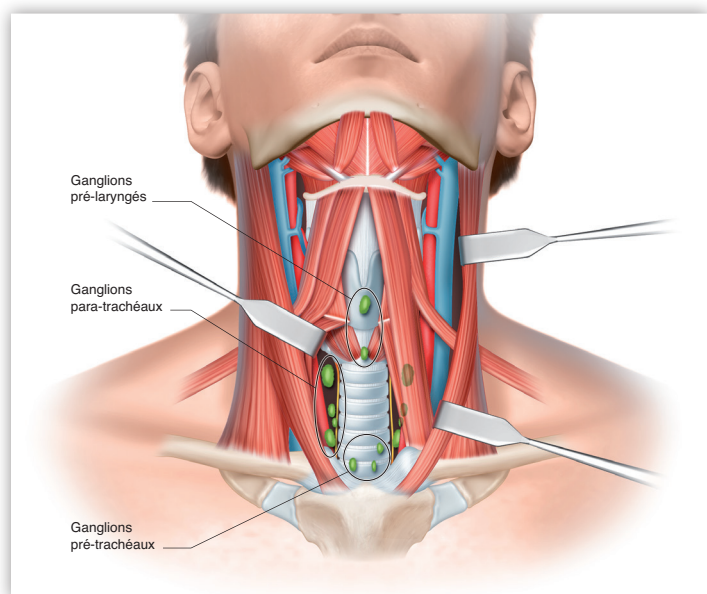


Figure 2 : Limites de dissection du groupe ganglionnaire VI : Résection du tissu cellulo-graisseux et des ganglions des zones pré-laryngées, pré-trachéaux et paratrachéales.

de principe. Une réimplantation des glandes parathyroïdes est effectuée généralement dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien homolatéral si la dissection ne permet pas leur conservation (88). Il convient également d'examiner avec soin les pièces de thyroïdectomie totale et d'évidement afin d'extraire une parathyroïde passée inaperçue avant de la stériliser.

La réalisation de l'ECP se fait par la même voie d'abord que l'exérèse de la tumeur : une cervicotomie horizontale. Les ganglions pré-laryngés situés entre l'os hyoïde et le cartilage thyroïde peuvent être réséqués en bloc avec le lobe pyramidal (la pyramide de Lalouette). La dissection proprement dite du compartiment central commence par la libération des muscles sterno-thyroïdiens qui limitent la loge thyroïdienne jusqu'à la fourchette sternale (limite inférieure), sans les sectionner. Les faces postérieures des reliquats thymiques

sont repérées, souvent grâce aux veines longitudinales adjacentes qui plongent ensuite dans les veines innominées ; leur position varie avec l'âge du patient et sa morphologie. Il est important de disséquer ces veines de manière précautionneuse car leur saignement peut provoquer des hémorragies du médiastin supérieur difficilement contrôlables. Il n'est pas nécessaire d'enlever les reliquats thymiques dans l'évidement central prophylactique (Figure 3), ce d'autant qu'ils peuvent contenir des parathyroïdes. Les métastases ganglionnaires dans le thymus sont rares, de l'ordre de 4% (18).

Compte tenu du trajet différent à droite et à gauche du nerf laryngé inférieur, la dissection de ces deux compartiments est décrite de manière spécifique.

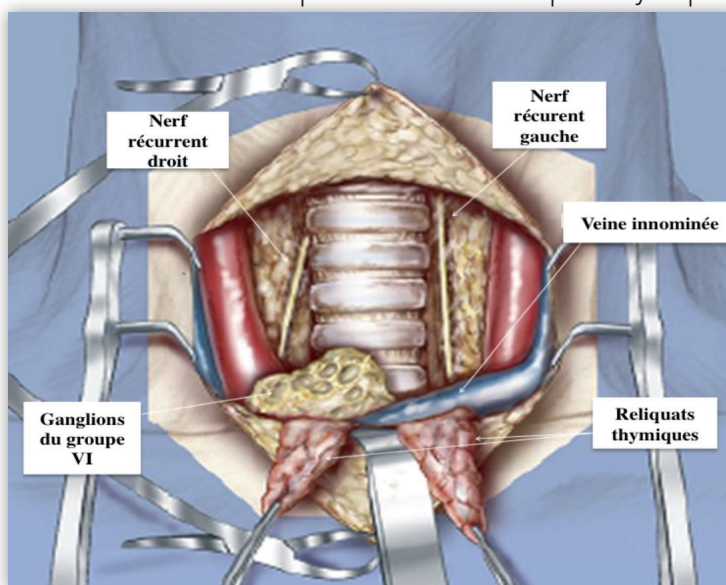


Figure 3 :
Loge thyroïdienne après dissection du compartiment central bilatéral

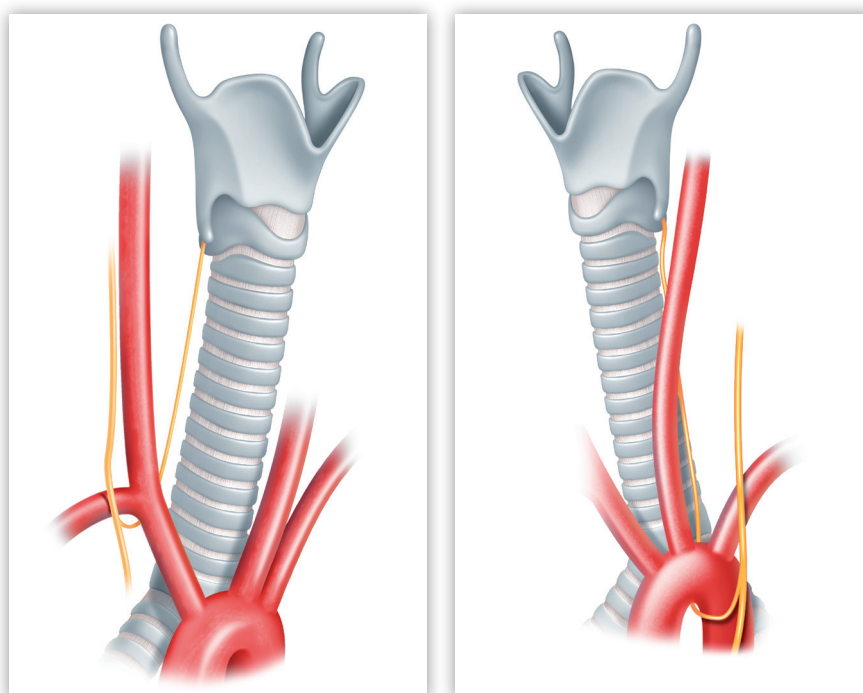


Figure 4 : Trajet des nerfs laryngés inférieurs droit et gauche.

• **Dissection para-trachéale gauche. (Figure 4 et 5)** L'opérateur principal sera généralement placé du côté gauche ou à la tête du patient. Le premier temps consiste à visualiser le nerf laryngé inférieur qui possède un trajet plus vertical et plus proche de l'œsophage par rapport à la droite. Ces deux éléments constituent le plan profond des tissus graisseux et lymphatiques à réséquer. L'artère carotide primitive gauche est disséquée sur sa face antéro-médiale et constitue la limite latérale, puis la trachée médialement est libérée à son tour des tissus adipeux en préservant le nerf laryngé inférieur et le péri-chondre. Pour ce temps opératoire, l'aide refoule la trachée et le larynx en controlatéral et vers le haut. En bas la dissection de ces deux structures s'arrête en regard de la projection de la fourchette sternale. Durant tout ce temps opératoire, une hémostase préventive doit être privilégiée car une hémorragie peut rapidement entraver la visibilité du nerf laryngé inférieur et de l'œsophage. Les petits vaisseaux doivent être cautérisés de manière élective à la bipolaire ou par d'autres dispositifs hémostatiques (thermofusion, piézoélectrique, micro-ondes ou électrique) ou bien ligaturés. Pour terminer, la face antérieure du nerf laryngé inférieur est disséquée de sa partie supérieure vers sa partie inférieure à l'aide d'une traction douce de l'évidement. A gauche, il n'y a généralement pas de tissu graisseux ou lymphatique entre le nerf laryngé inférieur et l'œsophage. Cette zone n'a donc pas besoin d'être disséquée de manière prophylactique.

Durant le temps de dissection du nerf laryngé inférieur les principes basiques de dissection nerveuse doivent être appliqués : ne pas toucher le nerf, pas d'électrocoagulation à son contact, laisser le périnèvre, disséquer en tractant plutôt qu'en effectuant des gestes de frottement ou de grattage des tissus adjacents. La traction de la trachée par l'aide ne doit pas étirer le nerf mais simplement permettre une meilleure visibilité du champ opératoire afin de redresser le nerf. La limite supérieure de l'ECP est généralement l'artère thyroïdienne inférieure gauche. Il existe très rarement des ganglions au-dessus de celle-ci. Au bord inférieur de l'ECP, le tissu cellulo-adipeux est coupé horizontalement dès lors que le nerf laryngé inférieur a été disséqué sur toute la longueur nécessaire.

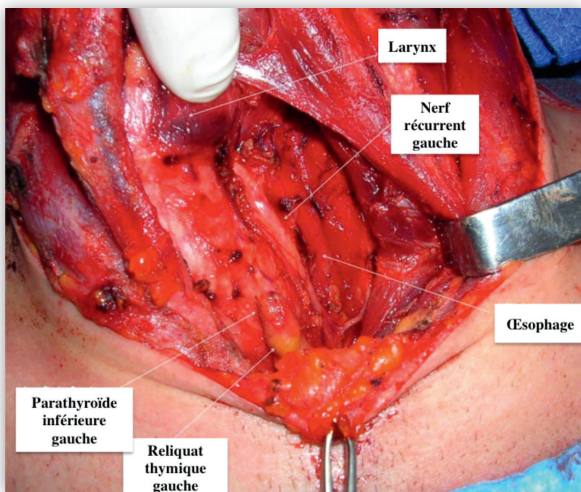


Figure 5 : ECP à gauche.

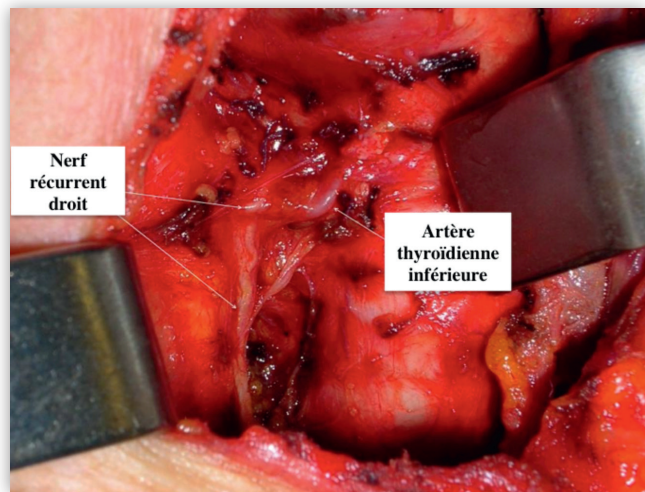


Figure 6 : ECP à droite.

• **Dissection para-trachéale droite. (Figure 4 et 6)** Pour ce temps opératoire, le chirurgien restera du côté gauche du patient. A la différence du côté gauche, le trajet du nerf laryngé inférieur droit est plus court, plus oblique et plus éloigné de l'œsophage. L'ECP droit s'effectue à la partie antérieure du nerf laryngé inférieur droit (« pré-nerveux ») mais également à sa partie postérieure (en « rétro-nerveux »). Comme à gauche, la dissection commence par la libération de la face profonde du reliquat thymique, avec recherche de la glande parathyroïde inférieure si elle n'a pas été identifiée lors de la thyroïdectomie, puis la partie antéro-médiale de l'artère carotide commune est libérée du haut vers le bas jusqu'au tronc artériel brachio-céphalique (ou le niveau de la fourchette sternale). Médialement, les tissus pré et para-trachéaux sont disséqués et coagulés de la partie antérieure vers la partie postérieure jusqu'à l'œsophage et au fascia pré-vertébral. Ce temps peut être facilité par l'aide qui tracte la trachée vers la gauche. Lorsque les tissus lymphatiques sont libérés, la dissection du nerf laryngé inférieur commence en mobilisant le contenu

de l'ECP. Le chirurgien peut disséquer le long de la partie médiale du nerf. On libère ensuite l'ECP du nerf et des branches de l'artère thyroïdienne inférieure en évitant de manipuler le nerf. Il est possible de commencer par une dissection superficielle par rapport au nerf laryngé inférieur puis de scinder en deux l'ECP droit pour faire la dissection profonde et médiale dans un second temps. L'intervention s'arrête à l'artère thyroïdienne inférieure comme du côté gauche.

Dans cette technique chirurgicale, l'ordre des différents temps et la direction de la dissection nerveuse peuvent être modifiés selon les observations peropératoires surtout en cas d'évidement ganglionnaire de nécessité (évidement thérapeutique). Il peut être effectué en un seul bloc avec la thyroïde pour des tumeurs infiltrantes ou en présence de volumineuses métastases ganglionnaires ce qui n'est pas le cas des ECP. Certains auteurs préconisent également l'évidement du groupe VII dans l'ECP (jusqu'au tronc artériel brachio-céphalique) (5, 10).

Les cancers différenciés de la thyroïde à bas risque se présentent souvent avec des métastases ganglionnaires occultes qui peuvent être traitées secondairement par iode radioactif dans le cas de micrométastases mais dans certains cas il s'agit de macrométastases non diagnostiquées lors du bilan préopératoire. Le rôle de l'évidement ganglionnaire prophylactique reste un geste controversé pour les tumeurs de 1 à 4 cm. En l'absence de technique plus sensible et spécifique, l'ECP est l'outil le plus fiable pour obtenir un statut ganglionnaire précis qui permet de personnaliser le traitement et le suivi des patients pour ces tumeurs qui demeurent de très bon pronostic. Une sélection plus précise des patients est recommandée par certaines sociétés savantes et proposent ce geste associé à la thyroïdectomie totale lorsqu'il existe des facteurs péjoratifs (26, 80). Les patients doivent être informés du risque plus élevé d'hypoparathyroïdie et de paralysie transitoire du nerf laryngé inférieur en cas d'ECP associé à la thyroïdectomie totale.

CE QU'IL FAUT RETENIR	
Une étude prospective randomisée multicentrique est actuellement en cours en France pour étudier l'impact de l'ECP sur le taux de rémission complète dans ces cancers à bas risque de récurrence (ESTIMABL3).	
POUR	CONTRE
<ul style="list-style-type: none"> • Il existe 30 à 80 % des métastases ganglionnaires occultes dans le compartiment central en préopératoire dans les cancers différenciés de la thyroïde (1-4) • Probable faible diminution des récurrences ganglionnaires dans le compartiment central • Permet une stadification ganglionnaire précise et complète (pN) • Informe sur facteur péjoratif des métastases (taille, nombre, effraction) • Permet d'adapter la dose d'iode radioactif au statut ganglionnaire et les modalités de suivi • Probable taux de thyroglobuline postopératoire indétectable ou diminué 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'impact sur la survie spécifique • Système de stadification ganglionnaire invasif • Peut être remplacé par l'iode radioactif pour traiter les micrométastases si besoin • Nécessite des chirurgiens et centres experts • Risque plus élevé d'hypoparathyroïdie transitoire et/ou permanente par rapport à la thyroïdectomie totale seule

8/ Références

1. Wada N, Duh Q, Sugino K, et al (2003) Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas Frequency, Pattern of Occurrence and Recurrence, and Optimal. 237:399–407.
2. Trimboli P, Ulisse S, Graziano FM, et al (2006) Trend in thyroid carcinoma size, age at diagnosis, and histology in a retrospective study of 500 cases diagnosed over 20 years. *Thyroid* 16:1151–1155.
3. Mulla M, Schulte K (2012) Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer : a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:131–136. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04162.x
4. Hall CM, Snyder SK, Mu Y, Lairmore TC (2016) Routine central lymph node dissection with total thyroidectomy for papillary thyroid cancer potentially minimizes level VI recurrence. *Surgery* 160:1049–1058. doi: 10.1016/j.surg.2016.06.042
5. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al (2008) Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:536–538.
6. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al (2009) Consensus Statement on the Terminology and Classification of Central Neck Dissection for Thyroid Cancer. 19:1153–1158.
7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al (2009) Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167–1213.
8. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al (2007) Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis : validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg* 31:2085–2091. doi: 10.1007/s00268-007-9224-y
9. Gimm O, Rath FW, Dralle H (1998) Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 85:252–254.
10. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG (2010) Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery* 148:1100–1107. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.019
11. Hartl DM, Leboulleux S, Ghuzlan A Al, Baudin E (2012) Optimization of Staging of the Neck With Prophylactic Central and Lateral Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b7b68
12. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT (2008) Papillary thyroid cancer : controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope* 118:2161–2165. doi: 10.1097/MLG.0b013e31818550f6
13. Chung YS, Kim JY, Bae J, et al (2009) Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma : results of therapeutic lymph node dissection. *Thyroid* 19:241–246.
14. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al (2016) 2015 American Thyroid Association Management. *Thyroid* 26:1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
15. Bardet S, Malville E, Rame J, et al (2008) Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 551–560. doi: 10.1530/EJE-07-0603
16. Bilimoria KY, Bentrm DJ, Ko CY, et al (2007) Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 246:375–384. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697d9
17. Bonnet S, Hartl DM, Travagli J (2010) Lymph node dissection for thyroid cancer. *J Visc Surg* 147:155–159. doi: 10.1016/j.jvisc.2010.06.007
18. El Khatib Z, Lamblin J, Aubert S, et al (2010) Is Thyrectomy Worthwhile in Central Lymph Node Dissection for Differentiated Thyroid Cancer ? *World J surg* 34:1181–1186. doi: 10.1007/s00268-009-0363-1
19. Siegel R, Desantis C, Virgo K, et al (2012) Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. *cancer J Clin* 0:1–22. doi: 10.3322/caac.21149.
20. Randolph GW, Duh Q, Heller KS, et al (2012) The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 22:1144–1152. doi: 10.1089/thy.2012.0043
21. Shen WT, Ogawa L, Ruan D, et al (2010) Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 145:272–275.
22. Min KS, Jun SB, Lim YS, et al (2013) Modiolus-Hugging Intracochlear Electrode Array with Shape Memory Alloy. 2013:
23. Kim WW, Park HY, Jung JH (2013) Surgical extent of central lymph node dissection in clinically node-negative papillary thyroid cancer. *Head* 145:1616–1620. doi: 10.1002/HED
24. Tufano RP, Teixeira G, Bishop J, et al (2012) BRAF Mutation in Papillary Thyroid Cancer and Its Value in Tailoring Initial Treatment. *Medicine* 91:274–286. doi: 10.1097/MD.0b013e31826a9c71
25. Agrawal N, Evasovich MR, Kandil E, et al (2017) Indications and extent of central neck dissection for papillary thyroid cancer : An American Head and Neck Society Consensus Statement. *Head Neck* 1–11. doi: 10.1002/HED
26. Sancho JJ, Lennard TWJ, Paunovic I, et al (2014) Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer : a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). 155–163. doi: 10.1007/s00423-013-1152-8
27. Mazzaferri EL, Jhiang SM (1994) Long-Term Impact of Initial Surgical and Medical Therapy on Papillary and Follicular Thyroid Cancer. 97:

28. Wu L, Gu H, Qu X, et al (2012) The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma : A meta-analysis. *Eur J Radiol* 81:1798–1805. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.04.028
29. Choi JS, Kim J, Kim JY, et al (2009) Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *Neuroradiol Neck Imaging* 193:871–878. doi: 10.2214/AJR.09.2386
30. Morita S, Mizoguchi K, Suzuki M, Iizuka K (2010) The accuracy of 18 (F) -Fluoro-2-Deoxy- D -Glucose-Positron Emission Tomography / Computed Tomography , Ultrasonography , and Enhanced Computed Tomography alone in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary T. *World J Surg* 34:2564–2569. doi: 10.1007/s00268-010-0733-8
31. Ahn EJ, Lee, Jeong H, Yi JS, et al (2008) Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J surg* 32:1552–1558. doi: 10.1007/s00268-008-9588-7
32. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al (2017) The effectiveness of prophylactic modified neck dissection for reducing the development of lymph node recurrence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 41:2283–2289. doi: 10.1007/s00268-017-4023-6
33. Choi JS, Chung WY, Kwak JY, et al (2011) Staging of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography : performance in a large series. *Ann Surg Oncol* 18:3572–3578. doi: 10.1245/s10434-011-1783-3
34. Cranshaw IM, Carnaille B (2008) Micrometastases in thyroid cancer . An important finding ? *Surg Oncol* 17:253–258. doi: 10.1016/j.suronc.2008.04.005
35. Schlumberger M (2013) Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Med Prog* 338:297–306.
36. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, et al (2013) A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 20:3477–3483. doi: 10.1245/s10434-013-3125-0
37. Lang BH, Ng S, Lau LLH, et al (2013) A Systematic Review and Meta-Analysis of Prophylactic Central Neck Dissection on Short-Term Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma After Total Thyroidectomy. *thyroid* 23:1087–1098. doi: 10.1089/thy.2012.0608
38. Guerrier B, Righini C, Garrel R (2012) Prise en charge ganglionnaire dans les cancers différenciés de souche folliculaire du corps thyroïde chez l ' adulte. *Recomm. la Société Française d ' Oto Rhino Laryngol. Chir. la Face du Cou*
39. Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, et al (2015) Impact of prophylactic central neck dissection on oncologic outcomes of papillary thyroid carcinoma : a review. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 272:1577–1586. doi: 10.1007/s00405-014-3104-5
40. Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL (2009) The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 19:683–689.
41. Moreno MA, Edeiken-monroe BS, Siegel ER, et al (2012) In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, regional control and survival. *Thyroid* 22:347–355. doi: 10.1089/thy.2011.0121
42. Hartl DM, Al A, Isabelle G, Schlumberger M (2013) Prophylactic Level II Neck Dissection Guided by Frozen Section for Clinically Node-Negative Papillary Thyroid Carcinoma : Is It Useful ? doi: 10.1007/s00268-013-2316-y
43. Popadich A, Levin O, Lee JC, et al (2011) A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery* 150:1048–1057. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.003
44. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J (2005) Clinically Significant Prognostic Factors for A Population-Based , Nested Case – Control Study. *Cancer* 106:524–531. doi: 10.1002/cncr.21653
45. So YK, Seo Y, Son Y (2012) Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma : Influence on serum thyroglobulin level , recurrence rate , and postoperative complications. *Surgery* 151:192–198. doi: 10.1016/j.surg.2011.02.004
46. Roh J, Kim J, Park C II (2011) Central lymph node metastasis of unilateral papillary thyroid carcinoma : patterns and factors predictive of nodal metastasis, morbidity, and recurrence. *Ann Surg Oncol* 18:2245–2250. doi: 10.1245/s10434-011-1600-z
47. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W (2013) Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg* 100:410–418. doi: 10.1002/bjs.8985
48. Sywak M, Cornford L, Roach P, et al (2006) Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 140:1000–1007. doi: 10.1016/j.surg.2006.08.001
49. Zhao W, You L, Hou X, et al (2017) The effect of prophylactic central neck dissection on locoregional recurrence in papillary thyroid cancer after total thyroidectomy : a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 24:2189–2198. doi: 10.1245/s10434-016-5691-4
50. Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY (2012) Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 19:60–67. doi: 10.1245/s10434-011-1833-x
51. Raffaelli M, Crea C De, Sessa L, et al (2012) Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node – negative papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 957–964.
52. Zhu W, Zhong M, Ai Z (2013) Systematic evaluation of prophylactic neck dissection for the treatment of papillary thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 43:883–888. doi: 10.1093/jcco/hyt087

53. Wang TS, Evans DB, Fareau GG, et al (2012) Effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 19:4217–4222. doi: 10.1245/s10434-012-2594-x
54. Chan AC, Hung B, Lang H, Wong KP (2013) The pros and cons of routine central compartment neck dissection for clinically nodal negative (cN0) papillary thyroid cancer. 2:186–195. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.10.10
55. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, et al (2010) Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer : a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 17:3287–3293. doi: 10.1245/s10434-010-1137-6
56. Nixon IJ, Wang LY, Ganly I, et al (2016) Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection. *Br J Surg* 103:218–225. doi: 10.1002/bjs.10036.Outcomes
57. Monchik JM, Simon CJ, Caragacianu DL, et al (2007) Does failure to perform prophylactic level VI node dissection leave persistent disease detectable by ultrasonography in patients with low-risk papillary carcinoma of the thyroid ? *Surgery* 146:1182–1187. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.024
58. Conzo G, Docimo G, Pasquali D, et al (2013) Predictive value of nodal metastases on local recurrence in the management of differentiated thyroid cancer . Retrospective clinical study. *BMC Surg* 13:S3. doi: 10.1186/1471-2482-13-S2-S3
59. Barbosa MP, Momesso D, Bulzico DA, et al (2017) Metastatic lymph node characteristics as predictors of recurrence / persistence in the neck and distant metastases in differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 61:584–589. doi: 10.1590/2359-3997000000307
60. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al (2005) Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and / or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5723–5729. doi: 10.1210/jc.2005-0285
61. Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F (2006) The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch otolaryngol Head Neck Surgeck Surg* 132:650–654.
62. Costa S, Giugliano G, Santoro L, et al (2009) Role of prophylactic central neck dissection in cN0 papillary thyroid cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 29:61–69.
63. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al (2010) Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation : using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new american thyroid association s. *Thyroid* 20:1341–1349. doi: 10.1089/thy.2010.0178
64. Lee KE, Chung IY, Kang E, et al (2013) Ipsilateral and contralateral central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer : Patterns and predictive factors of nodal metastasis. *Head neck* 35:672–676. doi: 10.1002/HED
65. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, et al (2012) Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma : results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid* 22:911–916. doi: 10.1089/thy.2012.0011
66. Palestini N, Borasi A, Cestino L, et al (2008) Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer ? Our experience. *Langenbecks Arch Surg* 393:693–698. doi: 10.1007/s00423-008-0360-0
67. Henry J, Gramatica L, Denizot A, et al (1998) Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients wuth papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 383:167–169.
68. Moley J, Lairmore T, Doherty G, et al (1999) Preservation of the recurrent laryngeal nerves in thyroid and parathyroid reoperations. *Surgery* 126:677–679.
69. Liang J, Li Z, Fang F, et al (2017) Is prophylactic central neck dissection necessary for cN0 differentiated thyroid cancer patients at initial treatment ? A meta-analysis of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 37:1–8. doi: 10.14639/0392-100X-1195
70. Zhao W, Luo H, Zhou Y, Dai W (2017) Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma : An updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 43:1989–2000. doi: 10.1016/j.ejso.2017.07.008
71. Alvarado R, Sywak MS, Delbridge L, Sidhu SB (2007) Central lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer : Is there added morbidity ? *Surgery* 145:514–518. doi: 10.1016/j.surg.2009.01.013
72. Muller S, Senne M, Kirschniak A, et al (2017) Impact of surgical resection extension on outcome for primary well-differentiated thyroid cancer — a retrospective analysis. *World J Surg Oncol* 15:1–5. doi: 10.1186/s12957-017-1261-x
73. Baek S, Jung K, Kang S, et al (2010) Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 20:147–152.
74. Nascimento C, Borget I, Ghuzlan A Al, et al (2011) Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. 29–40. doi: 10.1677/ERC-10-0292
75. Koo BS, Choi EC, Yoon Y, Kim D (2009) Predictive Factors For Ipsilateral or Contralateral Central Lymph Node Metastasis in Unilateral Papillary Thyroid Carcinoma. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a40919
76. Hartl DM, Mamelle E, Borget I, Leboulleux S (2013) Influence of Prophylactic Neck Dissection on Rate of Retreatment for Papillary Thyroid Carcinoma. doi: 10.1007/s00268-013-2089-3
77. Moo TS, Umunna B, Kato M, et al (2009) Ipsilateral Versus Bilateral Central Neck Lymph Node Dissection in Papillary Thyroid Carcinoma. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b3adab
78. Koo BS, Choi EC, Park Y, Kim E (2010) Occult contralateral central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma with unilateral lymph node metastasis in the lateral neck. *J Am Coll Surg* 210:895–900. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.037
79. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al (2012) Thyroid cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for. doi: 10.1093/annonc/mds230

80. Perros C, Colley S, Boelaert K, et al (2014) British Thyroid Association Guidelines for the Management of thyroid cancer. 81:
81. Takami H, Ito Y, Okamoto T (2011) Therapeutic Strategy for Differentiated Thyroid Carcinoma in Japan Based on a Newly Established Guideline Managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. 111–121. doi: 10.1007/s00268-010-0832-6
82. https://nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdk (2016) National Comprehensive Cancer Network, Thyroid carcinoma.
83. Borson-chazot F, Bardet S, Bournaud C, et al (2008) Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin. *Ann endocrinol* 69:472–86.
84. Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al (2014) Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons : a gradual move towards consensus between japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. *World J surg* 38:2002–2010. doi: 10.1007/s00268-014-2498-y
85. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. doi: 10.1530/eje.1.02158
86. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, et al (2013) German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 398:347–375. doi: 10.1007/s00423-013-1057-6
87. Grodski S, Cornford L, Sywak M, et al (2007) Clinical review routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer : surgical technique. *Anz j Surg* 77:203–208. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04019.x
88. Olson JA, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA (1996) Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Ann Surg* 223:472–478.

LES METASTASES GANGLIONNAIRES, QUELLE CHIRURGIE ?

Rais Obongo, Joanne Guerlain

Ce qu'il faut retenir :

- Les facteurs de risque de métastases ganglionnaires sont : le terrain (âge <16 ans, âge >45 ans, sexe masculin), le type histologique (carcinome papillaire), la taille de la tumeur, l'extension extra-thyroïdienne et le caractère multifocal
- Une échographie détaillée des aires ganglionnaires doit être réalisée en préopératoire pour tout cancer de la thyroïde
- Le compartiment central est le plus souvent atteint par des métastases ganglionnaires de cancers thyroïdiens.
- La chirurgie est le traitement de référence des métastases ganglionnaires et doit être adaptées aux particularités de drainage lymphatique (attention aux métastases cachées).
- Chaque prise en charge thérapeutique doit être personnalisée et discutée en réunion de concertation multidisciplinaire.

1/ Introduction

L'atteinte métastatique ganglionnaire des carcinomes différenciés de la thyroïde est fréquente. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés (1-5) (**Tableau 1**). Selon les études, des adénopathies métastatiques sont retrouvés dans plus de 60 % des cas (1,4). Leur présence au moment du diagnostic augmente le risque significatif de récurrence loco-régionale (6,7) et augmente le taux de mortalité (8,9) chez les patients de plus de 45 ans (10).

De ce fait, il est important que les aires ganglionnaires fassent l'objet d'une caractérisation précise lors du bilan préthérapeutique. L'examen clinique le permet grâce à la palpation cervicale associée surtout à l'échographie systématique (6,11,12). Les critères échographiques de suspicion sont détaillés dans un chapitre distinct du présent ouvrage. Dans certains cas où l'origine thyroïdienne de l'adénopathie est douteuse, il est recommandé de réaliser une cytoponction avec un dosage de la thyroglobuline dans le liquide de rinçage (12,13). Un scanner cervico-facial avec injection de produit de contraste sera préconisé en cas de multiples adénopathies cliniques (14). Il faut simplement prévoir un délai d'au moins quatre semaines entre l'injection de produit de contraste iodé pour le scanner et l'administration d'iode radioactif (15,16).

La prise en charge diagnostique et thérapeutique des métastases ganglionnaires doit être adaptée à chaque patient en fonction de l'extension de la pathologie, et doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

De nos jours, la chirurgie est le « gold standard » du traitement curatif des carcinomes différenciés de la thyroïde en présence de métastases ganglionnaires. La résection complète de la maladie macroscopique est un facteur pronostic en terme de récurrence, voir en terme de survie (9,17). Les traitements alternatifs par iode radioactif seuls restent insuffisants. Certains sous-types de tumeurs agressifs ne fixent pas l'iode (30%), de même que certaines adénopathies isolées parmi d'autres adénopathies fixantes (25%). De plus, pour

éradiquer certaines adénopathies avec ce type de traitement, une dose cumulée importante d'iode peut être nécessaire au prix d'effets secondaires notables (infertilité masculine, fausses couches, ménopause précoce, leucémie, tumeurs solides...) (18).

Ce chapitre concerne les **curages ou évidements ganglionnaires thérapeutiques** (encore appelés « curages de nécessité »). Le curage prophylactique est traité dans un chapitre distinct.

Facteurs de risque de métastases ganglionnaires

- Au niveau du terrain: âge inférieur à 16 ans ou supérieur à 45 ans, le sexe masculin
- Le type histologique : carcinome papillaire dans sa forme classique et ses variantes
- La taille de la tumeur
- L'extension extra-thyroïdienne
- Le caractère multifocal.

Tableau 1. Facteurs de risque de métastases ganglionnaires (1-5).

2/ Indications des évidements ganglionnaires

Les adénopathies métastatiques sont le plus souvent localisées au niveau du compartiment central : préaryngé (Delphien), prétrachéal et paratrachéal. Des métastases peuvent également atteindre le compartiment latéral, qui correspond aux aires ganglionnaires jugulocarotidiennes, aires ganglionnaires I à V selon la classification de Robbins, mais le plus souvent les aires III et IV (19-21).

On définit par cN1 la présence d'adénopathie clinique ou échographique sur le bilan pré opératoire. Dans la TNM, cN1a correspond à la présence d'adénopathie clinique ou échographique dans le secteur central et cN1b dans le secteur latéral. En ce qui concerne les autres aires ganglionnaires, le risque d'atteinte est augmenté quand le territoire adjacent est atteint. Le groupe IIA a un risque accru d'atteinte ganglionnaire quand le groupe III est envahi (22) et si la tumeur thyroïdienne est située dans le 1/3 supérieur de la thyroïde (23).

Les groupes IIB, I et V ont un risque métastatique faible mais présentent un risque d'envahissement également en cas d'atteinte des groupes adjacents (24-26).

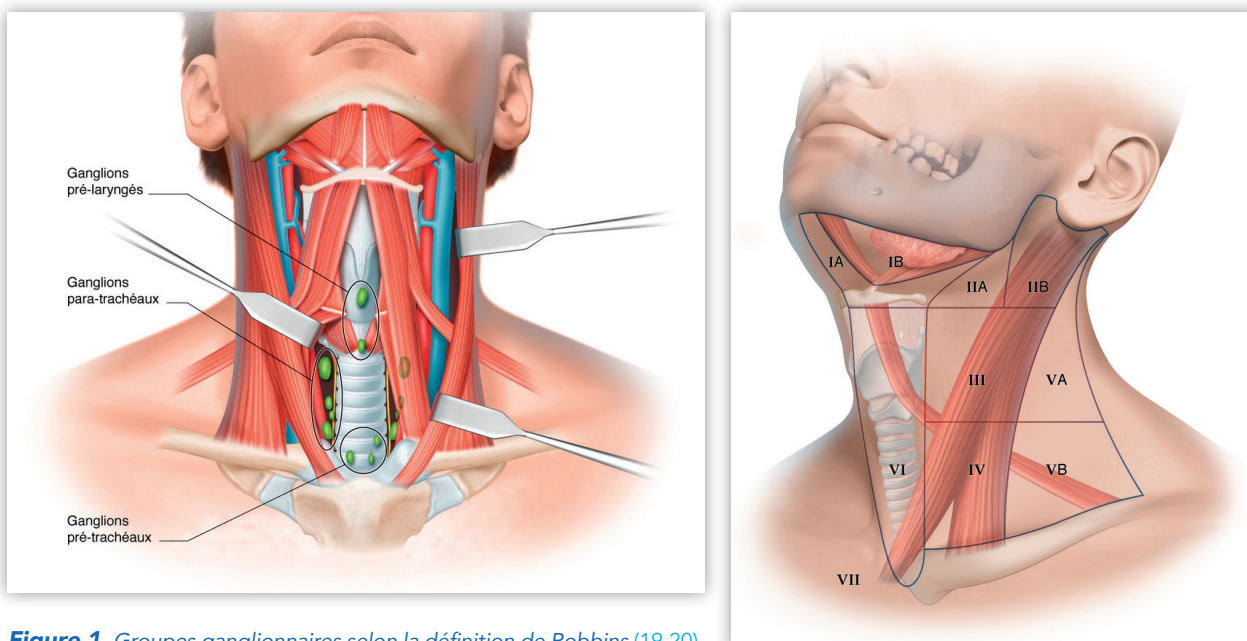


Figure 1. Groupes ganglionnaires selon la définition de Robbins (19,20).

L'objectif de la chirurgie est de réaliser un geste le plus complet possible avec un minimum de morbidité. L'exérèse limitée aux ganglions macroscopiques ou « picking » n'est pas recommandée (27). En cas d'adénopathie avérée cliniquement, le geste ganglionnaire est recommandé dans le même temps opératoire que la thyroïdectomie.

Les indications des aires ganglionnaires à traiter sont différents selon les équipes et il existe plusieurs recommandations détaillées dans le **tableau 2**. Ces recommandations sont basées sur des rapports d'experts, de niveaux de preuve variables.

	N1a	N1b
HAS 2010	« Le curage ganglionnaire consiste en un curage central et/ou latéral fonctionnel, uni ou bilatéral. Le curage est réalisé en cas d'adénopathies malignes avérées. Les indications d'un curage prophylactique sont controversées. »	
SFE 2007	Evidement central	Evidement latéral
SFORL 2012	Evidement central bilatéral + Evidement latéral homolatéral IIA III IV + Evidement latéral controlatéral IIA III IV si pT4	Evidement central bilatéral + Evidement latéral homolatéral complet IIA IIB III IV V + Evidement latéral controlatéral IIA III IV si adénopathie ipsilatérale > 3cm
American Thyroid Association (ATA) Management 2016 revue en 2017	Evidemment central (recommandation forte, niveau de preuve moyen)	Evidement latéral si envahissement ganglionnaire latéral prouvé en cytologie pré opératoire (recommandation forte, niveau de preuve moyen) + Evidement central (recommandation faible, bas niveau de preuve)

Tableau 2. Différentes recommandations des évidements ganglionnaires (6,28,29,30).

A Gustave Roussy, le protocole se situe entre les recommandations de la SFORL et celles de l'ATA (**figure 2**). Pour les cN1a, nous proposons une thyroïdectomie totale, associée à un évidement central bilatéral et à un évidement latéral homolatéral III-IV prophylactique. Pour les N1b, nous réalisons une thyroïdectomie totale, associée à un évidement central bilatéral, un évidement latéral homolatéral complet adapté à l'envahissement ganglionnaire (avec résection des secteurs adjacents aux secteurs atteints). Un évidement latéral controlatéral prophylactique peut être proposé également selon l'atteinte ganglionnaire (taille et nombre d'adénopathies métastatiques centrales et controlatérales).

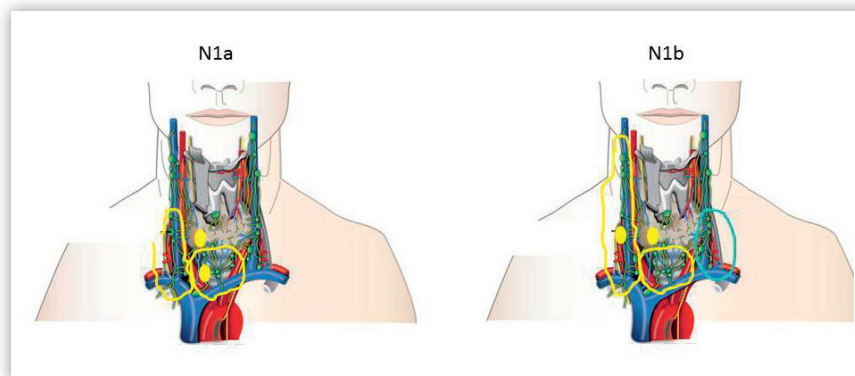


Figure 2. Indication des évidements ganglionnaires selon l'atteinte ganglionnaire à Gustave Roussy.

3/ Principe du traitement chirurgical

L'évidement ganglionnaire correspond à la résection complète par compartiment des groupes ganglionnaires. Il peut intéresser les groupes centraux et latéraux.

› Rappels d'anatomie (27)

• Vaisseaux

L'artère thyroïdienne supérieure est une branche de l'artère carotide externe. Elle vascularise le pôle supérieur de la thyroïde et parfois la glande parathyroïde supérieure par une branche postérieure. L'artère thyroïdienne inférieure provient du tronc thyrocervical qui naît de l'artère subclavière. Son trajet est postérieur à la carotide commune. Elle vascularise la thyroïde, la glande parathyroïde inférieure et la glande parathyroïde supérieure respectivement par des branches inférieure et supérieure.

Les veines thyroïdiennes (supérieure, moyenne, inférieure) se drainent directement dans la veine jugulaire interne mais les veines inférieures peuvent se drainer directement dans la veine brachio-céphalique (veine innommée).

• Nerfs

La branche externe mixte du nerf laryngé supérieur provient du nerf vague et chemine à côté des vaisseaux thyroïdiens supérieurs avant de s'insérer dans le muscle crico-thyroïdien.

Le nerf récurrent naît du nerf vague dans le médiastin supérieur. A droite, il naît sous l'artère sous-clavière alors qu'à gauche, il naît sous la crosse de l'aorte. Il a un trajet ascendant dans l'angle trachéo-oesophagien à gauche alors qu'il peut avoir un trajet plus latéral à droite. Lors de son ascension, il donne plusieurs branches sensitives à la trachée et à l'oesophage. Le contingent moteur continue son trajet en haut et en dedans et entre dans le larynx sous le muscle constricteur inférieur du pharynx pour innover tous les muscles intrinsèques laryngés à l'exception du muscle crico-thyroïdien.

• Les glandes parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes supérieures sont vascularisées par la branche supérieure de l'artère thyroïdienne inférieure et parfois par une branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure. Elles sont classiquement situées en arrière du nerf récurrent.

Les glandes parathyroïdes inférieures ont une localisation plus variable mais sont souvent situées en avant du nerf récurrent près du pôle inférieur de la thyroïde. Elles sont vascularisées par l'artère thyroïdienne inférieure.

› L'évidement central

• Définition et limites du compartiment central (tableau 3)

Le compartiment central est également appelé groupe VI. Ses limites chirurgicales sont en haut l'os hyoïde, en latéral les artères carotides internes. La limite antérieure correspond au feuillet superficiel du fascia cervical profond sous les muscles sous-hyoïdiens, et la limite postérieure au feuillet profond du fascia cervical qui recouvre les muscles prévertébraux et l'oesophage (27,31).

La limite basse est définie de manière variable par le tronc artériel brachio-céphalique (TABC) ou par la fourchette sternale (27). L'utilisation du TABC comme limite inférieure implique l'inclusion du curage médiastinal supérieur qui peut également être considéré dans le groupe VII, situé entre la fourchette sternale et le TABC (19,20).

Étant donné la localisation basse de la thyroïde dans le cou et sa localisation proche du drainage lymphatique médiastinal supérieur qui est accessible par cervicotomie, la limite inférieure proposée par l'American Thyroid Association est plutôt définie par le TABC à droite et le plan correspondant à gauche (27).

	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite latérale	Limite antérieure	Limite postérieure
Compartiment central	Os hyoïde	Tronc artériel brachio céphalique à droite et le plan correspondant à gauche	Artères carotides communes	Muscle thyro-hyoïdien	Œsophage à gauche, aponévrose prévertébrale à droite

Tableau 3. Définition et limites du groupe ganglionnaire central (27).

• Technique opératoire de l'évidement central (27)

Au minimum, l'évidement central doit inclure les aires préaryngée, prétrachéales et au moins un compartiment paratrachéal en cas d'évidement unilatéral et les deux en cas d'évidement bilatéral. L'objectif est d'emporter tout les tissus cellulo-graisseux contenus dans les limites décrites ci-dessus en préservant les principaux vaisseaux, nerfs et structures viscérales (31).

Les nerfs récurrents doivent être disséqués de façon atraumatique en minimisant la traction, la manipulation et les hémostases à son contact.

La glande parathyroïde supérieure est préservée avec sa vascularisation par la branche supérieure de l'artère thyroïdienne inférieure. La parathyroïde inférieure est latéralisée avec sa vascularisation par l'artère thyroïdienne inférieure. Les glandes parathyroïdes peuvent être réimplantées en cas de dévascularisation pendant la dissection. Un examen extemporané peut être réalisé pour confirmer la nature parathyroïdienne avant la transplantation.

L'évidement central est en général réalisé pendant le temps de thyroïdectomie totale en utilisant la même incision. L'aire préaryngée est souvent de petite taille, entre l'os hyoïde et l'isthme thyroïdien et est réséquée en monobloc avec la pyramide de Lalouette. Après avoir réalisé la thyroïdectomie, l'évidement central est débuté par une dissection complète de la face postérieure des muscles sterno-thyroïdiens jusqu'à la fourchette sternale. La face profonde des reliquats thymiques est alors disséquée. Les reliquats thymiques sont variables selon l'âge et la morphologie du patient. Il y a souvent un axe veineux longitudinal ou vertical qui plonge ou longe les reliquats thymiques qui permettent d'aider l'opérateur à l'identifier (31). La glande parathyroïde inférieure peut être localisée proche de ces reliquats thymiques.

A gauche, le nerf récurrent est plus facilement identifiable car il a un trajet plus vertical qu'à droite. Il chemine proche de l'œsophage avec peu de tissu entre l'œsophage et le nerf. Il n'est donc pas nécessaire de disséquer entre ces deux structures, hormis les rares cas d'atteinte ganglionnaire en arrière du nerf récurrent gauche (31).

A droite, le nerf récurrent est plus court et plus oblique qu'à gauche. Il est situé plus à distance de l'œsophage. L'évidement central droit doit donc emporter le tissu cellulo-graisseux situé en avant et en arrière du nerf récurrent ainsi qu'en arrière de l'artère carotide commune. L'atteinte ganglionnaire en arrière du nerf récurrent droit est fréquente, contrairement au côté gauche.

› L'évidement latéral

• Définition et limites du compartiment latéral

La définition des groupes ganglionnaires latéraux est consensuelle et décrite par la Société américaine de chirurgie cervico-faciale et de l'Association Américaine d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale (19,20,32). Les différents groupes ganglionnaires et leurs limites sont détaillés dans le **tableau 4**.

	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite latérale	Limite médiale	Limite postérieure
Zone IA Submental	Symphyse mandibulaire	Os hyoïde	Entre les ventres antérieurs du muscle digastrique		Muscle génio-hyoïdien
Zone IB Sous mandibulaire	Branche horizontale mandibulaire	Ventre antérieure du muscle digastrique	Muscle stylo-hyoïden/ligne verticale passant par le bord postérieur de la glande sous mandibulaire	Ventre antérieure du muscle digastrique	Muscle mylo-hyoïdien
Zone IIA Sous-digastrique	Base du crâne (foramen jugulaire)	Axe horizontal par rapport au corps de l'os hyoïde	Nerf spinal	Muscle stylo-hyoïden/ligne verticale passant par le bord postérieur de la glande sous mandibulaire	Aponévrose profonde
Zone IIB Sus et rétrospinal	Base du crâne (processus mastoïde)	Axe horizontal par rapport au corps de l'os hyoïde	Muscle sterno-cléidomastoidien	Nerf spinal	Plan musculaire postérieur
Zone III Jugulaire moyen Supra-omo-hyoïdien	Axe horizontal par rapport au corps de l'os hyoïde	Bord inférieur du cartilage cricoïde	Bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoidien	Muscle sterno-hyoïdien	Racines du plexus cervical sensitif et bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoidien
Zone IV Jugulaire inférieur Supra-claviculaire	Bord inférieur du cartilage cricoïde	Clavicule	Bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoidien	Muscle sterno-hyoïdien	Aponévrose profonde et bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoidien
Zone VA Triangle postérieur supérieur	Angle entre muscles sterno-cléido-mastoidien et trapèze	Bord inférieur du cartilage cricoïde	Bord antérieur du muscle trapèze	Bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoidien	Muscle trapèze
Zone VB Triangle postérieur inférieur	Bord inférieur du cartilage cricoïde	Clavicule	Bord antérieur du muscle trapèze	Bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoidien	Muscle trapèze

Tableau 4. Définition et limites des groupes ganglionnaires latéraux (19,20,27).

• Technique opératoire de l'évidement latéral

L'évidement latéral des zones III et IV peut être réaliser par la même incision dite de Kocher que celle de la thyroïdectomie totale. En cas d'évidement nécessaire d'autres zones, il est possible de prolonger l'incision en latéral ou de réaliser une incision supplémentaire sous-mandibulaire de MacFee (30).

L'objectif est de réaliser un évidement sélectif (19) en fonction des aires ganglionnaires à éviter selon le bilan préopératoire. Le geste doit être le plus minutieux possible et doit permettre de conserver le muscle sterno-cléido-mastoidien, les axes vasculaires (carotidien et jugulaire interne) et les structures nerveuses (nerf spinal, nerf vague, nerf phrénique, racines cervicales profondes, nerf mentonnier). Pour éviter toute lésion nerveuse, il est préférable de réaliser l'hémostase avec une pince bipolaire plutôt qu'un courant

monopolaire. Un évidement radical ou radical modifié, avec sacrifice du muscle sterno-cléido-mastoidien, de la veine jugulaire interne et/ou du nerf spinal est très rarement nécessaire pour les carcinomes papillaires de la thyroïde.

La limite inférieure dans les curages latéraux des carcinomes différenciés de la thyroïde correspond à la clavicule et non pas aux vaisseaux cervicaux transverses comme dans les carcinomes des VADS. Il faut donc être vigilant de ne pas laisser d'adénopathies sous-claviculaires. A ce niveau, il faut réaliser des techniques lymphostatiques pour éviter une lymphorrhée post opératoire. Il est également recommandé de bien identifier le nerf vague et de réaliser la dissection dans sa gaine afin de s'assurer de la résection complète de tout le tissu rétroveineux pouvant comporter des métastases ganglionnaires.

】 Les pièges à éviter : les métastases « cachées »

Les carcinomes différenciés de la thyroïde présentent des particularités de drainage lymphatique qui ne sont pas forcément décrites dans les définitions des évidements ganglionnaires classiquement utilisées dans les cancers des voies aérodigestives supérieures.

Certaines localisations méritent donc une vigilance particulière dans les cancers de la thyroïde et les métastases « cachées » (**figure 3**) sont à connaître et à explorer par l'opérateur :

- En dessous de la clavicule, sous le pédicule cervical transverse superficiel et au-dessus des vaisseaux sous claviers. L'atteinte métastatique de cette zone est fréquente et peut être antérieure en dessous du groupe IV ou en postérieure en dessous du groupe VB. Il faut donc rechercher une atteinte de cette zone par une palpation et une inspection de la zone au doigt, en prenant les précautions nécessaires pour réduire au maximum le risque de fuite lymphatique.
- En arrière de l'articulation sternoclaviculaire, en avant de l'artère carotide commune. Ces adénopathies peuvent même se situer plus bas, le long du pédicule vasculaire mammaire, le long du bord latéral du sternum jusqu'au niveau de la 1^{ère} ou 2^{ème} côte. Cette localisation est rare et reste le plus souvent accessible par voie cervicale, mais peut nécessiter une manubriotomie. En cas d'adénopathies macroscopiques récurrentielles ou de la zone IV, la palpation de cette région est conseillée.

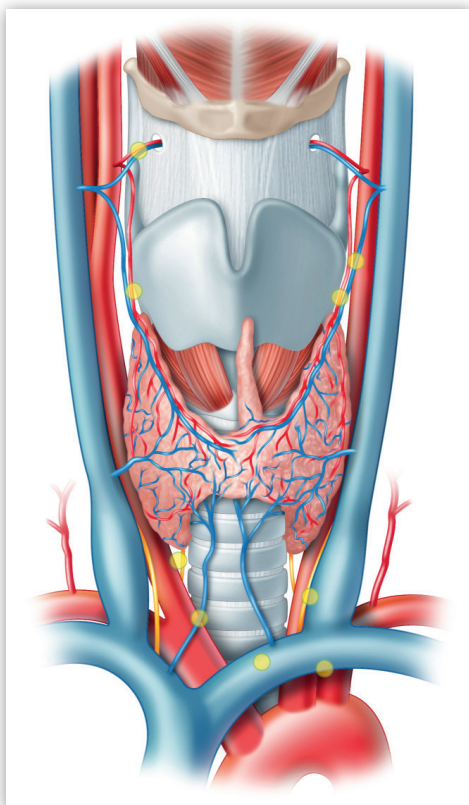


Figure 3. Les localisations des métastases cachées

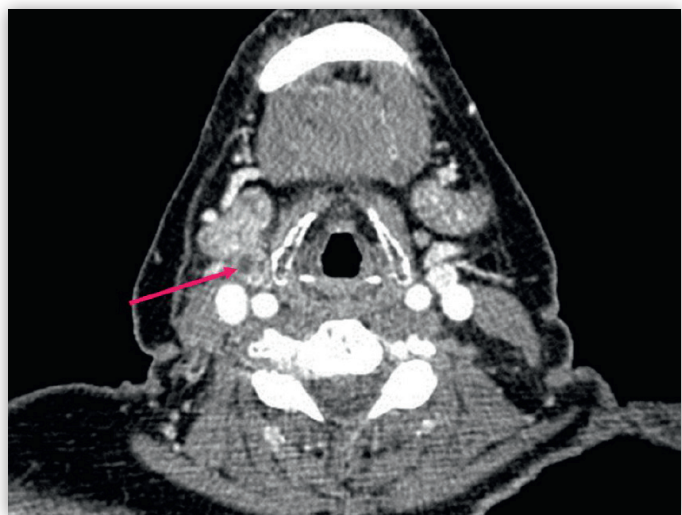


Figure 4. Coupe axiale de scanner injecté passant par le cartilage thyroïde. Récidive ganglionnaire située le long du trajet de l'artère thyroïdienne supérieure droite entre la zone VI droite et IIA droite.

- En arrière de l'artère carotide commune. Ces métastases se développent dans le tissu lymphatique qui accompagne l'artère thyroïdienne inférieure sans appartenir aux groupes VI et IV classiquement décrits. Elles peuvent être réséquées en dedans ou en dehors ou par une dissection combinée complète de l'artère carotide commune. Une grande vigilance est à porter au nerf vague, ainsi qu'au plexus cervical sympathique.
- En dedans de l'artère carotide commune, en haut, en regard de la bifurcation carotidienne. Ces adénopathies se développent en suivant l'artère thyroïdienne supérieure jusqu'à son origine près du bulbe, entre l'axe carotidien et le larynx. Elles sont situées entre la zone VI et la zone IIA. En l'absence d'évidement de cette région, et notamment lorsque la tumeur est située au pôle supérieur de la thyroïde, les récurrences sont fréquentes (**figure 4**).
- Région sous-maxillaire et sous-mentale. Cette localisation est rare et les adénopathies peuvent être situées en avant ou en arrière de la glande sous maxillaire. Elles peuvent également être postérieures à la veine faciale. Les métastases antérieures s'étendent en avant du larynx, le long du lobe pyramidal ou du muscle thyroïdien pour arriver dans la région sous-mentale ou la partie antérieure de la région sous-maxillaire. Les métastases postérieures proviennent le plus souvent d'une extension supérieure à partir du groupe IIA.

La « Check-list » des métastases « cachées »

- En dedans de l'axe carotidien en haut
- En arrière de l'artère carotide commune
- En arrière du nerf récurrent droit
- En arrière ou en avant de la veine innominée
- En arrière de la fourchette sternale
- En arrière de la veine jugulaire ou sous-clavière
- En avant de la veine jugulaire en arrière de l'articulation sterno-claviculaire

Tableau 5. La « Check-list » des métastases « cachées »

Adénopathie rétropharyngée

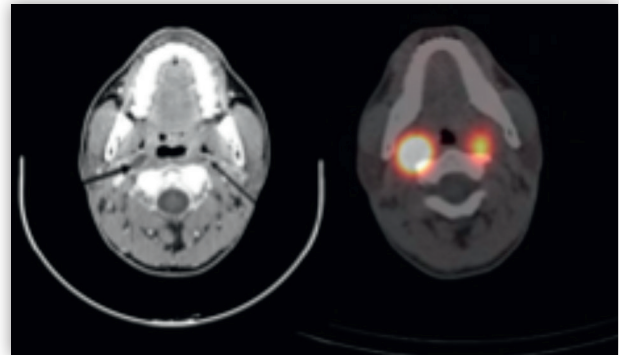
L'espace rétropharyngé est limité :

- en arrière, par la lame pré vertébrale du fascia cervical,
- en avant, par le fascia pharyngobasilaire,
- en haut, par l'apophyse basilaire de l'os occipital et à l'arc antérieur de l'atlas,
- latéralement, les cloisons pharyngo-prévertébrales sagittales de Charpy,
- en bas, par une limite artificielle (plan horizontal passant par le bord inférieur de C3) ; est en continuité avec l'espace rétroviscéral cervicothoracique.

L'atteinte ganglionnaire de l'espace rétropharyngé dans les carcinomes différenciés de la thyroïde est rare (27). De 1995 à 2015, 112 cas ont été décrits (33). Dans une cohorte de 2004, Desuter identifiait uniquement 3 cas sur 696 patients atteint d'un carcinome papillaire (34). Rouvière décrit une voie de drainage lymphatique dans 20% des cas entre le pôle supérieur de la glande thyroïde et l'espace rétropharyngé latéral. Il nomme ce réseau «tronc collecteur postéro-supérieur» (35). Le diagnostic se fait grâce à une TDM cervico-facial injectée, ou encore une IRM ou un PET-TDM, demandée dans le cadre d'une augmentation anormale du taux de thyroglobuline (**Figure 5**).

Figure 5.

Présence d'adénopathies rétropharyngées bilatérales kystiques. A gauche on visualise sur le TDM injecté les flèches noires désignant les adénopathies. A droites elles sont visualisées grâce au signal hypermétabolique du PET-TDM (36).



On observe ces adénopathies surtout chez les patients avec antécédent d'évidement cervical. L'hypothèse est que ce geste initial modifie la distribution des vaisseaux lymphatiques avec un drainage qui se fait de manière rétrograde (37).

La prise en charge chirurgicale de ces adénopathies se fait par voie d'abord transcervicale avec une morbidité acceptable (trouble de la déglutition minime et transitoire) (34,36,37) mais peut aussi se faire par voie transorale (38) ou encore minimal invasive vidéo assistée (33). L'indication chirurgicale doit se discuter avec les autres options thérapeutiques en RCP.

› Cas particulier des récidives

En cas de récidive ganglionnaire détectée lors de la surveillance, une reprise chirurgicale peut être proposée. L'injection de charbon colloïdal sous repérage échographique en préopératoire permet d'aider l'opérateur à identifier la localisation de la récidive, dans des tissus souvent cicatriciels et fibreux (figure 6a et 6b).

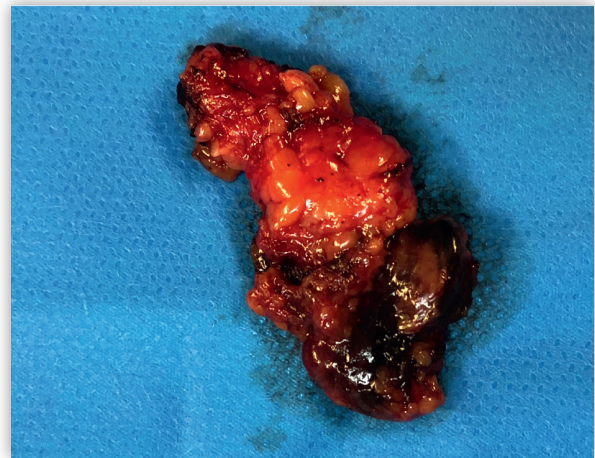


Figure 6a/6b : marquage charbon pré opératoire dans le cadre d'une récidive ganglionnaire. Le marquage permet à l'opérateur d'identifier la localisation de la récidive.

4/ Prise en charge postopératoire

› Suites post-opératoires

Elles sont en général simples. La sortie est autorisée vers J1-J3 avec plus ou moins des soins à faire par une infirmière en rapport avec les modalités de fermeture cutanée et la mise en place d'un drain de Redon. Une prescription d'antalgique pallier 1 est usuelle mais elle peut s'accompagner d'antalgique pallier 2 si besoin. En cas de complication, la durée d'hospitalisation peut être prolongée.

› Complications et gestions des complications

Les gestes d'évidement ganglionnaire du compartiment central ou latéral comportent des complications spécifiques et non spécifiques communes à tout type de chirurgie. Dans ce paragraphe, les complications post opératoires sont présentées en fonction de la zone opérée avec des propositions de prise en charge.

• Complications spécifiques

> Evidement ganglionnaire du compartiment central

a. Parésie à paralysie des nerfs laryngés inférieurs

La chirurgie se fait volontiers à l'aide d'un monitoring des nerfs laryngés inférieurs. Son intérêt et ses modalités d'utilisation sont traités dans un chapitre distinct.

On parle de paralysie laryngée unilatérale ou bilatérale en cas d'immobilité d'une ou des deux cordes vocales. Les mécanismes sont : étirement du nerf, dévascularisation, traumatisme thermique ou physique voire section complète.

Le diagnostic précis repose sur la nasofibroscopie en respiration et phonation. Une électromyographie laryngée peut également avoir un intérêt dans le cadre des paralysies chroniques (39).

La prise en charge sera différente en fonction du contexte aigu ou chronique et se fera toujours en fonction de la gêne du patient (**figure 7a et 7b**) (40-44).

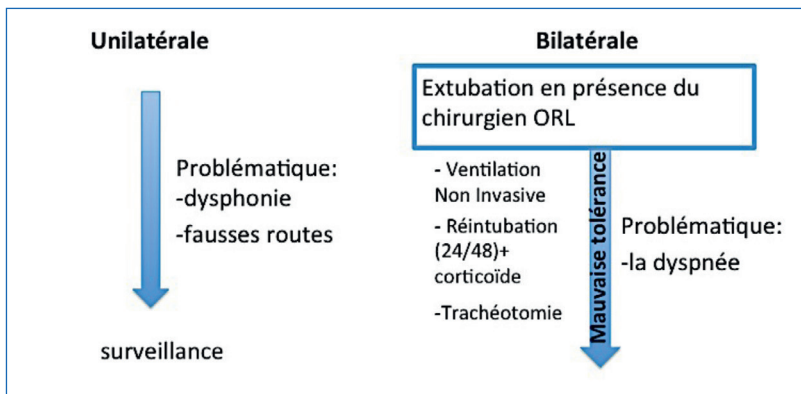


Figure 7a.
Conduite à tenir devant une paralysie laryngée aiguë

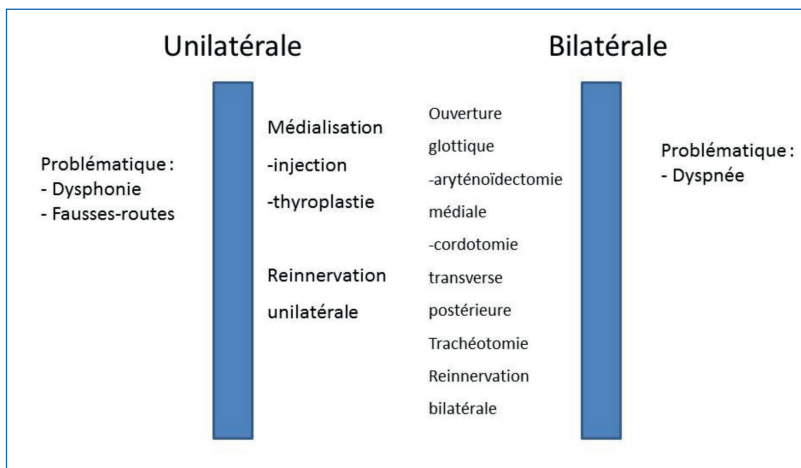


Figure 7b.
Conduite à tenir devant une paralysie laryngée chronique

b. Hypocalcémie

Cette complication fait l'objet d'un chapitre distinct.

> Curage ganglionnaire latéral

a. Parésie ou paralysie du nerf spinal accessoire

La paralysie du nerf spinal accessoire (XI^{ème} paire crânienne) est souvent liée à l'étirement du nerf durant la chirurgie. Le nerf spinal est le nerf moteur des muscles trapèze et sterno-cléido-mastoïdien. Son atteinte occasionne donc un déficit de l'épaule, mais également des douleurs chroniques. La prise en charge repose sur une rééducation précoce par un kinésithérapeute.

b. Lymphorrhée

Une fuite de lymphes ou de chyle survient dans 1 à 4 % des curages latéraux.

Au niveau sus-claviculaire, en arrière de la veine jugulaire interne au niveau du confluent veineux jugulo-sous-clavier, du côté gauche, on retrouve le canal thoracique, mais du côté droit existe également la grande veine lymphatique droite. Ces structures peuvent être lésées durant la chirurgie car leur paroi est fine et fragile.

Prise en charge peropératoire :

- Les ligatures sélectives ou la mise en place des clips sont indispensables. Pour mieux visualiser ces fuites, des manœuvres de « Valsalva » peuvent être réalisées par l'équipe anesthésique.
- Des moyens supplémentaires peuvent être utilisés pour augmenter l'étanchéité : plaque de Tachosil®, lambeau musculaire adjacent (muscle omo-hyoïdien) associé à de la colle biologique.
- Il est préférable en cas de mise en place d'un drain, de le laisser non aspiratif.

Prise en charge postopératoire :

- Repos au lit, pansement compressif, régime diététique per os pauvre en acides gras, nutrition parentérale, utilisation de somatostatine dans certain cas.

c. Anesthésie du lobule de l'oreille

Cette complication survient après traumatisme du nerf grand auriculaire (nerf d'Arnold). En général le retour à la sensibilité du lobule de l'oreille se fait à distance de la chirurgie.

d. Autres

D'autres complications neurologiques existent, mais sont exceptionnelles et peuvent se retrouver dans le cadre de cancer localement avancé avec une atteinte ganglionnaire importante.

Elles sont généralement en rapport avec un envahissement tumoral ou exceptionnellement traumatique, par étirement ou par dévascularisation per opératoire des différents nerfs cervicaux : rameau mentonnier du nerf facial, nerf vague, nerf phrénique, nerf grand hypoglosse, nerfs du plexus brachial ou du plexus sympathique.

Si le nerf est préservé, une récupération survient souvent, mais peut être longue, de l'ordre de plusieurs mois. La résection accidentelle de ces nerfs peut motiver une microsuture en peropératoire.

• Complication non spécifique

> Hématome cervical

L'hématome cervical est peu fréquent. Il peut survenir généralement dans les premières 24 heures postopératoires et semble indépendant de la présence ou non d'un drain cervical.

La prise en charge peut nécessiter une reprise de la cervicotomie sous anesthésie générale pour réaliser l'hémostase.

Les facteurs de risque principaux sont les traitements anticoagulants et l'hypertension artérielle non contrôlée. L'aspirine à petites doses n'est pas un facteur de risque. La présence de métastases ganglionnaires volumineuses avec une dissection très étendue peut également augmenter le risque d'hématome.

> Infection du site opératoire

L'infection du site opératoire est rare (1 à 3 %) et semble être corrélée à la durée opératoire (45-47).

Elle se manifeste par une tuméfaction inflammatoire cutanée douloureuse en regard de la cicatrice. Elle peut être secondaire à un hématome passé inaperçu.

La prise en charge consiste à un drainage chirurgical, associé à des lavages sous couvert d'une antibiothérapie probabiliste secondairement adaptée à l'antibiogramme. Le drainage peut être effectué au lit du malade ou au bloc opératoire.

On note que selon les guidelines anesthésiques, il n'y a pas de place pour l'antibioprophylaxie pour ce type de chirurgie (48).

5/ Conclusion

Les métastases ganglionnaires des carcinomes différenciés de la thyroïde sont fréquentes au moment du diagnostic. Elles sont mises en évidence avec précision grâce à l'échographie en pré-opératoire.

Le traitement curatif de ces ganglions tumoraux se fait essentiellement par la chirurgie. L'objectif de la prise en charge est la résection complète de la maladie macroscopique, qui constitue un facteur pronostic en terme de récurrence, tout en préservant au maximum les structures fonctionnelles et en entraînant le moins de morbidité pour le patient.

Il faut donc réaliser un geste complet, adapté à chaque patient selon son bilan d'extension sans risquer des complications. C'est cet objectif qui explique les difficultés de recommandation consensuelle sur le traitement des aires ganglionnaires. Les indications doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les interventions doivent être menées avec maîtrise de l'anatomie afin de minimiser les complications. Le chirurgien doit bien connaître les particularités des territoires de drainage de la thyroïde au niveau cervical par rapport aux carcinomes des voies aéro-digestives supérieures afin de ne pas méconnaître les métastases cachées.

6/ Références

1. Chung YS, Kim JY, Bae JS et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma : results of therapeutic lymph node dissection. *Thyroid*. 2009;19:241-246.
2. So YK, Son YI, Hong SD et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma : a study of 551 resections. *Surgery*. 2010 ;148:526-531
3. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A et al. Optimization of Staging of the Neck With Prophylactic and Lateral Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg*. 2012 ;255:777-783.
4. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T. Clinical Significance of Lymph Node Metastasis of Thyroid Papillary Carcinoma Located in One Lobe. *World J Surg*. 2006;30:1821-1828.
5. Koo BS, Seo ST, Lee GH, et al. Prophylactic lymphadenectomy of neck level II in clinically node-positive papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1637-41.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 ;26 ; 1-133.
7. Podnos YD, Smith D, Wagman LD et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg*. 2005;71:731-4.
8. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW et al. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma : a population-based, nested case control study. *Cancer*. 2006;106:524-31.
9. Tisell LE, Nilsson B, Mölne J et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg*. 1996;20:854-9.
10. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR et al. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008 ;144 :1070-7.
11. Torlontano M, Attard M, Crocetti U et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3402-7.
12. Leboulleux S, Girard E, Rose M et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3590-4.
13. Kim MJ, Kim EK, Kim BM et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts: the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:145-51.
14. Cracchiolo JR, Wong RJ. Management of the lateral neck in well differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:332-337.
15. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*. 2012;22:926-30.
16. Smallridge RC., Kenneth BA, Sylvia LA et al. Tuttle for the American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. *Thyroid*. 2012 ;22 : 1104-1139.
17. Sellers M, Beenken S, Blankenship A et al. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 1992;164 :578-81.

18. Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M et al. Combination of radioiodone (131I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2675-80.
19. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection: Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134:536-538.
20. Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:751-758.
21. Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg.* 2001;88:124-4.
22. Koo BS, Seo ST, Lee GH et al. Prophylactic lymphadenectomy of neck level II in clinically node-positive papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2010 ;17 :1637-41.
23. Qubain SW, Nakano S, Baba M et al. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2002;131:249-256.
24. Vavisoglu Y, Ozcan C, Turkmenoglu O et al. Level IIb lymph node metastasis in thyroid papillary carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:1117-21.
25. Farrag T, Lin F, Brownlee N et al. Is routine dissection of level IIB and VA necessary in patients with papillary thyroid cancer undergoing lateral neck dissection for FNA-confirmed metastases in other levels. *World J Surg.* 2009;33:1680-3.
26. Kupferman ME, Weinstock YE, Santillan AA et al. Predictors of level V metastasis in well-differentiated thyroid cancer. *Head Neck.* 2008;30:1469-74.
27. Carty et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1153-8.
28. Haute Autorité de Santé. ALD30- Tumeur maligne, affection du tissu lymphatique ou hématopoïétique- Cancer de la thyroïde. 2010.
29. Société Française d'Endocrinologie. Recommandations pour la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. *Annales d'Endocrinologie.* 2007;68:53-94.
30. Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du cou. Prise en charge ganglionnaire dans les cancers différenciés de souche folliculaire du corps thyroïdien chez l'adulte. 2012.
31. Hartl DM, Travagli JP. Central compartment neck dissection for thyroid cancer: a surgical technique. *World J Surg.* 2011;35:1553-1559.
32. Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck.* 2011;33:445-50.
33. Giordano L, Pilolli F, Toma S et al. Parapharyngeal metastases from thyroid cancer: surgical management of two cases with minimally-invasive video-assisted technique. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35:289-92.
34. Desuter G, Lonnew M, Plouin-Gaudon I, et al. Para-pharyngeal metastases from thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:80-84.
35. Rouviere H. Anatomy of the human lymphatic system. Ann Arbor, Michigan: Edwards Brothers; 1938. pp 5-65.
36. Hartl DM. Management of Retropharyngeal Node Metastases from Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2015;39:1274-81
37. Otsuki N, Nishikawa T, Iwae et al. Retropharyngeal node metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2007;29:508-511.
38. Laccourreye L, Breheret R, Rohmer V et al. Transoral resection of thyroid cancer metastasis to retropharyngeal lymph node. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2008 ; 125:309-312.
39. Koufman JA, Koufman JA, Postma GN et al. Vocal fold paresis. *Otolaryngol Head Neck surg.* 2000;122:537-41.
40. Lagier A, J.-P. Marie. Chirurgie des paralysies laryngées. EMC - Techniques chirurgicales - Tête et cou. 2014;9:1-21.
41. Marie JP. « Reinnervation New Frontiers », dans *Diagnosis and Treatment of Voice Disorders*, vol 1. Londres : Rubin JS, p. 855-870.
42. Gibbins N. The evolution of laryngeal reinnervation, the current state of science and thoughts for future treatments. *J Voice.* 2014;28:793-8.
43. Hartl DM, Brasnu D et al, Paralysie laryngée, Traité d'ORL. 2008 Paris. Masson.
44. Crumley RL. Endoscopic laser medial arytenoidectomy for airway management in bilateral laryngeal paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:81-4.
45. Cappiello J, Piazza C, Giudice M et al. Shoulder disability after different selective neck dissections (levels II-IV versus levels II-V): a comparative study. *Laryngoscope* 2005 ; 115 : 259-63.
46. Man LX, Beswick DM, Johnson JT. Antibiotic prophylaxis in uncontaminated neck dissection. *Laryngoscope.* 2011;121: 1473-7.
47. Johnson JT, Wagner RL. Infection following uncontaminated head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987;113:368-9.
48. Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR). Actualisation de recommandations. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. (patients adultes) 2017.

NODULES ET CANCERS DE LA THYROÏDE DE L'ENFANT

Dana Hartl, Vincent Couloigner

1/ Introduction

Les nodules et cancers de la thyroïde sont beaucoup plus rares chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte, retrouvés chez moins de 5% des enfants et 13% des adolescents (1,2). La proportion de cancers dans les nodules chez l'enfant est plus importante que chez l'adulte, étant de 5% chez l'adulte, mais de 22 à 26% chez l'enfant (3-5). Comme chez l'adulte, l'incidence est en augmentation, avec de plus une tendance vers le diagnostic de cancers de plus grande taille, ce qui n'est pas en faveur d'un phénomène de surdiagnostic mais plutôt d'une véritable augmentation (6).

Pour les cancers de l'enfant le sex ratio est de 1 : 1, alors qu'on voit une prédominance féminine chez les adolescents avec un sex ratio de 5 : 1 (7). Les cancers papillaires sont les plus fréquents avec une fréquence élevée de métastases ganglionnaires voire de métastases à distance dès le diagnostic, par rapport à la population adulte (7). Malgré le stade qui peut être avancé, ces tumeurs restent de bon pronostic.

Le seul facteur de risque reconnu aujourd'hui, hormis une prédisposition génétique, est l'exposition aux rayons ionisants dans l'enfance ou l'adolescence, et une surveillance thyroïdienne spécifique est recommandée chez ces patients (8). Plus rarement, les nodules et les cancers s'inscrivent dans des pathologies génétiques et syndromiques particulières qu'il convient de dépister. Enfin, dans le contexte des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 dues à une mutation germinale du gène RET, la thyroïdectomie prophylactique chez l'enfant peut prévenir la survenue d'un cancer médullaire.

2/ Diagnostic

Les nodules et cancers chez l'enfant sont souvent asymptomatiques et découverts lors d'une palpation systématique par le pédiatre ou bien lorsqu'ils sont suffisamment larges pour être remarqués par la famille. Les adénopathies peuvent être présentes et stables depuis des mois voire des années. Il peut s'agir aussi d'une augmentation diffuse de la taille de la glande pouvant correspondre à un goitre mais aussi à une forme sclérosant diffus du carcinome papillaire (7). Dans d'autres cas, les nodules sont découverts lors d'une surveillance systématique chez un enfant préalablement traité par radiothérapie pour un cancer (leucémie, lymphome, cancer du système nerveux, ou tout autre cancer), ou chez un enfant exposé à des rayons ionisants dans le contexte des accidents nucléaires de Tchernobyl ou de Fukushima. Pour les patients traités dans l'enfance par radiothérapie, une surveillance clinique et biologique annuelle est recommandée dans le contexte du suivi à long terme des cancers pédiatriques, avec une échographie, notamment en cas de nodule palpable, de thyroïde asymétrique ou d'adénopathie cervicale (7,9,10).

La société Américaine de thyroïde (ATA) a rédigé des recommandations pour la prise en charge des nodules et des cancers de la thyroïde de l'enfant. Ces recommandations sont le fruit d'une recherche bibliographique systématique, et sont basées sur les données publiées, selon les niveaux de preuve, mais aussi sur les avis d'expert.

Le bilan initial comporte un dosage de la TSH et une échographie thyroïdienne et cervicale (comme pour les nodules de l'adulte). Une scintigraphie à la recherche d'un nodule hyperfixant (« chaud ») orientera le

diagnostic en cas d'hyperthyroïdie, alors qu'elle n'est pas indiquée en cas d'euthyroïdie ou d'hypothyroïdie. Dans ces deux derniers cas, c'est l'échographie qui orientera vers une surveillance simple ou vers une ponction cytologique (**Figure 1**) (7).

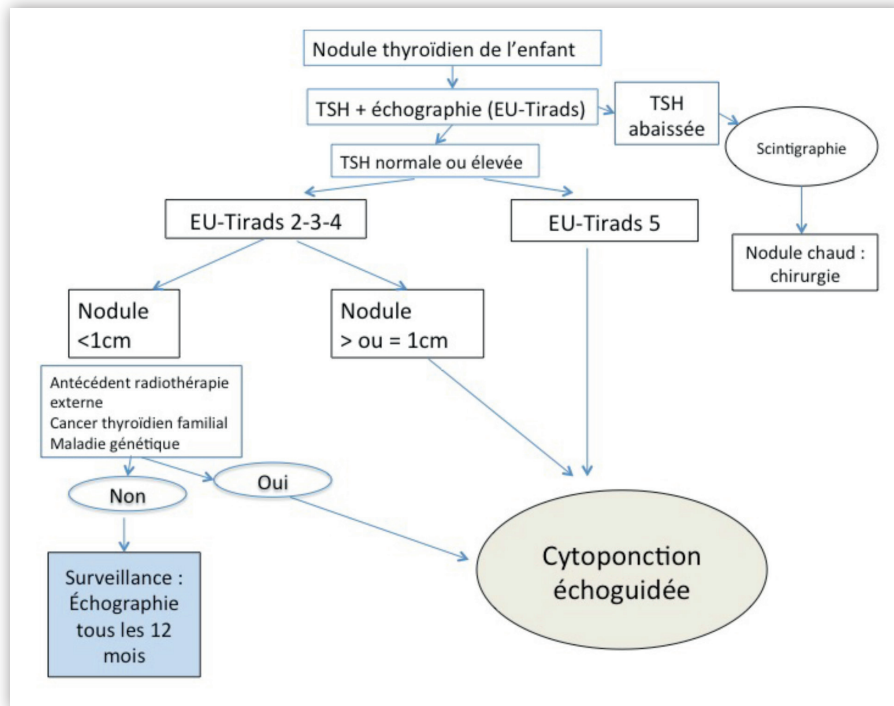
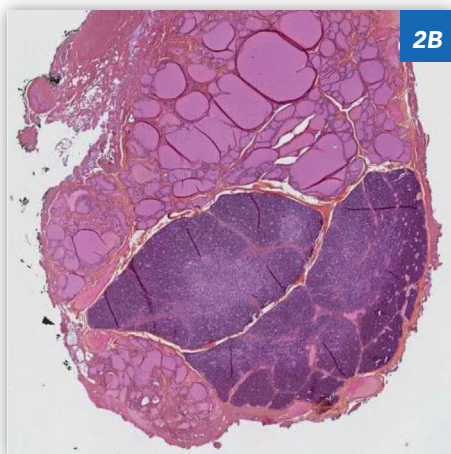
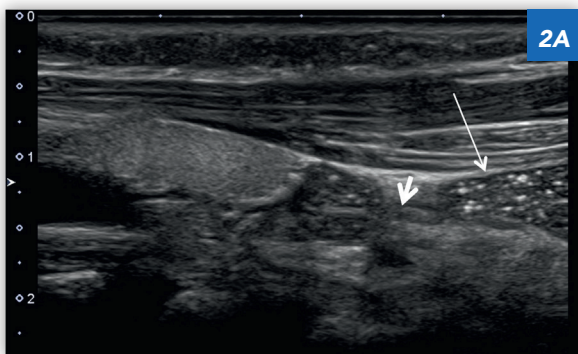


Figure 1. Conduite à tenir devant un nodule thyroïdien chez l'enfant ou l'adolescent.



La classification EU-TIRADS (voir le chapitre correspondant dans le présent ouvrage), avec la recherche de signes faisant suspecter un cancer s'applique aussi aux enfants. Par contre, il existe des particularités de l'échographie chez l'enfant :

- sa réalisation dans de bonnes conditions peut nécessiter une sédation en milieu spécialisé ;
- l'interprétation des images doit prendre en compte le fait que le thymus est très développé chez l'enfant, avec même parfois des inclusions thymiques au sein de la glande thyroïde. Dans ce cas, l'aspect échographique peut comporter des ponctuations hyperéchogènes qu'il ne faut pas confondre avec l'aspect d'un carcinome papillaire (**Figure 2**) (11).

Figure 2. Inclusions thymiques dans la thyroïde (flèche épaisse) chez un enfant de 5 ans. Les ponctuations hyperéchogènes du tissu thymique ne sont pas à confondre avec des images de microcalcifications pouvant évoquer un carcinome papillaire (**A** : échographie, **B** : coupe histologique). Le thymus est vu dans le prolongement du pôle inférieur du lobe thyroïdien (flèche fine).

Les critères de sélection des nodules thyroïdiens pour la cytoponction sont légèrement différents de ceux recommandés chez l'adulte :

- les nodules d'un cm et plus (de grand axe) chez l'enfant doivent être contrôlés par une cytoponction, quel que soit leur aspect échographique (7) ;
- les nodules de moins d'un cm (de grand axe) doivent être contrôlés par une cytoponction s'il existe des signes échographiques suspects (EU-TIRADS 5), des antécédents personnels de radiothérapie externe ou familiaux de cancers thyroïdiens, des anomalies génétiques à risques majorés de développement de tels cancers (7) ;
- une infiltration diffuse de la thyroïde doit toujours faire penser à un cancer papillaire de type sclérosant diffus, et il faut alors réaliser une cytoponction.

Par ailleurs, chez l'enfant, il est recommandé de toujours pratiquer la ponction cytologique sous contrôle échographique (7).

Les résultats cytologiques doivent suivre la classification de Bethesda, comme chez l'adulte (7). Par contre, le taux de malignité pour les classes III et IV est plus élevé chez l'enfant. En effet, pour la classe III (atypies de signification indéterminée), le taux de malignité est de l'ordre de 28% (7) contre 6 à 18% chez l'adulte (12) et pour la classe IV (néoplasies folliculaires ou néoplasies avec cellules oncocytaires également appelées cellules de Hürthle), ce taux atteint 58% (7) contre 10 à 40% chez l'adulte (12). Pour les nodules cytologiquement suspect de malignité chez l'enfant (Bethesda V) le taux de malignité atteint 100% (comme pour les nodules à cytologie Bethesda VI) (13).

Devant une adénopathie suspecte, dont les signes échographiques sont les mêmes que chez l'adulte (voir le chapitre « échographie » dans le présent ouvrage), il faut penser aussi à effectuer une cytoponction ganglionnaire. Ces adénopathies sont souvent kystiques et il faut toujours doser la thyroglobuline dans le liquide de rinçage ou dans le liquide de ponction d'une adénopathie cervicale suspecte chez l'enfant (7) (figure 3).

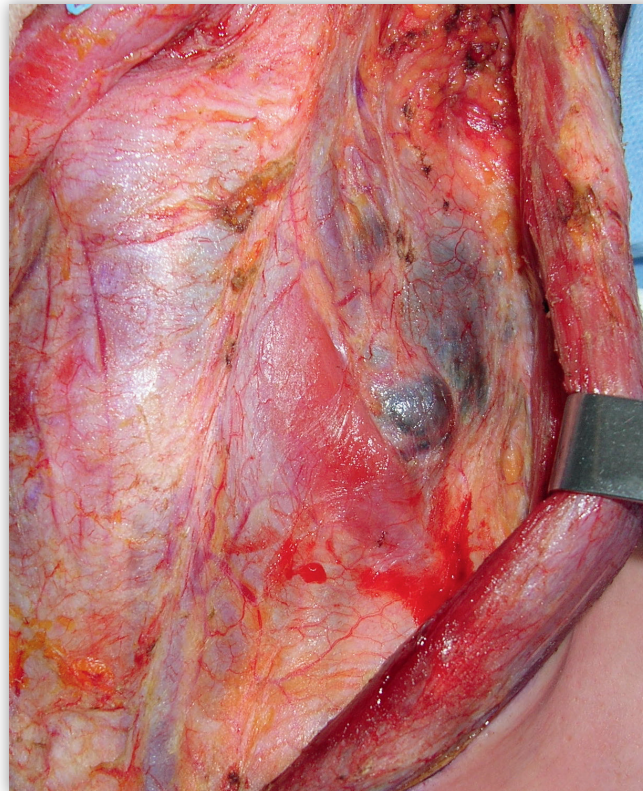


Figure 3. Métastases ganglionnaires kystiques chez un adolescent atteint d'un carcinome papillaire de la thyroïde.

3/ Nodules bénins

Les recommandations actuelles sont assez claires en ce qui concerne la prise en charge des nodules cytologiquement bénins chez l'enfant (Bethesda II).

Pour les nodules sans indication de cytoponction et pour les nodules à cytologie bénigne, il est recommandé de refaire l'échographie à 12 mois. Un nodule à cytoponction bénigne non suspect échographiquement qui augmente de taille ($\geq 50\%$ en volume ou $\geq 20\%$ de taille dans 2 dimensions) ou dont l'aspect échographique devient suspect doit être ponctionné de nouveau sous guidage échographie pour contrôler la cytologie. Les données actuelles - reposant sur des études rétrospectives hétérogènes - ne permettent de savoir si le traitement dit « freinateur » par L-thyroxine administré chez l'enfant pour des nodules bénins euthyroïdiens est réellement bénéfique et dénué de complications (7).

Contrairement aux recommandations de l'adulte, il est recommandé, par précaution, de procéder à la résection chirurgicale (lobectomie) des nodules bénins mesurant plus de 4cm chez l'enfant et l'adolescent (7).

Comme chez l'adulte, la chirurgie (toujours la plus conservatrice possible avec une lobectomie) peut aussi être réalisée pour des nodules bénins symptomatiques sur le plan fonctionnel ou esthétique, pour des kystes volumineux récidivant après évacuation et/ou selon les préférences du patient ou des parents (7).

Contrairement aux recommandations chez l'adulte, il n'est pas démontré que le dosage systématique de la calcitoninémie pré-opératoire apporte un bénéfice, et les valeurs normales, notamment chez le petit enfant, sont mal connues (la calcitoninémie pouvant être élevée de manière physiologique). Il n'y a donc pas de recommandation sur les indications de ce dosage, hormis dans le contexte d'une NEM (néoplasie endocrinienne multiple) connue (7).

Dans une série pédiatrique française de lobectomies pour nodules bénins, les risques d'hypothyroïdie postopératoire était de 21%, celui d'apparition de nouveaux nodules au cours du suivi de 28% et celui d'une indication à une nouvelle chirurgie thyroïdienne de 5,5% (14).

4/ Nodules à cytologie indéterminée (Bethesda III et IV) ou suspecte (Bethesda V)

Ces nodules relèvent d'une lobectomie (ou lobo-isthmectomie) thyroïdienne à visée diagnostique. Un bilan échographique cervical complet est fortement recommandé chez ces patients, à la recherche de métastases ganglionnaires pouvant modifier le diagnostic et l'étendue de la chirurgie (7). L'examen extemporané n'est recommandé que pour les nodules classés Bethesda V. Pour les nodules à cytologie Bethesda II, III ou IV pour lesquels un examen anatomo-pathologique extemporané n'est pas fiable, une totalisation secondaire en cas de diagnostic de cancer sur l'examen anatomo-pathologique définitif relève d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée en cancers de la thyroïde. Une thyroïdectomie totale est recommandée pour la grande majorité des cancers de la thyroïde de l'enfant et de l'adolescent (7).

5/ Cancers

L'objectif de la prise en charge est double : assurer les résultats oncologiques en termes de récurrences et de mortalité, et de réduire au maximum les risques et complications liés aux traitements (7). Il est fortement recommandé que ces patients aient une prise en charge par des équipes spécialisées dans le traitement des cancers de la thyroïde (« high-volume thyroid surgeons ») (7, 15).

】 Cancers différenciés

Il s'agit dans 90% des cas des carcinomes papillaires avec souvent une forme agressive, sclérosante diffuse, plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte. Ces cancers s'accompagnent d'adénopathies cervicales métastatiques dans 30 à 90% des cas (7, 16-18) et il est fortement recommandé d'effectuer une échographie cervicale préopératoire complète avec cytoponction échoguidée des adénopathies suspectes (avec dosage de la thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille ou dans le liquide d'une adénopathie kystique) (7). Cette échographie permet de planifier l'intervention et les évidements ganglionnaires cervicaux. Une tomodensitométrie (TDM) cervico-thoracique avec injection de contraste iodé (ou imagerie par résonance magnétique) est fortement recommandée en cas de tumeur ou d'adénopathies volumineuses, de paralysie récurrentielle, ou de tumeur plongeante à la recherche d'un envahissement de l'axe viscéral du cou ou d'extension médiastinale, parapharyngée ou rétropharyngée (7). La TDM a pour avantage une durée d'examen plus courte nécessitant donc moins souvent une sédation chez l'enfant, et il suffit d'attendre 6 à 8 semaines avant d'administrer l'iode radioactif. Son inconvénient chez l'enfant est son caractère irradiant : il faut si possible avoir recours à des protocoles pédiatriques spécifiques réduisant les doses d'irradiation et éviter de répéter les TDM.

Une thyroïdectomie totale est recommandée pour la vaste majorité des cancers papillaires de l'enfant (forte recommandation) (7), associée à un évidement ganglionnaire complet de tous les groupes ganglionnaires atteints, y compris le compartiment central (groupe VI) bilatéral. En revanche, pour les patients sans adénopathie métastatique évidente lors du bilan préopératoire, il n'y a pas d'étude de niveau de preuve élevé en faveur d'un évidement prophylactique systématique. Cependant, compte tenu de la fréquence des métastases ganglionnaires chez l'enfant, un évidement prophylactique peut être décidé en fonction de la taille tumorale et d'une éventuelle multifocalité de la lésion (7, 19, 20). Cette recommandation est basée sur un avis d'expert (7).

Il est recommandé que les patients soient opérés par des chirurgiens qui pratiquent au moins 30 cas de chirurgie cervicale « endocrinienne » par an afin de réduire le taux de complications (7, 15).

Après la chirurgie, le cancer doit être classé dans un des 3 groupes de la classification de l'ATA, ce qui permet de stratifier le risque de récurrence et de maladie persistante (et de métastases à distance) et de guider le traitement adjuvant et la surveillance (7) :

- risque faible : tumeur intrathyroïdienne sans adénopathie visible à l'échographie préopératoire (cN0) ou avec un faible nombre de micrométastases (<2mm) dans le groupe VI (N1a minime),
- risque intermédiaire : N1a extensif ou N1b minime (faible nombre d'adénopathies jugulo-carotidiennes dans les aires II à V),
- haut risque : envahissement ganglionnaire jugulo-carotidien extensif ou tumeur localement avancée (T4, avec envahissement du nerf récurrent, du larynx, de la trachée ou de l'œsophage) ou métastases à distance.

Il s'agit d'une classification qui diffère de celle de l'adulte. Elle est assez peu précise en ce qui concerne les seuils en termes du nombre d'adénopathies ou de leur taille car il existe peu de données chez l'enfant et aucune classification pronostique précise validée chez l'enfant pour l'instant (7).

La présence d'une extension extrathyroïdienne minime ne semble pas être un facteur de risque en soi de récurrence mais il existe peu de données chez les patients pédiatriques (7).

Un traitement adjuvant par l'iode radioactif est fréquemment administré chez l'enfant et l'adolescent, du fait de la fréquence de métastases ganglionnaires associées. Le but de ce traitement est d'une part de permettre la destruction des reliquats thyroïdiens normaux et éventuellement tumoraux microscopiques résiduels et d'autre part d'effectuer une scintigraphie corps entier permettant la détection et la destruction de possibles foyers métastatiques à distance qui fixent l'iode (7, 17). Deux indications semblent formelles : l'existence de métastases à distance connues (le plus souvent pulmonaires) et une impossibilité d'exérèse

chirurgicale complète au niveau cervical (7, 17). Dans les autres cas, la décision d'administrer l'iode radioactif à un enfant ou un adolescent relève d'une discussion multidisciplinaire et d'une discussion avec la famille sur les risques et bénéfices attendus (7, 17). Pour les adolescents post-pubères, une diminution de la spermatogenèse peut être observée pour des doses répétées d'iode radioactif. Il est donc recommandé de proposer une préservation de spermatozoïdes chez les patients post-pubères lorsqu'il est prévu d'administrer des doses cumulées supérieures ou égales à 400mCi (14,8 GBq). Aucun effet pérenne sur la fertilité féminine n'a été mise en évidence, par contre. Le traitement adjuvant et le suivi relèvent d'une prise en charge en milieu spécialisé.

Les cancers de forme folliculaire représentent moins de 10% des cancers de la thyroïde de l'enfant. Il y a donc peu de données spécifiques sur ces cancers chez l'enfant, mais classiquement ils s'accompagneraient moins fréquemment de métastases ganglionnaires. Du fait de la forme histologique, la cytologie est souvent classée Bethesda III ou IV et le diagnostic fait seulement lors de l'examen anatomo-pathologique définitif après lobectomie. La décision de pratiquer une thyroïdectomie de totalisation (avec ou sans évidement ganglionnaire) relève d'une discussion multidisciplinaire et dépend de facteurs cliniques et histologiques (taille, envahissement capsulaire et vasculaire) (7).

Malgré le stade souvent avancé lors du diagnostic, le pronostic de ces cancers est excellent avec une survie à 20 ans de plus de 90% (17,18). Les enfants ayant un cancer radio-induit ont le même pronostic excellent (7). Les décès concernent particulièrement les patients ayant des métastases à distance qui ne fixent pas l'iode radioactif (tumeurs réfractaires à l'iode). De nos jours, il existe des traitements systémiques ciblés qui peuvent permettre d'allonger la survie sans progression pour ces patients (voir le chapitre spécifique dans le présent ouvrage).

A noter que les carcinomes peu différenciés et anaplasiques (indifférenciés) sont extrêmement rares chez l'enfant. Leur prise en charge, décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée, dépend de l'étendue de la maladie.

】 Cancers médullaires

Les cancers médullaires de la thyroïde (CMT) de l'enfant ou l'adolescent représentent moins de 5% des cancers de la thyroïde de l'enfant. Les NEM2A beaucoup plus fréquents que les NEM2B, sont presque toujours dus à une mutation germinale du gène RET connue dans la famille, de transmission autosomique dominante. Ce gène code pour un récepteur à activité tyrosine-kinase qui relaie des signaux de croissance et de différenciation dans la crête neurale. En l'absence d'antécédent familial connu, l'enfant étant le cas index, il s'agit d'une mutation de novo. La plupart des NEM 2B de l'enfant sont en fait des mutations germinales de novo du gène RET (21). Le sexe-ratio est de 1 :1 pour les deux variantes de NEM2. Dans la NEM2A, le CMT est associé à un phéochromocytome dans 50% des cas et à une hyperparathyroïdie dans 20% à 30% des cas. Le premier entraîne des céphalées, des palpitations, une nervosité, une hypertension et une tachycardie, tandis que la seconde se manifeste notamment par une dépression, une faiblesse musculaire et une asthénie. La NEM2B associe des phéochromocytomes également dans 50 % des cas, des neuromes de la langue et des lèvres (qui sont épaissies), une ganglioneuromatose du tractus digestif et une morphologie marfanoïde. Les particularités phénotypiques et génotypiques et la prise en charge chez l'adulte sont traitées dans un chapitre spécifique du présent ouvrage.

La prise en charge des CMT de l'enfant ne diffère pas de celle de l'adulte, hormis la possibilité d'un dépistage précoce de la mutation germinale du gène RET chez les enfants dont un parent est porteur de la mutation (il s'agit d'une transmission autosomique dominante). Si l'enfant est porteur de la mutation, une thyroïdectomie prophylactique peut être réalisée, permettant de prévenir le développement d'un CMT (22). Pour les NEM2B avec la mutation 918, la chirurgie est recommandée dès que possible à partir de la naissance. Pour les mutations RET 634 et 883 elle est recommandée à l'âge de 5 ans ou avant. Pour les autres mutations, une surveillance de la calcitoninémie et de l'échographie est recommandée avec une chirurgie dès que la calcitoninémie s'élève.

Il existe cependant des cas de diagnostic de CMT chez les enfants des familles de NEM connue qui n'ont pas bénéficié du dépistage. Le diagnostic dans ces cas est basé sur l'existence d'un nodule thyroïdien et/ou des adénopathies. Un dosage préopératoire de la calcitoninémie, avec l'échographie cervicale complète, permet, comme chez l'adulte, de déterminer l'étendue de la chirurgie et notamment les évidements ganglionnaires à réaliser (voir le chapitre correspondant).

6/ Tumeurs rares

Les tératomes primitifs de la thyroïde sont rares et se présentent chez le nouveau-né ou le petit enfant comme une tumeur cervicale volumineuse avec signes cliniques de compression respiratoire. Ils posent souvent des difficultés de prise en charge des voies aériennes à la naissance du fait de leur volume et de leur dureté, pouvant nécessiter la présence de l'ORL en salle de naissance et le recours à une procédure EXIT (Ex Utero Intra Partum) qui permet de diminuer les risques de souffrance hypoxique néonatale durant les tentatives d'intubation ou de trachéotomie du nouveau-né. Cette procédure consiste à oxygéner le nouveau-né en laissant intact le cordon ombilical et en maintenant pharmacologiquement l'utérus relâché durant le temps nécessaire au contrôle des voies aériennes. La prise en charge ultérieure du tératome est chirurgicale en milieu spécialisé.

La tumeur de Settle (tumeur épithéliale à cellules fusiformes avec différenciation ressemblant à du tissu thymique) est une tumeur maligne rare mise en évidence le plus souvent après analyse anatomopathologique définitive d'un nodule thyroïdien asymptomatique dont la cytologie est douteuse ou suspecte (23). La survenue de récurrences et/ou de métastases à distance est imprévisible, même après une résection en apparence complète, alors il faut mettre en place un suivi long avec des bilans répétés. A l'heure actuelle, il n'y a aucun facteur de risque particulier et aucun marqueur sanguin spécifique.

7/ Maladies génétiques et syndromiques (hors NEM)

Les patients suivis ou dépistés pour des maladies génétiques doivent être pris en charge dans les centres spécialisés (7). Un certain nombre de maladies génétiques prédisposent au développement d'une tumeur bénigne ou maligne de la thyroïde et sont décrites dans le tableau ci-dessous. Un suivi clinique chez les enfants porteurs de ces mutations est recommandé, avec imagerie et autres examens si anomalie clinique. Par ailleurs, la recherche systématique d'une mutation germinale n'est pas recommandée chez tous les enfants porteurs d'un nodule ou d'un cancer de la thyroïde (7, 21). En dehors de ces maladies syndromiques, il existe une réelle prédisposition au cancer différencié de la thyroïde dans certaines familles, sans qu'un gène ait été mis en évidence à l'heure actuelle (24). Le cancer thyroïdien familial non-médullaire se définit par la présence d'un cancer de la thyroïde chez au moins 2 apparentés au premier degré. Il s'agit dans 85-91% d'un cancer papillaire, les autres formes étant plus rares. Il n'est associé à aucun syndrome ou particularité clinique. Pour l'instant il n'y a aucune recommandation en faveur d'un dépistage échographique familial systématique, hormis l'examen clinique pédiatrique habituel (7).

Syndrome	Caractéristiques cliniques associées	Gène (s)	Transmission	Type de tumeur thyroïdienne
Polypose adénomateuse familiale (et variante : syndrome de Gardner)	Polypes adénomateux multiples du tube digestif (surtout coliques) à potentiel malin - Autres manifestations pour le syndrome de Gardner : ostéomes, fibromes, tumeurs desmoïdes, anomalies rétiniennes	APC	Autosomique dominante	Cancer papillaire (de forme cribriforme-morulaire en particulier)
Complexe de Carney	Myxomes ; pigmentation cutanée et muqueuse (naevus bleu) ; schwannomes ; tumeurs surrénaliennes, hypophysaires et testiculaires	PRKAR1A	Autosomique dominante	Adénomes, carcinomes (papillaires, folliculaires)
Syndrome Dicer1	Blastome pleuropulmonaire, néphrome kystique, tumeurs ovariennes de Sertoli-Leydig	DICER1	Autosomique dominante (pénétrance variable)	Goitre multinodulaire Carcinome papillaire
Syndrome PTEN-tumeur hamartomateuse (Syndrome de Cowden)	Hamartomes et tumeurs épithéliales du sein, rein, colon, endomètre, cerveau ; lésions cutanéomuqueuses ; macrocéphalie	PTEN, SDHB-D, KLLN, PIK3CA, AKT1, SEC23B	Autosomique dominante	Cancer papillaire, folliculaire
Syndrome de Werner	Vieillesse prématurée ; anomalies cutanées ; cataracte bilatérale ; diabète ; ostéoporose	WRN	Autosomique récessive	Cancer papillaire, folliculaire, anaplasique

Tableau : Syndromes héréditaires associés aux nodules et aux cancers différenciés de la thyroïde.

8/ Conclusions

Les nodules et cancers thyroïdiens sont rares chez l'enfant. Les critères échographiques de suspicion de cancer sont les mêmes que chez l'adulte ainsi que la classification cytologique. Il est par contre recommandé de faire une cytoponction - toujours échoguidée - pour tous les nodules de plus d'1cm chez l'enfant, et pour les nodules échographiquement suspects même s'ils mesurent moins d'1 cm. Les cancers s'accompagnent souvent d'adénopathies métastatiques et une chirurgie initiale complète permet de réduire le risque de maladie persistante et de réintervention. Ces enfants doivent être pris en charge par des chirurgiens ayant une grande pratique de la chirurgie thyroïdienne. Le pronostic reste excellent pour la plupart de ces patients, même en cas de métastases pulmonaires. Ces tumeurs s'inscrivent dans un contexte génétique et/ou syndromique dans de rares cas, mais le dépistage systématique n'est pas recommandé à l'heure actuelle.

- Les nodules thyroïdiens sont plus rares chez l'enfant que chez l'adulte et sont malins dans une proportion plus importante : 20 à 25% des nodules thyroïdiens de l'enfant sont des cancers.
- Le bilan diagnostique repose sur l'échographie avec une caractérisation selon la classification EU-Tirads, ainsi que sur la cytoponction guidée par l'échographie, avec une analyse cytologique selon la classification Bethesda.
- Les cancers papillaires de l'enfant et de l'adolescent se présentent souvent avec des adénopathies métastatiques dès le diagnostic et un bilan échographique (voire par TDM cervico-thoracique injectée en cas d'adénopathies volumineuses, de paralysie récurrentielle ou de nodule plongeant) pré-opératoire est impératif.
- Lorsqu'elle est possible, une chirurgie initiale complète de toute la maladie macroscopique permet de réduire les risques de maladie résiduelle et de réintervention.

9/ Références

1. Bauer AJ, Francis GL. Evaluation and management of thyroid nodules in children. *Curr Opin Pediatr* 2016 ;28 :536-44.
2. Mussa A, De Andrea M, Motta M, et al. Predictors of malignancy in children with thyroid nodules. *J Pediatr* 2015 ;167 :886-92.
3. Niedziela M, Pathogenesis. diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:427-53.
4. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3238-45.
5. Jean-Louis Wémeau, Jean-Louis Sadoul, Michèle d'Herbomez, et al. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Med*. 2011; 40: 793–826.
6. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. 2014 Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr* 164:1481–5.
7. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015 ;25 : 716-59.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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*. 2016 ;26:1-133.
9. <http://sfce.sfpediatric.com/page/le-suivi-%C3%A0-long-terme>
10. Berger C, El Fayeche C, Pacquement H, Demoor-Goldschmidt C, Ducassou S, Ansozorlo S, Defachelles AS. Objectifs et organisation de la surveillance à long terme après un cancer dans l'enfance. *Bull Cancer* 2015; 102: 579–85.
11. Kay -Rivest E, Mascarella MA, Puligandla P, et al. Intrathyroidal thymic tissue in children: Avoiding unnecessary surgery. *J Pediatr Surg*. 2018 Feb 8. (Epub ahead of print)
12. Cibas , Ali. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017;27:1341-6.
13. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Ozolek J, Nikiforova MN, Simons JP, Nikiforov YE. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012 Oct 25;120(5):342-50.
14. Akkari M, Schmitt D, Jeandel C, et al. Nodular recurrence and hypothyroidism following partial thyroidectomy for benign nodular thyroid disease in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 ;78:1742-6.
15. Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas DC, Udelsman R, Sosa JA. Pediatric endocrine surgery : who is operating on our children ? *Surgery* 2008 ;144 :869-77.
16. Nikita MR, Jiang W, Cheng SM, et al. Mutational analysis in pediatric thyroid cancer and correlations with age, ethnicity and clinical presentation. *Thyroid* 2016 ;26 :227-34.
17. Leboulleux S, Hartl D, Baudin E, Schlumberger M. Cancer différencié de la thyroïde de l'enfant. *Bull Cancer* 2012 ;99 :1093-9.
18. Shapiro NL, Battacharyya N. Population-based outcomes for pediatric thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005 ;115 :337-40.
19. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940-2008. *World J Surg* 2010 ;34 :1192-202.

20. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children : emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev* 2012 ;32 :798-826.
21. Berdelou A, Hartl D, Al Ghuzlan A, et al. Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) de l'enfant. *Bull Cancer* 2013 ; 100 :780-8.
22. Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2105 ;25 :567-610.
23. Ippolito S, Bellevicine C, Arpaia D, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): clinical-pathological features, differential pathological diagnosis and therapy. *Endocrine* 2016 ;51 :402-12.
24. Peiling Yang S, Ngeow J. Familial non-medullar thyroid cancer : unraveling the genetic maze. *Endocr Rel Cancer* 2016 ;23 :R577-95.

PRÉSERVATION DE LA FONCTION PARATHYROÏDIENNE EN CHIRURGIE THYROÏDIENNE

Dana Hartl, Ingrid Breuskin

1/ Introduction

La préservation de la fonction des glandes parathyroïdes en chirurgie thyroïdienne repose sur 3 mesures : leur identification, la préservation de leur vascularisation et la réimplantation systématique des glandes dévascularisées (1-3). Malgré ces précautions, l'hypocalcémie transitoire postopératoire survient classiquement dans 20 à 35% des chirurgies thyroïdiennes bilatérales, et jusqu'à 50% des cas dans certaines publications (4-6). L'hypoparathyroïdie permanente, chronique (persistante après 12 mois (7)), survient dans 1 à 5% des cas (8). La dissection, la dévascularisation et l'exérèse involontaire (dans 5-16% des cas) contribuent toutes à la survenue de l'hypoparathyroïdie (2,9-11). Les facteurs de risque d'hypoparathyroïdie transitoire et permanente sont (7,12,13) :

- les goitres volumineux,
- l'hyperthyroïdie,
- la chirurgie pour cancer thyroïdien,
- l'association avec un évidement ganglionnaire du compartiment central (curage récurrentiel ou groupe VI) prophylactique ou thérapeutique,
- les réinterventions chirurgicales,
- la chirurgie thyroïdienne chez l'enfant,
- les femmes allaitantes,
- les patients avec antécédent de chirurgie de l'obésité avec bypass gastrique.

L'hypocalcémie est également plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (7).

Les effets cliniques de l'hypoparathyroïdie ne sont pas à négliger. Malgré les possibilités pharmacologiques actuelles avec la vitamine D sous forme active (1-alpha hydroxycholecalciférol) et les traitements prometteurs à base de parathormone (PTH (1-84)) recombinante, ils consistent en paresthésies des mains, des pieds et de la bouche; crampes musculaires; intolérance à l'effort musculaire; crise de tétanie; troubles du rythme et de la contractilité myocardique ; troubles neurologiques et neuropsychologiques et troubles des phanères (14).

Les mesures de prévention reposent sur la correction de toute hypovitaminose D préopératoire et la supplémentation postopératoire systématique (7,15). L'imagerie par détection de fluorescence dans le proche infra-rouge est une technologie prometteuse pour l'avenir, permettant d'améliorer l'identification des glandes parathyroïdes et de vérifier leur vascularisation dans le but de préserver leur fonction (16-21).

2/ Identification

L'identification des glandes parathyroïdes nécessite une connaissance de leurs rapports et variations anatomiques et une technique chirurgicale minutieuse dans un champ opératoire dépourvu de saignement, permettant l'identification par leur localisation mais aussi par leur forme, la couleur et la palpation. On désigne les deux glandes parathyroïdes supérieures "P4", de par leur origine embryologique (4^{ème} poche

branchiale), de même que les deux glandes parathyroïdes inférieures sont désignées "P3" (3^{ème} poche branchiale). Des glandes surnuméraires existent chez 5 à 13% de la population, selon les séries (2,4,22) alors que l'existence de moins de 3 glandes survient chez moins de 1% de la population.

› La glande parathyroïde supérieure

La glande parathyroïde supérieure se situe dans 80% des cas en arrière du pôle supérieur de la glande thyroïde dans un rayon d'un cm de l'articulation crico-thyroïdienne et à moins d'un centimètre au-dessus du croisement entre l'artère thyroïdienne inférieure et le nerf récurrent (4). La plupart du temps elle se trouve dans le tissu graisseux à la face postérieure du lobe et en profondeur par rapport au nerf récurrent (2,4). Cependant, la mobilisation du lobe thyroïdien fait remonter la glande parathyroïde qui se retrouve ainsi temporairement en superficie par rapport au nerf récurrent, tant que ses attaches thyroïdiennes ne sont pas sectionnées (**Figure 1**). La glande parathyroïde supérieure comporte moins de variations anatomiques que la glande parathyroïde inférieure, mais il existe d'autres localisations normales, à savoir : latérale, en avant ou au-dessus du pôle supérieur ou en arrière du muscle constricteur inférieur ou en arrière de l'oesophage (3%). Les glandes ectopiques sont rares et peuvent se situer notamment dans la gaine de l'artère carotide primitive, en avant du muscle scalène antérieur ou bien en intrathyroïdien. Les P4 ont une symétrie droite-gauche dans 80% des cas (hormis les goitres nodulaires pouvant modifier les rapports anatomiques) et sont souvent de même forme et aspect.

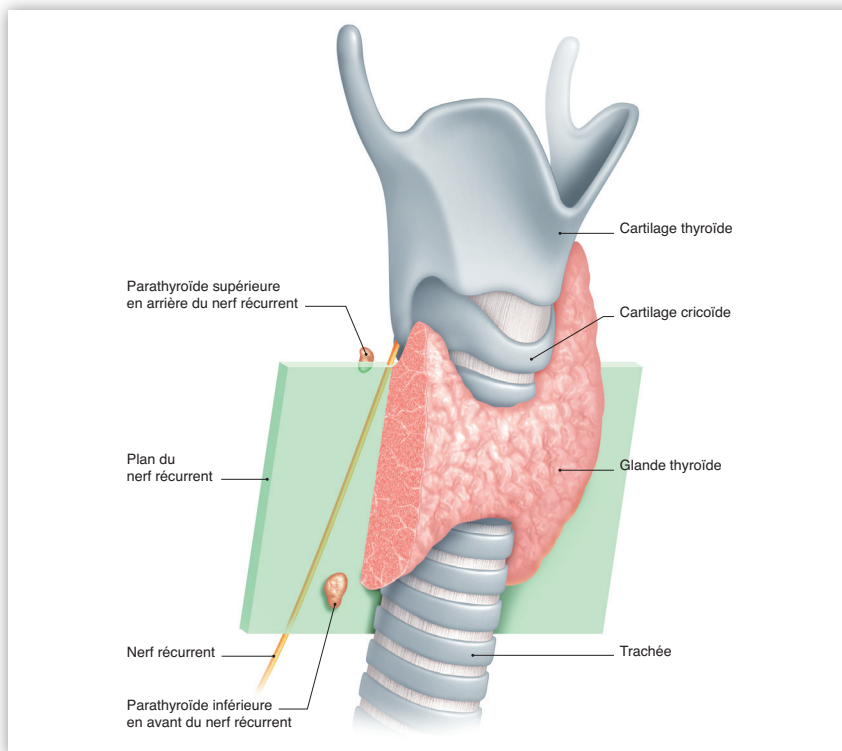


Figure 1. Rapport des glandes parathyroïdes supérieures et inférieures par rapport au nerf récurrent.

› La glande parathyroïde inférieure

La glande parathyroïde inférieure se situe à un cm du pôle inférieur de la thyroïde (50% des cas) ou dans le ligament thyro-thymique (à proximité des veines thyroïdiennes inférieures, dans 25% des cas) (2,4). Elle est dans un plan superficiel par rapport au nerf récurrent (**Figure 1**), mais a une localisation plus variable que la glande parathyroïde supérieure et est donc plus difficile à localiser, notamment lors d'un évidement ganglionnaire du compartiment central. Il convient d'inspecter minutieusement la graisse autour du pôle inférieur de la glande thyroïde et des veines thyroïdiennes inférieures et d'identifier et disséquer le reliquat thymique à la partie basse de la région paratrachéale (**Figure 1**). Lorsqu'il est prévu un évidement ganglionnaire, l'abord de la région se fait en réclinant le muscle sternothyroïdien au contact de la face profonde du muscle, afin de réséquer tout le tissu graisseux du compartiment mais aussi pour ne pas

dévasculariser la glande parathyroïde inférieure par inadvertance. D'autres localisations normales sont : latérale et >1cm de la thyroïde (12%) ou médiale en regard de la trachée (8%) (fewins). Les sites ectopiques sont plus variés, notamment au niveau du médiastin supérieur, dans le thymus, ou bien en rapport avec l'absence de descente embryologique, en avant de la bifurcation carotidienne ou latéro-laryngée ou pharyngée (23,24). En effet, les P3 sont intrathymiques dans 2-5% des cas, d'où l'intérêt de préserver le reliquat thymique si possible lors d'un évidement ganglionnaire du compartiment central (24). Les P3 ont une symétrie droite-gauche dans 70% des cas, et ont la même forme et le même aspect de chaque côté.

Dans tous les cas, il faut toujours se méfier d'une localisation sous-capsulaire, en lien étroit avec la glande thyroïde. Les P4 et P3 peuvent être intrathyroïdiens dans 1 à 2% des cas, alors leur exérèse involontaire est inévitable (25).

】 **Forme, couleur, vascularisation**

La couleur des glandes parathyroïdes permet de les distinguer des tissus environnants. C'est ainsi qu'une dissection méticuleuse de la glande thyroïde avec hémostase préventive au fur et à mesure dans un champ opératoire totalement exsangue permet d'optimiser les suites opératoires en chirurgie thyroïdienne. Les parathyroïdes sont classiquement "jaune chamois", ce qui veut dire "un peu orange" et surtout un peu plus foncées que la graisse aux alentours. Leur forme est très variable, le plus souvent légèrement aplatie et ovale "en haricot" mais peut être aussi plus allongée "en feuille". Elle comportent souvent une vascularisation longitudinale ou un hile vasculaire individualisable, les distinguant des lobules graisseux. Leur consistance est molle - une glande parathyroïde normale n'est pas palpable. Leur couleur a tendance à foncer lors de la manipulation chirurgicale, contrairement aux lobules graisseux. La glande thyroïde a une couleur plus rosée, une consistance ferme, et une vascularisation plus riche et variable qu'une glande parathyroïde, alors qu'un ganglion a une couleur plus rosée ou gris-bleue, une forme plus arrondie en épaisseur et une consistance plus ferme. Une inspection soigneuse des régions anatomiques polaires supérieure et inférieure permet souvent de visualiser les glandes parathyroïdes, avant ou pendant la dissection de la face postérieure de la thyroïde.

La manoeuvre de glissement ("the gliding sign" (2)) permet aussi dans certains cas d'identifier avec certitude une glande parathyroïde : la glande parathyroïde a une capsule propre qui lui permet de glisser par rapport aux tissus avoisinants. Sa façon de « bouger » lorsqu'elle est doucement manipulée est différente de la réaction des tissus graisseux notamment. Pour certains, l'utilisation des loupes chirurgicales peut améliorer la visualisation des parathyroïdes.

】 **Glande parathyroïde réséquée par inadvertance**

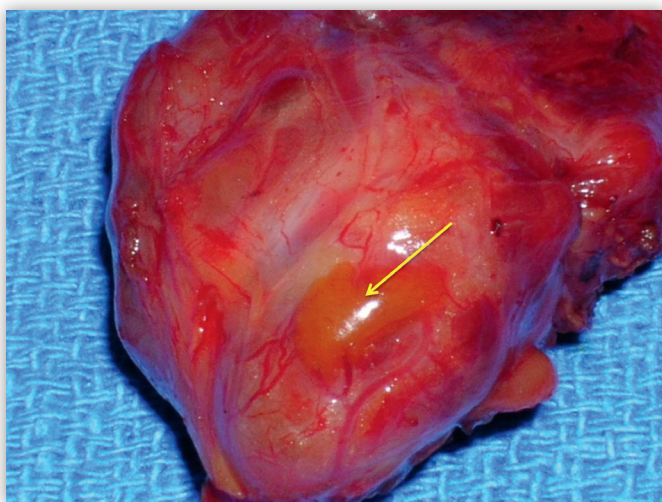


Figure 2. Glande parathyroïde inférieure sous-capsulaire au niveau d'un goitre multinodulaire.

Dans certains cas, il est impossible de préserver la vascularisation de la glande parathyroïde. C'est le cas notamment des glandes parathyroïdes en situation sous-capsulaire (**Figure 2**), qu'il convient de rechercher systématiquement sur la pièce opératoire, si les 4 glandes n'ont pas été identifiées et préservées. Dans le doute, le "signe du plongeur" permet de distinguer un lobule graisseux (qui flotte dans la cupule de sérum physiologique) d'une glande parathyroïde qui « plonge » au fond de la cupule, la glande étant plus dense que l'eau (alors que la graisse est moins dense que l'eau). Mais attention, les ganglions sont aussi denses et peuvent "plonger" également et il est impératif de ne pas réimplanter un ganglion ou une adénopathie métastatique. En cas de doute, l'examen histologique extemporané

d'un fragment d' $\frac{1}{2}$ mm permet de faire la part entre une véritable glande parathyroïde et un ganglion ou encore un fragment de thyroïde. L'absence d'identification des 4 glandes parathyroïdes est un facteur de risque de résection involontaire et d'hypocalcémie (11) alors que l'identification systématique d'au moins 2 glandes parathyroïdes permet de diminuer le risque d'hypoparathyroïdie définitive (26).

3/ Préservation

Une fois la glande parathyroïde identifiée, il faut s'astreindre à préserver dans la mesure du possible sa vascularisation, assurant sa fonction postopératoire. La dissection est douce, sans toucher directement la glande parathyroïde ni tirer sur sa capsule ou son pédicule vasculaire. La plupart des parathyroïdes - supérieures et inférieures - sont vascularisées par des branches de l'artère thyroïdienne inférieure, mais dans 20-45% des cas, la glande parathyroïde supérieure reçoit au moins une partie de sa vascularisation de l'artère thyroïdienne supérieure ou d'une arcade anastomotique postérieure (27), d'où l'importance de lier les branches de l'artère thyroïdienne supérieure au contact de la thyroïde (sauf contrainte d'ordre carcinologique). Lorsque les glandes parathyroïdes ne peuvent pas être identifiées avec certitude, il faut disséquer la thyroïde au contact de sa capsule et contrôler les vaisseaux, petit à petit, au contact de la thyroïde, afin de préserver toute la vascularisation en amont (**Figure 3**).

La préservation des glandes parathyroïdes s'améliore avec la pratique chirurgicale et le nombre de thyroïdectomies réalisées annuellement (5,28). L'identification et la préservation systématique d'au moins 2 glandes parathyroïdes a permis, dans une étude prospective randomisée de 5846 patients, de diminuer de manière significative le risque d'hypoparathyroïdie permanente chronique (26).

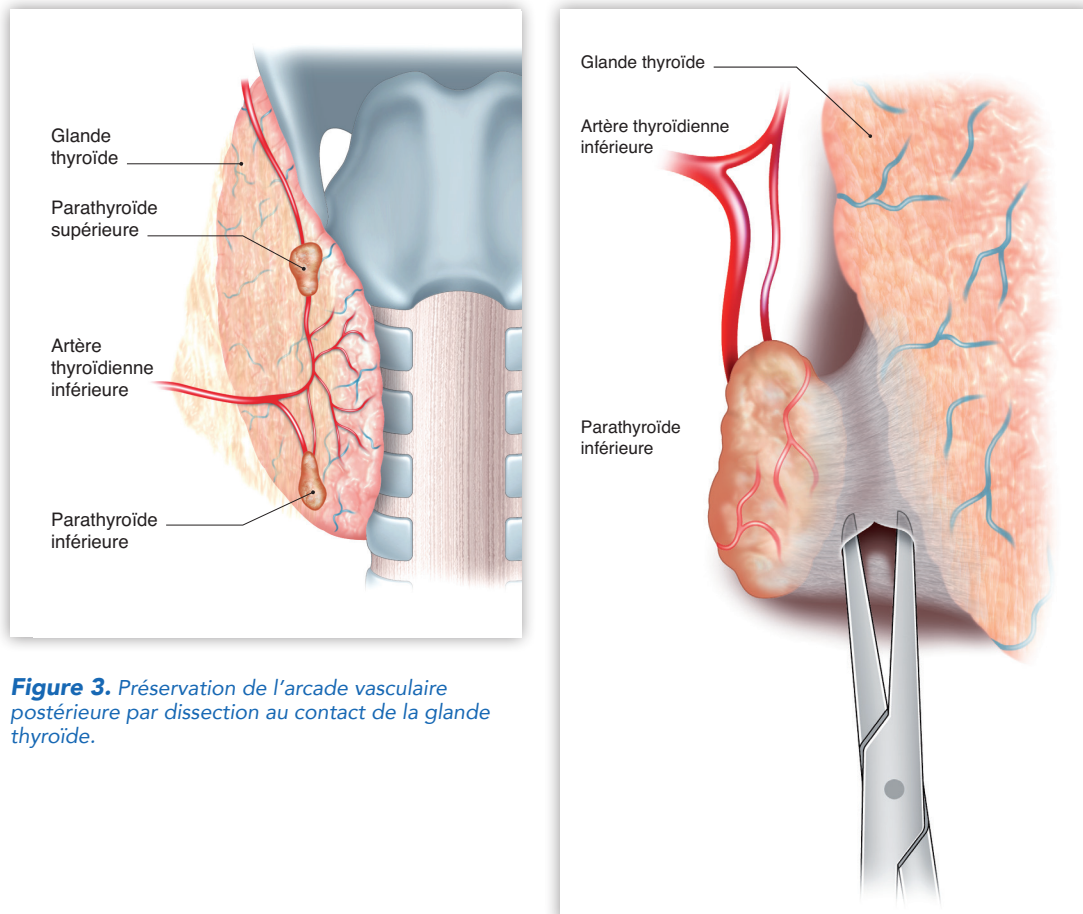


Figure 3. Préservation de l'arcade vasculaire postérieure par dissection au contact de la glande thyroïde.

4/ Réimplantation

Si une glande parathyroïde est réséquée par inadvertance - accolée à la thyroïde ou en situation sous-capsulaire, par exemple - ou si sa vascularisation est de toute évidence compromise (dans un évidement ganglionnaire du compartiment central, par exemple) il est avantageux de la réimplanter dans un muscle (7,29). En effet, la réimplantation d'une seule glande parathyroïde permet de réduire de taux d'hypoparathyroïdie permanente (30-31).

Avant réimplantation, il faut être certain qu'il s'agisse bien d'une glande parathyroïde, au moyen du "signe du plongeur" (**Figure 4**) voire d'un examen histologique extemporané d'un fragment inframillimétrique vérifiant son identité. Il faut aussi s'assurer de l'absence de tissu tumoral adjacent, car il ne faut en aucun cas réimplanter du tissu cancéreux. Et il faut garder à l'esprit qu'une glande parathyroïde soigneusement disséquée avec sa vascularisation préservée est toujours préférable à une glande réimplantée (7).

D'une manière générale, la glande sera réimplantée dans une poche du muscle sterno-cléido-mastoïdien ou d'un muscle sous-hyoïdien (2), avec une poche pour chaque glande réimplantée (30-31). Pour les patients atteints d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 2A, dont le risque est de développer une hyperplasie ou un adénome parathyroïdien, il est plutôt recommandé de la réimplanter dans un muscle de l'avant-bras (muscle long supinateur), permettant une surveillance spécifique de sa fonction et une intervention chirurgicale facilitée en cas de la survenue ultérieure d'une hyperplasie. La glande parathyroïde sera fragmentée, afin d'augmenter la surface de revascularisation au contact de la riche vascularisation musculaire.

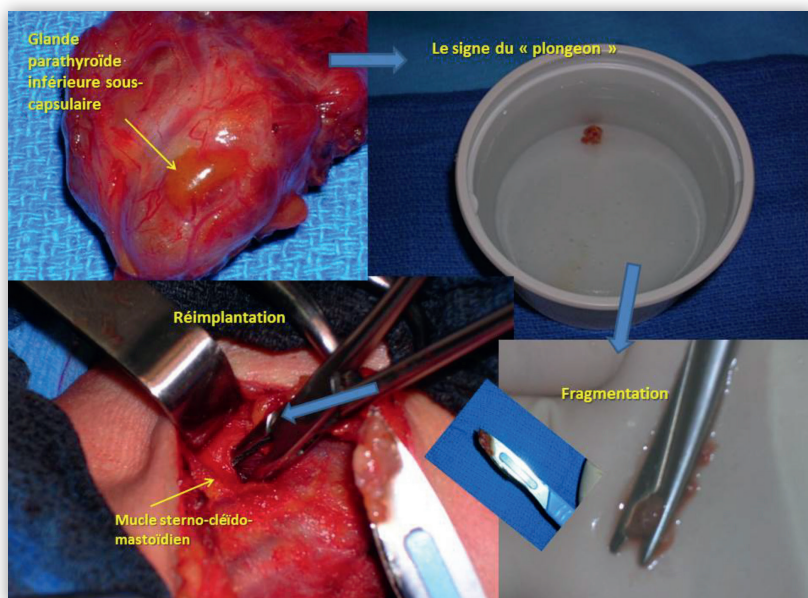
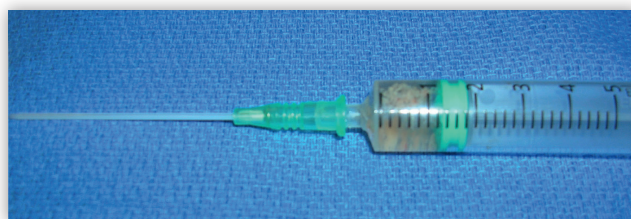


Figure 4. Technique de réimplantation

Figure 5. Technique de réimplantation par injection. Les fragments millimétriques de la glande à réimplanter sont en suspension dans du sérum physiologique et sont injectés directement dans le muscle.

Il existe deux techniques de réimplantation (**Figures 4 and 5**) : une technique d'implantation directe dans une poche musculaire (exsangue), et une technique d'injection dans le muscle au moyen d'une aiguille et d'un cathlon®. Les deux techniques sont équivalentes en termes de latence de la prise de greffe et du pourcentage de succès (32). En effet, la glande greffée commence à sécréter de la parathormone après 1 à 4 semaines, avec une fonction complète après 2 mois. En cas d'hypocalcémie postopératoire, la normalisation de la calcémie survient généralement après 6 semaines. Les taux de succès rapportés varient entre 55% et 100% mais sont en moyenne de 90%. Une fois sa fonction récupérée, la glande greffée reste fonctionnelle de manière permanente (29-33).



La pratique courante est de marquer la zone de réimplantation par un fil non résorbable (ou un clip) afin de retrouver l'endroit en cas de survenue d'un adénome sur la glande réimplantée (événement rare), bien que les techniques actuelles d'échographie et de scintigraphie soient très performantes pour localiser un adénome parathyroïdien éventuel.

La cryopréservation des glandes parathyroïdes a été surtout décrite dans le cadre du traitement chirurgical des hyperparathyroïdies primaires et secondaires. Son utilisation est réservée à des centres à gros volume chirurgical. Cependant, son utilité clinique a été mise en cause car en pratique la fréquence de l'utilisation de la glande cryopréservée est faible (moins de 1% des patients (34)) et la viabilité des glandes cryopréservées est douteuse, le taux de succès étant plus faible que les taux obtenus avec une réimplantation immédiate (34-35).

5/ Prévention périopératoire

► En préopératoire

L'hypovitaminose D est un facteur de risque d'hypocalcémie post-opératoire. Il a été suggéré de doser la vitaminémie D (25-hydroxy-vitamine D) et de corriger son taux en pré-opératoire, bien que les résultats de cette stratégie n'aient pas été démontrés par des études prospectives randomisées (7). Il est également recommandé de vérifier la calcémie avant la chirurgie thyroïdienne (36) afin de dépister une hypercalcémie par hyperparathyroïdie primaire associée dont le bilan et la prise en charge s'imposent en préopératoire.

► En post-opératoire immédiat

Il existe plusieurs options pour la surveillance et le dépistage de l'hypocalcémie post-opératoire. L'association Américaine d'endocrinologues cliniques et le collège Américain d'endocrinologie ont publié un résumé des connaissances avec des suggestions de prise en charge peri- per- et postopératoire dans le contexte d'une chirurgie thyroïdienne bilatérale (7). Ils définissent l'hypocalcémie (corrigée pour une albuminémie de 40 mg/l) comme étant un taux inférieur à 2,12 mmol/l ou une calcémie ionisée (ou libre, correspondant à la fraction calcique circulante active) inférieur à 1,15 mmol/l. Ils décrivent plusieurs options de surveillance postopératoire.

- une supplémentation calcique systématique avec contrôle postopératoire de la calcémie (à l'hôpital ou en externe), en sachant qu'une hypocalcémie peut survenir jusqu'à 72 heures après l'intervention,
- un contrôle postopératoire de la calcémie à 2 reprises lors de l'hospitalisation, confirmant la stabilité (absence de pente descendante de la calcémie) ou contrôle de la parathormonémie,
- une supplémentation calcique per os postopératoire dans tous les cas.

Les nombreux protocoles et publications mesurant la parathormone en peropératoire et en postopératoire immédiat rapportent des seuils variables permettant de prédire la survenue d'une hypoparathyroïdie. Pour les associations Américaines, un seuil de 15 pg/ml semble pertinent : si la parathormonémie est supérieure à 15 pg/ml dans les 20 minutes suivant la chirurgie, le risque d'hypocalcémie semble réduit (7). Si la parathormonémie est inférieure à 15ng/ml, ou si le taux de calcémie décroît sur les dosages successifs, une surveillance accrue et une supplémentation en calcium et vitamine D active sont suggérées.

Le rôle d'une supplémentation systématique périopératoire en magnésium dans la prévention de l'hypocalcémie n'est pas bien défini, et il n'y a aucun consensus sur l'administration de magnésium pour prévenir l'hypocalcémie⁷. La normalisation de la magnésémie est recommandée dans le traitement de l'hypocalcémie, par contre (voir plus loin).

Un cas particulier d'hypocalcémie pouvant être profonde et prolongée est le syndrome de l'os « affamé » (« hungry bone syndrome »). Il s'agit d'une hypocalcémie postopératoire survenant lors du traitement chirurgical des hyperthyroïdies ou des hyperparathyroïdies (même contrôlées médicalement en préopératoire). L'os déminéralisé se reminéralise, et augmente de manière importante les besoins en calcium conduisant à une hypocalcémie qui peut être symptomatique, difficile à traiter et se prolonger plusieurs mois (37-39).

En résumé, il convient de surveiller la calcémie et/ou la parathormonémie en postopératoire, ou en intraopératoire, ou en postopératoire pendant l'hospitalisation et/ou en ambulatoire après une chirurgie thyroïdienne bilatérale. Une parathormonémie inférieure à 15 pg/ml semble un seuil rassurant pour une chirurgie ambulatoire, associé à une supplémentation calcique per os systématique (7). Les patients plus à risque, ou en l'absence de dosage de la parathormonémie peuvent recevoir un traitement empirique per os de calcium et de vitamine D active (40-41), avec une surveillance systématique de la calcémie. Tous les patients doivent avoir un contrôle après la sortie de l'hôpital, en particulier les patients sous vitamine D, afin de dépister la normalisation de la calcémie et éviter une hypercalcémie iatrogène.

6/ Traitement

► Hypocalcémie aiguë postopératoire

L'hypocalcémie aiguë symptomatique est heureusement assez rare, mais peut être particulièrement dangereuse en cas de crise de tétanie, convulsions, arythmie cardiaque, spasme laryngé et troubles psychiatriques. Dès l'apparition des paresthésies des mains, des pieds et autour de la bouche, il convient d'administrer immédiatement 1 g de calcium per os (avec ou sans vitamine D active, 1-alpha-hydroxylée, 1µg) et de doser la calcémie en urgence (Figure 6). Les symptômes et l'évolution de la calcémie doivent être monitorés (on peut proposer de refaire un dosage après 4 à 6 heures) et le traitement adapté. Dès l'apparition de crampes musculaires (en particulier dans les mains avec "main de l'accoucheur") voire d'une anxiété aiguë inexplicquée, il convient également d'administrer du calcium per os et de doser la calcémie en urgence pour confirmer l'hypocalcémie. Le signe de Chvostek (une contracture musculaire brève lors de la percussion du muscle masséter) n'est pas fiable car très peu spécifique. La recherche du signe de Trousseau (crampe musculaire de la main lors du gonflement d'un brassard à tension) a été abandonnée car douloureuse et inutile à l'ère de l'automatisation des dosages biologiques dont les résultats sont disponibles rapidement.

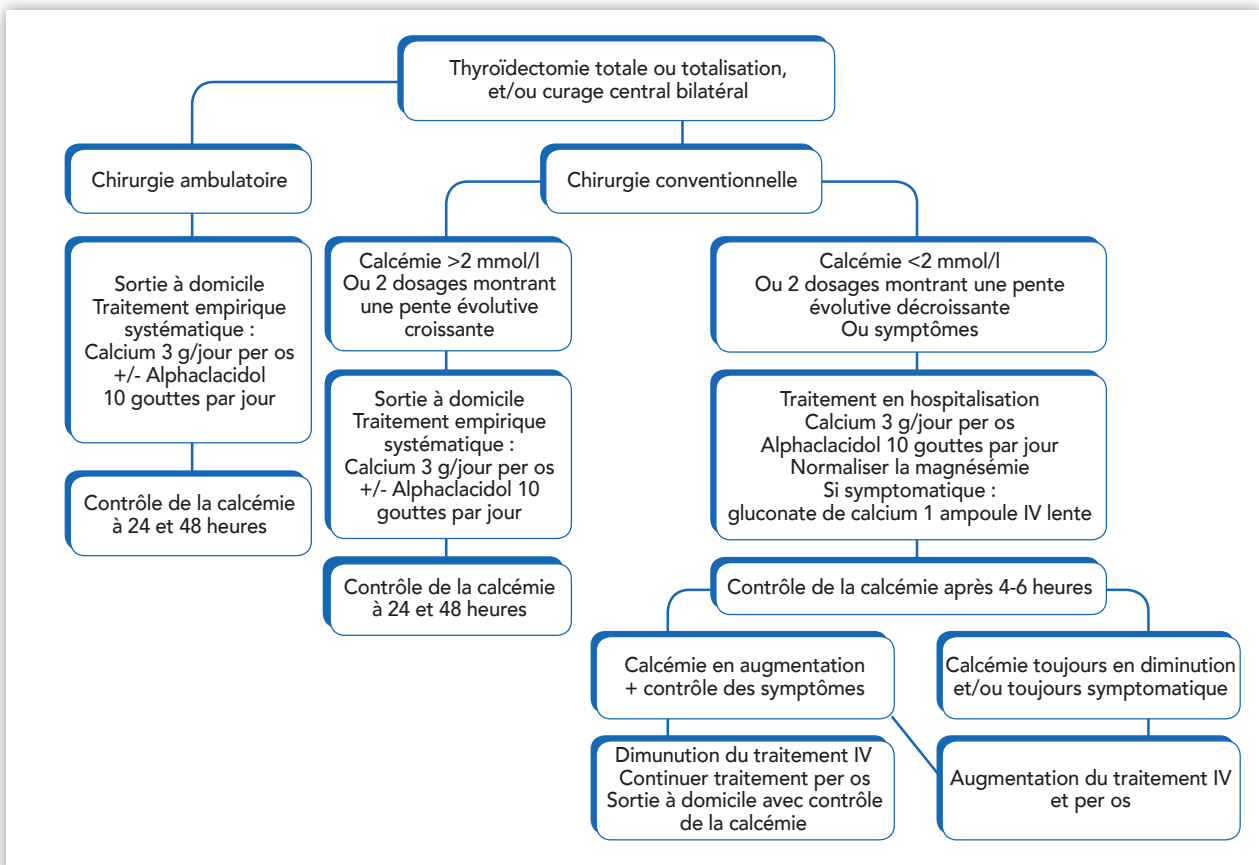


Figure 6. Suggestion de surveillance de la calcémie et de prise en charge post-opératoire.

On administrera ensuite du calcium intraveineux sous forme de gluconate de calcium 10%, 1 ampoule de 10 ml diluée dans 50 ml de sérum physiologique ou glucosé à perfuser pendant 10 à 30 minutes. Cette perfusion peut être répétée toutes les 2 à 3 heures, et associée à du calcium et à la vitamine D active per os. L'objectif est d'obtenir une calcémie à la limite basse de la normale du laboratoire. La calcémie sera redosée toutes les 4 à 6 heures. Les posologies du calcium et de la vitamine D per os seront ensuite adaptées afin de sevrer le patient de l'apport parentéral tout en maintenant une calcémie normale-basse.

Chez les enfants et les adolescents, l'hypoparathyroïdie postopératoire peut être très précoce et sévère, malgré toutes les précautions pré- et peropératoires. Il convient de doser la calcémie systématiquement chez les enfants, de manière rapprochée, afin de dépister et traiter une hypocalcémie avant l'apparition de symptômes qui peuvent être sévères.

Le magnésium intervient dans la régulation de la sécrétion de la parathormone et dans le métabolisme calcique. Il convient dans tous les cas d'hypoparathyroïdie postopératoire s'assurer que le taux de magnésium sérique est dans les valeurs normales et de prescrire une supplémentation en magnésium si nécessaire (14,42).

» Hypoparathyroïdie chronique

Malgré les possibilités pharmacologiques permettant de normaliser la calcémie, le traitement de l'hypoparathyroïdie chronique postopératoire comporte des risques au long cours (43). Ce traitement provoque chez la majorité des patients une hypercalciurie qui peut conduire à la survenue de lithiase urinaires et d'une néphrocalcinose. Cette prise en charge pour équilibrer le traitement et dépister d'éventuels effets secondaires, notamment urinaires et rénaux, relève des spécialistes (43-46).

7/ Techniques d'imagerie peropératoire

Historiquement, une technique de coloration des glandes thyroïdes au bleu de méthylène a été décrite pour faciliter leur repérage. Les parathyroïdes se coloraient en bleu de manière plus précoce que la glande thyroïde après une injection intraveineuse de colorant. Cependant, cette technique est actuellement abandonnée du fait du risque de toxicité : plusieurs cas d'encéphalopathie gravissime ont été rapportés, et le bleu de méthylène n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

De nouvelles techniques d'aide à l'identification des glandes parathyroïdes, avec ou sans injection de colorant, sont en cours d'évaluation en France et dans d'autres pays. L'imagerie dans le proche infra-rouge repose sur les propriétés physiques d'émission lumineuse de certaines molécules - appelées des fluorophores - lorsqu'elles sont soumises à une longueur d'onde spécifique. Cette émission lumineuse spécifique peut être détectée avec une caméra infra-rouge. Les deux principales techniques d'imagerie peropératoire des glandes parathyroïdes disponibles actuellement dans le commerce sont : l'imagerie par auto-fluorescence (16-17,20-21) et l'angiographie des glandes parathyroïdes après injection intraveineuse de vert d'indocyanine (un fluorophore injectable très répandu, mais pour lequel il n'y a pas d'AMM dans cette indication spécifique) (18,19). La technique d'autofluorescence permet de manière non invasive d'identifier les glandes parathyroïdes (**Figure 7**), en les distinguant de la graisse, des ganglions et du tissu thyroïdien avec une sensibilité de l'ordre de 98% mais une spécificité moindre (de l'ordre de 71%) du fait des faux positifs dus à la fluorescence d'autres structures telles la graisse brune ou les nodules thyroïdiens colloïdes (16). Comparée à une cohorte historique, l'utilisation de cette technologie permet d'identifier un nombre plus élevé de glandes parathyroïdes (20). L'impact sur le taux d'hypocalcémie postopératoire reste encore à démontrer.

Utilisant une technologie plus invasive avec angiographie parathyroïdienne dans le proche infra-rouge après injection intraveineuse du vert d'indocyanine, Vidal et al. ont pu prédire, dans une étude prospective randomisée, l'absence d'hypocalcémie postopératoire lorsqu'au moins une glande parathyroïde était bien vascularisée (se réhaussant avec le colorant vert fluorescent) (19). La reproductibilité de ces résultats est à valider par d'autres centres, et la question de l'AMM du vert d'indocyanine dans cette indication reste entière.

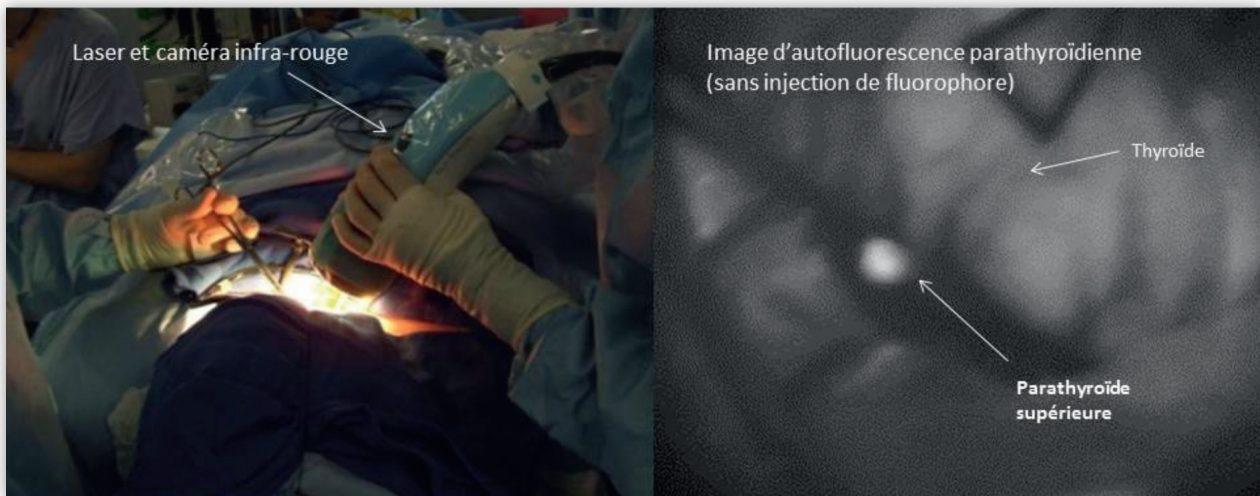


Figure 7. L'imagerie non-invasive des glandes parathyroïdes dans le proche infrarouge utilise les propriétés d'autofluorescence des glandes parathyroïdes.

8/ Conclusions

La préservation de la fonction parathyroïdienne repose sur une connaissance précise de l'anatomie afin de repérer, préserver et éventuellement réimplanter les glandes parathyroïdes. Le suivi postopératoire de la calcémie et/ou de la parathormonémie est impératif après toute chirurgie bilatérale et une supplémentation systématique en calcium et/ou en vitamine D active permet de réduire le risque d'hypocalcémie postopératoire symptomatique.

- La préservation de la fonction parathyroïdienne et chirurgie thyroïdienne repose sur l'identification des glandes parathyroïdes dans le champ de la résection, la préservation de la vascularisation des glandes parathyroïdes et la réimplantation systématique des glandes dévascularisées et nécessite une technique chirurgicale rigoureuse.
- L'hypovitaminose D pré-opératoire est un facteur de risque d'hypocalcémie post-opératoire.
- Un dosage post-opératoire de la calcémie doit être fait après toute chirurgie thyroïdienne bilatérale et une supplémentation par calcium et/ou vitamine D est recommandé de manière systématique.

9/ Références

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff K, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle M, Wartofsky L, The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
- Randolph GW, Clark OH 2013 Principles in thyroid surgery. In: Randolph GW (ed) *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2nd edition. Elsevier, Philadelphia, PA, pp 273–93.
- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A 2015 Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg* 102:359–67.
- Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:189-206.
- Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg*. 2004;240:18-25.
- Makay Ö. Less than total thyroidectomy for goiter: when and how? *Gland Surg*. 2017 Dec;6(Suppl 1):S49-S58. doi: 10.21037/gs.2017.10.02.
- Stack BC, Bimston DN, Bodenner DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism—definitions and management. *Endocr Pract* 2015;21:674-85.
- Mathonnet M, Cuerq A, Trésallet C, et al. What is the care pathway of patients who undergo thyroid surgery in France and its potential pitfalls? A national cohort. *BMJ Open* 2017;7:e013589.
- Coyle PH. Incidental parathyroidectomy *Ann Surg* 1978;44:5-99.
- Lo CY, Lam KY. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery*. 1998;124:1081-6.
- Applewhite MK, White MG, Xiong M, et al. Incidence, risk factors and clinical outcomes of incidental parathyroidectomy during thyroid surgery. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4310-15.
- Page C, Strunski V: Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol* 2007;121:237-41.
- Welch KC, McHenry CR. Total thyroidectomy: is morbidity higher for Graves' disease than nontoxic goiter? *J Surg Res* 2011;170:96-9.
- Schafer AL and Shoback D: Hypocalcemia: definition, etiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, C. J. Rosen (ed), John Wiley and Sons, Eighth Edition. pp 572-578, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279022>
- Antakia R, Edafe O, Uttley L, Balasubramanian SP. Effectiveness of preventive and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2015;25:95-106.
- De Leeuw F, Breuskin I, Abbaci M, Casiraghi O, Mirghani H, Ben Lakhdar A, Laplace-Builhé C, Hartl DM. Intraoperative Near Infra-Red Imaging for Parathyroid Gland Identification by Auto-fluorescence: A Feasibility Study. *World J Surg* 2016 Sep;40(9):2131-8.
- Falco J, Dip F, Quadri P, et al. Increased identification of parathyroid glands using near infrared light during thyroid and parathyroid surgery. *Surg Endosc*. 2017;31:3737–3742.
- Vidal Fortuny J, Belfontali V, Sadowski S, et al. Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg* 2016; 103:537-543.
- Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, et al. Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg* 2018; 105: 350–57.
- Benmiloud F, Rebaudet S, Varoquaux A, Penaranda G, Bannier M, Denizot A. Impact of autofluorescence-based identification of parathyroids during total thyroidectomy on postoperative hypocalcemia: a before and after controlled study. *Surgery*. 2018;163:23-30.
- Abbaci M, De Leeuw F, Breuskin I, et al. Parathyroid gland identification using optical technologies during thyroidectomy and parathyroidectomy: A review. In press
- Akerström G. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95:14–21.
- Pellitteri PK. Directed parathyroid exploration: evolution and evaluation of this approach in a single-institution review of 346 patients. *Laryngoscope*. 2003;113:1857-69.
- Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg*. 2006 ;191:418-23.

25. Bahar G, Feinmesser R, Joshua BZ, Shpitzer T, Morgenstein S, Popovtzer A, Shvero J. Hyperfunctioning intrathyroid parathyroid gland: a potential cause of failure in parathyroidectomy. *Surgery*. 2006 ;139:821-6.
26. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003; 133: 180–185.
27. Nobori M, Saiki S, Tanaka N, Harihara Y, Shindo S, Fujimoto Y. Blood supply of the parathyroid gland from the superior thyroid artery. *Surgery* 1994 ;115 :417-23.
28. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, et al. Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes? *Ann Surg*. 2017;265:402-7.
29. Iorio O, Petrozza V, De Gori A, Bononi M, Porta N, De Toma G, Cavallaro G. Parathyroid autotransplantation during thyroid surgery. Where we are? A systematic review on indications and results. *J Invest Surg* 2018;Apr 16;1_8 e pub.
30. Sierra M, Herrera MF, Herrero B, Jiménez F, Sepúlveda J, Lozano RR, Gamino R, González O, Correa-Rotter R. Prospective biochemical and scintigraphic evaluation of autografted normal parathyroid glands in patients undergoing thyroid operations. *Surgery*. 1998;124:1005-10.
31. Lo CY, Tam SC. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: documentation of graft function. *Arch Surg*. 2001;136:1381-5
32. Gauger PG, Reeve TS, Wilkinson M, Delbridge LW. Routine Parathyroid Autotransplantation during Total Thyroidectomy: the Influence of Technique *Eur J Surg* 2000; 166: 605–9.
33. Cavallaro G, Iorio O, Centanni M, et al. Parathyroid reimplantation with PR-FaST technique in unselected patients during thyroidectomy. A case series with long term follow up confirming graft vitality and parathormone production. *Int J Surg* 2017;39:202-5.
34. Shepet K, Alhefdhi U, Usedom R, Sippel R, Chen H. Parathyroid cryopreservation after parathyroidectomy: a worthwhile practice? *Ann Surg Oncol* 2013;20:2256-60.
35. Borot S, Lapiere V, Carnaille B, Goudet P, Penformis A. Results of cryopreserved parathyroid autografts : a retrospective multicenter study. *Surgery* 2010;147:529-35.
36. Wémeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, et al. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Médicale* 2011;40:793-826.
37. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: Clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988; 84:654-60.
38. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:R45-53.
39. Ghanaat F, Tayek JA: Hungry bone syndrome: a case report and review of the literature, *Nutr Res* 2004; 24: 633–8.
40. Stack BC, Antakia R, Edafe O, Uttley L, Balasubramanian SP. Effectiveness of preventive and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2015;25:95-106.
41. Genser L, Trésallet C, Godiris-Petit G, et al. Randomized controlled trial of alfacalcidol supplementation for the reduction of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2014;207:39-45.
42. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg*. 2000;24:722-6.
43. Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2018 Apr 17. doi: 10.1002/bjs.10843. [Epub ahead of print]
44. Mitchell DM, Regan S, Cogley MR, et al: Long-term followup of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endo Metab* 2012;97: 4507-14.
45. Underbjerg et al (Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde, Rejnmark L: Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Min Res* 2013; 28: 2277-85.
46. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde, Rejnmark L: Postsurgical hypoparathyroidism – risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Min Res* 2014; 29: 2504-10.

LE NEUROMONITORING : UN « PLUS » TECHNOLOGIQUE

Ingrid Breuskin, Joanne Guerlain, Dana Hartl

Points clés

- Le neuromonitoring aide à la détection du nerf récurrent
- Le neuromonitoring a une très bonne spécificité. Il est efficace pour prédire une fonction nerveuse normale en postopératoire
- Malgré de nombreuses études, il n'existe pas de preuve de son efficacité dans la prévention des paralysies récurrentielles définitives
- De nombreuses sociétés savantes recommandent l'utilisation du neuromonitoring dans les chirurgies complexes dont la prise en charge des cancers thyroïdiens avec évidement récurrentiel et les reprises chirurgicales
- La place du neuromonitoring « en continu » (APS) reste à définir

1/ Introduction

La fonction laryngée postopératoire est une préoccupation permanente au cours de la chirurgie thyroïdienne que ce soit pour des lésions bénignes ou en cancérologie. Le neuromonitoring du nerf récurrent (ou nerf laryngé inférieur), technique électrophysiologique, constitue une aide à la détection du nerf et un outil dans l'évaluation de la fonction nerveuse (1). En effet, un nerf morphologiquement et visuellement intègre n'est pas nécessairement fonctionnel et l'identification visuelle d'une lésion nerveuse permet de détecter seulement 10 à 15 % des nerfs lésés (2,3). Bien que le neuromonitoring du nerf récurrent n'ait pas démontré de façon formelle, par rapport à son identification visuelle, de supériorité statistique sur le pourcentage de paralysie récurrentielle (PR) postopératoire, son utilisation est de plus en plus fréquente. Aux Etats-Unis, plus de 60% des chirurgiens généraux et jusqu'à 80% des ORL l'utilisent et en Allemagne, plus de 90% des chirurgiens sont concernés (4,5). Par ailleurs, des études à large échelle montrent que les chirurgiens qui utilisent le plus le neuromonitoring sont les chirurgiens à grand volume chirurgical (>100 cas /an) (6).

Dans la littérature, le taux de PR est difficile à estimer car il dépend de la façon de le mettre en évidence. Le signal du neuromonitoring est un marqueur de la fonction du nerf récurrent, mais n'est pas une preuve de la bonne fonction des cordes vocales. La nasofibroscopie postopératoire, gold standard dans l'évaluation fonctionnelle laryngée, n'est pas toujours réalisée de façon systématique (2).

Les taux de paralysie classiquement retrouvés sont (7,8) :

- PR transitoire : 0.5 – 20%
- PR définitive (sans récupération à 12 mois) : 0.7 – 3 %.
- PR bilatérale : 0.2 à 0.5%. La PR bilatérale comporte un haut risque d'intervention en urgence sur les voies aériennes avec trachéotomie.

Quatre-vingt pour cent des lésions du nerf récurrent sont liées à une traction excessive sur le nerf et la majorité de celles-ci sont localisées au niveau du ligament thyro-trachéal.

2/ Technique

Le neuromonitoring du nerf récurrent peut être étudié en stimulation intermittente, la plus répandue, ou en stimulation « continue » qui consiste en une stimulation très régulière et automatique (APS – *Automatic Periodic Stimulation*) par une électrode clipsée sur le nerf vague.

Différentes techniques sont possibles afin de recueillir un signal du nerf récurrent. Le plus fréquemment, le signal électromyographique est obtenu via des électrodes de surface placées sur la sonde d'intubation (**Figure 1**). Parfois, il est recueilli directement via des électrodes placées dans les muscles vocaux, soit par voie endoscopique, soit par voie externe.

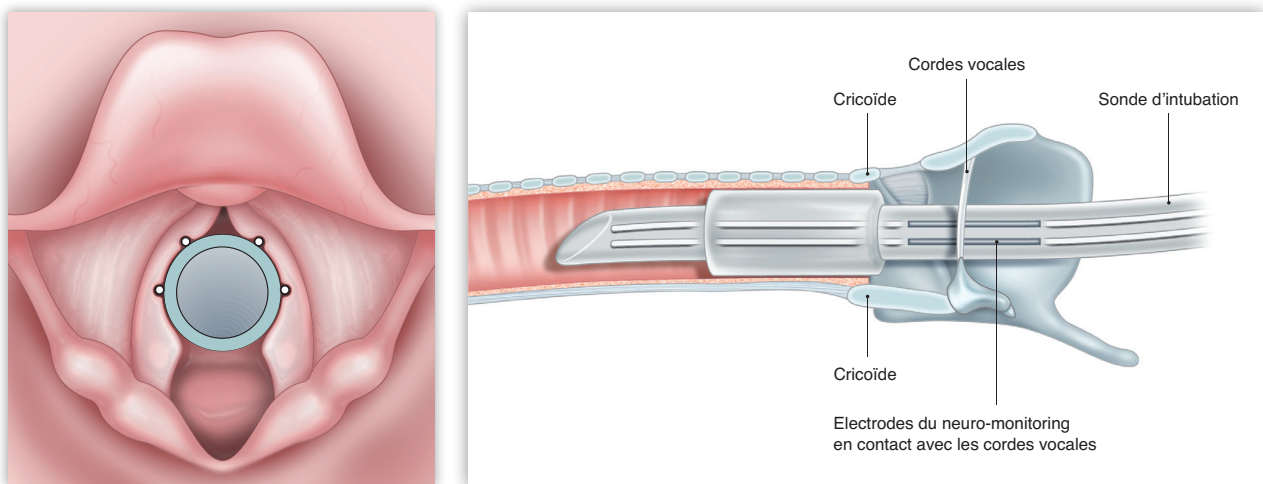


Figure 1 : Positionnement de la sonde d'intubation lors du neuromonitoring des nerfs récurrents

Les appareils commerciaux disponibles pour effectuer ces mesures sont :

- Appareil Neurosign® C2 NerveMonitor de chez Inomed (Inomed GmbH, Feningen, Allemagne)
- Appareil Avalanche® XT Thyroid (Dr. Langer Medical GmbH, Waldkirch, Allemagne)
- Appareil Nim-Response® 2 ou 3 de chez Medtronic (Medtronic Xomed, Jacksonville, Floride, Etats-Unis)

Grâce à une sonde de stimulation, le neuromonitoring permet « d'entendre et de voir » la réponse du nerf récurrent à une stimulation électrique. Cette réponse se manifeste par une courbe biphasique caractérisée par une certaine amplitude (correspondant au nombre de fibres participantes à la réponse nerveuse) et une latence (vitesse de réponse des fibres nerveuses).

Pour une stimulation de 1 à 2 mA, la réponse initiale doit correspondre à une onde biphasique d'amplitude $\geq 500\mu\text{V}$. Ceci correspond à un signal EMG fiable (**Figure 2**) et est associé à une contraction laryngée (« *laryngeal twitch* ») perceptible à la palpation postérieure du larynx (**Figure 3**), correspondant à la contraction musculaire associée à la stimulation nerveuse. Pour des seuils de stimulation de 1mA, les réponses doivent toujours être $\geq 100\mu\text{V}$. Si la réponse musculaire est $<100\mu\text{V}$ ou si la latence augmente, il existe un risque de PR.

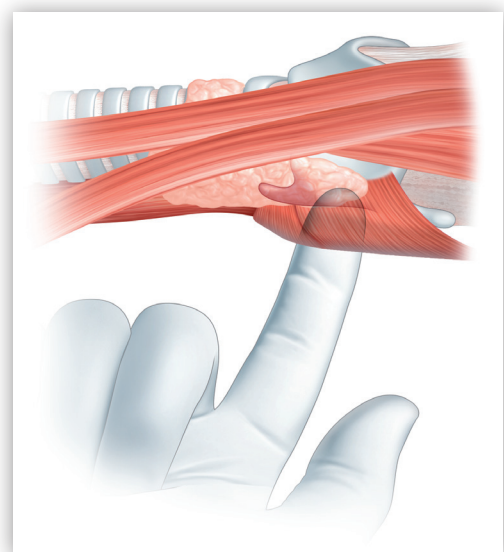


Figure 2 : Palpation de la contraction laryngée

Lors de l'utilisation du neuromonitoring « en continu » qui nécessite la mise en place d'un électrode au niveau du nerf vague, une alarme visuelle et auditive retentit si l'amplitude de la réponse musculaire diminue de plus de 50% ou si la latence augmente de plus de 10%. Ceci alerte le chirurgien sur la nécessité de modifier le geste opératoire qui consiste le plus souvent, à relâcher la traction effectuée sur la pièce de thyroïdectomie.

Le Groupe International d'Etude du Neuromonitoring (*INMSG - International Neural Monitoring Study Group*) a défini un algorithme d'utilisation qui permet de limiter les erreurs de manipulation (1). Celui-ci nécessite l'évaluation systématique pré et post-opératoire de la fonction des cordes vocales en nasofibroscopie ainsi que la stimulation peropératoire du nerf vague et du nerf récurrent. La stimulation du nerf vague permet de tester l'ensemble de la boucle nerveuse nerf vague – nerf récurrent. Elle permet de vérifier la bonne fonctionnalité du dispositif en place et en fin de dissection, de ne pas méconnaître un traumatisme du nerf en amont du point stimulé.

Paramètres évalués de façon systématique :

L1 = Evaluation préopératoire de la fonction des cordes vocales en laryngoscopie indirecte

V1 = Stimulation du nerf vague avant dissection du cou

R1 = Stimulation du nerf récurrent avant dissection

R2 = Stimulation du nerf récurrent après thyroïdectomie

V2 = Stimulation du nerf vague après thyroïdectomie

L2 = Evaluation postopératoire de la fonction des cordes vocales

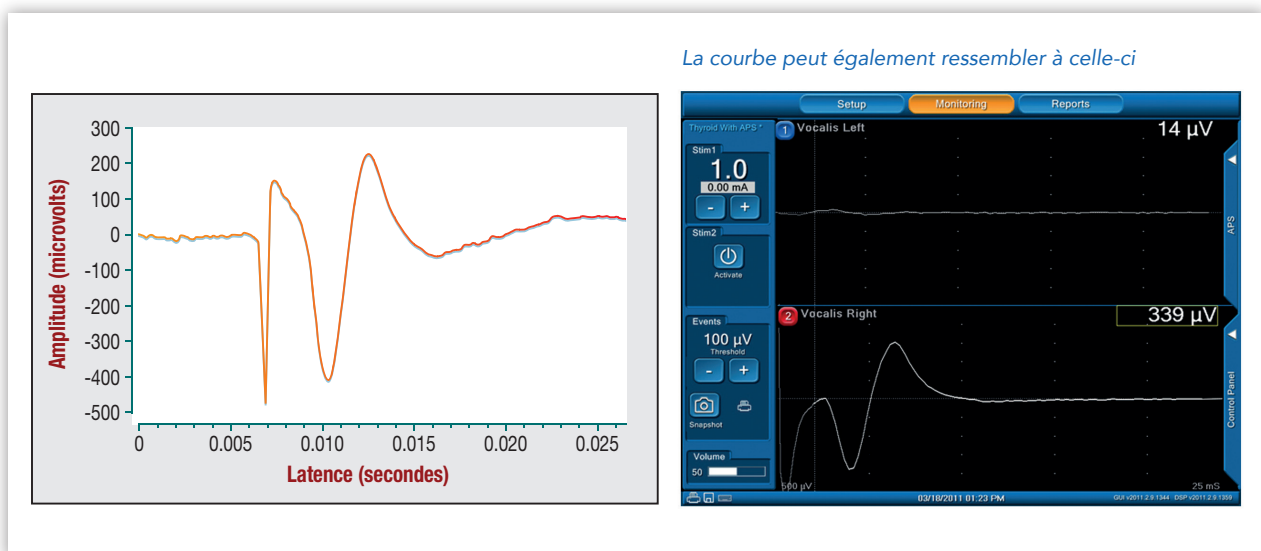


Figure 3 : Courbe normale de stimulation du nerf récurrent pour un stimulus à 1 mA

3/ Sensibilité - spécificité - VPP - VPN

Un test de neuromonitoring est dit positif en cas de perte de signal et négatif en cas de signal conservé. Ainsi, la sensibilité est évaluée à 52-93%, et la spécificité à 98% (9-11). Le neuromonitoring a donc une bonne capacité à détecter une fonction nerveuse normale.

Un vrai positif correspond à une perte de signal électrique peropératoire avec PR confirmée à la laryngoscopie postopératoire. Un faux positif correspond à une perte de signal électrique peropératoire avec une mobilité postopératoire normale. Un vrai négatif correspond à un signal électrique conservé associé à une mobilité postopératoire normale et un faux négatif est un signal électrique conservé associé à une PR postopératoire.

La valeur prédictive positive est estimée à environ 60% (intervalle variable de 12 à 88%) mais dépend du degré d'adhérence aux algorithmes de l'INMSG.

Les causes possibles de faux positifs sont :

- un déplacement de la sonde, source élevée de perte de signal erronée,
- un blocage neuromusculaire par des agents curarisants,
- une variation dans la définition de la perte de signal (perte ou diminution d'amplitude),
- le moment d'analyse de la fonction laryngée durant la période postopératoire. Si la nasofibroscopie est réalisée de façon tardive, il existe un risque de récupération et donc de test de neuromonitoring faussement positif.

La valeur prédictive négative, VPN, est évaluée selon les études, à 94 -97 %, voire jusqu'à 100% (9-11).

4/ Avantages du neuromonitoring

↳ Avantages par rapport au nerf récurrent et au nerf laryngé supérieur

- **Limitation du risque de paralysie récurrentielle transitoire et évaluation du pronostic fonctionnel nerveux**

La majeure partie des études, même de grande ampleur (12) ou prospective (13), n'a pas permis de démontrer que le neuromonitoring réduisait significativement le risque de PR (14-16). Néanmoins, certains auteurs rapportent une diminution du nombre de PR transitoire (17) de même qu'une méta-analyse récente de plus de 9000 patients (18). D'autres études de revue systématique montrent une différence pour des sous-groupes tels que les chirurgies à haut risque (reprise chirurgicale) ou les chirurgies effectuées par des chirurgiens « peu expérimentés » (<100 thyroïdectomies/an) (19,20).

Ayant une très bonne spécificité et VPN, le neuromonitoring permet de prédire la mobilité cordale postopératoire normale mais n'est pas fiable pour prédire une PR au vu des faibles valeurs de sensibilité et de VPP.

Nous noterons également le pronostic fonctionnel favorable à moyen et long terme d'une stimulation positive. Une PR postopératoire malgré un nerf récurrent stimuable en fin d'intervention témoigne généralement de son caractère transitoire (19).

- **Eviter le risque de paralysie récurrentielle bilatérale**

Une PR bilatérale ne peut survenir qu'en cas de chirurgie thyroïdienne ou parathyroïdienne bilatérale. Quelle que soit l'expérience du chirurgien (expérimenté vs peu expérimenté), le taux de complications des thyroïdectomies totales est supérieur au taux de complications de l'hémi-thyroïdectomie (21).

En cas de nerf traumatisé associé à une perte de signal, le neuromonitoring permet de différer la chirurgie thyroïdienne bilatérale (22). Ceci permet d'attendre la récupération fonctionnelle du nerf récurrent traumatisé et d'éviter ainsi une éventuelle PR bilatérale avec risque de trachéotomie (3,23). Par contre, cette stratégie nécessite d'accepter une chirurgie en deux temps en cas de perte de signal du 1er côté opéré et doit être discutée avec le patient. Certaines équipes proposent même en cas de cancer thyroïdien avec

adénopathies cervicales d'effectuer une chirurgie d'emblée en deux temps (24). En règle générale, la PR transitoire récupère en 2 à 6 mois (25) et il n'y aurait aucun risque oncologique à retarder une chirurgie thyroïdienne de totalisation de 4 à 25 semaines (24).

Une réserve à cette stratégie concerne la problématique des faux négatifs. En effet, une PR postopératoire qui n'aurait pas été détectée du 1^{er} côté par le neuromonitoring pendant le geste chirurgical peut faussement rassurer le chirurgien. Ce dernier pourra compléter son geste de thyroïdectomie totale sans conscience du danger et éventuellement faire face à une PR bilatérale en fin d'intervention.

- **Aide à l'identification du nerf récurrent (« neural mapping »)**

En augmentant l'intensité de stimulation à 2 mA, cette technique permet « d'entendre » le nerf avant de le visualiser et aide ainsi à l'identification du nerf récurrent. Elle permet l'établissement d'une cartographie du nerf qui facilite sa dissection en particulier au niveau du ligament thyro-trachéal. Cette identification devrait permettre également de réduire les lésions du nerf par traction à ce niveau. Par ailleurs, le bénéfice avancé - mais non démontré - par les partisans de cette meilleure identification du nerf serait de permettre une meilleure dissection du tissu thyroïdien et ainsi de limiter le volume du reliquat thyroïdien résiduel (18).

- **Détection du nerf récurrent non récurrent**

Caractéristique anatomique rare, le nerf récurrent non récurrent est observé à droite chez 0.5 à 1% des patients (26) et exceptionnellement à gauche chez les patients avec situs inversus. L'absence de réponse musculaire après stimulation du nerf vague dans la partie basse du cou et la présence d'une réponse suite à la stimulation dans la partie haute en regard du bord supérieur du cartilage thyroïde témoignent du caractère non récurrent du nerf laryngé inférieur. Le neuromonitoring permet donc une identification précoce et fiable du nerf récurrent non récurrent (27).

- **Avantages du neuromonitoring « en continu »**

Le neuromonitoring « en continu » alerte l'opérateur du risque de survenue imminente d'une altération de la fonction nerveuse grâce à la baisse d'amplitude (diminution du nombre de fibres participantes à la réponse nerveuse) et l'augmentation de la latence (ralentissement de la réponse). De ce fait, il permet la détection de la neurapraxie et donc de lésions réversibles (28,29). L'opérateur est ainsi sensibilisé à la fragilité nerveuse, surtout lors de la mobilisation/traction du lobe thyroïdien. Ceci permet de modifier le geste chirurgical immédiatement pendant l'intervention sachant qu'une récupération nerveuse est possible en cas d'arrêt de la cause lésionnelle initiale (30).

Lors de l'utilisation du neuromonitoring « en continu », un arrêt du geste chirurgical est recommandé si il est constaté une perte de >50% d'amplitude et une augmentation de >10% de la latence témoignant d'un risque élevé de PR. Dans ces conditions, une récupération doit advenir dans les 20 minutes et serait prédictive du taux de récupération postopératoire. En cas de perte de signal (amplitude <100µV), il existe un risque élevé de PR sans récupération et ceci correspond à un stade plus avancé que celui précédemment décrit.

- **Aide à la détection et à la préservation de la branche externe du nerf laryngé supérieur**

L'atteinte de la branche externe du nerf laryngé supérieur est fréquemment sous-estimée. Elle est responsable de dysphonie avec un impact important chez les professionnels de la voix. Le neuromonitoring permet l'identification de la branche externe du NLS dans plus de 80% des cas vs 34 à 86% en cas de détection visuelle seule (31-33).

】 Avantages pour le chirurgien

- **Confort du chirurgien**

Le neuromonitoring aide le chirurgien pendant la dissection du nerf récurrent en lui assurant une plus grande confiance et permet un gain de temps opératoire (3,34). A contrario, en cas de perte de signal, il est rapporté un risque de perte de confiance avant d'aborder le côté controlatéral.

- **Conséquences médico-légales**

Dans certains pays, le neuromonitoring aurait un effet « protecteur » en cas de poursuite judiciaire pour PR (35). Cependant, en France, il n'y a pas d'avis unanime pour son utilisation systématique pour une chirurgie de première intention. Ce d'autant que les experts considèrent souvent la PR comme un aléa thérapeutique.

- **Rôle pédagogique**

Pour les jeunes chirurgiens, l'utilisation du neuromonitoring améliore les résultats postopératoires (36).

】 Inconvénients du neuromonitoring

L'inconvénient majeur du neuromonitoring intermittent est qu'il détecte les lésions du nerf récurrent après la survenue de celles-ci. Cet argument est celui avancé pour promouvoir de plus en plus l'utilisation du neuromonitoring « en continu ».

Les autres inconvénients du neuromonitoring sont liés au taux élevé de faux positifs. Nous avons déjà évoqué les causes de faux-positifs ci-dessus, mais retenons essentiellement les écueils techniques liés au déplacement de la sonde ou à une curarisation indésirable par exemple.

Le risque de faux négatif, signal présent mais perte de fonction postopératoire est également un inconvénient majeur mais rare. Une stimulation du nerf récurrent trop proche de sa pénétration dans le larynx peut méconnaître un traumatisme bas situé, en amont du point stimulé. Dans ce cas de figure, la stimulation du nerf vague paraît plus fiable mais nécessite la dissection du nerf dans la gaine jugulo-carotidienne. Par ailleurs, un nerf stimuable en peropératoire peut être fonctionnellement déficitaire dans la période postopératoire mais l'est le plus souvent de façon transitoire.

- **Cas particulier du neuromonitoring « en continu » :**

La revue de la littérature rapporte quelques cas de risque de lésion du nerf vague, d'instabilité hémodynamique et de neurapraxie du vague (37,38). Cependant, ces données ne sont pas confirmées, par une étude prospective d'une quarantaine de patients (39) ou une étude rétrospective de plus grande ampleur (29), qui ne rapportent pas d'évènements indésirables tant d'un point de vue cardio-pulmonaire que neurologique.

5/ Recommandations nationales et internationales

Le Groupe International d'Etude du Neuromonitoring (INMSG) et l'Association Allemande de Chirurgie Endocrinienne recommandent l'utilisation du neuromonitoring pour toutes chirurgies thyroïdiennes et parathyroïdiennes.

La Société Française d'ORL (SFORL) en 2012 le recommandait pour les chirurgies difficiles, les récidives de carcinomes dans la loge de thyroïdectomie, les cancers localement avancés avec évidence du compartiment central bilatéral, les volumineux goitres ou en cas de PR unilatérale préexistante.

L'Académie Américaine d'ORL et de Chirurgie Tête et Cou (AAOHN) le recommande pour la chirurgie thyroïdienne bilatérale, les reprises chirurgicales et en cas de PR préopératoire.

6/ Conclusion

Bien que son utilisation soit de plus en plus fréquente, l'utilité du neuromonitoring reste controversée. Son maniement nécessite un apprentissage et une pratique régulière. La majeure partie des grandes séries sont d'ailleurs publiées par un petit nombre d'équipes très expertes. A l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus ni d'obligation médico-légale à son utilisation systématique.

Néanmoins, le neuromonitoring facilite l'identification du nerf récurrent, et permet d'apprécier l'intégrité fonctionnelle de la boucle nerf vague - nerf récurrent. Ceci représente une aide réelle pour le chirurgien.

Le neuromonitoring permet de limiter de façon majeure le risque de PR bilatérale. Cependant, cela n'est possible qu'en cas de chirurgie en deux temps en cas de perte de signal et doit être discuté au préalable avec le patient en tenant compte du risque de faux négatif.

L'avenir nous permettra de mieux définir le rôle du neuromonitoring « en continu » qui permet d'adapter le geste chirurgical à la fragilité nerveuse.

7/ Références

1. Randolph, G. W. et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *The Laryngoscope* 121 Suppl 1, S1-16 (2011).
2. Lo, C. Y., Kwok, K. F. & Yuen, P. W. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960 135, 204–207 (2000).
3. Goretzki, P. E., Schwarz, K., Brinkmann, J., Wirowski, D. & Lammers, B. J. The impact of intraoperative neuromonitoring (IONM) on surgical strategy in bilateral thyroid diseases: is it worth the effort? *World J. Surg.* 34, 1274–1284 (2010).
4. Marti, J. L., Holm, T. & Randolph, G. Universal Use of Intraoperative Nerve Monitoring by Recently Fellowship-Trained Thyroid Surgeons is Common, Associated with Higher Surgical Volume, and Impacts Intraoperative Decision-Making. *World J. Surg.* 40, 337–343 (2016).
5. Singer, M. C., Rosenfeld, R. M. & Sundaram, K. Laryngeal nerve monitoring: current utilization among head and neck surgeons. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.--Head Neck Surg.* 146, 895–899 (2012).
6. Sturgeon, C., Sturgeon, T. & Angelos, P. Neuromonitoring in thyroid surgery: attitudes, usage patterns, and predictors of use among endocrine surgeons. *World J. Surg.* 33, 417–425 (2009).
7. Jeannon, J.-P., Orabi, A. A., Bruch, G. A., Abdalsalam, H. A. & Simo, R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 63, 624–629 (2009).
8. Wojtczak, B. & Barczyński, M. Intermittent neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve in surgery for recurrent goiter. *Gland Surg.* 5, 481–489 (2016).
9. Genter, D. J., Kandil, E. H., Noureldine, S. I. & Tufano, R. P. Correlation of final evoked potential amplitudes on intraoperative electromyography of the recurrent laryngeal nerve with immediate postoperative vocal fold function after thyroid and parathyroid surgery. *JAMA Otolaryngol.-- Head Neck Surg.* 140, 124–128 (2014).
10. Dralle, H. et al. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J. Surg.* 32, 1358–1366 (2008).
11. Pavier, Y. et al. Acute prediction of laryngeal outcome during thyroid surgery by electromyographic laryngeal monitoring. *Head Neck* 37, 835–839 (2015).
12. Bergenfelz, A. et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch. Surg.* 393, 667–673 (2008).
13. Mirallié, É. et al. Does intraoperative neuromonitoring of recurrent nerves have an impact on the postoperative palsy rate? Results of a prospective multicenter study. *Surgery* 163, 124–129 (2018).
14. Liu, X. et al. Laryngeal nerve morbidity in 1.273 central node dissections for thyroid cancer. *Surg. Oncol.* (2018). doi:10.1016/j.suronc.2018.01.003
15. Malik, R. & Linos, D. Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid Surgery: A Systematic Review. *World J. Surg.* 40, 2051–2058 (2016).
16. Lin, H.-S. & Terris, D. J. An update on the status of nerve monitoring for thyroid/parathyroid surgery. *Curr. Opin. Oncol.* 29, 14–19 (2017).

17. Vasileiadis, I. et al. Association of Intraoperative Neuromonitoring With Reduced Recurrent Laryngeal Nerve Injury in Patients Undergoing Total Thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol.-- Head Neck Surg.* 142, 994–1001 (2016).
18. Yang, S. et al. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* 39, 104–113 (2017).
19. Chan, W.-F., Lang, B. H.-H. & Lo, C.-Y. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery* 140, 866–872; discussion 872-873 (2006).
20. Wong, K. P., Mak, K. L., Wong, C. K. H. & Lang, B. H. H. Systematic review and meta-analysis on intra-operative neuro-monitoring in high-risk thyroidectomy. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* 38, 21–30 (2017).
21. Hauch, A., Al-Qurayshi, Z., Randolph, G. & Kandil, E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 3844–3852 (2014).
22. Dralle, H. et al. Loss of the nerve monitoring signal during bilateral thyroid surgery. *Br. J. Surg.* 99, 1089–1095 (2012).
23. Périé, S. et al. Value of recurrent laryngeal nerve monitoring in the operative strategy during total thyroidectomy and parathyroidectomy. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 130, 131–136 (2013).
24. Salari, B., Hammon, R. J., Kamani, D. & Randolph, G. W. Staged Surgery for Advanced Thyroid Cancers: Safety and Oncologic Outcomes of Neural Monitored Surgery. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 156, 816–821 (2017).
25. Schneider, R. et al. Dynamics of loss and recovery of the nerve monitoring signal during thyroidectomy predict early postoperative vocal fold function. *Head Neck* 38 Suppl 1, E1144-1151 (2016).
26. Toniato, A. et al. Identification of the nonrecurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: 20-year experience. *World J. Surg.* 28, 659–661 (2004).
27. Kamani, D., Potenza, A. S., Cernea, C. R., Kamani, Y. V. & Randolph, G. W. The nonrecurrent laryngeal nerve: anatomic and electrophysiologic algorithm for reliable identification. *The Laryngoscope* 125, 503–508 (2015).
28. Phelan, E. et al. Continuous vagal IONM prevents recurrent laryngeal nerve paralysis by revealing initial EMG changes of impending neuropraxic injury: a prospective, multicenter study. *The Laryngoscope* 124, 1498–1505 (2014).
29. Kandil, E., Mohsin, K., Murcy, M. A. & Randolph, G. W. Continuous vagal monitoring value in prevention of vocal cord paralysis following thyroid surgery. *The Laryngoscope* (2018). doi:10.1002/lary.27144
30. Schneider, R. et al. Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. *Head Neck* 35, 1591–1598 (2013).
31. Barczyński, M., Konturek, A., Stopa, M., Honowska, A. & Nowak, W. Randomized controlled trial of visualization versus neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *World J. Surg.* 36, 1340–1347 (2012).
32. Barczyński, M. et al. External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group standards guideline statement. *The Laryngoscope* 123 Suppl 4, S1-14 (2013).
33. Glover, A. R., Norlén, O., Gundara, J. S., Morris, M. & Sidhu, S. B. Use of the Nerve Integrity Monitor during Thyroid Surgery Aids Identification of the External Branch of the Superior Laryngeal Nerve. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 1768–1773 (2015).
34. Dionigi, G., Bacuzzi, A., Boni, L., Rovera, F. & Dionigi, R. What is the learning curve for intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery? *Int. J. Surg. Lond. Engl.* 6 Suppl 1, S7-12 (2008).
35. Singer, M. C., Iverson, K. C. & Terris, D. J. Thyroidectomy-related malpractice claims. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 146, 358–361 (2012).
36. Alesina, P. F. et al. Intraoperative neuromonitoring for surgical training in thyroid surgery: its routine use allows a safe operation instead of lack of experienced mentoring. *World J. Surg.* 38, 592–598 (2014).
37. Terris, D. J., Chaung, K. & Duke, W. S. Continuous Vagal Nerve Monitoring is Dangerous and Should not Routinely be Done During Thyroid Surgery. *World J. Surg.* 39, 2471–2476 (2015).
38. Almquist, M., Thier, M. & Salem, F. Cardiac arrest with vagal stimulation during intraoperative nerve monitoring. *Head Neck* 38, E2419–E2420 (2016).
39. Friedrich, C. et al. Safety analysis of vagal nerve stimulation for continuous nerve monitoring during thyroid surgery. *The Laryngoscope* 122, 1979–1987 (2012).

TECHNIQUES CHIRURGICALES ENDOSCOPIQUES ET ROBOTIQUES

Dana Hartl, Ingrid Breuskin, Joanne Guerlain

1/ Introduction

A l'instar de la coelioscopie en chirurgie viscérale qui a amélioré les suites opératoires et qui est devenue un standard pour un grand nombre d'interventions en chirurgie abdominale et pelvienne, à partir des années 1990, plusieurs équipes ont commencé à développer des techniques "coelioscopiques" pour la thyroïdectomie (1-4). Une des motivations principales des premières équipes était une demande croissante de chirurgie thyroïdienne sans cicatrice cervicale visible ou avec une cicatrice de taille réduite. L'évolution du nombre de publications sur les trois dernières décennies témoigne de la diversité des approches et de l'apport de la robotique dans la facilitation de la dissémination de ces approches.

L'abord endoscopique de la thyroïde se heurte à plusieurs obstacles qui semblent spécifiques à la glande thyroïde et à la région cervicale :

- l'absence de cavité naturelle comme la cavité péritonéale,
- la problématique de l'insufflation du gaz CO₂ dans les parties molles du cou avec le risque d'embolie gazeuse, d'hypercapnie et d'emphysème sous-cutané, même pour des pressions assez faibles,
- l'espace réduit rendant l'accès difficile pour les instruments assez grands développés pour la chirurgie coelioscopique abdominale et pelvienne,
- la taille réduite des nerfs récurrents et des glandes parathyroïdes nécessitant une instrumentation adaptée,
- la difficulté d'obtenir une triangulation des instruments du fait de la taille réduite de l'espace et de la configuration géométrique du cou,
- la vascularisation importante et diffuse de la glande thyroïde imposant l'utilisation des instruments de coagulation, mais à proximité des structures telles que les nerfs récurrents et les glandes parathyroïdes.

De nos jours, il existe un grand nombre d'approches endoscopiques plus ou moins "mini-invasives" ou plus ou moins assistées par la technologie robotique que nous décrivons brièvement et qui sont résumés dans les tableaux.

2/ La thyroïdectomie endoscopique par voie axillaire & mammaire (ABA et BABA)

Les équipes asiatiques étaient les premières à développer des voies d'abord endoscopiques unilatérale ("axillary breast approach" ou ABA) (5) et bilatérale ("bilateral axillary-breast approach" ou BABA) (6) en plaçant les trocars de coelioscopie au niveau du creux axillaire. Pour répondre à l'exigence de la triangulation en coelioscopie ils ont également placé des trocars au niveau des aréoles mammaires. L'insufflation au gaz CO₂ et une dissection avec des instruments en coagulation monopolaire permet de créer un espace sous-cutané pour déplacer les instruments. Ensuite la ou les loges thyroïdiennes sont abordées en réclinant les muscles sous-hyoïdiens de part et d'autre (un abord classique médian) ou par un abord latéral passant par le bord latéral des muscles sous-hyoïdiens. Les nerfs récurrents et les glandes parathyroïdes sont identifiés

et préservés. L'hémostase est réalisée avec les dispositifs de coagulation de type harmonique. La pièce opératoire, placée dans un sac en plastique ("endo-bag") afin d'éviter une dissémination du tissu thyroïdien, est retirée via l'incision axillaire, en élargissant cette incision si besoin.

Cette technique nécessite une expérience et une habileté en chirurgie laparoscopique. L'apport de la robotique avec une voie d'abord sans insufflation de CO₂ permet de faciliter la création de l'espace de travail et le maniement des instruments endoscopiques (7-10). Ces modifications à la technique ABA initiale ont facilité le développement de thyroïdectomie par voie axillaire assistée par robot, décrite ci-dessous.

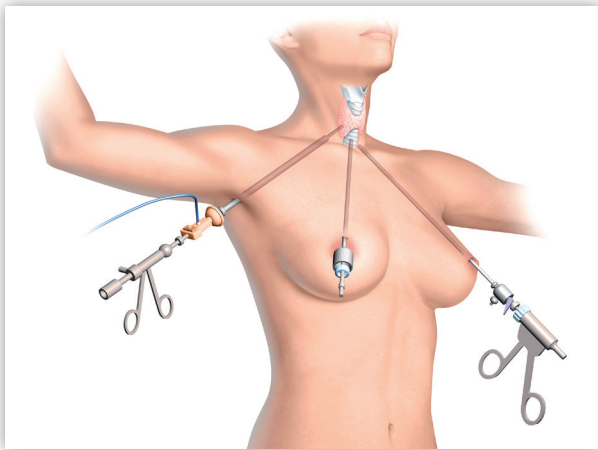


Figure 1 : La voie axillaire-mammaire unilatérale (ABBA)

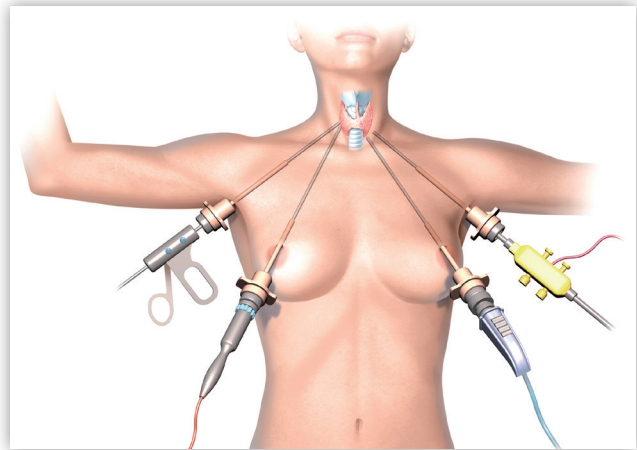


Figure 2 : La voie axillaire-mammaire bilatérale (BABA)

3/ La thyroïdectomie mini-invasive vidéo-assistée (MIVAT) (Figure 3)

A la même époque que le développement des techniques ABBA et BABA, un équipe italienne a développé une approche endoscopique par voie cervicale antérieure mais avec une cicatrice de seulement 1,5 ou 2 cm et un décollement réduit des espaces sous-cutanés, le MIVAT ("mini-invasive video-assisted thyroidectomy") (11-12). Il s'agit d'une technique véritablement mini-invasive, alors que les autres voies d'abord sont des techniques de chirurgie par un abord éloigné de la thyroïde ou "remote access surgery". L'incision cutanée est placée en regard de l'isthme thyroïdien, à 1 cm sous le rebord inférieur du cartilage cricoïde. On récline les muscles sous-hyôïdiens sur la ligne médiane. On introduit un endoscope à 0° ou à 30° qui permet de disséquer les vaisseaux supérieurs dont l'hémostase et la section sont assurées par un dispositif de type harmonique. La glande parathyroïde supérieure est identifiée et préservée, puis le nerf récurrent identifié (et contrôlé avec un dispositif de neuromonitoring). Les vaisseaux pôlaires inférieurs sont sectionnés puis le lobe thyroïdien est extrait par l'incision. La dissection de la partie toute distale du nerf récurrent et la section du ligament thyro-trachéal se font à ciel ouvert sous contrôle direct de la vue.

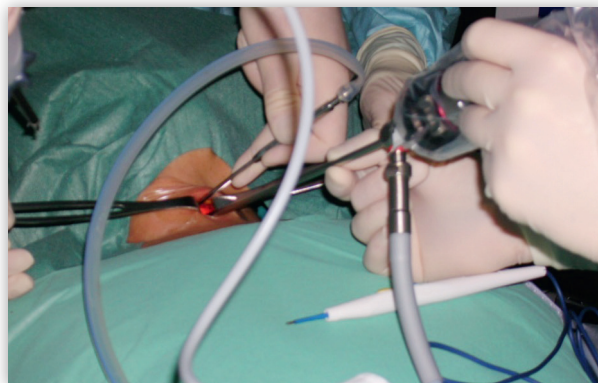


Figure 3 : La thyroïdectomie mini-invasive vidéo-assistée (MIVAT)

Cette technique est limitée aux tumeurs thyroïdiennes mesurant moins de 35 mm de grand axe, sinon elle ne peuvent être extraites par une incision de petite taille. Les évidements ganglionnaires sont difficiles à réaliser de manière complète par cette voie d'abord. Des études prospectives ont mis en évidence une diminution des douleurs postopératoires et une amélioration de la satisfaction des patients par rapport à la chirurgie conventionnelle (13). En revanche, les risques d'hématome, de paralysie récurrentielle et d'hypoparathyroïdie sont comparables à la thyroïdectomie classique (12).

4/ La voie axillaire assistée par robot

Là encore les équipes en Asie et notamment en Corée du Sud ont été les précurseurs et les porte-étendard de cette technique qui consiste à décoller un "tunnel" sous-cutané à partir d'une incision axillaire de 5-8 cm, en superficie par rapport au muscle grand pectoral, passant entre les chefs du muscle sterno-cléido-mastoïdien pour aborder la loge thyroïdienne par une voie latérale (14-18). Cette technique a l'avantage de ne pas nécessiter d'insufflation, mais utilise un écarteur spécifiquement destiné à relever ce lambeau cutané. La dissection se fait ensuite soit avec des instruments classiques de chirurgie laparoscopique soit avec les instruments du robot chirurgical. L'abord du pôle supérieur, de la glande parathyroïde supérieure puis du nerf récurrent est identique aux autres techniques endoscopiques. La pièce d'exérèse est extériorisée par l'incision axillaire dans un "endo-bag". Avec de la pratique, il est possible d'aborder le lobe controlatéral et d'effectuer une thyroïdectomie totale par la même voie d'abord. Un des avantages de cette technique est la possibilité d'utiliser 3 instruments robotiques (et donc d'insérer 4 bras, avec la caméra) (Figure 4) contrairement à la MIVAT et à la voie rétro-auriculaire (Figure 5) où l'on ne peut insérer que 3 bras dont une caméra.

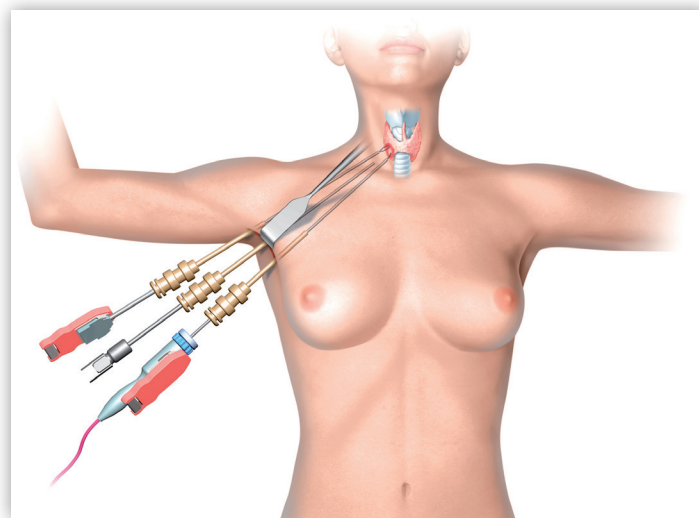


Figure 4 : La voie axillaire

L'installation du patient nécessite une abduction et une extension du membre supérieur, ce qui conduit à un risque évalué à 0,2% (17, 19) de parésie ou de paralysie du plexus brachial, probablement par étirement ou par ischémie. Lors de la mise en application de cette technique aux Etats-Unis (USA), les chirurgiens américains ont particulièrement attiré l'attention sur l'incidence de l'atteinte du plexus brachial, à tel point que la technique a été abandonnée par certains (20). Une adaptation de la position du bras a permis de réduire ce risque.

De plus, l'abord entre les chefs du muscle sterno-cléido-mastoïdien met les bras des instruments en rapport avec l'artère carotide commune et la veine jugulaire interne, ce qui peut, dans de rares cas, provoquer des blessures vasculaires. Le risque de complication majeure reste faible cependant (<1% des cas) (21, 22).

Tableau 1 : Voie axillaire assistée par robot : résumé des complications des 8 publications principales.

*K pap : carcinome papillaire **TT : thyroïdectomie totale ou subtotale §NA : non-analysé ou non-rapporté

Référence	Kang 2009 (9)	Ban 2014 (19)	Lee 2011 (15)	Park 2015 (18)	Lee 2010 (14)	Rabinovics 2014 (42)	Materazzi 2018 (12)	Kuppersmith 2011 (43)
Nombre de patients	80	3000	580	125	41	20	257	31
Indications	K pap*	K pap (n=2979)	K pap	K pap (n=119)	K pap	60% Bénin 40% K pap	Bénin	28 Bénin 3 K pap
Exérèse	TT	TT**	TT	TT	TT	Lobectomie	54% Lobectomie 46% TT	65% Lobectomie 35% TT
Evidement ganglionnaire paratrachéal	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
Taille moyenne de la tumeur (mm) (min-max)	8 (1-60)	6,6 (+/- 6,4)	5,8 (+/- 2,1)	6,5 (1-17)	8,3 (+/-2,7)	26 (5-42)	25 (5-60)	27 (10-46)
Hypocalcémie transitoire (%)	16,6	37	37,8	5,6	19,2	NA	5,9	0
Hypocalcémie permanente (%)	0	1,1	0	0	0	NA	0	0
Dysphonie transitoire (%)	2,5	1,2	3,3	0,8	2,4		1,1	0
Dysphonie permanente (%)	0	0,27	0	0,8	0	5	0	0
Hématome (%)	0	0,37	0,5	0	0	NA	1,1	0
Sérome (%)	0	1,7	2,9	NA	4,9	NA	0	0
Lymphorrhée (%)	NA§	0,37	0	NA	NA	NA	0	
Plexus brachial (%)	NA	0,13	0,2	NA	NA	0	0	3 (durée 3 mois)
Perforation cutanée (%)	NA	0,1	NA	NA	NA	NA	0	0
Plaie trachéale (%)	NA	0,2	0,3	0,8	NA	NA	0,4	0
Plaie artère carotide (%)	NA	0,03	NA	NA	NA	NA	0	0
Plaie veine innominée (%)	NA	0,03	NA	NA	NA	NA	0	0
Hyperesthésie cutanée thoracique, définitive	NA	NA	NA	NA	19,5 (à 3 mois)	NA	2	NA
Conversion (%)	0	0	0	0	NA	5	1	0

5/ La voie rétro-auriculaire assistée par robot (Figure 5)

À l'époque de la polémique autour de la voie axillaire aux USA, une autre équipe américaine de chirurgiens de formation oto-rhino-laryngologique, a développé une voie d'abord qui utilise l'incision postérieure d'un lifting facial esthétique ou d'une parotidectomie (23-29). L'incision est placée dans les cheveux (après rasage d'environ 1 cm) ou à la racine des cheveux. Par cette voie d'abord rétro-auriculaire le décollement cutané le long de la face latérale du muscle sterno-cléïdo-mastoïdien permet de réaliser un "tunnel" qui est ensuite soulevé par un écarteur spécifique. Les instruments endoscopiques ou robotiques sont insérés et la lobectomie est réalisée par une voie latérale, en passant sous le bord latéral des muscles sous-hyoïdiens. Un des avantages de cette technique est l'axe de placement des instruments qui permet d'atteindre directement le pôle supérieur, la glande parathyroïde supérieure, puis l'extrémité distale du nerf récurrent. La dissection du nerf reste donc limitée à sa partie distale proche de la thyroïde. Un des désavantages de cette technique est la difficulté d'aborder le côté controlatéral, ce qui peut nécessiter une incision bilatérale.

Les suites sont comparables à une thyroïdectomie classique en ce qui concerne le risque de complications et les douleurs (30), hormis une anesthésie cutanée temporaire dans le territoire du nerf grand auriculaire (nerf d'Arnold). Les complications spécifiques de paralysie transitoire du nerf spinal accessoire ou de la branche mandibulaire du nerf facial restent peu fréquentes (<1%). Aucune complication majeure n'a été rapportée pour cette technique.



Figure 5 : La voie rétro-auriculaire (incision, installation de l'écarteur, placement de la pièce opératoire dans un sac avant son retrait par l'incision)

Tableau 2 : Voie rétro-auriculaire ; résumé des complications des publications principales.

Référence	Terris 2011 (23)	Kandil 2015 (30)	Byeon 2016 (44)	Byeon 2016 (45)	Duke 2017 (31)
Nombre de patients	18 chirurgies chez 14 patients	12	87	18	102 lobectomies chez 90 patients
Indications	Bénin Cancer (n=3)	Bénin (n=9) Cancer (n=3)	Bénin (n=10) Cancer (n=77)	Bénin (n=6) Cancer (n=12)	Bénin (n=89) Cancer (n=9)
Exérèse	Lobectomie	Lobectomie	Lobectomie (n=56) Total (n=31)	Lobectomie (n=16) Total (n=2)	Lobectomie (n=89) Total (n=1)
Evidement ganglionnaire paratrachéal	Non	Non	Oui (n=78)	Oui (n=12)	Non
Taille moyenne de la tumeur (mm) (min-max)	NA	11 (+/-2,6)	13 (1-50)	15 (1,5-43)	19 (1-56)
Hypocalcémie transitoire (%)	0	25	38,7	6	0
Hypocalcémie permanente (%)	0	0	0	0	0
Dysphonie transitoire (%)	6	8,3	9,2	12	4
Dysphonie permanente (%)	0	0	3,4	0	0
Hématome (%)	0	0	2,3	0	3
Sérome (%)	12	16,7	24,1	39	4
Lymphorrhée (%)	0	0	6,3	NA	NA
Infection	NA	NA	NA	NA	1
Ischémie cutanée (%)	0	0	2,3	0	0
Dyesthésie lobule d'oreille	100% (« quelques semaines »)	NA	6,3	6	NA
Parésie buccale (nerf facial)	NA	NA	5,7	6	0
Parésie temporaire nerf spinal accessoire	NA	NA	0	NA	1
Conversion (%)	0	0	0	0	0

Tableau 3 : Tableau comparatif de la voie rétro-auriculaire et la voie axillaire.

Voie rétro-auriculaire	Voie axillaire
Durée plus courte	Durée plus longue
Surface disséquée moins étendue	Surface disséquée plus grande
Courbe d'apprentissage plus courte : 10 cas	Courbe d'apprentissage plus longue : 30 cas
Faisable pour patients en surcharge pondérale	Plus aisée pour patients avec index de masse corporelle bas
Douleurs peu importantes	Douleurs préthoraciques
Absence de drain	Drain
Hospitalisation plus courte > ou = 24h	Hospitalisation 2-4 jours
Hypoesthésie transitoire dans le territoire du nerf grand auriculaire	Hypoesthésie transitoire de la paroi antérieure du thorax
Absence de complication majeure rapportée	Complications majeures 0,5%

6/ La voie transorale

Plus récemment, la voie transorale a été décrite et très rapidement adoptée par plusieurs équipes en Asie, en Europe et aux USA (32-35). Comme pour les autres techniques, elle est endoscopique, avec des instruments classiques de laparoscopie ou bien avec l'assistance robotique. Elle consiste à introduire la caméra par une incision médiane dans la lèvre inférieure juste en avant du vestibule labial inférieur, puis à insuffler du gaz carbonique avec une pression faible de 6-8 cm d'eau, qui permet de développer un "dôme" sous-cutané cervical antérieur. Les deux autres bras sont insérés par deux incisions latérales, placées en dehors du relief des trous mentonniers de la mandibule (émergence des nerfs mentonniers) afin d'éviter une anesthésie labio-mentonnaire postopératoire. La dissection des muscles sous-hyoïdiens se fait à partir de la ligne médiane. La "coupole" du dome est suspendue par un fin fil tracteur, et les muscles sous-hyoïdiens une fois décollés sont également suspendus par fils. Ceci permet d'aborder le pôle supérieur de la thyroïde, la glande parathyroïde supérieure puis le nerf récurrent par une approche supérieure, similaire à l'approche par voie rétro-auriculaire. Un des avantages est la facilité d'aborder les deux lobes par la même voie d'abord. L'emploi de cette technique pour les goîtres ou tumeurs volumineuses est limitée par la taille de l'incision labiale, mais certains extériorisent les pièces opératoires volumineuses par une contre-incision axillaire (avec décollement sous-cutané), toujours dans un sac en plastique.

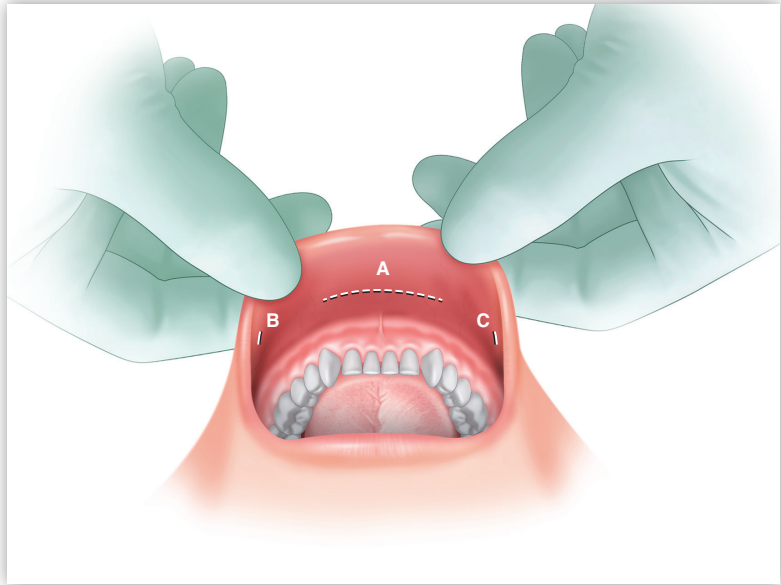


Figure 6 : La voie transorale

afin d'éviter une anesthésie labio-mentonnaire postopératoire. La dissection des muscles sous-hyoïdiens se fait à partir de la ligne médiane. La "coupole" du dome est suspendue par un fin fil tracteur, et les muscles sous-hyoïdiens une fois décollés sont également suspendus par fils. Ceci permet d'aborder le pôle supérieur de la thyroïde, la glande parathyroïde supérieure puis le nerf récurrent par une approche supérieure, similaire à l'approche par voie rétro-auriculaire. Un des avantages est la facilité d'aborder les deux lobes par la même voie d'abord. L'emploi de cette technique pour les goîtres ou tumeurs volumineuses est limitée par la taille de l'incision labiale, mais certains extériorisent les pièces opératoires volumineuses par une contre-incision axillaire (avec décollement sous-cutané), toujours dans un sac en plastique.

7/ Conclusions

À l'heure actuelle, ces différentes techniques peuvent être complémentaires, et adoptées selon la taille de la lésion thyroïdienne et la nécessité ou non de réaliser les évidements ganglionnaires. Cependant, le choix de la technique repose souvent sur les habitudes des équipes plutôt que sur des données objectives, car les courbes d'apprentissage sont assez longues. Les indications pour certaines de ces techniques, notamment pour la voie transorale, restent à déterminer définitivement, alors que les indications et limites de la MIVAT, la seule technique réellement minimale invasive, semblent actuellement bien étudiées. Ces techniques ne permettent pas d'éliminer les risques de paralysie récurrentielle ou d'hypoparathyroïdie et comportent des risques spécifiques selon la voie d'abord, mais le taux de complications reste bas, selon les études rétrospectives publiées. L'évaluation des indications, risques et bénéfices nécessiterait des études prospectives randomisées pour obtenir des données ayant un haut niveau de preuve. En l'absence de telles études, il est nécessaire que les équipes pratiquant ces techniques poursuivent une évaluation rigoureuse et objective des indications et des suites opératoires (36-41).

L'amélioration de la technologie et l'expérience croissante des chirurgiens font évoluer ces techniques. L'avenir de la robotique, avec l'espoir de bientôt disposer d'instruments de taille réduite et pouvant être introduits via un seul trocart, apportera certainement une nouvelle évolution voire révolution en chirurgie thyroïdienne. Néanmoins, ces innovations ont un coût et le rapport coût-efficacité pour la population reste un des freins à la généralisation de ces approches.

Tableau 3 : Résumé comparatif des différentes approches endoscopiques.

	ABBA/BABA	MIVAT	Axillaire	Rétro-auriculaire	Transorale
Indications	En théorie tout nodule, goitre ou cancer à bas risque	Nodules <35mm Cancers sans extension extra-thyroïdienne <2cm	En théorie tout nodule, goitre ou cancer à bas risque	Réservé aux nodules <35 mm et goitres de taille modérée, cancers à bas risque	En théorie tout nodule, goitre ou cancer à bas risque
Contre-indications spécifiques	Troubles ventilatoires Surcharge pondérale	Nodules >35mm Goitres volumineux Cancers >2cm Cancers >N0 Cancers à haut risque	Surcharge pondérale	Pathologie du rachis cervical	Troubles ventilatoires
Avantages	Remote-access* Peut donner accès à toute la thyroïde, compartiment central et compartiment latéral pour évidements ganglionnaires	Minimale invasive Peu de dissection Absence d'insufflation Absence de drain Hospitalisation ambulatoire ou 24h	Remote-access* Absence d'insufflation Absence d'incision mammaire Thyroïdectomie totale +/- évidements ganglionnaires centraux et latéraux par une seule voie d'abord	Remote-access* Absence d'insufflation Absence de drain Absence de risque de plaie carotidienne ou oesophagienne Hospitalisation ambulatoire ou 24h Accès à l'évidement ganglionnaire cervical latéral Cicatrice entièrement cachée	Remote-access* Thyroïdectomie totale par une seule voie d'abord Cicatrice entièrement cachée
Désavantages	Insufflation Drain Douleurs	Limité aux nodules peu volumineux	Drain Douleurs	Thyroïdectomie totale peut nécessiter incision bilatérale Anesthésie transitoire lobule d'oreille	Insufflation Drain Antibio-prophylaxie Pas d'accès pour évidement ganglionnaire latéral Incision cervicale nécessaire si complication hémorragique
Complications particulières potentielles	Complications en rapport avec l'insufflation**	Brûlure cutanée avec cicatrice rétractile	Atteinte transitoire du plexus brachial Plaie vasculaire Anesthésie cutanée thoracique définitive	Ischémie cutanée Atteinte transitoire du nerf facial ou du nerf spinal accessoire	Complications en rapport avec l'insufflation** Infection Anesthésie labio-mentonnière Ischémie cutanée
Courbe d'apprentissage	55-60 (non-robotic) 40 (robotic)	20-30	35-40	10	Non rapportée

*voie d'abord avec incision(s) éloignée(s) de la loge thyroïdienne

** emphysème sous-cutané, hypercapnie, embolie gazeuse

Apport de la robotique en chirurgie endoscopique de la thyroïde :

- stabilisation de l'image endoscopique
- vue stéréoscopique (avec les 2 yeux du chirurgien) au lieu d'une image en 2-D
- stabilisation des instruments endoscopiques
- mobilité de l'extrémité des pinces endoscopiques sur 360°
- réduction de la nécessité d'une triangulation, par la mobilité de l'extrémité des pinces, permettant l'accès aux localisations anatomiques de taille restreinte

8/ Références

1. Cougard P, Osmak-Tizon L, Balestra L, Dancea R, Goudet P. [Endoscopic thyroidectomy via median approach with gas insufflation: analysis of the first 100 cases]. *J Chir (Paris)*. 2007;144(4):297-300.
2. Hinson AM, Kandil E, O'Brien S, Spencer HJ, Bodenner DL, Hohmann SF, et al. Trends in Robotic Thyroid Surgery in the United States from 2009 Through 2013. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(8):919-26.
3. Huscher CS, Chiodini S, Napolitano C, Recher A. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc*. 1997;11(8):877.
4. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Kan S, Niimi M 2000 Endoscopic resection of thyroid tumors by the axillary approach. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 41:791–792.
5. Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y, Ohmori T, Noga K, Furukawa T, Kitajima M 2000 Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmesis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 10:1–4.
6. Choe JH, Kim SW, Chung KW, Park KS, Han W, Noh DY, Oh SK, Youn YK 2007 Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach. *World J Surg* 31:601– 606.
7. Yoon JH, Park CH, Chung WY 2006 Gasless endoscopic thyroidectomy via an axillary approach: experience of 30 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 16:226–231.
8. Kang SW, Jeong JJ, Yun JS, Sung TY, Lee SC, Lee YS, et al. Robot-assisted endoscopic surgery for thyroid cancer: experience with the first 100 patients. *Surg Endosc*. 2009;23(11):2399-406.
9. Kang SW, Lee SC, Lee SH, Lee KY, Jeong JJ, Lee YS, Nam KH, Chang HS, Chung WY, Park CS. Robotic thyroid surgery using a gasless, transaxillary approach and the da Vinci S system: the operative outcomes of 338 consecutive patients. *Surgery* 2009 ; 146:1048–1055.
10. Kim WW, Jung JH, Park HY. The Learning Curve for Robotic Thyroidectomy Using a Bilateral Axillo-Breast Approach From the 100 Cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2015.
11. Materazzi G, Fregoli L, Manzini G, Baggiani A, Miccoli M, Miccoli P. Cosmetic result and overall satisfaction after minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) versus robot-assisted transaxillary thyroidectomy (RATT): a prospective randomized study. *World journal of surgery*. 2014;38(6):1282-8.
12. Materazzi G, Fregoli L, Papini P, Bakkar S, Vasquez, MC, Miccoli P. Robot-Assisted Transaxillary Thyroidectomy (RATT): A Series Appraisal of More than 250 Cases from Europe *World J Surg* .2018; 42:1018–1023.
13. Pisanu A, Podda M, Reccia I, Porceddu G, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of prospective randomized trials comparing minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) and conventional thyroidectomy (CT). *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(8):1057–68.
14. Lee J, Nah KY, Kim RM, Ahn YH, Soh EY, Chung WY. Differences in postoperative outcomes, function, and cosmesis: open versus robotic thyroidectomy. *Surg Endosc*. 2010;24(12):3186-94.
15. Lee J, Yun JH, Nam KH, Soh EY, Chung WY. The learning curve for robotic thyroidectomy: a multicenter study. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(1):226-32.
16. Lee KE, Kim E, Koo do H, Choi JY, Kim KH, Youn YK Robotic thyroidectomy by bilateral axillo-breast approach; review of 1,026 cases and surgical completeness. *Surg Endosc* 2013 ; 27:2955–2962.
17. Lee S, Ryu HR, Park JH, Kim KH, Kang SW, Jeong JJ, et al. Excellence in robotic thyroid surgery: a comparative study of robot-assisted versus conventional endoscopic thyroidectomy in papillary thyroid microcarcinoma patients. *Annals of surgery*. 2011;253(6):1060-6.
18. Park JH, Lee J, Hakim NA, Kim HY, Kang SW, Jeong JJ, et al. Robotic thyroidectomy learning curve for beginning surgeons with little or no experience of endoscopic surgery. *Head neck*. 2015;37(12):1705-11.
19. Ban EJ, Yoo JY, Kim WW, Son HY, Park S, Lee SH, et al. Surgical complications after robotic thyroidectomy for thyroid carcinoma: a single center experience with 3,000 patients. *Surgical endoscopy*. 2014;28(9):2555-63.
20. Perrier ND. Why I have abandoned robot-assisted transaxillary thyroid surgery. *Surgery*. 2012;152(6):1025-6.

Du Nodule Thyroïdien au Cancer : Diagnostic et Traitements

21. Chang EHE, Kim HY, Koh YW, Chung WY. Overview of robotic thyroidectomy. *Gland Surg* 2017 ;6 :218-28.
22. Jackson NR, Yao L, Tufano RP, Kandil EH. Safety of robotic thyroidectomy approaches: meta-analysis and systematic review. *Head Neck*. 2014;36(1):137-43. *JAMA Surg*. 2018 Jan 1;153(1):21-27.
23. Terris DJ, Singer MC, Seybt MW. Robotic facelift thyroidectomy: patient selection and technical considerations. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011 ; 21:237-242.
24. Terris DJ, Singer MC, Seybt MW. Robotic facelift thyroidectomy: II. Clinical feasibility and safety. *Laryngoscope* 2011 ; 121:1636-1641.
25. Terris DJ, Singer MC. Qualitative and quantitative differences between 2 robotic thyroidectomy techniques. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147(1):20-5.
26. Terris DJ, Singer MC. Robotic facelift thyroidectomy: Facilitating remote access surgery. *Head & neck*. 2012;34(5):746-7.
27. Singer MC, Seybt MW, Terris DJ. Robotic facelift thyroidectomy: I. Preclinical simulation and morphometric assessment. *The Laryngoscope*. 2011;121(8):1631-5.
28. Singer MC, Terris DJ. Robotic facelift thyroidectomy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47(3):425-31.
29. Byeon HK, Holsinger FC, Tufano RP, Chung HJ, Kim WS, Koh YW, et al. Robotic total thyroidectomy with modified radical neck dissection via unilateral retroauricular approach. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):3872-5.
30. Kandil E, Saeed A, Mohamed SE, Alsaleh N, Aslam R, Moulthrop T. Modified robotic-assisted thyroidectomy: An initial experience with the retroauricular approach. *Laryngoscope*. 2015;125(3):767-71.
31. Duke WS, Holsinger C, Kandil E, Richmon JD, Singer MC, Terris DJ. Remote access robotic facelift thyroidectomy : A multi-institutional experience. *World J Surg* 2107 ;41 :116-21.
32. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, Duh QY. Safety and Outcomes of the Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach. *JAMA Surg*. 2018 Jan 1;153(1):21-27.
33. Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitpratoom P, Ketwong K, Kim HY, Dionigi G, Richmon JD. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. *Surg Endosc*. 2018 Jan;32(1):456-465.
34. Chai YJ, Kim HY, Kim HK, Jun SH, Dionigi G, Anuwong A, Richmon JD, Tufano RP. Comparative analysis of 2 robotic thyroidectomy procedures: Transoral versus bilateral axillo-breast approach. *Head Neck*. 2018 May;40(5):886-892.
35. Russell J, Anuwong A, Dionigi G, Inabnet WB, Kim HY, Randolph GW, Richmon JD, Tufano RP. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a preliminary framework for assessment and safety. *Thyroid*. 2018 May 23. [Epub ahead of print]
36. Eren Berber, Victor Bernet, Thomas J. Fahey III, et al for the American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association Statement on Remote-Access Thyroid Surgery. *Thyroid* 2016 ;26 :331-7.
37. Russell JO, Noureldine SI, Al Khadem MG, Tufano RP. Minimally invasive and remote-access thyroid surgery in the era of the 2015 American Thyroid Association guidelines. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2016 14;1:175-179.
38. Shen H, Shan C, Qiu M. Systematic review and meta-analysis of transaxillary robotic thyroidectomy versus open thyroidectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014;24(3):199-206.
39. Sohail Bakkar, and Paolo Miccoli. Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy (MIVAT) in the Era of Minimal Access Thyroid Surgery. *J Minim Invasive Surg Sci*. 2017 February; 6(1):e42470.
40. Son SK, Kim JH, Bae JS, Lee SH. Surgical safety and oncologic effectiveness in robotic versus conventional open thyroidectomy in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(9):3022-32.
41. Sun GH, Peress L, Pynnonen MA. Systematic review and meta-analysis of robotic vs conventional thyroidectomy approaches for thyroid disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(4):520-32.
42. Rabinovics N, Feinmesser R, Aidan P, Hamzany Y, Bachar G. Robot-assisted transaxillary thyroid surgery-feasibility and safety of a novel technique. *Rambam Maimonides medical journal*. 2014;5(2):e0013.
43. Kuppersmith RB, Holsinger FC. Robotic thyroid surgery: an initial experience with North American patients. *Laryngoscope* 2011 ; 121:521-526.
44. Byeon HK, Kim da H, Chang JW, Ban MJ, Park JH, Kim WS, Choi EC, Koh YW. Comprehensive application of robotic retroauricular thyroidectomy: The evolution of robotic thyroidectomy. *Laryngoscope* 2016 ;126:1952-7.
45. Byeon HK, Holsinger FC, Tufano RP, Park JH, Sim NS, Kim WS, Choi EC, Koh YW. Endoscopic retroauricular thyroidectomy: preliminary results. *Surg Endosc* 2016;30:355-65.

LES CANCERS INVASIFS DE L'AXE AERODIGESTIF

Sophie Zago

Les cancers de la thyroïde, majoritairement de type différenciés, sont d'excellent pronostic, avec une survie spécifique à la maladie (SSM) à 20 ans, de plus de 90 % (1).

Cependant, certaines de ces tumeurs se comportent de manière beaucoup plus agressive, avec un envahissement de l'axe viscéral du cou, associé à une réduction de la survie à long terme comparée à celle des tumeurs limitées à la glande thyroïde.

L'incidence de ces cancers invasifs, est estimée à 5,8 % (2), affectant par ordre de fréquence décroissant : les muscles sous-hyoïdiens, les nerfs récurrents, la trachée, l'œsophage, puis le larynx. (3) (4).

Il s'agit souvent de formes histologiques rares et agressives, à considérer autrement qu'un cancer différencié « classique », même si l'évolution est lente.

La plupart du temps, il s'agit d'une découverte peropératoire, mettant le chirurgien et le patient dans une situation de difficulté. Le plus souvent, ni la clinique, ni le bilan préopératoire, ne permettait de présager l'implication de l'axe viscéral du cou.

Une approche chirurgicale incomplète, avec l'idée que les traitements adjuvants comme l'Iode 131, la radiothérapie, ou la chimiothérapie permettront de traiter un résidu tumoral est à écarter. Ces traitements adjuvants ne sont pas curatifs lorsqu'il existe un reliquat macroscopique d'autant plus que les types histologiques concernés sont souvent réfractaires à l'iode (5).

La plupart des auteurs s'accordent pour proscrire tout reliquat macroscopique (R2), mais la discussion est plus controversée concernant un éventuel reliquat microscopique (R1) versus des marges saines (R0).

Une chirurgie complète, avec préservation des fonctions et de la qualité de vie est recommandée par l'ATA (Revised American Thyroid Association Management Guidelines 2009) pour ces tumeurs car le pronostic ultérieur dépend de la qualité de la résection (6).

Les patients concernés doivent être confiés à un chirurgien expérimenté dans ce domaine. Ceci nécessite une planification du geste opératoire, et une information du malade, compte tenu des séquelles fonctionnelles possibles et de l'enjeu pour le patient.

Nous n'aborderons pas les cancers médullaires ni anaplasiques dont l'histoire naturelle est très différente.

1/ Particularités histologiques et épidémiologiques

Dans le cadre du bilan préopératoire d'une thyroïdectomie, le chirurgien se doit de rechercher une éventuelle pathologie cancéreuse, et d'orienter son examen clinique et paraclinique vers la recherche d'un éventuel cancer invasif.

Seul le diagnostic de carcinome papillaire est possible en préopératoire, sur des arguments échographiques, confirmé à la cytoponction qui retrouve des noyaux cellulaires caractéristiques. Il est même plus évident en cytoponction qu'en examen extemporané, du fait de la présence de nombreux artéfacts en examen extemporané rendant parfois le diagnostic difficile.

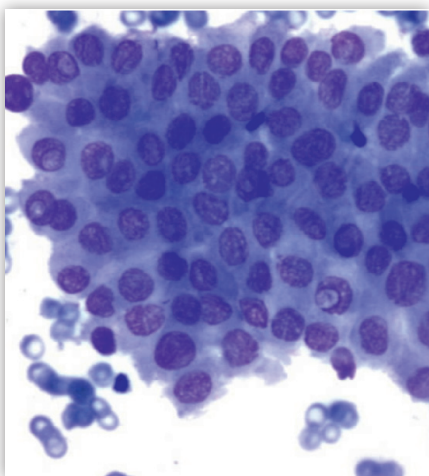
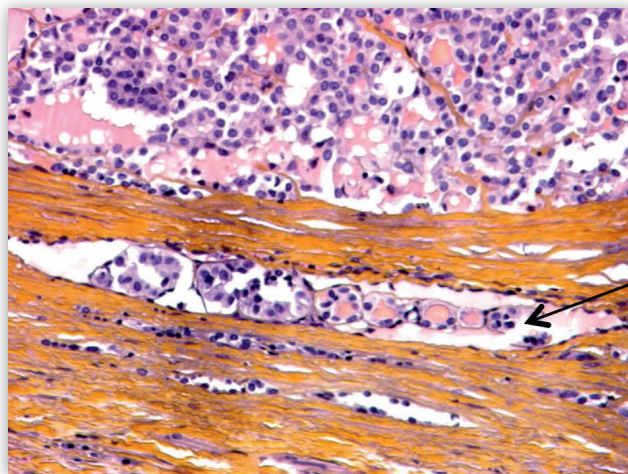
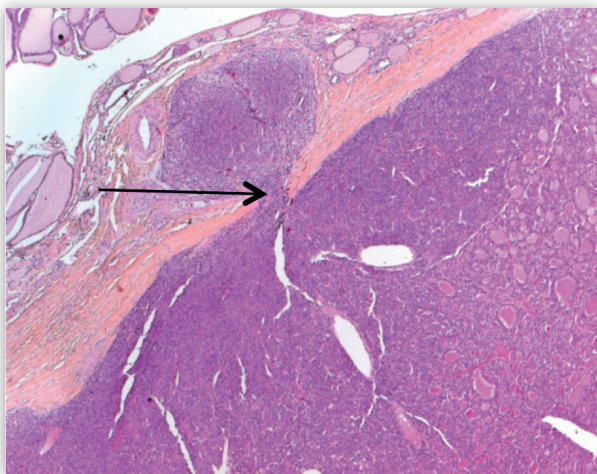


Figure 1 : Résultat d'un Examen EXTEMPORANE (Dr Alghuzlan, Anatomopathologiste à l'Institut Gustave Roussy) Cytoponction d'un cancer papillaire avec ses noyaux caractéristiques permettant d'affirmer le diagnostic (noyaux en tuiles de toit, en grain de café, en verre dépoli)

Le carcinome vésiculaire, en revanche, ne présente pas de noyaux caractéristiques. Il se diagnostique sur la présence d'une effraction capsulaire tumorale et d'embolies vasculaires. Par conséquent en cytoponction ou en examen extemporané, le diagnostic de carcinome vésiculaire est quasiment impossible. Seul l'examen anatomopathologique définitif permettra de différencier un adénome d'un cancer vésiculaire.



Figures 2 et 3 : Coupes HISTOLOGIQUE ci-dessus (Dr Alghuzlan, Anatomopathologiste à l'Institut Gustave Roussy) :

A gauche : effraction capsulaire (minime),

A droite : embolie vasculaire permettant d'affirmer le diagnostic de cancer vésiculaire.

Le carcinome papillaire de la thyroïde est parmi les cancers différenciés de la thyroïde, celui qui est le plus souvent associé à une extension extracapsulaire. Il est noté dans 98% des cas de cancer invasif (7).

Le diagnostic des sous-types agressifs est parfois délicat et nécessite d'être un anatomopathologiste familiarisé à ces types de cancers.

Quelle que soit le type histologique, l'anatomopathologiste doit rechercher plusieurs indices d'agressivité tumorale : la présence d'embolies tumorales, une rupture capsulaire de la tumeur, des foyers de nécrose, des foyers indifférenciés ou anaplasiques, une activité mitotique élevée (>3), un taux de prolifération élevée (Ki67>5%), témoin d'une activité proliférative importante.

Malgré le faible nombre d'études découlant directement de la rareté de ces types de tumeur, il est communément admis que certains types histologiques sont associés de manière plus fréquente à un moins bon pronostic, à un haut grade histologique, à une extension extrathyroïdienne fréquente, à une taille tumorale plus importante, et à la présence de métastases plus fréquentes (8). En particulier, une histologie agressive apparaît comme un facteur majeur de mauvais pronostic (9).

Les équipes de Carling et Volante, en 2006, (consensus de Turin) (10), (11) proposent la classification suivante :

】 Les sous-types de cancers papillaires :

• Les plus agressives :

- La variante à cellules hautes

Variante la plus agressive des cancers papillaires, de l'ordre de 3,9% des cancers de type papillaire (12). Indépendamment de l'âge, du sexe ou de la taille tumorale, c'est un facteur de mauvais pronostic (13). Cette variante a été notée dans certaines séries jusqu'à 38% des cas de cancer avec envahissement extrathyroïdien avec une association à un âge plus élevé (7, 14).

Décrite par Hawk et Hazard en 1976, la définition la plus commune a été proposée par le « World Health Organisation » (15).

Ce sont des tumeurs avec une prédominance de cellules (entre 30 et 70%) dont la hauteur est équivalente à au moins 2 fois la largeur. A l'examen anatomopathologique définitif, l'identification de ce type histologique n'est pas toujours évident, avec 12% d'erreur à l'examen anatomopathologique définitif (cancers papillaires étiquetés classiques reclassés dans la variante à cellules hautes à la relecture) (16).

- La variante à cellules cylindriques (Cette variante très rare mais très agressive, est souvent mortelle (13). Elle se présente généralement sous la forme d'une volumineuse tumeur. L'extension extrathyroïdienne et les métastases ganglionnaires et à distance sont fréquentes.)

• Moins agressives :

- La variante folliculaire du papillaire non encapsulée (La prévalence de cette variante serait de l'ordre de 6,6% des cancers de type papillaire (12). Elle est de moins bon pronostic que dans sa forme encapsulée)
- La variante sclérosante diffuse (Il se présente sous forme d'une masse thyroïdienne chez le sujet jeune et en particulier la femme trentenaire. L'augmentation diffuse et rapide de la glande peut alors mener au diagnostic erroné de thyroïdite chronique, d'où la découverte fréquente à un stade tardif)

• Et des variantes plus rares :

- La variante à cellules claires
- La variante à cellules de Hürthle (=oncocytaires)
- Warthin-like
- Cribriforme-morular
- Macrofolliculaires.

】 Les sous-types de cancer folliculaire :

- A invasion mimine
- A invasion massive : Les carcinomes thyroïdiens peu différenciés (Poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC)

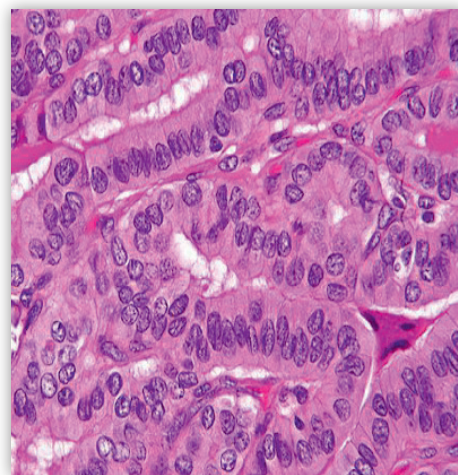


Figure 4 : Coupe Histologique (Dr Alghuzlan, IGR): Carcinome papillaire à cellules hautes

2/ Présentation clinique

Certains symptômes doivent alerter le chirurgien en préopératoire, et l'orienter à la réalisation d'examen complémentaires à la recherche d'une atteinte de l'axe viscéral du cou.

Ce sont : une dysphonie, des fausses routes, une dyspnée, une hémoptysie, une toux chronique, une dysphagie, ou encore, une masse cervicale fixée.

› Une dysphonie, des fausses routes

Elle évoque une atteinte d'un des nerfs récurrents.

Cependant, une paralysie récurrentielle peut s'installer suffisamment lentement pour que des phénomènes d'adaptation compensatoires aient le temps de se mettre en route, de telle sorte que la voix reste inchangée, au point que le patient lui-même ne perçoit aucune différence de voix.

Randolf et al. (17) ont étudié sur 21 cas d'envahissement nerveux, la corrélation entre la paralysie récurrentielle documentée en préopératoire et la voix. Seuls 71% des patients présentaient une paralysie récurrentielle évidente à l'examen fibroscopique, et parmi eux, seuls 1/3 se plaignaient d'une dysphonie.

Il est recommandé par la plupart des associations d'endocrinologie (Américaine, Anglaise et Allemande) d'effectuer une nasofibroscopie laryngée systématique de chaque patient pris en charge pour une chirurgie thyroïdienne.

L'évaluation seule de la voix ne suffit pas.

› Une dyspnée

La dyspnée est un signe subjectif donc peu spécifique.

En cas d'origine trachéale, elle apparaît lorsque la lumière est réduite d'au moins 50%, par compression extrinsèque ou envahissement intrinsèque (18).

› Une hémoptysie, une toux

L'hémoptysie est un symptôme inquiétant puisqu'il révèle une protrusion tumorale dans la lumière trachéale, dont le diagnostic peut être fait facilement à la nasofibroscopie ORL après franchissement du plan glottique sous anesthésie locale. En cas de difficulté à l'examen, ou de lésion trop basse, ou trop superficielle, une trachéobronchoscopie sous anesthésie générale est indiquée.

La toux chronique peut révéler une irritation trachéale d'origine tumorale.

› Une dysphagie

Il peut s'agir d'une gêne à la déglutition, fréquente en cas de compression nodulaire extrinsèque, d'une douleur, ou d'un réel blocage du bol alimentaire. La dysphagie peut être provoquée par une compression extrinsèque de l'œsophage cervical ou par un envahissement.

› Un volume tumoral important ou une masse cervicale fixée

La taille de la tumeur primitive détermine le risque individuel de développer une extension extrathyroïdienne (19), mais aussi des adénopathies cervicales, et des métastases à distance avec une augmentation de ces risques de façon linéaire avec la taille de la tumeur (20). L'incidence des cancers invasifs est plus élevée chez les patients dont l'âge est supérieur à 50 ans, et pour les tumeurs dont la taille excède 3,7 cm en moyenne (21) (22).

Il est intéressant de noter cependant, que même un cancer micropapillaire peut franchir la capsule et envahir des structures tissulaires adjacentes, avec une incidence rapportée à 31,9% des cancers micropapillaires retrouvés invasifs sur coupe anatomopathologique définitive (23).

Un cancer thyroïdien récidivant dans le compartiment central.

Une récurrence dans le compartiment central est le plus souvent constatée au cours de la surveillance échographique, ou lors d'une augmentation de la thyroglobuline. Elle témoigne d'une résection incomplète lors de la chirurgie précédente, imposant un bilan exhaustif afin d'en préciser les limites et d'anticiper le geste chirurgical afin que le patient bénéficie d'une résection complète.

3/ Bilan préopératoire

L'échographie

Dans des mains expérimentées, et avec des circonstances qui s'y prêtent, il peut être envisageable de détecter l'envahissement de la trachée en préopératoire.

En échographie, il est en effet possible de distinguer trois couches qui correspondent aux données histologiques de la trachée: l'adventice, le cartilage, l'espace intercartilagineux, et la muqueuse trachéale.

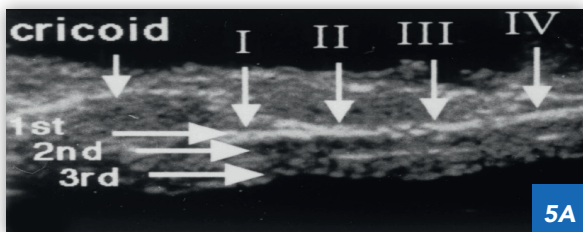
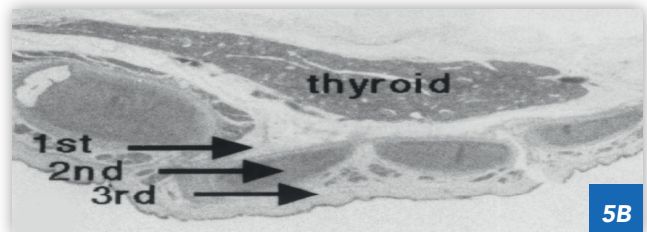


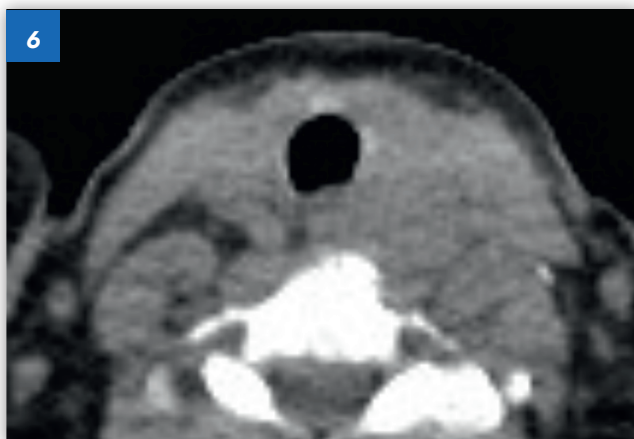
Figure 5 : Empruntée à Yamamura (24)
A : une vue échographique



B : une coupe histologique
1st : l'adventice
2nd : le cartilage trachéal
3rd : la muqueuse trachéale

Le TDM et l'IRM

Le TDM avec injection de produit de contraste iodé est recommandé par l' « American Thyroid association guidelines 2015 » en première intention, chez tout patient présentant des signes cliniques de mauvais pronostic.



Figures 6 et 7 : Avant IPC et Après IPC en TDM

Dans une étude de Becker et al. (25), comparant les résultats du TDM à ceux de l'histologie : les critères qui avaient le plus de spécificité étaient la visualisation d'une tumeur traversant le cartilage ou une protrusion tumorale dans la lumière (figure 8, 9 et 10), ou une lyse cartilagineuse (figure 11). Becker et al. retrouvent pour le TDM, une sensibilité de 91% et une spécificité de 79% pour l'envahissement cartilagineux.

Concernant l'IRM, le désavantage principal réside dans les artéfacts de mouvements laryngés lors de la déglutition et de la respiration, gênant l'interprétation des images. Le chirurgien est souvent moins familier avec cet examen, difficile d'interprétation. On retiendra que l'IRM est particulièrement intéressante dans l'évaluation d'un éventuel envahissement œsophagien (26).

Au total, le TDM reste l'examen ayant le meilleur rapport Sensibilité / Spécificité en ce qui concerne l'envahissement du cartilage, pour des raisons pratiques et en particulier de facilité d'accès du TDM, ce dernier reste encore le plus couramment utilisé dans de nombreux centres.

Le FDG-TEP

Le 2-18F-Fluoro-2-Deoxyglucose (FDG)-TEP trouve essentiellement sa place dans le suivi et la recherche des récidives des cancers thyroïdiens opérés et dans le bilan d'extension à distance des tumeurs ne fixant pas l'iode 131. Dans le cadre du bilan préopératoire, il n'est quasiment jamais pratiqué.

A noter un délai d'environ 3 mois à respecter après la dernière chirurgie en raison des phénomènes inflammatoires.

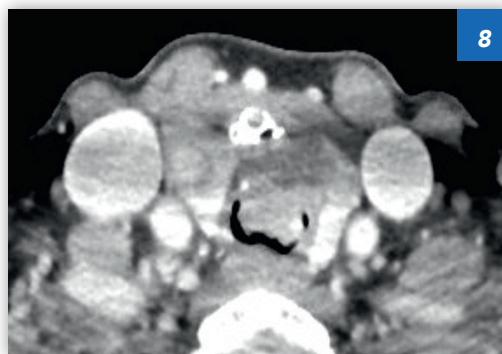
La situation la plus courante est celle de l'augmentation de la thyroglobuline, en situation basale ou en stimulation, faisant suspecter une récidive, en l'absence de fixation de l'iode 131 (scintigraphie « blanche »).

La perte de la faculté de captation d'Iode 131 est un signe de différenciation, associé à une hyperexpression du transporteur GLUT1 d'où la captation de FDG et non de l'iode. (A l'inverse, les tumeurs captant l'iode ne captent souvent pas de FDG). Ce phénomène est communément appelé le « Flip-flop » (27).

Par ailleurs les tumeurs agressives ont une croissance rapide et donc une consommation en glucose augmentée. La captation de FDG est donc le reflet de l'agressivité tumorale (28).

La captation du FDG est un facteur indépendant et significatif de mauvais pronostic pour la survie (28) et un facteur prédictif de résistance au traitement par l'iode 131.

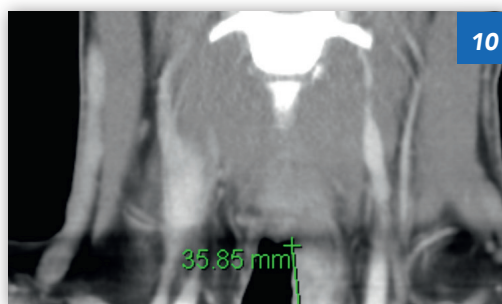
Sa sensibilité augmente après stimulation par la TSH (29) qui s'obtient de deux manières : par sevrage du traitement substitutif par la L-thyroxine, dit « en sevrage » ou encore par injection de TSH recombinante humaine (rhTSH), dit « en stimulation ».



8

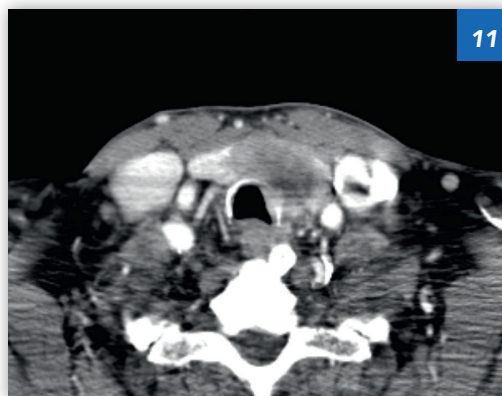


9



10

Figures 8, 9 et 10 :
Images de TDM : Protrusion tumorale visible dans la lumière trachéale.

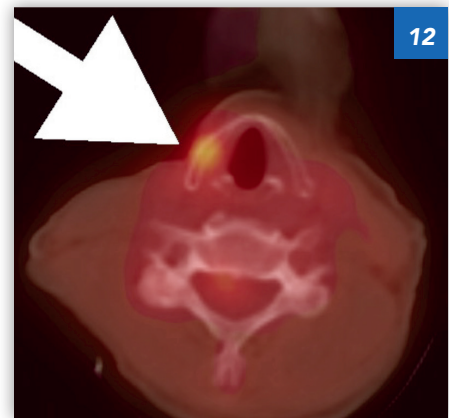


11

Figure 11 : Image de TDM injecté avec lyse d'un anneau trachéal

La spécificité du TEP est mauvaise en raison de l'accumulation du FDG dans les phénomènes physiologiques, inflammatoires et infectieux. Combiné au TDM, ce dernier permet de localiser plus précisément la position anatomique des images fixantes le FDG.

Figure 12 : ci-dessus : Teps scanner mettant en évidence un envahissement du cartilage laryngé d'origine tumorale



La trachéo-bronchoscopie

Cet examen, réalisé sous anesthésie générale par nos confrères pneumologues, est demandé en cas de doute d'envahissement trachéal à l'imagerie ou en raison d'une hémoptysie, afin d'en préciser l'étendue et de guider au mieux la résection chirurgicale.

Shin et al. ont décrit 4 stades d'envahissement laryngotrachéal (30) :

- **Stade I :** Atteinte au-delà de la capsule de la glande thyroïdienne avec atteinte péri-chondrale,
- **Stade II :** Erosion cartilagineuse évidente à travers un anneau ou entre deux anneaux mais atteinte non transmurale,
- **Stade III :** Atteinte transcartilagineuse ou entre les anneaux (par le réseau de vaisseaux qui traversent le cartilage), mais préservation de la muqueuse,
- **Stade IV :** Atteinte de la muqueuse ou exposition dans lumière trachéale à travers la muqueuse.

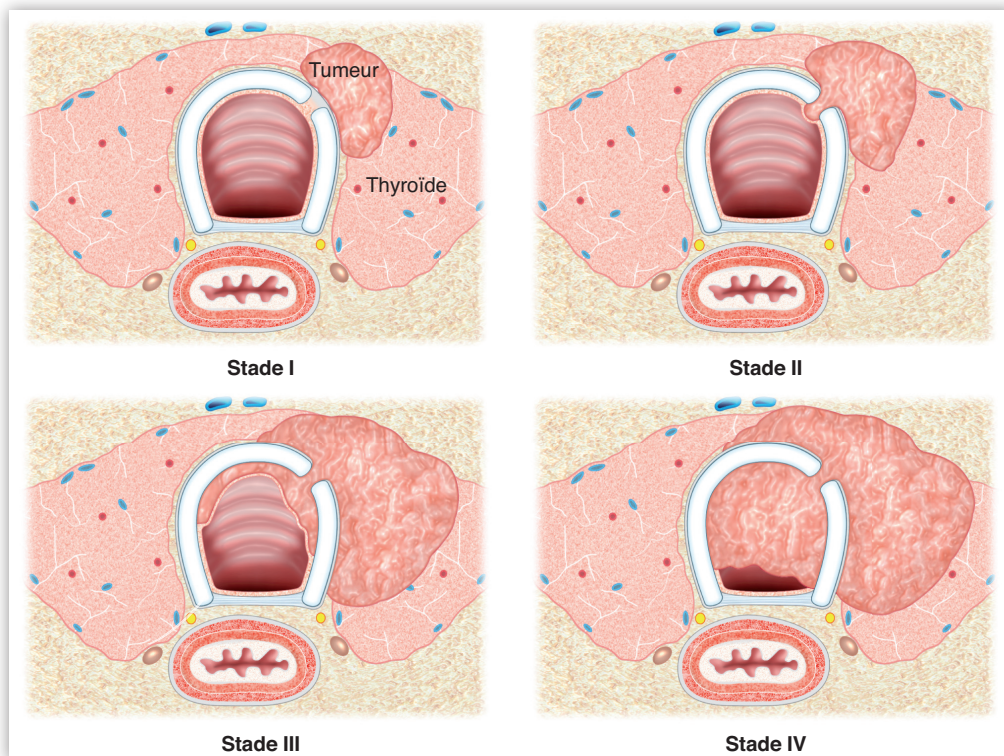


Figure 12 : ci-dessus (empruntée à Urken (31)) : Les 4 stades d'envahissement trachéal décrits par Shin.

Koike et al. (32) ont comparé les résultats trachéo-bronchoscopiques de 18 patients aux résultats anatomopathologiques des pièces de résection trachéale. Ils ont conclu en l'absence d'anomalie muqueuse à la bronchoscopie pour les stades I, alors que les stades II, III et IV présentaient toujours une anomalie muqueuse visible à différents degrés.

La trachéobronchoscopie permet essentiellement d'envisager un geste de résection trachéale, en donnant approximativement la longueur de l'extension tumorale, afin d'anticiper la résection trachéale et les modalités d'anastomose.

› L'échoendoscopie

En cas de signe évocateur d'invasion œsophagienne à type de dysphagie importante dans un contexte de pathologie cancéreuse, ou encore en cas d'imagerie suspecte, il est nécessaire de pratiquer un examen plus spécifique de l'œsophage.

L'échoendoscopie œsophagienne demeure l'examen le plus sensible, permettant d'évaluer les différentes couches musculaires œsophagiennes. Cet examen, pratiqué par certains de nos confrères gastroentérologues, est de pratique courante dans le bilan d'extension des cancers de l'œsophage. En haute résolution, elle peut distinguer les 5 couches du mur gastrointestinal, faisant de cet examen un apport indispensable pour la stadification de ces cancers, et pour l'identification des tumeurs sous-muqueuses.

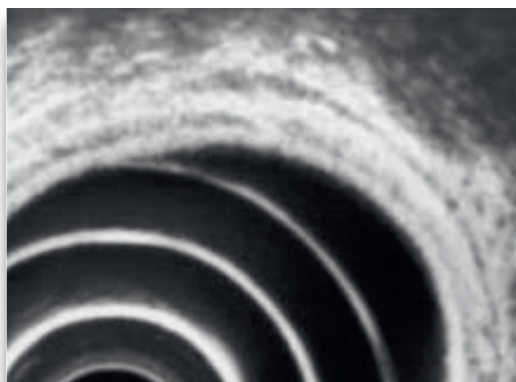


Figure 14 : (Visualisation des 5 couches du mur œsophagien en vue endoscopique (20 MHz). En partant de la lumière de l'œsophage, on distingue : La muqueuse , la musculaire muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse (muscularis propria) et l'adventice.

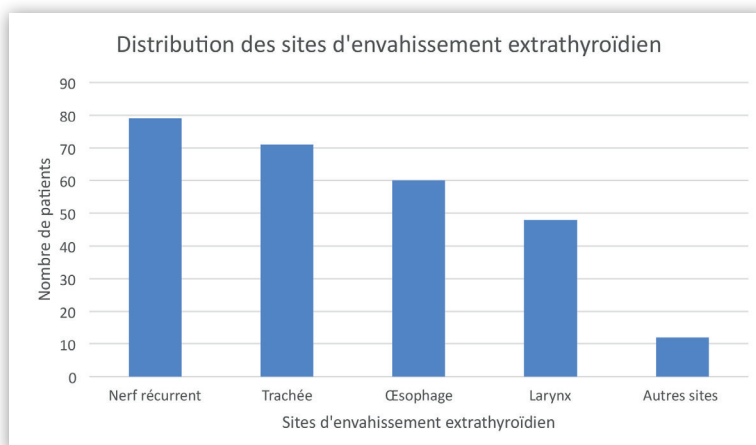
4/ Prise en charge chirurgicale

› Mécanisme d'invasion

Du fait de la position centrale qu'occupe la glande thyroïde dans le cou, une grande variété de structures peuvent être concernées par l'invasion d'un cancer thyroïdien, dans le compartiment central ou latéral.

Dans une revue de 153 patients opérés entre 1986 et 2010 porteurs de carcinomes papillaires envahissant l'axe viscéral (7), l'implication du nerf récurrent était de 51,6%, la trachée 46,4%, l'œsophage 39,2%, le larynx 31,4%, et les autres sites 7,8%.

Figure 15 : Répartition des sites d'invasion d'après Wang (7)



Le mécanisme d'envahissement des structures de l'axe viscéral du cou a été décrit par McCaffrey et al. (4). Il peut résulter d'une extension antérieure, latérale ou postérieure à partir de la tumeur primitive, mais peut également être secondaire à une adénopathie métastatique.

Figure 16 : (Empruntée à Urken (31)) : Les différents axes d'envahissement selon Mc Caffrey.

A : illustre l'infiltration de l'espace paraglottique par la partie postérieure de la glande, en arrière de l'aile thyroïdienne.

B : montre comment un ganglion paratrachéal peut envahir la trachée, soit directement au niveau d'un cartilage trachéal, soit à travers la membrane trachéale dans la région inter-trachéo-oesophagienne.

C : met en évidence une atteinte directe du cartilage thyroïde par une volumineuse tumeur, et l'atteinte possible du pharynx par une xtension postérieure.

D : montre un envahissement direct de la partie antérieure du cartilage trachéal par une lésion isthmique, (même principe en ce qui concerne un ganglion paratrachéal ou un ganglion delphien).

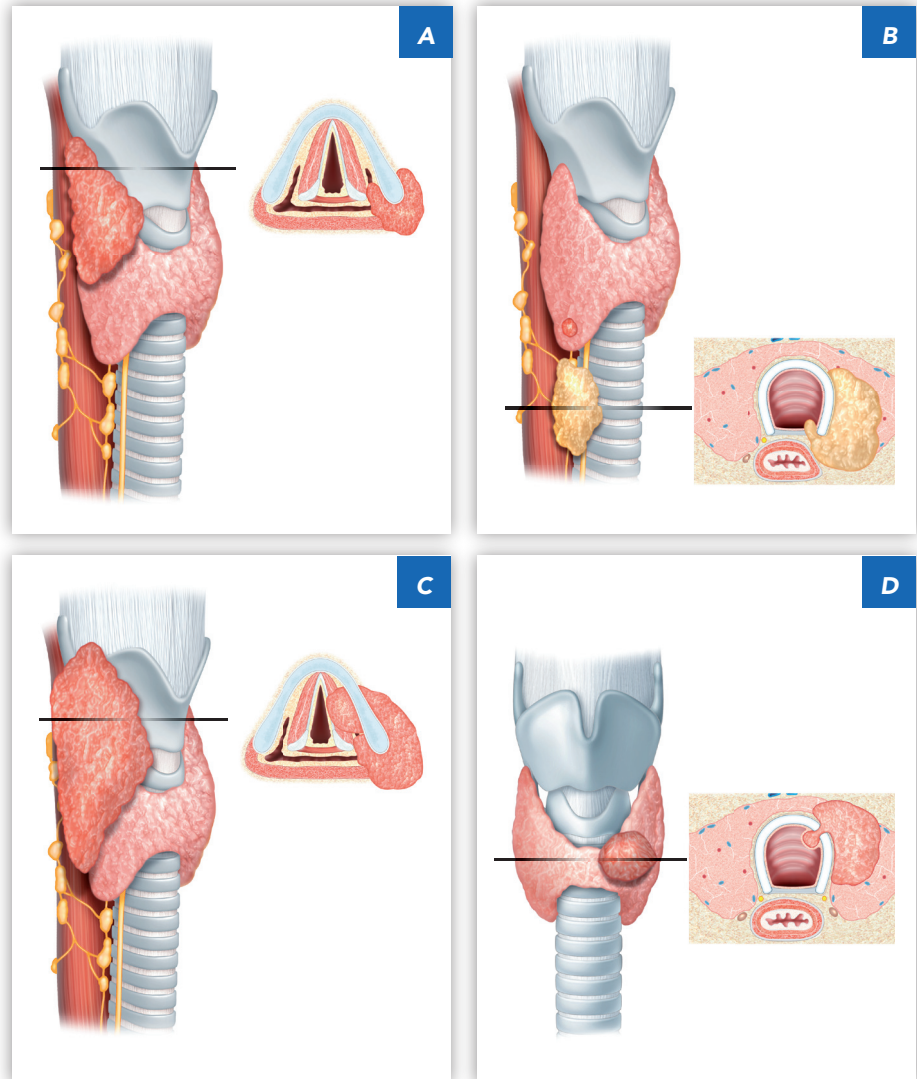
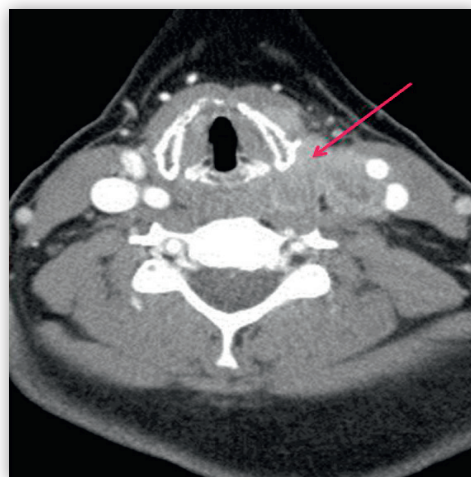


Figure 17 : Correspondance en Imagerie au TDM



】 Prise en charge d'un envahissement des muscles sous-hyoidiens

La constatation est souvent peropératoire, avec une adhérence inhabituelle d'un lobe thyroïdien aux muscles sterno-thyroïdiens au niveau de la tumeur. La résection se fait sans difficulté particulière, en monobloc de préférence, sans nécessité de reconstruction et sans conséquence fonctionnelle pour le patient.

】 Prise en charge d'un envahissement du nerf récurrent

L'attitude chirurgicale vis-à-vis du nerf récurrent doit prendre en compte la mobilité de la corde vocale homo- et controlatérale. La morbidité d'une paralysie vocale bilatérale avec risque potentiel de trachéotomie doit peser dans les indications de sacrifice du nerf récurrent.

Le monitoring peropératoire des nerfs récurrents peut être utile dans la prise de décision.

】 Prise en charge d'un envahissement trachéal

En cas d'envahissement trachéal, certains prônent la technique du « shaving » (rasage de la surface ou séparation grossière à l'aide d'une lame froide de la masse tumorale à la structure à laquelle elle adhère) en association à des traitements adjuvants (22, 33), alors que d'autres préconisent plutôt une attitude chirurgicale plus agressive ou technique de résection transluminale (résection anastomose ou résection en fenêtre) (30, 34-38), permettant d'obtenir des marges saines (R0), et de meilleures survies ainsi que de meilleurs contrôles locaux (36, 39-41).

Ces résultats sont en faveur d'une attitude plus agressive vis-à-vis de l'envahissement trachéal en particulier. Les travaux de Shin (30) invitent à se méfier des extensions tumorales intraluminales.

Le shaving n'assure pas toujours une résection en R1, en particulier sur la trachée (42) car la tumeur peut s'infiltrer en zone non visible à l'œil nu, et porter le malade en statut R2, à l'insu du chirurgien (43), qui risque en effet de sous-estimer l'invasion tumorale d'un point de vue macroscopique d'une vue de l'extérieur.

La technique du shaving devrait donc être réservée à un groupe bien sélectionné de patients car le manque de marges saines constitue la principale préoccupation de cette technique.

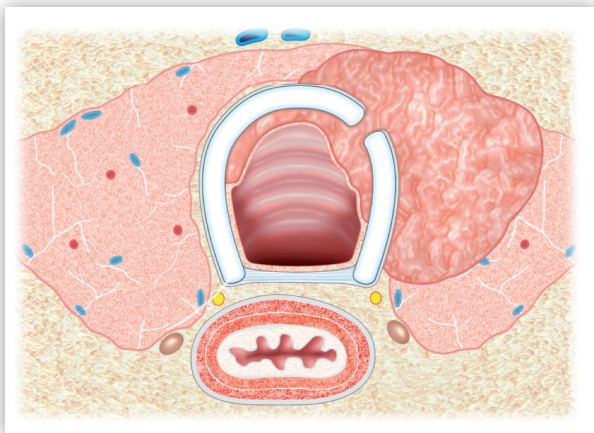


Figure 17 : Stade III d'envahissement trachéal, Shin et al (30)

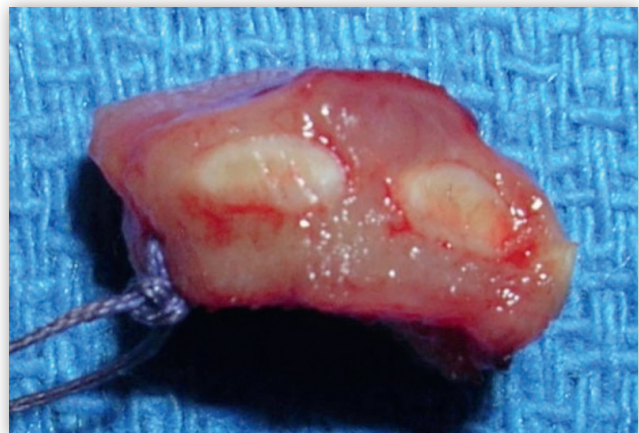
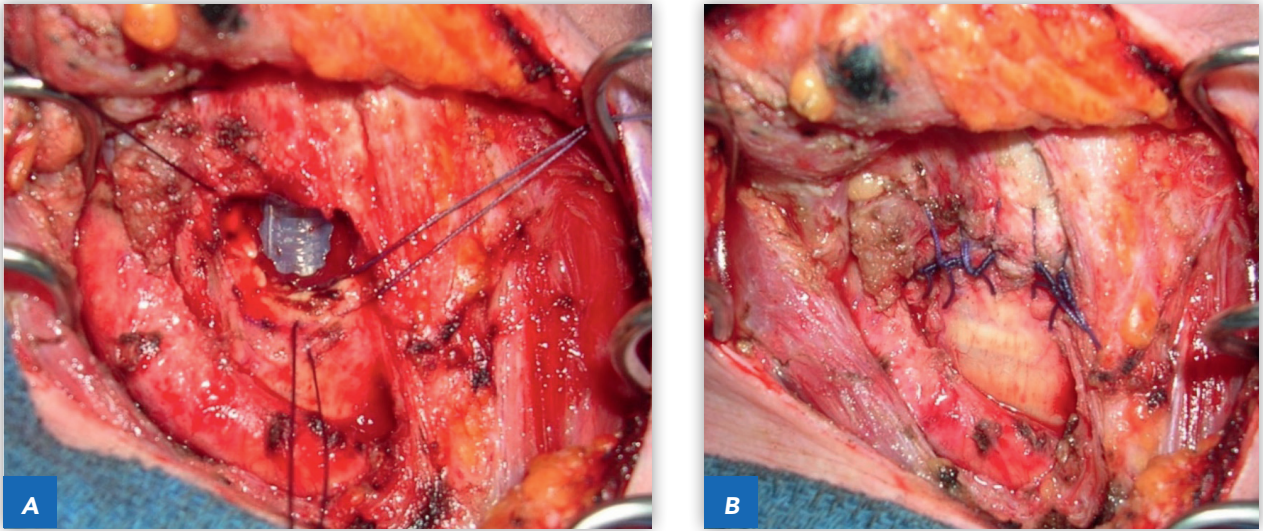


Figure 18 : (Dr Dana Hartl, Institut Gustave Roussy) Envahissement tumoral entre deux anneaux



Figures 19 A et B : (Dr Dana Hartl, Institut Gustave Roussy) :
Technique de résection trachéale transluminale, avec résection « en fenêtre » et suture directe.

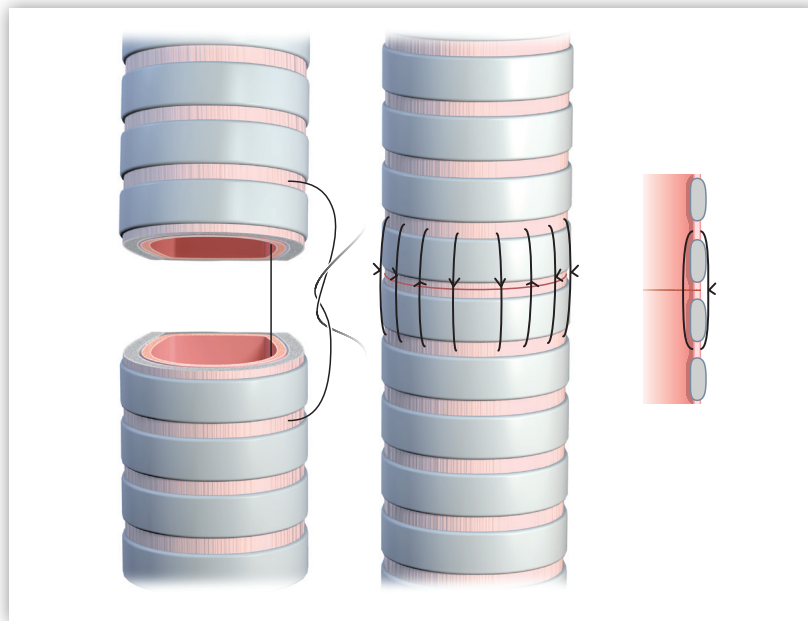


Figure 20 : (empruntée à Urken (31)) : résection-anastomose de trachée.

La résection anastomose de trachée est définie par une résection circonférentielle d'une partie de la trachée, en bloc avec la tumeur, avec fermeture directe par des anastomoses rétablissant la continuité intraluminale.

Il s'agit d'une technique rassurante en termes de marges histologiques puisque la résection passe au large de la tumeur avec possibilité d'un examen extemporané des marges de résection.

La plupart du temps il s'agit d'un patient adressé en centre de référence, après chirurgie incomplète avec découverte peropératoire d'un envahissement trachéal.

Une intervention telle que celle-ci n'est pas complexe en soi, mais certains détails nécessitent qu'elle soit réalisée dans des mains expérimentées. Le risque à court terme est celui de la formation d'une fistule, secondaire à une désunion de l'anastomose, source d'infection cervicale ou médiastinale, compliquant les suites postopératoires pouvant engager le pronostic vital.

Les points importants de cette chirurgie à respecter sont les suivants :

1 - Le minimum de tension au niveau des sutures.

Après dissection trachéale jusqu'à la carène, et mise en flexion du cou, un total de 2,5 cm de trachée (44) peut être réséqué puis réanastomosé. Lorsque la résection nécessite d'être plus importante, il est possible d'abaisser le larynx en libérant l'os hyoïde, par détachement supra ou infrahyoïdien, cette technique permettant de gagner 2 à 4 cm supplémentaires (44), afin d'éviter les tensions sur l'anastomose. Une résection jusqu'à 7 cm de trachée (environ 5 anneaux), soit environ la moitié de sa longueur totale (44) est possible mais implique une sternotomie, pour libérer la carène du médiastin.

2 - Le respect de la vascularisation trachéale qui chemine latéralement dans la paroi, impliquant une dissection latérale minimale.

3 - Des sutures au monofilaments intraluminaux afin de minimiser la réaction inflammatoire de la muqueuse trachéale et donc de réduire le risque de sténose.

4 - Le respect des nerfs récurrents

Le chirurgien doit procéder avec une extrême prudence vis-à-vis de ces derniers lors de la dissection trachéale, en particulier en latéral.

En général, il n'est pas nécessaire de réaliser une trachéotomie, et le patient peut être extubé en fin d'intervention, avec examen des cordes vocales au réveil en s'assurant de l'absence de paralysie récurrentielle bilatérale et évaluation de la tolérance respiratoire de façon rapprochée pendant 72 heures.

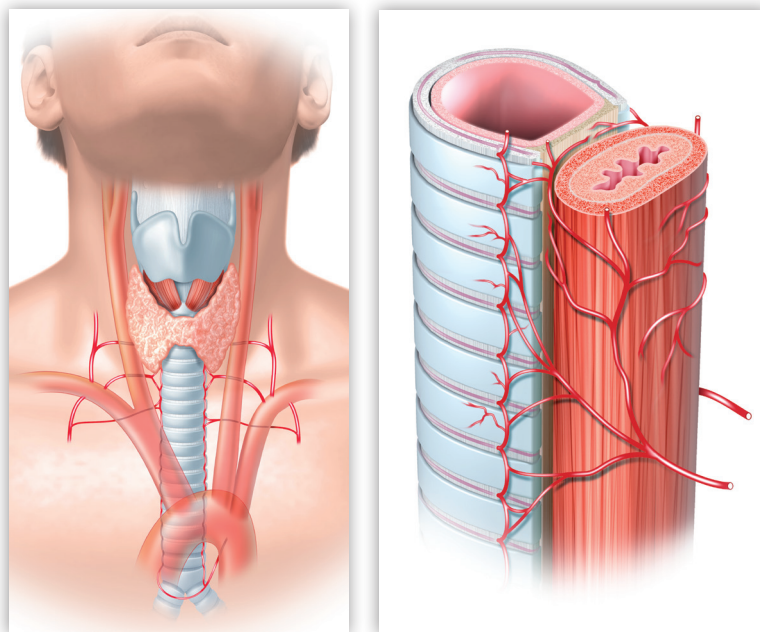


Figure 21 (empruntée à Urken (31)) : Réseau anastomotique vasculaire alimentant la paroi trachéale.

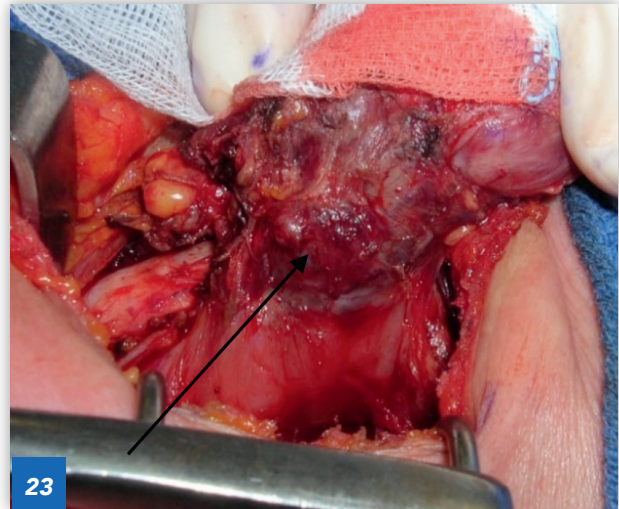
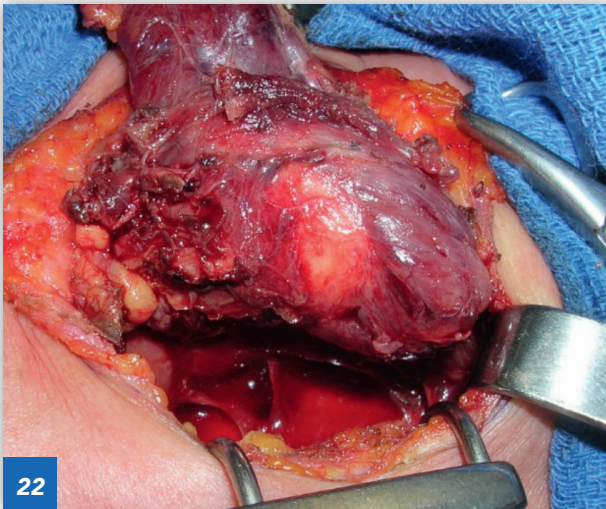
Prise en charge d'un envahissement oesophagien

L'atteinte œsophagienne survient généralement par envahissement à partir d'un ganglion para-trachéal ou para-œsophagien en rupture capsulaire (4, 19).

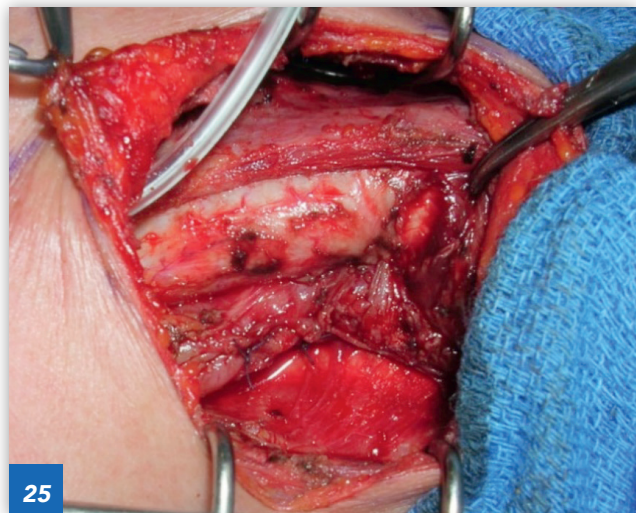
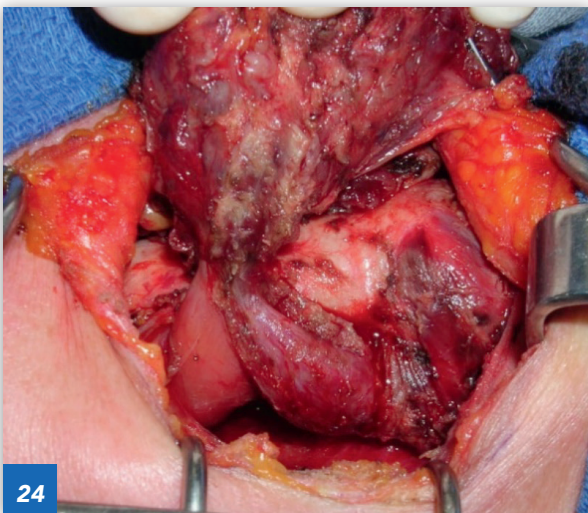
Il est rare que l'atteinte œsophagienne soit transmurale. Le plus souvent, l'envahissement reste limité à la couche musculuse et épargne la muqueuse.

Le sacrifice d'une languette de musculuse peut être effectué sans reconstruction à condition de préserver intacte la muqueuse œsophagienne. Dans le cas contraire, une résection transluminale en pastille avec suture directe peut être effectuée, mais expose à des risques de sténose et de fuite salivaire, même si elle est réalisée sans tension.

En cas d'atteinte transmurale, c'est la circonférence d'œsophage restant qui va déterminer le type de reconstruction. La peau (lambeau antébrachial ou musculocutané pédiculisé) représente un tissu de remplacement tout à fait convenable pour remplacer la muqueuse œsophagienne, en cas d'atteinte limitée.



Figures 22 et 23 : (Dr Dana Hartl, Institut Gustave Roussy) : La tumeur adhère à la musculature œsophagienne



Figures 24 et 25 : (Dr Dana Hartl, Institut Gustave Roussy) Résection tumorale emportant une languette de musculature puis suture directe de la musculature

» Prise en charge d'un envahissement laryngé

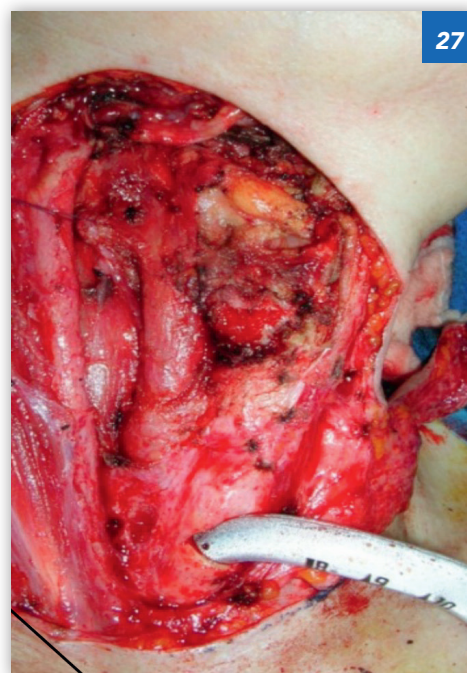
Les indications chirurgicales sont à évaluer en fonction du terrain du patient.

L'évolution naturelle des cancers de la thyroïde permet des marges de résections moindres que le carcinome épidermoïde, et pour cette raison, il est possible de préserver le larynx pour des extensions qui seraient formellement contre-indiquées pour les carcinomes épidermoïdes.

Ainsi, une multitude de types de chirurgie partielle peuvent être effectuées, « à la carte », avec des résections partielles des différents cartilages, autorisant une conservation du larynx. L'expérience des auteurs est en faveur d'une résection de jusqu'à 100% du cartilage thyroïde, et d'approximativement 30% du cricoïde sans nécessité de reconstruction.

Le cartilage laryngé peut être réséqué avec préservation des muscles intrinsèques du larynx et de la muqueuse.

Figures 26 et 27 : (Dr Dana Hartl, Institut Gustave Roussy) : cas de récurrence avec masse tumorale fixée au cartilage thyroïde. Laryngectomie partielle extramuqueuse, avec résection partielle du cartilage thyroïde et préservation de la musculature intrinsèque du larynx.



En cas d'atteinte massive du cartilage thyroïde ou d'un espace paraglottique ne permettant pas de préserver le cartilage thyroïde, une laryngectomie supra-cricoïdienne avec cricohyodoépiglottopexie ou cricohyoïdopexie, est indiquée. Le cricoïde et son unité crico-aryténoïdienne sont suturés à l'os hyoïde et à la base de langue, avec ou sans préservation de l'épiglotte.

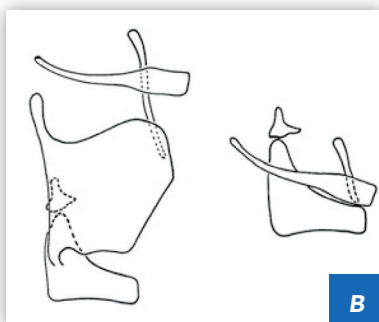
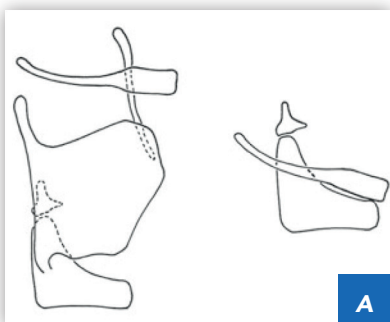
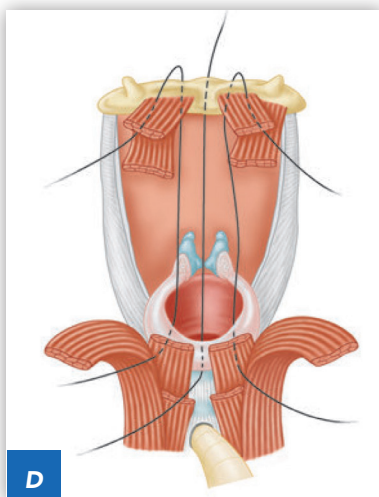
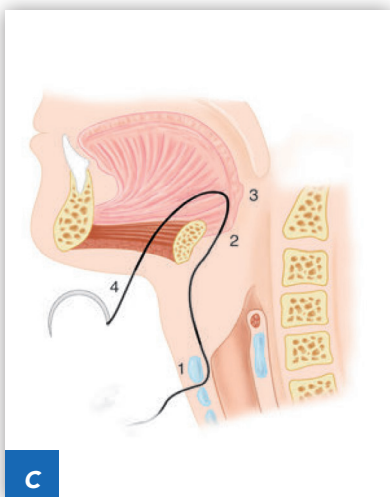


Figure 28 : (empruntée au Pr Daniel Brasnu, monographies amplifon) : Illustration de la reconstruction laryngée par Cricohyodoépiglottopexie (CHEP).

Principe de reconstruction des laryngectomies partielles supracricoïdiennes.

A : Reconstruction par crico-hyoïdopexie

B : Reconstruction par crico-hyoïdo-épiglottopexie



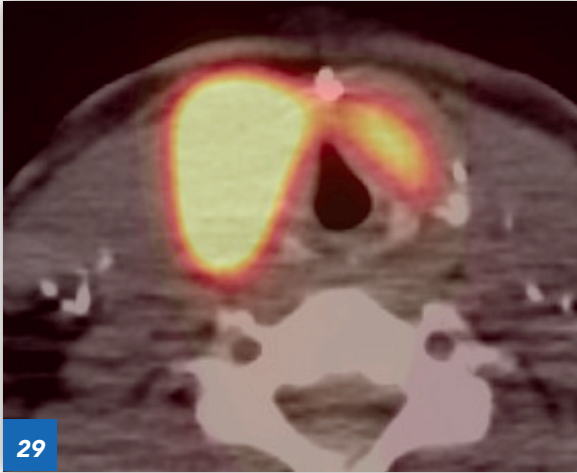
Laryngectomies partielles supracricoïdiennes avec reconstruction par crico-hyoïdo-épiglottopexie.

Reconstruction : la fermeture du larynx est réalisée par une impaction entre le cartilage cricoïde et l'os hyoïde prenant la base de la langue, appelée "crico-hyoïdo-épiglottopexie", au moyen de 3 fils de Vicryl® 1/0.

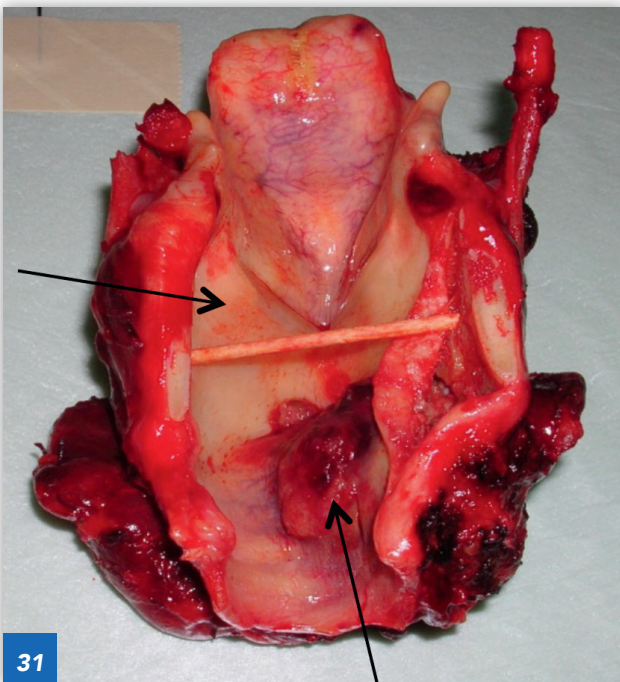
C : Vue sagittale

D : Vue de face

Certains cas imposent une laryngectomie totale :



Figures 29 et 30 (Dr Dana Hartl, Institut Gustave Roussy): envahissement massif du larynx en TEP à gauche et TDM à droite.



Figures 31 et 32 (Dr Hartl, IGR): A gauche, pièce de laryngectomie totale. A droite : Trachéostome à J10 (chez le même patient)

En ce qui concerne le cartilage cricoïde :

En cas d'atteinte superficielle et limité, il est possible de réséquer une partie de son épaisseur, tout en conservant son armature circonférentielle, mais si l'atteinte s'étend en profondeur, voire en intraluminal, une résection transmurale est plus indiquée.

Si la totalité de l'arc antérieur du cricoïde (45) est impliquée par une atteinte profonde, une résection de ce dernier (arc antérieur) est effectuée, avec résection combinée d'un ou plusieurs anneaux trachéaux, dont la partie distale est télescopée vers le haut, en conformant la forme du segment ascendant de la trachée restante au segment manquant, et anastomosée au cricoïde restant, et au cartilage thyroïde. Cette technique (Pearson) permet de rétablir la rigidité des voies aériennes à ce niveau-là.

Les résections partielles antéro-latérales du cricoïde impliquant une partie de l'arc antérieur et une partie du châton cricoïdien sont plus complexes et « théoriquement » limitées à 30% de la circonférence.

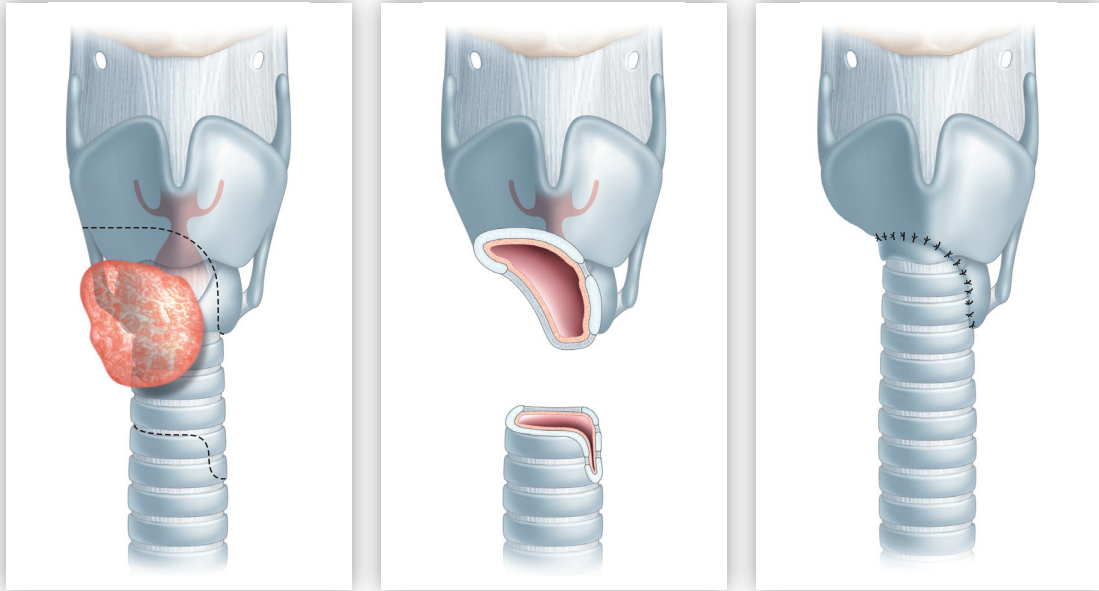
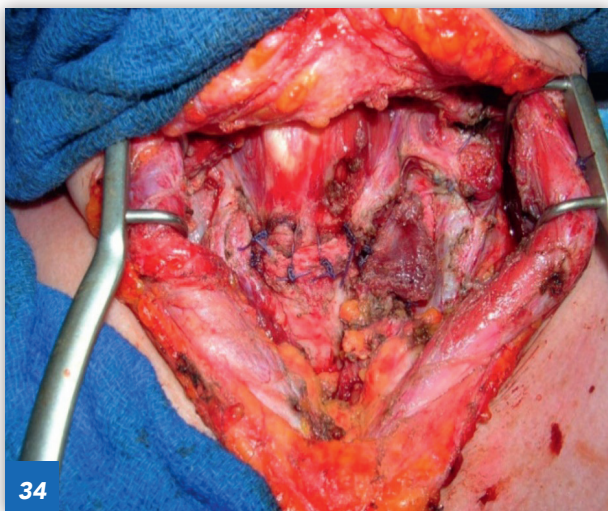
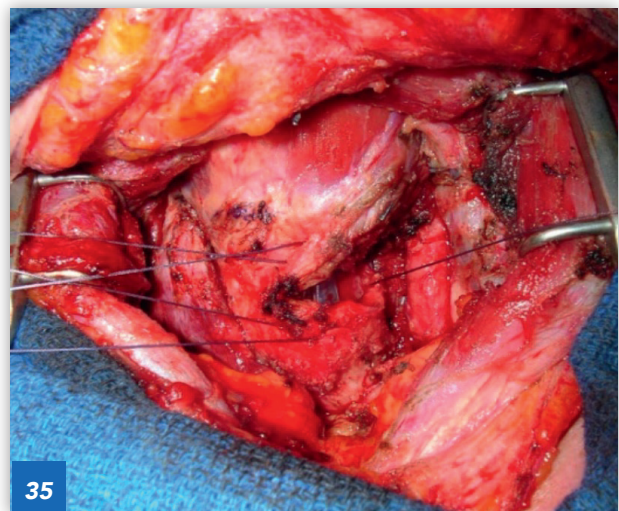


Figure 33 (empruntée à Grillo (46)) : exemple de résection antérolatérale, avec sacrifice d'une partie de l'arc antérieur, et une partie du châton cricoïdien. (< 30% de la totalité du cricoïde).



34



35

Figure 34 et 35 : exemple de résection-anastomose cricotrachéale (Dr Dana Hartl, Institut Gustave Roussy)
Si l'arc postérieur du cricoïde (le châton cricoïdien) est atteint, une laryngectomie totale est indiquée en raison du risque de collapsus.

5/ Traitements adjuvants

› La freination de TSH

Cette mesure thérapeutique est couramment utilisée dans un effort de réduire les risques de récurrences et de réduire la mortalité. L'ATA (6) recommande un objectif de TSH en dessous de 0,1 mU /L pour ces patients « à haut risque ».

Cette approche prend en compte la balance entre le bénéfice sur le contrôle de la maladie, et les risques des effets secondaires d'une hyperthyroïdie iatrogénique (troubles du rythme cardiaque, ostéoporose).

› L'iode 131

L'utilisation d'iode 131 dans les cancers invasifs a des effets limités en raison de l'absence fréquente de captation d'iode de ces tumeurs à histologie agressive (5).

Exceptionnellement, l'irathérapie est employée pour traiter les résidus macroscopiques lorsque la tumeur capte l'iode et que la chirurgie est contre-indiquée, avec des résultats aléatoires. (4, 47-49).

En cas d'absence de captation dès la première administration, il est inutile de répéter les doses, compte tenu de l'inefficacité et des effets secondaires non négligeables (cancer secondaire, leucémie) en particulier au-delà de 600 mCi (22 GBq.) (50).

› La radiothérapie

Sur les résidus macroscopiques :

La plupart des études s'accordent pour ne pas laisser de résidu tumoral de type R2, même en association avec de la radiothérapie en raison d'une diminution significative de la survie et du contrôle local (4, 33, 48, 49, 51).

En revanche, en cas de reliquat macroscopique, il existe un bénéfice de la radiothérapie en comparaison avec ceux qui n'en reçoivent pas (52).

L'étude la plus parlante est celle de Chow et al. (53) qui a démontré chez 1297 patients présentant un carcinome papillaire pT4, recevant une dose de radiothérapie de 60 Gy en combinaison avec l'irathérapie, un bénéfice significatif sur le contrôle local et la survie en comparaison avec la radiothérapie seule ou l'irathérapie seule.

L'IMRT (intensity modulated radiotherapy) offre la possibilité d'augmenter les doses de radiothérapie et de cibler davantage la zone à traiter.

Sur les résidus microscopiques, certaines études sont en faveur d'un bénéfice en termes de contrôle local et de survie sans maladie (47, 54).

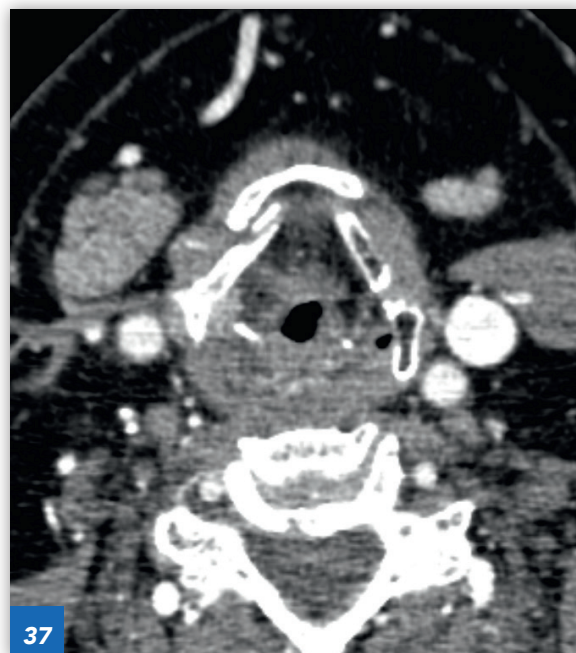
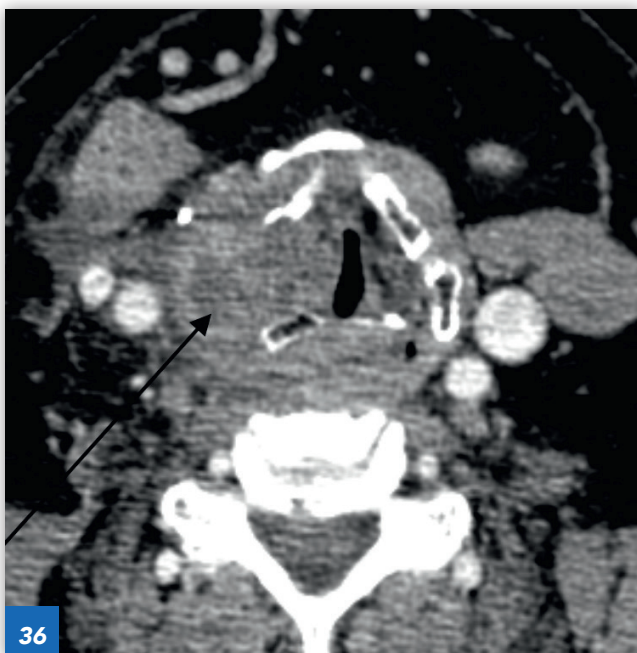
› La thérapie moléculaire ciblée

D'après la recommandation 96 de l'ATA 2015 (55), ces traitements sont réservés aux patients ayant une maladie réfractaire rapidement progressive ou métastatique, menaçante, diffuse ou symptomatique, et non accessible à des traitements locaux.

Les experts recommandent en première intention l'utilisation d'un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase comme le sorafenib, citons également le vandetanib et récemment, le lenvatinib.

Dans son avis du 2 décembre 2015, la Commission de la transparence a attribué un service médical rendu important au Lenvatinib sur la base d'une étude pivot SELECT conduite versus placebo (phase III, randomisée, double aveugle, 392 patients) ayant montré un gain en valeur absolue de 14,7 mois en faveur de Lenvatinib en termes de médiane de survie sans progression (critère principal) (56).

Ces nouveaux traitements sont plus efficaces que les chimiothérapies conventionnelles. Leur rôle comme traitement néo-adjuvant reste à explorer.



Figures 36 et 37 : Images TDM 1 mois après l'initiation du traitement par Lenvatinib, maladie réfractaire et menaçante sur le plan clinique.

Un patient avec maladie réfractaire et métastatique, mais stable ou de progression lente, asymptomatique, et sans lésion menaçante doit être surveillé de façon rapprochée sous traitement freinateur mais ne justifie pas de traitement systémique.

L'avenir se tourne vers des agents pouvant restaurer la capacité cellulaire à capter l'iode, (la redifférentiation de ces lésions), représentant une nouvelle route dans le traitement de ces patients.

6/ Pronostic et survie

L'envahissement de l'axe aérodigestif constitue un facteur de mauvais pronostic en termes de contrôle local et de survie.

Plusieurs études sont en faveur d'une diminution de la survie des patients exposés à un reliquat macroscopique (R2) après chirurgie, par rapport aux patients ayant bénéficié d'une résection de type R0 (marges saines) ou R1 (résidu microscopique) (4, 38, 49, 51, 57-59).

La survie à 10 ans des patients avec reliquat macroscopique est autour de 50%, alors qu'elle est autour de 75 à 90% pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie complète (4).

D'où l'importance d'un contrôle local optimal, afin de diminuer le risque de décès par cause locale.

Par ailleurs d'autres études (4, 7, 22, 33, 48, 49, 51, 60, 61) montrent des survies et des contrôles locaux similaires entre les groupes en résection R0 et les groupes en résection R1 en association à un traitement adjuvant. Cependant, avec un suivi plus important, l'impact d'un reliquat microscopique (R1) pourrait devenir apparent.

Certains patients sont adressés après chirurgie incomplète, et récidive locale après plusieurs cures d'irathérapie inefficaces. Le contrôle local de ces tumeurs récidivantes est moins bon que celui des tumeurs inauguales, d'où l'importance d'une chirurgie optimale dès la première prise en charge chirurgicale (61).

Les causes de décès par cancer thyroïdien (bien différencié) résultent d'une cause locale dans 38,5% des cas, par obstruction trachéale en majeure partie (62), par ailleurs, les récidives locales sont retrouvées chez plus de 80% des patients décédés de cancer thyroïdien (63), montrant par ailleurs que les patients décèdent en majeure partie de métastases (40).

Le principal facteur pronostique demeure donc la présence de métastases au stade initial de prise en charge, la morbidité de la chirurgie doit donc en tenir compte (61).

Ceci indique que l'objectif de marges saines à tout prix n'améliore pas la survie, donc il faut bien peser les indications d'une chirurgie mutilante, en particulier chez les patients métastatiques au stade initial.

7/ Conclusion

L'identification des patients à risque par un interrogatoire et un examen scrupuleux, complété d'une imagerie adaptée, permet en théorie de déterminer l'extension tumorale, afin d'informer le patient, et de pratiquer une exérèse tumorale la plus complète possible, dans les meilleures conditions.

La chirurgie dans ce cas, n'est plus de routine, et le patient doit être confié à des mains expérimentées. La plupart des patients étant adressés en centre spécialisé après échec d'une première chirurgie, une perte de chance pour ces patients doit faire considérer à les adresser directement en centre spécialisé avant la chirurgie (64).

Les traitements adjuvants sont complémentaires mais non prioritaires sur la chirurgie d'autant plus que la sensibilité tumorale à ces derniers est habituellement inconnue au moment de la chirurgie. Mieux vaut pratiquer d'emblée une résection la plus complète possible dans tous les cas que d'adopter le raisonnement de laisser de la maladie résiduelle en comptant sur les traitements adjuvants pour compléter le geste, car les traitements adjuvants ne suffisent pas à contrôler la maladie, qui continue à évoluer pour son compte, localement et aux organes à distance, entraînant une diminution significative du contrôle local et de la survie.

La décision de traitement et de surveillance doit être prise lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire en prenant en compte l'âge, l'état général du patient, les comorbidités, le type de cancer et la différenciation tumorale, la stadification initiale du cancer et son histoire naturelle, la gêne fonctionnelle, la qualité de vie, les sites métastatiques à risque de complications, mais aussi les moyens disponibles pour la surveillance (65).

8/ Références

1. Shaha, A.R., Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*, 2004. 114(3): p. 393-402.
2. Honings, J., et al., The management of thyroid carcinoma invading the larynx or trachea. *Laryngoscope*, 2010. 120(4): p. 682-9.
3. Patel, K.N. and A.R. Shaha, Locally advanced thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005. 13(2): p. 112-6.
4. McCaffrey, T.V., E.J. Bergstralh, and I.D. Hay, Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head Neck*, 1994. 16(2): p. 165-72.
5. Abraham, T. and H. Schoder, Thyroid cancer--indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl Med*, 2011. 41(2): p. 121-38.
6. American Thyroid Association Surgery Working, G., et al., Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*, 2009. 19(11): p. 1153-8.
7. Wang, L.Y., et al., Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer. *Surgery*, 2016. 160(3): p. 738-46.
8. Silver, C.E., et al., Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*, 2010.
9. Chrisoulidou, A., et al., Histological subtype is the most important determinant of survival in metastatic papillary thyroid cancer. *Thyroid Res*, 2011. 4(1): p. 12.
10. Carling, T., I.T. Ocal, and R. Udelsman, Special variants of differentiated thyroid cancer: does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer? *World J Surg*, 2007. 31(5): p. 916-23.
11. Volante, M., et al., Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(8): p. 1256-64.
12. Ito, Y., et al., Prevalence and biological behaviour of variants of papillary thyroid carcinoma: experience at a single institute. *Pathology*, 2008. 40(6): p. 617-22.
13. Sywak, M., J.L. Pasiaka, and T. Ogilvie, A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol*, 2004. 86(1): p. 44-54.

Du Nodule Thyroïdien au Cancer : Diagnostic et Traitements

14. Morris, L.G., et al., Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival. *Thyroid*, 2010. 20(2): p. 153-8.
15. DeLellis RA, L.R., Heitz PU, Eng C, Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. WHO, The International Agency for Research on Cancer, 2004.
16. Ghossein, R.A., et al., Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid*, 2007. 17(7): p. 655-61.
17. Randolph, G.W. and D. Kamani, The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery*, 2006. 139(3): p. 357-62.
18. Maassen, W., et al., Tracheal resection--state of the art. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1985. 33(1): p. 2-7.
19. Machens, A., et al., Thyroid carcinoma invading the cervicovisceral axis: routes of invasion and clinical implications. *Surgery*, 2001. 129(1): p. 23-8.
20. Machens, A., H.J. Holzhausen, and H. Dralle, The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*, 2005. 103(11): p. 2269-73.
21. Ortiz, S., et al., Extrathyroid spread in papillary carcinoma of the thyroid: clinicopathological and prognostic study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001. 124(3): p. 261-5.
22. Segal, K., et al., Invasive well-differentiated thyroid carcinoma: effect of treatment modalities on outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006. 134(5): p. 819-22.
23. Lim, D.J., et al., Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*, 2007. 17(9): p. 883-8.
24. Yamamura, N., et al., Relation between ultrasonographic and histologic findings of tracheal invasion by differentiated thyroid cancer. *World J Surg*, 2002. 26(8): p. 1071-3.
25. Becker, M., et al., Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. *Radiology*, 1997. 203(2): p. 521-32.
26. Wang, J., et al., Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 2003. 27(1): p. 18-25.
27. Lazar, V., et al., Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(9): p. 3228-34.
28. Deandreis, D., et al., Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*, 2011. 18(1): p. 159-69.
29. Leboulleux, S., et al., Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-(18F)-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(4): p. 1310-6.
30. Shin, D.H., et al., Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum Pathol*, 1993. 24(8): p. 866-70.
31. Urken, M.L., Prognosis and management of invasive well-differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010. 43(2): p. 301-28, viii.
32. Koike, E., et al., Bronchoscopic diagnosis of thyroid cancer with laryngotracheal invasion. *Arch Surg*, 2001. 136(10): p. 1185-9.
33. Kowalski, L.P. and J.G. Filho, Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma. *Head Neck*, 2002. 24(4): p. 340-4.
34. Park, C.S., K.W. Suh, and J.S. Min, Cartilage-shaving procedure for the control of tracheal cartilage invasion by thyroid carcinoma. *Head Neck*, 1993. 15(4): p. 289-91.
35. Tsai, Y.F., et al., Aggressive resection of the airway invaded by thyroid carcinoma. *Br J Surg*, 2005. 92(11): p. 1382-7.
36. Mattavelli, F., et al., Role of surgery in treatment of advanced differentiated thyroid carcinomas. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2007. 27(2): p. 62-7.
37. Ozaki, O., et al., Surgery for patients with thyroid carcinoma invading the trachea: circumferential sleeve resection followed by end-to-end anastomosis. *Surgery*, 1995. 117(3): p. 268-71.
38. Gaissert, H.A., et al., Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2007. 83(6): p. 1952-9.
39. Nakao, K., et al., Merits and demerits of operative procedure to the trachea in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg*, 2001. 25(6): p. 723-7.
40. Sia, M.A., et al., Differentiated thyroid cancer with extrathyroidal extension: prognosis and the role of external beam radiotherapy. *J Thyroid Res*, 2010. 2010: p. 183461.
41. Ebihara, M., et al., Window resection of the trachea and secondary reconstruction for invasion by differentiated thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx*, 2011. 38(2): p. 271-5.
42. McCarty, T.M., et al., Surgical management of thyroid cancer invading the airway. *Ann Surg Oncol*, 1997. 4(5): p. 403-8.
43. Keum, K.C., et al., The role of postoperative external-beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65(2): p. 474-80.

44. Musholt, T.J., et al., Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery*, 1999. 126(6): p. 1078-87; discussion 1087-8.
45. Friedman, M., Surgical management of thyroid carcinoma with laryngotracheal invasion. *Otolaryngol Clin North Am*, 1990. 23(3): p. 495-507.
46. Grillo, H.C. and P. Zannini, Resectional management of airway invasion by thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 1986. 42(3): p. 287-98.
47. Tsang, R.W., et al., The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 1998. 82(2): p. 375-88.
48. McCaffrey, T.V. and R.J. Lipton, Thyroid carcinoma invading the upper aerodigestive system. *Laryngoscope*, 1990. 100(8): p. 824-30.
49. McCaffrey, J.C., Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope*, 2006. 116(1): p. 1-11.
50. Rubino, C., et al., Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*, 2003. 89(9): p. 1638-44.
51. Czaja, J.M. and T.V. McCaffrey, The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997. 123(5): p. 484-90.
52. Chow, S.M., et al., Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52(3): p. 784-95.
53. Chow, S.M., et al., Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer*, 2006. 13(4): p. 1159-72.
54. Simpson, W.J., et al., Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 14(6): p. 1063-75.
55. Haugen, B.R., 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*, 2016. 26(1): p. 1-133.
56. Schlumberger, M., et al., Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2015. 372(7): p. 621-30.
57. Bayles, S.W., T.T. Kingdom, and G.W. Carlson, Management of thyroid carcinoma invading the aerodigestive tract. *Laryngoscope*, 1998. 108(9): p. 1402-7.
58. Friedman, M., J.A. Danielzadeh, and D.D. Caldarelli, Treatment of patients with carcinoma of the thyroid invading the airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994. 120(12): p. 1377-81.
59. Brauckhoff, M., et al., Impact of extent of resection for thyroid cancer invading the aerodigestive tract on surgical morbidity, local recurrence, and cancer-specific survival. *Surgery*, 2010. 148(6): p. 1257-66.
60. Nishida, T., K. Nakao, and M. Hamaji, Differentiated thyroid carcinoma with airway invasion: indication for tracheal resection based on the extent of cancer invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. 114(1): p. 84-92.
61. Hartl, D.M., et al., Resection margins and prognosis in locally invasive thyroid cancer. *Head Neck*, 2014. 36(7): p. 1034-8.
62. Ishihara, T., et al., Resection of the trachea infiltrated by thyroid carcinoma. *Ann Surg*, 1982. 195(4): p. 496-500.
63. Tollefsen, H.R., J.J. Decosse, and R.V. Hutter, PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID. A CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDY OF 70 FATAL CASES. *Cancer*, 1964. 17: p. 1035-44.
64. Shindo, M.L., et al., Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement. Head Neck*, 2014. 36(10): p. 1379-90.
65. Tufano, R.P., et al., Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid*, 2015. 25(1): p. 15-27.

CANCER MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE

Julien Hadoux, Sophie Leboulleux, Martin Schlumberger

1/ Introduction

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) se développe à partir des cellules parafolliculaires ou cellules C de la thyroïde qui produisent la calcitonine. Ils représentent moins de 3% de tous les cancers cliniques de la thyroïde. Dans 25% des cas, le CMT est héréditaire en lien avec une mutation de l'oncogène RET qui se transmet de façon autosomique dominante. Le CMT fait alors partie d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 2. La prise en charge d'un CMT relève d'une expertise multidisciplinaire.

La découverte d'un CMT chez un patient doit conduire à 1. déterminer l'extension de la maladie ; 2. déterminer sa nature sporadique ou héréditaire ; 3. rechercher des endocrinopathies associées et en particulier un phéochromocytome, qui doit être dépisté avant toute chirurgie lorsque le caractère héréditaire du CMT est connu ou n'a pas encore été exclu ; 4. organiser la prise en charge thérapeutique et le suivi.

2/ Anatomopathologie du cancer médullaire de la thyroïde

En macroscopie, le CMT a une consistance ferme, de couleur pâle ou rougeâtre et peut être bien délimité ou invasif (1). Les tumeurs sont localisées à la jonction du tiers supérieur et du tiers moyen des lobes thyroïdiens, comme les cellules C.

Histologiquement, le CMT est composé d'amas de cellules étoilées, rondes ou polygonales séparées par un stroma fibreux et pouvant former des structures d'aspects trabéculaire ou endocrine. Le diagnostic histologique repose sur l'immunohistochimie et la mise en évidence d'une expression de la calcitonine et de l'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire). Une métastase de tumeur neuroendocrine (TNE) d'origine trachéale ou laryngée peut constituer un diagnostic différentiel, en particulier en cas d'expression de la calcitonine par la TNE (15% des cas).

Les CMT multifocaux sont plus fréquents dans les formes héréditaires et sont plus souvent associés à une hyperplasie des cellules C qui est très fréquente et bilatérale en cas de forme héréditaire.

3/ Marqueurs biologiques du cancer médullaire de la thyroïde

› Calcitonine

La calcitonine est un peptide de 32 acides aminés qui est sécrété par les cellules C (2,3). La calcitonine a été impliquée dans le métabolisme du calcium mais son rôle physiologique est faible car des taux de calcitonine élevés n'entraînent pas de perturbation du bilan phospho-calcique sanguin. La concentration normale dans le sérum est inférieure à 10 à 20 pg/ml lorsque la thyroïde est en place; les résultats peuvent varier en fonction de la méthode utilisée et il est donc nécessaire d'utiliser la même méthode de dosage pour le suivi des patients atteints de CMT. La calcitonine sérique est élevée chez le nouveau-né (N < 40 pg/ml avant l'âge de 6 mois), puis diminue avec l'âge pour atteindre des taux comparables à ceux des adultes à l'âge de 3 ans (4). Les causes potentielles de faux-positif du taux de calcitonine sont l'insuffisance rénale sévère, l'hyperparathyroïdie, l'hypergastrinémie, les thyroïdites auto-immunes, la pseudohypoparathyroïdie primaire, certaines tumeurs folliculaires et les tumeurs neuroendocrines des bronches et du pancréas.

Chez les patients atteints de CMT, les concentrations sériques de calcitonine sont relativement corrélées à la masse tumorale et son taux pré-opératoire est prédictif de l'étendue de la maladie et de la probabilité de guérison (5,6). Ainsi, en cas de CMT un taux de calcitonine inférieur à 40 pg/ml est associé dans plus de 99% des cas à un cancer de petit volume intra-thyroïdien et sans envahissement ganglionnaire. Il existe de rares cas de CMT (<1% des patients), souvent peu différenciés et agressifs, qui produisent peu voire pas de calcitonine (7).

】 Antigène carcino-embryonnaire et autres marqueurs

Les cellules C néoplasiques produisent l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). L'ACE sérique est normal chez les patients avec CMT pré-clinique. De fortes concentrations sériques d'ACE ou des concentrations augmentant rapidement indiquent une agressivité tumorale (3).

4/ Caractérisation moléculaire des cancers médullaires de la thyroïde

】 Mutations germinales du gène RET et néoplasies endocriniennes multiples

On estime que le CMT peut être héréditaire dans 20 à 25% des cas. Le CMT héréditaire s'intègre dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) dont 2 syndromes sont individualisés: les NEM2A et les NEM2B. Le CMT est toujours présent et est la première manifestation clinique dans la plupart des cas.

La NEM2A représente 95% des NEM2 et inclut 4 formes en fonction des pathologies associées au CMT chez le patient ou dans sa famille (8):

- La forme classique qui peut associer au CMT, phéochromocytome, et hyperparathyroïdie,
- La forme avec lichen cutané amyloïde,
- La forme avec maladie de Hirschsprung,
- Le CMT familial (CMTF) caractérisé par la survenue de CMT mais sans aucune autre anomalie dans une même famille et qui est considéré comme une variante indolente de la NEM2A.

La NEM2B peut associer CMT, phéochromocytome, syndrome pseudo-marfanoïde, anomalies squelettiques, et ganglioneuromatose (8).

Les NEM2 sont des maladies héréditaires autosomiques dominantes liées à des mutations du proto-oncogène RET (Rearranged during Transfection) (9), dont le locus est situé sur le chromosome 10q11.2 (10,11). Pratiquement tous les patients atteints de NEM2 ont une mutation germinale du gène RET (12). Le gène RET code un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase dont la mutation a un pouvoir oncogénique. Une relation génotype-phénotype a été mise en évidence (8).

Les mutations causales des NEM2A au niveau des codons 634 (exon 11) ou des codons 609, 611, 618, et 620 (exon 10) provoquent la dimérisation du récepteur RET et ainsi son activation. Ces mutations représentent 98% des mutations associées aux formes classiques de la NEM2A dont plus de 80% affectent le codon 634. Chez environ 95% des patients atteints de NEM2B, la mutation germinale, le plus souvent de novo, siège au niveau du codon 918 (exon 16) et convertit une méthionine en une thréonine (12).

Corrélation génotype-phénotype dans les formes héréditaires

La corrélation génotype et phénotype dans le cadre des NEM2 est résumée dans le **Tableau 1**.

Mutation	Exon	Risque d'agressivité CMT	Incidence pheo	Incidence HPTH	LCA	Hirschprung
G533C	8	Modéré	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	Modéré	+ / +++	+	N	O
C611F/G/S/Y/W	10	Modéré	+ / +++	+	N	O
C618F/R/S	10	Modéré	+ / +++	+	N	O
C620F/R/S	10	Modéré	+ / +++	+	N	O
C630R/Y	11	Modéré	+ / +++	+	N	N
D631Y	11	Modéré	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W/Y	11	Élevé	+++	++	O	N
K666E	11	Modéré	+	-	N	N
E768D	13	Modéré	-	-	N	N
L790F	13	Modéré	+	-	N	N
V804L	14	Modéré	+	+	N	N
V804M	14	Modéré	+	+	O	N
A883F	15	Élevé	+++	-	N	N
S891A	15	Modéré	+	+	N	N
R912P	16	Modéré	-	-	N	N
M918T	16	Très élevé	+++	-	N	N

Tableau 1 : Corrélations génotype-phénotype dans les NEM2, d'après les recommandations ATA 2015 (Wells et al. 2015) CMT= carcinome médullaire de la thyroïde, LCA = lichen Cutané Amyloïde, pheo= phéochromocytome, HPTH = hyperparathyroïdie. Incidence Pheo et HPTH : + ~10%; ++ ~20%-30%; +++ ~50%. Hirschprung : O = association possible, N = pas d'association décrite.

Le risque de phéochromocytome est d'environ 50% chez les sujets présentant une mutation germinale du codon 634 ou 918 et de 8% chez les sujets ayant une mutation dans l'exon 10. Des phéochromocytomes ont été rapportés chez de rares patients avec des mutations dans les codons 790, 791, 804, et 891. Aucune mutation ne permet donc d'exclure la survenue d'un phéochromocytome qui doit donc être recherché chez tous les sujets porteurs d'une mutation germinale du gène RET. Cette recherche repose sur les dosages de catécholamines et des dérivés méthoxylés (métanéphrine et normétanéphrine urinaire sur 24 heures). Il est impératif de dépister un éventuel phéochromocytome avant d'envisager une chirurgie de CMT afin de ne pas s'exposer à de complications vasculaires opératoires.

Chez les sujets ayant une mutation au niveau des exons 10, 13, 14 ou 15, le CMT clinique se révèle habituellement à un âge plus tardif et avec une moindre agressivité que chez les sujets porteurs de mutations du codon 634. L'agressivité du CMT pour une même mutation peut varier entre les familles, mais elle est assez constante au sein d'une famille donnée, suggérant un rôle de la composante génétique familiale. Les mutations du codon 634 sont associées à la première apparition du cancer médullaire de la thyroïde chez un porteur du gène à l'âge de 15 mois, et la mutation du codon 918 à la survenue encore plus précoce, parfois dès la naissance (13)

La corrélation génotype et agressivité clinique/précocité d'apparition du CMT est traduite dans la classification en 3 niveaux de risque de l'ATA (8) qui distingue :

- les mutations à risque modéré (mutation au niveau des exons 10, 11, 13, 14 et 15),
- les mutations à risque élevé (mutation du codon 634 et 883),
- les mutations à risque très élevé (mutation du codon 918).

L'étude du réseau français chez les porteurs de mutation germinale du gène RET suggère qu'une fois ajusté pour le taux de calcitonine au traitement initial du CMT, l'impact pronostique du génotype disparaît en dehors du rôle délétère de la mutation du codon 918 (14), suggérant que le génotype affecte la date d'apparition de la maladie et que la chirurgie va modifier son histoire naturelle.

› Cancer médullaire de la thyroïde sporadique et mutations somatiques

Des mutations somatiques (dans les cellules tumorales seulement) de RET ont été identifiées chez 50 à 70% des CMT sporadiques. La mutation du codon 918 de RET (M918T), similaire à celle retrouvée dans les NEM2B, représente 85% de ces mutations somatiques et est associée à un mauvais pronostic (15). Il est à noter que dans les CMT avec métastases à distance, les mutations somatiques ont récemment été mises en évidence dans 87% (16). D'autres mutations somatiques ponctuelles sont rares et concernent les codons 634, 618, 768, 804 et 883 et des délétions partielles, duplications et insertions du gène RET ont été décrites.

Des mutations de RAS (principalement HRAS, KRAS et rarement NRAS) ont été trouvées dans 18-80% des CMT sans mutation RET détectée et sont mutuellement exclusives des mutations RET dans la majorité des cas.

› Enquête génétique

Une enquête génétique doit être effectuée chez tous les patients ayant un CMT, quel que soit l'âge de survenue. Environ 20 à 25% de l'ensemble des cas de CMT est d'origine génétique et une mutation de RET est mise en évidence chez 5 à 7% des patients ayant un CMT de présentation en apparence sporadique. L'analyse génétique est faite après information complète du sujet, recueil de son consentement éclairé et est contrôlée sur un deuxième prélèvement indépendant de sang. Cette analyse permet de classer le CMT comme tumeur sporadique (absence de mutation germinale de RET) ou de l'intégrer dans une NEM2 (présence d'une mutation germinale RET). Le conseil génétique et la recherche de la mutation RET identifiée est ensuite effectuée chez tous les apparentés au premier degré d'un sujet porteur de la mutation germinale. Celui-ci doit informer les membres de sa famille du risque de cette maladie et de la nécessité d'effectuer cette enquête génétique.

L'information génétique doit de plus être délivrée avant conception et la possibilité d'assistance médicale à la procréation, éventuellement avec diagnostic pré-implantatoire doit être discutée avec les futurs parents notamment en cas de mutation à risque très élevé ou élevé ; en cas de refus, les parents doivent être informés de la nécessité d'une recherche de mutation après la naissance.

5/ Diagnostic, bilan pré-thérapeutique et pronostic

› Circonstances du diagnostic

• Présentation clinique

Le CMT sporadique est souvent diagnostiqué chez des patients entre la 4^{ème} et la 6^{ème} décennie présentant un nodule thyroïdien et dans 70% des cas des adénopathies cervicales. Des métastases à distance synchrones hépatiques, pulmonaires ou osseuses sont retrouvées dans 10% des cas (17).

Devant un nodule thyroïdien, certains éléments peuvent faire suspecter un CMT : la localisation au niveau du tiers supérieur d'un lobe, la douleur à la palpation douce du nodule ou d'une adénopathie, une histoire familiale de tumeurs thyroïdiennes, de diarrhée, de phéochromocytome ou de mort subite. Très rarement, un syndrome de Cushing ectopique révèle la tumeur (18).

Le diagnostic de CMT peut être évoqué par la cytologie mais des faux négatifs sont possibles. Le dosage de la calcitonine sur liquide de rinçage est une aide au diagnostic mais le seuil de positivité n'est pas standardisé (de 7.4 à 39.6 pg/ml selon les études) (19). En cas de suspicion de CMT, un dosage de calcitonine sérique est pratiqué et affirme le diagnostic de CMT lorsque son taux est supérieur à 100 pg/

mL. Le dosage sérique de calcitonine systématique devant tout nodule thyroïdien est sujet à controverse en raison d'un rapport coût/efficacité incertain. En effet, un CMT est retrouvé chez seulement 0.3 à 1.4% des patients avec nodules thyroïdiens mais plus de 1% de la population générale présente un taux de calcitonine supérieur à 10 pg/ml, faux-positif dans la grande majorité des cas (20,21). Il n'est pas démontré que la découverte de petits CMT d'excellent pronostic permette de diminuer le nombre total de décès liés au CMT clinique. D'ailleurs, l'ATA ne fournit pas de recommandation. Devant un nodule thyroïdien, dont la ponction est classée Bethesda 3 à 6 avec suspicion de CMT, nous proposons de réaliser un dosage de calcitonine en cas d'indication chirurgicale car cela peut changer le geste chirurgical en cas d'élévation.

» Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique comporte un bilan symptomatique, un examen clinique, la détermination des taux sériques de calcitonine et d'ACE et une échographie cervicale qui réalise le bilan d'extension locorégionale de la maladie (thyroïde et aires ganglionnaires). La recherche de mutation germinale RET est systématique, associée à la recherche d'une hyperparathyroïdie et surtout d'un phéochromocytome. Celui-ci, souvent asymptomatique, nécessite un dépistage systématique par dosages de catécholamines et dérivés méthoxylés (dosage des métanéphrines et des normétanéphrines dans les urines des 24h). Si un phéochromocytome est mis en évidence, il faudra le traiter avant toute chirurgie thyroïdienne.

En cas de calcitonine supérieure à 500 pg/ml ou de symptômes évocateurs, un bilan d'extension à la recherche de sites métastatiques comportera : un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, une IRM abdominale et du rachis complet avec injection de gadolinium. En cas de négativité de ce bilan d'imagerie standard, on peut discuter une scintigraphie osseuse et un TEP scan à la F-DOPA qui semble être l'examen le plus sensible pour la mise en évidence de foyers tumoraux (23), le TEP à la 18FDG n'étant pas sensible pour les carcinomes médullaires de la thyroïde.

L'intérêt d'une chirurgie cervicale chez les patients porteurs de métastases à distance est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire, car la chirurgie dans ce cas ne permettra pas d'obtenir une guérison, mais la survie peut être très longue du fait de la progression souvent lente des lésions métastatiques. La chirurgie cervicale dans ce cas a pour objectif d'éviter les complications locales (envahissement trachéal ou vasculaire) éventuelles.

Bilan préthérapeutique devant tout carcinome médullaire

- Prélèvement sanguin pour recherche de mutation germinale du gène RET
- Calcitoninémie, ACE
- Calcémie
- Métanéphrines et des normétanéphrines dans les urines des 24h
- Echographie thyroïdienne et cervicale
- Si calcitoninémie >500 pg/ml :
 - Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste
 - IRM abdominale et du rachis complet avec injection de gadolinium
 - Scintigraphie osseuse
 - TEP scanner à la F-DOPA

6/ Prise en charge thérapeutique

1) Maladie cervicale localisée

• Chirurgie

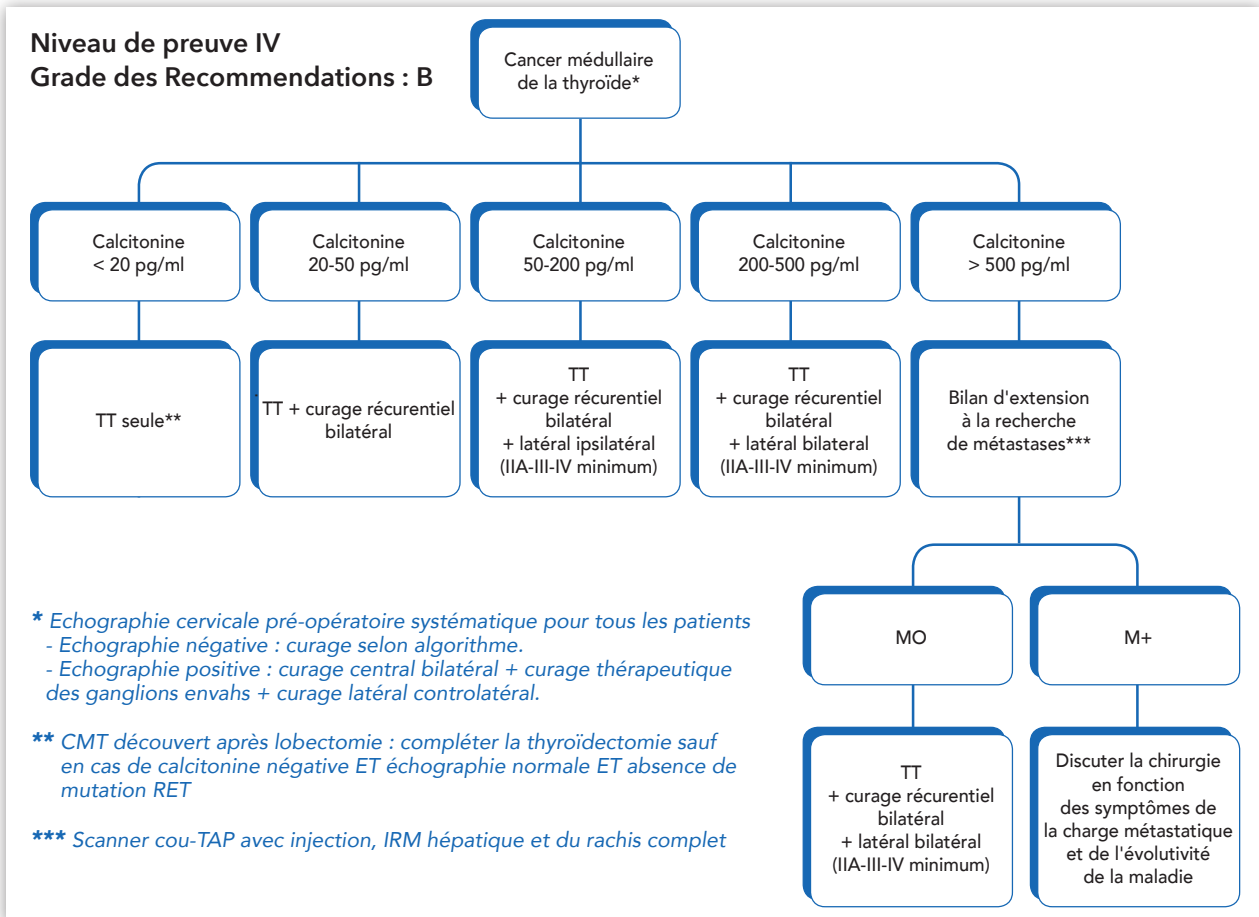
La réalisation d'une chirurgie complète par une équipe expérimentée est l'objectif principal du traitement initial car elle détermine la survie globale et la survie sans rechute (24). La thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire est le premier temps thérapeutique chez tous les patients ayant une tumeur opérable (figure 1). Chez les patients dont le diagnostic est porté en postopératoire après une lobectomie, une thyroïdectomie de totalisation avec curage est indiquée en cas de persistance d'un taux de calcitonine ou d'ACE détectable, en cas d'anomalie dans le lobe controlatéral et en cas de NEM2, mais peut ne pas être indiquée en cas de forme sporadique lorsque ces marqueurs sont devenus indétectables et lorsque l'échographie cervicale est normale.

Le curage ganglionnaire est indiqué en association à la thyroïdectomie totale en raison de la fréquence élevée (70%) des métastases ganglionnaires en cas de CMT sporadique. En cas d'envahissement ganglionnaire, le compartiment central et le compartiment ipsilatéral sont envahis avec la même fréquence (75%) ; l'envahissement du tiers supérieur de la chaîne jugulo-carotidienne (secteur II) est retrouvé chez 20% des patients n'ayant pas d'envahissement du compartiment central ni jugulo-carotidien bas, ce qui est lié au siège de la tumeur au niveau du pôle supérieur du lobe thyroïdien. Enfin, parmi les patients présentant une tumeur unilatérale, 20 à 40% ont un envahissement du compartiment jugulo-carotidien contro-latéral et tous ces patients ont une calcitonine supérieure à 200 pg/ml (25). Le risque d'envahissement des chaînes ganglionnaires latérales augmente avec l'envahissement du compartiment central, le nombre de ganglions atteints et le taux de calcitonine. De ce fait, l'ATA recommande la réalisation d'un curage du compartiment central bilatéral (VI) et latéral bi-latéral (II-V) en cas de calcitonine pré-opératoire supérieure à 200 pg/ml (8).

La préservation des parathyroïdes in situ est recommandée (8). En cas d'hyperparathyroïdie primaire dépistée en pré-opératoire, le traitement est l'exérèse chirurgicale des glandes parathyroïdes augmentées de volume, en laissant en place les glandes en apparence normales. Lorsque les 4 glandes parathyroïdes sont augmentées de volume, une parathyroïdectomie est effectuée soit subtotale en laissant en place une partie d'une glande avec son pédicule vasculaire soit totale mais en transplantant un fragment dans un autre site (dans l'avant-bras au niveau du long supinateur, permettant une surveillance échographique aisée pour dépister une éventuelle hyperplasie du greffon).

Une rémission biochimique complète est obtenue chez près de 100% des patients ayant un taux de calcitonine pré-opératoire inférieur à 100 pg/ml dans les séries françaises et allemandes lorsque la chirurgie est adaptée (5,25).

Figure 1 : Indications chirurgicales selon le taux de calcitoninémie pré-opératoire (selon les recommandations de la société Européenne d'oncologie médicale 2018).



• Radiothérapie

En cas de maladie localement avancée inopérable, la radiothérapie permet d'obtenir des stabilisations à long terme (26). Les techniques actuelles d'irradiation avec modulation d'intensité (IMRT) permettent de limiter la toxicité par rapport à la radiothérapie classique. Son utilisation est en recul depuis l'arrivée des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) ; sa complémentarité avec les autres approches thérapeutiques reste à évaluer. Elle n'est pas recommandée en situation adjuvante.

Le traitement par l'iode 131 est inutile car les CMT dérivent des cellules C qui ne captent pas l'iode.

• Prise en charge initiale des NEM2 – chirurgie prophylactique

En cas de CMT clinique, la prise en charge est la même que celle des CMT sporadiques. Dans tous les cas la chirurgie n'est effectuée qu'après avoir exclu l'existence d'un phéochromocytome.

Chez les porteurs de mutation germinale de RET identifiée par dépistage familial, deux points sont discutés : l'âge de la chirurgie et l'étendue de celle-ci. L'âge optimal pour la chirurgie dépend du risque associé à la mutation :

- Risque très élevé (mutation du codon 918) : la chirurgie est effectuée pendant la première année de vie et au mieux pendant les premiers mois, dès que le diagnostic est établi.
- Risque élevé (mutation du codon 634) : la chirurgie est effectuée avant l'âge de 5 ans ou à un âge plus jeune en fonction du taux de calcitonine.
- Risque modéré (mutation autre que les mutations des codons 918 et 634) : la chirurgie peut être décalée à un âge plus tardif lorsque l'échographie cervicale ne décèle pas d'anomalie, lorsque le taux de calcitonine

reste indétectable, lorsque les antécédents familiaux suggèrent une maladie peu agressive, lorsque les parents sont d'accord et lorsque le sujet peut être surveillé tous les ans par un dosage de la calcitonine. L'augmentation du taux de calcitonine va alors dicter la date de la chirurgie.

Chez ces patients, une thyroïdectomie totale avant l'apparition d'une élévation de la calcitonine permet de prévenir la survenue d'un CMT. L'étendue de la chirurgie doit comprendre une thyroïdectomie totale (car la pathologie des cellules C est bilatérale) associée ou non à un curage en fonction des données échographiques et du taux de calcitonine. En l'absence d'anomalie clinique et en l'absence de nodule thyroïdien de plus de 5 mm en échographie, et en présence d'un taux de calcitonine inférieur à 40 pg/mL, le risque de métastases ganglionnaires est faible et la chirurgie consiste en une thyroïdectomie totale sans curage. Dans les autres cas un curage central est effectué et est éventuellement associé à un curage latéral selon les mêmes indications que pour les formes sporadiques. Le dépistage du phéochromocytome et de l'hyperparathyroïdie est réalisé de manière régulière avant la chirurgie et tout au long de la surveillance.

】 Stadification et pronostic

• Stadification

La classification TNM (Tumor, Node, Metastasis ; 8^{ème} édition 2017, **Tableau 3**) permet de décrire l'extension de la maladie et de définir le projet thérapeutique.

T: Extension de la tumeur thyroïdienne

T1 : ≤2 cm et limité à la thyroïde

- T1a: ≤1cm;
- T1b: >1cm - ≤2cm

T2: >2 cm et <4 cm et limité à la thyroïde

T3: ≥4 cm ou extension extra thyroïdienne macroscopique

- T3a ≥4 cm
- T3b extension extra thyroïdienne macroscopique limité aux muscles infra-hyoïdiens

T4 : extension extra thyroïdienne macroscopique

- T4a : invasion des tissus sous-cutanés, du tractus aéro-digestif, des nerfs récurrents
- T4b : invasion du fascia pré-vertébral, englobement de la carotide ou des gros vaisseaux

N : extension ganglionnaire

Nx : extension ganglionnaire inconnue

N0 : absence de métastase ganglionnaire

- N0a : un ou plusieurs ganglion(s) indemne(s) de métastase prouvé en cytologie ou histologie
- N0b : absence d'adénopathie clinique ou radiologique

N1 : présence de métastase ganglionnaire

- N1a : Présence de métastase(s) ganglionnaire(s) dans le compartiment VI-VII.
- N1b : présence de métastase(s) ganglionnaire(s) dans les autres compartiments du cou.

M : extension à distance

M0 : absence de métastase à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

Tableau 3: classification TNM 2017 (8^{ème} édition)

• Pronostic après la chirurgie

De multiples facteurs pronostiques de survie des patients atteints de CMT ont été évoqués : en plus de la classification TNM, l'âge au diagnostic, le sexe masculin, l'étendue de l'atteinte ganglionnaire (leur nombre, leur taille et l'existence d'une extension extra capsulaire) (27), l'invasion vasculaire, le compte mitotique, l'immunomarquage faible de la calcitonine et la présence de nécrose en anatomopathologie (24,28). En analyse multivariée, seuls l'âge (l'âge supérieur à 60 ans étant un facteur péjoratif) et le stade tumoral TNM restent des facteurs pronostiques significatifs indépendants. La survie à 10 ans en fonction des stades est de 100% pour le stade I, 93% pour le stade II, 71% pour le stade III et 20% pour le stade IV (28,29). Enfin, la présence d'une mutation somatique de RET au niveau du codon 918 serait également un facteur de mauvais pronostic (15).

• Surveillance après chirurgie

Après thyroïdectomie totale, une substitution par levothyroxine est nécessaire avec un objectif de TSH dans les limites de la normale.

Le dosage de la calcitonine et de l'ACE 2 à 3 mois après la chirurgie évalue la réponse à la chirurgie initiale, et permet une reclassification pronostique. En effet, même avec une prise en charge chirurgicale agressive par une équipe entraînée, la calcitonine va devenir indétectable chez seulement 30% des patients avec une tumeur palpable initialement et sans métastase à distance connue, ce pourcentage monte à 75-90% chez les patients sans envahissement ganglionnaire lors de la chirurgie mais chute à 20-30% en cas d'envahissement ganglionnaire et même à 4% si plus de 10 métastases ganglionnaires ont été mises en évidence (5,6,25). La persistance d'un taux de calcitonine détectable en postopératoire traduit la persistance de tissu tumoral et son taux va permettre de classer le patient dans une des catégories suivantes :

1) Excellente réponse

Ces patients ont une calcitonine indétectable après chirurgie et 95% des cas sont définitivement guéris. Cependant, une élévation ultérieure de la calcitonine survient chez 5% d'entre eux et il est donc nécessaire d'assurer leur suivi à vie (30). La survie à 10 ans de ces patients est supérieure à 95-97%.

2) Réponse tumorale incomplète

Chez les patients présentant une calcitonine élevée persistante après chirurgie, la présence d'une tumeur macroscopique persistante amène à discuter un traitement complémentaire. La survie à 10 ans est de l'ordre de 40%.

3) Réponse biologique incomplète

Certains patients vont présenter un taux postopératoire de calcitonine ou d'ACE détectable et sans maladie résiduelle identifiable en imagerie et vont être surveillés une fois la qualité de la prise en charge chirurgicale initiale vérifiée.

La réalisation d'une échographie cervicale à 6 mois doit être systématique quel que soit le taux de calcitonine afin d'identifier une rechute cervicale qui pourrait bénéficier d'une nouvelle chirurgie, surtout si la guérison est encore envisageable notamment en cas de curage ganglionnaire initial non optimisé et/ou moins de dix ganglions positifs et en l'absence d'extension au-delà de la capsule de la thyroïde.

La stratégie pour localiser la maladie persistante résiduelle est adaptée au taux de calcitonine, à son évolution et à la discussion de reprise chirurgicale éventuelle. Chez les patients avec un taux de calcitonine inférieur à 150 pg/ml, il n'est pas recommandé d'effectuer d'autre examen que l'échographie et la répétition des dosages tous les 3 à 6 mois pour calcul du temps de doublement. Si des anomalies cervicales sont mises en évidence, un bilan d'extension complet sera réalisé avant décision thérapeutique. Chez les patients avec un taux de calcitonine supérieur à 150 pg/ml et d'autant plus que le taux de calcitonine est plus élevé, la probabilité de métastases est plus élevée, et un bilan d'extension, comportant un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien avec injection de contraste, une IRM abdominale et du rachis complet ainsi qu'une scintigraphie osseuse, doit être réalisé (8). La TEP FDG est peu sensible car les lésions de CMT fixe peu le FDG, hormis dans les rares cas de CMT rapidement progressif. La TEP F-DOPA peut permettre d'identifier les localisations métastatiques non visibles en imagerie conventionnelle. En cas de négativité, ce bilan d'imagerie est répété tous 12 mois ou en cas d'élévation significative du taux des marqueurs tumoraux.

› Rechute locale

• Détection des rechutes locales

Lorsque la calcitonine reste élevée après la chirurgie initiale, il faut identifier les sites tumoraux. L'échographie cervicale peut mettre en évidence une masse dans la loge de thyroïdectomie ou une adénopathie suspecte. Dans ce cas, la ponction à l'aiguille fine avec cytologie et mesure de la calcitonine dans le liquide de rinçage peut permettre de confirmer le diagnostic de rechute locale (19). La sensibilité (89 à 100%) du dosage de la calcitonine dans le liquide de rinçage seule ou en association à la cytologie est meilleure que celle de la cytologie seule (50 à 57%) (31). Si la rechute locale est identifiée, un bilan d'extension complet comme précédemment décrit recherchera d'autres sites métastatiques à distance. L'exérèse chirurgicale des foyers tumoraux identifiés peut permettre une diminution des taux de marqueurs circulants mais les guérisons post opératoires restent peu fréquentes même après une reprise chirurgicale complète. Les facteurs prédictifs de succès sont l'absence d'extension de la tumeur thyroïdienne au-delà de la capsule de la thyroïde, l'absence de métastases à distance et un envahissement ganglionnaire initial limité (peu de métastases ganglionnaires, ganglions de petite taille et sans extension au-delà de la capsule ganglionnaire) (32).

• Traitement des rechutes locales

Le traitement des rechutes locales est chirurgical chaque fois que cela est possible. L'étendue de la chirurgie des rechutes locales dépend de la chirurgie initiale : si celle-ci a été incomplète, la ré-intervention va compléter la chirurgie initiale et cibler les lésions tumorales identifiées. En cas de chirurgie complète initiale, une chirurgie ciblée sur le ou les sites identifiés doit être discutée. Une méta-analyse portant sur 948 patients a rapporté un taux de rémission biochimique complète plus important en cas de chirurgie compartimentale (18,6%) par rapport à une chirurgie ciblée de la rechute locale (10,5%) ; cependant, la calcitonine reste élevée chez la majorité des patients.

En cas de rechute locale inopérable ou après une ou plusieurs interventions cervicales, la radiothérapie peut permettre d'obtenir un contrôle local prolongé sans disparition de la maladie (26). Cependant, sa prescription doit être prudente car elle pourrait augmenter les effets secondaires liés aux traitements par ITK. L'âge du patient, les comorbidités, le volume et la localisation tumorale, l'existence de métastases à distance en plus de la pente évolutive de la calcitonine et de l'ACE sont autant de paramètres à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

› Maladie métastatique

Les patients atteints de CMT métastatique nécessitent une prise en charge multimodale et pluridisciplinaire visant à contrôler la maladie sur le plan de la masse tumorale et du syndrome sécrétoire tout en limitant les toxicités et la morbidité sur le long terme (8,33).

• Traitements symptomatiques.

Le traitement symptomatique de la diarrhée liée à l'hypercalcitoninémie inclut des recommandations hygiéno-diététiques (régime sans résidus, limiter la consommation d'alcool, de café et de thé et d'épices, hydratation suffisante) et des traitements par le loperamide, la codéine et l'argile. Les métastases ganglionnaires cervicales peuvent être très douloureuses, ce qui peut nécessiter un traitement antalgique. Le recours à des consultations spécialisées anti douleurs peut également être nécessaire, notamment en cas de lésions osseuses douloureuses difficile à équilibrer. Le support psychologique des patients ne doit pas être négligé.

Les bisphosphonates (particulièrement l'acide zolédronique) et l'anticoprps dirigé contre la voie du RANK-ligand, le denosumab sont efficaces pour prévenir les événements osseux et diminuer les douleurs liées aux métastases osseuses chez les patients atteints de métastases osseuses d'autres tumeurs solides et leur utilisation doit être discutée chez les patients atteints de CMT métastatique à l'os (34).

• Traitements loco-régionaux

Les traitements loco-régionaux sont proposés notamment aux CMT lentement évolutifs qui sont symptomatiques ou à haut risque de complication locale (voies aériennes, os notamment), et chez les patients oligométastatiques quand ils permettent d'obtenir une stabilisation prolongée. La chirurgie palliative est indiquée en cas de métastase osseuse avec complication orthopédique ou neurologique ou à haut risque de complication et en cas de métastase unique ou limitée en nombre au niveau pulmonaire, hépatique ou cérébral. Cependant, les sites métastatiques sont souvent multiples, les miliaires pulmonaires et hépatiques sont fréquentes et la chirurgie est palliative. La chirurgie peut aussi être indiquée en cas de risque d'envahissement des voies aériennes. La radiothérapie permet un contrôle local des douleurs et une recalcification des lésions osseuses. Les métastases cérébrales non opérables peuvent être traitées par radiothérapie stéréotaxique qui doit être préférée, chaque fois que possible, en raison des moindres complications neurologiques par rapport à l'irradiation de l'encéphale in toto qui doit être uniquement réservée aux patients atteints de métastases cérébrales multiples rapidement évolutives. En présence de métastases hépatiques prédominantes, un traitement par (chimio)-embolisation peut apporter un contrôle tumoral et sécrétoire (35). Enfin, les techniques d'ablation thermique par radiologie interventionnelle comme la radiofréquence ou la cryothérapie permettent le traitement des métastases osseuses (en association éventuelle avec la cimentoplastie), pulmonaires ou hépatiques avec une bonne efficacité et une morbidité moindre que celle de la chirurgie et occupe une place grandissante dans l'arsenal thérapeutique (36,37).

› Traitements systémiques de la maladie métastatique

Les candidats aux traitements systémiques sont typiquement les patients présentant une masse tumorale significative (lésions mesurables multiples > 1-2 cm de diamètre) et qui progresse morphologiquement en moins de 12 mois. L'incidence de ces patients est de 1 cas pour 1-1,5 millions (38).

• Chimiothérapie cytotoxique

Le taux de réponse à la doxorubicine seule ou en association avec le cisplatine est de 0-20%, avec des réponses partielles et transitoires (39,40). L'association 5-fluorouracil et dacarbazine semble être la mieux tolérée avec des taux de réponse de l'ordre de 15-25% ; la chimiothérapie orale par capécitabine et témozolomide peut constituer une alternative. L'utilisation de la chimiothérapie cytotoxique est réservée aux patients qui progressent après traitement ciblé par inhibiteur de tyrosine kinase ou présentant des contre-indications à ces traitements (41). La baisse des taux d'ACE pourrait prédire les longs répondeurs (42).

• Thérapies moléculaires ciblées

Cibles moléculaires du CMT

Les mutations activatrices de RET sont responsables de l'oncogénèse du CMT (12). Des données récentes montrent qu'une mutation RET est présente dans 84-87% des CMT avec métastases à distance, et qu'il s'agit le plus souvent d'une mutation du codon 918 (16).

Les récepteurs 1 et 2 au VEGF sont souvent surexprimés dans les tissus de CMT (43), tout comme les récepteurs au facteur de croissance fibroblastique (FGF) et au facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et tous jouent un rôle dans l'activation de l'angiogénèse de ces tumeurs. L'utilisation de petites molécules à activité inhibitrice des domaines tyrosine kinase de ces récepteurs a donné des résultats cliniques significatifs chez les patients atteints de CMT avancé.

Thérapies ciblées

Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), ciblant, entre autres, le VEGFR2 et RET ont été étudiés chez les patients atteints de CMT avancé. Parmi ces molécules, le vandetanib et le cabozantinib ont été évalués en études de phase III, en double aveugle contre un placebo (faute d'autre traitement efficace), avec comme objectif principal de démontrer un bénéfice en termes de survie sans progression (SSP) (44,45). Ces molécules sont efficaces avec des taux de réponse de 28 à 45% et un allongement de la survie sans progression par rapport au placebo mais les effets secondaires peuvent altérer la qualité de vie des patients

et nécessitent une surveillance rapprochée et spécialisée. La toxicité principale est cardiovasculaire (HTA, allongement du QTc, risque de thrombose, de saignements). Les effets secondaires sont fréquents et vont affecter 55 à 69% des patients. On réserve donc ces molécules au traitement des patients ayant une maladie évolutive, progressive.

• Indication des thérapies ciblées dans le CMT

Actuellement, seul le vandetanib est commercialisé en France sous le nom de Caprelsa[®], avec une AMM dont le libellé est le suivant : « Caprelsa est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique ». Le cabozantinib bénéficie d'une AMM européenne : « Cometriq[®] est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résecable de l'adulte. »

Ces médicaments ne doivent pas être utilisés chez des patients ayant uniquement des marqueurs sériques détectables ou une faible masse tumorale (<1cm de diamètre) et dont la maladie n'est pas morphologiquement progressive ; ces patients étant généralement asymptomatiques avec une qualité de vie acceptable.

Ces traitements sont réservés aux patients qui ont une maladie progressive avec des lésions volumineuses et d'autant plus qu'il existe des symptômes ou des risques de complication. La décision de démarrer un traitement par ITK doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. Par ailleurs, quand le traitement est instauré, celui-ci peut être administré pendant des mois voire des années et nécessite donc une éducation thérapeutique du patient et une surveillance des toxicités afin d'adapter les doses, si nécessaire. Enfin, il faut encourager l'inclusion des patients atteints de CMT métastatique dans les essais cliniques en cours.

Les ITK actuellement disponibles et utilisés chez ces patients atteints de CMT ciblent RET mais également d'autres récepteurs dont le VEGFR2. In vitro, il existe une relation entre la concentration d'ITK et l'inhibition de la prolifération. Toutefois, avec les ITK actuellement disponibles la dose est limitée par les effets secondaires. Il est possible que l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de RET permette une inhibition plus complète et ainsi un effet tumoral plus important. Des inhibiteurs spécifiques de RET sont actuellement en cours de développement clinique, avec des données pré-cliniques prometteuses quant à leur efficacité anti-tumorale (46), NCT03157128).

7/ Conclusion

Le cancer médullaire est une maladie rare de la thyroïde qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire associant endocrinologues, oncologues, généticiens, chirurgiens et radiologues afin de proposer, à chaque stade de la maladie une prise en charge optimale. Dans ce cadre, les centres experts regroupés en réseaux comme TUTHYREF (www.tuthyref.fr) sont la base de la prise en charge en France.

Points à retenir :

- Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est familial dans environ 25% des cas et s'inscrit dans le cadre des NEM2 (NEM2A et NEM2B)
- Une recherche de mutation germinale du gène RET dans les lymphocytes est à effectuer pour tout patient atteint d'un CMT.
- Si le caractère familial est confirmé ou si le profil mutationnel n'est pas encore connu, il faut systématiquement rechercher un phéochromocytome avant toute chirurgie cervicale.
- La thyroïdectomie totale est recommandée de manière systématique pour tout CMT (hormis CMT de découverte fortuite après lobectomie, avec calcitoninémie postopératoire indétectable).
- Les curages ganglionnaires sont réalisés de manière systématique en fonction du taux préopératoire de calcitoninémie.
- La thyroïdectomie totale pratiquée avant la survenue d'une élévation de la calcitoninémie chez les sujets/enfants porteurs d'une mutation RET permet de prévenir la survenue d'un CMT.
- L'iode radioactif n'a aucune place dans le traitement des CMT.
- La radiothérapie externe n'est pas recommandée en routine après chirurgie cervicale pour CMT, même en cas d'envahissement ganglionnaire important.
- Pour les patients métastatiques, un traitement systémique par inhibiteur de tyrosine kinase est à discuter en réunion de concertation pluri-disciplinaire.

8/ Références

1. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis R. Tumors of the thyroid gland: Third series, Fascicle 5, Atlas of tumor pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1992;
2. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* janv 2009;5(1):35-44.
3. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 2003;58(2):138-40.
4. Basuyau J-P, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem.* oct 2004;50(10):1828-30.
5. Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2000;85(2):919-22.
6. Machens A, Schneyer U, Holzhausen H-J, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2005;90(4):2029-34.
7. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, Rondot S, Haag C, Schulze E, et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mars 2013;23(3):294-300.
8. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 26 mars 2015;
9. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell.* sept 1985;42(2):581-8.
10. Simpson NE, Kidd KK, Goodfellow PJ, McDermid H, Myers S, Kidd JR, et al. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage. *Nature.* 6 août 1987;328(6130):528-30.
11. Ishizaka Y, Itoh F, Tahira T, Ikeda I, Sugimura T, Tucker J, et al. Human ret proto-oncogene mapped to chromosome 10q11.2. *Oncogene.* déc 1989;4(12):1519-21.

12. Wells SA, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2013;98(8):3149-64.
13. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roeher H-D, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med.* 16 oct 2003;349(16):1517-25.
14. Rohmer V, Vidal-Trecan G, Bourdelot A, Niccoli P, Murat A, Wemeau JL, et al. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe Français d'Etude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2011;96(3):E509-518.
15. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2008;93(3):682-7.
16. Romei C, Casella F, Tacito A, Bottici V, Valerio L, Viola D, et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *J Med Genet.* nov 2016;53(11):729-34.
17. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA, et al. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* avr 2012;1(1):5-14.
18. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2005;90(8):4955-62.
19. Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, Crescenzi A, Alevizaki M, Giovannella L. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Diagn Cytopathol.* 19 oct 2015;
20. 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.* févr 2007;92(2):450-5.
21. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2004;89(1):163-8.
22. 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.* 14 oct 2015;
23. Terroir M, Borget I, Caramella C, El Farsaoui K, Déandréis D, Grimaldi S, et al. 18FDopa PET/CT is more sensitive than WB-MRI for the detection of structural disease in medullary thyroid cancer with increased calcitonin. *EANM Annu Congr. 2017;Abstract 2017-S-857-EANM.*
24. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotta A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* mai 2007;33(4):493-7.
25. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2010;95(6):2655-63.
26. Call JA, Caudill JS, McIver B, Foote RL. A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. *Rare Tumors.* 2013;5(3):e37.
27. Machens A, Dralle H. Prognostic impact of N staging in 715 medullary thyroid cancer patients: proposal for a revised staging system. *Ann Surg.* févr 2013;257(2):323-9.
28. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer.* 1 mars 2000;88(5):1139-48.
29. Bergholm U, Bergström R, Ekblom A. Long term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer.* 1 janv 1997;79(1):132-8.
30. Modigliani E, Cohen R, Campos J-M, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 mars 1998;48(3):265-73.
31. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, Saggiorato E, Guidobaldi L, Romanelli F, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2014;80(1):135-40.
32. Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg.* mai 2008;32(5):754-65.
33. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 21 oct 2015;

34. Wang Z, Qiao D, Lu Y, Curtis D, Wen X, Yao Y, et al. Systematic literature review and network meta-analysis comparing bone-targeted agents for the prevention of skeletal-related events in cancer patients with bone metastasis. *The Oncologist*. avr 2015;20(4):440-9.
35. Fromigué J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2006;91(7):2496-9.
36. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. mai 2015;26(5):987-91.
37. Deschamps F, Farouil G, de Baere T. Percutaneous ablation of bone tumors. *Diagn Interv Imaging*. août 2014;95(7-8):659-63.
38. Chougnet CN, Borget I, Leboulleux S, de la Fouchardiere C, Bonichon F, Criniere L, et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. avr 2015;25(4):386-91.
39. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1 nov 1985;56(9):2155-60.
40. Williams SD, Birch R, Einhorn LH. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep*. mars 1986;70(3):405-7.
41. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 28 avr 2017 [cité 22 août 2017];0(0). Disponible sur: [http://www.bprcem.com/article/S1521-690X\(17\)30037-4/abstract](http://www.bprcem.com/article/S1521-690X(17)30037-4/abstract)
42. Hajje G, Borget I, Leboulleux S, Chougnet C, Al Ghuzlan A, Mirghani H, et al. Early changes in carcinoembryonic antigen but not in calcitonin levels are correlated with the progression-free survival in medullary thyroid carcinoma patients treated with cytotoxic chemotherapy. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. févr 2013;168(2):113-8.
43. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, Maia AL. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. août 2010;20(8):863-71.
44. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2012;30(2):134-41.
45. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2013;31(29):3639-46.
46. Brandhuber B, Haas J, Tuch B, Ebata K, Bouhana K, McFaddin E, et al. The development of LOXO-292, a potent, KDR/VEGFR2-sparing RET kinase inhibitor for treating patients with RET-dependent cancers. *EORTC-NCI-AACR Molecular Targets and Cancer Therapeutics Symposium*. 2016;

CANCER ANAPLASIQUE DE LA THYROÏDE

Martin Schlumberger, Julien Hadoux, Sophie Leboulleux

1/ Epidémiologie- Anatomopathologie

› Epidémiologie

Le cancer anaplasique (ou cancer indifférencié) de la thyroïde (CAT) qui se développe à partir des cellules folliculaires de la thyroïde est rare et très agressif (1). Il représente 7,5% de l'ensemble des cancers de la thyroïde dans le registre danois (2). L'incidence est maximale vers 70 ans et plus importante chez les femmes. L'incidence est estimée entre 0,01 et 0,17 nouveaux cas par an (3,4), ce qui, en France, représente moins de 100 nouveaux cas par an.

› Anatomicopathologie

Histologiquement, la tumeur est formée de proportions variables de cellules allongées, polygonales ou géantes avec souvent des zones de différenciation malpighienne et sarcomateuse (5). Le tissu tumoral n'exprime aucune différenciation thyroïdienne et l'immunohistochimie avec des anticorps anti-thyroglobuline est négative. La kératine est le marqueur épithélial le plus utile et est présente dans 40 à 100% des CAT; le diagnostic de CAT doit être systématiquement évoqué en cas de «carcinome épidermoïde de la thyroïde» après avoir éliminé un carcinome épidermoïde d'origine ORL. L'expression de PAX8 en immunohistochimie est présente dans 75% des cas et permet de conclure à l'origine thyroïdienne d'une tumeur indifférenciée cervicale (6). Les macrophages associés aux tumeurs représentent de 40 à 90% des cellules des CAT (7); ces macrophages associés aux tumeurs jouent un rôle dans la progression tumorale, l'agressivité de la maladie et la résistance aux traitements. Les CAT peuvent apparaître de novo ou provenir de la dédifférenciation d'un carcinome différencié de la thyroïde : de nombreux CAT ont un composant tumoral bien différencié, et à l'inverse tout composant anaplasique dans un cancer différencié, même petit, doit être traité comme un CAT. Une relecture histologique auprès d'un anatomicopathologiste expert du réseau TUTHYREF (Tumeurs de la Thyroïde Refractaires) doit être systématique mais ne doit pas retarder le début du traitement.

2/ Caractérisation moléculaire

L'oncogénèse des carcinomes anaplasiques est un processus multi-étapes impliquant l'accumulation de plusieurs mutations oncogéniques (5). Ce processus multi-étape débute, dans un certain nombre de cas, à partir d'un cancer différencié de type papillaire. Ceci est suggéré par la coexistence de ces 2 formes histologiques sur les prélèvements anatomopathologiques et par la présence de mutations de BRAF et RAS, retrouvées habituellement dans les carcinomes papillaires, dans les carcinomes anaplasiques (14-47% et 9-32% respectivement). À ces anomalies « conductrices » de la progression tumorales, s'ajoutent des mutations de TP53 et TERT dans plus de 50% des cas qui vont coopérer avec les mutations « conductrices » pour aboutir à une tumeur dédifférenciée et une agressive (5,8). L'association d'une mutation BRAF ou RAS à une mutation de TP53 et/ou TERT est ainsi retrouvée dans environ 70% des CAT (5) ce qui confirme l'importance de ces altérations moléculaires dans le processus oncogénique du CAT. D'autres anomalies génétiques provoquant l'activation de la voie des MAP kinases et de la voie PI3K-AKT-mTOR (9) sont également retrouvées: réarrangement ALK (10%), mutation PI3KCA ou PTEN (40%), surexpression de EGFR, etc (8). Des anomalies épigénétiques pourraient aussi participer à la progression tumorale.

3/ Diagnostic, bilan pré-thérapeutique et pronostic

› Circonstances du diagnostic

Le plus souvent, le CAT se manifeste par une masse cervicale qui augmente rapidement de volume. Douleurs cervicales et symptômes compressifs (dysphonie, dysphagie, toux et dyspnée) sont fréquents. Plus du tiers des patients ont un goitre connu de longue date. A l'examen clinique, il existe une volumineuse masse cervicale, dure à la palpation, et des ganglions palpables. L'invasion de l'axe aéro-digestif est fréquente, et jusqu'à 50% des patients ont des métastases à distance au niveau du thorax, du squelette, du foie et du cerveau. Le CAT est solide en échographie et le diagnostic est établi par une biopsie. En cas de suspicion clinique, le diagnostic et le bilan d'extension doivent être obtenus dans les plus brefs délais car il s'agit d'une urgence thérapeutique.

› Bilan d'extension

Le bilan d'extension est basé sur l'imagerie et comprend : une échographie cervicale, un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien et cérébral avec injection et une TEP (Tomographie par Emission de Positons) au FDG ([18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose) qui est un examen sensible car la fixation tumorale du FDG est importante (10) ; une imagerie par résonance magnétique du cerveau et du squelette peut être associée. Un examen ORL avec naso-fibroscopie doit être réalisé rapidement et dans tous les cas, l'objectif étant d'évaluer la mobilité des cordes vocales; cet examen ORL est également l'occasion de discuter/anticiper avec le patient d'une indication éventuelle de trachéotomie en cas d'aggravation ou de dyspnée, cette trachéotomie étant souvent réalisée en urgence et en trans-tumorale dans ce contexte de maladie rapidement progressive. Les endoscopies trachéales et oesophagiennes sont pratiquées en fonction du contexte clinique.

› Stadification et pronostic

La classification TNM reflète la gravité du CAT puisque les tumeurs sont classées uniquement en T4a pour les tumeurs limitées à la thyroïde et T4b pour les tumeurs avec extension extra-thyroïdienne. Seuls des stade IV sont définis : stade IVA, lorsque le CAT est intra-thyroïdien et peut être réséqué par chirurgie, stade IVB lorsque la tumeur s'étend au-delà de la thyroïde et ne peut être réséquée et stade IVC en cas de métastases à distance. Les stades IVB et C représentent environ 80% des cas (2,11). La survie globale médiane, tous stades confondus, dans les séries récentes est évaluées à un an environ en cas de prise en charge rapides et de traitement multimodal (2,11). Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge supérieur à 70 ans, le stade, la présence d'une hyperleucocytose et les facteurs de meilleur pronostic sont la réalisation d'une chirurgie radicale R0 quand elle est faisable, un traitement par radiothérapie à des doses supérieures à 40Gy et l'administration de chimiothérapie (2,12,13).

4/ Prise en charge thérapeutique

› Traitement multimodal de première ligne

Le CAT progresse rapidement et doit être traité sans délai ; la mise en place d'une procédure de prise en charge rapide est associée à un meilleur pronostic (2). Une réunion de concertation multidisciplinaire va prendre en compte l'étendue de la maladie, les comorbidités et l'état général du patient pour préciser au patient et à ses proches une évaluation réaliste du pronostic. Dans la plupart des séries historiques de CAT, le décès survenait en 2 à 3 mois et était souvent lié à la progression locale du cancer ; les survies à 1 an étaient exceptionnelles. Les séries récentes ont montré une amélioration relative du pronostic au prix d'une prise en charge multimodale rapide.

Le traitement multimodal comporte une combinaison de chirurgie d'exérèse lorsqu'elle est possible puis de radio-chimiothérapie pour éviter le décès par suffocation et aphagie (Figure 1). La chirurgie réalise l'exérèse du tissu cancéreux mais ne doit pas être mutilante et ne doit pas retarder le début du protocole de radio-chimiothérapie. Si une résection R0 peut être réalisée chez un patient en bon état général et sans métastases à distance avec des suites opératoires simples, cette approche peut être discutée en

réunion de concertation pluridisciplinaire. Cependant, une chirurgie avec une résection complète est rarement possible et au vu du pronostic, une chirurgie extensive pharyngo-laryngée et oesophagienne est rarement pratiquée. Une chirurgie incomplète (« debulking ») n'apporte pas de bénéfice oncologique ou fonctionnel. On fera tout pour maintenir une autonomie et une qualité de vie le plus longtemps possible. Une trachéotomie peut être discutée dans certains cas, mais souvent ne permet pas de prolonger la survie de manière significative. Si une trachéotomie est décidée, elle doit se faire sous anesthésie générale et après avoir réalisé un scanner ou une IRM pour déterminer la localisation de la trachée. Dans certains cas, une crico-thyrotomie peut être nécessaire du fait de l'infiltration trachéale et le « blindage » cervical. Une gastrostomie d'alimentation peut être discutée, mais la survie est souvent telle qu'une alimentation parentérale ou entérale par sonde nasogastrique soit suffisante.

La chimiothérapie utilise la doxorubicine ou un taxane associé à un sel de platine pour deux cycles. Puis la radiothérapie bi-fractionnée est délivrée, de préférence avec une technique conformationnelle en modulation d'intensité (IMRT) qui permet de délivrer des doses plus élevées aux zones tumorales tout en épargnant les tissus sains. La chimiothérapie est ensuite reprise pour 2 à 4 cycles (14). L'efficacité du traitement est contrôlée à chaque étape par TEP au FDG (15). La toxicité est souvent importante chez ces sujets âgés, mais ces traitements permettent une amélioration du pronostic voir des guérisons chez les patients qui peuvent bénéficier d'une chirurgie complète. Chez les autres patients, ils limitent les complications locales et le pronostic est alors lié aux métastases à distance et reste sombre. Une prise en charge symptomatique par des soins de support précoces (nutrition artificielle si besoin, antalgie adaptée et efficace, support psychologique, etc.) doit être associée au traitement anti-tumoral pour tous les patients.

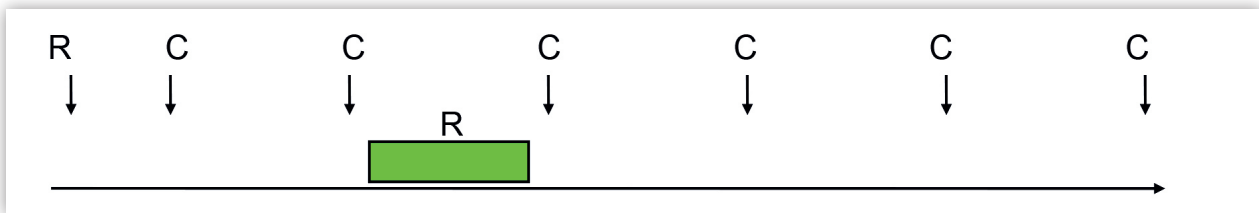
► Traitements de 2^{ème} ligne, thérapies ciblées

En cas d'échec de la première ligne de traitement multimodal, peu de patients vont pouvoir recevoir une deuxième ligne de traitement pour laquelle aucun standard n'est validé. Un traitement par taxane peut être discuté en cas d'échec d'une première ligne chimiothérapie avec doxorubicine. En l'absence de standard de 2^{ème} ligne, une inclusion dans un essai clinique dédié ou de phase I doit être favorisée.

Récemment, les thérapies ciblées ont apporté des résultats intéressants. La combinaison du trametinib et du dabrafenib a été étudiée en phase II chez des patients porteurs d'un CAT avec mutation oncogénique de BRAF et a permis d'obtenir une réponse tumorale chez 69% des patients avec des réponses prolongées mais avec un suivi limité (16). La recherche d'une mutation BRAF est donc systématique étant donné cette nouvelle possibilité thérapeutique. Une étude rétrospective a rapporté 38% de réponse et 38% de stabilisation chez ces mêmes patients avec le même traitement et une progression dans les 3 à 6 mois suivant l'instauration du traitement ce qui suggère que des résistances peuvent apparaître rapidement (17). En l'absence de mutation BRAF, des réponses tumorales ont été rapportées avec le lenvatinib (17,18), avec un risque hémorragique non négligeable du fait de l'envahissement fréquent des vaisseaux. Enfin, l'immunothérapie par spartalizumab, un anticorps monoclonal anti PD1, permet d'obtenir un taux de réponse de 20% avec 20% des patients restant sous traitement pendant plus de 6 mois en deuxième ligne de traitement (19). Les résultats des thérapies ciblées et de l'immunothérapie sont encourageants et illustrent la nécessité d'inclure ces patients dans les essais cliniques.

5/ Conclusion

Les cancers anaplasiques sont des tumeurs de la thyroïde agressives survenant le plus souvent chez le sujet âgé. Le pronostic est sombre. Les objectifs du traitement sont de lutter contre le risque de suffocation, de contrôler la masse tumorale et d'assurer un traitement optimal des symptômes. Le traitement multimodal associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie peut permettre un contrôle tumoral chez les patients qui peuvent en bénéficier et l'inclusion dans les essais cliniques est à favoriser en cas de progression. Les résultats des thérapies ciblées et de l'immunothérapie sont encourageants mais leur place dans l'arsenal thérapeutique est encore à définir. La prise en charge de ces patients est à réaliser préférentiellement dans des centres experts du réseau TUTHYREF.



R : résection chirurgicale de la tumeur cervicale

C : chimiothérapie avec une combinaison de doxorubicine (60 mg/m²) et de cisplatine (90 mg/m²) toutes les 4 semaines

R : radiothérapie : 1,25 Gy par fraction, deux fractions par jour pour 5 jours par semaine pendant 4 semaines soit 40 fractions au total. Avec l'IMRT des fractions de 1,8 Gy peuvent être délivrées aux foyers tumoraux en épargnant les tissus sains.

Figure 1 : Traitement multi-modal du cancer anaplasique de la thyroïde

6/ Références

- Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. nov 2012;22(11):1104-39.
- Hvilsom GB, Londero SC, Hahn CH, Schytte S, Pedersen HB, Christiansen P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma in Denmark 1996-2012: A national prospective study of 219 patients. *Cancer Epidemiol*. avr 2018;53:65-71.
- Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid*. févr 2011;21(2):125-34.
- Sugitani I, Onoda N, Ito K-I, Suzuki S. Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma: the Fruits from the ATC Research Consortium of Japan. *J Nippon Med Sch*. 2018;85(1):18-27.
- Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol*. nov 2017;13(11):644-60.
- Bishop JA, Sharma R, Westra WH. PAX8 immunostaining of anaplastic thyroid carcinoma: a reliable means of discerning thyroid origin for undifferentiated tumors of the head and neck. *Hum Pathol*. déc 2011;42(12):1873-7.
- Caillou B, Talbot M, Weyemi U, Pioche-Durieu C, Al Ghuzlan A, Bidart JM, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs) form an interconnected cellular supportive network in anaplastic thyroid carcinoma. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22567.
- Bonhomme B, Godbert Y, Perot G, Al Ghuzlan A, Bardet S, Belleannée G, et al. Molecular Pathology of Anaplastic Thyroid Carcinomas: A Retrospective Study of 144 Cases. *Thyroid*. 2017;27(5):682-92.
- Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 15 sept 2016;375(11):1054-67.
- Poisson T, Deandreis D, Leboulleux S, Bidault F, Bonniaud G, Baillet S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2010;37(12):2277-85.
- Rao SN, Zafereo M, Dadu R, Busaidy NL, Hess K, Cote GJ, et al. Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2017;27(5):672-81.
- Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, Okamoto T, Yoshida A, Suzuki S. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg*. juin 2012;36(6):1247-54.
- Wendler J, Kroiss M, Gast K, Kreissl MC, Allelein S, Lichtenauer U, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *Eur J Endocrinol*. déc 2016;175(6):521-9.
- De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli J-P, Caillou B, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2004;60(4):1137-43.
- Levy A, Leboulleux S, Lepoutre-Lussey C, Baudin E, Ghuzlan AA, Hartl D, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to assess response after radiation therapy in anaplastic thyroid cancer. *Oral Oncol*. avr 2015;51(4):370-5.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 1 janv 2018;36(1):7-13.
- Iyer PC, Dadu R, Ferrarotto R, Busaidy NL, Habra MA, Zafereo M, et al. Real-World Experience with Targeted Therapy for the Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. janv 2018;28(1):79-87.
- Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, Inagaki L, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:25.
- Wirth LJ, Eigendorff E, Capdevilla J, Paz-Ares L, Lin C, Taylor M, et al. Phase I/II study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD1 mAb, in patients with anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl; abstr 6024).

CANCERS DIFFERENCIÉS DE LA THYROÏDE MÉTASTATIQUES

Martin Schlumberger, Amandine Berdelou, Sophie Leboulleux

1/ Introduction

Parmi les cancers différenciés de la thyroïde de souche folliculaire, (excluant les carcinomes médullaires et anaplasiques, traités dans deux autres chapitres), les cancers réfractaires à l'iode radioactif, dont le pronostic est le plus péjoratif, sont rares et ne représentent qu'environ 300 nouveaux cas par an en France. Pour ces cancers qui causent la majorité des décès par cancer de la thyroïde, les études génomiques et des essais thérapeutiques ont permis le développement et la validation de traitements systémiques par voie orale par inhibiteurs des tyrosine kinases qui ont transformé le pronostic lorsque les traitements locaux des métastases ne peuvent plus être proposés.

2/ Traitement des récurrences tumorales

Moins de 10% des cancers de la thyroïde récidivent après la première séquence thérapeutique associant la chirurgie à un traitement par l'iode radioactif, si indiqué. La majorité des récurrences sont ganglionnaires cervicales. Elles sont découvertes par l'échographie cervicale réalisée devant une élévation de la thyroglobulinémie (Tg). Elles sont le plus souvent de progression lente et peuvent être surveillées si elles sont de petite taille et stables, ou bien être traitées chirurgicalement. Les méthodes de destruction locale comme les radiofréquences ne sont pas encore validées pour ces récurrences tumorales cervicales.

Une minorité de récurrences sont des métastases à distance, également révélées par une augmentation de la Tg lors de la surveillance et mises en évidence par les examens d'imagerie : scintigraphie corps entier après administration d'iode radioactif ¹³¹I, 18-Fluorodéoxyglucose PET-scanner, scanner (tomodensitométrie) thoraco-abdomino-pelvien, IRM cérébrale, hépatique ou osseuse. Lorsque ces métastases fixent l'iode radioactif ¹³¹I, ce traitement peut être employé pour les détruire. Les patients guéris représentent environ un tiers des patients avec métastases à distance et sont en général jeunes (< 40 ans) lors de la découverte des métastases, sont atteints d'un cancer bien différencié et ont des métastases de petites dimensions (<1cm), qui fixent l'iode ¹³¹I de manière importante et qui ne fixent pas le FDG (3).

Le traitement par iode ¹³¹I est effectué après stimulation par la TSH qui est indispensable pour que le tissu tumoral puisse fixer l'iode ¹³¹I. Chez ces patients avec métastases connues, la stimulation de la fixation obtenue par sevrage en hormone thyroïdienne pendant 4 semaines semble plus efficace que celle obtenue par injections de rhTSH. L'activité d'iode ¹³¹I administrée est de 3700 MBq (100 mCi) tous les 6 à 12 mois. L'administration des activités plus importantes de 9000-15000 MBq (250 à 400 mCi) à intervalles plus espacés n'améliore pas la survie globale des patients (4). L'efficacité de ce traitement par l'iode ¹³¹I est contrôlée par l'imagerie anatomique (scanner injecté) et par les paramètres fonctionnels (fixation quantitative de l'iode ¹³¹I au niveau des métastases et taux de Tg). Les complications du traitement par l'iode ¹³¹I peuvent être fonctionnelles, transitoires (azoospermie, baisse des plaquettes, diminution de la salivation, sialadénite aiguë, syndrome sec oculaire) ou définitives (diminution de la salive, sialadénite chronique, atteinte des glandes lacrymales, dacryocystite), et le risque de second cancer et de leucémie devient significatif pour des activités cumulées supérieures à 22000 MBq (600 mCi).

Les cancers réfractaires à l'iode présentent par définition au moins une des trois caractéristiques suivantes :

- absence de fixation de l'iode 131 dans au moins une lésion tumorale,
- progression de la maladie dans les 12 mois suivant un traitement par l'iode 131 ,
- ou persistance de la maladie après l'administration d'une activité cumulée de 22 GBq (600 mCi).

Devant un cancer réfractaire à l'iode il est inutile d'administrer l'iode radioactif. Les lésions tumorales doivent être prises en charge après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), au mieux après discussion au sein du réseau national labellisé par l'INCa, le réseau TuThyRef, Tumeurs de la THYroïde REFractaires (www.tuthyref.com).

3/ Traitements focaux des métastases à distance

L'indication des traitements focaux dépend du siège et de la taille des métastases, de l'existence de symptômes et du risque de complication. Ces traitements sont le plus adaptés pour les patients oligométastatiques. Le traitement chirurgical des métastases cérébrales symptomatiques peut être associé à la radiothérapie externe de préférence focalisée sur les lésions. Un traitement préventif par radiothérapie est souvent proposé pour les métastases cérébrales asymptomatiques. Les métastases pulmonaires et hépatiques peuvent être traitées par thermoablation (**figures**). Toutefois ce traitement local est limité aux lésions < 3 cm de grand axe, à distance des structures vasculaires majeures. La radiothérapie en IRMT voire stéréotaxique peut être également discutée. Le traitement des métastases osseuses peut être chirurgical, par thermoablation (radiofréquence ou cryothérapie) associée à la cimentoplastie voire à la pose par voie per-cutanée de matériel de consolidation en cas de lésion menaçante de fracture, ou par radiothérapie externe, toutes ces techniques pouvant être associées (1). Un traitement par bisphosphonates ou par l'inhibiteur du RANK-ligand (denosumab) est indiqué en cas de métastases osseuses multiples pour éviter d'autres complications osseuses (progression de la maladie, fractures pathologiques, compression nerveuse).

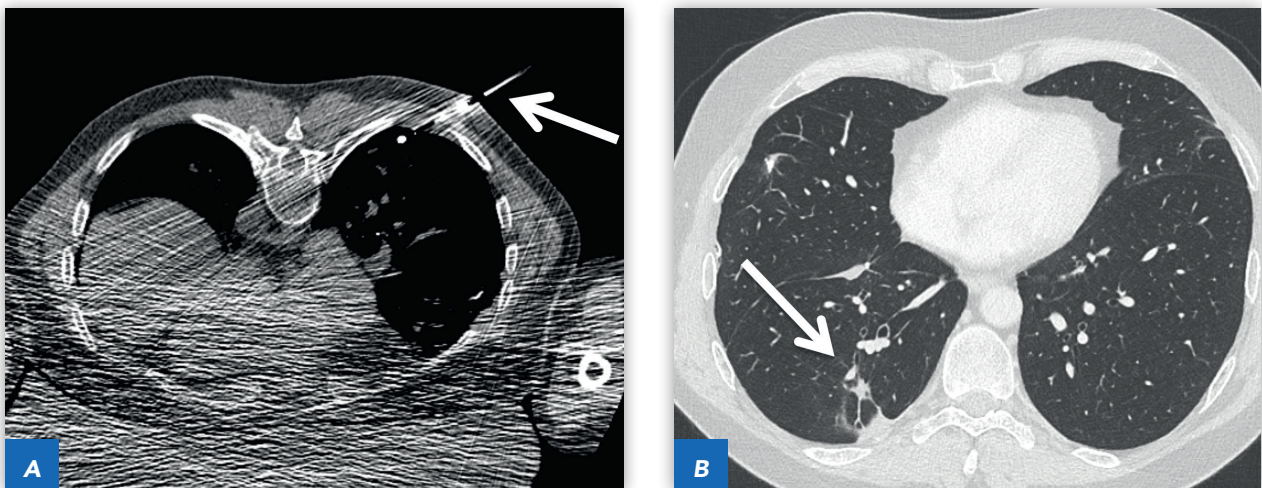


Figure 1 : A et B : Traitement par thermoablation d'une métastase pulmonaire (avant-après) en radiologie interventionnelle (remerciements aux Pr Thierry DeBaere et Dr Frédéric Dechamps, Radiologie Interventionnelle, Gustave Roussy).

A Flèche : aiguille de radiofréquences, patient en décubitus ventral sous anesthésie générale.

B Flèche : cicatrice 1 an après, non-fixante en 18FDG-TEP.

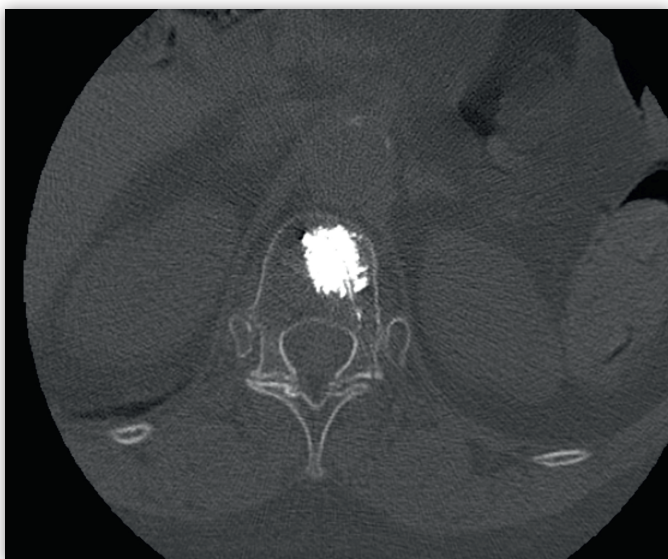


Figure 2 : Traitement par cryothérapie et stabilisation par cimentoplastie d'une métastase du corps vertébral de la 11^{ème} vertèbre dorsale.

4/ Traitements systémiques

Certaines métastases restent asymptomatiques et stables pendant plusieurs années, et la surveillance est maintenue. Par contre, en cas de progression morphologique chez des patients dont les lésions multiples mesurent plus de 1-2 cm, un traitement systémique est entrepris. La chimiothérapie classique étant inefficace, des inhibiteurs de kinases par voie orale sont indiqués en première ligne (1).

Ces cancers ayant une surexpression des facteurs d'angiogenèse, les premières molécules testées étaient des inhibiteurs de kinases à effet anti-angiogénique. Ensuite, la caractérisation moléculaire plus fine des cancers de la thyroïde a permis de retrouver des mutations plus spécifiques de la voie des MAP-kinases, notamment les mutations BRAF et RAS et plus rarement des réarrangements (RET, TRK, ALK, PAX8-PPARGamma) (2,6). Ces constatations ont conduit à la réalisation de plusieurs essais randomisés de grande envergure permettant de valider l'amélioration de la survie sans progression par ces traitements inhibiteurs de kinases qui représentent actuellement le traitement standard lorsqu'un traitement systémique est indiqué (7-9).

Jusqu'à une date récente, la médiane de survie n'était que de 3 à 6 ans après le diagnostic des métastases réfractaires à l'iode (3). La survie sans progression a été nettement améliorée, de 15 mois passant de 3,6 mois à 18,3 mois dans l'essai de phase III étudiant Lenvatinib contre placebo (9), et de 5 mois passant de 5,8 à 10,8 pour le Sorafenib (8) et de 5,9 mois à 11,1 mois pour le Vandetanib (7).

Ces traitements induisent des toxicités notables qui doivent être prévenues, surveillées et traitées : asthénie, hypertension artérielle, diarrhée, baisse de l'appétit avec perte de poids, atteinte rénale avec protéinurie. Les toxicités cutanées et muqueuses dépendent du médicament utilisé : folliculite et photosensibilité avec vandetanib, syndrome mains-pieds avec sorafenib et érythrodysesthésies et mucite avec lenvatinib. L'allongement de l'intervalle QT peut provoquer des torsades de pointe et doit être dépisté en cas de traitement par vandetanib. Les décès liés au traitement ont été observés chez 1-2% des patients : complications cardiaques, vasculaires (thrombose ou hémorragie) ou fistules survenues en cas d'envahissement tumoral de l'axe aéro-digestif. Ces toxicités nécessitent l'éducation des prescripteurs et des patients, et doivent être contrôlées dès leur apparition par des traitements symptomatiques et des diminutions de doses (nécessaires chez les deux tiers des patients), voire l'arrêt transitoire ou définitif (nécessaire chez 14 à 25% des patients) du traitement. Ces traitements sont prolongés aussi longtemps qu'ils apparaissent bénéfiques (stabilité ou réponse tumorale) et que les toxicités peuvent être contrôlées. Ils sont réservés aux patients dont la maladie est progressive et dont les lésions sont multiples et/ou volumineuses.

5/ Perspectives

D'autres molécules sont actuellement à l'étude. Les inhibiteurs de BRAF dans les cancers papillaires avec mutation BRAF induisent une réponse chez 35% des patients étudiés (2). Une stratégie de re-différentiation par l'administration de molécules inhibitrices des MAP kinases induisant une fixation de l'iode radioactif par les cellules tumorales est en cours d'étude, avec une évaluation de l'efficacité des traitements subséquents par l'iode 131 (10, 11). L'immunothérapie soit seule soit en association avec des traitements anti-angiogéniques ou avec l'irradiation est une des voies de recherche clinique en oncologie en générale et doit être appliquée aussi aux cancers thyroïdiens réfractaires.

- Les cancers différenciés de la thyroïde avancés représentent 4 à 7 cas par million de personnes et par an en France et sont responsables de la majorité des 400 décès annuels liés au cancer différencié de la thyroïde en France.
- Les traitements sont : lévothyroxine à doses frénatrices, des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie externe, thermoablation), l'iode radioactif 131 et les inhibiteurs des tyrosine kinases.
- Les thérapies ciblées ont permis d'améliorer leur pronostic.
- La prise en charge est multidisciplinaire au sein d'un réseau national labellisé par l'INCa, le réseau TuThyRef, Tumeurs de la THYroïde REFractaires (www.tuthyref.com)
- Des essais thérapeutiques sont en cours et les patients éligibles doivent en être informés.

6/ Références

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff K, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle M, Wartofsky L, 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
2. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1054-67.
3. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 ; 91 : 2892-9.
4. Deandreis D, Rubino C, Tala H, Leboulleux S, Terroir M, Baudin E, Larson S, Fagin JA, Schlumberger M, Tuttle MR. Comparison of empiric versus whole body/blood clearance dosimetry-based approach to radioactive iodine treatment in patients with metastases from differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2016 Oct 13.
5. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, Pacini F. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: recommendations by an international expert panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 ; 2 : 356-8.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014 ; 159 : 676-90.
7. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13: 897-905.
8. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JWA, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger M. DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014 ; 384: 319-28.
9. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcuc CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 372: 621-30.
10. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 623-32.
11. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 : 1028-35.

Les monographies d'Amplifon

Retrouvez nos publications et vidéos
sur notre site www.amplifon.fr
rubrique Médecins ORL

L'impédancemétrie

J.J. Valenza

Les potentiels évoqués dynamiques

M. Ohresser

Syndromes vestibulaires centraux Aspect nystagmographique

G. Freyss, E. Vitte

La dissection du rocher

P. Fleury

Prélude à la chirurgie de l'oreille moyenne

J.M. Basset, G. Aben-Moha, P. Candau

Les tympanoplasties

P. Roulleau, L. Gomulinski, M. François

L'otospongiose dans la pratique

P. Elbaz, D. Doncieux, B. Frachet, F. Leca, G. Fain

Les surdités de l'enfant

P. Marie, P. Narcy, M. François, P. Contencin

Le neurinome de l'acoustique

J.M. Sterkers

Méthodes d'investigation en oto-neurologie Actualités

et perspectives Congrès d'oto-neurologie

M. Ohresser

La chirurgie de l'oreille moyenne vue par P. Fleury

P. Fleury, J.M. Basset, S. Bobin, M. Bre, D. Coupez, P. Candau

La chirurgie des tumeurs du trou déchiré postérieur

P. Tran Ba Huy, J. Achouche, O. Laccourreya, B. George, D. Bastian

Le laser en O.R.L.

C. Peytral

Nez-Sinus. Repères et balises

P. Lerault, C. Freche

Les otoémissions dans la pratique

P. Elbaz, D.T. Kemp, Ph. Betsch, J.M. Fiaux, F. Leca, P. Miller, G. Challier

La prothèse auditive

M. Bonneville, G. Challier

L'ostéo intégration en otologie

P. Roulleau, Y. Manach, C. Hamann

La chirurgie partielle des épithéliomas du pharyngo-larynx

H. Laccourreya

La rhonchopathie chronique

F. Chabolle, B. Fleury

Anatomie du voile

P. Lerault, M. Jakobowicz, H. Chevallier, E. Attias

Pratique des tests d'audition en consultation

F. Legent, P. Bordure, M.L. Ferri-Launay, J.J. Valenza

Troubles de la déglutition de l'adulte

J. Lacau St Guily, S. Chaussade

Chirurgie du nerf facial

O. Sterkers

Les surdités génétiques

G. Lina-Granade, H. Plauchu, A. Morgon

Pathologies Temporo-mandibulaires

C. Levy, B. Meyer, G. Vincent, K. Marsot-Dupuch

Sinusites : du diagnostic au traitement

J.P. Fombeur, D. Ebbo

Le neurinome de l'acoustique :

la neurofibromatose de type II

J.M. Sterkers, O. Sterkers

Poches de rétraction et états pré-cholestéatomateux

P. Roulleau, C. Martin

Vidéonystagmoscopie, vidéonystagmographie

Ph. Courtat, A. Sémont, J.-P. Deroubaix, E. Hrebicek

Regard et paupières

E. Mahe, S. Poignonec, J. Soudant, G. Lamas

L'otospongiose

P. Elbaz, D. Ayache

Corde vocale

S. de Corbière, E. Fresnel

La dacryocystorhinostomie

P. Klap, J.-A. Bernard

Rhinoplasties

Y. Saban, F. Braccini

Les surdités, de la prothèse à l'implant

A. Casenave, M. Mondain; B. Frachet, CC. Hamann, O. Sterkers

Surdités de l'enfant

E-N. Garabédian, F. Denoyelle, R. Dauman, J-M. Triglia, N. Loundon, P. Bouaziz, J. de Lorenzi

Les tumeurs de la parotide

P. Gehanno, B. Guerrier, J.J. Pessey, M. Zanaret

Nouvelles données en Audiologie & appareillage stéréophonique

L. Collet, O. Sterkers, D. Bouccara, S. Deys, S. Lermigeaux

Acouphènes, aspects fondamentaux et clinique

B. Frachet, B. Geoffray, S. Chery Croze, J-L. Puel, C. Coulvier

Education auditive : de la parole à la musique

B. Meyer, C. Morisseau, C. Toffin

La chirurgie conservatrice des cancers du larynx et du pharynx

D. Brasnu, O. Laccourreya, S. Hans, M. Ménard, E. de Monès, E. Behm

Nomenclature des épithèmes

O. Laccourreya, C. Dubreuil, L. Laccourreya

Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde

B. Guerrier, M. Zanaret, G. Le Clech, J. Santini

Handicap de communication

B. Frachet, P. Thoumie, E. Vormès

Actualités audioprothétiques

P. Avan, F. Chabolle, J-C. Chobaud, C. Dubreuil, B. Frachet, B. Fraysse, E-N. Garabedian, O. Sterkers, A. Uziel

Exploration radiologique en otologie

F. Denoyelle, H. Ducou Le Pointe, O. Deguine, B. Escude, M. Mondain, A. Bonafé, V. Darrouzet, X. Barreau, C. Vincent, M. Devambe, A. Delattre, C. Dubreuil, S. Zaouche, S. Tringali, E. Truy, A. Eltaïef, M. Tardieu, B. Godey, D. Ayache, M. Williams.

Naissance, vie et mort de l'oreille

A. Chays, P. Avan, E. Bailly-Masson, M-M. Eliot, L. Collet, G. Kalfoun, E. Kariger, S. Marlin, X. Perrot, P. Schmidt, H. Thai Van

Traumatismes du nerf facial

O. Sterkers, B. Baujat, D. Bernardeschi, I. Bernat, D. Bouccara, A. Bozorg Grayeli, V. Darrouzet, D. Krastinova

Naissance, vie et mort du vestibule

A. Gentine, A. Charpiot, A-M. Eber, S. Riehm, D. Rohmer, H. Sick, F. Veillon

Plaies de la face

J-P. Monteil

Recherche fondamentale et clinique en Oto-Rhino-Laryngologie

J-P. Bébéar

Nouvelles explorations et nouveaux traitements en audiologie : de la mécanique cochléaire aux processus auditifs centraux.

L. Collet, P. Avan, L. Bellier, B. Büki, A. Caclin, J. Chazal, L. Gilain, F. Giraudet, R. Laboissière, M. Mazzuca, T. Mom, X. Perrot, H. Thai-Van, E. Veuillet

Syndrome d'apnées du sommeil et ORL

F. Chabolle, M. Blumen, F. Chalumeau, L. Crampette, O. Gallet de santerre, P-J. Monteyrol, B. Petelle

Quel regard aujourd'hui sur l'audition ?

R. Dauman, D. Bonnard, N. Dauman

Les paragangliomes temporaux

P. Tran Ba Huy, M. Duet, E. Sauvaget

Otites aiguës, otites sérumqueuses de l'enfant

T. Van Den Abbeele, H. Dang, E. Dupont, R. Kania, P. Herman, M. François, P. Mariani-Kurkdjian, S. Quesnel, N. Teissier, B. Verrillaud, P. Vironnaud, P. Viala, S. Wiener-Vacher

Chirurgie reconstructive en carcinologie cervicofaciale

M. Julieron, S. Albert, A. Bozec, S. Deneuve, A. Gleizal,

F. Kolb, M.Y. Louis, O. Malard, E. Sauvaget

Les infections pharyngées

B. Barry, R. Kania, C-A. Righini

Les gestes quotidiens de l'ORL (Vidéo)

M. Ohresser, J-P Sauvage, R. Nicollas, J-M Triglia, M. Lamas et D. Brunschwigg

La trompe auditive dite trompe d'Eustache : mise au point

C. MARTIN, J-M. Prades, S. Schmerber, T. Mom, F. Venail, A. Karkas, A. Timochenko, M. Gavid

Les gestes quotidiens de l'ORL (Vidéo)

J-P. Marie, J. Boyer, F. Legent, P. Bui, N. Sadoc

Réhabilitation de la face paralysée

G. Lamas, F. Tankéré, P. Gagnon, D. Vertu-Ciolino, F. Dlsant, T. Van Den Abbeele, E. Racy, F. Yoshie Russo

Les gestes quotidiens de l'ORL (Vidéo)

S. Perie, D. Defresnes, G. Defresnes, P. Bertholon, S. Schmerber, A. Attye

Vertiges & troubles de l'équilibre chez l'enfant

Vertigo & balance disorders in children

S. R. Wiener Vacher, N. Teissier, N. Noël Petroff,

M. Pia Bucci, M. Eimaleh, T. Van Den Abbeele

Les gestes quotidiens de l'ORL (Vidéo)

J. Ohana, H. Broucqsault, P. Fayoux, D. Portmann, O. Laccourreya

Du Nodule Thyroïdien au Cancer :

Diagnostic et Traitements

D. Hartl, A. Al Ghuzlan, M. Attard, A. Berdelou, S. Bidault, I. Breuskin, V. Couloigner, E. Girard, J. Guerlain, J.Hadoux, S.Leboulleux, E. Mamelle, R. Obongo, G. Russ,

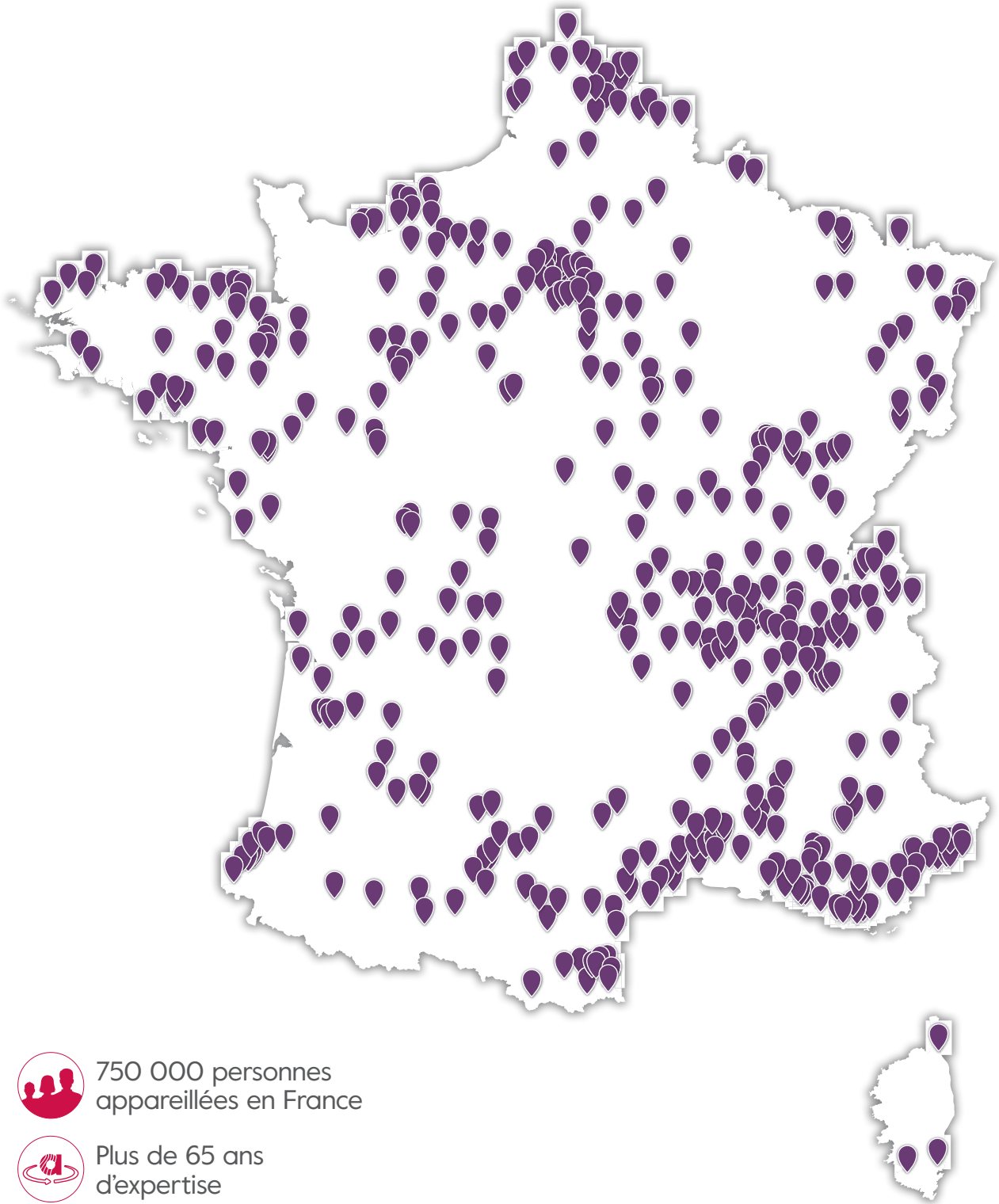
M. Schlumberger, V. Suciù, P. Vielh, Z. Zago

Les gestes quotidiens de l'ORL (Vidéo)

E. Babin, L. Laccourreya, J. Santini, S. Zaouche

Cette collection est l'oeuvre d'un collectif supervisé par la Direction d'Amplifon France

Amplifon en France : leader avec 640 centres



750 000 personnes
appareillées en France



Plus de 65 ans
d'expertise



Outils exclusifs

Leader en nombre de centres.

Le réseau de centres spécialisés Amplifon



39 centres
spécialisés
enfants



133 centres
spécialisés
acouphènes



33 centres
spécialisés
ancrage osseux

Les engagements Amplifon

UNE EXPERTISE RECONNUE

- Plus de **65 ans d'expérience** dans le domaine de l'audition.
- **Formation continue des équipes** pour répondre toujours mieux à vos besoins.
- Département **Recherche et Développement** pour vous garantir le meilleur de la technologie et améliorer jour après jour votre confort d'audition.

UN CHOIX SUR MESURE ET DES OUTILS EXCLUSIFS

- **Tests et évaluation** de toutes les aides auditives par la Commission Technique Amplifon.
- **Amplisolutions** : le choix de votre aide auditive, personnalisée selon vos besoins au quotidien.
- **Ampliquestionnaire** : une évaluation du bénéfice perçu avec votre solution auditive dans votre vie de tous les jours.
- **Passeport de l'audition** : un programme de suivi qui vous donne l'assurance de rendez-vous réguliers.

UN ACCOMPAGNEMENT JOUR APRÈS JOUR

- Accompagnement dans **vos démarches administratives**.
- **Contrôles et réglages illimités** inclus pendant toute la durée de vie de votre appareillage
- **Service technique interne agréé** par les fabricants.
- **Réseau de proximité** : votre dossier accessible dans plus de 640 centres Amplifon pour profiter de vos aides auditives où que vous soyez.
- **Service client** à votre écoute au **0 800 128 128** 

Le parcours personnalisé d'adaptation de l'appareillage auditif de vos patients

Pour tout patient venant avec une prescription de son ORL

Pour un processus d'adaptation dans les meilleures conditions, Amplifon s'engage à proposer à chaque patient un parcours personnalisé et à assurer un suivi gratuit et illimité pendant toute la durée de vie de l'appareillage.

CYCLE PÉRIODIQUE
D'UN APPAREILLAGE AUDITIF



- 1^{ère} étape : Bilan d'orientation prothétique
- 2^{ème} étape : Essai
- 3^{ème} étape : Equipement
- 4^{ème} étape : Adaptation et pendant toute la durée de vie de la solution auditive, visites illimitées et gratuites
- 5^{ème} étape : Renouvellement de l'appareillage auditif



Le patient au cœur du rendez-vous

- autoévaluation
- motivation
- ressenti
- besoins

Paramètres audiolgiques

Tests systématiques et objectifs :

Anamnèse

ANL⁽¹⁾

Test de tolérance au bruit

SPIQ⁽²⁾

Test de parole dans le calme

SPIN⁽³⁾

Test de parole dans le bruit

Stéréo-équilibre

(1) ANL = Acceptable Noise Level
 (2) SPIQ = Speech Perception in Quiet
 (3) SPIN = Speech Perception in Noise

Paramètres psychologiques subjectifs

Analyse des besoins

Questionnaire d'autoévaluation

Objectifs à atteindre (COSI*)

Motivation

*COSI = Client Oriented Scale of Improvement.

La nouvelle approche d'appareillage auditif Amplifon pour l'optimisation des stratégies de réglages...

...offre une analyse innovante et **conjointe** des paramètres audiolgiques et psychologiques.

ADHÉSION DU PATIENT À SA PRISE EN CHARGE

- ⊕ CHOIX PERSONNALISÉ DE L'APPAREILLAGE AUDITIF
- ⊕ STRATÉGIES DE RÉGLAGES ADAPTÉES AUX BESOINS DU PATIENT



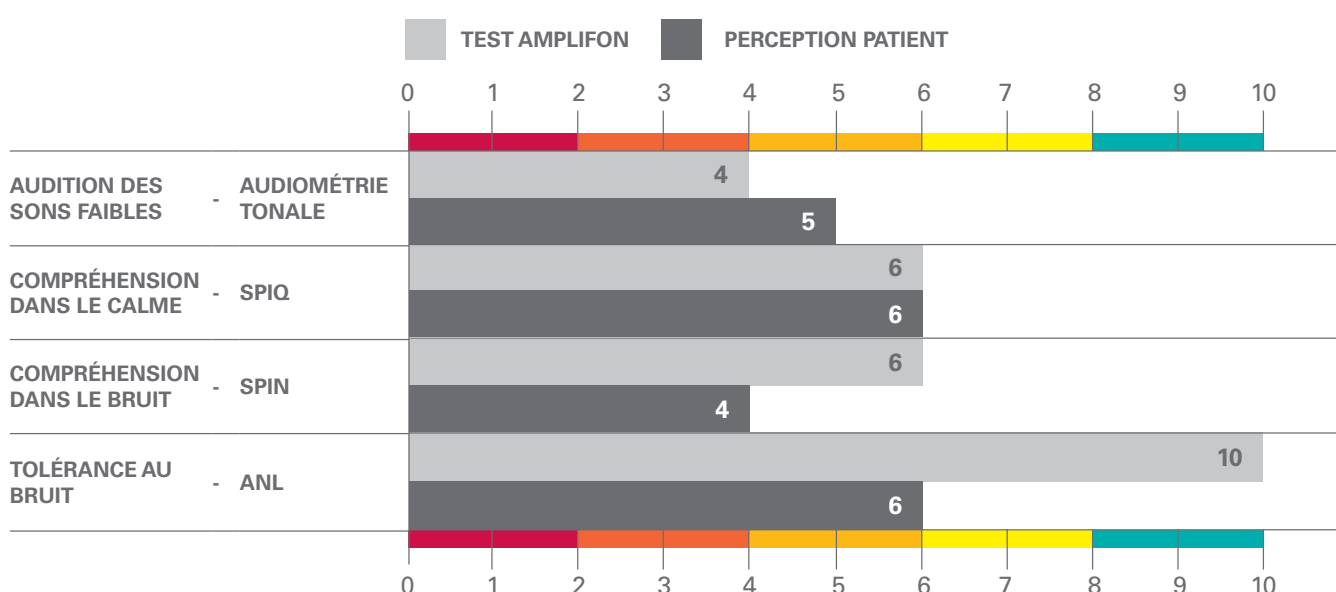
RÉUSSITE DE L'APPAREILLAGE

- ⊕ SATISFACTION DU PATIENT

La nouvelle démarche d'appareillage auditif Amplifon, c'est :

- > **Une accessibilité** dans plus de 640 centres.
- > **Un programme complet** de formation de nos audioprothésistes.
- > **Un parcours** qui garantit au patient :
 - Bilan d'orientation avec un compte-rendu personnalisé,

Comparaison des tests d'autoévaluation patient et des tests Amplifon



- Choix de l'appareillage auditif (Amplisolutions) parmi 500 références,
- Essai de 2 aides auditives dans son environnement quotidien, pendant la période nécessaire,
- Équipement et évaluation du bénéfice appareillage,
- Réglages et suivi illimité inclus pendant toute la durée de vie de l'appareillage.

amplifon

Ouvrage exclusivement réservé à l'enseignement des médecins spécialistes.

COPYRIGHT

Tous droits de traduction et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayant droit ou ayant cause, est illicite » [alinéa 1^{er} de l'article 40]. Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

ISBN 978-2-917390-24-5 Imprimé en France

Dépôt légal 4^e trimestre 2018
DEJA LINK - Tél. : 01 75 62 04 75



Du Nodule Thyroïdien au Cancer : Diagnostic et Traitements

Dana HARTL

amplifon

EDITION 2018

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS