



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2018

Thèse N°: 376

NEOPLASMES THYROÏDIENS FOLLICULAIRES NON INVASIFS AVEC
LES CARACTERISTIQUES NUCLEAIRES DU PAPILLAIRE (NIFTP) :
UNE NOUVELLE ENTITE HISTOLOGIQUE - A PROPOS DE 05 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2018

PAR

Madame Salma DOUIHI TOUZANI

Née le 21 Juillet 1991 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Carcinome papillaire; Histologie; Lobectomie; Evolution

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed JAHID

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Fouad ZOUAIDIA

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Jalil MDAGHRI

Professeur de Chirurgie Générale

Monsieur Rahal MSSROURI

Professeur de Chirurgie Générale

Monsieur Mohamed EL ABBSI

Professeur de Chirurgie générale

Président & Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العلیم العکیم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd Chef Maternité des Orangers**
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CE-
DOC+Directeur du Médicament**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS -Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie Directeur Hôpital My Ismail Meknès
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur du Service de Santé des FAR
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHD Moutassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *

Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

** Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces



A la mémoire de ma chère mère FADLI Amina:

Je dédie mon travail à la plus belle femme qui a existé sur cette terre, à toi ma très chère maman. Tu es partie très tôt et tu as laissé un énorme vide dans ma vie que personne ne pourra combler. Mes larmes ne cessent de couler et les mots me manquent ... Jamais je ne pourrais exprimer tout l'amour que je porte pour toi même avec tous les mots de la terre. Tu étais toujours au petit soin pour nous, toujours prête à offrir de ton temps et ton amour sans rien attendre en retour. Tu es pour moi le symbole de la bonté, de la tendresse, du dévouement et du courage, car Oui ! Même devant la maladie tu as été d'un courage sans égal. Ton plus grand rêve était de me voir devenir médecin, aujourd'hui et grâce à dieu et aux efforts de papa, je le réalise enfin. J'espère que tu es fière de moi et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.

Que dieu, tout puissant, t'ait dans sa sainte miséricorde.

Je t'aimerai pour toujours.

A mon très cher père Abdelhamid DOUIHI TOUZANI:

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout

l'amour que j'ai pour toi papa ni ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. Tu as toujours été là pour moi, aussi bien dans les bons que dans les moments les plus difficiles de ma vie. C'est grâce à tes précieux conseils, tes mots tendres, tes consignes soigneuses et tes douaes que j'ai réussi à devenir la fille que je suis aujourd'hui et le médecin que tu as tant désirer que je devienne. Tu es ce que j'ai de plus cher au monde et je te dédie fièrement ce modeste travail en témoignage de mon profond amour.

*Que dieu tout puissant te garde pour nous et t'accorde
santé et bonheur.*

Je t'aime.

A ma très chère sœur Yasmine et son mari Anas :

Tous les mots du monde ne seraient suffisants pour t'exprimer toute l'affection que je porte pour toi ma sœur. Tu es plus qu'une sœur, tu es ma maman et ma moitié. Je te remercie pour ta présence, ton soutien moral et tes conseils d'or tout au long de mes études.

Puisse dieu vous protéger Anas et toi et vous préserve de tout mal. je vous souhaite une très belle vie et je vous dédie mon travail en témoignage de mon grand amour pour vous.

A mon très cher fiancé Youssef :

*Je ne saurais te remercier assez pour tes conseils inestimables,
ton aide précieuse, ta gentillesse sans pareil et ta bonne humeur.
C'est grâce à tes encouragements quotidiens et ton grand soutien que
mon travail voit le jour. Je te dédie cet écrit en témoignage
de tout l'amour et l'attachement que j'ai pour toi.
Que dieu tout puissant te protège, te bénisse, illumine ton chemin et
nous procure bonheur et joie dans notre future vie.*

A ma meilleure amie Manal :

Nous arrivons à réaliser enfin notre plus grand rêve, notre rêve d'enfance celui de devenir médecin. Notre histoire d'amitié est très grande et sincère, tellement longue que je pourrais la résumer en quelques phrases. Tu n'es pas qu'une meilleure amie tu es ma sœur de cœur. Je te remercie de m'avoir toujours soutenue et d'avoir toujours été à mes côtés. Je te souhaite tout ce qu'il y a de meilleur dans cette vie. Je te dédie vivement mon travail.

***A ma belle-famille : tante Saida, Rachid,
Khalid et Bouchra :***

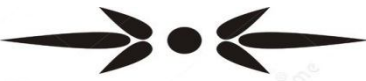
*Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre belle famille.
En témoignage de tout le respect que j'ai pour vous, je vous dédie ce
modeste travail avec tous mes vœux de bonheur, santé et prospérité.*

A mes défunt grands parents :

*J'aurais tellement voulu que vous soyez encore parmi nous afin de me
voir devenir médecin. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon
grand amour. Que dieu vous ait dans sa sainte miséricorde.*

***A toute la famille DOUIHI TOUZANI
et la famille FADLI, à mes chères cousines :***

*Je vous dédie cet humble travail avec grand amour et sincérité.
Que dieu nous garde tendre et aimants les uns envers les autres.*



Remerciements



***A notre maître, Rapporteur et Président de thèse
Mr le professeur JAHID Ahmed,
Professeur d'Anatomopathologie.***

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant
de nous confier ce travail. Nous sommes très touchés par votre
disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté
lors de l'élaboration de ce travail. Tout au long de la réalisation de ce
travail, vous n'avez cessé de faire preuve de patience,
de courtoisie et de grande serviabilité.
Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre
profonde gratitude.*

A notre maitre et juge de thèse
Mr. Le professeur MSSROURI Rahal,
Professeur de Chirurgie digestive viscérale et générale.

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie
de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression
de notre grand respect et nos vifs remerciements.*

***A notre maitre et juge de thèse Mr.
Le professeur MDAGHRI Jalil,
Professeur de Chirurgie digestive.***

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.
Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous en sommes très
touchés. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre
reconnaissance et de nos sincères remerciements.*

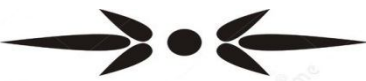
***A notre maître et juge de thèse
Mr. Le professeur El ABBSI Mohamed,
Professeur de Chirurgie Digestive.***

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en
siégeant dans ce jury. Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de
notre respect et de notre grande reconnaissance.*

***A notre Maître et juge de thèse Mr.
Le professeur Fouad, ZOUAIDIA
Professeur d'Anatomopathologie.***

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites
en ayant accepté de juger notre thèse.*

*Vous trouverez dans ce travail l'assurance de notre gratitude,
notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.*



Les abréviations



ACS	: Aponévrose cervicale superficielle
AF	: Adénome folliculaire
ARAI	: Antagoniste de l'angiotensine II
ASCO	: American Society Of Clinical Oncology
ATA	: American Thyroid Association
AUS	: Atypie de signification indéterminée
CHU	: Centre hospitalier universitaire
EE	: Exam extemporané
EFVCPT	: Variante folliculaire encapsulée du carcinome papillaire de la thyroïde
FC	: Carcinome folliculaire
FLUS	: Lésion folliculaire de signification indéterminée
FN	: Néoplasme folliculaire
FNA/PNA	: Fine-needle aspiration/ ponction à l'aiguille fine
FTC	: Carcinome folliculaire thyroïdien
FVCPT	: Variante folliculaire du carcinome papillaire de la thyroïde
GEC	: Classificateur d'expression de gène
GMHN	: Goitre multi hétéro nodulaire
HPF	: High power fields (champs de haute puissance)
HTA	: Hypertension artérielle
ICC	: Immunohistochimie
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
NIFTP	: Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear feature
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
NIS	: Sodium iodide symporter
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PA	: Paquet année
PNST	: Peripheral nerve sheath tumours

PTC	: Carcinome papillaire de la thyroïde
RAI	: Iode radio actif
ROM	: Risk of malignancy
SCM	: Sterno-cleido-mastoïdien
SFN	: Néoplasme folliculaire suspect
SM	: Suspect de malignité
TBG	: Thyroxin Binding Globulin
TBSRTC	: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology
TDM	: Tomo densito-métrie
Tg	: Thyroglobuline
TgAb	: Anticorps anti-thyroglobuline
TRH	: Thyrotropin-releasing hormone
TSH	: Thyroid stimulating hormon
US	: Ultrasons
VN	: Valeur normale
VPN	: Valeur prédictive négative
VPP	: Valeur prédictive positive.



Sommaire



INTRODUCTION.....	1
RAPPELS.....	5
I.RAPPELS ANATOMIQUES :.....	6
II. RAPPELS HISTOLOGIQUES :.....	18
III. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES :.....	22
MATERIELS ET METHODES.....	26
I. MATERIEL :.....	27
II. MODALITES DE RECRUTEMENT :.....	28
RESULTATS.....	30
I.ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :.....	31
II. ETUDE CLINIQUE :.....	34
III. ETUDE PARACLINIQUE :.....	37
IV. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE :.....	42
V.TRAITEMENT :.....	46
VI. SURVEILLANCE ET EVOLUTION :.....	48
DISCUSSION.....	49
I. GENERALITES :.....	50
II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :.....	56
III. ETUDE CLINIQUE :.....	64
IV. ETUDE PARACLINIQUE :.....	68
V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :.....	88
VI. ALGORITHME POUR LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE DU NIFTP.....	111
VII. APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DANS LE DIAGNOSTIC DE NIFTP :.....	112
VIII. APPORT DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE (ICC) :.....	114
IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTI.....	116

X. TRAITEMENT DU NIFTP :	117
XI. SURVEILLANCE :	123
XII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :	124
CONCLUSION	126
RESUMES	129
ANNEXES	133
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES	144



Introduction



Le « néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec des caractéristiques nucléaires de type papillaire « NIFTP » » est une tumeur non invasive de souche folliculaire de la thyroïde avec une architecture folliculaire et ayant des noyaux montrant les mêmes caractéristiques retrouvées dans le carcinome papillaire de la thyroïde (PTC).

Le terme de NIFTP a été introduit en 2015 suite à une étude internationale et multidisciplinaire réalisée par un groupe de travail de la « Endocrine Pathology Society » [1]. Il a remplacé le sous-ensemble encapsulé non invasif du variant folliculaire du carcinome papillaire de la thyroïde (EFVPTC).

Le but de cette reclassification est :

- D'éviter le problème du surdiagnostic et du surtraitement des cancers indolents notamment le cancer de la glande thyroïde car le nombre de patients diagnostiqués avec un cancer de la thyroïde a triplé au cours des 30 dernières années alors que la mortalité a peu varié [2],
- De promouvoir une gestion plus conservatrice de ces tumeurs,
- De diminuer les coûts des soins et
- D'épargner aux patients le fardeau psychologique d'un diagnostic de cancer.

Il s'agit d'un néoplasme à très faible risque de malignité et de très bon pronostic. Son diagnostic définitif est posé par une étude anatomopathologique mais il peut être suspecté par la cytoponction à l'aiguille fine et par la biologie moléculaire.

Lorsqu'il est prélevé par aspiration à l'aiguille fine (FNA), le NIFTP est habituellement classé dans les catégories indéterminées du Système Bethesda de déclaration de la cytopathologie thyroïdienne. Il est caractérisé génétiquement par la fréquence des mutations *RAS* et les réarrangements de gènes dans *PPARG* ou *THADA*.

Mais c'est l'étude anatomopathologique sur la pièce opératoire qui permet de porter le diagnostic de certitude de NIFTP. Elle repose sur une étude rigoureuse et précise de la totalité de la capsule tumorale. La tumeur doit répondre à des critères d'inclusion à savoir la présence d'une encapsulation ou démarcation claire, un modèle de croissance folliculaire et un score nucléaire de 2-3 et doit exclure certains critères comme l'invasion et la nécrose tumorale.

Le traitement du NIFTP consiste en une chirurgie conservatrice à savoir une lobectomie sans traitement par iode radioactif (RAI) évitant ainsi une thyroïdectomie totale inutile et une hormonothérapie substitutive[3].

But de notre étude :

Notre étude porte sur 05 cas de NIFTP diagnostiqués au service d'anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Avicenne de Rabat.

Notre travail vise 3 objectifs :

- Etablir le profil épidémiologique des NIFTP ;
- Décrire leurs aspects anatomopathologiques ;
- Etudier les modalités thérapeutiques adaptées à ces néoplasmes et leur évolution.



Rappels



I.RAPPELS ANATOMIQUES :

La glande thyroïde est une glande endocrine impaire, elle se trouve dans la loge thyroïdienne à la partie antérieure du cou en dessous et en dehors du cartilage thyroïde.

Les rapports de la thyroïde, notamment avec les nerfs laryngés inférieurs et les glandes parathyroïdes sont d'une importance capitale pour le chirurgien.

1. La loge thyroïdienne : [4, 5]

- La loge thyroïdienne est située dans la région sous hyoïdienne médiane, à la face antérieure du cou, en regard de la trachée. Elle est limitée en arrière par l'axe viscéral et vasculaire du cou, et en avant par les muscles sous hyoïdiens engainés par le feuillet profond de l'aponévrose cervicale moyenne. Elle contient la glande thyroïde et les glandes parathyroïdes (Figure1).
- La Loge thyroïdienne a une forme de "U" ouvert en arrière et moulé sur l'axe viscéral du cou. Elle est limitée par la gaine thyroïdienne formée :
 - ✓ En arrière : par la gaine viscérale médialement qui entoure l'axe viscéral du cou et la gaine carotidienne latéralement qui entoure le paquet vasculo-nerveux du cou : l'artère carotide commune, la veine jugulaire interne et le nerf vague.
 - ✓ Plus en arrière : l'axe vertébral constitué par la face antérieure des corps vertébraux, les apophyses transverses des 4 dernières vertèbres cervicales, les muscles pré vertébraux et les muscles scalènes recouverts par l'aponévrose cervicale profonde.
 - ✓ En avant : la gaine thyroïdienne est formée par la lame profonde de l'aponévrose cervicale moyenne.

L'aponévrose cervicale moyenne s'insère en haut sur le bord inférieur de l'os hyoïde puis se dédouble en 2 lames :

- o La lame profonde : engaine les muscles thyro-hyoïdien et Sternothyroïdien pour se terminer sur la face postérieure du manubrium sternal.
- o La lame superficielle : engaine les muscles sternohyoïdien et omohyoïdien pour se terminer sur le bord supérieur du manubrium sternal.
- ✓ Plus en avant : l'aponévrose cervicale superficielle (ACS) recouvre les muscles sterno-cléido-mastoïdiens (SCM). Entre le bord antérieur des 2 muscles SCM, l'ACS contient dans son épaisseur les veines jugulaires antérieures.
- ✓ Enfin la peau recouvre un pannicule adipeux ainsi que la partie antérieure du muscle peaucier du cou (ou le muscle platysma du cou).

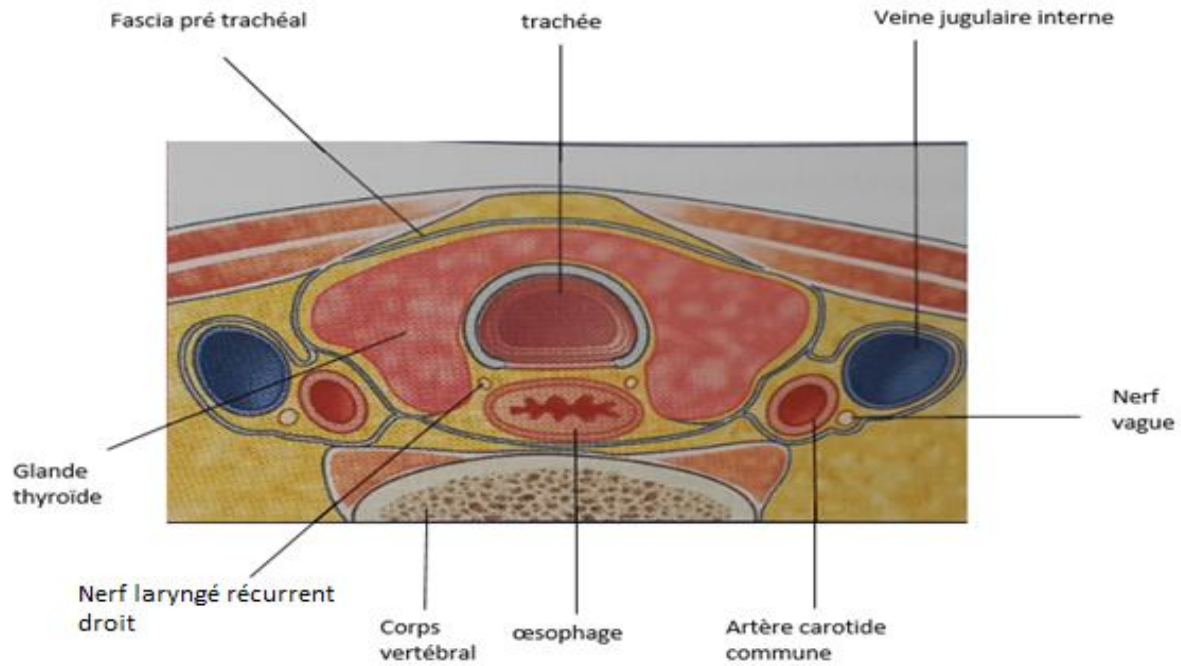


Figure 1 Schéma de la glande thyroïde dans la loge antérieure du cou

2. La glande thyroïde : [4, 5]

a) Morphologie et situation de la thyroïde :

La glande thyroïde a la forme d'un H, avec une concavité postérieure.

Elle est formée de deux lobes latéraux qui couvrent les faces antérolatérales de la trachée, le cartilage cricoïde et la partie inférieure du cartilage thyroïde, et d'un isthme qui réunit les deux lobes et croise la face antérieure des 2^{ème} et 3^{ème} anneaux cartilagineux de la trachée. Le plus souvent, le bord supérieur de l'isthme émet un prolongement verticalement ascendant en avant du larynx, légèrement décalé à gauche que l'on appelle : la pyramide de Lalouette ou le lobe pyramidal. (Figure2)

b) Volume et poids de la glande :

La thyroïde est plus développée chez la femme que chez l'homme et elle s'hypertrophie de façon transitoire au cours de la puberté et de la grossesse. Son poids est estimé à 30g. La hauteur des lobes latéraux est de 6cm en moyenne, l'isthme mesure 1cm de large et 1.5cm de haut.

c) Consistance :

Le parenchyme thyroïdien a une coloration rose rougeâtre, une consistance molle et friable. Sa surface est lisse et lobulée. Il est entouré d'une mince capsule fibreuse adhérente à la glande et d'une gaine viscérale qui constitue la loge thyroïdienne. C'est entre la capsule et la gaine viscérale que se situe le plan de clivage utilisé chirurgicalement.

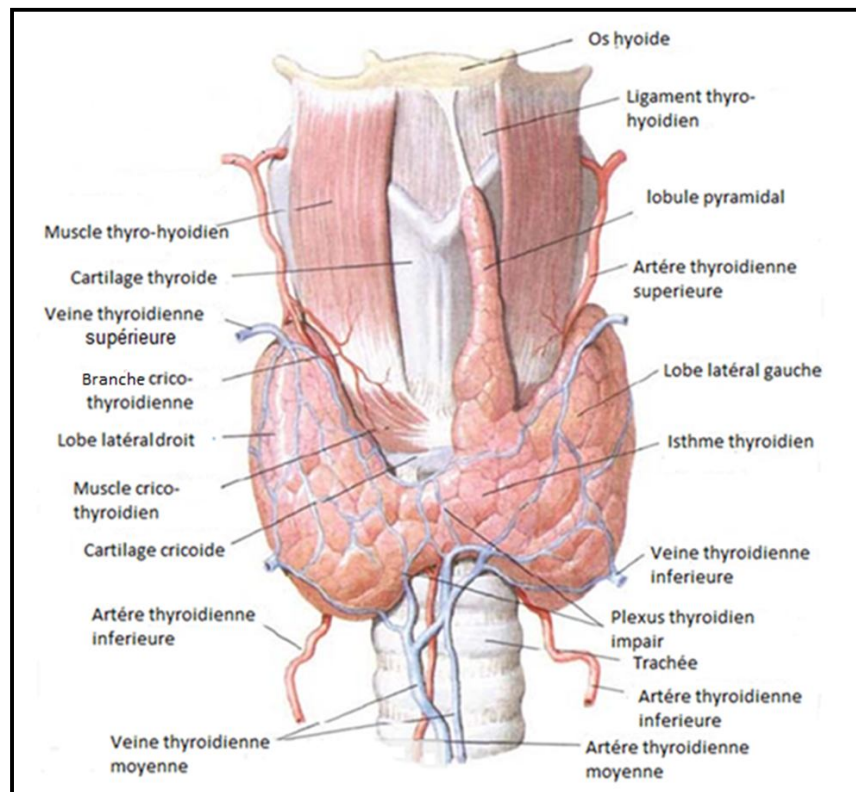


Figure 2: Schéma montrant l'anatomie de la glande thyroïde : vue antérieure. [6]

d) Rapports de la glande thyroïde [5, 7] :

- Rapports superficiels :

La paroi antérieure du corps thyroïde est recouverte par une série de plans celluloux, musculaires et aponévrotiques (Figure 3).

De la superficie à la profondeur on retrouve :

- La peau et le pannicule adipeux ;
- L'aponévrose cervicale superficielle qui engaine les muscles sterno-cléido-mastoïdiens latéralement et contient les veines jugulaires antérieures ;
- L'aponévrose cervicale moyenne formée par deux feuillets qui engainent les muscles sous hyoïdiens et délimite le losange de la trachéotomie.

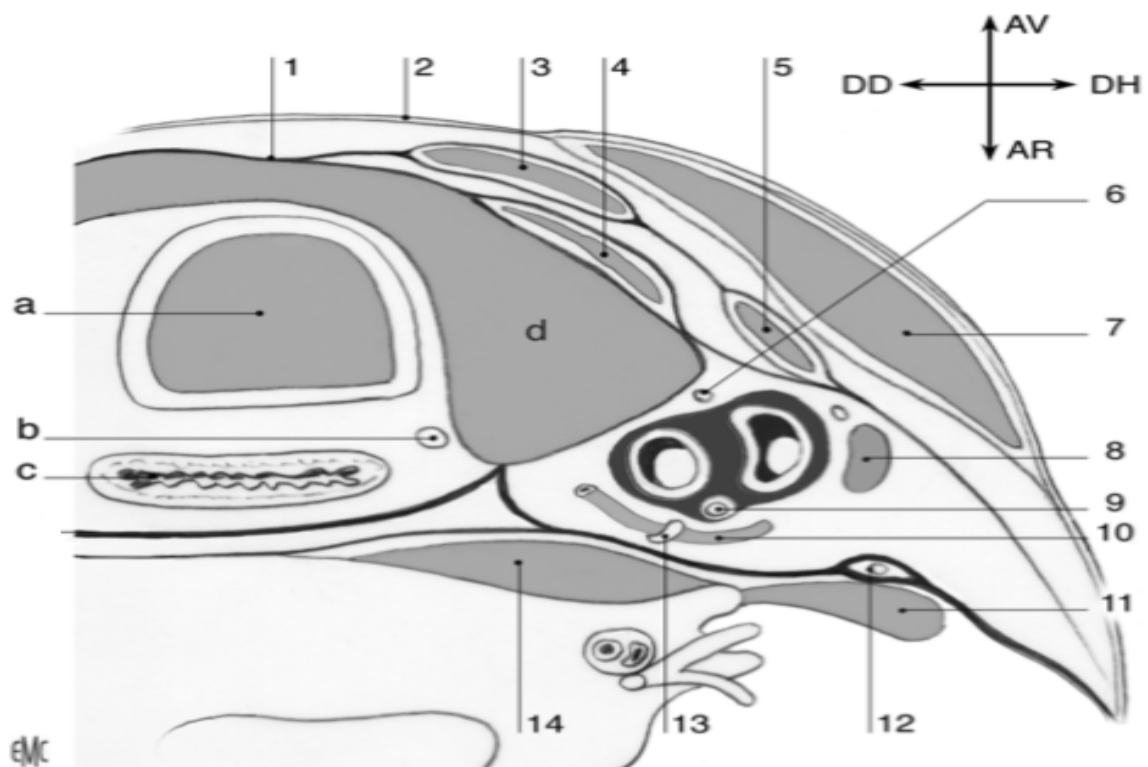
- Rapports profonds :

- L'isthme thyroïdien : Il recouvre les 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} anneaux trachéaux. Il est fixé à la trachée par le ligament médian de Gruber. Son bord supérieur est longé par l'arcade vasculaire d'anastomose des branches thyroïdiennes supérieures. Son bord inférieur est distant de 2 cm de la fourchette sternale.
- Les lobes latéraux :
 - o La face postéro externe répond au paquet vasculonerveux du cou qui regroupe : l'artère carotide commune, la veine jugulaire interne et le nerf vague.

La gaine vasculaire du cou adhère à ce niveau à la gaine viscérale et on retrouve plus en dehors les ganglions de la chaîne jugulo carotidienne.

- o Face interne des lobes latéraux : concave, elle répond à la face latérale de la trachée, du cartilage cricoïde et du cartilage thyroïde. Plus en arrière, elle est en rapport avec l'œsophage cervical et la partie inférieure du pharynx.
- o Le bord postéro interne : épais et vertical, il contracte les rapports les plus importants avec :
 - ❖ L'œsophage : dont il est plus proche du côté gauche que du côté droit.
 - ❖ Le nerf récurrent : Il monte à gauche dans l'angle trachéo-oesophagien, et à droite latéralement à la trachée. Rapport important qui peut être comprimé ou envahi par une tumeur thyroïdienne, ou lésé au cours d'une thyroïdectomie.
 - ❖ Les glandes parathyroïdes : deux petites glandes endocrines situées dans la graisse de l'espace thyroïdien à chaque côté de la glande thyroïde.
 - ❖ L'artère thyroïdienne inférieure : aborde le lobe thyroïdien à l'union 2/3 supérieur et 1/3 inférieur du bord postéro interne.

Le bord postéro interne constitue une zone dangereuse au cours de la chirurgie thyroïdienne par la présence du nerf récurrent et les glandes parathyroïdes. Le chirurgien, pratiquant une thyroïdectomie subtotale, abandonne à ce niveau le plan extra capsulaire pour le plan intracapsulaire, ménageant une lame postérieure [7].



- | | |
|---|-----------------------------------|
| 9. Aponévrose cervicale moyenne | 1. . Ganglion lymphatique |
| 10.. Aponévrose cervicale superficielle | 2. Nerf pneumogastrique/vague X |
| 11.Muscle sternocleido-hyoïdien | 3. Artère thyroïdienne inférieure |
| 12.Muscle sternothyroïdien | 4. Muscle scalène antérieur |
| 13.Muscle omohyoïdien | 5. Nerf phrénique |
| 14.Nerf hypogloss XII | 6. Sympathique long du cou |
| 15.Muscle sterno-cléido-mastoïdien | 7. Aponévrose cervicale profonde |
| a. Trachée | c. Œsophage |
| b. . Nerf récurrent | d. Thyroïde |

Figure 3 . Coupe transversale montrant les rapports de la glande thyroïde. [8]

e) La vascularisation artérielle [4,5] :

Deux artères importantes vascularisent la glande thyroïde (Figure 4) :

- Artère thyroïdienne supérieure : première branche de l'artère carotide externe. Elle descend le long du bord latéral du muscle thyro-hyoïdien pour gagner le pôle supérieur du lobe latéral de la glande où elle se divise en trois branches terminales : une branche externe qui longe le côté du lobe latéral, une branche interne qui gagne le bord supérieur de la glande, une branche postérieure qui gagne la face postérieure de la glande. Elle va s'anastomoser avec les branches de l'artère controlatérale et former ainsi un filet vasculaire très riche.
- Artère thyroïdienne inférieure : branche du tronc thyro-cervical, qui provient de la première portion de l'artère subclavière. Elle monte le long du bord interne du muscle scalène antérieur, passe en arrière de la gaine carotidienne, et gagne le pôle inférieur du lobe latéral de la glande thyroïde. Elle se divise en trois branches : Inférieure, qui longe le bord inférieur de l'isthme, une branche postérieure, qui monte verticalement le long du bord postérieur des lobes latéraux et une branche profonde, qui s'insinue entre la trachée et la glande thyroïde.
- L'artère thyroïdienne moyenne : est une artère impaire et inconstante, elle provient du tronc brachiocéphalique ou de la crosse de l'aorte et monte vers le bord inférieur de l'isthme thyroïdien.

Ces différentes artères réalisent des anastomoses verticales et horizontales.

f) Drainage veineux [4,5] :

Les veines du corps thyroïde forment un important plexus à la surface de la glande et se drainent par trois groupes (Figure 4) :

- Veine thyroïdienne supérieure : elle forme avec les veines linguale et faciale le tronc thyro-lingo-facial qui se jette dans la veine jugulaire interne.
- Veine thyroïdienne moyenne : se jette dans la veine jugulaire interne.
- Veine thyroïdienne inférieure : se jette dans le tronc veineux brachio-céphalique.

g) Innervation de la glande thyroïde [4,5] :

Elle provient du sympathique cervical et du nerf vague, se regroupant en 2 pédicules :

- Un pédicule supérieur : il aborde le pôle supérieur de la glande en cheminant en arrière de l'artère thyroïdienne supérieure. Il provient du ganglion cervical supérieur, du nerf laryngé supérieur et du nerf laryngé externe.
- Un pédicule inférieur : il chemine en avant de l'artère thyroïdienne inférieure qu'il rejoint au niveau de sa terminaison. Il provient du ganglion cervical supérieur par l'intermédiaire du nerf cardiaque supérieur, du récurrent, du vague et du ganglion cervical moyen, les filets nerveux issus de ces 3 derniers éléments s'anastomosent pour former le plexus sympathico-récurrentiel (Figure 4)

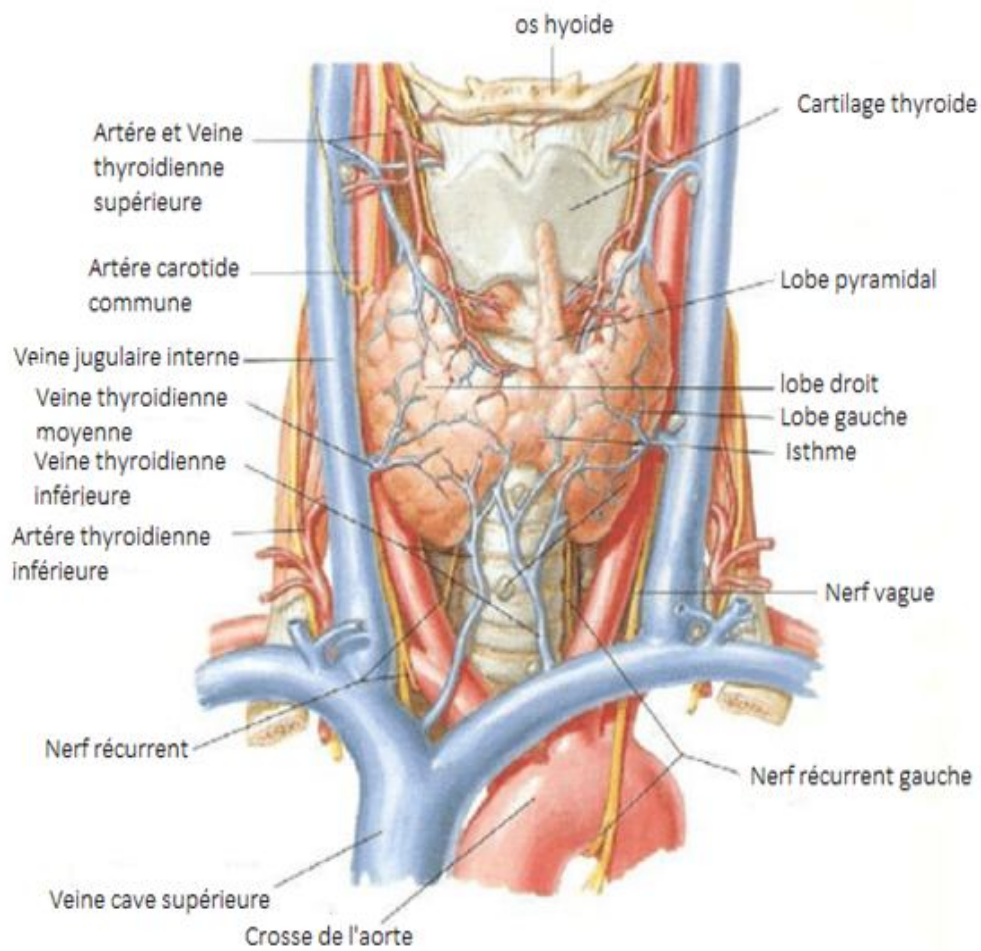


Figure 4 . Schéma montrant la vascularisation et l'innervation de la glande thyroïde. [8]

h) Drainage lymphatique [4] :

Les lymphatiques du corps thyroïde naissent d'un fin réseau sous capsulaire d'où émergent les collecteurs médians et les collecteurs latéraux (Figure 5) :

- Les collecteurs médians se rendent soit en haut aux ganglions pré-laryngés, soit en bas vers les ganglions pré-trachéaux jusqu'aux ganglions médiastinaux ventraux.
- Les collecteurs latéraux se subdivisent en trois pédicules qui suivent sensiblement le trajet veineux et se rendent aux ganglions de la chaîne jugulaire interne.

Ainsi le drainage lymphatique de la glande thyroïde se caractérise par son extrême diffusion cervicale et médiastinale.

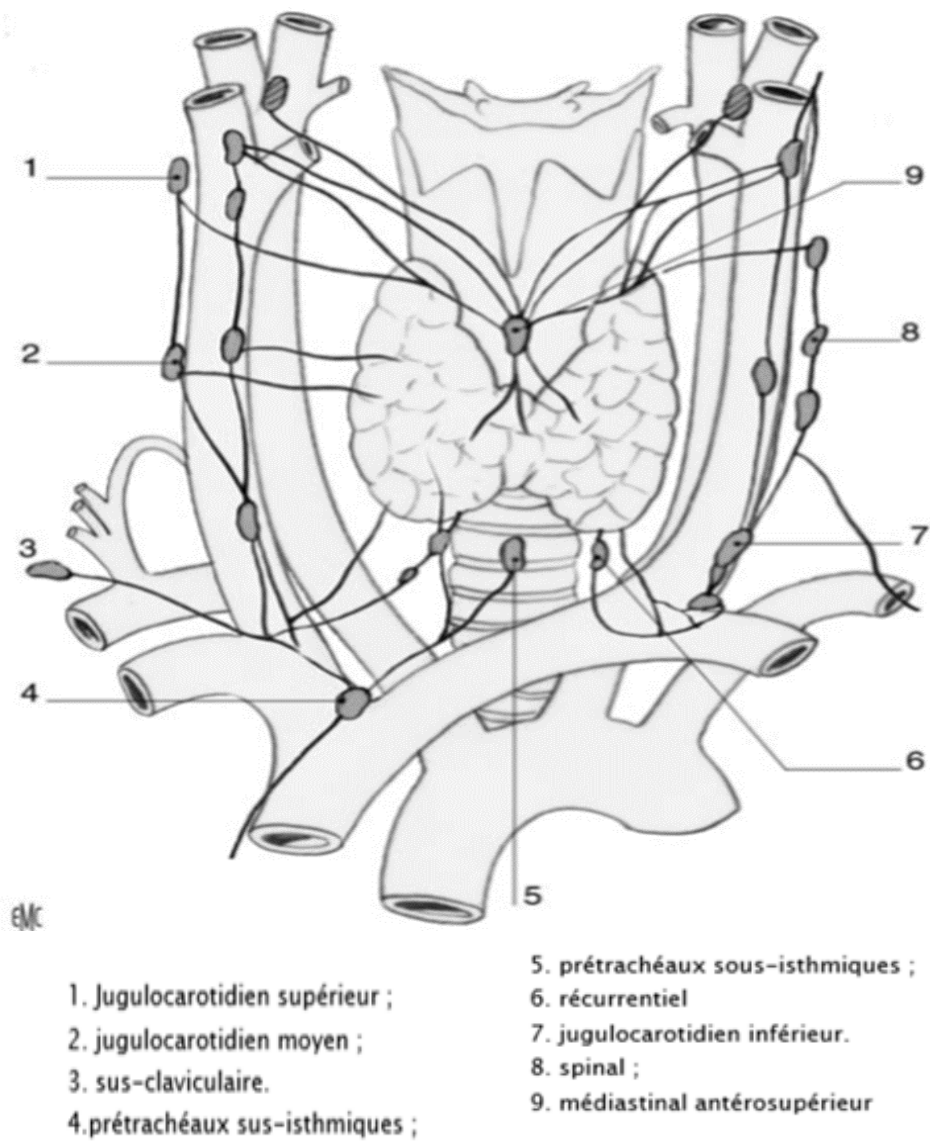


Figure 5 : Schéma des territoires du drainage lymphatique de la glande thyroïde. [8]

II. RAPPELS HISTOLOGIQUES :

L'organisation de la thyroïde est homogène, faite d'une structure de base nommée vésicule ou follicule. Il s'agit d'une structure sphérique creuse formée d'un épithélium uni stratifié reposant sur une lame conjonctive et limitant une lumière contenant une substance visqueuse : la Colloïde.

Le follicule regroupe deux types de cellules : des cellules folliculaires et des cellules C ou cellules à calcitonine.

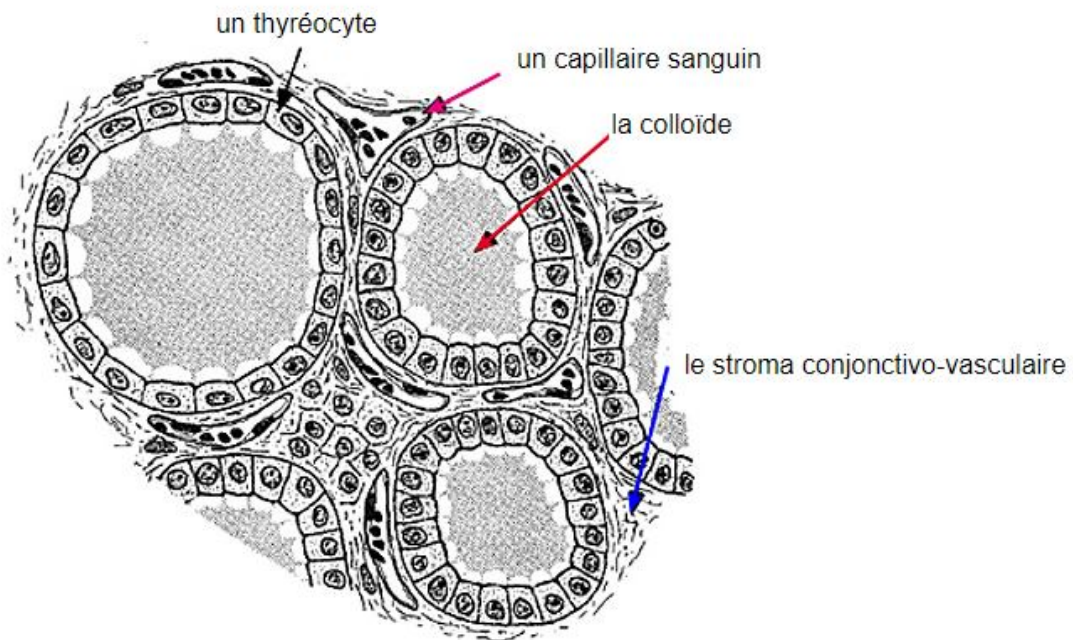


Figure 6: Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde [9]

1. Les cellules folliculaires [9] :

Appelées aussi cellules vésiculaires ou thyrocytes, elles sont d'origine endodermique. Elles représentent 99,9% du parenchyme thyroïdien total. Elles sécrètent les hormones thyroïdiennes T3 (tri-iodothyronine) et T4 (tétra-iodothyronine ou thyroxine).

a) En microscopie optique :

Les cellules folliculaires montrent des variations de taille et de forme selon l'activité fonctionnelle de la glande. Les cellules de forme aplatie sont relativement inactives alors que les cellules cubiques traduisent un état d'activité fonctionnelle moyenne, leur fonction majeure étant la sécrétion de la substance colloïde. Quant à la forme cylindrique, elle indique une résorption accrue de la thyroglobuline Tg et une excrétion d'hormones actives dans le sang.

Le noyau de ces cellules est en position centrale dans la cellule au repos, parabasale dans la cellule active. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse ou mottée. Le cytoplasme est faiblement éosinophile. Il existe une polarité nettement définie de cette cellule folliculaire : le pôle apical est orienté vers la colloïde alors que le pôle basal, reposant sur la membrane collagène, est en contact avec le réseau sanguin [8].

b) En microscopie électronique :

Les cellules folliculaires sont disposées en une assise unique autour de la Colloïde et reposent sur une membrane basale qui les sépare du stroma interstitiel.

Le pôle apical est hérissé de multiples microvillosités émanant du cytoplasme et plongeant dans la Colloïde.

Le pôle basal, intimement appliqué contre la basale du follicule, est déformé par de profondes invaginations qui peuvent remonter à proximité du noyau.

Les faces latérales sont pourvues de desmosomes et de systèmes de jonction très efficaces maintenant le système de polarité.

Le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de golgi, particulièrement développés, sont caractéristiques des cellules sécrétoires. (Figure 7)

2. Les cellules C [9] :

Appelées aussi cellules para folliculaires, cellules interstitielles ou cellules claires. Elles représentent moins de 0,1% du parenchyme thyroïdien.

a) En microscopie optique :

Les cellules C sont difficiles à voir en technique standard : il s'agit d'éléments plus volumineux que les cellules folliculaires, comportant un cytoplasme clair, finement granuleux et un noyau central ovalaire.

b) Microscopie électronique :

Elles sont situées contre la lame basale des follicules et n'entrent jamais en contact avec la colloïde. Elles sont principalement caractérisées, en microscopie électronique, par la présence dans leur cytoplasme de nombreux grains très denses bordés par une membrane. Ces grains de sécrétion de calcitonine seront ensuite libérés par exocytose et gagneront les capillaires sanguins voisins (Figure7).

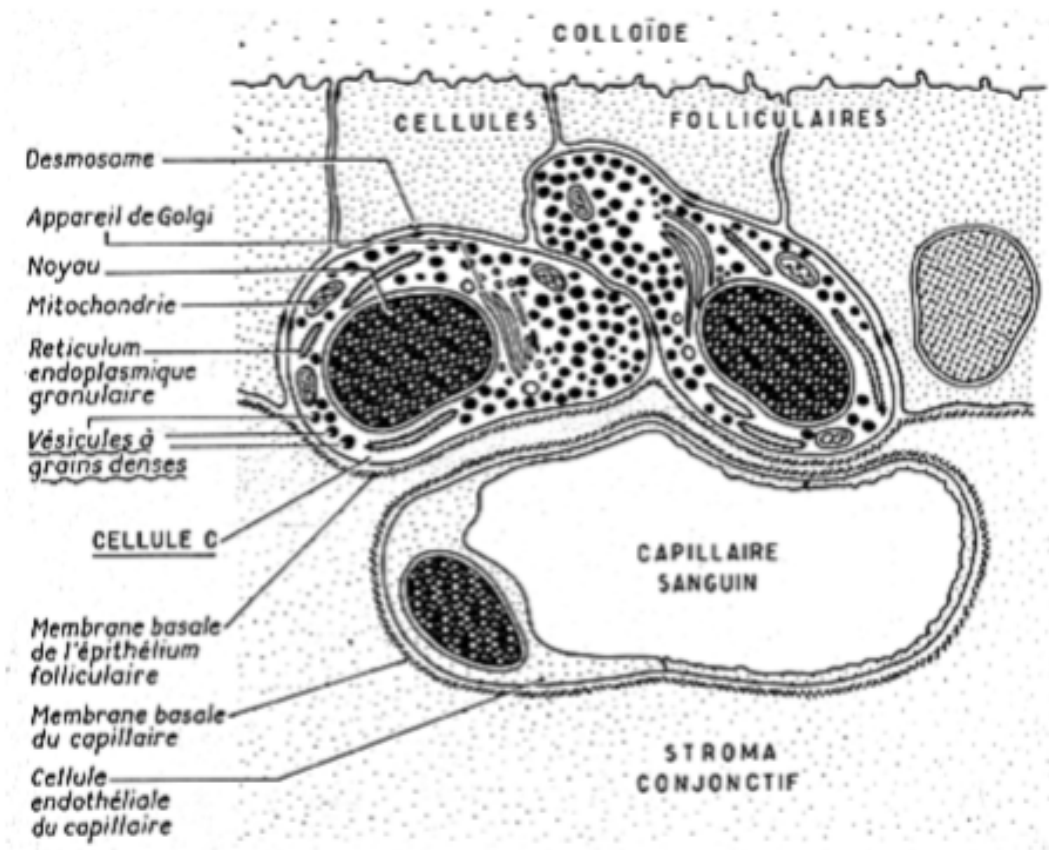


Figure 7 : Schéma d'une coupe histologique montrant les cellules folliculaires et les cellules C de la glande thyroïde.[9]

III. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES :

1. Hormonogenèse : [10]

La synthèse des hormones thyroïdiennes se fait par différentes étapes (Figure 8) :

- L'iode est capté dans la circulation sanguine au niveau du pôle basal du thyrocyte, par le transporteur actif NIS.
- Il est acheminé dans le thyrocyte pour rejoindre le pôle apical où il passe par le transporteur passif : la Pendrine.
- La synthèse de la Tg s'effectue par un mouvement « ascendant » du pôle basal vers le pôle apical par assemblage de chaînes polypeptidiques dans les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux du thyrocyte puis incorporation d'hydrates de carbone pendant le transport de la molécule vers et dans l'appareil de Golgi.
- À ce niveau, la Tg encore non iodée est assemblée en vésicules qui sont dirigées vers le pôle apical. À l'interface pôle apical-colloïde, se produit l'iodation de la molécule de Tg sous l'action de la peroxydase thyroïdienne puis elle sera déversée et stockée dans la colloïde.
- La production de T3 et de T4 s'effectue par un mouvement intracellulaire inverse « descendant » du pôle apical vers le pôle basal, la Tg est alors captée dans la Colloïde sous forme de vésicules d'endocytose qui sont résorbées dans le cytoplasme où elles fusionnent avec des lysosomes.

- Dans ces organites riches en hydrolases acides, la Tg est protéolysée avec libération de T3 et T4 qui seront finalement secrétées au pôle basal dans le système vasculaire.

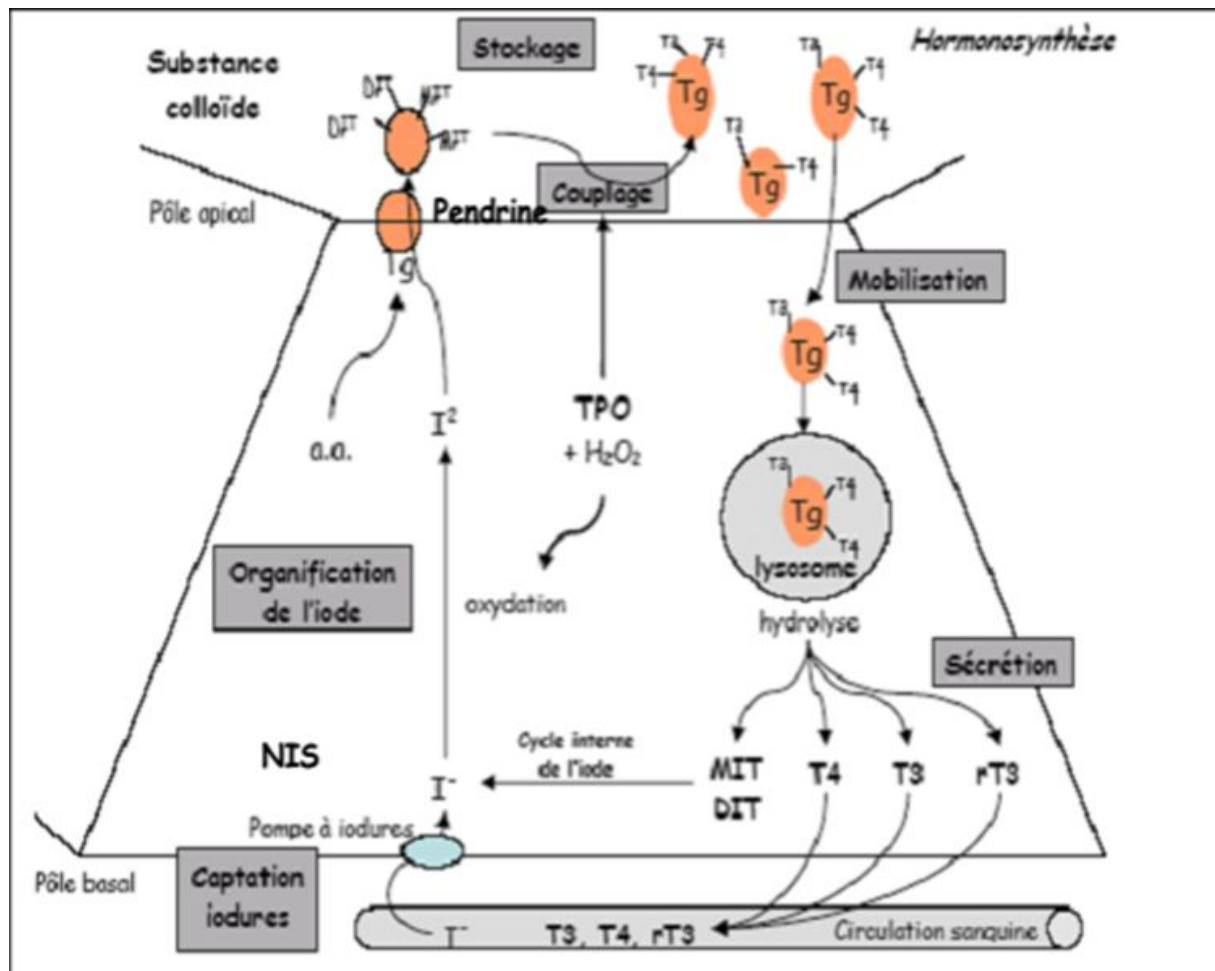


Figure 8 : Schéma récapitulatif de l'hormonogénèse thyroïdienne.[10]

2. Transport : [10]

Les hormones thyroïdiennes vont circuler grâce à des protéines de transport. Lorsqu'elles sont liées, les hormones thyroïdiennes sont inactives. La fraction de ces hormones libres circulantes est infime et c'est cette partie qui est active sur les organes cibles.

Il existe trois protéines de transport différentes :

- La Thyroxin Binding Globulin (TBG). Elle est spécifique et fixe 75% de la T4 et T3, elle est synthétisée par le foie.
- La Transthyrétine ou pré-Albumine, spécifique, fixe 15% de la T4.
- Albumine, non spécifique, fixe 10% de la T4.

3. Régulation des hormones thyroïdiennes :

Le principal système de régulation des hormones thyroïdiennes est représenté par l'axe thyroïdarien qui est soumis à un rétro-contrôle (feed-back) positif ou négatif selon le taux des hormones thyroïdiennes et de la TSH.

Il est complet par un système d'autorégulation thyroïdienne.

La TSH est sécrétée par l'hypophyse sous l'action stimulante de la TRH qui est d'origine hypothalamique. Leur action dépend du taux des hormones thyroïdiennes circulantes (Figure 9).

La TSH exerce un contrôle positif sur le thyrocyte en agissant à plusieurs niveaux :

- Elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormonosynthèse ;

- Elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de la thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase ;
- Enfin, la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.

Il existe un rétrocontrôle négatif de T3 et T4 sur la TSH hypophysaire et sur la TRH hypothalamique.

L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant :

- Un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode : effet Wolf-Chaikoff.
- Une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode. L'iode est donc en lui-même, un régulateur de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

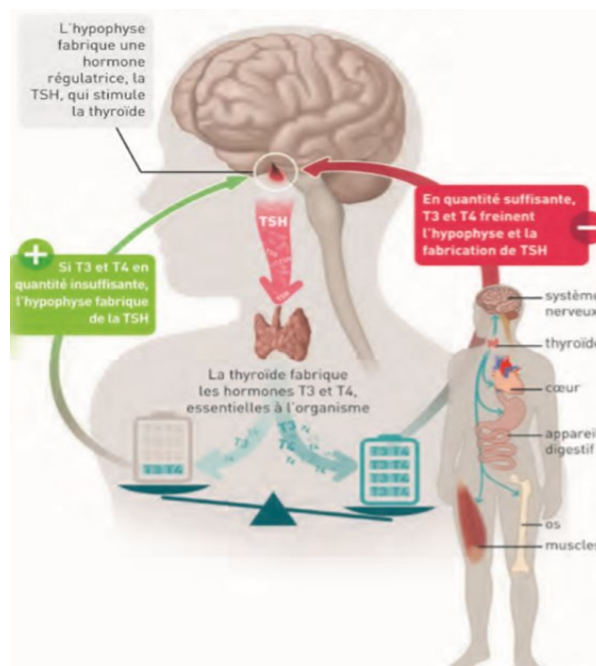


Figure 9 : Schéma montrant la régulation des hormones thyroïdiennes. [11]



Matériels et méthodes



I. MATERIEL :

A. Type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 05 cas ayant un « Néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec des caractères nucléaires du papillaire » colligés au niveau du service d'anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rabat.

B.Durée de l'étude :

Notre étude s'est étalée sur une période de 02ans : de janvier 2016 à décembre 2017.

C. Critères d'inclusion et d'exclusion :

- **Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans notre étude tous les patients présentant un NIFTP seul confirmé par l'étude anatomopathologique sur la pièce opératoire.

- **Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de notre étude les patients ayant une autre tumeur thyroïdienne bénigne ou maligne ou ayant un NIFTP associé à une autre entité histologique qu'elle soit maligne ou bénigne.

II. MODALITES DE RECRUTEMENT :

Nous avons collecté nos cas par une recherche effectuée dans les comptes rendus anatomopathologiques (version informatisée) au niveau du service d'anatomopathologie du CHU de Rabat.

Nos 05 patients présentant un NIFTP ont été pris en charge dans les services suivants :

- ✓ Service de chirurgie A de l'hôpital Avicenne de Rabat ;
- ✓ Service de chirurgie B de l'hôpital Avicenne de Rabat ;
- ✓ Service de chirurgie C de l'hôpital Avicenne de Rabat.

Les différentes données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients dans les services sus cités. L'ensemble des paramètres étudiés a été noté sur une fiche d'exploitation (Annexe 1) selon les rubriques suivantes :

- Epidémiologie : âge, sexe ;
- Antécédents personnels et familiaux ;
- Motif de consultation ;
- Délai de consultation ;
- Examen clinique ;
- Examens paracliniques : bilans biologiques, échographie cervicale, cytologie thyroïdienne, biologie moléculaire, immunohistochimie et scintigraphie thyroïdienne.
- Étude anatomopathologique ;

- Modalités thérapeutiques ;
- Surveillance et évolution des patients.

Certaines données nécessaires pour notre étude et non mentionnées dans les dossiers médicaux ont été recueillies en contactant nos patients dans leur numéro de téléphone gardé dans leur dossier médical.

En ce qui concerne les considérations éthiques, le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



Résultats



I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Fréquence :

Notre étude a porté sur 05 cas de patients atteints de NIFTP sur une période de 2ans allant de : janvier 2016 à décembre 2017.

Le diagnostic a été porté au service d'anatomopathologie du CHU de Rabat sur 215 cas de gestes chirurgicaux thyroïdiens, dont 178 thyroïdectomies totales et 37 lobo-isthmectomies, toutes pathologies chirurgicales thyroïdiennes confondues.

On peut en déduire que le NIFTP représente 2.32% de toute la pathologie chirurgicale thyroïdienne.

Sur les 215 cas de gestes chirurgicaux thyroïdiens, nous avons recensé 44 cas de carcinome papillaire de la thyroïde (PTC), le NIFTP représente alors 11,36% de l'ensemble des PTC diagnostiqués pendant notre période d'étude.

Sur l'ensemble des PTC diagnostiqués, nous avons trouvé 28 cas de carcinomes papillaires variante folliculaire, le NIFTP représente donc 17,85% de cette variante du carcinome papillaire de la thyroïde.

2. Répartition selon l'Age :

L'âge moyen de nos patients est de 47,2 ans avec des extrêmes allant de 35 à 57ans.

La moyenne d'âge chez les femmes est de 43 ans.

La moyenne d'âge chez les hommes est de 53,5 ans.

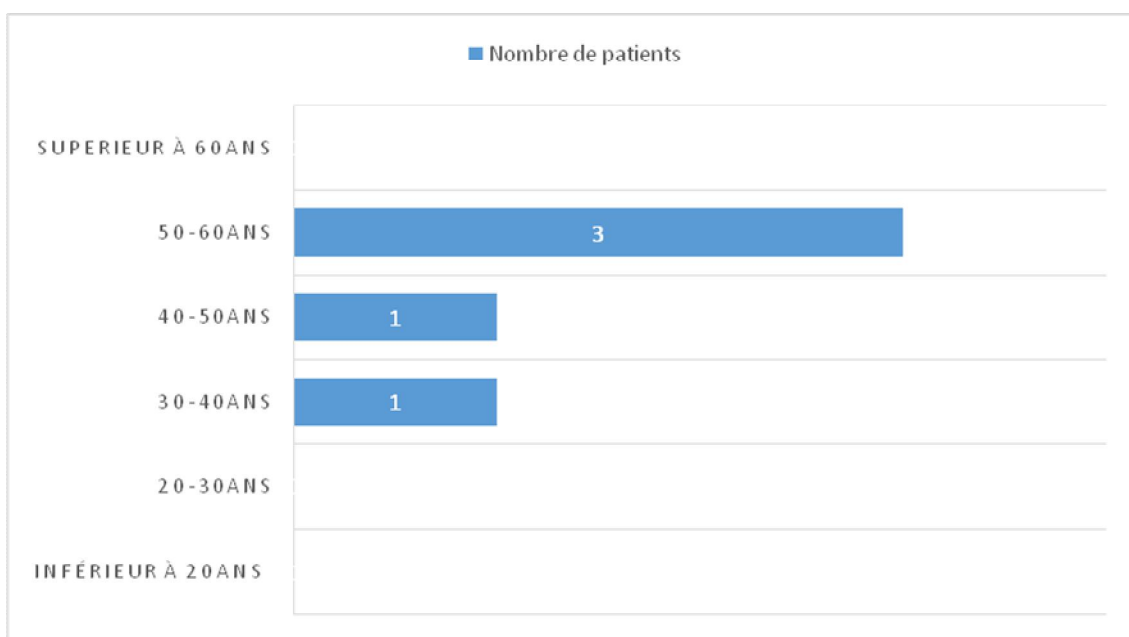


Figure 10 : Le nombre des malades selon les tranches d'âge.

3. Répartition selon le sexe :

Parmi nos 05 patients, 03 étaient des femmes et 02 étaient des hommes.

Avec un sex ratio femme/homme de 1.5

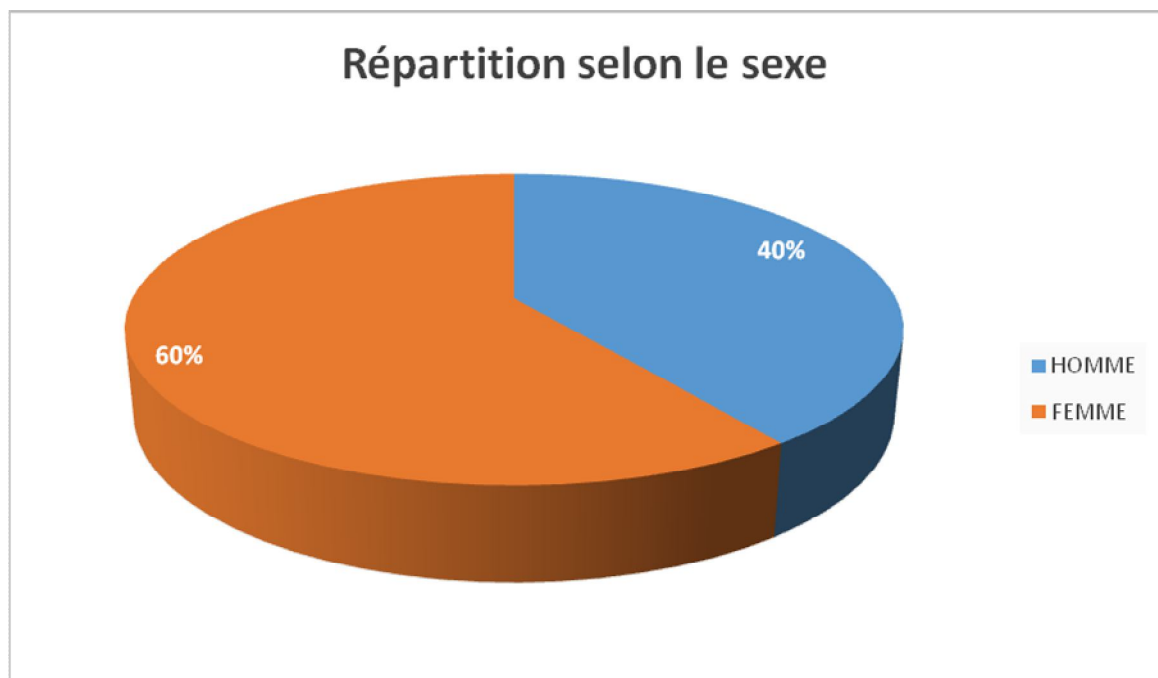


Figure 11: Répartition des patients selon le sexe.: Répartition des patients selon le sexe.

II. ETUDE CLINIQUE :

1. Les antécédents :

a) Personnels :

Aucun de nos 05 patients n'avait d'antécédent personnel thyroïdien qu'il soit médical ou chirurgical.

En ce qui concerne les autres antécédents personnels :

- La notion d'irradiation cervicale n'a été retrouvée chez aucun de nos malades.
- Un malade avait une IRCT au stade d'hémodialyse à raison de 2 séances par semaine depuis 2ans.
- Un autre malade avait un tabagisme chronique à raison de 45PA sevré il y a 14ans, une tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérie il y a 26ans et une cardiopathie ischémique récente sous traitement.
- Une malade était suivie pour HTA depuis 3ans contrôlée sous traitement ARAII et suivie en néphrologie pour lithiase rénale bilatérale récidivante également depuis 3ans.
- Nos 02 autres malades n'avaient aucun antécédent particulier à signaler.

b) Familiaux :

La notion de goitre chez la sœur et deux cousins a été retrouvée chez un patient seulement.

Les autres malades n'avaient aucun antécédent familial thyroïdien ou autre à signaler.

2. Les circonstances de découverte :

Nos 05 patients ont consulté suite à la découverte d'une tuméfaction cervicale antérieure indolore soit 100% des cas.

La consultation pour adénopathie cervicale ou pour les signes fonctionnels de compression (dysphagie, dyspnée...) n'a été retrouvée chez aucun de nos patients.

3. Délai de consultation :

Le délai de consultation était de 2ans chez 02 de nos malades, de 1an chez 02 malades et de 05 mois chez la dernière malade. Avec un délai moyen de consultation de 15,5 mois.

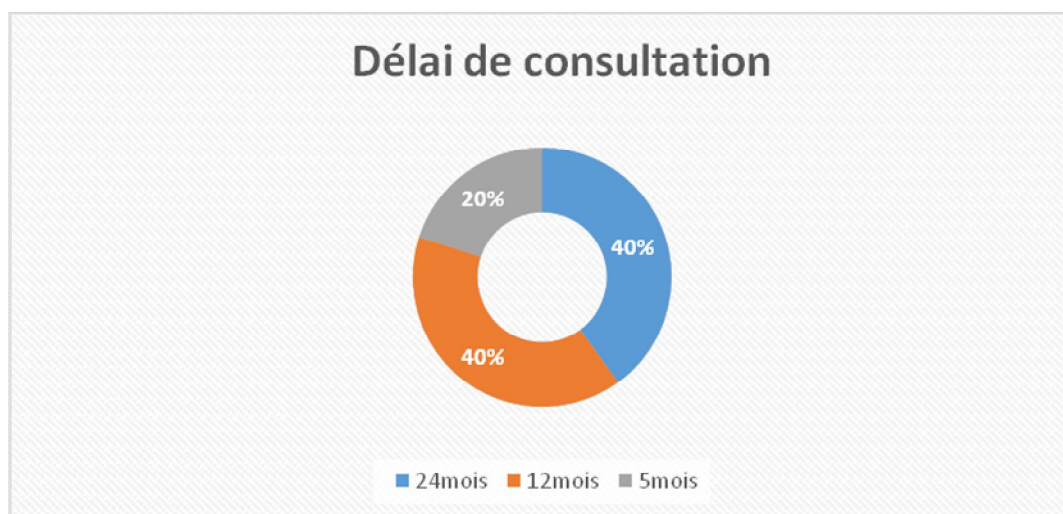


Figure 12 : Pourcentage des malades selon le délai de consultation.

4. Examen physique :

L'examen physique a révélé :

- Un goitre chez 04 de nos patients soit 80%, 03 d'entre eux avaient un goitre homogène soit 75%, le quatrième malade avait un goitre multinodulaire 25%.
- Un nodule thyroïdien a été retrouvé chez un seul malade soit 20%. Il présentait les caractéristiques suivantes :
 - ✓ Localisation au niveau du lobe droit ;
 - ✓ Ascendant à la déglutition ;
 - ✓ Indolore ;
 - ✓ De contours réguliers ;
 - ✓ Mesurant 3cm ;
 - ✓ Sans souffle ni Thrill.
- Les adénopathies et les signes de dysthyroïdie clinique n'ont été retrouvés chez aucun de nos patients.

III. ETUDE PARACLINIQUE :

1. Biologie :

a) Le bilan thyroïdien (TSH, T3 et T4) :

Il a été demandé chez 100% de nos malades :

- 04 étaient en euthyroidie.
- 01 malade présentait une hyperthyroïdie biologique :
 - ✓ TSH : 0.056 μ UI/ml (VN : 0.35-4.94)
 - ✓ T3 : 4.11 pg/ml (VN : 1.71-3.71)
 - ✓ T4 : 1.31 ng/dl (VN : 0.7-1.48)

2. L'échographie cervicale :

Elle a été demandée systématiquement chez tous nos malades. Elle a retrouvé :

a) Thyroïde :

- Un nodule isolé dans 03 cas soit 60%,
- Un goitre multi hétéro nodulaire chez les 02 autres malades soit 40%.

Les caractéristiques de ces nodules qu'ils soient isolés ou au sein d'un goitre étaient comme suit :

- Sièges :

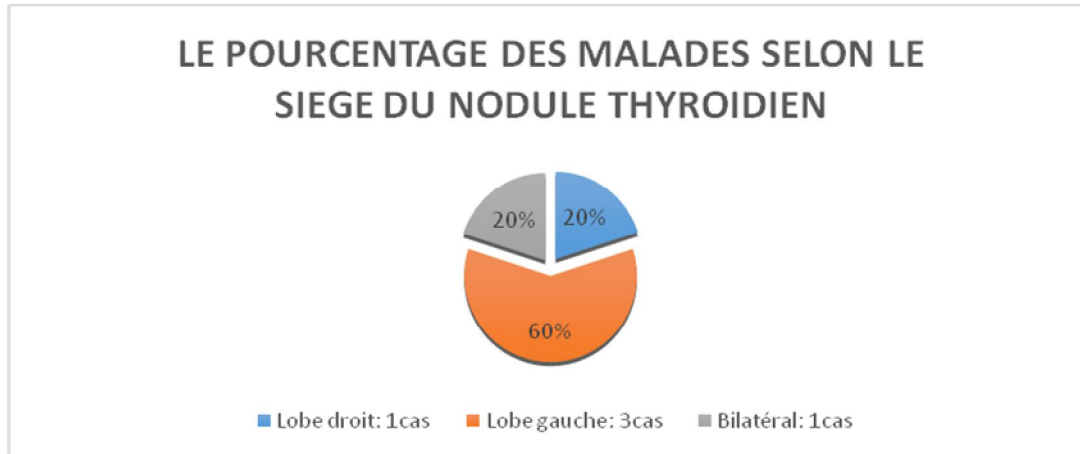


Figure 13 : Pourcentage des malades selon le siège du nodule thyroïdien.

- Forme :

Tous les nodules étaient ovalaires.

- Echogénicité :

Les nodules hypo échogènes étaient les plus fréquents et représentaient 80%, le nodule iso échogène représentait 20%. Aucun nodule n'était hyperéchogène.

Le caractère homogène ou non des nodules n'était précisé que chez 02 de nos patients et qui avaient des nodules hétérogènes.

- Composante :

Elle a été précisée dans 01 seul cas. Les nodules ici avaient une composante kystique et charnue.

- Contours et limites :

Ils étaient réguliers et bien limités dans 03 cas. Dans 02 cas ce caractère n'était pas précisé dans le dossier médical.

- Taille :

La taille des nodules était très variée, parfois la mensuration n'était pas précisée avec exactitude pour les grands nodules. Le plus petit nodule mesurait 8mm.

- Micro calcifications :

N'étaient présentes que chez 01 seul malade soit 20%.

- Classification TIRADS :

Dans notre étude elle a été précisée chez 04 malades :

- 2 malades avaient des nodules classés TIRADS IV A ;
- Un cas avait un nodule classé TIRADS III ;
- Un cas avait une association de nodules classés TIRADS III et IV A.

La classification TIRADS n'a pas été précisée chez un malade.



Figure 14 : Image échographique montrant un nodule ovalaire toto lobaire gauche hétérogène hypo échogène classé TIRADS III (centre de radiologie CHU Ibn Sina).



Figure 15 : Image échographique d'un nodule toto lobaire droit ovalaire, de grand axe parallèle à la peau, bien limité, d'échostructure hypo échogène homogène, mesurant 3*1cm (centre de radiologie CHU Ibn Sina).

b) Parathyroïdes :

Les parathyroïdes étaient sans anomalies.

c) Adénopathies cervicales :

Elles n'ont été retrouvées chez aucun de nos 05 malades.

3. La cytoponction à l'aiguille fine :

4. Biologie moléculaire :

5. Immunohistochimie :

Elles n'ont été réalisées chez aucun de nos malades.

6. Radiographie thoracique standard :

A été demandée systématiquement chez tous les malades. Tous avaient une radiographie pulmonaire normale.

7. La scintigraphie thyroïdienne :

Elle n'a pas été demandée pour aucun de nos 05 malades.

IV. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE :

1. Exam extemporané :

N'a été fait pour aucun de nos malades.

2. Pièces anatomiques :

L'examen anatomopathologique a été réalisé sur les pièces issues de :

- ✓ Une isthmolobectomie droite chez 01 malade.
- ✓ Une isthmolobectomie gauche chez 01 malade.
- ✓ Une thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire chez 02 malades.
- ✓ Une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire récurrentiel gauche chez 01 malade.

3. Etude macroscopique :

La plupart des pièces anatomiques étaient parvenues à l'état frais non orientées.

Tous les nodules étaient inclus en totalité.

Les nodules NIFTP avaient un aspect blanchâtre, arrondi, bien limité, avec une nette délimitation.

La tranche de section était blanchâtre, homogène et sans nécrose dans tous les cas.

a. Les pièces de thyroïdectomie :

Dans notre étude il y avait 03 pièces de thyroïdectomie totale. A la coupe, la thyroïde abritait un seul à plusieurs nodules :

- La taille des nodules variait de 3mm à 4cm de grand axe avec une taille moyenne de 2cm.
- La localisation des nodules était comme suit :

<i>Localisation</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Lobe gauche</i>	01	33,33%
<i>Lobe droit</i>	0	0%
<i>Bilatérale</i>	02	66,66%
<i>Isthmique</i>	0	0%
<i>total</i>	03	100%

Tableau 1: Localisation des nodules NIFTP dans les pièces de thyroïdectomie.

b. Les pièces d'isthmo-lobectomie :

Dans notre étude il y avait 02 pièces d'isthmo lobectomie. A la coupe, dans chacune des pièces, se trouvait un seul nodule bien limité sous capsulaire de 2cm et 7cm de grand axe. Dans les deux cas, la tranche de section isthmique n'a pas été individualisée

La taille moyenne des nodules NIFTP tout geste chirurgical confondu était de 2.5cm.



Figure 16 : Image macroscopique d'une isthmolobectomie montrant un nodule blanc beige, bien limité, encapsulé total (Image du service d'anatomopathologie du CHU Ibn Sina).

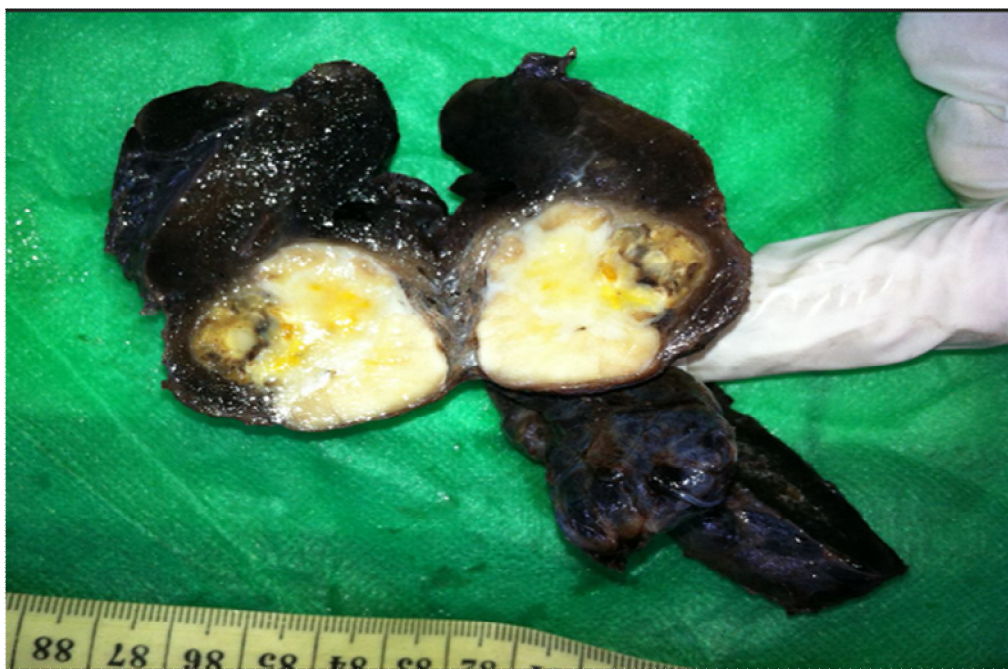


Figure 17 : Image macroscopique d'une isthmolobectomie montrant un NIFTP avait un aspect blanchâtre, arrondi bien limité, avec une nette délimitation (Image du service d'anatomopathologie du CHU d'Avicenne).

4. Etude microscopique :

- Chez nos 05 patients soit 100% des cas, l'analyse microscopique des nodules repérés macroscopiquement a montré un NIFTP isolé avec les caractéristiques suivantes :
 - ✓ Une prolifération cellulaire entourée d'une capsule fine fibreuse ;
 - ✓ Démarcation par rapport au parenchyme thyroïdien adjacent ;
 - ✓ Architecture vésiculaire (folliculaire), les vésicules sont de taille variable ;
 - ✓ Faite de cellules augmentées de taille ;
 - ✓ Noyaux augmentés de taille, clarifiés, chevauchés parfois anguleux et rainurés ;
 - ✓ Sans embole vasculaire ni effraction capsulaire ;
 - ✓ Sans nécrose tumorale.
- Dans le cas où le curage ganglionnaire avait été fait, l'analyse a montré des ganglions lymphatiques indemnes sans signes histologiques de malignité.

V. TRAITEMENT :

1. Chirurgie :

a) Chirurgie thyroïdienne :

Les 04 malades qui étaient en euthyroïdie furent opérés d'emblée, le malade qui était en hyperthyroïdie, afin qu'il soit opéré en euthyroïdie, avait été mis sous antithyroïdien de synthèse (Néomercazole).

- Indications chirurgicales :

- ❖ L'isthmo lobectomie a été pratiquée pour 02 de nos 05 malades soit 40% pour deux indications :

- ✓ Nodule toto lobaire droit ;

- ✓ Goitre multi nodulaire au lobe gauche.

Une malade avait subi une totalisation de la thyroïdectomie 3 mois après la première chirurgie malgré que l'étude anatomopathologique de la pièce de son isthmo lobectomie était revenue en faveur d'un NIFTP seul non associé à aucune autre entité histopathologique. Le résultat anatomopathologique de la deuxième chirurgie a montré un parenchyme thyroïdien de morphologie normale.

- ❖ Thyroïdectomie totale d'emblée 03 cas
(soit 60% de l'ensemble des patients)

Avec curage ganglionnaire 1cas

Sans curage ganglionnaire 2cas

b) La chirurgie ganglionnaire :

Un seul malade a bénéficié d'un curage ganglionnaire récurrentiel gauche. L'étude histologique a révélé des ganglions lymphatiques indemnes sans signe de malignité. L'indication du curage ganglionnaire n'a pas été précisé dans le dossier médical.

c) Irathérapie :

Aucun de nos 5 patients n'a reçu de traitement à l'iode radioactif.

2. Radio-chimiothérapie :

N'a été indiquée chez aucun de nos malades.

3. Traitement hormonal :

L'hormonothérapie substitutive a été prescrite chez les malades qui ont eu une thyroïdectomie totale ou une totalisation de la thyroïdectomie. Elle est à base de Levothyrox. Elle était débutée dès le lendemain de la thyroïdectomie. La posologie n'avait pas été mentionnée dans les dossiers.

VI. SURVEILLANCE ET EVOLUTION :

1. À court terme :

Les suites opératoires étaient simples pour tous les malades. Ils ont séjourné de 1 à 3 jours dans les services de chirurgie puis transférés au service d'endocrinologie.

2. À long terme :

Les bilans demandés aux malades à leur sortie du CHU ainsi que la fréquence de leur réalisation n'étaient pas précisés dans les dossiers des malades.

On a pu avoir quelques renseignements sur le suivi post opératoire de nos malades par appels téléphoniques en contactant les patient sur les numéros de téléphone fournis dans leurs dossiers.

- Tous les malades sont en vie, avec une bonne évolution.
- La surveillance à long terme dans notre étude s'est basée sur :
 - ✓ L'examen clinique réalisé lors des consultations médicales,
 - ✓ Le bilan biologique (Tg, TSH_{us}) et
 - ✓ L'échographie cervicale réalisée de façon périodique.



Discussion



I. GENERALITES :

Au cours des 30 dernières années, l'incidence du cancer de la thyroïde a considérablement augmenté, sans affecter le taux de mortalité associé. [1]

Cette augmentation est multifactorielle, elle est largement attribuée à la longévité de la population, à l'évolution des facteurs liés à l'environnement, au mode de vie et surtout à une surveillance accrue et intensifiée conduisant à une augmentation substantielle du diagnostic précoce des néoplasmes avec le comportement indolent, c'est ce qu'on appelle le phénomène de « sur-diagnostic » [12]. Ce phénomène est uniquement attribuable au cancer papillaire de la thyroïde (PTC). Un autre facteur important contribue à ce phénomène est l'augmentation du diagnostic d'une variante de PTC connue sous le nom de variante folliculaire du PTC [13].

Le carcinome papillaire de la thyroïde (PTC) est le plus fréquent de tous les cancers de la thyroïde, la variante folliculaire en est le type histologique le plus rencontré. Elle a été décrite pour la première fois en 1953 par Crile et Hazard [14]. Elle représente 20 à 30% des PTC [1].

Cette variante folliculaire du PTC (FVPTC) a été reconnue en 1977 par Chen et Rosai comme étant une tumeur composée de follicules néoplasiques plutôt que de papilles, mais avec des cellules folliculaires présentant les mêmes caractéristiques nucléaires du PTC [15].

Il existe deux sous-types pour cette variante: le sous-type infiltrant (ou non encapsulé) et le sous-type encapsulé [16].

La variante folliculaire encapsulée et non invasive du carcinome papillaire de la thyroïde (EFVPTC) est une entité controversée qui a été considérée et traitée comme un carcinome thyroïdien au cours des 30 dernières années.

Bien que rare dans le passé, son incidence a augmenté de 2 à 3 fois au cours des 2 à 3 dernières décennies, elle représente 10% à 20% de tous les cancers de la thyroïde actuellement diagnostiqués [13] et constitue 50% à 75% des FVPTC [3, 17], elle est ainsi de loin le sous-type le plus fréquent.

Historiquement, le diagnostic de FVPTC non invasif était principalement basé sur la détection des caractéristiques nucléaires des PTC, qui sont souvent plus subtiles que dans les PTC classiques. Cela s'est avéré difficile en raison de la grande variabilité inter-observateurs. [17]

De plus, les altérations moléculaires de ces tumeurs sont plus proches de celles retrouvées dans un adénome folliculaire ou un carcinome thyroïdien folliculaire que de celles d'un PTC classique et porte fréquemment des altérations génétiques associées aux tumeurs thyroïdiennes folliculaires. [1, 18]

De même, vu l'absence d'invasion capsulaire et vasculaire, le FVPTC encapsulé non invasif présente un très faible risque de récurrence ou de métastases, même chez les patients traités par chirurgie seule. [1]

Pour tout cela, un groupe de spécialistes de la glande thyroïde de la « Endocrine Pathology society » a proposé en 2015 de renommer le EFVCPT non invasif comme « Néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec des caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire » (NIFTP) en utilisant des critères d'inclusion et d'exclusion histologiques stricts. [1, 19]

Le NIFTP est considéré comme un néoplasme à très faible risque de malignité. Cette nouvelle reclassification devrait avoir un impact significatif sur le diagnostic cyto-histo-pathologique et permettrait de limiter le sur-diagnostic de la malignité thyroïdienne ainsi que le sur-traitement des tumeurs indolentes.

Cette nouvelle reclassification de la EFVPTC non invasive en NIFTP a été approuvée par l'OMS en 2017 et figure désormais dans la classification OMS 2017 des tumeurs thyroïdiennes parmi les tumeurs thyroïdiennes folliculaires encapsulées : [20, 21]

OMS (2017) :

	codes ICD 0
• Les tumeurs de la glande thyroïde	
o Adénome folliculaire	8330/0
o Tumeur trabéculaire hyalinisante	8336/1
o Autres tumeurs thyroïdiennes folliculaires encapsulées :	
▪ Tumeurs folliculaires de potentiel malin incertain	8335/1
▪ Tumeur bien différenciée de potentiel malin incertain	8348/1
▪ Tumeur thyroïdienne folliculaire non invasive avec les caractéristiques nucléaires du papillaire (NIFTP)	8349/1
o Carcinome thyroïdien papillaire (PTC) :	
▪ Carcinome papillaire	8260/3
▪ Variante folliculaire de PTC	8340/3
▪ Variante encapsulée de PTC	8343/3
▪ Micro carcinome papillaire	8341/3
▪ Variant de cellule colonnaire de PTC	8344/3
▪ Variante oncocytaire de PTC	8342/3
o Carcinome thyroïdien folliculaire (FTC) :	8330/3
▪ FTC, minimalement invasif	8335/3
▪ FTC, angio invasif encapsulé	8339/3
▪ FTC, largement envahissant	8330/3
o Tumeurs à cellules Hürthle (oncocytaires) :	
▪ Adénome à cellules de Hürthle	8290/0
▪ Hürthle cell carcinoma	8290/3
o Carcinome thyroïdien mal différencié	8337/3
o Carcinome thyroïdien anaplasique	8020/3
o Carcinome épidermoïde	8070/3
o Carcinome thyroïdien médullaire	8345/3
o Carcinome thyroïdien médullaire et folliculaire mixte	8346/3

o Carcinome muco-épidermoïde	8430/3
o Carcinome muco-épidermoïde sclérosant avec éosinophilie	8430/3
o Carcinome mucineux	8480/3
o Thymome ectopique	8580/3
o Tumeur épithéliale fusiforme avec différenciation thymus	8588/3
o Carcinome thymique intra thyroïdien	8589/3
o Paragangliome et tumeurs mésenchymateuses / stromales :	
▪ Para ganglioma	8693/3
▪ Tumeurs de la gaine des nerfs périphériques (PNSTs) :	
▪ Schwannoma	9560/0
▪ Malignant PNST	9540/3
▪ Tumeurs vasculaires bénignes :	
▪ Hémangiome	9120/0
▪ Hémangiome caverneux	9121/0
▪ Lymphangiome	9170/0
▪ Angio sarcome	9120/3
▪ Tumeurs musculaires lisses :	
▪ Léiomyome	8890/0
▪ Leiomyosarcome	8890/3
▪ Tumeur fibreuse solitaire	8815/1
o Tumeurs hémato lymphoïdes :	
▪ Histiocytose à cellules de Langerhans	9751/3
▪ La maladie de Rosai-Dorfman	
▪ Sarcome des cellules dendritiques folliculaires	9758/3
▪ Lymphome thyroïdien primaire	
o Tumeurs des cellules germinales :	
▪ Tératome bénin	9080/0
▪ Tératome immature	9080/1
▪ Tératome malin	9080/3
o Tumeurs secondaires	

Note ICD 0 :

- ✓ Les quatre premiers chiffres indiquent le terme histologique spécifique ;
- ✓ Le cinquième chiffre après la barre oblique (/) est le code de comportement à savoir :
 - / 0 pour les tumeurs bénignes ;
 - / 1 pour les comportements indéterminés, limites ou incertains ;
 - / 2 pour les carcinomes in situ et les néoplasies intraépithéliales de grade III ;
 - / 3 pour les tumeurs malignes.

II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Fréquence :

Le NIFTP était relativement rare dans le passé, il représentait 5% de tous les PTC diagnostiqués de 1979 à 2004 selon une étude rétrospective de Piana et Al. [22] et 6% des PTC de 1990 à 2009 dans l'étude réalisée par Liu et al [23].

Cependant l'incidence du NIFTP a augmenté de façon considérable au cours des dernières décennies. Il a été émis l'hypothèse que cette augmentation de l'incidence serait principalement due à un changement dans le temps des critères pathologiques pour le diagnostic du cancer de la thyroïde [17] en plus de l'augmentation du diagnostic du variant folliculaire du carcinome papillaire de la thyroïde [1, 24]. S'ajoute à cela l'augmentation de l'utilisation et la performance de l'imagerie et de la surveillance accrue des nodules thyroïdiens [1].

Selon un rapport de Nikiforov et ses collègues publié en 2016, le NIFTP affecterait plus de 45 000 patients dans le monde chaque année et son incidence est de 18.6% de tous les cas de PTC sur la base de données de 4 institutions américaines et italiennes [1].

D'autres études ont trouvé des taux qui se rapprochent de celui de Nikiforov :

Une étude réalisée par Pusztaszeri et al. en 2017 sur 86 cas de NIFTP à l'hôpital universitaire de Suisse sur une durée allant de 2005 à 2015 a montré que le NIFTP représente 13,8% de tous les cas de PTC diagnostiqués [25].

Hahn et al. en 2017 ont rapporté que 34 des 208 cas de la FVPTC étaient des NIFTP, soit une fréquence de 16,3% [26].

D'autres études rétrospectives aux Etats-Unis, au Brésil, en Italie et en Turquie ont retrouvé des incidences allant de 14% à 28% (25%, 15%, 14%, 28% respectivement) [17, 27, 28].

L'incidence reste faible dans les pays asiatiques :

Selon une étude réalisée dans 5 pays d'Asie (Thaïlande 2010-2015, Inde 2014-2017, Taiwan 2010-2011, Japon 2015, Corée 2014) le taux du NIFTP était 10 fois plus rare qu'aux pays occidentaux avec une incidence moyenne de 1.5% [29].

Une étude plus récente réalisée au Japon en 2017 par Hirokawa et al. a montré que l'incidence du NIFTP est de 0.5% de tous les PTC diagnostiqués. [30]

Cette différence d'incidence entre les pays occidentaux et asiatiques s'explique par plusieurs facteurs :

- L'existence encore de désaccord parmi les pathologistes experts quant à l'évaluation des noyaux du PTC malgré les critères diagnostics bien établis [31, 32] ;
- Diverses perceptions des seuils de diagnostic histologique ;
- La nature différente du carcinome papillaire de la thyroïde [33] ;
- Différentes approches dans la gestion des nodules thyroïdiens ;
- Les antécédents géographiques et ethniques (traits génétiques, alimentation) peuvent influencer le profil de mutation distinct et les mécanismes moléculaires du PTC asiatique. [30, 32, 34]

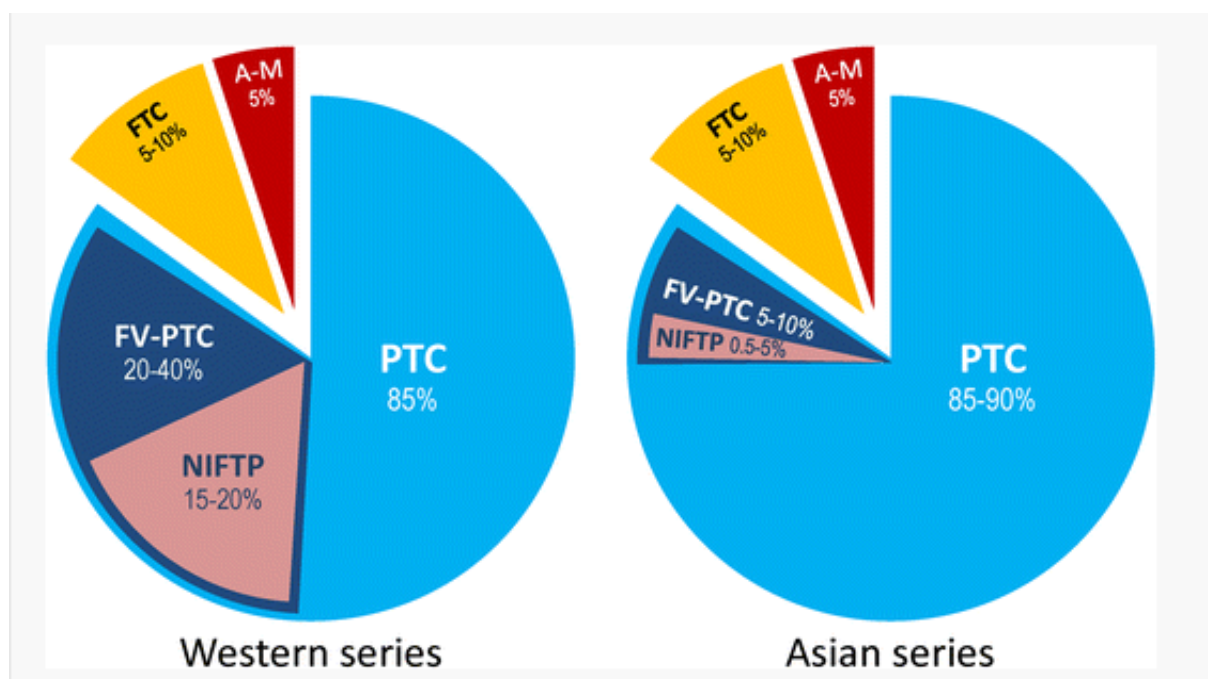


Figure 18 : Incidence du NIFTP dans la pratique occidentale et asiatique. [33]

Au Maroc, nous ne disposons pas encore d'études sur l'incidence de NIFTP.

Dans notre étude le NIFTP représente 11,36% de l'ensemble des PTC diagnostiqués, ce qui est proche de la valeur retrouvée dans les pays occidentaux.

2. Répartition selon âge :

La moyenne d'âge de survenue de NIFTP se situe vers la fin de la 4^{ème} décennie, début de la 5^{ème} décennie. Dans notre étude, elle est de 47.2 ans avec des extrêmes allant de 35 à 57ans. Nos résultats rejoignent ceux des autres études résumées dans le tableau ci-dessous :

Etude	Année	Extrêmes d'âge (ans)	Moyenne d'âge (ans)
<i>Thompson LD [19]</i>	2016	20-80	45.6 ans
<i>Rosario et al [28]</i>	2016	16-76	46 ans
<i>Pusztazeri et al[25]</i>	2017	17-83	50.6 ans
<i>Yang et al [35]</i>	2017	16-82	45 ans
<i>Xu et al [36]</i>	2017	22-81	49 ans
<i>Mainthia et al [37]</i>	2018		50 ans
<i>Notre étude</i>	2018	35-57	47.2 ans

3. Répartition selon le sexe :

Comme pour les carcinomes thyroïdiens, le NIFTP se rencontre plus chez les femmes que chez les hommes. Dans notre série d'étude, nous avons trouvé une nette prédominance féminine de 60% contre 40% des hommes seulement et le sex ratio Femme/Homme était de 1.5. Les résultats des différentes études sont compilés dans le tableau ci-dessous :

Référence	Femmes	Hommes	Sex ratio F/H
Thompson LD [19]	75	19	3.9
Pusztazeri et al [25]	67	19	3.5
Rosario et al [28]	110	19	5.7
Bizzaro et al [38]	22	15	1.5
Yang et al [35]	60	12	5
Hahn et al [26]	22	12	2
Notre série de cas	3	2	1.5

4. Les facteurs de risque :

Il n'existe pas des facteurs de risque spécifiques du NIFTP. Ses facteurs sont communs à tous les carcinomes papillaires thyroïdiens :

a. Exposition aux radiations :

Parmi les principaux facteurs de risque invoqués dans les études épidémiologiques, seules les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance semblent avoir une responsabilité clairement établie dans la survenue des carcinomes papillaires [39]. Après l'accident nucléaire de Tchernobyl en 1986, une forte augmentation de l'incidence du carcinome de la thyroïde a été rapportée dans les zones contaminées [40]. L'incidence augmente à partir d'une dizaine d'années après l'exposition avec un maximum de 20 ans après celle-ci. Le risque est significatif à partir d'une dose de 100 mSv et il augmente avec la dose, ce qui est attribué à des phénomènes de mort cellulaire. Pour une dose donnée, le risque est maximal lorsque l'exposition a eu lieu pendant les premières années de la vie. [39,41]

L'usage thérapeutique des rayons X et gamma augmente le risque de cancer thyroïdien, que la radiothérapie ait eu lieu durant l'enfance ou à l'âge adulte. Une petite étude cas-témoins a suggéré que les radiographies dentaires, en particulier de multiples expositions, ont été associés à un risque accru de cancer de la thyroïde chez des patients koweïtiens. [42]

Ce facteur de risque n'a été retrouvé chez aucun de nos malades.

b. Apport en iode :

L'apport en iode affecte les fonctions thyroïdiennes, mais les mécanismes liés au carcinome de la thyroïde ne sont pas clairs. Certaines études ont suggéré que l'apport en iode pourrait influencer sur la distribution du sous-type de carcinome, plutôt que sur l'incidence globale. [43] Il peut y avoir plus de sous-type folliculaire dans les zones carencées en iode et plus de sous-types papillaires dans les zones riches en iode [44,45]

c. Les facteurs hormonaux :

Les facteurs hormonaux chez la femme sont suspectés depuis longtemps de jouer un rôle dans le carcinome de la thyroïde, du fait de l'incidence plus élevée de ce carcinome chez la femme. Le risque pourrait augmenter avec le nombre d'enfants. L'allaitement a aussi été mis en cause, et pourrait jouer un rôle propre dans l'augmentation transitoire du risque de carcinome thyroïdien. [43]

d. Antécédents familiaux :

Le carcinome papillaire est le plus souvent sporadique, mais des formes familiales ont également été décrites. Ces formes concerneraient 3 à 5 % des patients atteints d'un carcinome papillaire de la thyroïde (46). Ils concernent souvent la femme de moins de 35 ans. Le mode de transmission est autosomique dominant avec pénétrance variable.

e. Antécédents de pathologie thyroïdienne :

L'association de nodules thyroïdiens bénins et de goîtres à un carcinome thyroïdien papillaire a été souvent décrite mais difficile à analyser en raison de la complexité des pathologies bénignes associées. Une hyperthyroïdie immunogénique de type basedow peut cacher un carcinome papillaire dans 21,2% des cas et une hyperthyroïdie nodulaire est associée à un carcinome dans 3,3% des cas. [47,48]

f. D'autres facteurs sont incriminés dans la survenue du carcinome thyroïdien :

Comme l'obésité et le diabète, en effet la tendance à la hausse du cancer de la thyroïde au cours des dernières décennies coïncide également avec la tendance croissante de l'obésité et du diabète [43,49], mais leur corrélation est en grande partie inconnue.

De plus le changement de régime et des variétés en croissance d'additifs alimentaires peuvent également être associés avec l'incidence du carcinome de la thyroïde. Par exemple, le nitrate, avec sa présence croissante dans notre alimentation (les charcuteries et de différents types de légumes) et en tant que contaminant de l'eau de boisson a été postulé pour être un facteur de risque de cancer de la thyroïde [43,50].

Egalement On a émis l'hypothèse que l'activité physique influerait sur le risque de carcinome de la thyroïde par le biais de plusieurs mécanismes [51], par exemple en améliorant la capacité de réparation de l'ADN, en réduisant le tissu adipeux et en modifiant les facteurs inflammatoires circulants. Dans deux études de contrôle de cas, le risque de cancer de la thyroïde était légèrement réduit chez les sujets ayant déclaré une activité physique de loisir [52].

III. ETUDE CLINIQUE :

Le NIFTP est la nouvelle reclassification de la EFVPTC non invasive, il se présente alors sur le plan clinique de la même manière que la plupart des néoplasmes thyroïdiens.

1. Circonstances de découverte :

a. Nodule thyroïdien :

Le nodule de la thyroïde est le mode de révélation le plus couramment rencontré. Il est défini comme une hypertrophie localisée de la glande thyroïde. Il est perçu par le patient lui-même ou par l'entourage, ce qui motive la consultation chez le médecin.

Un nodule peut se distinguer du reste du parenchyme thyroïdien par la palpation à partir d'une taille de 10mm de diamètre, surtout chez un sujet mince, au cou longiligne [53].

Les nodules postérieurs, multiples ou sur goître sont plus difficiles à identifier cliniquement, notamment s'ils ont une taille en dessous de 15mm.

Dans des pays d'apports iodés suffisants, la prévalence clinique des nodules est de 6,4% pour les femmes, et de 1,6% pour les hommes. La prévalence est environ 3 fois plus forte chez les femmes et augmente avec l'âge. La prévalence échographique est environ 10 fois supérieure, sensiblement égale à celle de la décennie des sujets examinés. [54]

Dans leur étude sur 86 cas de NIFTP, Pusztaszeri et al ont rapporté que 53 patients (soit 61,6%) ont présenté 1 nodule unique, 02 patients ont présenté 2 nodules isolés, 31 patients (34,9%) avaient consulté pour un goitre multi nodulaire [25].

Dans notre série de cas, la découverte d'un nodule thyroïdien isolé était le mode de révélation dans 20% des cas, le goitre quant à lui était le mode de révélation dans 80% des cas.

b. Les adénopathies :

Bien que les adénopathies cervicales soient volontiers un mode de découverte du carcinome de la thyroïde, en matière de NIFTP, plusieurs séries n'ont pas retrouvé d'adénopathies au moment du diagnostic.[25, 28, 36,55]

En effet, dans une évaluation des néoplasmes de grande taille exclusivement (> 4 cm), Xu et al. [36] ont montré que tous les 79 patients avec NIFTP étaient sans ganglions lymphatiques ou métastases à distance au moment du diagnostic.

Dans notre série de cas, aucune adénopathie n'a été retrouvée comme circonstance de découverte.

c. Signes compressifs :

Ils sont en rapport avec la taille du nodule : un nodule tardivement diagnostiqué peut-être responsable de signes compressifs tels que la dysphagie, dysphonie, voix rauque et la dyspnée.

d. Découverte fortuite :

La découverte fortuite est une situation diagnostique de plus en plus fréquente. Le NIFTP est découvert fortuitement à l'examen histologique systématique de la pièce opératoire parfois réalisée pour une autre pathologie. Les facteurs principaux qui contribuent à l'augmentation de la découverte fortuite sont : la performance de l'échographie ainsi que l'augmentation de la fréquence de son utilisation ce qui permet la découverte fortuite des nodules thyroïdiens et l'évolution des pratiques anatomopathologiques avec un nombre plus élevé de coupes soumises à l'analyse occasionnant des diagnostics fortuits.

e. Métastase à distance :

Plusieurs études n'avaient pas rapporté des métastases comme circonstance de découverte [25, 28, 36,55].

2. L'exam physique :

- L'examen de la thyroïde est réalisé chez un patient assis, tête légèrement fléchie en avant :
 - À l'inspection : on apprécie le volume du cou, les modifications des téguments.
 - À la palpation : l'examineur derrière le patient, mains à plat enserrant le cou, doigts à plat explorant avec la pulpe la surface de la thyroïde. Il retrouve un nodule cervical antérieur et mobile à la déglutition dont il précise les caractères : siège, taille, consistance, limites, mobilité et sensibilité.

Caractéristiques	Nodule Benin	Nodule suspect de malignité
<i>Sensibilité</i>	indolore	Sensible
<i>Consistance</i>	Molle	ferme ou induré
<i>Limites</i>	régulières	Irrégulières
<i>Mobilité</i>	mobile	Fixe
<i>Signes compressifs</i>	absent	souvent présents

Pour les malades de notre série, l'examen physique des nodules était en faveur de la bénignité.

- L'examen régional recherche des adénopathies cervicales (palpation de toutes les aires ganglionnaires), les résultats doivent être consignés sur un schéma.
- Compléter par l'examen général de l'ensemble des systèmes (pulmonaire, cardiovasculaire, digestif...) est primordial.

IV. ETUDE PARACLINIQUE :

1. Biologie :

a. Dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) :

Devant un nodule thyroïdien, la stratégie diagnostique doit déterminer le statut fonctionnel thyroïdien afin d'identifier les dysthyroïdies. Le dosage de la TSH reste consensuel. Lorsque la TSH est inférieure à 0,6 mU/l ou supérieure à 3,5 mU/l, il faut suspecter une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie respectivement et orienter les investigations supplémentaires. [56]

La TSH a été demandée chez nos 05 malades, 04 étaient en euthyroïdie, seul un malade avait une hyperthyroïdie biologique.

2. Echographie thyroïdienne :

L'échographie est l'examen complémentaire le plus souvent utilisé et en première intention pour l'imagerie de la thyroïde. Elle est relativement peu onéreuse, facilement accessible, rapidement exécutée sans préparation et anodine. Elle est actuellement recommandée pour tous les patients porteurs de nodules thyroïdiens. [57]

En dix ans, l'échographie thyroïdienne est passée du stade de la description sémiologique à la stratification quantitative du risque de malignité. Des scores de risque, dénommés TIRADS (Thyroid Imaging and Reporting Data System) ont été développés. Ils permettent de prédire à partir de l'aspect échographique d'un nodule son risque de malignité. [58]

Depuis 2017, le score prend la dénomination de EU-TIRADS : European TIRADS, en accord avec les guidelines 2017 publiés sous l'égide de l'European Thyroïde Association. Le score va de 1 à 5 par risque croissant de malignité [58].

L'échographie a plusieurs avantages :

- Elle permet de déterminer le volume de la thyroïde, la taille, l'échostructure et l'échogénicité des nodules ;
- Déterminer le risque de malignité en fonction de la catégorie de classification de American Thyroid Association (ATA) ;
- Aider à poser l'indication d'une cytoponction à aiguille fine ;
- Participer à l'exploration des ganglions lymphatiques régionaux, et à témoigner de leur nature, en raison de sa forte sensibilité 90 à 92 % [59] ;
- L'échographie est fiable pour la mise en évidence d'une éventuelle atteinte vasculaire régionale, notamment l'atteinte de l'artère carotide.

a. Aspect échographique du NIFTP : [55, 60]

Les aspects échographiques des NIFTP restent encore peu connus, néanmoins dans la littérature existante à ce jour, le NIFTP apparaît sous la forme d'un nodule ovale/arrondi bien circonscrit, à prédominance solide et hétérogène avec un halo fin et sans macro calcifications.

Son échogénicité est variable : Hypo échogène pour les nodules micro folliculaires (87% des NIFTP), iso échogène pour les nodules macro folliculaires.

Au Doppler : le NIFTP apparaît principalement hyper vasculaire.

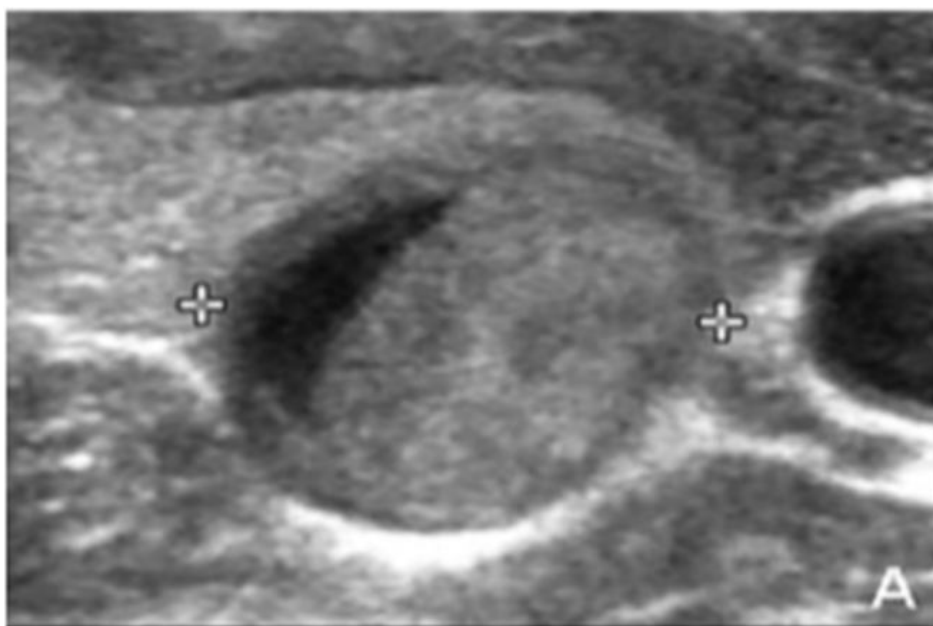


Figure 19 : Image échographique d'un nodule NIFTP arrondi de 1.3*1.1*1 cm, bien limité avec contours hyperéchogènes. [55]

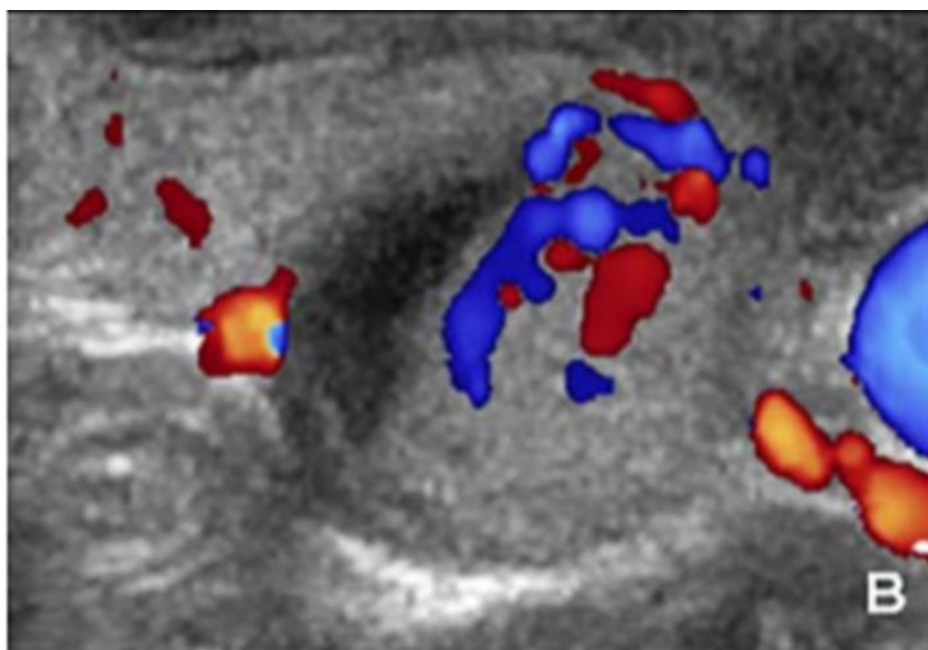


Figure 20 : Image échographique d'un doppler couleur montrant un foyer hyper vasculaire d'un NIFTP. [55]

b. La classification échographique ATA :

Les nodules correspondant à un NIFTP ont été classés selon l'American Thyroid Association (ATA) pour la plupart, comme étant des nodules à suspicion de malignité intermédiaire ou à faible suspicion de malignité alors qu'une apparence hautement suspecte était rarement observée comme pour l'EFVPTC invasif et contrairement aux PTC classiques qui montrent plus fréquemment une apparence hautement suspecte en échographie et rarement une faible suspicion de malignité [3, 55, 61, 62].

Selon la classification Eu TIRADS, le NIFTP est classé dans 87% des cas au stade TIRADS IVA et dans 13% au stade TIRADS III [60].

Classification ATA échographique^[3]	NIFTP (n=120)	EFVPTC invasive (n=54)
Indéfini	5 (4.1%)	4 (7.4%)
Très faible suspicion de malignité	0	0
Faible suspicion de malignité	39 (32.5)	12 (22.2)
Suspicion de malignité intermédiaire	70 (58.3)	30 (55.5)
Forte suspicion de malignité	6 (5%)	8 (14.8)

Tableau 2 : Résultat de l'échographie du NIFTP vs EFVPTC invasif
selon Rosario et al. 2016 [62].

Ainsi il est difficile de distinguer entre un NIFTP et un EFVPTC invasif sur l'échographie.

Les résultats de notre étude se rapprochent de ceux de la littérature, en effet nous avons retrouvé que 80% des NIFTP sont hypoéchogènes de contours réguliers bien limités et majoritairement classés dans le TIRADS IV. Elle a également permis de rechercher des adénopathies suspectes qui n'ont été retrouvées dans aucun cas chez nos malades.

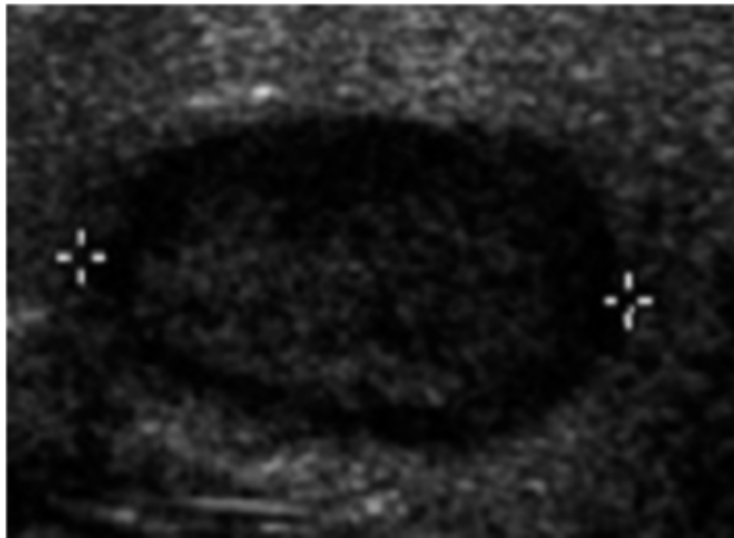


Figure 21 : Image échographique d'un nodule ovale hypo échogène bien limité à suspicion de malignité intermédiaire [28].

Selon les lignes directrices de gestion de l'ATA 2015 pour les patients adultes présentant des nodules thyroïdiens et un cancer de la thyroïde différencié, les indications de la cytoponction à aiguille fine (FNA) pour chaque catégorie dépendent de la taille des nodules thyroïdiens à l'échographie. [3]

Catégorie échographique	Caractéristiques échographiques	Estimation du risque de malignité %	Indication de la FNA
Benin	Nodule purement kystique (pas de composant solide)	<1%	Pas de FNA
Très faible suspicion de malignité	Nodule spongiforme ou partiellement kystique sans aucun des caractères échographiques décrits dans les profils de suspicion faible, intermédiaire ou élevé.	<3%	Surveillance échographique ou FNA si taille ≥ 2 cm
Faible suspicion de malignité	Nodule solide iso échogène ou hyperéchogène, ou nodule partiellement kystique avec zones solides excentriques, sans micro calcifications, marge irrégulière ou extension extra thyroïdienne, ou de forme plus grande que large.	5-10%	FNA si taille ≥ 1.5 cm
Suspicion de malignité intermédiaire	Nodule solide hypo échogène avec des marges lisses sans micro calcifications, extension extra thyroïdienne ou forme plus grande que large.	10-20%	FNA si taille ≥ 1 cm
Forte suspicion de malignité	Nodule hypo échogène solide ou composante hypo échogène solide d'un nodule partiellement kystique présentant l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes: bordures irrégulières, micro calcifications, forme plus grande que large, évidence d'extension extra thyroïdienne.	>70-90%	FNA si taille ≥ 1 cm

Tableau 3 : Schéma échographique, risque estimé de malignité et guide d'aspiration des aiguilles fines pour les nodules thyroïdiens y compris NIFTP [3]

c. Sensibilité et spécificité de l'échographie :

Les carcinomes papillaires d'architecture vésiculaire sont réputés de diagnostic difficile en échographie et peuvent être source de faux négatifs du TIRADS. L'émergence du concept de NIFTP remet néanmoins en question ces difficultés, les anciens faux négatifs du TIRADS étant en partie liés à cette entité. [58]

En effet cette reclassification EFVPTC non invasif en NIFTP a diminué de 18% les faux négatifs du TIRADS portant la sensibilité de l'échographie à 96,5% [60].

3. Diagnostique cytologique du NIFTP :

a. Cytoponction à l'aiguille fine :

La cytoponction à l'aiguille fine (PAF) joue un rôle essentiel dans l'évaluation des patients avec un ou plusieurs nodules thyroïdiens. Il s'agit d'une technique simple, rapide, peu invasive et fiable, associée à un très faible risque de morbidité. Cette technique a permis de réduire significativement les actes chirurgicaux effectués pour exciser les nodules thyroïdiens bénins en améliorant la sélection des patients potentiellement candidats à une chirurgie. [63, 64]

i. Matériel nécessaire à la PAF : [65-67]

- ✓ Aiguilles stériles 23 à 25 gauge de longueurs différentes ;
- ✓ Une seringue de 10 cc, fixée ou non à un pistolet (par exemple : Cameco ®) : c'est un dispositif qui permet un guidage rapide et précis de l'aiguille avec une seule main et assure un positionnement exact, utilisée largement

aux États-Unis pour les cytoponctions-aspiration (fine needle aspiration biopsy, FNAB) ;

- ✓ Des lames cytologiques ;
- ✓ Le nécessaire pour une biopsie dans un environnement stérile : un champs stérile, compresses stériles, Bétadine.



Figure 22 : Equipements de base pour la réalisation d'une cytoponction thyroïdienne écho guidée. [68]

ii. Méthode de réalisation :

La PAF peut se faire soit à l'aide de la palpation et/ou mieux sous contrôle échographique. La PAF guidée par US, bien que plus onéreuse et moins rapide, permet en même temps d'évaluer les caractéristiques du nodule et la présence éventuelle d'autres lésions locorégionales (par exemple : autre nodule thyroïdien, adénopathie) et de les ponctionner par la même occasion. Elle permet également de sélectionner les zones du nodule qui seront les plus représentatives (par exemple : zone solide d'un nodule partiellement kystique). La PAF guidée par US devrait être utilisée pour tout nodule non palpable ou infra centimétrique, situé postérieurement, avec une composante kystique

significative ($> 25\%$) ou pour les nodules préalablement ponctionnés, dont le matériel a été jugé insuffisant ou non valable pour poser un diagnostic.[65, 69, 70]

Malgré ces avantages, de larges séries ont montré que le rendement de la PAF dépendrait plus de la technique (par exemple : nombre de ponctions) et de l'expérience du médecin ponctionneur que de l'utilisation d'US. [65, 71]

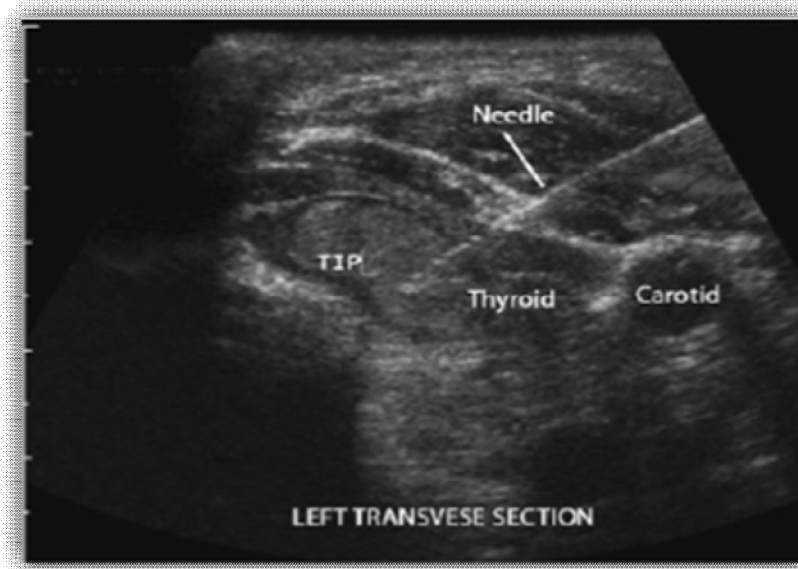


FIGURE 23 : Cytoponction d'un nodule thyroïdien écho guidée [72].

iii. Echo guidage : [70]

L'utilisation du gel échographique, même stérile, est déconseillée car toute trace de gel sur les lames risque d'altérer la qualité du prélèvement.

Comme pour toute ponction, l'asepsie est de règle : désinfection cutanée, stérilisation de la sonde échographique ou utilisation d'une poche stérile dans laquelle la sonde est introduite.

Deux types d'écho guidage sont possibles : avec asservissement de l'aiguille sur la sonde (guide) ou sans guide : l'aiguille, non solidaire à la sonde, est maintenue dans le faisceau ultrasonore par l'opérateur, l'autre main maintenant la sonde.

Lorsque l'aiguille est introduite par le petit côté du faisceau, elle est visible en totalité dès sa pénétration et la localisation du biseau est excellente, se traduisant sur l'écran par un écho dense (« tip-aiguille »), dont la progression est contrôlée en temps réel jusqu'à la cible.

Cette technique a de nombreux avantages :

- Elle peut être réalisée avec tous les types de sondes ;
- Elle convient pour toutes les localisations de nodules ;
- Elle permet une ponction radiaire ;
- Elle permet l'utilisation d'aiguilles plus courtes.

iv. Technique de ponction-aspiration : [67, 69, 73]

L'utilisation de l'anesthésie locale est nécessaire. Si plusieurs ponctions sont prévues, il est recommandé de faire une infiltration avec 0.5 ml à 1 ml de lidocaïne. Certains cytologistes affirment que l'infiltrat rend le nodule plus difficile à palper et avancent l'hypothèse que cela pourrait avoir un effet néfaste sur l'interprétation cytopathologique.

L'opérateur maintient le nodule avec le 2^{ème} et 3^{ème} doigt de la main non dominante, l'autre main porte le dispositif d'aspiration qui est introduit perpendiculairement à la peau. Lorsque l'opérateur est sûr que la pointe de l'aiguille est positionnée dans la lésion cible, le poignet du pistolet est utilisé pour réduire légèrement la pression dans la seringue, les cellules sont alors aspirées dans la pointe de l'aiguille (Figure 24).

L'aiguille est ensuite déplacée soigneusement en avant et en arrière à des angles différents dans le point de ponction afin de recueillir un nombre suffisant de cellules. Trois à quatre ponctions sont généralement effectuées par nodule. Les deux lobes de la thyroïde devraient être systématiquement biopsiés afin de fournir un matériel de référence pour le cytologiste.

Une à deux lames cytologiques (étalements) sont préparées à partir de chaque ponction, les prélèvements sont séchés à l'air ou fixés selon la demande du cytologiste (en fonction des colorations utilisées au laboratoire). Une technique de recueil des prélèvements en milieu liquide est également possible (Thinprep ®). Elle élimine les hématies, mais aussi la substance colloïde. Sur chaque lame, sont aussitôt notés, le nom du patient et le numéro du nodule selon les données du schéma de repérage nodulaire.

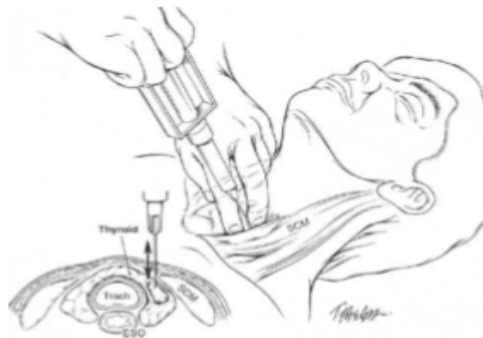


Figure 24 : technique de cytoponction aspiration à l'aiguille fine. [67]

NB : la PAF peut se faire sans l'aide d'une seringue (aspiration par capillarité). Plusieurs études ont montré que cette technique est particulièrement valable pour la thyroïde et qu'elle permet d'obtenir un matériel adéquat au moins aussi souvent qu'avec la méthode conventionnelle à l'aide d'une seringue. En effet, l'obtention des cellules représentatives pour le diagnostic dépend davantage du mouvement de l'aiguille dans la lésion que de l'aspiration proprement dite. Elle permettrait en plus d'obtenir des frottis avec moins de sang, pouvant gêner l'interprétation. [74]

b. Résultats de la FNA :

Il est essentiel que les cytopathologistes transmettent leurs résultats de la cytologie thyroïdienne aux cliniciens de manière simple, sans équivoque et utile pour la prise en charge clinique. Ils doivent se mettre d'accord avec les différents cliniciens quant à la terminologie et à la classification à utiliser. La classification de Bethesda pour la cytologie thyroïdienne (TBSRTC) répond à ces attentes et est utilisée depuis 2008.

Il s'agit d'une classification internationale adoptée largement comme norme pour la déclaration des résultats de la PAF. Elle reconnaît 6 catégories cytologiques. (Voir Annexe 2)

i. Diagnostique cytologique du NIFTP en utilisant TBSRTC :

Les NIFTP ont des caractéristiques cytologiques qui imitent le PTC classique, la présence de caractéristiques papillaires et folliculaires dans la majorité de ces lésions conduit à des diagnostics indéterminés sur la FNA.

Le diagnostic indéterminé correspond dans la classification cytologique internationale de Bethesda (TBSRTC) aux catégories suivantes :

- *Catégorie III* : Atypies de signification indéterminée/ Lésions folliculaires de signification indéterminée AUS/FLUS.
- *Catégorie IV* : Néoplasme folliculaire/ Néoplasme folliculaire suspect FN/ SFN.
- *Catégorie V* : Suspect de malignité SM.

Plusieurs études rétrospectives sur les cytoponctions thyroïdiennes ont évalué le pourcentage de NIFTP dans chaque catégorie de Bethesda. Le tableau ci-dessous collige les différents résultats.

Auteurs	Année	Pourcentage de NIFTP dans les catégories de classification de Bethesda				
		Bénin	AUS/FLUS	FN/SFN	SM	Malin
<i>Strickland KC et al</i> [75]	2015	13%	18%	10%	49%	7%
<i>Faquin W et al</i> [27]	2015		31.2%	26.6%	24.2%	
<i>Maletta F et al</i> [76]	2016	0	15%	56%	27%	2%
<i>Bizzarro T et al</i> [38]	2016	0	13.5%	40.6%	35.1%	10.8%
<i>Zhao L et al</i> [77]	2017	6%	28%	26%	18%	18%
<i>Ibrahim et al</i> [78]	2017	17%	61%	17%	4%	0
<i>Pusztaszeri et al</i> [25]	2017	11.3%	7.9%	20.6%	42.9%	6.3%

Tableau 4 : Pourcentage des NIFTP selon la TBSRTC dans différentes études.

Il paraît immédiatement que les NIFTP se retrouvent en majorité classés dans les catégories de lésions indéterminées. Pour la plupart des auteurs les catégories « Bénin » et « Malin » sont moins concernées par ces tumeurs.

La distinction entre EFVPTC / NIFTP et PTC classique peut être faite de façon relativement fiable dans les échantillons de FNA. [38, 76, 77, 79-83]

- Les PTC classiques sont associés à des papilles et pseudo-inclusions et à des irrégularités nucléaires créant des atypies diffuses sur un matériel richement cellulaire.
- Les caractéristiques cytologiques de NIFTP sont plus subtiles et/ou focales par rapport aux PTC classiques avec un profil principalement micro folliculaire associées à des caractéristiques nucléaires variables du PTC et une rareté des structures papillaires ou des calcifications psammomateuses. Les pseudo-inclusions sont rares ou absentes. (Figure 25, 26, 27)
- Des différences dans ces paramètres d'atypie nucléaire ont été démontrées entre le NIFTP et les tumeurs bénignes telles que l'adénome folliculaire. Cependant, comme les caractéristiques nucléaires du NIFTP sont présentes de façon variable dans l'ensemble de la tumeur, l'atypie nucléaire du NIFTP n'est pas évidente dans toutes les FNA. En conséquence, il existe un chevauchement dans la cytologie du NIFTP et des tumeurs bénignes telles que les adénomes folliculaires.
- Puisque le NIFTP était auparavant classé avec le FVPTC, ils partagent des caractéristiques cytologiques similaires, y compris l'architecture micro folliculaire, la clairance de la chromatine, agrandissement nucléaire, entassement et rainures. Ce qui veut dire que la FNA ne peut pas différencier de façon fiable entre le NIFTP et le EFVPTC invasif en raison du degré significatif de morphologie.

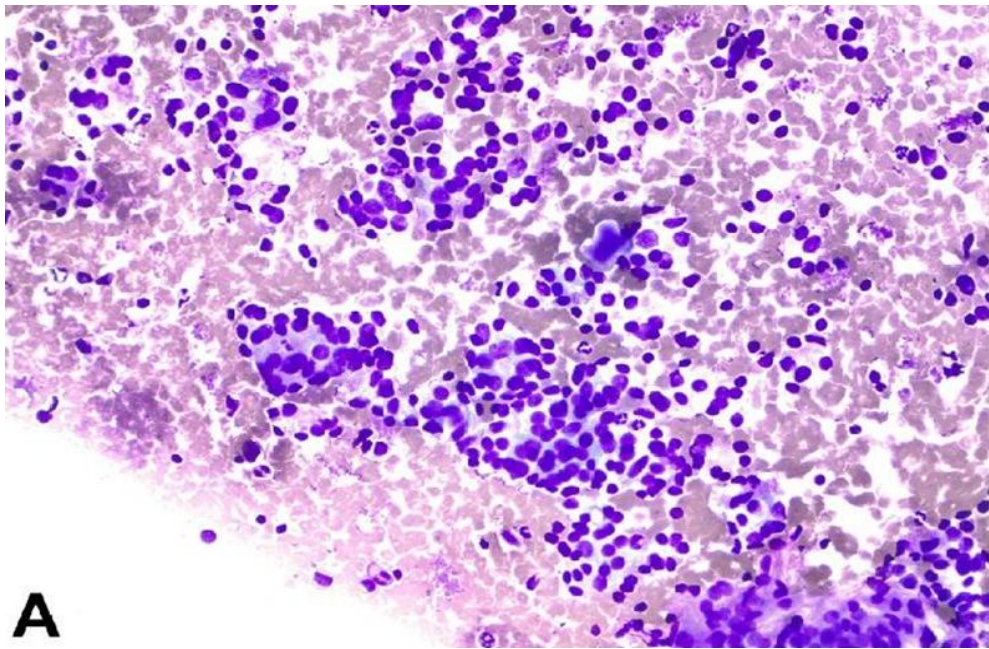


Figure 25 : Image de cytologie de NIFTP : vue de haute puissance (20x, Diff-Quik) démontrant une lésion cellulaire avec des micro follicules. [81]

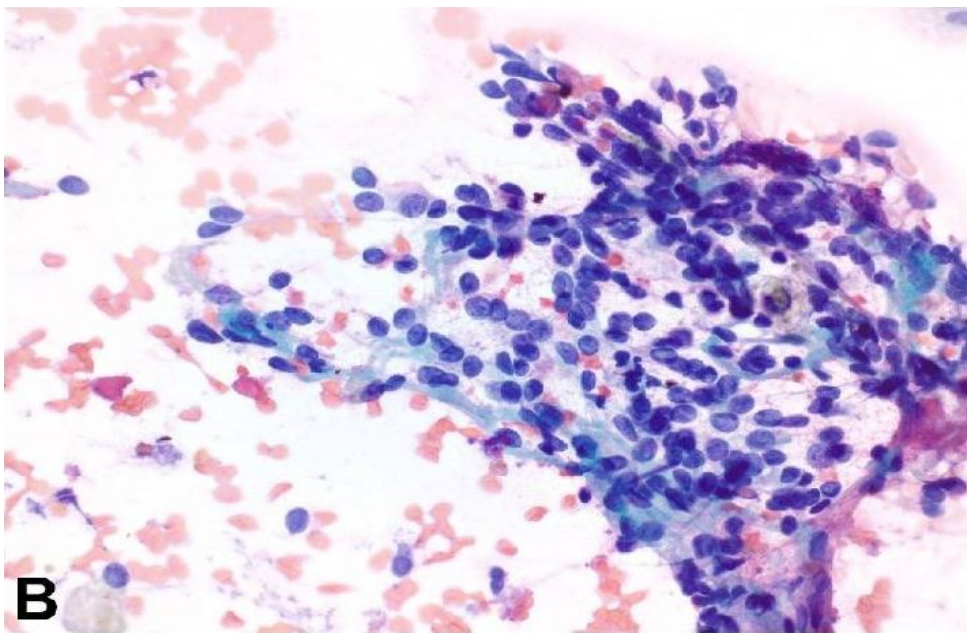


Figure 26 : Vue à haute puissance (40x, coloration de Papanicolaou) montrant l'élongation nucléaire et les rainures sur une cytoponction d'un nodule NIFTP. [81]

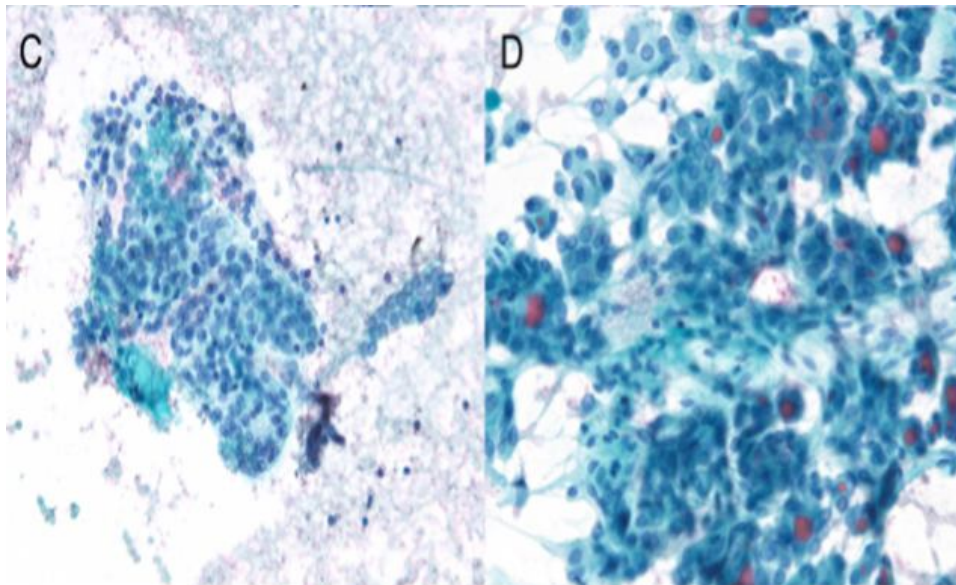


Figure 27 : Sur une puissance supérieure, schéma folliculaire avec caractéristiques nucléaires montrant une chromatine fine pâle et des sillons nucléaires. Les pseudo inclusions nucléaires, les structures papillaires et les corps de psammome ne sont pas présents. [82]

c. Impact de la reclassification NIFTP sur le Risque de malignité (ROM) :

Le système Bethesda de déclaration de la cytopathologie thyroïdienne (BSRTC) attribue un risque de malignité à chacune des 06 catégories diagnostiques. La reclassification de NIFTP a affecté le risque de malignité ROM actuellement décrit pour chacune de ces catégories.

✓ La définition du ROM

Le risque de malignité ROM est exprimé en pourcentage pour chaque catégorie de diagnostic Bethesda, il est déterminé en divisant le nombre total des cas malins par le nombre de cas dans une catégorie particulière de TBSRTC. Les calculs ont été effectués en considérant NIFTP comme une tumeur maligne et non maligne. La différence entre les deux résultats constitue une diminution du risque de malignité. [84]

Plusieurs études ont montré que les NIFTP diminueraient de façon significative le risque de malignité surtout celui des catégories indéterminées puisque NIFTP sont classés dans ses catégories. [27, 75, 85-87]

Deux études principales ont été réalisées : la première sur une seule étude institutionnelle réalisée par Strickland et al. en 2015 [75] et la seconde est une étude de groupe multi-institutionnelle réalisée par Faquin et al. en 2016 [27].

<i>Diagnostic FNA</i>	<i>Faquin 2016</i> ^[27]				<i>Strickland 2015</i> ^[75]			
	Total de cas	% ROM	%ROM si exclusion de NIFTP	% de diminution du ROM	Total de cas	% ROM	% ROM si exclusion de NIFTP	% de diminution du ROM
<i>ND</i>	70	25.3	23.9	1.4	53	18.9	17	1.9
<i>Bénigne</i>	426	9.3	5.8	3.5	167	13.2	5.4	7.8
<i>AUS/FLUS</i>	397	31.2	17.6	13.6	97	39.2	21.6	17.6
<i>FN/SFN</i>	304	33.2	18	15.1	88	45.5	37.5	8
<i>SM</i>	179	82.6	59.2	23.4	94	87.2	45.7	41.5
<i>Maligne</i>	450	99.1	95.7	3.3	156	98.7	93.6	5.1

Tableau 5 : L'impact rapporté d'un diagnostic de NIFTP sur le risque de malignité pour les catégories diagnostiques du système Bethesda pour la déclaration de la cytopathologie thyroïdienne.

Il apparait clairement une diminution notable du ROM dans les catégories indéterminées particulièrement dans la catégorie « suspect de malignité » : 41.5% dans l'étude de Strickland et 23.4% dans l'étude de Faquin. Alors qu'il n'y a eu aucun changement important dans le risque de malignité pour les FNA diagnostiquées bénins et malins.

Ce que l'on peut prévoir, c'est que la diminution du ROM pour les catégories SM et malignes à cause du NIFTP peut entraîner un changement dans le paradigme de la prise en charge, notamment le type de chirurgie (lobectomie au lieu de la thyroïdectomie totale) : un ROM faible suggère une approche conservatrice, alors qu'un ROM élevé indique une chirurgie radicale, ainsi qu'au recours à d'autres traitements, tels que l'ablation RAI.

d. Établir un compte rendu de cytoponction de NIFTP :

En particulier pour les catégories AUS/FLUS, FN/SFN et SusM, des notes explicatives ajoutées au diagnostic cytologique sur la possibilité de NIFTP sur le suivi histologique pourraient être particulièrement utiles pour soutenir une prise en charge clinique plus conservatrice comme recommandé par le dernier Américain Thyroid Association [3]. Si un FVPTC ou un NIFTP est suspecté en cytologie, il faut le mentionner soit dans le diagnostic, soit dans une note.

e. Limites de la cytoponction-aspiration à l'aiguille fine :

Bien que la PNA joue un rôle essentiel dans la caractérisation des nodules thyroïdiens et plus particulièrement dans le diagnostic cytologique du NIFTP, elle garde certaines limites :

- Évaluation préopératoire par la PNA des tumeurs folliculaires est difficile, avec un taux de faux négatifs élevé de 29% et une valeur prédictive positive faible allant de 9% à 58%. [69, 88-90]
- Les caractéristiques nucléaires chevauchantes avec EFVPTC invasive rend un diagnostic préopératoire FNA peu fiable. NIFTP devrait être répertorié comme un diagnostic différentiel avec le EVFPTC invasif pour les catégories indéterminées. [76]
- Nécessité de compléter par une étude moléculaire de séquençage de gènes tels que BRAF ou RAS pour l'évaluation du risque de malignité des nodules.
- NIFTP est un diagnostic post opératoire sur la pièce opératoire chirurgicale seulement, le diagnostic définitif ne peut être effectué qu'après un examen histologique complet de la tumeur et de sa capsule, en tenant compte des différents critères d'inclusion et d'exclusion qui définissent le NIFTP.

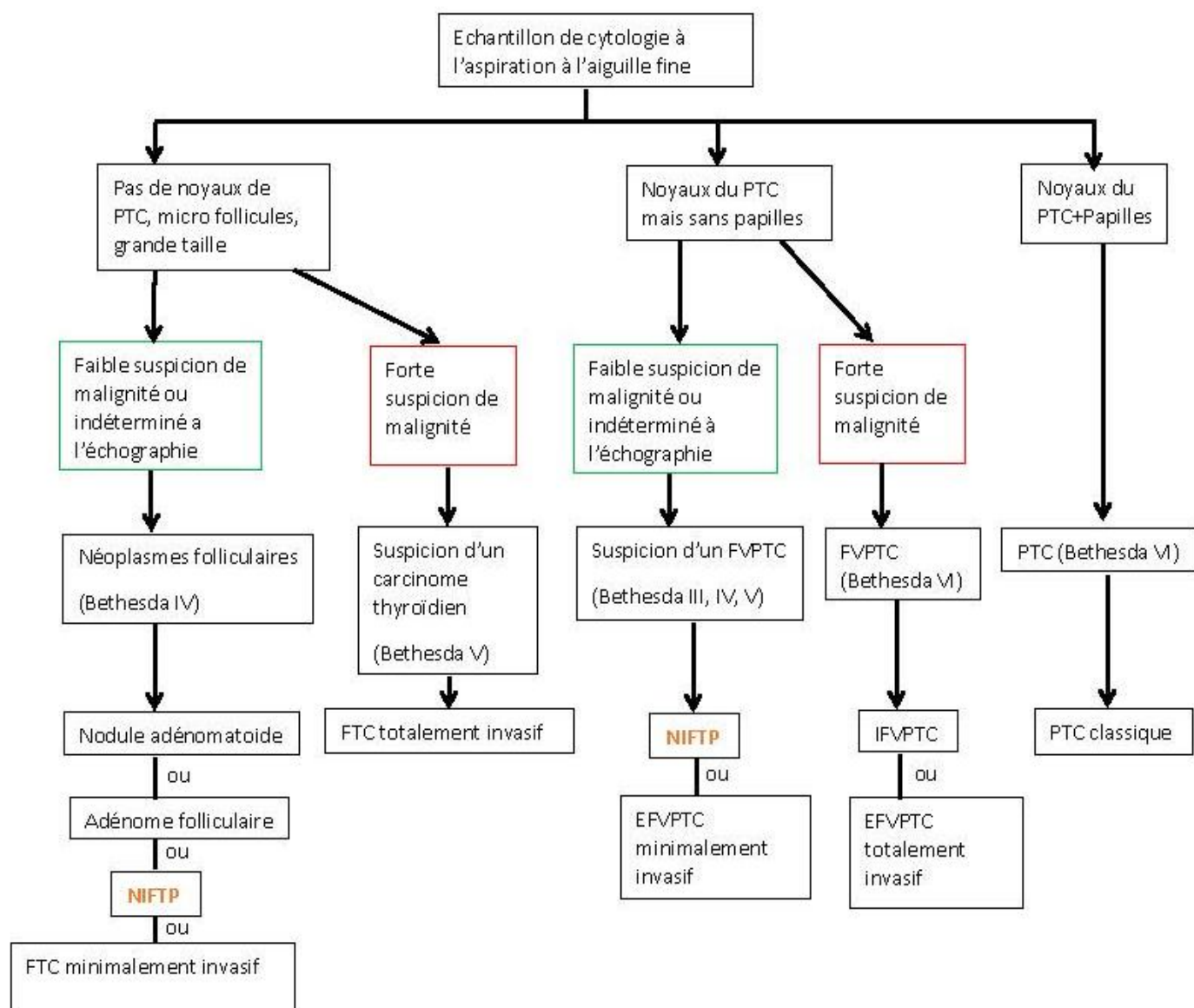


Figure 28 : Algorithme proposé pour le tri de l'aspiration à l'aiguille fine thyroïdienne en utilisant des résultats cytologiques et échographiques combinés. [55]

V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

Le diagnostic définitif de NIFTP repose sur l'étude histopathologie de la pièce opératoire.

1. Exam extemporané :

L'examen extemporané (EE) est un examen à la fois macroscopique et microscopique rapide après congélation d'un fragment tissulaire prélevé durant l'intervention chirurgicale, dont les résultats immédiats permettent au chirurgien de choisir l'étendue de son geste pour assurer une chirurgie optimale qui évitera au patient une ré-intervention ou une chirurgie initiale trop importante. [91, 92]

Le diagnostic extemporané repose sur trois temps parfaitement complémentaires :

- ✓ L'examen macroscopique : permet de repérer la zone suspecte.
- ✓ L'examen cytologique extemporané : c'est le deuxième temps de l'examen extemporané. Une empreinte est réalisée en posant une lame contre la lésion à identifier. Elle reflète la richesse cellulaire et donne une idée de l'architecture de la lésion.
- ✓ Les coupes à congélation : doivent concerner la lésion et le parenchyme thyroïdien adjacent. Le but est de rechercher une invasion capsulaire, ou des altérations cyto-nucléaires. La congélation elle-même induit des altérations nucléaires qui peuvent être extrêmement trompeuses. [93]

a. Intérêt de l'EE :

L'examen extemporané n'est pas justifié de façon systématique. Le chirurgien doit en connaître les limites afin de ne pas en attendre toujours un résultat contributif.

La décision d'effectuer un EE doit être prise de façon concertée entre chirurgien et anatomo-cytopathologiste. La réponse doit rendre compte de la bénignité ou de la malignité de la lésion et si possible de son type histologique. Pour toute lésion dont le diagnostic est incertain, la réponse est différée jusqu'à l'examen histologique définitif. [91, 92, 94]

Il est inutile quand la cytoponction a porté un diagnostic formel de malignité ou de bénignité. Par contre, il est indiqué si la cytoponction n'est pas concluante.[93, 95, 96]

b. Le rôle de la section congelée à l'ère du NIFTP : [25, 27]

Avec le concept NIFTP et l'approche conservatrice qui est associée aux néoplasmes thyroïdiens à faible risque, le rôle controversé de l'examen peropératoire des nodules thyroïdiens peut être redéfini. Il peut représenter une alternative intéressante au test moléculaire (par exemple, des mutations RAS ou BRAF) pour détecter des néoplasmes thyroïdiens à faible risque et déterminer l'étendue de la résection.

Par exemple, dans la catégorie SusM, une gestion conservatrice pourrait être proposée pour les néoplasmes folliculaires encapsulés avec ou sans caractéristiques nucléaires de PTC et sans signe d'invasion, alors qu'une thyroïdectomie totale avec dissection des ganglions lymphatiques pourrait être proposée pour les cas montrant des lésions classiques et / ou caractéristiques de PTC infiltrantes et / ou agressives.

Avant l'avènement du NIFTP et des directives ATA révisées, le but ultime de l'examen peropératoire était d'identifier les caractéristiques nucléaires subtiles qui pourraient permettre le diagnostic de FVPTC dans les cas diagnostiqués cytologiquement comme SusM, incitant ainsi la thyroïdectomie complète au cours de la même procédure.

Depuis l'apparition de NIFTP, il n'est plus important de déterminer seulement s'il y a ou non des caractéristiques nucléaires papillaires dans les lésions folliculaires non invasives, car cela ne change plus la prise en charge initiale. Mais il faut également et essentiellement se concentrer sur les caractéristiques architecturales, qui ont été plus fortement associées au comportement de la tumeur que les caractéristiques nucléaires.

2. Examen anatomopathologique définitif :

Examen capital, incontournable, permet à lui seul la certitude diagnostique.

a. Etude macroscopique :

➤ Taille de la tumeur :

La taille moyenne à l'étude macroscopique de la tumeur NIFTP dans notre série de cas est de 2.5cm, elle se rapproche de celle retrouvée dans les pays asiatiques. Les tailles supérieures à 3cm étaient retrouvées principalement dans les pays d'Europe et les Etat Unis.

<i>Etudes</i>	<i>Taille moyenne cm :</i>
<i>Hirokawa et al. [30]</i>	2cm
<i>Mainthia et al [37]</i>	2cm
<i>Yang et al [55]</i>	2.3cm
<i>Pusztaszeri et al [25]</i>	2.8cm
<i>LDR Thompson [19]</i>	3.3cm
<i>Rosario et al [28]</i>	3.5cm
<i>Xu B et al [36]</i>	4.5cm
<i>Notre étude</i>	2.5cm

Tableau 6 : Les tailles moyennes des NIFTP selon différentes études en comparaison avec notre étude de cas.

➤ **Aspect macroscopique :**

La tumeur NIFTP a un aspect blanchâtre, arrondi, bien limité, avec une nette délimitation.

➤ **Localisation :**

Il est recommandé d'utiliser une fiche de macroscopie avec schéma (Annexe 3), elle permet une synthèse facile des données macroscopiques. Elle simplifie considérablement la transmission des constatations, surtout lorsque l'étude microscopique n'est pas réalisée par le même pathologiste.



FIGURE 29 : Aspect macroscopique d'une tumeur NIFTP blanchâtre, arrondi, bien limitée avec une fine capsule. [1]

b. Etude microscopique :

Cette étape est un moment capital dans le diagnostic du NIFTP, elle nécessite une étude minutieuse et globale de toute la capsule tumorale à la recherche d'une invasion afin de bien différencier le NIFTP qui est une entité histologique de très faible potentiel de malignité pouvant être traité de façon conservatrice sans iode radioactif et le EFVPTC invasif qui lui a un risque de malignité important et son traitement est une thyroïdectomie totale complétée par de l'iode radioactif. [1, 19, 25, 28]

Ces tumeurs NIFTP peuvent être diagnostiquées en utilisant un ensemble de critères diagnostiques : des critères d'inclusion et des critères d'exclusion qui ont été définis par une étude internationale et multidisciplinaire. Il s'agissait d'un groupe de travail de la « Endocrine Pathology Society » qui comprenait 24 pathologistes de la thyroïde expérimentés (représentant 7 pays et 4 continents), 2 endocrinologues, 1 chirurgien, 1 psychiatre, un pathologiste moléculaire, un biostatisticien et un 'survivant du cancer' de la thyroïde (défenseur des patients). [1]

Pour cette étude rétrospective, un total de 210 tumeurs diagnostiquées comme EFVPTC ont été incluses dans 2 groupes. Les cas pour le groupe 1 (n = 109) comprenaient l'EFVPTC non invasif n'ayant pas reçu de traitement à l'iode radioactif (RAI) et au moins 10 ans de suivi. A l'issue duquel la nomenclature NIFTP pour ce type de tumeur a été proposée. [1]

Les cas potentiels pour le groupe 2 (n = 101) comprenaient l'EFVPTC avec invasion vasculaire et / ou invasion de la capsule tumorale ayant ou pas reçu RAI et au moins 1 an de suivi. [1]

i. Critères d'inclusion : [1, 82, 97-99]

➤ **Encapsulation ou démarcation claire :**

Les tumeurs NIFTP sont très bien délimitées ou circonscrites, la majorité sont encapsulées, entourées d'un connecteur fibreux qui forme la capsule tissulaire (Figures 30, 31 et 32). Cette capsule peut être épaisse ou mince. L'identification des vaisseaux à parois musculaires lisses aide à confirmer la présence de la capsule. Certaines tumeurs peuvent être partiellement encapsulées mais sont encore nettement délimitées à partir du parenchyme adjacent. [100]

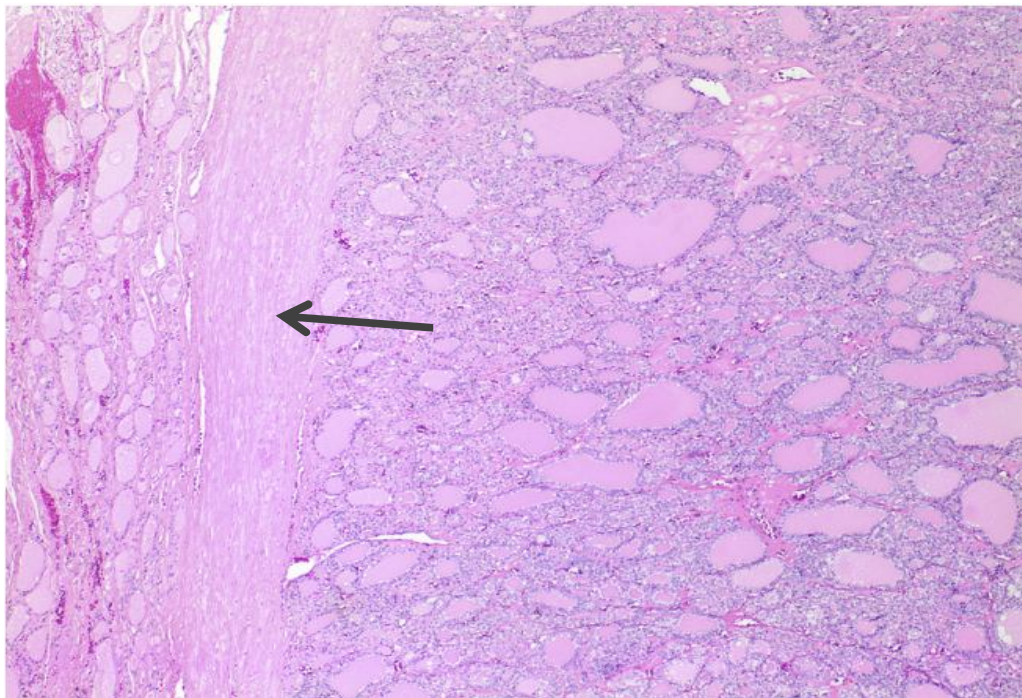


Figure 30 : Image microscopique montrant une capsule faite de tissu conjonctif épais et fibreux entourant une tumeur NIFTP. [98]

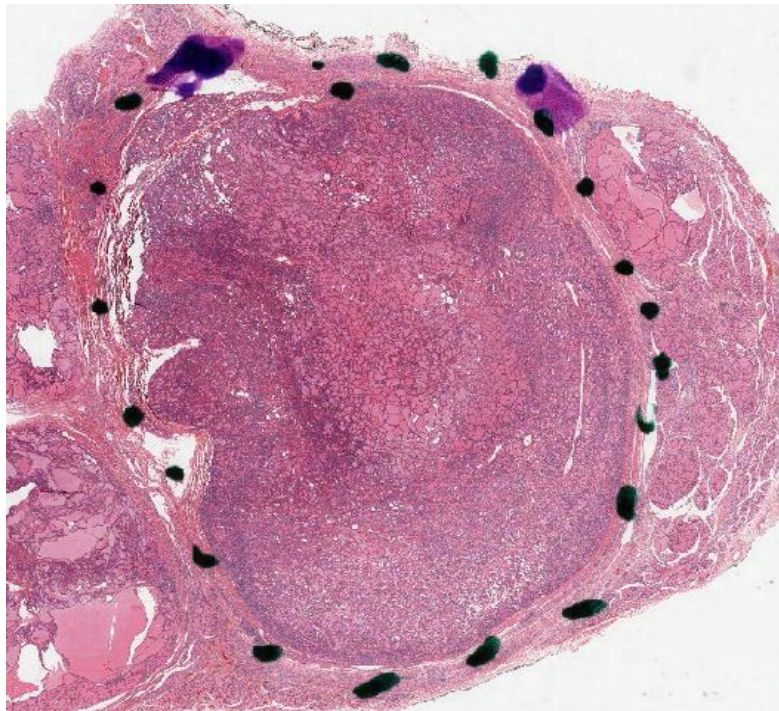


Figure 31 : Image microscopique d'une tumeur bien circonscrite montrant une fine capsule irrégulière autour d'un modèle de tumeur folliculaire NIFTP. [1]

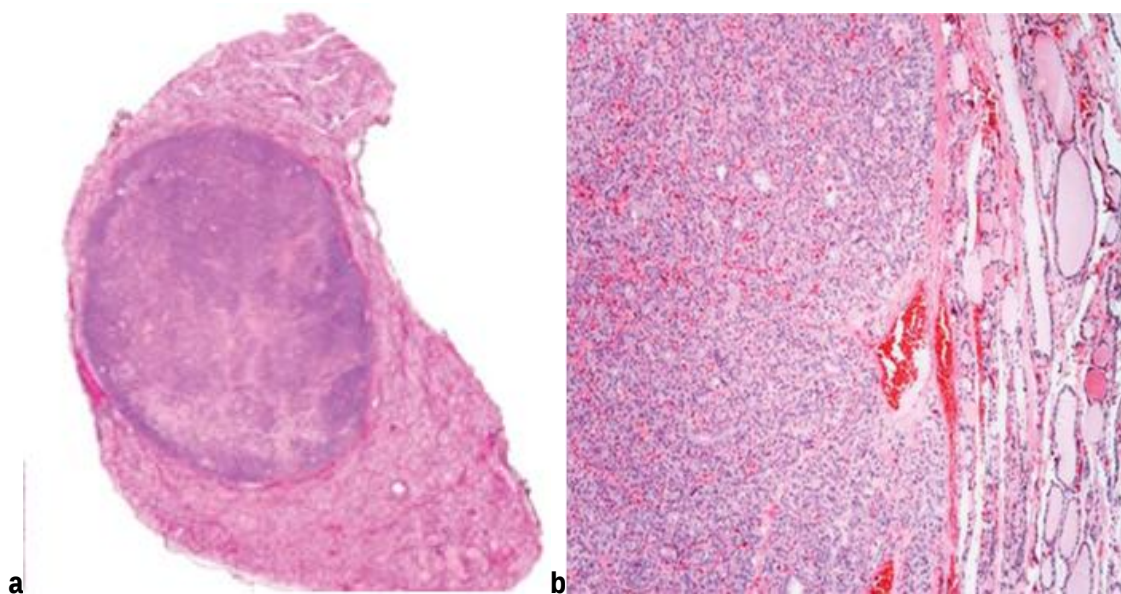


Figure 32 : **a.** Ce NIFTP montre un contour arrondi à un grossissement de balayage, sans capsule distincte. **b.** Cette tumeur manque entièrement d'une capsule, mais il y a une interface nette entre la tumeur et le reste du parenchyme sain. [97]

➤ **Modèle de croissance folliculaire :**

- Par définition, la tumeur doit présenter une architecture principalement folliculaire, et peut présenter des follicules de taille variable microfolliculaire, normofolliculaire ou macrofolliculaire (Figure 33, 34).

- Les papilles vraies, si elles sont identifiées, doivent être <1% du volume tumoral global. [97, 98]

Définition de papille : Par définition, une structure papillaire représente un noyau fibrovasculaire bordé de cellules folliculaires néoplasiques. Les structures fibrovasculaires doivent être confirmées histologiquement, avec des cellules endothéliales entourant les érythrocytes. [97]

- Si d'autres modèles de croissance sont présents (Insulaires, solides, trabéculaires, etc.), ils doivent constituer <30% du volume tumoral total. Lorsque ces profils sont présents, une revue très minutieuse est nécessaire pour exclure un carcinome mal différencié. [101, 102]

NB :

- o La présence d'autres variantes connues de PTC (comme la cellule haute, cellules colonnaires ou l'architecture cribriforme) exclue un diagnostic de NIFTP. [1]
- o Une tumeur qui ne répond pas à ces critères peut être mieux classifiée comme PTC classique.
- o S'il est difficile d'interpréter le modèle de croissance, le diagnostic NIFTP ne devrait pas être posé. [97]

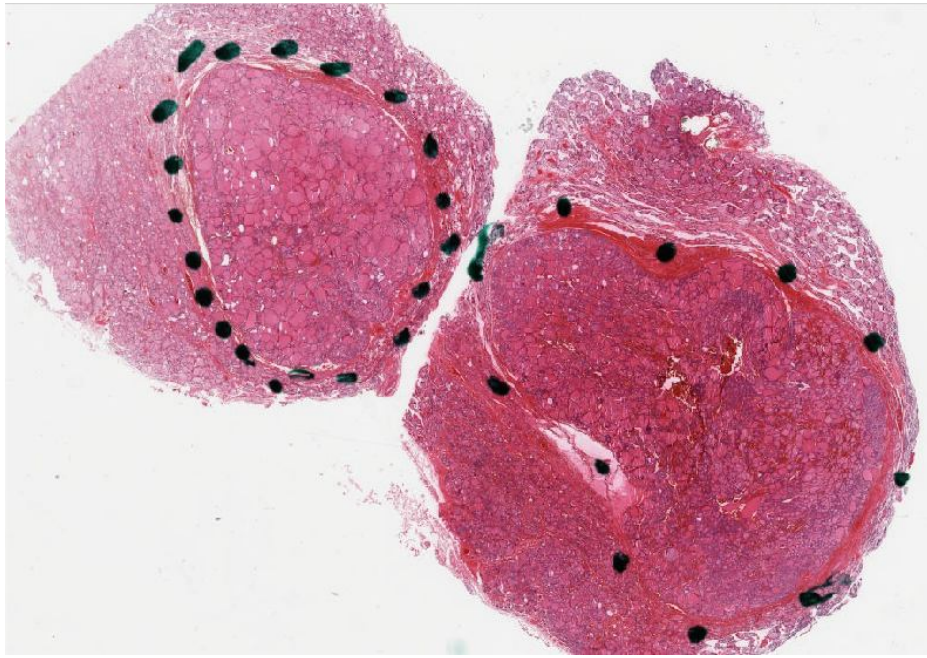


Figure 33 : NIFTP montrant une tumeur bien encapsulée avec plusieurs follicules. [1]

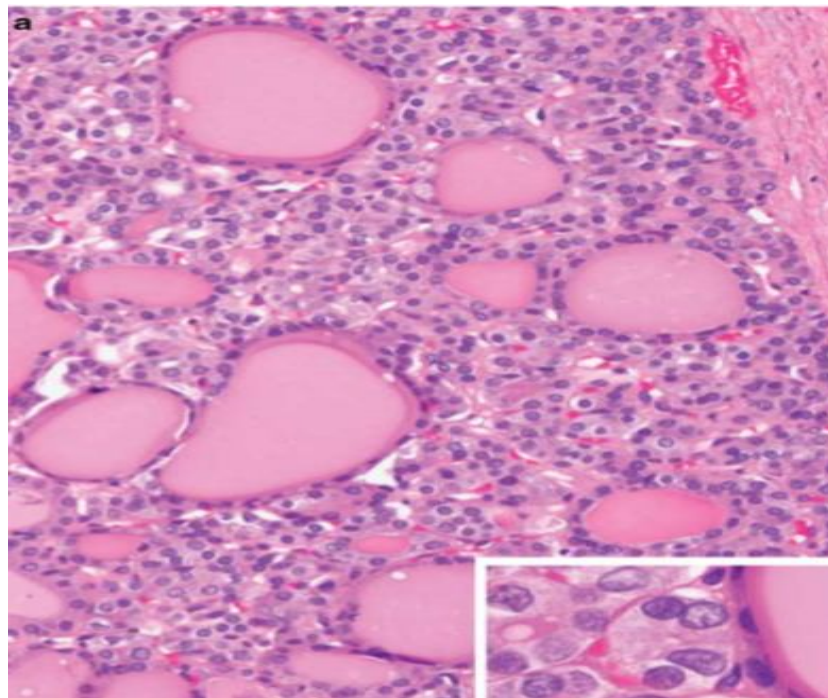


Figure 34 : NIFTP montre souvent des micro follicules intercalant entre les plus gros follicules comme le montre cette image microscopique. [97]

➤ **Score nucléaire :**

Le diagnostic du NIFTP est établi sur la base d'une constellation de caractéristiques architecturales, stromales et nucléaires. Cette dernière est aussi importante que les deux autres et permet indiscutablement de poser le diagnostic de NIFTP.

Les caractéristiques nucléaires du NIFTP sont essentiellement celles du carcinome papillaire de la thyroïde. Elles comprennent la taille et la forme nucléaire, l'irrégularité de la membrane nucléaire et les caractéristiques de la chromatine nucléaire. [97, 103]

Bien que souvent focales, les caractéristiques nucléaires du PTC doivent être observées dans au moins 3 champs de haute puissance (HPF) dans une zone de 3 mm de diamètre afin de faire un diagnostic de NIFTP. [98]

Afin d'améliorer la reproductibilité des critères et d'établir des lignes directrices plus détaillées pour définir des caractéristiques nucléaires adéquates et minimales pour un diagnostic de NIFTP, un système de notation simple a été développé. Et dans un souci de simplifier l'évaluation des caractéristiques nucléaires des lésions folliculaires, les caractéristiques ont été regroupées en catégories plus larges :

- La taille et forme nucléaire (agrandissement, allongement, chevauchement, et encombrement des noyaux (Figure 35)) ;
- Irrégularités de la membrane nucléaire (contours nucléaires irréguliers, rainures et plis nucléaires) et la présence de pseudo-inclusions. (Figure 36) ;
- Les caractéristiques de la chromatine (noyaux « vitreux », poudreux, condensation ou margination de la chromatine sur la membrane nucléaire et dégagement). Les petits nucléoles sont souvent préférentiellement notés le long des membranes (Figure 37 et 38).

Si une catégorie donnée ne présente aucune caractéristique, 0 point lui est attribué.

Si les caractéristiques dans une catégorie donnée sont identifiées, 1 point lui est attribué. Deux des trois catégories au moins doivent présenter des caractéristiques adéquates : score 2 sur 3.

Lorsque le score nucléaire est 2 ou 3, le diagnostic cyto-morpho-nucléaire du NIFTP est confirmé.

- Le colloïde est facilement identifiable, il est souvent hyper éosinophile, avec une condensation accentuée en périphérie. La fibrose intratumorale, acellulaire, éosinophile est fréquemment présente. Des cristoalloïdes isolés et / ou des cellules géantes peuvent être vus dans le colloïde, mais ces caractéristiques ne sont pas diagnostiques ou exclusif.

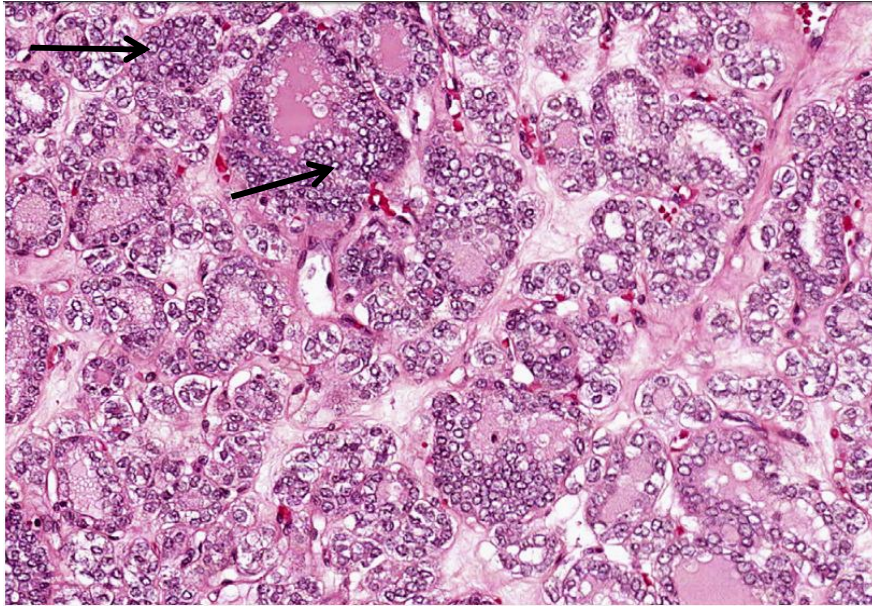


Figure 35 : Image microscopique d'un NIFTP montrant un entassement nucléaire, un chevauchement et des noyaux agrandis. (Papanicolaou tachés de frottis 400x). [98]

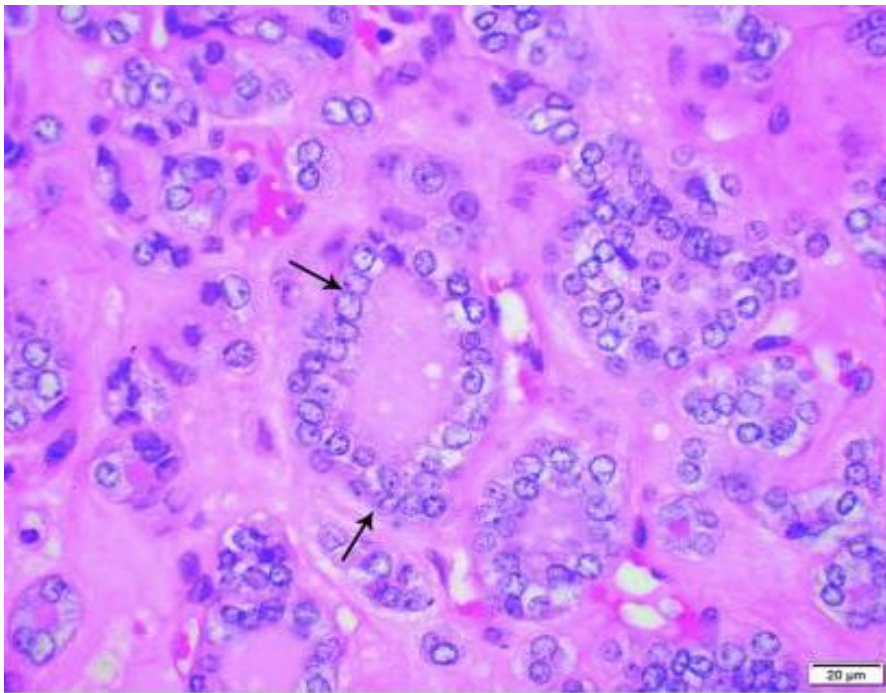


Figure 36 : Image microscopique à forte puissance (600 ×), NIFTP est composé de follicules bordés de noyaux élargis, clairs, irréguliers, se chevauchant avec des rainures (flèches). [98]

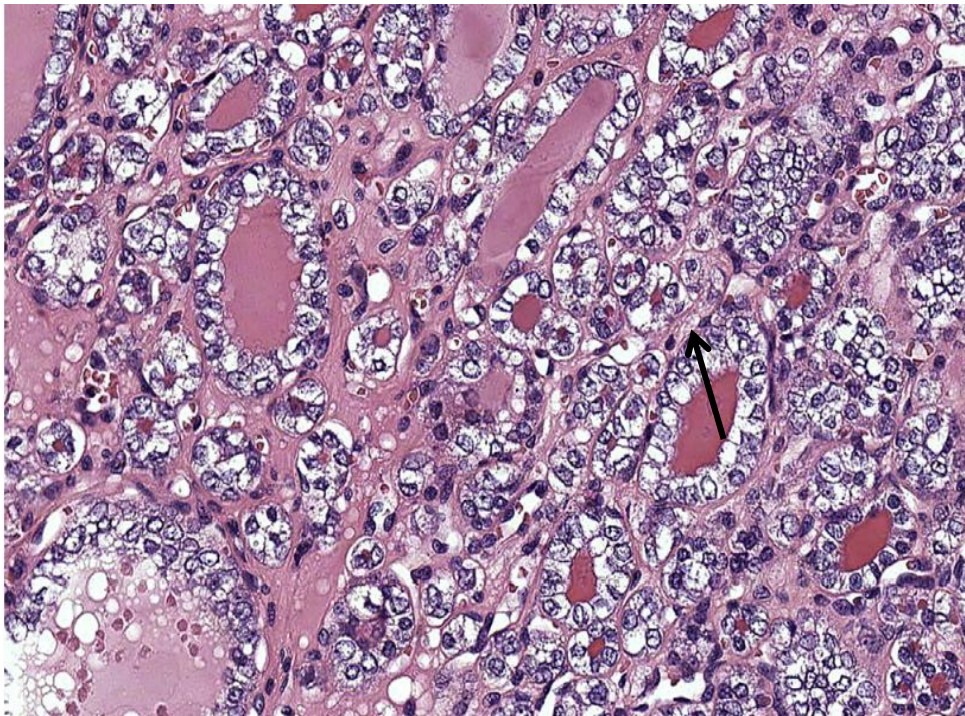


Figure 37 : Image microscopique montrant une clarification de la chromatine nucléaire avec accentuation de la chromatine le long des membranes nucléaires. [98]

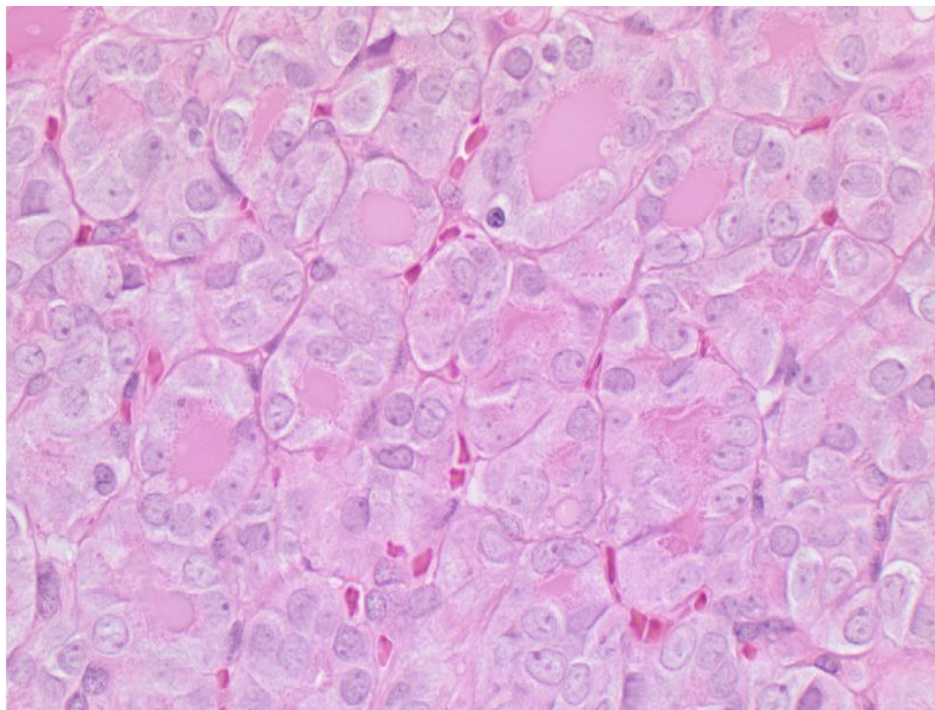


Figure 38 : Image microscopique montrant une distribution de la chromatine pâle, fine avec de petits nucléoles. [98]

ii. Critères d'exclusion :[1, 97-99]

Puisque le NIFTP n'est plus classé comme un carcinome, des critères d'exclusion stricts ont été adoptés pour s'assurer que le NIFTP conserve un comportement indolent, facilitant ainsi des approches de gestion clinique significatives. Le diagnostic de NIFTP n'est établi que lorsque les critères d'inclusion et d'exclusion sont remplis.

Si les critères d'exclusion suivants sont identifiés, le diagnostic de NIFTP est exclu.

➤ Invasion :[1, 97, 98, 103, 104]

Toute invasion décelée ferait suspecter un EFVPTC invasif plutôt que NIFTP. Ceci corrobore la nécessité de bien étudier la capsule tumorale en entier de façon très minutieuse.

- L'invasion signifie :
- Pour les tumeurs encapsulées, un envahissement complet de la capsule tumorale, donnant un aspect de champignon « mushroom like » (Figure 39a et b).
- Pour les tumeurs bien circonscrites dépourvues d'une capsule fibreuse, l'infiltration des cellules tumorales dans le parenchyme adjacent.

- Invasion lymphatique et / ou vasculaire. Ceci est défini par la présence des cellules tumorales dans un espace endothélial dans la capsule ou dans les vaisseaux à l'extérieur de la tumeur, souvent accompagné d'un thrombus ou d'une fixation pariétale ce que l'on appelle une tumeur « flottante libre ». (Figure 39c)
- Envahissement péri neural et l'extension extra thyroïdienne excluent également NIFTP.

Parce qu'un diagnostic adéquat, confiant et sûr de NIFTP nécessite impérativement l'absence de toute invasion, il est important de faire un examen microscopique adéquat de l'interface de toute la capsule tumorale.

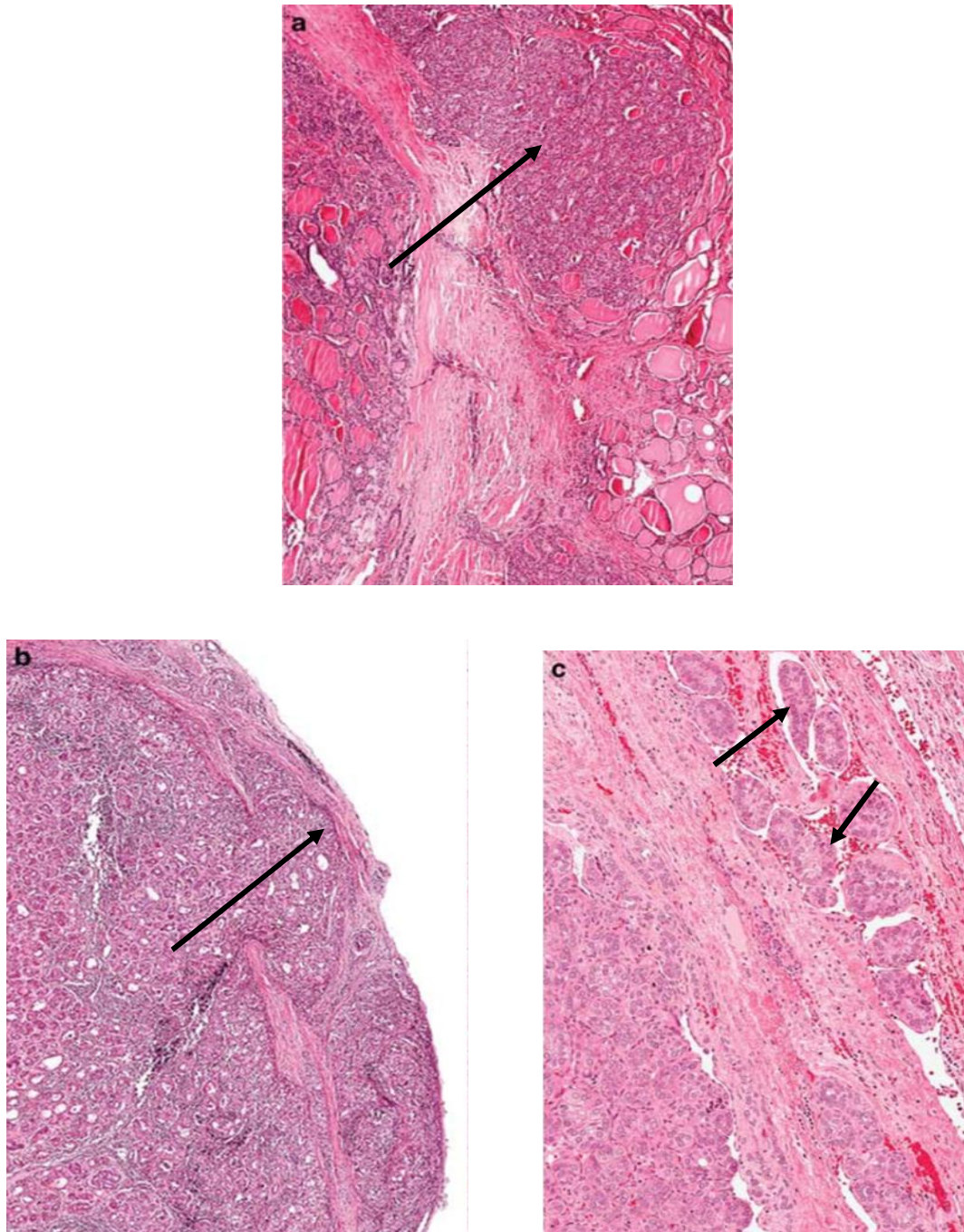


Figure 39 : Invasion capsulaire, empêchant le diagnostic de NIFTP. **(a)** La tumeur s'est étendue à travers la capsule dans le parenchyme adjacent. **(b)** La capsule est envahie par les cellules néoplasiques, formant un aspect de « mushroom like ». **(c)** Invasion lympho-vasculaire par des cellules néoplasiques, excluant le diagnostic de NIFTP.

Il y a des thrombus tumoraux qui sont attachés à la paroi du vaisseau. [97]

➤ **Le motif de croissance :**

Par définition, le NIFTP doit montrer une architecture folliculaire presque exclusive. Occasionnellement ces tumeurs peuvent montrer une petite composante de l'architecture solide, trabéculaire ou insulaire. Cependant, ces autres modes de croissance ne doivent pas dépasser 30% du volume tumoral global. Lorsque ces profils sont présents, une revue très minutieuse est nécessaire pour exclure un carcinome mal différencié. [101, 102]

La présence d'autres morphologies spécifiques, telles que les caractéristiques des cellules hautes, les caractéristiques des cellules colonnaires ou l'architecture cribriforme exclurait le diagnostic du NIFTP. (Figure 40) [1]

S'il est difficile d'interpréter le modèle de croissance, le diagnostic NIFTP ne devrait pas être posé. [97]

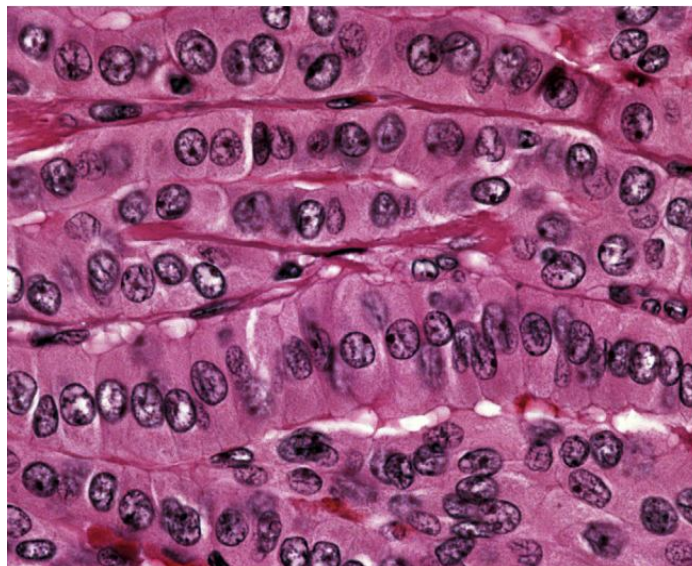


Figure 40 : Image microscopique montrant une tumeur avec des caractéristiques de grandes cellules et ne peut pas être vues dans un NIFTP. [98]

➤ **Qualité cytoplasmique :**

Les cellules avec cytoplasme oncocytaire (oxyphilique, Hurthle) ne sont pas incluses dans la définition de NIFTP.

➤ **Structure papillaire :**

Les structures papillaires vraies avec des noyaux fibrovasculaires doivent être <1% du volume tumoral global. Si les structures papillaires sont facilement identifiées, la tumeur ne devrait pas être classée comme une tumeur variant folliculaire. (Figure 41)

Cependant, il est maintenant recommandé qu'il n'y ait pas de papilles bien formées dans le spectre NIFTP, en fait, une étude récente préconise une approche encore plus stricte notant que même avec des tumeurs non invasives avec <1% papilles, un petit sous-ensemble peut montrer des métastases ganglionnaires, et des mutations BRAF V600E, qui ne devraient pas être observées dans le NIFTP. De plus lorsqu'aucune papille n'est acceptée, la catégorisation NIFTP devient plus sûr. [99, 105]

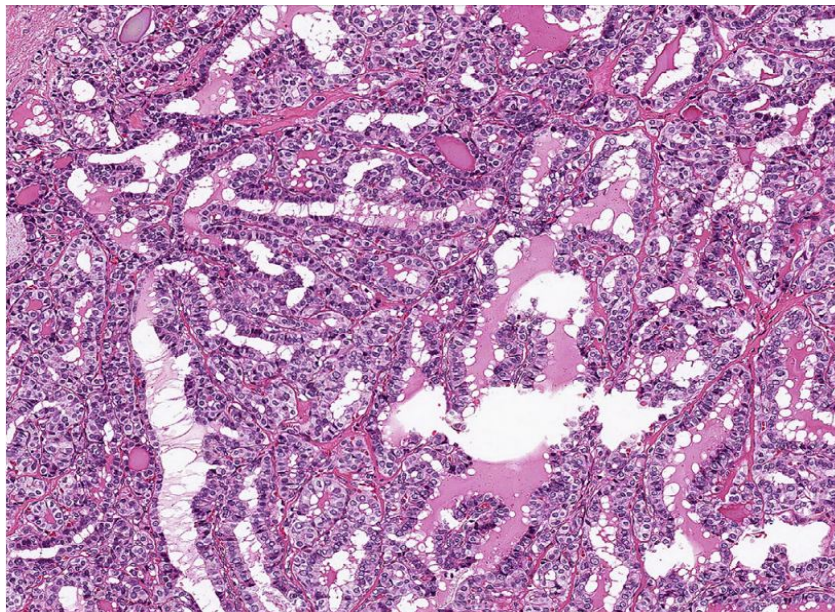


Figure 41 : Image microscopique montrant une tumeur avec des papilles bien développées, qui serait fort probablement un carcinome papillaire thyroïdien classique. [98]

➤ **Corps de psammome :**

Les corps de psammome représentent des papilles mortes qui ont été entourées de couches de calcium stratifiées. [106]

Par conséquent, la présence de corps de psammome suggère des papilles qui, par définition, devraient être extrêmement rares dans le NIFTP. En outre, l'identification d'un corps de psammome dans les cloisons fibreuses du parenchyme, dans les vaisseaux lymphatiques ou dans les ganglions lymphatiques, est cohérente avec une invasion lymphatique ce qui empêcherait de poser le diagnostic de NIFTP. [97, 98]

➤ **Nécrose tumorale :**

Toute zone de « vraie » nécrose tumorale, identifiée comme une comédonécrose (c'est à dire une zone de nécrose centrale, linéaire en section longitudinale, au sein d'un canal) ou une nécrose confluyente non associée au site d'aspiration par une aiguille fine exclurait le diagnostic de NIFTP, car ce sont des caractéristiques des tumeurs de haut grade. (Figure 42) [3, 102, 107]

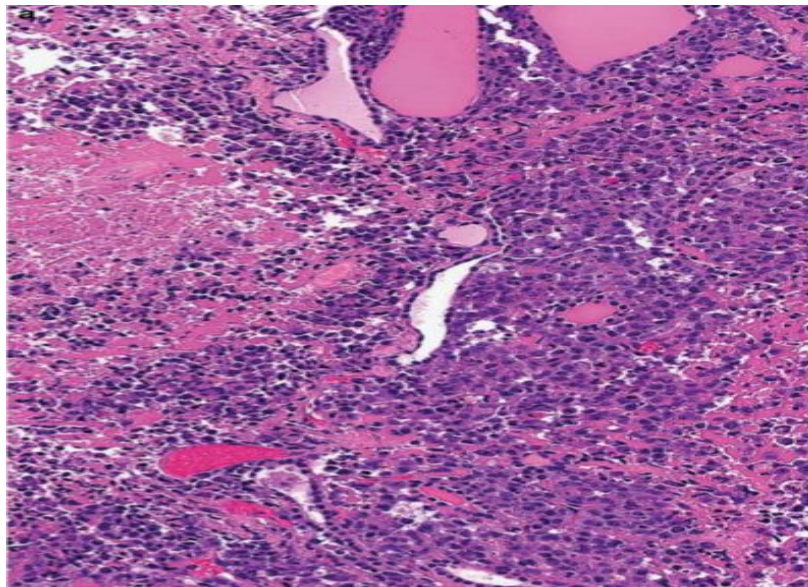


Figure 42 : Image microscopique montrant deux critères d'exclusion du NIFTP : le mode de croissance solide et la nécrose tumorale. [97]

➤ **Mitoses augmentées :**

L'identification des mitoses augmentées, qui est définie comme plus de 3 mitoses pour 10 champs consécutifs de haute puissance (HPF) utilisant un grossissement $\times 40$ standard et un objectif $\times 10$ ($\times 400$ grossissement total), est considérée comme un haut grade et exclurait le diagnostic du NIFTP. [97] (Figure 43)

Les mitoses augmentées sont caractéristiques lorsqu'elles sont retrouvées avec le mode de croissance solide, trabéculaire et insulaire, et avec la nécrose et orientent vers un carcinome thyroïdien mal différencié. [102]

Cependant, le compte des mitoses devrait se faire selon un contexte morphologique approprié, puisque même les nodules hyperplasiques peuvent montrer des foyers d'activité mitotique [108]. Ainsi, les comptes mitotiques dans le contexte du NIFTP sont déterminés de façon appropriée dans des foyers cellulaires / microfolliculaires, loin d'une voie d'aspiration à aiguille fine ou un site de biopsie à l'aiguille, car il n'est pas rare d'avoir des mitoses dans ces zones. [97, 98]

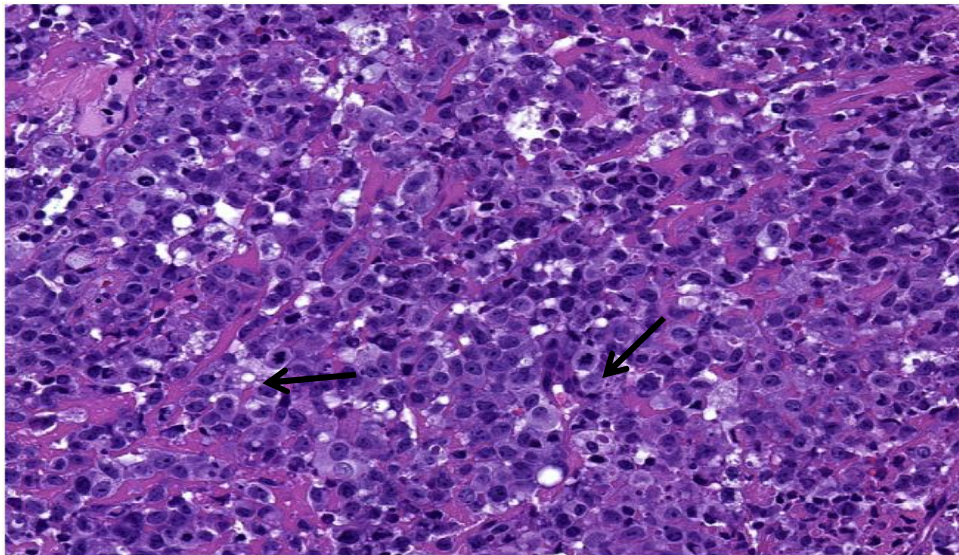


Figure 43 : Image microscopique montrant un nombre important de mitoses (il y a cinq mitoses dans un seul champ de haute puissance) excluant le diagnostic du NIFTP. [98]

➤ **Multifocalité et taille :**

Il est important de noter que la multifocalité tumorale peut être observée avec n'importe quelle tumeur de la glande thyroïde. Par conséquent, le diagnostic de NIFTP n'exclut pas et ne devrait pas exclure le diagnostic d'une autre tumeur topographiquement distincte dans la glande [97]. La stadification du cancer dans de tels cas ne doit pas inclure les lésions NIFTP. [109]

À l'heure actuelle, les tumeurs NIFTP inférieures à 1 cm et les NIFTP multiples au sein de la même thyroïde n'ont pas été traitées de façon méthodique, bien que des données limitées suggèrent qu'elles sont acceptables pour l'inclusion, une évaluation plus poussée est nécessaire. [19]

iii. En conclusion :

Ainsi, sur la base de ces critères d'inclusion et d'exclusion, un diagnostic d'un EFVPTC invasif ou d'un NIFTP peut être établi.

- Toute invasion exclut le diagnostic de NIFTP et une tumeur encapsulée avec invasion aboutirait à un diagnostic d'EFVPTC invasif.
- S'il y a un profil solide, insulaire ou trabéculaire > 30% du volume tumoral, alors un variant solide de PTC devrait être fortement suspecté.
- Lorsque des papilles ou des psammomes sont présents, un PTC classique serait le diagnostic le plus probable.
- Enfin, si les caractéristiques nucléaires de PTC ne sont pas présentes, alors la tumeur peut être un adénome folliculaire ou un carcinome folliculaire, ou potentiellement un nodule adénomatoïde, selon la présence ou l'absence d'une capsule et si une invasion a été observée. [98]

iv. Récapitulatif des principaux critères histologiques diagnostic définitifs du NIFTP :

1. Encapsulation ou démarcation claire (Capsule épaisse, mince ou partielle ou bien circonscrite avec une démarcation nette du tissu thyroïdien adjacent)

2. Modèle de croissance folliculaire (microfolliculaire, normofolliculaire ou macrofolliculaire avec un colloïde abondant) avec :

- <1% de papilles
- Aucun corps de psammome
- <30% Motif de croissance solide / trabéculaire / insulaire

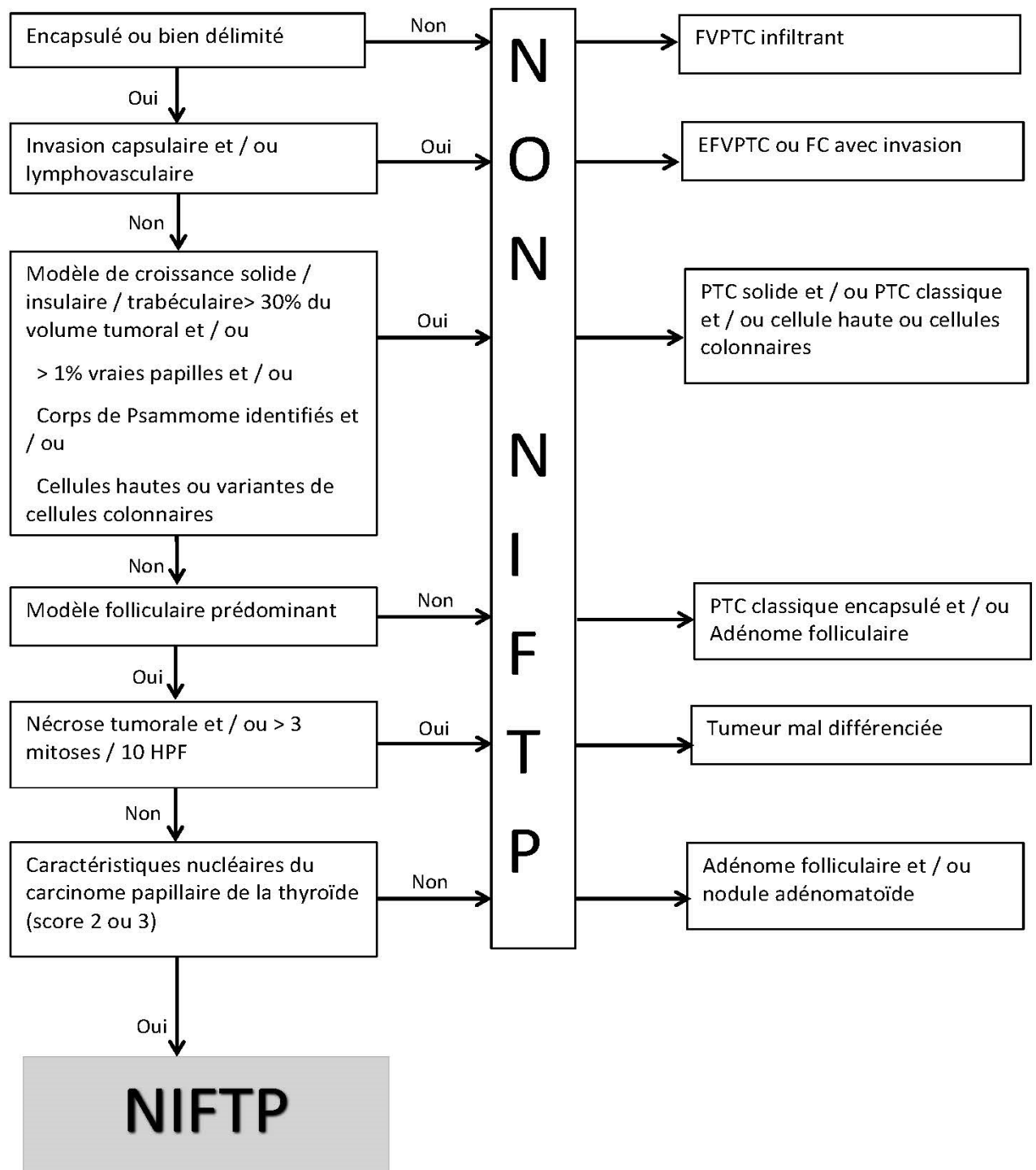
3. Score nucléaire 2-3

4. Aucune invasion vasculaire ou capsulaire

5. Aucune nécrose tumorale

6. Pas d'activité mitotique élevée (Haute activité mitotique définie comme au moins 3 mitoses pour 10 champs de haute puissance (400 ×)).

VI. ALGORITHME POUR LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE DU NIFTP[1, 97, 98]



VII. APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DANS LE DIAGNOSTIC DE NIFTP :

Le test moléculaire peut être un complément utile à la FNA dans le cadre des lésions folliculaires indéterminées pour guider la gestion chirurgicale.

L'analyse moléculaire des cas de NIFTP a montré que ces tumeurs sont similaires à d'autres lésions à motifs folliculaires (FA, carcinome folliculaire), contenant souvent des altérations *RAS* (dans 30 à 54% des cas) : les mutations *NRAS* et *HRAS* et, moins fréquemment, les mutations *KRAS*. Le NIFTP héberge également des réarrangements de gènes dans *PAX8 / PPAR γ* (dans 44% des cas) [1, 77, 99, 110, 111].

Le NIFTP a également montré des mutations *BRAF* non-V600E, tels que la mutation *BRAF K601E*. [112, 113]

Le PTC classique présente couramment les mutations *BRAF V600E* (dans 61% des cas) et les fusions *RET* [108], alors qu'aucune de ces mutations n'a été observée dans NIFTP. [1]

Le FVPTC invasif quant à lui, présente des mutations *BRAF V600E* dans 25% des cas, suivie par *RET* / Réarrangement (dans 10% des cas), tandis que la mutation *RAS* est beaucoup moins fréquente [114]. Ces études appuient le reclassement de NIFTP, de sorte qu'il n'est plus considéré comme une variante de PTC. [1]

Ainsi, l'identification d'une mutation *BRAF V600E* exclut essentiellement NIFTP, soutient fortement un diagnostic de PTC, et justifie une thyroïdectomie totale. Au contraire, la présence d'une mutation *RAS* ou *PAX8 / PPAR γ* orienterait vers le diagnostic de NIFTP, donc une lobectomie devrait être envisagée [1].

Le classificateur d'expression de gène d'Afirma® (GEC) est un test moléculaire couramment utilisé pour les diagnostics indéterminés de FNA.

Selon l'étude de validation initiale, la GEC a une valeur prédictive négative (VPN) élevée de 95% dans la catégorie AUS / FLUS et de 94% dans la catégorie SFN ce qui fait de GEC un excellent test « d'exclusion » pour les néoplasmes thyroïdiens. En revanche, la valeur prédictive positive (VPP) n'est que de 38% dans le groupe AUS et de 37% dans le groupe SFN, ce qui rend un résultat GEC suspect moins utile cliniquement. [115]

Des études récentes ont montré que pour les tumeurs NIFTP, le GEC donne un résultat suspect dans tous les cas.[37, 111, 116, 117]

Une étude réalisée en 2017 par Hang et al sur l'impact du NIFTP sur la performance du GEC a montré que la reclassification de NIFTP diminue significativement la valeur prédictive positive de GEC dans les nodules thyroïdiens indéterminés en effet la VPP de la GEC diminue de 42% à 24% dans le groupe AUS, et de 23% à 13% dans le groupe SFN. La majorité des patients avec des nodules thyroïdiens indéterminés et un résultat suspect GEC dans l'institution de l'étude ont subi une thyroïdectomie totale. [117]

Cette découverte soulève des inquiétudes quant au recours à un résultat de GEC suspect par les cliniciens pour justifier une thyroïdectomie totale.

Par conséquent, un résultat GEC suspect doit être interprété avec prudence chez les patients présentant une lésion à structure folliculaire, et la lobectomie peut être l'approche chirurgicale préférée. [82]

VIII. APPORT DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE (ICC) :

L'immunohistochimie peut parfois être utile pour le diagnostic des tumeurs variantes folliculaires. Elle fait appel à un panel de marqueurs comprenant la Galectine-3, HBME-1, CK19, CITED-1 et / ou IMP3 [118, 119]. Lorsque ses trois marqueurs sont positifs dans une tumeur de type folliculaire, un diagnostic d'EFVPTC ou de NIFTP peut être suspecté. Mais on ignore actuellement si un tel panel peut aider à faire la distinction entre le NIFTP et le EFVPTC invasif. [23, 82, 119, 120]

Une étude publiée en octobre 2016 réalisée par Bizzaro et al [38] sur 61 échantillons de cytologie en milieu liquide qui se sont avérés histologiquement des EFVPTC dont 37 cas de NIFTP et 24 cas de EFVPTC invasif et dont les paramètres architecturaux, cytoplasmiques et nucléaires ont été analysés. Ils ont été comparés avec une cohorte de 40 cas de PTC et de 20 cas d'adénome folliculaire.

L'immunocytochimie (ICC) a été effectuée sur des échantillons cytologiques, la positivité a été évaluée pour chaque cas cytologique lorsqu'au moins 50% des cellules présentaient une forte positivité cytoplasmique. La positivité de chaque cas n'a été définie que lorsqu'une expression positive concomitante des 2 immunomarqueurs a été détectée. La Galectine-3 a montré une coloration du cytoplasme, la coloration de HBME-1 était dans le cytoplasme avec accentuation membraneuse et luminale.

L'immunopanel constitué de HBME-1 et de galectine-3 a été réalisé dans 4 séries : FA, NIFTP, IFVPTC et PTC.

Il a démontré :

- Une expression de l'ICC négative (15 cas) et / ou discordante (5 cas) dans les cas avec un diagnostic histologique d'AF. Les 5 cas discordants comprenaient 4 cas de AUS/FLUS et 1 cas de FN/SFN ;
- Tous les cas PTC et I-FVPTC ont montré un panel positif concordant ;
- Toutes les tumeurs NIFTP ont montré un panel positif concordant, seulement 3 cas NIFTP (8.1%) ont été caractérisés par un panel discordant (positif pour HBME-1 et négatif pour Galectin-3) incluant 2 cas AUS/FLUS et 1 cas FN/SFN. (Tableau 7)

ICC	FA	NIFTP	I-FVPTC	PTC
H+/G+	0	34	24	40
H-/G-	15	0	0	0
H+/G-	2 ^a	3 ^b	0	0
H-/G+	3 ^a	0	0	0

Tableau 7 : Evaluation du panel ICC dans les 4 séries différentes. [38]

+ : positif;

- : négatif;

G : galectine-3;

H :, HBME-1;

a : 4 cas AUS/FLUS (2 avec H1+ / G- et 2 avec H- / G1+) et 1 cas de FN/SFN (H- / G1+).

b : 2 cas AUS/FLUS et 1 cas de FN/SFN.

Le CD56 a été récemment proposé comme un marqueur pour séparer les lésions folliculaires de PTC dans les échantillons de FNA [121]. Un groupe italien a examiné le rôle de l'immunohistochimie CD56 dans NIFTP et a trouvé que NIFTP a un profil d'expression intermédiaire entre le PTC ou il est négatif et le FA ou il est positif [76].

IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : [82, 122]

Le diagnostic différentiel de NIFTP comprend principalement les autres lésions folliculaires de la thyroïde, tels que le FVPTC invasif, l'AF et le carcinome folliculaire.

- Si une tumeur ne montre pas suffisamment de caractéristiques nucléaires de PTC, il est préférable de la classer comme un adénome folliculaire ou un carcinome folliculaire en fonction de la présence ou pas d'invasion. Bien que la différenciation entre FA et NIFTP puisse être difficile, d'autant qu'ils partagent des altérations moléculaires communes, ils sont traités essentiellement de la même manière.
- Dans une tumeur avec des caractéristiques nucléaires subtiles ou focales de PTC, le diagnostic différentiel est entre NIFTP et FVPTC invasive. La clé pour faire un diagnostic correct sur l'histologie est la présence de l'invasion de la capsule, qui doit être échantillonnée généreusement. La soumission complète de la capsule pour l'évaluation histologique est primordiale pour exclure un carcinome minimalement invasif. Sur les échantillons FNA, cette distinction ne peut être faite, un diagnostic différentiel doit donc être listé.
- Un autre diagnostic différentiel à considérer est le PTC classique. En histopathologie, une architecture papillaire proéminente est facilement discernable. De même, dans les échantillons de FNA la plupart des PTC classiques bien échantillonnés montrent des papilles proéminentes et des feuilles monocouches, et manque de modèle microfolliculaire.
- Une tumeur avec une architecture microfolliculaire et caractéristiques nucléaires subtiles de PTC suggère une variante folliculaire et est mieux classée dans la catégorie de "Suspect pour le néoplasme folliculaire."

X. TRAITEMENT DU NIFTP :

1. But :

La reclassification NIFTP toucherait plus de 45 000 patients dans le monde chaque année. Lorsque le diagnostic de NIFTP est fait sur la base d'un examen histopathologique soigneux, la tumeur aura un risque de malignité faible et un taux de récurrence faible, probablement inférieur à 1% dans les 15 premières années [1] réduisant ainsi considérablement :

- Le fardeau psychologique du diagnostic de cancer ;
- Le sur traitement chirurgical et médical, favorisant un traitement chirurgical conservateur ;
- Les complications de la thyroïdectomie totale (à savoir un traitement substitutif hormonal thyroïdien à vie, un risque plus élevé d'hypocalcémie, de lésion du nerf laryngé récurrent et d'hématome) [1, 123] ;
- Le risque de tumeurs secondaires à la suite du traitement par RAI ;
- Le coût global des soins de santé : l'évitement du traitement par RAI à lui seul permettrait d'économiser entre 5000 et 8500 \$ par patient (en fonction du coût aux États-Unis) [123-125] et
- La diminution de la surveillance à long terme représenterait une autre proportion importante de la réduction des coûts [125, 126].

2. Moyen thérapeutique :

a. Chirurgie thyroïdienne :

Comme nous l'avons bien expliqué précédemment le NIFTP est une reclassification de la EFVPTC non invasive. Les lignes directrices de La direction de l'American Thyroid Association (ATA) avaient classé EFVPTC sans invasion comme un néoplasme à faible risque qui peut être traité par lobectomie seule. Par conséquent, cette nouvelle reclassification ne modifie pas de façon significative les lignes directrices de 2015, autres que le changement de nom proposé. [3]

Ainsi, en se référant à l'ATA et se basant sur le concept de « Continuum du risque » ou « Stratification du risque », le NIFTP s'inscrirait au point le plus bas du continuum, correspondant aux recommandations de lobectomie ou de chirurgie seulement sans radiothérapie, avec des patients présentant un excellent résultat clinique à long terme. La dissection ganglionnaire cervicale prophylactique n'est pas nécessaire pour le NIFTP. La stadification n'est pas effectuée, car la tumeur NIFTP n'est pas considérée comme un cancer. [1, 3, 19, 30, 127]

Plusieurs études ont été réalisées sur cette nouvelle entité histologique NIFTP suggérant qu'il s'agit d'une tumeur extrêmement indolente, mieux gérée de façon conservatrice par lobectomie, sans iode radioactif ou traitement supprimeur. [1, 19, 30, 128]

L'étude internationale multidisciplinaire organisée par la « Endocrine Pathology Society » [1] en 2015 a examiné une cohorte curative de 109 patients (groupe1) atteints de FVPTC encapsulé non invasif (EFVPTC) renommé grâce à

cette étude en NIFTP suivie pendant 10 à 26 ans et les a comparés à 101 patients (groupe2) atteints d'EFVPTC invasive observée depuis 1 à 18 ans. Dans le groupe 1, 67 de ces patients ont été traités uniquement par lobectomie et aucun n'a reçu de RAI tous étaient vivants sans symptomatologie, sans récurrence ni métastases. Dans le groupe 2, 85 patients ont été traités par thyroïdectomie totale et RAI, 15 n'ont pas reçu de RAI et le statut de traitement RAI chez 1 patient était inconnu. Les patients de ce dernier groupe ont été observés pendant 1 à 18 ans, 5 patients ont développé des métastases à distance et 2 patients sont décédés par l'évolution de leur maladie.

Ainsi une grande proportion de patients atteints de tumeurs diagnostiquées comme NIFTP dans la présente étude ont subi une lobectomie seulement et aucun malade n'a reçu d'ablation par RAI et ont eu un excellent pronostic. Ceci suggère que la prise en charge des patients avec NIFTP peut se baser sur une chirurgie conservatrice sans qu'ils bénéficient d'une thyroïdectomie d'achèvement immédiat et d'un traitement par RAI.

De nombreuses études sur le NIFTP ont été publiées depuis la publication originale de NIFTP en 2016. Dans une étude de 94 cas d'EFVPTC par Thompson [19], 17 tumeurs invasives et 77 tumeurs sans invasion (NIFTP) ont été analysées. La plupart des patients ont été pris en charge uniquement par chirurgie (n = 69), le reste ayant été traité par chirurgie et par radiothérapie (n = 25). Les patients ont été traités par lobectomie seule (42 cas), thyroïdectomie seule (21 cas) et thyroïdectomie complète avec dissection des ganglions lymphatiques ou après le diagnostic initial sans radiothérapie (06 cas), et 25 patients ont reçu un traitement iodé radioactif postopératoire à une dose moyenne de 139 mCi. Tous les patients étaient sans symptomatologie sans récurrences ni métastase après 11,8 années de suivi moyen.

Rosario et ses collègues ont examiné 129 cas classés comme NIFTP, parmi eux 07 patients avaient un microcarcinome papillaire associé à la tumeur NIFTP. 64 patients ont été soumis à une thyroïdectomie totale et 65 à une lobectomie seule. L'iode radioactif n'a été administré à aucun des 129 patients. Un curage ganglionnaire a été réalisé chez 12 patients (2 à 11 ganglions lymphatiques), mais des métastases ganglionnaires n'ont été retrouvées que dans un seul cas qui avait un microcarcinome papillaire associé à NIFTP. [28]

Le temps de suivi médian était supérieur à 5 ans. À cet égard, il est connu que 80% des récurrences se produisent dans ces premières années. Aucun des 129 patients n'a présenté des signes de maladie ni d'augmentation de la Tg ou de la TgAb au cours du suivi, bien qu'ils n'aient pas reçu de traitement adjuvant avec l'iode radioactif et que la moitié d'entre eux aient été soumis à une lobectomie uniquement. Ces résultats confirment l'évolution indolente de ces lésions après résection complète de la tumeur par une chirurgie conservatrice. [28]

Une autre étude récente publiée dans la « Endocrine Pathology » en 2018 par O'Hare et al a porté sur 05 cas de NIFTP parmi les 549 rapports d'histopathologie pour les résections thyroïdiennes pour tous les carcinomes papillaires sur une période allant de 2007 à 2016 qui ont été examinés. Le tableau ci-dessous résume la prise en charge effectuée pour les 05 cas reclassés comme NIFTP. 02 des 05 patients ont reçu de l'iode radioactif selon le traitement standard au moment du diagnostic, sur la base de la taille de la tumeur. [129]

Cas de NIFTP	Taille de la tumeur (cm)	Chirurgie initiale	Complément de chirurgie	RAI	Durée de suivi en année
1	5	lobectomie	oui	non	2
2	5	lobectomie	oui	oui	9
3	4.5	lobectomie	oui	oui	4
4	1.3	lobectomie	non	non	9
5	1.3	thyroïdectomie	-----	non	5

Tableau 8 : Prise en charge du NIFTP selon l'étude O'Hare. [129]

04 cas sur 5 ont eu une lobectomie dont un cas n'ayant bénéficié ni d'un complément de la thyroïdectomie ni d'un traitement par RAI avec une durée de suivi de 9ans. Aucun malade ne présente de récurrence ou de métastases avec un suivi moyen de 5,8 ans. Encore une fois cette étude prouve que les NIFTP peuvent être traités par une chirurgie conservatrice sans RAI.

La taille des tumeurs NIFTP ne semble pas modifier la prise en charge de ces tumeurs. Une étude récente de 2017 de Xu et al [36] a porté sur 79 cas de tumeurs remplissant les critères d'inclusion NIFTP et dont la taille était >4cm. 26 patients ont subi une lobectomie thyroïdienne seule et 37 patients y compris les malades opérés d'une lobectomie seule n'ont pas subi d'ablation par RAI. Aucune récurrence ni métastase n'a été observée dans l'ensemble de la cohorte sur toute la durée de suivi qui était de 7ans en moyenne.

Ainsi Xu et ses collègues ont démontré que les tumeurs NIFTP de grande taille mesurant ≥ 4 cm semblent présenter un risque de récurrence extrêmement faible, même lorsqu'elles sont traitées par un traitement chirurgical conservateur sans traitement par l'iode radioactif.

Le traitement chirurgical seul, à savoir la lobectomie, semble être adéquat pour les grands NIFTP.

Pour les malades de notre étude, seulement deux patients ont eu une lobectomie seule sans RAI dont un patient a eu une totalisation de la thyroïdectomie (le résultat anatomopathologique de celle-ci était revenu sans anomalie)

Les 3 autres malades ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale d'emblée dont un avec curage ganglionnaire non suivie d'une radiothérapie.

Tous nos malades sont vivants avec une bonne évolution sans récidives.

3. Indications : [110]

- Les patients ayant des nodules thyroïdiens avec des caractéristiques échographiques orientant vers une suspicion de malignité faible ou intermédiaire [48], avec un diagnostic indéterminé de FNA (AUS/FLUS, FN/ SFN, SM) et seulement les mutations *RAS* et / ou les fusions de gènes *PPAR_G* et *THADA* et sans mutations du promoteur *BRAF* peuvent subir une résection chirurgicale limitée conservatrice et pas de traitement supplémentaire si un diagnostic de NIFTP seul est rendu sur l'évaluation histopathologique par une étude adéquate et complète de l'interface entre la tumeur et sa capsule pour exclure les caractères invasifs.

- Dans le cas où le NIFTP serait associé à une autre entité histologique le traitement chirurgical, son étendue ainsi que la nécessité du recours au RAI dépendront de la nature histologique de cette dernière.

XI. SURVEILLANCE :

Une surveillance occasionnelle par le dosage de la thyroglobuline sérique et une échographie cervicale peut être envisagée, selon le contexte du patient, mais ceci n'est pas obligatoire. Le délai entre les évaluations de suivi dans le NIFTP n'est pas encore défini sur la base des preuves disponibles [3].

Dans l'étude de Rosario et al, pour les 129 cas de NIFTP, les patients ont été suivis pendant 12 à 146 mois (médiane de 72 mois). Aucun des patients n'a récidivé au cours du suivi post-opératoire. La surveillance a été réalisée par la Tg et l'Anticorps anti-thyroglobuline (TgAb) comparant les concentrations obtenues 6 à 12 mois après la chirurgie et lors de la dernière évaluation.[28]

Patients initialement sans TgAb (n = 108)	Nombre de patients %	Patients initialement avec TgAb positif (n = 21)	Nombre de patients %
Augmentation de Tg	0	Augmentation de TgAb	0
TgAb positif	0	TgAb stable	5(23.8%)
Tg stable	22(20.4%)	Réduction de TgAb > 50%	6(28.6)
Réduction de Tg > 20%	86(79.6%)	TgAb négatif	10(47.6)

Tableau 9 : Comportement de la Tg et TgAb (6-12 mois après la chirurgie par rapport à la dernière évaluation) chez les patients avec NIFTP [28].

XII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

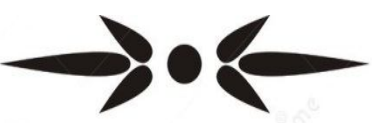
Le NIFTP est une tumeur considérée comme à faible risque de malignité dont le pronostic à long terme est excellent. Plusieurs études ont été menées depuis la reclassification de cette tumeur, l'évolution des patients après une chirurgie seule même conservatrice par une lobectomie sans RAI était favorable sans rechute ni métastase et un taux de survie à presque 100% [1, 19, 28, 36, 114, 130].

Cependant les rapports récents de potentiel métastatique de NIFTP soulèvent la possibilité que NIFTP ne se comporterait pas toujours comme un néoplasme non malin. En effet Cho et al [105] identifient un taux métastatique ganglionnaire de 3% dans le NIFTP même lorsque les papilles sont entièrement exclues, cependant, malgré l'examen approfondi par les auteurs, il est plausible qu'un microcarcinome non détecté soit responsable de cette métastase plutôt que du NIFTP lui-même.

De même l'étude de Parente et al [131] a examiné 102 patients avec NIFTP, avec un suivi moyen de 5,7 ans. Ils ont rapporté que 5 patients avaient des métastases ganglionnaires et un patient avait une métastase à distance. Ces auteurs excluaient les cas de toute papille et avaient entrepris un examen complet et approfondi des capsules tumorales pour s'assurer qu'il n'y avait pas d'invasion. Cependant les analyses moléculaires n'ont pas été faites dans les cas positifs pour déterminer le type de mutations présentes.

<i>Référence</i>	<i>Année</i>	<i>NIFTP (n)</i>	<i>Durée moyenne du suivi</i>	<i>Métastases ganglionnaires</i>	<i>Récidive / métastase à distance</i>	<i>Décès lié à la tumeur NIFTP</i>
<i>Howit et al [114]</i>	2015	79	3ans	0	0	0
<i>Ganly et al [130]</i>	2015	57	9.5ans	0	0	
<i>Rosario et al [28]</i>	2016	57	6ans	0	0	0
<i>Nikiforov et al [1]</i>	2016	109	13ans	0	0	0
<i>Thompson [19]</i>	2016	77	11.8ans	0	0	0
<i>Xu et al [36]</i>	2017	79	11.2ans	0	0	0
<i>Cho et al [105]</i>	2017	105	3.1ans	3(3%)	1(1%)	
<i>Parental et al [131]</i>	2017	102	5.7ans	5(5%)	1(1%)	

Tableau 10 : Evolution des patients atteints de NIFTP selon différentes études.



Conclusion



Le néoplasme folliculaire thyroïdien non invasif avec les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire de la thyroïde (NIFTP) est la nouvelle nomenclature pour la variante folliculaire encapsulée non invasive du carcinome papillaire de la thyroïde (FVPTC), elle a été proposée en 2015 par un groupe de consensus international d'experts et a été incluse dans la quatrième édition des tumeurs des organes endocriniens de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2017.

Cette reclassification toucherait plus de 45 000 patients dans le monde chaque année, réduisant ainsi considérablement le fardeau psychologique, le surtraitement médical et les dépenses relatives aux soins, ainsi que d'autres conséquences cliniques associées à un diagnostic de cancer.

L'incidence du NIFTP a augmenté de façon considérable au cours des dernières décennies.

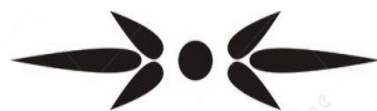
Il s'agit d'une tumeur indolente, à très faible risque de malignité dont le pronostic à long terme est excellent. Il se manifeste sous la forme d'un nodule ou d'un goitre multi nodulaire parfois il est découvert fortuite. Son diagnostic est suspecté par l'échographie cervicale et surtout devant un résultat de cytoponction à l'aiguille fine (FNA) objectivant des lésions de signification indéterminée (atypies de signification indéterminée/ lésion folliculaire de signification indéterminée AUS/FLUS, néoplasme folliculaire/ néoplasme folliculaire suspect FN/ SFN ou suspect de malignité SM).

L'analyse moléculaire oriente vers le diagnostic de NIFTP lorsque celle-ci retrouve des mutations *RAS* et les réarrangements de gènes dans *PAX8 / PPAR γ* et l'absence de la mutation *BRAF V600E* caractéristique du CPT.

Le diagnostic définitif est confirmé par une étude anatomopathologique de la pièce d'exérèse chirurgicale. Il se fait par une étude précise et intégrale de toute la surface de la capsule tumorale en se basant sur les critères d'inclusion à savoir l'encapsulation, le modèle de croissance folliculaire et un score nucléaire 2 ou 3 et les critères d'exclusion notamment l'absence d'invasion et de nécrose tumorale.

Étant donné qu'il s'agit d'une tumeur extrêmement indolente avec un faible risque, un traitement chirurgical conservateur peut être envisagé reposant sur une lobectomie seule sans iode radioactif selon les recommandations l'ATA. Ainsi porter le diagnostic de NIFTP sur un compte rendu d'anatomopathologie implique qu'aucun complément chirurgical ou traitement par l'iode radioactif ne sera nécessaire.

Avec l'acceptation généralisée du NIFTP dans le dernier système de classification des tumeurs endocrines de l'Organisation mondiale de la Santé de 2017, d'autres recherches seront utiles pour mieux caractériser les résultats moléculaires de cette lésion et construire la littérature sur le suivi à long terme de ces tumeurs. Des études à grande échelle basées sur la population sont nécessaires pour caractériser davantage le comportement de ces tumeurs et affiner leur prise en charge.



Résumés



Résumé :

Titre : Néoplasmes thyroïdiens folliculaires non invasifs avec les caractéristiques nucléaires du papillaire NIFTP : Une nouvelle entité histologique. A propos de 05 cas.

Auteur : DOUIHI TOUZANI Salma

Mots clés : Carcinome papillaire, Histologie, Lobectomie, Evolution.

Objectifs : Etablir le profil épidémiologique des NIFTP, décrire leurs aspects anatomopathologiques, étudier leur modalités thérapeutiques et évolutives.

Matériel et Méthode : Etude rétrospective sur 05 cas de Néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec les caractères du papillaire colligés au service d'anatomopathologie d'Avicenne sur une période de : janvier 2016 à décembre 2017.

Résultats : Sur 44 cas de carcinomes papillaires, 05 se sont révélés être NIFTP, soit 11,36%. 60% de nos malades étaient des femmes et l'âge moyen était de 47,2ans. Tous les malades avaient consulté devant une tuméfaction cervicale antérieure et l'examen physique avait retrouvé un goitre chez 4 malades et un nodule isolé chez un malade. Deux malades ont été traités par lobectomie et trois malades par une thyroïdectomie totale. Aucun n'avait reçu de Radiothérapie. L'anatomopathologie avait retrouvé des nodules encapsulés, limités, d'architecture folliculaire, avec des noyaux clarifiés, chevauchés, sans invasion ni nécrose tumorale. Tous nos malades ont eu une bonne évolution.

Discussion et conclusion : NIFTP représente 18,6% de l'ensemble des CPT. Il est plus fréquent chez la femme et se voit la 5^{ème} décennie. Il se manifeste par un nodule ou un goitre thyroïdien. Il est suspecté à l'échographie devant un nodule ovale, bien limité, hypoéchogène et devant des diagnostics indéterminés à la FNA. Il montre des mutations RAS et réarrangements de gènes dans PPARG/PAX. Le NIFTP est une tumeur bien encapsulée, ayant une architecture folliculaire et un score nucléaire de 2 ou 3 sans invasion ou nécrose tumorale. Son traitement repose sur la lobectomie seule. Son pronostic est excellent à long terme.

Summary :

Title: Non-invasive follicular thyroid neoplasms with nuclear features of papillary NIFTP: A new histological entity. About 05 cases.

Author: DOUIHI TOUZANI Salma

Keywords: Papillary carcinoma, Histology, Lobectomy, Evolution.

Objectives: To establish the epidemiological profile of NIFTPs, to describe their anatomopathological aspects, to study their therapeutic and evolutionary modalities.

MATERIAL AND METHOD: Retrospective study of 05 cases of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary characters collected at Avicenna's pathology department over a period from January 2016 to December 2017.

Results: Of 44 cases of thyroid papillary carcinoma, 05 were found to be NIFTPs, 11.36%. 60% of our patients were women and the average age was 47.2 years. All the patients had consulted before anterior cervical swelling and the physical examination had found a goiter in 4 patients and an isolated nodule in a patient. Two patients were treated with lobectomy and three patients with total thyroidectomy. None had received radiation therapy. The pathology had found encapsulated nodules, limited follicular architecture, with nuclei clarified, overlapped, without invasion or tumor necrosis. All our patients have had a good evolution.

Discussion and conclusion: NIFTP represents 18.6% of all CPTs. It is more frequent at the woman and sees the 5th decade. It manifests as a nodule or goiter thyroid. He is suspected on ultrasound in front of an oval nodule, well limited, hypoechoic and in front of indeterminate diagnosis to FNA. It often shows RAS mutations and gene rearrangements in PPARG / PAX. NIFTP is a well-encapsulated tumor with follicular architecture and a nuclear score of 2 or 3 without tumor invasion or necrosis. His treatment is based on lobectomy alone. His prognosis is excellent in the long run.

الملخص

العنوان: أورام الغدة الدرقية غير الغزوية مع الخصائص النووية لسرطان الغدة الدرقية الحليمي NIFTP : كيان هستولوجي جديد ، حول 5 حالات

المؤلفة: الدويهي التوزاني سلمى

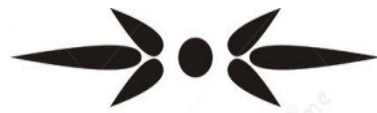
الكلمات الأساسية: سرطان الحليمي ، علم الأنسجة، استئصال الفص، تطور

الأهداف: تحديد الملامح الوبائية لـNIFTP ، وصف جوانبها التشريحية ودراسة طرقها العلاجية والتطورية.

المواد والطرق: دراسة استرجاعية لخمس حالات من ورم الغدة الدرقية غير الغازية مع الخصائص النووية لسرطان الغدة الدرقية الحليمي (NIFTP) التي تم جمعها في قسم علم الأنسجة في مستشفى ابن سينا في فترة يناير 2016 إلى دجنبر 2017.

النتائج: من أصل 44 حالة سرطان حليمي تم العثور على خمس حالات NIFTP ما يكافئ 11.36%. كان 60% من مرضانا نساء وكان متوسط العمر 47,2 سنة. وجد باستعمال الفحص بموجات فوق الصوتية تضخم الغدة الدرقية في أربع حالات وعقيدة معزولة عند مريض واحد. تم علاج اثنين من المرضى باستئصال الفص فقط و3 منهم بالاستئصال الكلي للغدة الدرقية. لم يتلقى أي مريض العلاج الإشعاعي. وقد وجد علم الأنسجة عقيدات مغلفة وعمارة جرابية محدودة مع توضيح النوى وتراكمهم دون غزو أو نخر للورم. لجميع مرضانا تطور جيد.

المناقشة والاستنتاج: يمثل NIFTP 18,6% من جميع حالات الورم الحليمي. يتواجد أكثر عند النساء ويرى في العقد الخامس. يتجلى على شكل عقيدات أو تضخم الغدة الدرقية ويشته تشخيصه في الموجات فوق الصوتية أمام عقيدة بيضاوية الشكل محدودة جدا ناقصة الحساسية وأمام تشخيص غير محدد بـ FNA. يظهر طفرات RAS وإعادة ترتيب الجينات في PAX/PPAG. هو ورم مغلف جدا به بنية جرابية ودرجة نووية من 2 أو 3 دون غزو أو دخر . ويستند علاجه على استئصال الفص فقط دون العلاج الإشعاعي وتوقعاتها ممتازة على المدى الطويل.



Annexes



ANNEXE 1

Fiche d'exploitation : Néoplasmes thyroïdiens folliculaires non invasifs avec des caractéristiques nucléaires de type papillaire :

1. Renseignements cliniques :

- N° du dossier :
- Age :
- Sexe :
- Origine géographique :
- Service :
- Antécédents :
 - ✓ Personnels :
 - o Thyroïdiens :.....
 - o Autres :.....
 - ✓ Familiaux :
 - o Thyroïdiens :.....
 - o Autres :.....
- Motif de Consultation :
 - ✓ Nodule oui ☐ non ☐
 - ✓ Goitre multi nodulaire oui ☐ non ☐
 - ✓ Adénopathies oui ☐ non ☐
 - ✓ Autre :
- Exam physique :
 - ✓ Normal oui ☐ non ☐
 - ✓ Nodule thyroïdien oui ☐ non ☐

Si oui préciser les caractéristiques :

.....
.....

✓ Goitre oui ☐ non ☐

Si oui

o multi nodulaire ☐

o Homogène ☐

✓ Adénopathies oui ☐ non ☐

2. Exam paracliniques :

- Biologie :

✓ TSH :.....

✓ T3 :.....

✓ T4 :.....

- Radiologie :

✓ Echographie cervicale :

o Thyroïde :

▪ Goitre oui ☐ non ☐

▪ Nodule : oui ☐ non ☐

Si oui préciser les caractéristiques :

.....
.....
.....
.....

o Parathyroïdes :

o Adénopathies : oui ☐ non ☐

✓ Scintigraphie thyroïdienne : oui ☐ non ☐

✓ Radiographie pulmonaire :

- Cytoponction du nodule oui ☐ non ☐

Si oui résultat

.....

- Biologie moléculaire : oui ☐ non ☐
- Immunohistochimie : oui ☐ non ☐

3. Type d'intervention :

- Geste chirurgical :

✓ Lobectomie ☐

Si oui

o Gauche ☐

o Droite ☐

✓ Thyroïdectomie totale ☐

✓ Curage ganglionnaire ☐

✓ Autre :

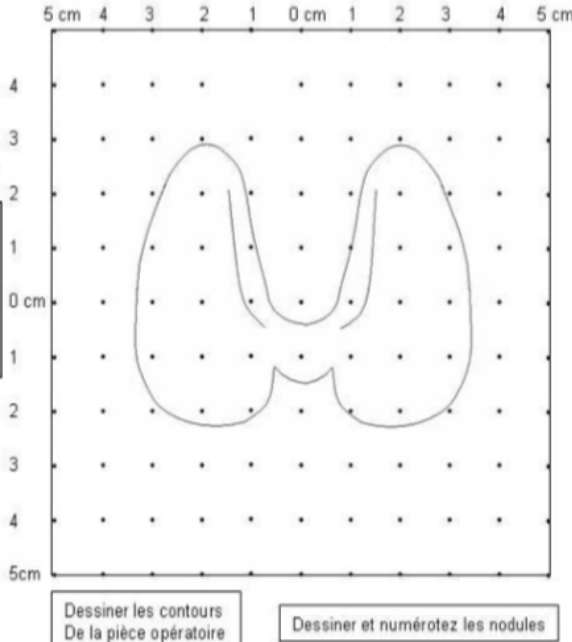
- Examen extemporané :

✓ Demandé oui ☐ non ☐

Si oui résultat :

4. Exam macroscopique :

Prélèvement(s) ☐ à l'état frais ☐ formol ☐ AFA ☐ Bouin ☐ Hollande ☐ congélation ☐ RNAlater
 Photos ☐ oui ☐ non Tumorothèque ☐ oui ☐ non

Lobe droit Poids :.....g Taille :...X...X...cm Blocs prélevés (à repérer sur le schéma) :		Lobe gauche Poids :.....g Taille :...X...X...cm Blocs prélevés (à repérer sur le schéma) :
---	---	--

- Nodule à la coupe :
 - ✓ Nombre :
 - ✓ Caractéristiques de chaque nodule.....
- Dissection du curage s'il est fait :.....

5. Exam microscopique :

▪ Lobe droit

- Effraction capsulaire : oui ☐ non
- Démarcation oui ☐ non ☐
- Modèle de croissance
 - ✓ Folliculaire oui ☐ non ☐
 - ✓ Autres oui ☐ non ☐

- Caractéristiques nucléaires :

.....
.....
.....

- Embole vasculaire : oui ☐ non ☐
- ☐ ☐
- nécrose tumorale oui ☐ non ☐
- ☐ ☐
- activité mitotique oui ☐ non ☐

▪ Lobe gauche :

- Effraction capsulaire : oui ☐ non ☐
- Démarcation oui ☐ non ☐
- Modèle de croissance
 - ✓ Folliculaire oui ☐ non ☐
 - ✓ Autres oui ☐ non ☐

- Caractéristiques nucléaires :

.....
.....
.....

- Embole vasculaire : oui ☐ non ☐
- ☐ ☐
- nécrose tumorale oui ☐ non ☐
- ☐ ☐
- activité mitotique oui ☐ non ☐

6. Traitement :

- Chirurgie initiale : oui ☐ non ☐
Type de chirurgie :
Indication :
• Ré intervention chirurgicale : oui ☐ non ☐
Si oui quand :
Indication :
Geste :
• Iode radioactif oui ☐ non ☐
Si oui la dose :.....
• Chimiothérapie oui ☐ non ☐
• Radiothérapie oui ☐ non ☐

7. Surveillance :

Oui ☐ non ☐

• Paramètres de surveillance :

➤ Echographie cervicale :

.....
.....

➤ Biologie :

· TSH :.....

· Tg :.....

ANNEXE 2 :

Système Bethesda

Le système Bethesda pour la déclaration de la cytologie thyroïdienne (TBSRTC) a été proposé en 2007 lors de la Conférence sur l'état de l'art et de la science de l'aspiration de l'aiguille fine FNA de la thyroïde de l'Institut national du cancer tenue à Bethesda, Maryland. Il s'agit d'une classification internationale qui a permis de standardiser les critères diagnostic et la prise en charge des nodules thyroïdiens. Elle reconnaît 6 catégories cytologiques et propose pour chaque catégorie des recommandations : suivi clinique, répétition de la ponction, lobectomie ou thyroïdectomie. Elle définit à chacune d'elle un risque implicite de malignité (ROM). [132]

Le système Bethesda pour la déclaration de la thyroïde Cytopathologie : catégories de diagnostic recommandées. [133]

Catégories cytologiques (Bethesda)	Prise en charge	Risque de malignité ROM %
I. Non diagnostique ou insatisfait ou compatible avec le contenu d'un kyste	Répéter la PAF / suivi	-----
II. Bénin, Compatible avec un nodule folliculaire (nodule adénomatoïde, nodule colloïde, etc.) Compatible avec thyroïdite lymphocytaire (Hashimoto) Conforme à la thyroïdite granulomateuse	suivi	0-3%
III. Atypie de signification indéterminée (AUS) ou lésion folliculaire de signification indéterminée(FLUS)	Répéter la PAF	5-15%
IV. Néoplasie folliculaire ou suspect de néoplasie folliculaire ; Spécifier si de type à cellules de Hurthle (oncocytaire)	Lobectomie	15-30%
V. Suspect de malignité ; Suspect de carcinome papillaire Suspect de carcinome médullaire Suspect de carcinome métastatique Suspect d'un lymphome	Lobectomie ou thyroïdectomie	65-75%
VI. Malin ; Carcinome thyroïdien papillaire Carcinome mal différencié Carcinome thyroïdien médullaire Carcinome indifférencié (anaplasique) Carcinome épidermoïde Carcinome avec des caractéristiques mixtes Carcinome métastatique Lymphome non hodgkinien	Thyroïdectomie	97-99%

La révision de 2017 réaffirme que chaque rapport FNA thyroïdien doit commencer par l'une des six catégories de diagnostic, dont les noms restent inchangés depuis leur introduction.

Les améliorations apportées à la mise à jour de 2017 de Bethesda [134]

- Le changement majeur est l'hébergement des tumeurs NIFTP ; (des études récentes indiquent que la majorité des cas de NIFTP sont classées dans les catégories indéterminées de TBSRTC c'est-à-dire les catégorie Bethesda **III**, **IV** et **V** menant à un impact significatif sur le ROM implicite)
- L'option de tests moléculaires dans la gestion standard de AUS / FLUS et FN / SFN a été incluse ;
- Les critères de définition et de diagnostic pour FN / SFN ont été modifiés : les cas démontrant de légères modifications nucléaires associées au carcinome papillaire de la thyroïde sont maintenant inclus.
- Les critères de définition et de diagnostic pour le sous-groupe du carcinome thyroïdien papillaire de la catégorie maligne suggèrent maintenant de limiter l'utilisation aux cas présentant des caractéristiques « classiques » du carcinome papillaire de la thyroïde.

Changements prévus dans le risque implicite de malignité des catégories de diagnostic du TBSRTC [135] :

Catégories cytologiques (Bethesda)	Risque de malignité avec NIFTP %	Note optimale
I. Non diagnostique ou insatisfait	Pas de changement significatif	Aucun
II. Bénin	Pas de changement significatif	Aucun
III. Atypie de signification indéterminée (AUS) ou lésion folliculaire de signification indéterminée (FLUS)	6-18%	Aucun
IV. Néoplasie folliculaire ou suspect de néoplasie folliculaire	10-40%	Le suivi histopathologique des cas diagnostiqués en tant que tels comprend un adénome folliculaire, un carcinome folliculaire et le NIFTP.
V. Suspect de malignité	45-60%	Les caractéristiques cytomorphologiques sont suspectes pour une variante folliculaire du carcinome papillaire de la thyroïde et NIFTP.
VI. Malin	94-96%	Une petite proposition de cas diagnostiqués comme malins - compatibles avec un carcinome papillaire de la thyroïde - peut s'avérer être un NIFTP sur l'examen histopathologique.

ANNEXE 3

FICHE DE MACROSCOPIE - CHIRURGIE THYROÏDIENNE

Nom :	Prénom :	Sexe :	
Nom de jeune fille :		N° de dossier :	
Né(e) le : / /		N° d'examen :	
Hôpital/clinique :	Préleveur :	Pathologiste :	
Date intervention : / /		Date CR anatomo-pathologique : / /	

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Type d'intervention :

- ☐ Thyroïdectomie totale
☐ Lobectomie G ☐ Lobectomie D
☐ Tumorectomie
☐ Thyroïdectomie partielle :
☐ Autre :
☐ Curage :

Indications :

- ☐ Goitre multinodulaire
☐ Basedow traité
☐ Thyroïdite
☐ Nodule D - G ☐ froid ☐ chaud
☐ Suspicion de C. médullaire
☐ Autre :

Examen extemporané :

- ☐ non demandé
☐ demandé
 résultat :

EXAMEN MACROSCOPIQUE

- Prélèvement(s) ☐ à l'état frais ☐ formol ☐ AFA ☐ Bouin ☐ Hollande ☐ congélation ☐ RNAlater
 Photos ☐ oui ☐ non Tumorothèque ☐ oui ☐ non

	5 cm	4	3	2	1	0 cm	1	2	3	4	5 cm	
Lebe droit												Lebe gauche
Poids : ...g												
Taille : ...x...x...cm												
Blocs prélevés (à repérer sur le schéma) :												
	5 cm	4	3	2	1	0 cm	1	2	3	4	5 cm	
	Dessiner les contours De la pièce opératoire Dessiner et numérotez les nodules											

- Lésions diffuses : ☐ goitre multinodulaire ☐ microfoyers blanchâtres (thyroïdite) ☐ parenchyme normal ☐ autres :

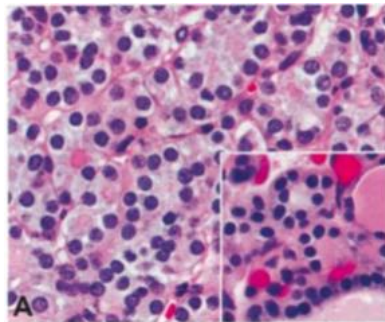
Lésions focales : Nodules (numérotés sur le schéma)

- | | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| ☐ N1 : | taille : [] [] [] mm | ☐ invasif | ☐ non invasif | ☐ encapsulé | ☐ dépassement de la capsule thyroïdienne |
| | | ☐ dense | ☐ colloïde | ☐ remanié | particularité : |
| ☐ N2 : | taille : [] [] [] mm | ☐ invasif | ☐ non invasif | ☐ encapsulé | ☐ dépassement de la capsule thyroïdienne |
| | | ☐ dense | ☐ colloïde | ☐ remanié | particularité : |
| ☐ N3 : | taille : [] [] [] mm | ☐ invasif | ☐ non invasif | ☐ encapsulé | ☐ dépassement de la capsule thyroïdienne |
| | | ☐ dense | ☐ colloïde | ☐ remanié | particularité : |

Autres lésions :

ANNEXE 4

Critères nucléaires de carcinome papillaire : *Score nucléaire « simplifié »* [136]

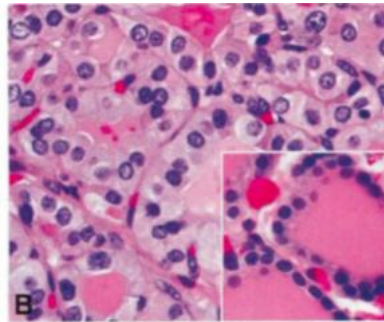


1

Augmentation de la taille :
1pt

Pas d'irrégularités
membranaires :0pt

Pas de modification de la
chromatine : 0pt

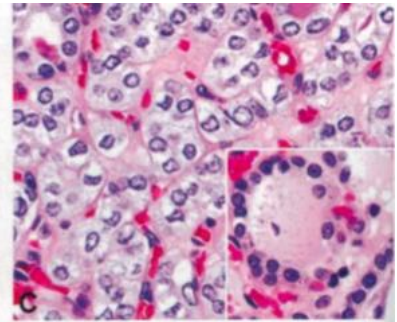


2

Augmentation de la taille :
1pt

Irrégularités
membranaires :1pt

Pas de modification de la
chromatine : 0pt



3

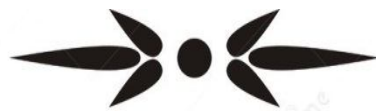
Augmentation de la taille :
1pt

Irrégularités
membranaires :1pt

Clarification de la
chromatine : 1pt

Discutables : score 1

Présents : score 2-3



Références bibliographiques et Webographiques



- [1] Nikiforov YE, Seethala, Raja R, Tallini G, Rosario J, Zoubeir W et al. *Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors.* JAMA oncology, 2016. 2(8): p. 1023-1029.
- [2] Vollmer Robin T. *Revisiting overdiagnosis and fatality in thyroid cancer.* American journal of clinical pathology, 2014. **141**(1): p. 128-132.
- [3] Haugen Bryan R, Alexender EK, Bible KC, Doherty Gerard M, Mandel Susan J, Nikiforov YE et al. *2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.* Thyroid, 2016.
- [4] Mitchell M, Richard L, Drake, Wayne AV and Adam WM. *Gray's Anatomie* 2010. **2ème édition:** p. 964-966.
- [5] Netter et MACHADO. *Anatomie de la glande thyroïdienne* 2006.
- [6] http://fr.shram.kiev.ua/health/anatomy/page_2513.shtml.
- [7] Chevallier JM and Bonfils P. *Anatomie ORL.* Flammarion. Paris, 1998: p. 398.
- [8] Monpeyssen H and Tramalloni J. *Échographie de la thyroïde.* EMC ((Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie–Nutrition 2006, 10-002-F-15,.
- [9] Leclère L, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger J.L and Wémeau J.L. *Histologie de la thyroïde.* Elsevier. Paris, 2001: p. 617.
- [10] Ganong W. *La glande thyroïde.* Physiologie médicale 2005. **Canada: Prentice Hall:** p. 849.
- [11] Collection Guide praticiens. *Les traitements des cancers de la thyroïde.* Cancer info, INCa, juillet 2013: p. 11.

- [12] Ahn HS, Kin HJ and Welch HG. *Le dépistage «épidémique» de la thyroïde et le surdiagnostic*. Engl J Med 2014. **371**(19): p. 1765-1767.
- [13] Jung CK, petit député, Lubin JH et al. *L'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde au cours des quatre dernières décennies s'accompagne d'une fréquence élevée de mutations BRAF et d'une forte augmentation des mutations RAS*. J Clin Endocrinol Metab, 2014: p. 276-285.
- [14] Crile G and Hazard JB., *Relation de l'âge du patient avec l'histoire naturelle et le pronostic du carcinome de la thyroïde*. Ann Surg, 1953(138): p. 33-38.
- [15] Chem KT, Rosai J. *Variante folliculaire du carcinome papillaire thyroïdien: une étude clinicopathologique de six cas*. Am J Surg Pathol, 1977. **1**: p. 123-130.
- [16] Liu J, Bhuvanesh S, PhD, Giovanni Tallini , Diane L, Ashok S et al. *Variante folliculaire du carcinome thyroïdien papillaire: une étude clinicopathologique d'une entité problématique*. Cancer, 2006(107): p. 1255-1264.
- [17] Tallini G, Tuttle RM and Ghossein RA. *The history of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. **102**(1): p. 15-22.
- [18] Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa S et al. *Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma*. Cell, 2014. **159**(3): p. 676-690.
- [19] Thompson Lester DR. *Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment*. Modern Pathology, 2016. **29**(7): p. 698.

- [20] Andrey Bychkov, M.D and Ph.D. *Cancer de la thyroïde : Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) Glande thyroïde* 2017 (<http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidwho.html>).
- [21] Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G and Rosai J. *Classification OMS des tumeurs des organes endocriniens (classification IORC OMS des tumeurs)* Lyon : IARC Press, 2017 **4ème éd**
- [22] Piana S, Frasoldati A, Di Felice E, Gardini G, Tallini G, Rosai J al. *Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma.* The American journal of surgical pathology, 2010. **34**(6): p. 868-872.
- [23] Liu Z, Zhou G, Nakamura M, Koike E, Li Y, Ozaki T et al. *Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocal nuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: a morphological, immunohistochemical, and molecular appraisal.* Cancer science, 2011. **102**(1): p. 288-294.
- [24] Hoang JK, Nguyen XN and Davies L. *Surdiagnostic du cancer de la thyroïde : réponse a cinq questions clef* Acad Radiol, 2015: p. 1024-1029.
- [25] Pusztaszeri M.P, Triponez F, Meyer P and Sadowski S. *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): Report of an institutional experience with 86 cases.* Journal of Basic and Clinical Medicine, 2017. **6**(1).
- [26] Hahn SY, Shin JH, Lim HK, Jung SL, Oh YL, Choi IH et al. *Preoperative differentiation between noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) and non-NIFTP.* Clinical endocrinology, 2017. **86**(3): p. 444-450.

- [27] Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M et al. *Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Cancer cytopathology, 2016. **124**(3): p. 181-187.
- [28] Rosario PW, Mourao GF, Nunes MB, Nunes MS and Calsolari MR. *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)*. Endocrine-related cancer, 2016: p. ERC-16-0379.
- [29] Bychkov A, Somboon K, Shipra A, Deepali J, Chan KJ, SoonWon H et al. *Impact d'un néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec des caractéristiques nucléaires de type papillaire sur le système de Bethesda pour la déclaration de la cytopathologie thyroïdienne: une étude multi-institutionnelle dans cinq pays asiatiques*. pathology, 2018: p. 1-7.
- [30] Hirokawa, M, Higuchi M, Suzuki A, Hayashi T, Kuma S and Miyuchi A. *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a single-institutional experience in Japan*. Endocrine journal, 2017. **64**(12): p. 1149-1155.
- [31] Hirokawa M, Carney JA, Goellner J, Delellis R, Haffess C, Katoh R et al. *Variation observateur des lésions folliculaires encapsulées de la glande thyroïde*. Am J Surg Pathol 2002 **26**: p. 1508 - 1514.
- [32] Jung CK, Kim C. *Effet de l'abaissement du seuil de diagnostic pour le variant folliculaire encapsulé du carcinome papillaire de la thyroïde sur la prévalence du néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec des caractéristiques nucléaires de type papillaire: une expérience d'un établissement unique en Corée*. J Basic Clin Med 2017. **6**: p. 26 - 28.

- [33] Bychkov A, Chan K, Jung Zhiyan and Liu KK. *Tumeur thyroïdienne folliculaire non invasive avec caractéristiques nucléaires papillaires dans la pratique asiatique: perspectives pour la pathologie chirurgicale et la cytopathologie*. Pathologie endocrinienne, 2018: p. 1-13.
- [34] Bychkov A. *Prévalence de la mutation BRAFV600E chez les patients asiatiques atteints d'un cancer de la thyroïde*. Malais J Pathol 2017. **9**: p. 95-96.
- [35] Grace CH Yang. *The sampled cells, interpreted in the context of ultrasound features with histology outcomes. Five composite ultrasoundcytology-histology figures illustrate NIFTP, IFVPTC, and IFVPTC with intratumoral fibrosis, microfollicular EFVPTC and normofollicular EFVPTC*. Diagn. Cytopathol, 2017(45): p. 533-541.
- [36] Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, Roman BR, Tuttle RM and Ghossein RA. *Outcome of large noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*. Thyroid, 2017. **27**(4): p. 512-517.
- [37] Mainthia R, Wachtel H, Chen Y, Mort E, Parangi S, Sadow PM et al. *Evaluating the projected surgical impact of reclassifying noninvasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer as noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*. Surgery, 2018. **163**(1): p. 60-65.
- [38] Bizzarro T, Martini M, Capodimonti S, Straccia P, Lombardi CP, Pontecorvi A et al. *Young investigator challenge: the morphologic analysis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on liquid-based cytology: some insights into their identification*. Cancer Cytopathology, 2016. **124**(10): p. 699-710.

- [39] Vitaux F. *Irradiations de la thyroïde et cancers thyroïdiens*.
Revue bibliographique critique. Médecine Nucléaire. 2007. **31** : p. 350–355
- [40] D. Williams. *Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl*.
Oncogene, 2008.(27) Supplement 2, pp. 9-18.
- [41] Schlumberger M, Chevillard S, Ory K, Dupuy C, Le Guen B et Vathaire F. *Thyroid cancer following exposure to ionising radiation*. Cancer Radiother. 2011; **15**(5):394-9.
- [42] Memon A, Godward S, Williams D, Siddique I and AlSaleh K. *Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: a casecontrol study*. Acta Oncologica, 2010, **49**(4), pp. 447–453.
- [43] Liu Y, Su L et Xiao H. *Examen des facteurs liés à l'épidémie de cancer de la thyroïde*. Journal international d'endocrinologie. 2017, p : 1 à 9.
- [44] Leenhardt L and Grosclaude P. *Epidemiology of thyroid carcinoma over the world*. Ann Endocrinol (Paris). 2011, **72**(2):136-48.
- [45] Chlumberger MJ. *Papillary and follicular thyroid carcinoma*. Ann Endocrinol. 2007, **68**:120–128.
- [46] Cassol CA and Asa SL. *Molecular pathology of thyroid cancer*. DIAGN HISTOPATHOL 2011, **17**(3):124-139
- [47] M. Khatami. *Inflammation, aging, and cancer: tumoricidal versus tumorigenesis of immunity: a common denominator mapping chronic diseases*. Cell Biochemistry and Biophysics, 2009, vol. 55, no. 2, pp. 55–79.

- [48] Ma H, Yan J, Zhang C, Qin S, Qin L, Liu L et al. *Expression of papillary thyroid carcinoma-associated molecular markers and their significance in follicular epithelial dysplasia with papillary thyroid carcinoma-like nuclear alterations in Hashimoto's thyroiditis*. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, vol. 7, no. 11, pp. 7999–8007.
- [49] Schmid D, Behrens G, Jochem C, Keimling M and Leitzmann M. *Physical activity, diabetes, and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Epidemiology. 2013, vol. 28, no. 12, pp. 945–958.
- [50] Gangolli SD, van den Brandt PA, Feron VJ, Janzowsky C, Koeman JH, Speijers GA et al. *Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds*. European Journal of Pharmacology, 1994 292(1). pp. 1–38,
- [51] Ulrich CM, Wiskemann J and Steindorf K. *Physiologic and molecular mechanisms linking physical activity to cancer risk and progression*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 2012 vol. 55, no. 1, pp. 3–9.
- [52] Xhaard C, Lence-Anta JJ, Ren Y, Borson-Chazot F, Sasolas G, Schwartz C et al. *Recreational physical activity and differentiated thyroid cancer risk: a pooled analysis of two case-control studies*. European Thyroid Journal, 2016 5(2), pp. 132–138.
- [53] Wémeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leutertre L E et al. *Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens*. Presse Med, 2011. **40**(9 Pt 1): p. 793-826.

- [54] Mazzaferri EL. *Management of a solitary thyroid nodule*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(8): p. 553-559.
- [55] Yang GC, Karen OF and Theresa S. *Sonographic and cytologic differences of NIFTP from infiltrative or invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a review of 179 cases*. Diagnostic cytopathology, 2017. **45**(6): p. 533-541.
- [56] Clerc J. *Nodule de la thyroïde*. Rev Prat, 2005. **55**: p. 137-48.
- [57] Leenhardt L, Borson-Chasot F, Calzada M, Carnaille B, Charrié A, Cochand-Priollet B et al. *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*. in *Annales d'Endocrinologie*. 2011. Elsevier.
- [58] Dr Gille Russ. *L'apport de l'échographie dans le symposium commun SFP/SFCC/MARDI 21 NOVEMBRE*. Livre des résumés-Carrefour Pathologie 2017. **centre de pathologie et d'imagerie, Paris 14ème et Unité Thyroïde et Tumeurs Endocrines du Pr Leenhardt, Hopital de La Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI**: p. 15.
- [59] Fritze D and Doherty G.M. *Surgical management of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer*. Otolaryngologic Clinics of North America, 2010. **43**(2): p. 285-300.
- [60] Dr Gille Russ, D.B.R., *NIFTP ASPECTS ECHOGRAPHIQUES*. Club thyroid, 2017. **centre de pathologie et d'imagerie, Paris 14ème et Unité Thyroïde et Tumeurs Endocrines du Pr Leenhardt, Hopital de La Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI**

- [61] Jang EK, Kim WG, Choi YM, Jeon MJ, Kwon H, Baek JH et al. *Association between neck ultrasonographic finding and clinicopathological features in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Clinical endocrinology, 2015. **83**: p. 968-976.
- [62] Rosario PW. *Ultrasonography and cytology as predictors of noninvasive follicular thyroid (NIFTP) neoplasm with papillary-like nuclear features: importance of the differential diagnosis with the invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer*. Clinical endocrinology, 2017. **87**(5): p. 635-636.
- [63] Yerly S, Pralong CH and Duc P. *Nodule thyroïdien : la classification (Bethesda) au service des cliniciens*. Institut Central (ICHV), hôpital du Valais Sion : FMH Endocrinologie, Martigny, Mai. **17**(N5).
- [64] Pusztaszer M, Meyer P, Bongiovanni M, Tropinez F, Greloz V and Pache JC. *Ponction à l'aiguille fine de la thyroïde: intérêts de l'évaluation cytologique immédiate*. Revue médicale suisse, 2011(303): p. 1491.
- [65] Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, De Agustin PP, Doherty GM, Faquin W et al. *Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference*. Diagnostic cytopathology, 2008. **36**(6): p. 390-399.
- [66] Oertel YC. *Fine-needle aspiration of the thyroid: technique and terminology*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2007. **36**(3): p. 737-751.
- [67] Clark DP and Faquin W. *Thyroid cytopathology*. Vol. 8. 2010: Springer Science & Business Media.
- [68] Arora A, Tolley N, and Tuttle RM. *Practical manual of thyroid and parathyroid disease*. 2009: John Wiley & Sons.

- [69] Tramalloni J, Monpeyssen H, Correias JM and Hélénon O. *Thyroid nodule management: ultrasonography, fine-needle cytology*. Journal de radiologie, 2009. **90**(3 Pt 2): p. 362-370.
- [70] Tramalloni J and Monpeyssen H. *Échographie de la thyroïde*. J Radiol, 2007. **88**: p. 312.
- [71] Ghofrani M, Beckman D and Rimm DL. *The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is a function of operator experience*. Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2006. **108**(2): p. 110-113.
- [72] Coltrera MD. *Evaluation and imaging of a thyroid nodule*. Surgical oncology clinics of North America, 2008. **17**(1): p. 37-56.
- [73] Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Torring O and Valdemarsson SV. *Thyroid Disease in Adults*. Berlin:springer, 2011.
- [74] Pothier DD and Narula A. *Should we apply suction during fine needle cytology of thyroid lesions? A systematic review and meta-analysis*. The Annals of The Royal College of Surgeons of England, 2006. **88**(7): p. 643-645.
- [75] Strickland KC, Brooke EH, Ellen M, Erik KA, Edmund SC, Jeffrey FK et al. *L'impact de la variante folliculaire non invasive du carcinome thyroïdien papillaire sur les taux de malignité pour les catégories de diagnostic par aspiration à l'aiguille fine*. Thyroid, 2015. **25**: p. 987 - 992.
- [76] Maletta F, Massa F, Torregrossa L, Duregon E, Casadei GP, Basolo F et al. *Cytological features of “noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features” and their correlation with tumor histology*. Human pathology, 2016. **54**: p. 134-142.

- [77] Zhao L, Dias-Santagata D, Sadow PM and Faquin WC. *Cytological, molecular, and clinical features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features versus invasive forms of follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Cancer Cytopathology, 2017. **125**(5): p. 323-331.
- [78] Ibrahim AA and Wu HH. *Fine-needle aspiration cytology of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma is cytomorphologically distinct from the invasive counterpart*. American journal of clinical pathology, 2016. **146**(3): p. 373-377.
- [79] Howitt BE, Chang S, Eszlinger M, Paschke R, Drage MG, Krane JF et al. *Fine-needle aspiration diagnoses of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. American journal of clinical pathology, 2015. **144**(6): p. 850-857.
- [80] Strickland KC, Vivero M, Jo VY, Lowe AC, Hollowell M, Qian X et al. *Preoperative cytologic diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a prospective analysis*. Thyroid, 2016. **26**(10): p. 1466-1471.
- [81] Jug R and Jiang X. *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: an evidence-based nomenclature change*. Pathology research international. **2017**.
- [82] Zhou AG, Bishop JA and Ali SZ. *Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)*. Journal of the American Society of Cytopathology, 2017. **6**(5): p. 211-216.
- [83] Cochand-Priollet B. *Les difficultés du NIFTP en cytopathologie et l'aide du moléculaire*. Libre des résumés-Carrefour Pathologie, 2017. **Symposium commun SFP/SFCC/ MARDI 21 NOVEMBRE** p. 16.

- [84]** Canberk S, Gunes P, Onenerk M, Erkan M, Kilinc E, Gursan NK et al. *New concept of the encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma and its impact on the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a single-institute experience.* Acta cytologica, 2016. **60**(3): p. 198-204.
- [85]** Bychkov A, Keelawat S, Agarwal S, Jain D, Jung CK, Hong SW et al. *Impact of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a multi-institutional study in five Asian countries.* Pathology, 2018. **50**(4): p. 411-417.
- [86]** Layfield LJ, Baloch ZW, Esehua M, Kannuswamy R and Schmidt RL. *Impact of the reclassification of the non-invasive follicular variant of papillary carcinoma as benign on the malignancy risk of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis study.* Acta cytologica, 2017. **61**(3): p. 187-193.
- [87]** Kiernan CM, Weiss VL, Mehrad M, Ely K, Baregamian N and Solorzano CC. *New terminology—noninvasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) and its effect on the rate of malignancy at a single institution.* Surgery, 2018. **163**(1): p. 55-59.
- [88]** Baloch ZW, Gupta PK, Yu GH, Sack MJ and LiVolsi VA. *Follicular variant of papillary carcinoma: cytologic and histologic correlation.* American journal of clinical pathology, 1999. **111**(2): p. 216-222.
- [89]** Jain M, Khan A, Patwardhan N, Reale F and Safran M. *Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study of histopathologic features and cytology results in 141 patients.* Endocrine Practice, 2001. **7**(2): p. 79-84.

- [90] Hagag P, Hod N, Kummer E, Cohenpour M, Horne T and Weiss M. *Follicular variant of papillary thyroid carcinoma : clinical-pathological characterization and longterm follow-up*. Cancer J 2006. **12**: p. 275-82.
- [91] Oncocentre: réseau de cancérologie dans la région centre, F., *Cancers de la thyroïde*. http://www.oncocentre.org/referentiels/ref_thyroide_2010.pdf. .
- [92] Mekni A, Limaiem F, Cherif K, Chelly I, Sahtout S, Bellil K et al., *Valeur de l'examen extemporané en pathologie thyroïdienne: Étude rétrospective de 1534 examens consécutifs*. La Presse Médicale, 2008. **37**(6): p. 949-955.
- [93] Belleannée G. *Examen extemporané de la thyroïde: approche pratique*. Bulletin de la division Française de l'académie internationale de pathologie, 2007. **45**: p. 33-39.
- [94] Abdelkrim SB, Rammeh S, Abid LB, Abdelkefi M, Ali MB and Mokni M. *L'examen extemporané en pathologie thyroïdienne: intérêt et limites Frozen section analysis in thyroid surgery: accuracy and limits*. Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer, 2012. **4**(3): p. 171-175.
- [95] Anton RC and Wheeler TM. *Frozen section of thyroid and parathyroid specimens*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2005. **129**(12): p. 1575-1584.
- [96] Velly JF. *Prise en charge des cancers de souche vésiculaire: qu'attend le chirurgien des pathologistes? Bulletin de la division Française de l'académie internationale de pathologie*. 2007. **45**: p. 65-69.
- [97] Seethala RR, Baloch ZW, Barletta JA, Khanafshar E, Mete O, Sadow PM et al. *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologists*. Modern Pathology, 2018. **31**(1): p. 39.

- [98] Thompson Lester DR. *Update on follicular variant of papillary thyroid carcinoma with an emphasis on new terminology: noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*. Diagnostic Histopathology, 2016. **22**(5): p. 171-178.
- [99] Hung YP, Barletta JA. *Guide d'utilisation d'un néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec caractéristiques nucléaires de type papillaire (NIFTP)* Histopathology, Janvier 2018. **72**(1): p. 53-69.
- [100] Vivero M, Kraft S and Barletta JA. *Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2013. **23**(3): p. 273-279.
- [101] Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Saha A, Tuttle RM, Fagin JA et al. *Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns*. Modern pathology, 2010. **23**(9): p. 1191.
- [102] Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Saha A et al.
Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2006. **106**(6): p. 1286-1295.
- [103] Rosai J, Zampi G and Carcangiu ML. *Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant*. The American journal of surgical pathology, 1983. **7**(8): p. 809-817.
- [104] Mete O and Asa SL. *Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation*. Modern pathology, 2011. **24**(12): p. 1545.

- [105] Cho U, Mete O, Kim MH, Bae JS, Jung CK. *Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: the impact of rigid criteria to distinguish non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*. Modern Pathology, 2017. **30**(6): p. 810.
- [106] Johannessen J and Sobrinho-Simoes M. *The origin and significance of thyroid psammoma bodies*. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1980. **43**(3): p. 287-296.
- [107] Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, Tuttle M, Shaha A, Shah JP et al. *Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study*. Human pathology, 2010. **41**(2): p. 172-180.
- [108] Perez-Montiel MD and Suster S. *The spectrum of histologic changes in thyroid hyperplasia: a clinicopathologic study of 300 cases*. Human pathology, 2008. **39**(7): p. 1080-1087.
- [109] Baloch Zubair W, Mack Harrell R, Elise MB, Gregory R, Jeffrey RG. *American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state commentary: managing thyroid tumors diagnosed as noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*. Endocrine Practice, September 2017. **23** (9): p. 1153-1158.
- [110] Baloch ZW, Seethala RR, Faquin WC, Papotti MG, Basolo F, Fadda G et al. *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): A changing paradigm in thyroid surgical pathology and implications for thyroid cytopathology*. Cancer cytopathology, 2016. **124**(9): p. 616-620.

- [111] Jiang XS, Harrison GP and Datto MB. *Young Investigator Challenge: molecular testing in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*. Cancer Cytopathology, 2016. **124**(12): p. 893-900.
- [112] Dianna Ng, Can NT, Ma ZV, Van Zante A, Ljung BM, Khanafshar E. *Cytomorphologic features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a comparison with infiltrative follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Journal of Basic and Clinical Medicine, 2017. **6**(1).
- [113] Afkhami M, Karunamurthy A, Chiosea S, Nikiforova MN, Seethala R, Nikiforov YE et al. *Histopathologic and clinical characterization of thyroid tumors carrying the BRAFK601E mutation*. Thyroid, 2016. **26**(2): p. 242-247.
- [114] Howitt BE, Paulson VA and Barletta JA. *Absence of BRAF V600E in non-infiltrative, non-invasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Histopathology, 2015. **67**(4): p. 579-582.
- [115] Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J et al. *Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(8): p. 705-715.
- [116] Wong KS, Angell TE, Strickland KC, Alexander EK, Cibas ES, Krane JF et al. *Noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma and the Afirma gene-expression classifier*. Thyroid, 2016. **26**(7): p. 911-915.
- [117] Hang JF, Westra WH, Cooper DS and Ali Syed Z. *The impact of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on the performance of the Afirma gene expression classifier*. Cancer Cytopathology, 2017. **125**(9): p. 683-691.

- [118] Slosar M, Vohra P, Prasad M, Fischer A, Quinlan R and Khan A.
Insulin-like growth factor mRNA binding protein 3 (IMP3) is differentially expressed in benign and malignant follicular patterned thyroid tumors. Endocrine pathology, 2009. **20**(3): p. 149-157.
- [119] Barut F, Kandemir NO, Bektas S, Bahadir B, Keser S, Ozdamar SO. *Universal markers of thyroid malignancies: galectin-3, HBME-1, and cytokeratin-19.* Endocrine pathology, 2010. **21**(2): p. 80-89.
- [120] Barroeta JE, Balosh ZW, Lal P, Pasha TL, Zhang PJ, LiVolsi VA.
Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. Endocrine pathology, 2006. **17**(3): p. 225-234.
- [121] Bizzarro T, Martini M, Marrocco C, D'Amato D, Traini E, Lombardi CP et al.
The role of CD56 in thyroid fine needle aspiration cytology: a pilot study performed on liquid based cytology. PloS one, 2015. **10**(7): p. e0132939.
- [122] Krane JF, Alexander EK, Cibas ES, Barletta JA. *Coming to terms with NIFTP: a provisional approach for cytologists.* Cancer cytopathology, 2016. **124**(11): p. 767-772.
- [123] Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. *Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low-and high-volume surgeons.* Annals of surgical oncology, 2014. **21**(12): p. 3844-3852.
- [124] Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR and Ganly I. *L'incidence croissante des cancers secondaires chez les patients atteints de cancer de la thyroïde à faible risque (T1N0) qui reçoivent un traitement à l'iode radioactif.* . Cancer, 2011. **117** (19): p. 4439 à 4446.

- [125] Goffredo P, Thomas SM, Dinan MA, Perkins JM, Roman SA et le juge Sosa. *Modes d'utilisation et coût du traitement inadéquat à l'iode radioactif du cancer de la thyroïde aux États-Unis: utilisation et abus.* JAMA Intern Med, 2015. **175**(4): p. 638-640.
- [126] Likhterov I, Osorio M, Moubayed SP, Hernandez-Prera JC, Rhodes R et Urken ML . *Les implications éthiques de la reclassification de la variante folliculaire non invasive du carcinome papillaire de la thyroïde .* Thyroïde 2016. **26**: p. 1167 - 1172
- [127] Guney G, Tezel GG, Kemal K, Engin Y, Serdar B, Reyhan E et al. *Molecular features of follicular variant papillary carcinoma of thyroid: comparison of areas with or without classical nuclear features.* . Endocr Pathol, 2014. **25**: p. 241-247.
- [128] Scharpf J, Kamani D and Sadow PM. *The follicular variant of papillary thyroid cancer and noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP).* REVIEW, janvier 2017. **29**(1): p. 20-24.
- [129] O'Hare K, O'Regan E, Khattak A, Healy ML and Toner M. *Reclassification as NIFTP: a Retrospective Review in a Single Institution with an Emphasis on Workload.* Endocrine pathology, 2018: p. 1-5.
- [130] Ganly I, Wang L, Tuttle RM, Katabi N, Ceballos GA, Harach HR et al. *Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant.* Human pathology, 2015. **46**(5): p. 657-664.

- [131] Parente DN, Kluijfhout WP, Bongers PJ, Verzijl Raoul, Devon KM, Rostein LE et al. *Clinical safety of renaming encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: is NIFTP truly benign?* World journal of surgery, 2018. **42**(2): p. 321-326.
- [132] Puztaszeri MP, Rossi ED, Auger M, Baloch WZ, Bishop J, Bongiovanni MF et al. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : Proposed Modifications and Updates.* For the Second Edition from an International Panel. 2016, **60** :399-405
- [133] Ali Syed Z and Cibas Edmund S. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : Definition, Criteria, and Explanatory.* Note 2end ed. New York : Spring :2018.
- [134] Nodules thyroïdiens : mise à jour du système Bethesda change pratique clinique. Medscape-09 janvier 2018.
- [135] Baloch ZW, David S, Gharib H, Alander Erik K. *Overview of diagnostic terminology and reporting : The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.* 2018, p :1-6
- [136] Dr Laetitia Lacoste-Collin. *Actualités en pathologie thyroïdienne Classification OMS 2017 Terminologie Bethesda 2017.* Réunion Régionale d'Oncologie Thyroïdienne ONCOMIP ONCO-RL Vendredi 2 février 2018, IUCT

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 376

سنة : 2018

**الأورام الجريبية للغدة الدرقية
غير الغزوية مع الخصائص النووية لسرطان الغدة الدرقية الحليمي:
نوع استولوجي جديد بصدد 5 حالات**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

من طرفه

السيدة سلمى الدويهي التوزاني

المزودة في 21 يوليوز 1991 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : السرطان الحليمي؛ علم الأنسجة؛ استئصال الفص؛ تطور

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس ومشرف

عضو

عضو

عضو

عضو

السيد أحمد جاحظ

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيد فؤاد زويدي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيد جليل مدغري

أستاذ في الجراحة العامة

السيد رحال مسروري

أستاذ في الجراحة العامة

السيد محمد العيسى

أستاذ في الجراحة العامة