

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA
VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
SIDI BEL ABBÈS

THESE ***DE DOCTORAT 3^{ème} Cycle***

Présentée par : BENDOUIDA ACHWAK FATNA

Spécialité : Sciences Biologiques

Option : Biologie de la Cellule Normale et Pathologique

Intitulé

L'INTERET DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE; RADIOLOGIQUE
ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE DES TUMEURS DE LA THYROÏDE DANS
L'OUEST ALGERIEN

Soutenu le : 18/05/2017

Devant le jury composé de :

<i>Président :</i>	TOU Abdenacer	Professeur	UDL Sidi Bel Abbès
<i>Examineur :</i>	SLIMANI Miloud	Professeur	Université de Saida
<i>Examinatrice :</i>	HARIR Noria	Professeur	UDL Sidi Bel Abbès
<i>Examinatrice :</i>	HAOUD Khadidja	MCA	UDL Sidi Bel Abbès
<i>Directrice de thèse :</i>	MOULESSEHOUL Soraya	Professeur	UDL Sidi Bel Abbès

Année Universitaire 2016/2017.

REMERCIEMENTS

Je tiens à présenter mes sincères remerciements à mon Dieu pour la science qu'il nous a donné et qui m'a permis d'acquérir un tel niveau de savoir très important.

Mes plus sincères remerciements et ma gratitude :

À ma directrice de thèse, Pr. MOULESSEHOUL Soraya, qui a su me guider, m'enseigner et m'encadrer. La clarté et la précision de son rapport montrent à quel point elle s'est investie dans ce travail. Ses critiques et ses conseils précieux.

J'adresse mes sincères remerciements aux membres du jury qui ont accepté de juger ce travail :

Pr. TOU Abdenacer, qui malgré ses nombreuses occupations et charges, a accepté de présider ce jury. Qu'il soit assuré de ma respectueuse gratitude.

Je tiens à remercier également, Pr. SLIMANI Miloud pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Je ne remercierai jamais assez Pr. HARIR Noria, pour son aide précieuse pour la rédaction des articles et pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Une mention particulière doit être adressée à MCA. HAOUUD Khadija pour l'honneur qu'il me fait d'être dans mon jury de thèse.

Je remercie vivement Mme. RIH Aïcha, Mme. EL MAHI Fatima Zohra, Mr. BRIKHOU Sliman, Mr. BOUAZZA Sofiane pour le courage qu'ils m'ont donné pour la réalisation de ce travail.

Ma gratitude s'adresse aussi au Pr. BACHIR BOUIADJRA Noureddine, qui m'a ouvert les portes, et pour son aide précieuse et son orientation.

J'adresse mes sincères remerciements au Pr. BELHANDOUZE Lehcen, de m'avoir accueilli dans son service de la chirurgie générale de CHU de Sidi Bel Abbes ainsi aux membres de service pour leur soutien précieux, l'orientation et la perspicacité de l'éducation.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

DÉDICACE

Je dédie ce travail

A mes parents qui avec leur tendresse n'ont jamais cessé de me soutenir, de m'apporter leur aide et leur assistance dans les moments les plus difficiles, de m'encourager et de m'inspirer le travail bien soigné, le savoir-faire et l'abnégation tout au long de mon itinéraire.

A mes frères Chawki, Djamel et Abderrahmane, qui grâce à ses invocations et son soutien moral j'ai pu réaliser ce travail avec foi et confiance.

A mes oncles, tantes & toute la famille.

A mes professeurs pour le soutien, l'affection et les bons conseils qui m'ont été d'une grande utilité durant toute la période de la préparation de ce travail.

A mes amies qui ont fait preuve d'une grande écoute et une réelle fraternité.

A tous ceux qui me sont chers.

RÉSUMÉ

La thyroïde est la glande endocrine la plus souvent affectée par les maladies qui touchent à sa fonction (hyperthyroïdie, hypothyroïdie) ou à sa structure (goitre, nodule, cancer). Dans notre investigation, nous avons ciblé le nodule bénin et malin de la thyroïde qui est une tuméfaction très fréquente essentiellement féminine. Cette endocrinopathie peut à 90% des cas être une lésion bénigne et dans 10 % des cas être un cancer.

Notre objectif consiste d'une part, à décrire les aspects épidémiologiques, biologiques, cliniques et cyto-histopathologiques des nodules bénins et malins et d'autre part, vise à mettre en évidence l'intérêt du diagnostic biologique, radiologique et anatomopathologique dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs de la thyroïde.

Une étude épidémiologique rétrospective longitudinale sur dix ans a été réalisée sur des patients atteints de pathologies, bénignes (449 individus) et malignes (78 individus). Les patients ont été recrutés au CHU de Sidi Bel Abbès qui reste une région endémique.

Les résultats obtenus montrent que l'âge moyen des patients opérés pour nodules bénins est de 45.07 ± 13.43 (16 à 83 ans) avec un sex-ratio de 12.6. En outre, nos résultats enregistrent que les nodules bénins pourraient être récurrents et héréditaires. Nous avons remarqué aussi que la durée de la récurrence du nodule bénin est de 5 ans chez des patients qui ont arrêté l'hormonothérapie pendant un an. Il existe une très forte association entre les formes isofixante froide et chaude du nodule bénin et son siège ($\phi = 1.027$). Nous avons constaté aussi que le siège du nodule bénin est influencé par sa nature soit solide, kystique ou mixte ($\phi = 1.307$). Une forte liaison est remarquée entre les formes isofixante, froide chaude et solide, liquide, mixte ($\phi = 1.282$). Cependant, les nodules malins sont diagnostiqués chez des patients avec un âge moyen de 45.60 ± 15.71 (13 à 85 ans) et un sex-ratio de 4.2. Les caractéristiques de nodules malins sont de type solitaire en euthyroïdie, hypoéchogène, solide et froide.

L'approche biologique, radiologique, cytologique voire histologique tient désormais une place centrale dans le chemin thérapeutique des patients atteints de nodule thyroïdien bénin et malin qui représente un problème de santé publique. C'est pourquoi, il serait intéressant de faire appel à des compétences multiples (biologistes, endocrinologues, radiologues, cytologistes, chirurgiens et anatomopathologistes) pour une meilleure prise en charge thérapeutique des patients vivant dans les zones endémiques comme l'Ouest de l'Algérie (la région de Sidi Bel Abbès).

Mots clés : Thyroïde ; Nodule ; Cancer ; Epidémiologie ; Diagnostic.

ABSTRACT

The thyroid is the most common endocrine gland affected by diseases that affect its function (hyperthyroidism, hypothyroidism) or its structure (goiter, nodules, cancer). In our investigation, we targeted the benign and malignant thyroid nodule which is a very common swelling essentially feminine. This endocrinopathy can to 90% of cases be a benign lesion and in 10% of cases to be cancer.

The aim consists on the one hand to describe the epidemiological, biological, clinical and cyto-histopathological aspect of the benign and malignant nodules and on the other hand aims to highlights the interest of the biological, radiological and pathological diagnosis in therapeutic management of thyroid tumors.

A longitudinal retrospective epidemiological study is performed during ten years on patients suffering from pathologies, benign (449 subjects) and malignant (78 subjects). Patients were recruited at the University Hospital of Sidi Bel Abbes which remains an endemic region.

Our results show that the mean age of our patients operated for benign nodules is 45.07 ± 13.43 (16 - 83 years old) with a sex-ratio of 12.6. Besides, our results register that the benign nodules could be recurring and hereditary. We also noticed that the duration of the benign nodule recurrence is of 5 years in patients who stopped the hormonotherapy during one year. There is a very strong association between forms warm, cold and hot benign nodule and its seat ($\phi = 1.027$).

We also noticed that the seat of the benign nodule is influenced by its nature: solid, cystic or mixed ($\phi = 1.307$). As well as a strong connection is noticed between the forms warm, cold, hot and solid, liquid, mixed ($\phi = 1.282$).

However, the malignant nodule is diagnosed in patient with a mean age of 45.60 ± 15.71 (13 - 85 years old) and the sex-ratio of 4.2. The characteristics of malignant nodules are solitary with euthyroidism, hypoechoic, solid and cold.

Now, the biological, radiological, cytological or histological approaches have a central place in the therapeutic path of benign and malignant thyroid nodule which represent a public health problem. Therefore, it would be interesting to use multiple skills (biologists, endocrinologists, radiologists, cell biologists, surgeons and pathologists) to improve therapeutic management of patients living in endemic areas like western Algeria (the region of Sidi Bel Abbes).

Keywords : Thyroid ; Nodule ; Cancer ; Epidemiological ; Diagnosis.

الملخص

الغدة الدرقية هي الغدة الصماء الأكثر تعرضا للأمراض التي تؤثر على وظيفتها (فرط نشاط الغدة الدرقية، خمول الغدة الدرقية) أو هيكلها (تضخم الغدة الدرقية، العقيدات، السرطان). فيما يخص بحثنا لقد تطرقنا لدراسة العقيدات الدرقية الحميدة و الخبيثة و التي تعتبر تورم شائع جدا عند الإناث. هذا الاعتلال قد يكون في 90% من الحالات عقيدة حميدة وفي 10% من الحالات سرطان. الهدف من هذا البحث العلمي هو أولا معرفة المواصفات الوبائية، البيولوجية، السريرية والخلوية النسيجية لعقيدات الغدة الدرقية الحميدة والخبيثة. من جهة أخرى، هذه الدراسة تسمح بتسليط الضوء على أهمية كل وسائل التشخيص المخبرية والإشعاعية والتشريحية حتى نستطيع أن نتحكم علاجيا في أورام الغدة الدرقية.

لقد أجريت الدراسة الوبائية الطولية بأثر رجعي على مدى عشر سنوات على المرضى الذين يعانون من أورام حميدة (449 شخص) وخبيثة (78 شخص). المرضى تم تجنيدهم في المستشفى الجامعي بسيدي بلعباس التي تبقى دائما منطقة موبوءة.

أظهرت النتائج أن متوسط عمر المرضى الذين خضعوا للعملية الجراحية بسبب إصابتهم بالعقيدات الحميدة كان 45.07 ± 13.43 (16-83 سنة) حيث بلغت نسبة الجنس 12.6. بالإضافة إلى ذلك، سجلت نتائجنا بأن العقيدات الدرقية الحميدة قد تكون متكررة و وراثية.

لاحظنا أيضا أن مدة تكرار العقيدات الدرقية الحميدة كانت 5 سنوات في المرضى الذين توقفوا عن العلاج الهرموني لمدة عام. هناك علاقة جد قوية ما بين أشكال العقيدات الدرقية الدافئة والباردة والساخنة و موقع تمركزها ($\phi = 1.027$). أشارت التحليلات الإحصائية لدينا أيضا بأن مقر العقيدات الدرقية الحميدة يتأثر بطبيعتها إن كانت صلبة، كيسية أو مختلطة ($\phi = 1.307$). وأظهرت دراستنا كذلك أن درجة الارتباط بين الأشكال الدافئة، الباردة والساخنة والصلبة والسائلة والمختلطة إيجابية للغاية ($\phi = 1.282$). أما تشخيص العقيدات الدرقية الخبيثة فقد تم عند المرضى بمتوسط عمر 45.60 ± 15.71 (13-85) سنوات وبنسبة جنس مقدارها 4.2. من خصائص العقيدات الخبيثة أنها منعزلة مع إفراز طبيعي للغدة الدرقية، ناقصة الصدى، الصلبة والباردة.

النهج العلاجي البيولوجي والإشعاعي والخلوي حتى النسيجي لديه الآن مكانا مركزيا في المسار العلاجي للمرضى المصابين بعقيدات حميدة و خبيثة على مستوى الغدة الدرقية التي تشكل مشكلة في الصحة العمومية. ولذلك، سيكون من المثير للاهتمام أن يتم استخدام المهارات المتعددة (علماء الأحياء، الأطباء المختصين في الغدد الصماء و الأشعة والجراحين والأطباء المختصين في التشريح المرضي) لتحسين الإدارة العلاجية للمرضى الذين يعيشون في المناطق الموبوءة مثل غرب الجزائر (منطقة سيدي بلعباس).

الكلمات المفتاحية: الغدة الدرقية، العقيدات، السرطان، الوبائية، وسائل التشخيص.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
Partie 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	2
Chapitre I : TUMEURS DE LA THYROÏDE	2
1. Mécanismes moléculaires du développement de la glande thyroïde	3
1.1. Facteur de transcription de la thyroïde 1	3
1.2. Paired box 8	3
1.3. Facteur de transcription de la thyroïde 2	3
1.4. Homeobox exprimé en hématopoïèse	3
2. Classification	4
2.1. Tumeurs thyroïdiennes bénignes	4
2.1.1. Hyperplasie nodulaire	4
2.1.2. Adénome folliculaire	5
2.2. Tumeurs thyroïdiennes malignes	7
2.2.1. Facteurs prédictifs de malignité des nodules thyroïdiens	7
2.2.2. Classification clinique et histopathologique	7
2.2.2.a. Classification clinique TNM	7
2.2.2.b. Classification histopathologique	11
Chapitre II : GÉNÉTIQUE DES TUMEURS THYROÏDIENNES BÉNIGNES ET MALIGNES	21
1. Génétique moléculaire de néoplasie thyroïdienne	22
1.1. Méthylation de l'ADN et néoplasie thyroïdienne	23
1.2. Facteurs de croissance	23
1.2.1. Facteurs de croissance stimulants	23
1.2.1.a. Voie de transduction du récepteur de la thyrotropine et de la thyrotropine	23
1.2.1.b. Facteur de croissance épidermique	25
1.2.1.c. Facteur de croissance transformant α	25
1.2.1.d. Facteurs de croissance endothéliaux vasculaires	26
1.2.1.e. L'insuline et facteur de croissance analogue à l'insuline 1	26
1.2.2. Facteurs de croissance inhibiteurs	26

1.2.2.a. Facteur de croissance transformant β	26
1.2.2.b. Somatostatine	27
1.3. Oncogènes	27
1.3.1. Proto-oncogène <i>RAS</i>	27
1.3.2. Gène <i>BRAF</i>	28
1.3.3. Oncogènes nucléaires	28
1.3.4. Gène <i>met</i>	29
1.3.5. Proto-oncogène <i>RET</i>	29
1.3.6. Proto-oncogène <i>NTRK</i>	30
1.3.7. Paired box 8	30
1.4. Gènes liés au cycle cellulaire	31
1.4.1. Gène <i>Rb</i>	31
1.4.2. Gène <i>p53</i>	31
2. Génétique des tumeurs bénignes de la thyroïde	32
Chapitre III : MOYENS DE DIAGNOSTIC DES TUMEURS DE LA THYROÏDE	33
1. Échographie thyroïdienne	33
2. Cytoponction thyroïdienne	34
2.1. Cytoponction directe	34
2.2. Cytoponction écho-guidée ou écho-dirigée	35
3. Scintigraphie thyroïdienne	37
4. Examens hormonologiques	38
Partie 2: ÉTUDE EXPÉRIMENTALE	39
Chapitre I : MATÉRIELS ET MÉTHODE	39
1. Patients	39
2. Méthode	39
3. Enquête épidémiologique	39
3.1. Caractéristiques générales	39
3.2. Examens cliniques	39
3.2.1. Inspection	39

3.2.2. Palpation	40
3.3. Examens para-cliniques	40
3.3.1. Échographie thyroïdienne	40
3.3.2. Scintigraphie thyroïdienne	40
3.3.3. Bilan hormonal	40
3.3.4. Cytoponction à l'aiguille fine	40
3.3.5. Histopathologie	40
3.4. Traitement chirurgical	40
Chapitre II : RÉSULTATS ET DISCUSSION	41
1. Répartition des patients selon le sexe et l'âge	41
2. Cause de l'hospitalisation	43
3. Mode de découverte	43
4. Pathologies associées	44
5. Groupe sanguin	45
6. Inspection et palpation	45
7. Examens para-cliniques	46
7.1. Échographie thyroïdienne	46
7.2. Scintigraphie thyroïdienne	49
7.3. Bilan hormonal	50
7.4. Cytoponction à l'aiguille fine	50
7.5. Histopathologie	51
8. Traitement chirurgical	54
DISCUSSION	55
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	59
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
ANNEXE	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Classification TNM des cancers de la thyroïde selon l’OMS	8
Tableau 2	Classification histopathologique des cancers thyroïdiens	12
Tableau 3	Cause de l’hospitalisation exacte des patients opérés pour des nodules thyroïdiens bénins et malins	43
Tableau 4	Mode de découverte des nodules thyroïdiens bénins et malins	43
Tableau 5	Pathologies associées aux nodules thyroïdiens bénins et malins	44
Tableau 6	Groupe sanguin des patients opérés pour des nodules thyroïdiens bénins et malins	45
Tableau 7	Caractéristiques de diagnostic préopératoire du patient	46
Tableau 8	Diagnostic échographique des nodules thyroïdiens bénins et malins	47
Tableau 9	Diagnostic scintigraphique des nodules thyroïdiens bénins et malins	49
Tableau 10	Relation entre les moyens de diagnostic	49
Tableau 11	Caractéristiques hormonales des patients atteints des nodules thyroïdiens bénins et malins	50
Tableau 12	Répartition des patients selon les résultats cytopathologiques des nodules thyroïdiens bénins et malins	51
Tableau 13	Répartition des patients selon les résultats histopathologiques des nodules thyroïdiens bénins	52
Tableau 14	Répartition des patients selon les résultats histopathologiques avec le stade des nodules thyroïdiens malins	53
Tableau 15	Répartition des patients selon le traitement chirurgical des nodules thyroïdiens bénins et malins	54

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Micrographie de la tumeur bénigne de la glande thyroïde (G x100)	4
Figure 2	Micrographie de l'hyperplasie nodulaire (G x400)	5
Figure 3a	Micrographie de l'adénome folliculaire (HE au G x400)	6
Figure 3b	Micrographie de l'adénome folliculaire de type colloïde (G x40)	6
Figure 3c	Micrographie de l'adénome folliculaire de type trabéculaire (HES au G x250)	6
Figure 4	Classification clinique des cancers thyroïdiens selon la taille tumorale (T)	9
Figure 5	Classification clinique des cancers thyroïdiens selon les adénopathies régionales(N)	10
Figure 6	Photographie macroscopique du cancer papillaire	13
Figure 7	Micrographie du cancer papillaire (G x200)	13
Figure 8	Photographie macroscopique du carcinome vésiculaire bien différencié	15
Figure 9	Micrographie du carcinome vésiculaire bien différencié (HE au G x40)	16
Figure 10	Micrographie des cellules vésiculaires peu différencié (Papanicolaou au G x40)	16
Figure 11	Micrographie du cancer insulaire (HES au G x40)	17
Figure 12	Micrographie du carcinome anaplasique (HES au G x200)	18
Figure 13	Micrographie du carcinome médullaire (G x200)	19
Figure 14	Voie des MAP-kinases impliquées dans la tumorigenèse thyroïdienne	22
Figure 15	Sonde d'échographie appliquée sur le cou du patient	34
Figure 16	Exemple de 4 cytoponctions à l'aiguille fine	35
Figure 17	Cytoponction thyroïdienne directe avec aspiration	36

Figure 18	Cytoponction thyroïdienne directe sans aspiration	36
Figure 19	Cytoponction thyroïdienne écho-guidée du nodule mixte	36
Figure 20	Scintigraphie thyroïdienne normale	37
Figure 21	Scintigraphie montrant un nodule froid lobaire gauche	37
Figure 22	Répartition des patients atteints du nodule thyroïdien bénin selon l'âge chez le sexe féminin et masculin	42
Figure 23	Répartition des patients atteints du nodule thyroïdien malin selon le sexe et l'âge	42
Figure 24	Relation entre la taille de tumeur bénigne dans le lobe droit et la durée de pathologie	48
Figure 25	Relation entre la taille de tumeur bénigne dans le lobe gauche et la durée de pathologie	48
Figure 26	Relation entre la taille de tumeur bénigne dans l'isthme et la durée de pathologie	48
Figure 27	Relation entre le nombre des nodules malins et la durée de pathologie	48
Figure 28	Relation entre la taille des nodules malins et la durée de pathologie	48

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire
CAT	Cancer Anaplasique Thyroïdien
CMT	Cancer Médullaire Thyroïdien
CPT	Cancer Papillaire Thyroïdien
CVT	Cancer Vésiculaire Thyroïdien
FT ₃	Free tri-iodo-Thyronine ou tri-iodo-Thyronine libre
FT ₄	Free tétra- iodo-Thyronine ou Thyroxine libre
GH	Growth Hormone
HES	Héματοxyline Eosine Safran
¹³¹ I	Iode radiactif 131
IGF-1	Insulin Growth Factor-1
MGG	May Grünewald Giemsa
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TIRADS	Thyroid Imaging-Reporting and Database System
TNM	T : Tumeurs primitive, N : Adénopathies régionales, M : Métastases à distance
TSH	Thyroid Stimulating Hormone ou thyroïdostimuline

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La thyroïde est la glande endocrine la plus souvent affectée par les maladies qui touchent à sa fonction (hyperthyroïdie, hypothyroïdie) ou à sa structure (goitre, nodule, cancer) (**Schlienger, 1998**). Dans notre investigation, nous avons ciblé le nodule bénin et malin de la thyroïde qui est une tuméfaction très fréquente essentiellement féminine. Ce nodule se caractérise le plus souvent par une texture différente de celle du parenchyme normal (**Maunand et al., 2002; Jérôme, 2005; Young, 2007 ; Lévy, 2009**). La pathologie nodulaire thyroïdienne représente un véritable problème de santé publique par sa fréquence (5 à 50 % de la population) (**Ross, 2002**). Même si la plupart des nodules sont bénins, le risque de cancer n'est pas négligeable (3 à 15 %), c'est la gestion de ce risque qui, dans la grande majorité des cas, va servir de fil conducteur à la démarche diagnostique et à une éventuelle indication opératoire (**Guevara et al., 2004**).

Il existe quatre variétés de cancer de la thyroïde, les formes différenciées, papillaires ou vésiculaires représentent 90% de ces cancers, les deux autres formes, cancer anaplasique et médullaire sont les formes les plus graves, responsables de la majorité des décès. L'âge avancé ; le caractère peu différencié de la tumeur et une maladie invasive sont les trois principaux facteurs de mauvais pronostic (**Wémeau, 2010 ; Carling et Udelsman, 2014**). Les raisons pour lesquelles les patients sont atteints de nodules thyroïdiens sont très variées, traduisant la diversité des facteurs étiopathologiques intrinsèques (sexe, hérédité, affections prédisposantes) et extrinsèques (carence iodée, goitrigènes, radiations ionisantes) qui favorisent leur apparition (**Sadoul, 2005 ; Walker et Toft, 2005 ; Young, 2007**).

Les tumeurs de la thyroïde sont explorées par différents examens cliniques et para-cliniques tel que, l'inspection pour préciser le siège de tuméfaction ; la palpation qui permet à mettre en évidence tous les caractères des nodules thyroïdiens ; le dosage des hormones qui permet d'évaluer le fonctionnement de la thyroïde et d'effectuer la surveillance de la dysfonction thyroïdienne ou de la pathologie tumorale (**Hazard et Perlumeter, 2000 ; Herboomez, 2009**). L'échographie thyroïdienne qui est un examen très intéressant mérite d'être considérée comme une méthode de référence la plus importante dans le bilan morphologique thyroïdien. Elle doit être effectuée avec une sonde linéaire à haute et large fréquence (13 à 18 MHz), garante d'une résolution spatiale élevée, pour une classification précise des nodules selon la classification Thyroid Imaging-Reporting and Database System (TIRADS). La scintigraphie thyroïdienne est aussi utilisée pour diagnostiquer la toxicité des nodules thyroïdiens (**Datta et al., 2006 ; Horvath et al., 2009 ; Kabeya-Kabenkama et al., 2009 ; Wémeau et al., 2011 ; Russ et al., 2013 ; Lacout et al., 2016**).

Dans notre recherche nous visons à mettre en évidence l'intérêt du diagnostic biologique, radiologique et anatomopathologique dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs de la thyroïde chez une population de l'ouest Algérien afin de développer des stratégies thérapeutiques adéquates.

PARTIE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : TUMEURS DE LA THYROÏDE

La tumeur est une grosseur anormale sans préjuger de son caractère bénin ou malin, ni de sa nature néoplasique ou non néoplasique (infectieuse ou parasitaire par exemple). Dans la thyroïde, une tumeur se caractérise le plus souvent par un nodule de texture différente de celle du parenchyme normal. Rarement, le tissu tumoral infiltre le parenchyme normal sans prendre un aspect nodulaire. Ce nodule peut s'agir dans 90 % des cas environ, d'une lésion bénigne et dans 5 à 10 % des cas, d'un cancer (**Maunand, 2002 ; Lévy, 2009**). Le nodule de la thyroïde représente un problème de santé publique, puisque 2.5 à 4 % de la population adulte porteuse d'un nodule palpable, le plus souvent de nature bénigne et chronique. En réalité, les études autopsiques et échographiques ont montré que 30 à 60 % des adultes ont des nodules occultes et cliniquement inapparents. Les femmes sont davantage concernées, les nodules sont deux à trois fois plus fréquents pour le sexe féminin, mais les hommes ont un risque accru de développer un cancer dans un nodule thyroïdien (**Somogyi et al., 2006; Brassier et al., 2008; Gurnell, 2009 ; Young, 2011**).

En Algérie, pays d'endémie goitreuse, l'incidence du nodule dans la population générale n'a pu être quantifiée, il n'existe aucune étude épidémiologique. Néanmoins, selon le registre des tumeurs d'Alger, le cancer de la thyroïde est en nette augmentation (2.2/100.000 habitants en 1999, 7.6/100.000 habitants en 2005). Il occupe le 5^{ème} rang chez la femme après les cancers du sein, du colonrectum, du col utérin et de l'estomac (**Vantighem et Kottler, 2007 ; Mallard, 2010 ; Ait benamar et Rahmouni, 2012**). Il est probable que différents facteurs interviennent dans la formation de tumeurs thyroïdiennes. L'élévation de la TSH dans l'hypothyroïdie exerce un puissant effet trophique sur la glande, de la même façon, des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH peuvent stimuler la croissance thyroïdienne. D'autres causes de tumeurs de la thyroïde comprennent la carence en iode et, dans certaines circonstances, des médicaments qui interfèrent avec le métabolisme et la production de thyroxine. L'irradiation pourrait favoriser aussi leur survenue, elle peut être intrinsèque provenir d'une radiothérapie de la tête et du cou, un traitement souvent instauré dans le passé surtout pendant l'enfance, ou extrinsèque procéder d'une explosion nucléaire militaire (Hiroshima et Nagasaki) ou accidentelle (Tchernobyl) (**Grace et Borley, 2002 ; Henry et Thompson, 2004 ; Salem et al., 2006 ; Gurnell, 2009 ; Drake et al., 2010**).

1. Mécanismes moléculaires du développement de la glande thyroïde

De nombreux gènes sont essentiels au développement et à la production hormonale thyroïdienne. Grâce aux modèles murins, plusieurs facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse thyroïdienne ont été mis en évidence (**Wémeau, 2010**).

1.1. Facteur de transcription de la thyroïde 1

TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1) ou NFX2A est un facteur de transcription [A₁] de 38 kDa, localisé en 14q13 et membre de la famille du gène *NKX-2*. Il est impliqué dans le développement thyroïdien et le contrôle transcriptionnel des gènes de la thyroglobuline (Tg), la thyroperoxydase (TPO) et du récepteur de la thyroïdostimuline (TSH) (**Rochiccioli et al., 2001 ; Galateau-Salle, 2006 ; Wémeau, 2010**).

1.2. Paired box 8

Pax-8 (paired box 8) est aussi un facteur de transcription situé en 2q13. Il joue un rôle fondamental non seulement dans l'initiation de la différenciation cellulaire thyroïdienne mais aussi dans le maintien de l'état différencié. *Pax-8* est aussi impliqué dans l'expression des gènes de la TPO et de la Tg (**Rochiccioli et al., 2001 ; Cochand-Priollet et al., 2004 ; Wémeau, 2010**).

1.3. Facteur de transcription de la thyroïde 2

TTF2 (Thyroid Transcription Factor 2) est une phosphoprotéine, localisée en 9q22. Il agit en amont de *TTF1* et de *PAX8* et pourrait être un répresseur de l'expression de *TTF1* et de *PAX8*, empêchant donc la différenciation fonctionnelle terminale des cellules thyroïdiennes tant que la thyroïde n'a pas migré en bonne place (**Rochiccioli et al., 2001 ; Wémeau, 2010**).

1.4. Homeobox exprimé en hématopoïèse

Durant l'organogenèse, *HEX (Hematopoietically Expressed Homeobox)* est exprimé dans plusieurs tissus d'origine endodermique, y compris la thyroïde, le foie et les poumons et participe à leur différenciation. À l'âge adulte, son expression est responsable d'une diminution de l'expression du gène de la Tg (**Lacroix et al., 2006 ; Wémeau, 2010**).

2. Classification

Les tumeurs qui se forment à l'intérieur de la thyroïde peuvent être bénignes (adénomes) ou malignes (carcinomes) :

2.1. Tumeurs thyroïdiennes bénignes

La tumeur bénigne de la thyroïde est une masse tissulaire néoformée, résultant d'une multiplication cellulaire excessive et incontrôlée. Elle ressemble beaucoup au tissu normal dont elle est issue, par sa structure cellulaire, son organisation et son activité fonctionnelle. Sa croissance est lente, se fait généralement de manière expansive locale, délimitée par des barrières épithéliales. Elle comprime les tissus voisins sans les envahir (**Fig.1**). De façon générale, ce type de tumeur ne met pas la vie de la personne en danger. On distingue deux types de tumeurs thyroïdiennes bénignes qui sont l'hyperplasie nodulaire et l'adénome folliculaire (**Voir annexe 1**) (Stevens *et al.*, 1997 ; Parham *et al.*, 2003 ; Quevauvilliers *et al.*, 2007 ; Lévy, 2009).

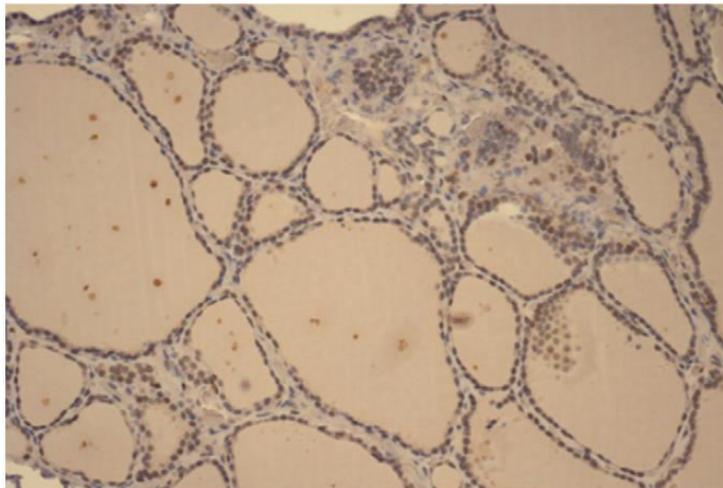


Fig.1 : Micrographie de la tumeur bénigne de la glande thyroïde (G x100)
(Zhang *et al.*, 2012).

2.1.1. Hyperplasie nodulaire

La présence d'une ou de plusieurs zones d'hyperplasie peut se manifester par la formation de nodules dans la glande thyroïde (**Fig.2**). Ces nodules composés de vésicules de taille variable n'occasionnent aucun symptôme, mais il arrive qu'ils augmentent lentement de volume et descendent dans le thorax, où ils causent une compression des tissus environnants (Stevens *et al.*, 2004 ; Brunner *et al.*, 2006).

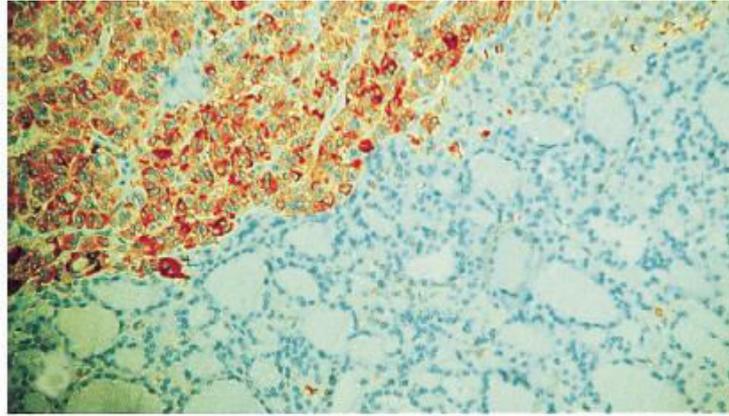


Fig.2 : Micrographie de l'hyperplasie nodulaire (G x400)
(Bartolazzi *et al.*, 2001).

2.1.2. Adénome folliculaire

Les adénomes thyroïdiens sont des tumeurs bénignes de l'épithélium folliculaire très fréquentes (60 à 65 % des cas). Ils forment des nodules encapsulés habituellement arrondis, dépourvue de signes d'invasion (**Fig.3a**). La bénignité d'un adénome est parfois difficile à affirmer. De même, lorsqu'une thyroïde renferme de nombreux nodules, la distinction entre un adénome et une hyperplasie nodulaire, souvent dite adénomateuse, est délicate à faire (**Stevens *et al.*, 2004 ; Brigitte, 2007**).

L'architecture de l'adénome folliculaire peut être de type :

- *Normofolliculaire* : adénome simple où les follicules ont une taille proche de la normale ;
- *Macrofolliculaire ou colloïde* : adénome avec des follicules de grande taille et dilatées (**Fig.3b**) ;
- *Microfolliculaire ou fœtal ou embryonnaire* : adénome avec des follicules de petite taille ;
- *Formes mixtes* : sont fréquentes et leur évolution est toujours bénigne et ils tous guéris après exérèse locale. Il existe aussi un adénome de type trabéculaire hyalinisant c'est une forme rare d'adénome, il est caractérisé par une architecture trabéculaire ou lobulée dans un tissu interstitiel très fibreux et hyalin (**Fig.3c**) (**Cochand-Priollet *et al.*, 2004 ; Stevens *et al.*, 2004**).

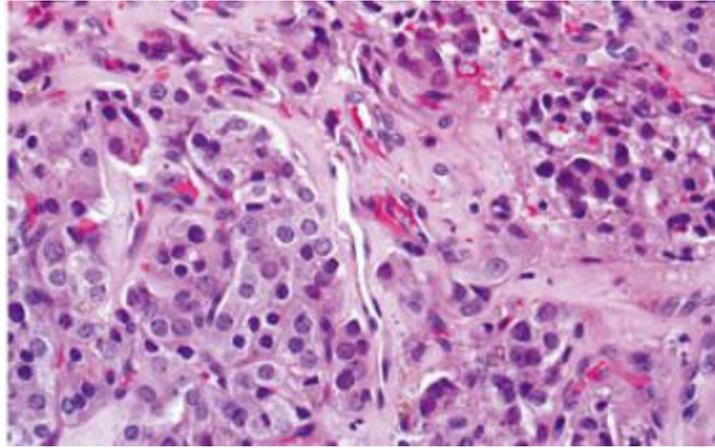


Fig.3a : Micrographie de l'adénome folliculaire (HE au G x400) (Cooper et Durante, 2016).

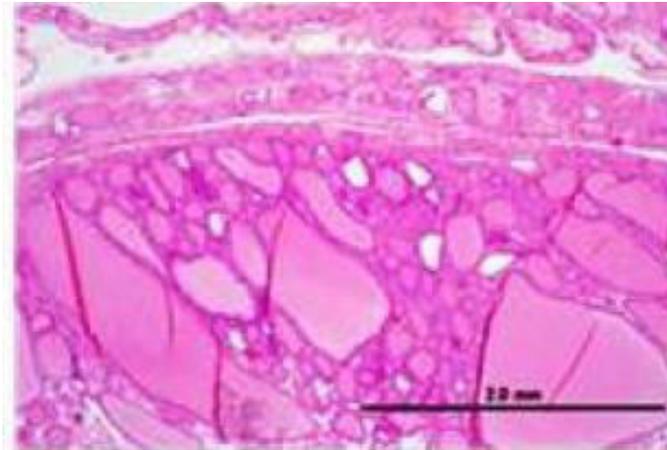


Fig.3b : Micrographie de l'adénome folliculaire de type colloïde (G x40)
(Ismailov *et al.*, 2013).

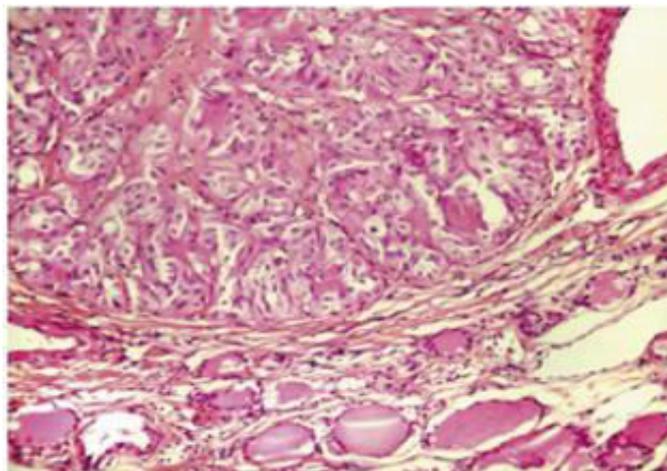


Fig.3c : Micrographie de l'adénome folliculaire de type trabéculaire (HES au G x250)
(Cochand-Priollet *et al.*, 2004).

2.2. Tumeurs thyroïdiennes malignes

Les tumeurs thyroïdiennes malignes (carcinomes thyroïdiens) se présentant le plus souvent sous la forme d'un nodule résultant d'une croissance incontrôlée, surviennent relativement tôt au cours de la vie. Ces tumeurs ne restent pas confinées au lieu d'origine de la tumeur (tumeur primitive). Elles ont la propriété d'envahir les tissus voisins, de donner des tumeurs secondaires ou métastases à distance, et qui évolue spontanément vers la mort. Les tumeurs malignes de la thyroïde présentent donc un degré d'anaplasie plus élevé que les tumeurs bénignes (**Stevens *et al.*, 1997 ; Parham *et al.*, 2003 ; Leenhardt *et al.*, 2005 ; Salem *et al.*, 2006 ; Quevauvilliers *et al.*, 2007**).

2.2.1. Facteurs prédictifs de malignité des nodules thyroïdiens

La suspicion de malignité du nodule thyroïdien est le fait du rassemblement de critères importants :

- Masse thyroïdienne essentiellement tissulaire, avec une vascularisation anormale attestée par échographie et écho Doppler; les nodules malins sont le plus souvent hypoéchogènes ;
- Nodule froid lors d'une scintigraphie réalisée à l'aide d'iode radioactif ;
- Nodule qui accuse un changement significatif de volume, augmentant également en fermeté ;
- Masse thyroïdienne dure et adhérente aux tissus du voisinage ;
- Masse thyroïdienne accusant des signes invasifs ou compressifs : dysphonie, dysphagie, dyspnée ;
- Adénopathies dans la région cervicale susclaviculaire et carotidienne latéralisées en regard de la situation anatomique du nodule dans la thyroïde (**Hennen, 2001 ; Maunand, 2002 ; Wémeau, 2010**).

2.2.2. Classification clinique et histopathologique

2.2.2.a. Classification clinique TNM

La classification clinique TNM des cancers thyroïdiens a été établie par l'OMS selon quatre critères T, N, M, et R qualifiant l'évolution de la maladie. Ces critères sont bien élucidés dans le tableau 1 et les figures ci-dessous (**Fig.4 & Fig.5**) (**Wittekind *et al.*, 2006 ; Wémeau, 2010**).

Tableau 1 : Classification TNM des cancers de la thyroïde selon l’OMS (Wémeau, 2010).

T (La taille de la tumeur primitive)	TX	Tumeur primitive ne peut être évaluée
	T0	Tumeur primitive n’est pas décelable
	pT1	Tumeur < 2 cm intrathyroïdien
	pT2	Tumeur 2-4 cm intrathyroïdien
	pT3	Tumeur > 4 cm ou invasion extrathyroïdienne minime (muscle sternothyroïdien, tissus adipeux périthyroïdiens)
	pT4	pT4a : invasion macroscopique : tissu adipeux, larynx, trachée, œsophage, nerf laryngé pT4b : invasion du fascia prévertébral, des carotides, des vaisseaux du médiastin
N (Adénopathies régionales)	NX	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
	N0	Absence d’adénopathie régionale métastatique
	N1	Adénopathies régionales métastatiques
	- pN1a - pN1b	Envahissement ganglionnaire (ganglions prétrachéaux paratrachéaux, pré-laryngés) Autres envahissements ganglionnaires (latéro-cervical et / ou médiastin)
M (Métastases)	M0	Absence de métastases à distance
	M1	Présence de métastases à distance
R (Résidu tumoral)	Rx	Résidu tumoral inconnu
	R0	Pas de résidu tumoral
	R1	Résidu tumoral microscopique
	R2	Résidu tumoral macroscopique

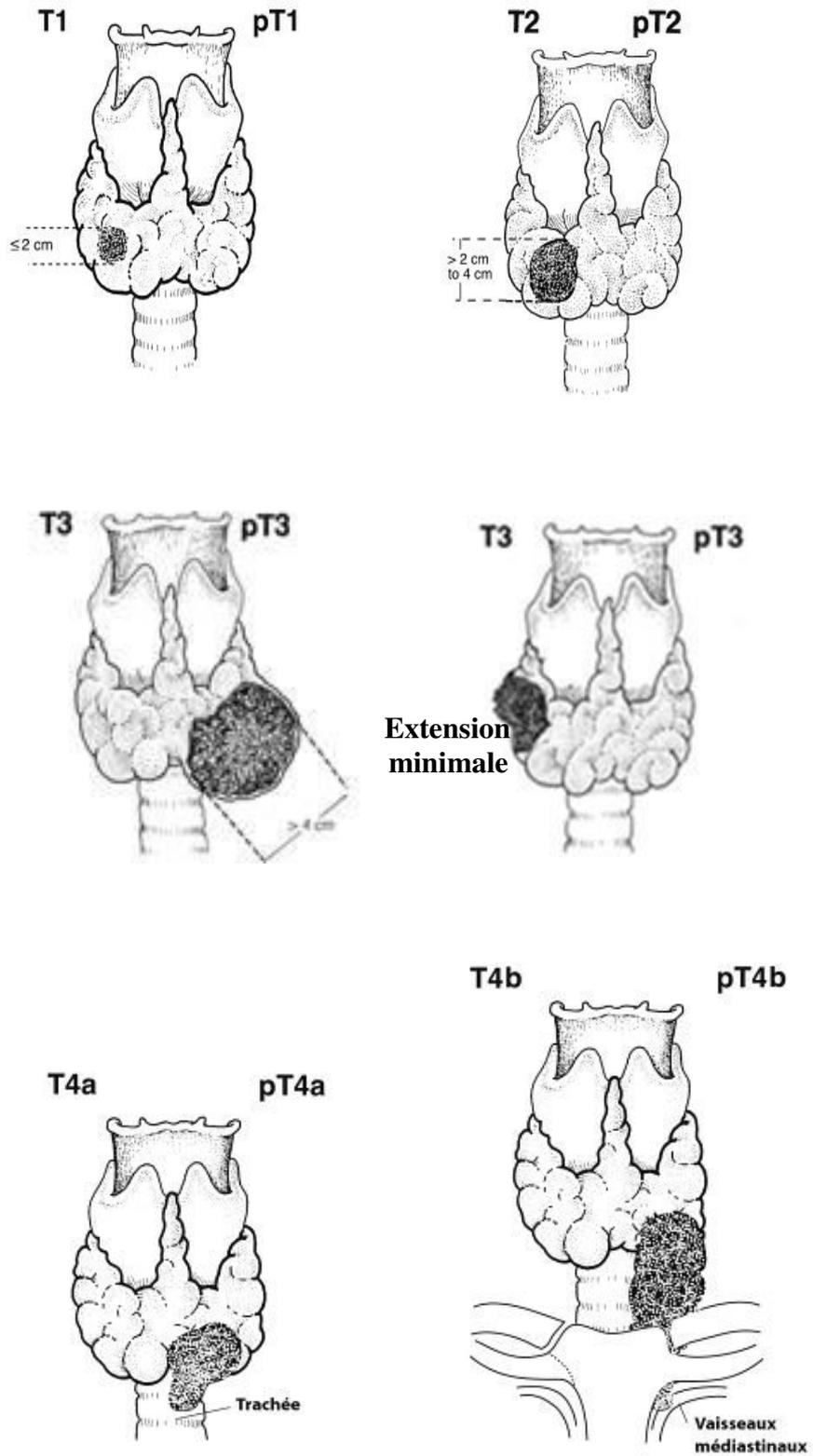


Fig.4 : Classification clinique des cancers thyroïdiens selon la taille tumorale (T) (Wittekind *et al.*, 2006).

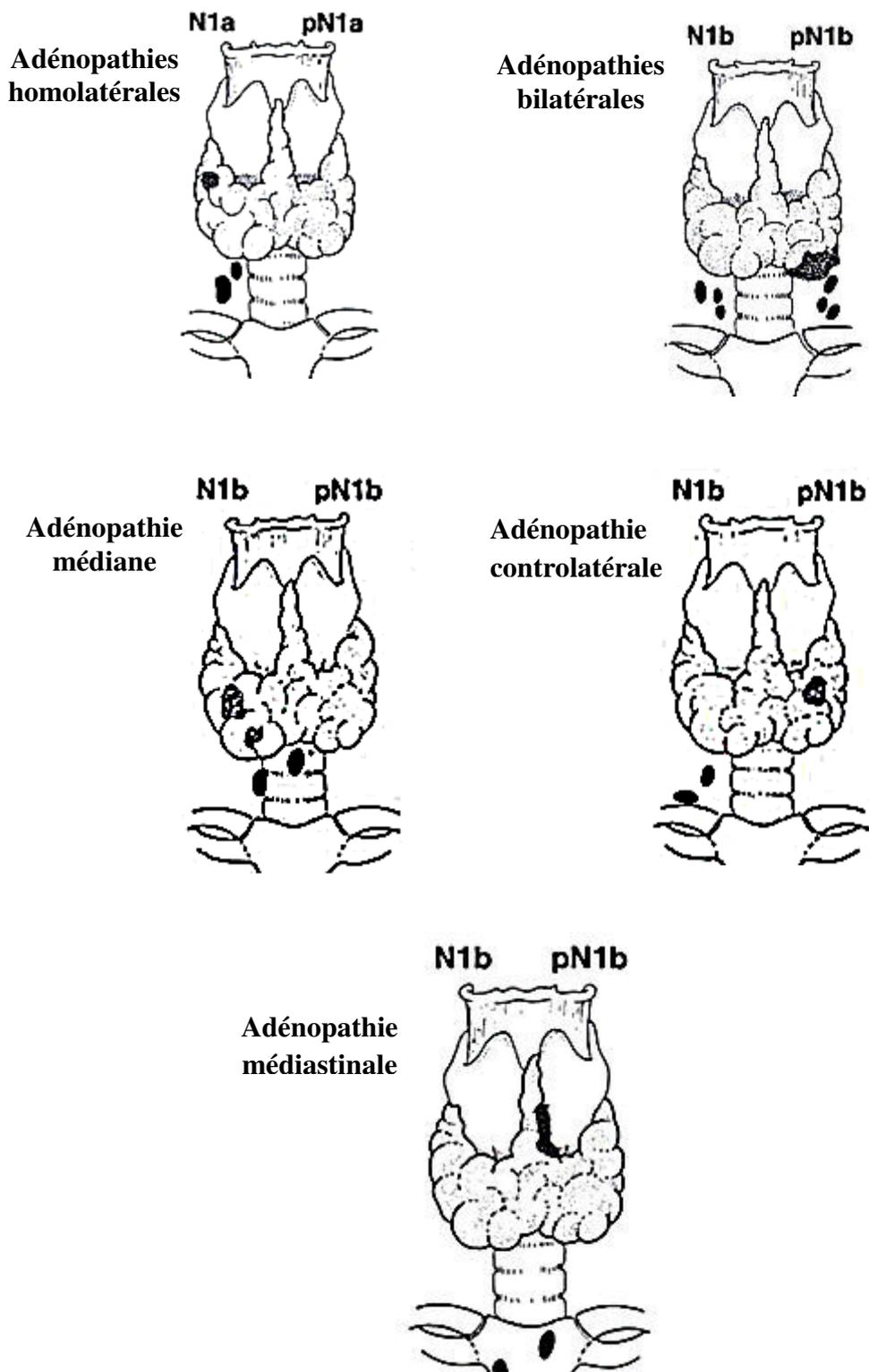


Fig.5 : Classification clinique des cancers thyroïdiens selon les adénopathies régionales(N)
(Hermanek *et al.*, 1998).

2.2.2.b. Classification histopathologique

Les cancers thyroïdiens regroupent des affections d'origine et de pronostic très différents (**Tableau 2**). On les classe selon l'histologie en :

- **Cancers épithéliaux**, qui se développent à partir deux types de cellules :
 - *Cancers ayant pour origine des cellules vésiculaires ou folliculaires*
 - Cancers différenciés qui gardent la capacité d'être stimulés par la TSH, de fixer l'iode et de sécréter la thyroglobuline, ils rassemblent :
 - Le cancer papillaire, à évolution surtout régionale, en général de bon pronostic ;
 - Le cancer vésiculaire (folliculaire) bien différencié à évolution générale (métastases) d'assez bon pronostic ou peu différencié (trabéculaire) de pronostic réservé ;
 - Cancer indifférencié ou anaplasique résultant de la prolifération de cellules ayant perdu les caractéristiques des cellules thyroïdiennes, ayant un pronostic effroyable ;
 - *Cancers ayant pour origine des cellules parafolliculaires*
 - Cancer médullaire à stroma amyloïde qui peut survenir séparément ou faire partie d'un syndrome endocrinien multiple (**Voir annexe 2**) (**Weir et Murray, 1999 ; Maunand, 2002 ; Brigitte, 2007 ; Perlemuter et al., 2008**).
- **Cancers non épithéliaux**, exceptionnelles :
 - Lymphomes ;
 - Sarcomes ;
 - Métastases, etc. (**Duron et Guechot, 2007**).

Tableau 2 : Classification histopathologique des cancers thyroïdiens (Gurnell, 2009).

<i>Type de cancer</i>	<i>Epidémiologie</i>	<i>Différenciation</i>	<i>Extension</i>
Papillaire	- ~ 70 % des cas - H : F ~ 1 : 3 - Pic d'incidence entre 30 et 40 ans	Bonne	Lymphatique
Vésiculaire	- ~ 15 % des cas - H : F ~ 1 : 2,5 - Pic d'incidence entre 40 et 50 ans	Bonne	Hématogène
Anaplasique	- < 10 % des cas - H : F ~ 1 : 1 - Pic d'incidence entre 65 et 70 ans	Mauvaise	Lymphatique et hématogène
Médullaire	- < 5 % des cas - H : F ~ 1 : 1 - Pic d'incidence entre 40 et 50 ans pour la forme sporadique, beaucoup plus tôt pour la forme héréditaire	Modérée	Lymphatique et hématogène

○ **Carcinomes épithéliaux**

- Carcinomes épithéliaux de souche folliculaire

On distingue dans les carcinomes épithéliaux de souche folliculaire (vésiculaire) la forme bien différencié et la forme indifférencié :

- **Carcinomes différenciés**

Les cancers différenciés de la thyroïde, dérivés des cellules folliculaires, sont les cancers endocriniens les plus fréquents surtout chez la femme, surviennent avec prédilection entre 40 et 60 ans. Ces cancers différenciés sont hormono-dépendants, elles gardent la capacité d'être stimulés par la TSH, de fixer l'iode et de sécréter la thyroglobuline, propriétés qui sont mises à profit pour leur traitement et leur surveillance. Ils sont de bon pronostic, leur extension est essentiellement locorégionale, touchant les ganglions jugulo-carotidiens. Elle peut aussi être générale, entraînant des métastases pulmonaires, osseuses et cérébrales. Les cancers différenciés sont habituellement nodulaires, se présentant sous la forme d'un nodule isolé ou d'un goitre multinodulaire. Ils ne sont pas rares chez l'enfant et l'adolescent (Andrieu *et al.*, 1997 ; Vantighem et Kottler, 2007 ; Perlemuter *et al.*, 2010 ; Peix et Lifante, 2011).

On distingue deux types de cancers différenciés de la thyroïde :

- **Carcinome papillaire de la thyroïde (CPT)**

Macroscopiquement, le CPT se présente sous la forme de nodule blanchâtre sur une surface mamelonnée, en œufs de poisson (**Fig.6**) (**Belleannée et al., 2009**). Histologiquement, il est constitué de papilles enchevêtrées, formées chacune d'un axe de stroma **S** étroit recouvert d'une couche épithéliale glandulaire donnant à l'ensemble un aspect en forme de doigt (digitiforme). Le stroma contient parfois de petites calcifications lamellaires appelées psammomes (dépôts calcaires). Les cellules possèdent des noyaux souvent fendus, en grains de café, chevauchés, de forme allongée, avec un aspect vitreux (**Fig.7**). Cette tumeur à tendance à disséminer par voie lymphatique vers les ganglions régionaux, plus de 50 % des patients qui consultent ont déjà des nœuds lymphatiques entrepris. L'évolution métastatique se fait sélectivement vers les poumons sous la forme de micronodules surviennent dans 5 à 10% des cas et les os (métastases ostéolytiques) (**Stevens et al., 2004 ; Leenhardt et al., 2005 ; Wémeau, 2010 ; Peix et Lifante, 2011**).



Fig.6 : Photographie macroscopique du cancer papillaire (**Belleannée et al., 2009**).

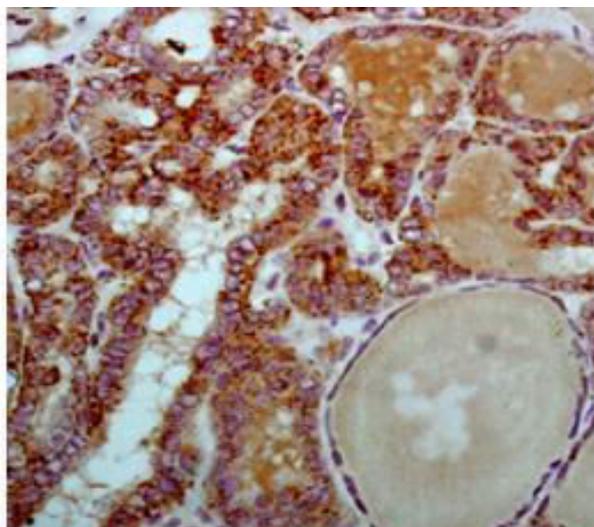


Fig.7 : Micrographie du cancer papillaire (G x200) (**El-Abdallah et Junaid, 2011**).

Il existe différentes variantes du cancer papillaire :

- **Carcinome papillaire à forme macrovésiculaire** : cette variante de la forme vésiculaire du carcinome papillaire est de diagnostic difficile dans sa forme encapsulée puisqu'elle ressemble à un adénome colloïde qui aurait des noyaux particuliers ;
- **Carcinome papillaire à forme purement vésiculaire** : la tumeur n'est composée que de vésicules. Elle peut être très adénomorphe, surtout si elle est encapsulée, mais les noyaux sont ceux des carcinomes papillaires. Son comportement est celui d'un carcinome papillaire. Dans les formes encapsulées, le diagnostic peut être difficile avec certains cancers vésiculaires ou certains adénomes vésiculaires ;
- **Carcinome papillaire à cellules hautes** : caractérisés par des cellules deux fois plus hautes que larges, ces cancers représenteraient près de 10% des carcinomes papillaires et sont de pronostic moins favorable. Le cytoplasme cellulaire est rose pâle un peu dépoli et contient, en microscopie électronique, des nombreuses mitochondries ;
- **Carcinome papillaire à cellules cylindriques** : il s'agit d'une variante rare qui est constituée de cellules cylindriques pseudo-stratifiées. Les caractéristiques nucléaires de CPT ne sont pas bien représentées dans cette tumeur, si le patient présente des lésions métastatiques, ils peuvent être confondus avec des métastases adénocarcinome du poumon, du côlon ou de l'endomètre. Bien que ces tumeurs aient considérées par certains auteurs d'être plus agressive que le type de CPT, cette constatation a été plus controversée ;
- **Carcinome papillaire mixte** : on classe également dans les cancers papillaires, ceux qui associent à la fois des éléments papillaires et vésiculaires même si la forme papillaire est minoritaire. Ces formes mixtes sont en fait de même pronostic que les cancers papillaires purs ;
- **Carcinomes papillaires à cellules oncocytes (oxyphiles)** : il s'agit d'une entité rare, présentant des macropapilles et de fausses calcosphérites par condensation du colloïde ;
- **Formes solides des carcinomes papillaires de l'enfant** : les carcinomes papillaires de l'enfant, décrits chez de jeunes enfants, peuvent se présenter comme des tumeurs solides constituées de cellules à cytoplasme abondant et caractéristiques nucléaires du CPT, y compris invagination cytoplasmique dans les noyaux. Ils sont plus fréquents chez les enfants exposés aux radiations (**Andrieu *et al.*, 1997 ; Leenhardt *et al.*, 2005 ; Ricardo *et al.*, 2011**) ;
- **Carcinome papillaire sclérosant diffus (sans rapport avec le papillaire sclérosant occulte)** : l'extension du carcinome papillaire sclérosant diffus (CPSD) s'étend à tout un lobe thyroïdien ou plus, avec des métastases ganglionnaires fréquentes d'emblée ainsi que

des anticorps antithyroïdiens circulants qui le font prendre, à tort, pour une thyroïdite de type Hashimoto. Les métastases pulmonaires d'emblée ne sont pas rares. La présence d'une réaction fibreuse et lymphocytaire le long de la tumeur est caractéristique de même que les foyers de métaplasie malpighienne et l'existence de nombreux psammomes. Le CPSD survient fréquemment chez les sujets jeunes, il représente environ 9 % des carcinomes papillaires de l'enfant ;

- **Carcinome papillaire avec caractéristiques cloutés importants** : la tumeur est constituée de cellules cloutés avec perte de la polarité et de haut grade caractéristiques cytologiques, y compris des nucléoles proéminents et l'activité mitotique accrue (**Andrieu et al., 1997 ; Leenhardt et al., 2005 ; Ricardo et al., 2011**).

- **Carcinome vésiculaire de la thyroïde (CVT)**

Il existe deux types du cancer vésiculaire, bien différencié et peu différencié :

- **Cancer vésiculaire bien différencié**

C'est une tumeur maligne apparaît macroscopiquement comme une lésion unique, charnue et expansive (**Fig.8**). Microscopiquement, il a une architecture uniformément vésiculaire et les cellules ressemblent à celles que l'on observe dans un corps thyroïdien adulte avec des noyaux élargie et très réguliers (**Fig.9**). Cette forme hyper différenciée est la cause de difficultés diagnostiques ardues, la distinction avec l'adénome vésiculaire se fonde sur le fait que la tumeur envahit la capsule et les vaisseaux (**Henry et Thompson, 2004 ; Schlumberger, 2007a ; Belleannée et al., 2009 ; Wémeau, 2010**). La classification OMS de 1988, sous l'égide de Hedinger et la collaboration de pathologistes de huit pays, insiste sur l'intérêt pronostique d'une sous classification en un stade peu invasif ou encapsulé et en un stade nettement plus invasif. Ce dernier métastasé spécifiquement par voie hématogène surtout vers les poumons et l'os (**Moley, 1995 ; Andrieu et al., 1997 ; Peix et Lifante, 2011**).



Fig.8 : Photographie macroscopique du carcinome vésiculaire bien différencié (**Belleannée et al., 2009**).

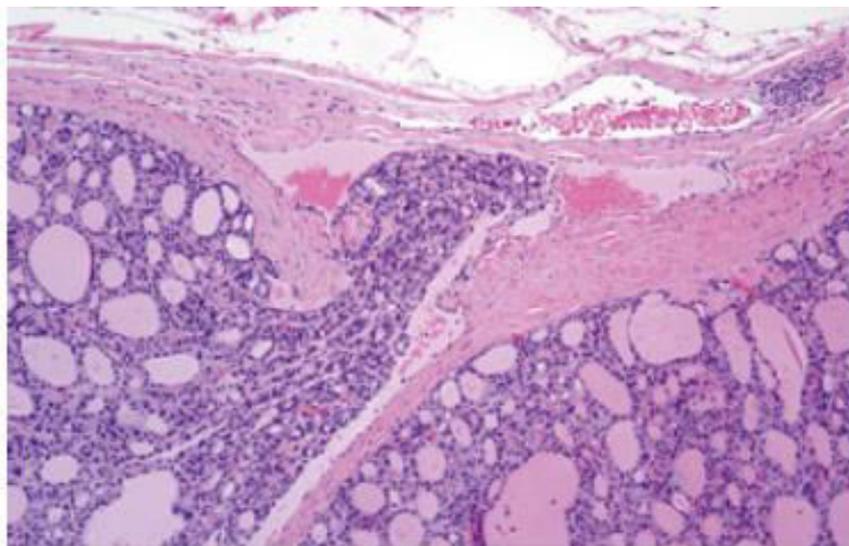


Fig.9 : Micrographie du carcinome vésiculaire bien différencié (HE au G x40)
(Cooper et Durante, 2016)

- Cancer vésiculaire peu différencié

C'est un carcinome dérivé des cellules folliculaires thyroïdiennes dont le comportement évolutif est intermédiaire entre celui des carcinomes différenciés et celui des carcinomes indifférenciés ou anaplasiques. De définition sujette à controverses, il concerne un nombre restreint de patients et a une évolution plus agressive. Ce sous-groupe tumoral est formé de nappes cellulaires d'architecture solide ou trabéculaire avec des degrés variables de différenciation vésiculaire (**Fig.10**). Il englobe des variantes cytologiques et histologiques telles que les cancers insulaires, les cancers à cellules oxyphiles et les cancers à cellules claires (**Leenhardt *et al.*, 2005 ; Peix et Lifante, 2011**).



Fig.10 : Micrographie des cellules vésiculaires peu différenciées
(Papanicolaou au G x40) (**Cochand-Priollet, 2009**).

Les variantes de cancer vésiculaire peu différencié sont :

- **Cancers insulaires**

Les cancers insulaires de la thyroïde ont été décrits pour la première fois par Langhans en 1907 puis nommés insulaires il y a plus de vingt ans par Carcangiu en raison de leur ressemblance avec les îlots pancréatiques. Les cellules qui le constituent sont en rosettes, voire de petites vésicules avec ou sans colloïde (**Fig.11**). C'est pourquoi, dans la classification OMS, les carcinomes insulaires sont des variant des carcinomes vésiculaires mais ils s'en distinguent cliniquement par leur évolutivité plus rapide et agressive. Leur incidence est comprise entre 3 à 7 % des cancers thyroïdiens mais l'identification de cette forme atypique est parfois difficile et peut donc être sous-estimée (**Leenhardt *et al.*, 2005 ; Cochand-Priollet, 2009 ; Droz *et al.*, 2010**).

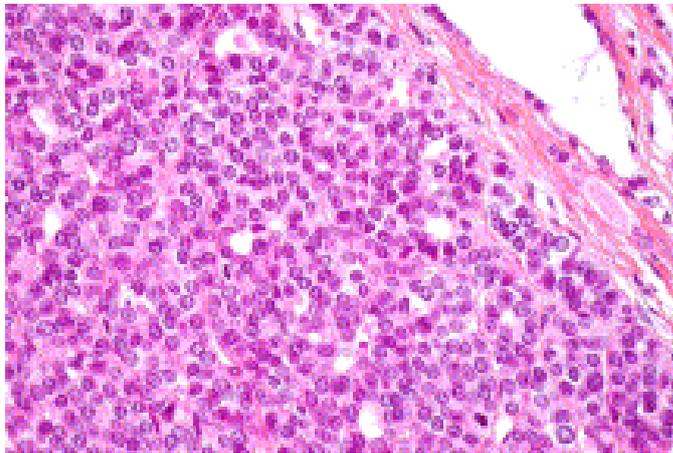


Fig.11 : Micrographie du cancer insulaire (HES au G x40)
(**Cochand-Priollet, 2009**)

- **Cancers vésiculaires à cellules oxyphiles**

Ils sont constitués de grandes cellules turgescentes ayant un cytoplasme éosinophile, riche en granules, appelées cellules oxyphiles (synonymes : oncocytes ou cellules de Hürtle), peuvent plus fréquemment présenter des métastases osseuses (**Leenhardt *et al.*, 2005 ; Bonichon, 2007**).

- **Cancers vésiculaires à cellules claires**

Il s'agit d'une entité rare. Il faut éliminer un adénome parathyroïdien, l'extension exceptionnelle d'un cancer de la parathyroïde, ou plus fréquemment de la métastase d'un cancer du rein (**Leenhardt *et al.*, 2005**).

▪ Carcinome anaplasique

Le cancer indifférencié ou anaplasique de la thyroïde (CAT) est défini comme une tumeur épithéliale maligne extrêmement agressive qui serait originaire de tumeur différenciée préalablement passée inaperçue. Il survient chez des patients en règle générale âgés de plus de 60 ans (très rares cas avant 50 ans), la plupart du temps porteurs d'un goitre ancien (**Henry et Thompson, 2004 ; Leenhardt et al., 2005 ; Perlemuter et al., 2008 ; Droz et al., 2010**). Typiquement, la tumeur est constituée en proportion variée de cellules fusiformes, de cellules polygonales et de cellules géantes non cohésives très monstrueuses (**Fig.12**). Il existe habituellement lors du diagnostic une invasion locorégionale marquée avec atteinte ganglionnaire et des métastases à distance sont retrouvées dans 10 à 50 % des cas (**Schlumberger, 2007b ; Gauchotte, 2010 ; Peix et Lifante, 2011**). Il est moins fréquent, mais totalement incontrôlable puisque la différenciation cellulaire a pour effet de faire disparaître les caractéristiques fondamentales des cellules thyroïdiennes que sont la dépendance à la TSH, l'aptitude à capter l'iode et à synthétiser la thyroglobuline. Ici les cellules cancéreuses se multiplient rapidement, sans aucune retenue, de façon la plus anarchique, qui se puisse imaginer. Elles envahissent les structures environnantes en comprimant les nerfs des cordes vocales et les grandes voies de passage que sont la trachée et l'œsophage. Les dégâts sont rapidement considérables et la tumeur est difficile sinon impossible à extirper par le chirurgien. Ce cancer-là a évidemment un pronostic épouvantable qu'il est nécessaire de contrer par une chimiothérapie agressive (**Wimalawansa, 1993 ; Schleinger, 1998**).

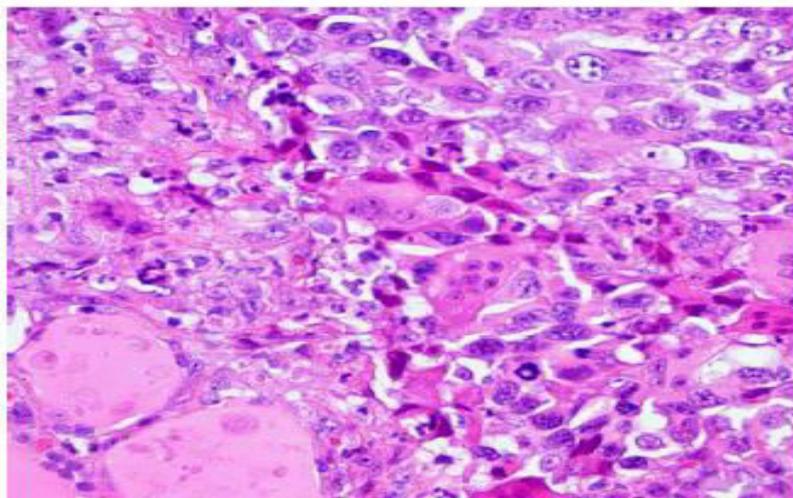


Fig.12 : Micrographie du carcinome anaplasique (HES au G x200)
(**Gauchotte, 2010**)

- **Carcinome épithélial de souche parafolliculaire (Carcinome médullaire)**

Les cancers médullaires de la thyroïde (CMT) également appelé cancer à stroma amyloïde représentent 5% des cancers thyroïdiens. Ils sont développés à partir de cellules parafolliculaires (ou cellules C), qui sont des cellules d'origine neuroendocrine ayant la capacité de sécréter la thyrocalcitonine qui se révèle être un excellent marqueur de ce cancer. Les cellules du CMT sont rondes ou polyédriques, le stroma tumoral comporte de la substance hyaline et amyloïde (**Fig.13**). Deux pics d'incidence sont observés : dans l'enfance pour les formes dépitées en raison d'une prédisposition génétique connue et à l'âge adulte de 40 à 50 ans dans les autres cas. Trois quarts d'entre elle apparaisse de façon sporadique, mais le quart restant correspond à des tumeurs familiales génétiquement déterminées et transmises sur le mode dominant autosomique (**Perlemuter et Hernandez-Morin, 2002 ; Henry et Thompson, 2004 ; Do Cao et Wémeau, 2009 ; Lifante *et al.*, 2010**). La survie globale à 5 ans et à 10 ans est respectivement de 83 et 65 %, mais dépend essentiellement de l'âge et du stade de la maladie au diagnostic. Les facteurs de moins bon pronostic sont l'âge, le sexe masculin, l'extension initiale de la tumeur (taille, invasion locale, adénopathies, métastases) (**Mazzaferri, 2003 ; Perlemuter *et al.*, 2008 ; Do Cao et Wémeau, 2009**).

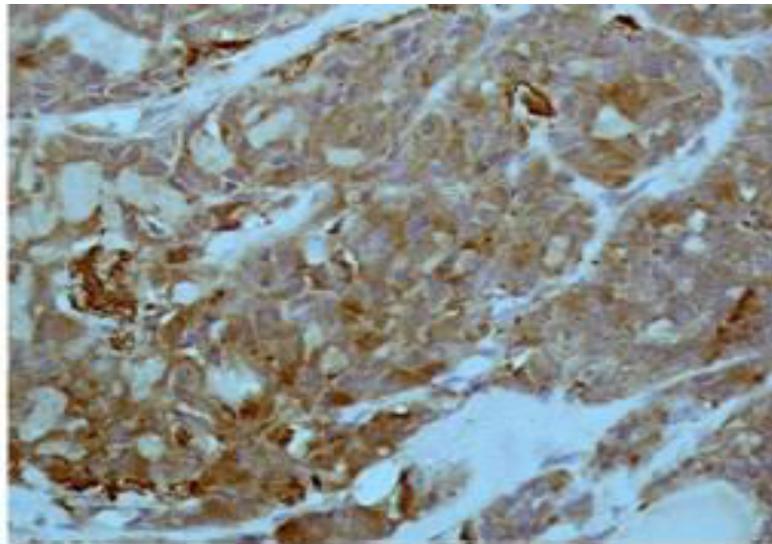


Fig.13 : Micrographie du carcinome médullaire (G x200)
(**El-Abdallah et Junaid, 2011**)

- **Carcinomes non épithélieux**

- **Lymphome thyroïdien**

C'est une tumeur maligne rare (< 1 % des cancers de la thyroïde), constituée de cellules lymphoïdes envahissant la thyroïde lorsque ce siège est prédominant ou exclusif. La prépondérance féminine est manifeste, 3 à 4 femmes pour 1 homme avec un âge moyen de découverte en général supérieur à 60 ans. La maladie fait partie des lymphomes non hodgkiniens à cellules B (**Barbot *et al.*, 1994 ; Henry et Thompson, 2004 ; Leenhardt *et al.*, 2005 ; Wémeau, 2010**).

- **Tératome**

C'est une lésion très rare, qui survient à tout âge mais avec un pic de fréquence chez le nouveau-né. Tumeur essentiellement bénigne chez l'enfant et demi maligne chez l'adulte. Elle peut être accompagnée de malformations chez l'enfant. Le tératome thyroïdien est affirmé s'il se développe dans la thyroïde ou si ce tératome cervical est associé à une absence de thyroïde. Il s'agit d'un mélange de tissus plus ou moins matures où le tissu neuroglial prédomine (**Belleannée *et al.*, 2009**).

- **Sarcomes primitifs de la thyroïde**

Ces tumeurs sont tout à fait exceptionnelles. Elles doivent a priori faire avant tout discuter un carcinome indifférencié, sarcomatoïde ou l'extension d'un sarcome de voisinage. L'existence d'angiosarcomes de la thyroïde a longtemps été discutée. La diffusion des méthodes immunohistochimiques a confirmé l'expression des marqueurs endothéliaux par la plupart de ces tumeurs. Il existe cependant des tumeurs angiosarcomatoïdes qui coexpriment des marqueurs épithélieux (kératine, antigène épithélial de membrane et thyroglobuline) et des marqueurs endothéliaux, posant à nouveau la question de l'existence de carcinomes à différenciation angiosarcomatoïde (carcinomes angiomatoïdes) (**Cochand-Priollet *et al.*, 2004**).

- **Mucoépidermoïde primitif de la thyroïde**

Ce carcinome associe, cytologiquement et histologiquement, quelques aspects de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome. Cette tumeur se développe le plus souvent sur des lésions de thyroïdite lymphocytaire. Il faut être prudent avant de porter ce diagnostic, car certaines tumeurs, comme les carcinomes vésiculaires ou les carcinomes médullaires, peuvent comporter également un contingent de cellules malpighiennes (**Cochand-Priollet *et al.*, 2004**).

CHAPITRE II : GÉNÉTIQUE DES TUMEURS THYROÏDIENNES

BÉNIGNES ET MALIGNES

La glande thyroïde a une origine embryologique polyclonale qui détermine une hétérogénéité physiologique et fonctionnelle pour la sensibilité à la TSH, l'expression des différents acteurs moléculaires de l'hormonosynthèse et le potentiel de croissance. La formation des néovésicules procède par réplique épisodique à partir d'îlots de cellules parentales, dont les traits phénotypiques sont reproduits et grossièrement maintenus chez les cellules filles. Les mécanismes moléculaires gouvernant la croissance vésiculaire restent cependant mal connus. Le rôle d'une stimulation par la TSH à la phase d'initiation explique la classique goitrigénèse secondaire à la carence iodée, par la mise en jeu du rétrocontrôle hypophysaire. Toutefois, la plupart des goitres et des nodules ont rapidement une croissance peu ou pas dépendante de la TSH ; on parle alors « d'autonomie de la croissance ». Des mutations activatrices du récepteur de la TSH ont été mises en évidence avec une fréquence élevée dans les nodules hyperfonctionnels autonomes « autonomie de fonction » mais d'autres mécanismes, comme des mutations des protéines G α , sont également incriminés. D'autres mutations et/ou surexpressions (gènes *RAS*, *PTC*, *NTRK1* et *p53*) favorisent la dédifférenciation. Un de ses signes caractéristiques est l'expression aberrante de certaines tyrosine-kinases qui ne se trouvent normalement pas dans ce tissu. Elles sont l'expression de transferts (gene-rearrangements) d'une tyrosine-kinase qui n'est pas présente dans la thyroïde avec un gène thyroïdien normalement exprimé. La tyrosine-kinase activée par ce gène (normal) est rattachée au gène tyrosinase et ces tyrosine-kinases jouent un grand rôle dans la croissance cellulaire et la dégénérescence. De nombreux facteurs de croissance (GF) paracrines, autocrines (*Epidermal Growth Factor* [EGF], *Transforming Growth Factor* β [TGF β], *Vascular Endothelial Growth Factor* [VEGF]...) ou hormonaux (*Insulin Growth Factor 1* [IGF]) jouent aussi un rôle dans la croissance nodulaire (**Derwahl et Studer, 2000 ; Burger, 2002 ; Clerc, 2005**). Les facteurs de croissance induisent une dimérisation du récepteur à activité tyrosine-kinase (RTK) qui active la voie des MAP-kinases. Celle-ci aboutit à une expression de différents facteurs de transcription nucléaires impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaires (**Fig. 14**) (**Meyer, 2010**).

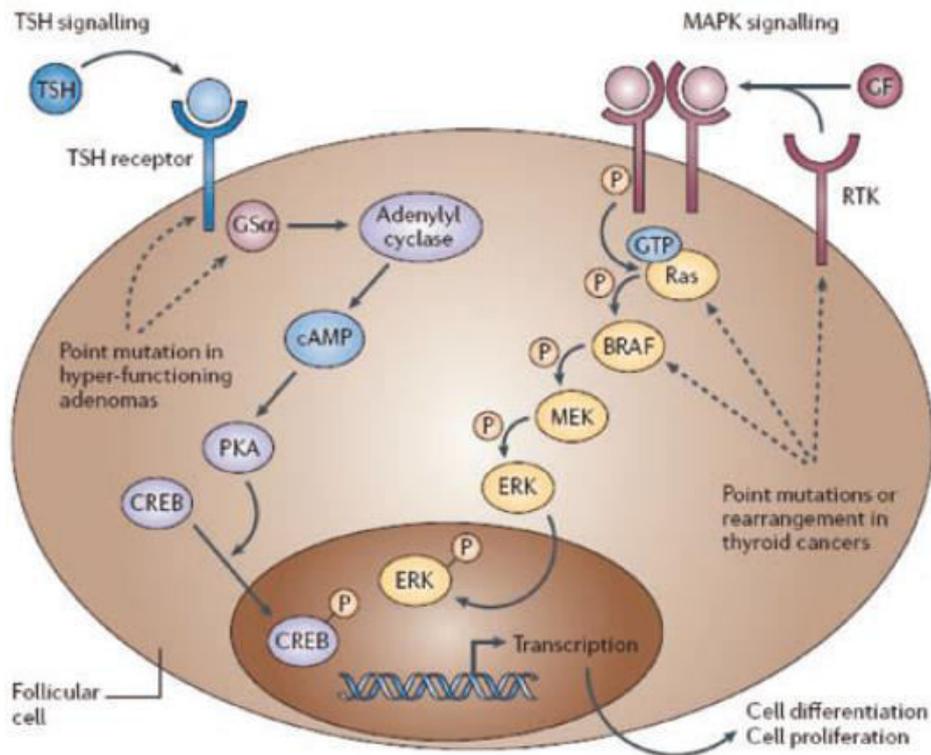


Fig. 14 : Voie des MAP-kinases impliquées dans la tumorigenèse thyroïdienne (Meyer, 2010).

1. Génétique moléculaire de néoplasie thyroïdienne

Selon le modèle de carcinogenèse multi-étapes, qui est la théorie dominante du cancer pathogénie de nos jours, les tumeurs se développent à la suite de l'accumulation séquentielle d'altérations dans les gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire, la différenciation ou la mort. Par conséquent, une séquence d'événements mutationnels somatiques conduit à l'expansion clonale de cellules génétiquement modifiées qui montrent progressivement un avantage de croissance sélectif par rapport aux cellules normales non transformées et acquièrent un potentiel invasif et métastatique, entraînant ainsi une transformation maligne des cellules et une progression tumorale (Moretti *et al.*, 2000).

L'analyse moléculaire et cellulaire des différents types de néoplasies dérivés de cellules thyroïdiennes folliculaires a identifié des altérations spécifiques de facteurs de croissance, de récepteurs de facteurs de croissance, d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs, qui sont mentionnés dans ce chapitre.

1.1. Méthylation de l'ADN et néoplasie thyroïdienne

Les tumeurs bénignes et malignes de la thyroïde ont une origine monoclonale, ce qui suggère que les événements génétiques primitifs jouent un rôle clé dans la détermination de l'expansion clonale d'une seule cellule folliculaire (Namba *et al.*, 1990a ; Apel *et al.*, 1995). Parmi les premiers événements observés dans la progression des néoplasmes thyroïdiens on a remarqué une modification généralisée du modèle de méthylation de l'ADN génomique (Matsuo *et al.*, 1993). La méthylation aberrante de l'ADN est un processus général plutôt qu'un processus spécifique à un site et représente un événement prédisposant pour le silence ou la mutation des gènes critiques. Les îlots CpG, en fait, sont des cibles sensibles de méthylation aberrante avec les résidus de cytosine méthylés pouvant être désaminés ultérieurement en thymine. En effet, la déméthylation chimique forcée des cellules cancéreuses de la thyroïde par traitement de 5'azacytidine est capable de restaurer les propriétés de diététique de la thyroïde, y compris l'absorption d'iode (Venkataraman *et al.*, 1999).

1.2. Facteurs de croissance

Un déséquilibre des facteurs favorisant ou inhibant la croissance est associé à une prolifération et une transformation incontrôlées des cellules. La thyroïde constitue un modèle simple dans lequel la thyrotropine représente le facteur de croissance spécifique des tissus primaires et le principal déterminant de la mort des cellules folliculaires thyroïdiennes, tandis que d'autres facteurs de croissance stimulants et / ou inhibiteurs généraux jouent un rôle supplémentaire qui peut néanmoins être critique dans la pathogenèse des néoplasmes thyroïdiens (Moretti *et al.*, 2000).

1.2.1. Facteurs de croissance stimulants

1.2.1.a. Voie de transduction du récepteur de la thyrotropine et de la thyrotropine

Le stimulus paradigmatique de la croissance des thyrocytes et de la production hormonale est exercé par la thyrotropine (TSH). L'activation de ses effets distincts dépend de plusieurs facteurs qui sont les concentrations plasmatiques circadiennes de TSH, l'activité biologique de la TSH en raison de la variation de sa teneur en hydrates de carbone et de l'interaction avec d'autres facteurs de croissance. La stimulation chronique du récepteur de la TSH est traditionnellement associée au développement de maladies bénignes de la thyroïde, comme le goitre multinodulaire euthyroïdien ou, suite à une stimulation anormale par des anticorps anti- récepteurs de la TSH, la maladie de Graves. Malgré l'utilisation systématique

de la thérapie suppressive de L-thyroxine dans le traitement du cancer de la thyroïde, un degré variable d'indépendance de TSH, associé à une faible expression du récepteur de TSH sur la membrane cellulaire, est habituellement observé dans les carcinomes thyroïdiens. En outre, la surinduction de la voie du récepteur de la TSH est très rarement accompagnée d'une transformation maligne (**Spambalg et al., 1996**). Par conséquent, même si la TSH représente le principal facteur de croissance de la thyroïde, l'échappement à son contrôle semble être un déterminant majeur de la transformation maligne des cellules thyroïdiennes. Le rôle joué par la voie de transduction du récepteur de la TSH dans le développement et la progression du carcinome thyroïdien doit donc être étudié plus en profondeur en utilisant des outils de diagnostic moléculaire (C'est-à-dire des mesures quantitatives d'ARNm) afin de mieux suivre les lésions thyroïdiennes (**Moretti et al., 2000**).

L'activation constitutive de la voie de transduction du récepteur de la TSH, qui devient indépendante de la liaison du ligand, a été rapportée dans l'adénome toxique de la thyroïde et multinodulaires. Ce phénomène est dû à des mutations somatiques du récepteur de la TSH ou de la protéine de la sous-unité Gs- α associée (*gsp*), qui produisent des niveaux accrus d'AMPc intracellulaire et une stimulation continue de la synthèse et de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne (**Landis et al., 1989 ; Suarez et al., 1991 ; Parma et al., 1993 ; Van Sande et al., 1995 ; Moretti et al., 2000**). Une fréquence variable de mutations génétiques, allant de 3% à 82% pour le récepteur de la TSH et de 7% à 38% pour la *gsp*, a été rapportée par différents auteurs (**Suarez, 1998**).

Le degré de débilité de l'iode, le fond génétique des populations étudiées, l'exhaustivité de l'étude des gènes et l'approche technique utilisée pour la mutation, le balayage peut expliquer cette variabilité. Les altérations d'autres gènes participant à la cascade de signalisation de l'AMPc pourraient probablement expliquer les cas où il n'y avait pas de récepteur reconnu de TSH ni de mutations de *gsp*. Les mutations du récepteur de la TSH tendent à être concentrées dans les domaines fonctionnellement importants de la protéine, tels que la boucle intracellulaire III et la région transmembranaire VI, qui sont tous deux impliqués dans l'interaction avec les protéines G_s, mais peuvent également être étalés sur toute la longueur de la molécule. Cette observation a soulevé l'hypothèse que le récepteur de la TSH est un récepteur intrinsèquement instable, prêt à être activé par tout changement affectant sa structure conformationnelle, provoquée soit par le ligand naturel TSH, soit par les immunoglobulines de Graves, soit par des mutations génétiques (**Dremier et al., 1996**).

1.2.1.b. Facteur de croissance épidermique

Le facteur de croissance épidermique (EGF) est un mitogène puissant et un agent anti-différenciation. Des effets antagonistes entre l'EGF et la TSH ont été décrits, avec des fonctions différenciées médiées par la TSH, inhibant l'EGF, telles que l'expression de la thyroglobuline et l'absorption d'iodure (**Duh, 1990**). Les récepteurs de l'EGF ont été mis en évidence par le dosage du radio ligand sur les membranes plasmiques de thyrocytes soit dans des tissus normaux, soit dans des tumeurs hyperplasiques, bénignes et malignes. Comparé au tissu normal, les niveaux des récepteurs de l'EGF ont augmenté dans la glande thyroïde hyperfonctionnelle ainsi que dans les échantillons de tumeurs malignes et une telle augmentation semble impliquer une régulation positive au niveau post-traductionnel (**Lemoine *et al.*, 1991 ; Westermark *et al.*, 1996**). Une plus grande expression a également été rapportée dans le carcinome papillaire de la thyroïde comparé à celui dans l'histotype folliculaire (**Hoelting *et al.*, 1996**). La stimulation par EGF est capable de favoriser l'invasion des cellules de carcinome thyroïdien et, plus récemment, il a été démontré qu'une activation aberrante du récepteur EGF dans des cellules de carcinome thyroïdien anaplasique conduit à une surexpression et à une activation indépendamment du ligand du proto-oncogène *met*, ce qui concorde avec le phénotype très malin de cette tumeur (**Bergstrom *et al.*, 2000**). Aucune anomalie génétique du récepteur de l'EGF ou de son analogue Erb-B2 n'a été identifiée dans les néoplasies thyroïdiennes (**Moretti *et al.*, 2000**).

1.2.1.c. Facteur de croissance transformant α

Le facteur de croissance transformant α (TGF α) est un mitogène puissant, structurellement similaire à l'EGF, qui stimule la prolifération des thyrocytes via le récepteur de l'EGF et sa voie de tyrosine kinase (**Arai *et al.*, 1995**). Diverses études ont démontré que le TGF α est largement exprimé dans le tissu thyroïdien normal ainsi que dans le goitre multinodulaire, l'adénome folliculaire, le carcinome folliculaire, papillaire et anaplasique (**Van der Laan *et al.*, 1995**). Une augmentation de l'expression de TGF α a été observée dans des néoplasies thyroïdiennes plus malignes, bien que la surexpression de TGF α dans une lignée cellulaire thyroïdienne de rat ne soit pas en soi capable d'induire un phénotype transformé (**Colletta *et al.*, 1991 ; Lemoine *et al.*, 1991**). L'hypothèse dominante est que le TGF α agit comme un facteur de croissance thyroïdien autocrine conférant un avantage prolifératif dans des conditions néoplasiques et non néoplasiques (**Moretti *et al.*, 2000**).

1.2.1.d. Facteurs de croissance endothéliaux vasculaires

Les facteurs de croissance endothéliaux vasculaires (VEGFs) et leurs récepteurs sont les principaux déterminants de l'angiogenèse. Les tumeurs solides supérieures à 3 mm nécessitent un propre apport sanguin et une néovascularisation pour la croissance tumorale. La croissance néoplasique et la formation ultérieure de métastases dépendent de la capacité de la tumeur à induire un changement dans l'équilibre angiogénique, favorisant les stimulateurs angiogéniques par rapport aux inhibiteurs. La présence de facteurs angiogéniques dans les pathologies thyroïdiennes humaines a été largement étudiée. On a observé une augmentation constante des taux d'ARNm et de protéine de plusieurs VEGFs (VEGF, VEGF-C, angiopoïétine-2) ainsi que de leurs récepteurs tyrosine kinase dans les adénomes folliculaires, les carcinomes papillaires et les carcinomes indifférenciés par rapport au tissu thyroïdien normal (**Bunone et al., 1999 ; Katoh et al., 1999**). De même, une diminution de la thrombospondine-1, un facteur angio-inhibiteur, a été constatée dans les tumeurs malignes de la thyroïde, favorisant ainsi la néoangiogenèse tumorale (**Bunone et al., 1999**).

1.2.1.e. L'insuline et facteur de croissance analogue à l'insuline 1

Le facteur de croissance de type insuline-1 (IGF-1) est exprimé dans la thyroïde normale mais il est produit par les cellules stromales et non par les thyrocytes. Dans le cancer de la thyroïde, la synthèse et la sécrétion d'IGF-1 se produisent également par un mécanisme autocrine (**Williams et al., 1989**). Des études in vitro et in vivo ont clairement montré que l'IGF-1 est un promoteur fort de la prolifération des cellules thyroïdiennes. Une augmentation de l'immuno-réactivité du récepteur IGF-1, du récepteur IGF-1 et des hybrides insulines a été signalée à la fois dans les adénomes thyroïdiens et les carcinomes par rapport aux tissus normaux (**Belfiore et al., 1999 ; Maiorano et al., 2000**).

1.2.2. Facteurs de croissance inhibiteurs

1.2.2.a. Facteur de croissance transformant β

Le facteur de croissance transformant β (TGF β) est un inhibiteur puissant de la prolifération des cellules épithéliales. La voie TGF β implique sa liaison au récepteur cognitif TGF β de type II et la formation d'un complexe hétéro dimère avec le récepteur TGF β de type I. L'activation de cette voie est capable d'inhiber sélectivement la prolifération des thyrocytes dépendante de l'AMPc en modifiant la formation du complexe cycline-cycline-dépendant de la kinase (CDK) ou en induisant l'apoptose (**Bechtner et al., 1999 ; Depoortere et al., 2000**). Plusieurs études ont révélé un taux de transcription plus élevé et l'expression de TGF β dans

les carcinomes papillaires ainsi que dans les tumeurs bénignes de la thyroïde. Dans le goitre multi-nodulaire, l'expression de TGF β présente un profil inter-folliculaire et intra-folliculaire très variable (**Kimura *et al.*, 1999**). En revanche, les taux d'ARNm du récepteur de type II de TGF β sont significativement réduits dans les carcinomes papillaires, ce qui suggère le développement d'une résistance au signal inhibiteur de la croissance du TGF β . Une corrélation indirecte entre les niveaux d'ARNm du récepteur de type II de TGF β et la taille de la tumeur a également été rapportée (**Matoba *et al.*, 1998**).

1.2.2.b. Somatostatine

Les thyrocytes expriment les récepteurs de la somatostatine; l'administration de l'hormone peut inhiber la prolifération cellulaire. Dans les tumeurs de la thyroïde et les lignées cellulaires dérivées, la présence de variants d'ARNm des récepteurs de la somatostatine a été rapportée (**Ain *et al.*, 1997**).

1.3. Oncogènes

1.3.1. Proto-oncogène RAS

Les quatre proto-oncogènes *RAS* classiques codant pour H-RAS, K-RAS A, K-RAS B et N-RAS appartiennent à une famille étendue de petites protéines G. Les protéines *RAS* sont des GTPases de la membrane plasmique qui sont activées par des récepteurs de facteur de croissance et par des tyrosines kinases non réceptrices et, dans une moindre mesure, par des récepteurs couplés à la protéine G, conduisant à l'activation des voies effectrices en aval. La base moléculaire de l'oncogenèse de *RAS* est due à des mutations qui favorisent la conformation constitutivement active, liée à la GTP (**Suarez *et al.*, 1988 ; Namba *et al.*, 1990b ; Fagin et Mitsiades, 2008**).

Les mutations de proto-oncogène *RAS* jouent un rôle important dans la transformation maligne et la progression de plusieurs cancers humains (**Bos, 1989**). En effet, les mutations *RAS* sont détectées plus fréquemment dans les régions pauvres en iode (**Fagin, 1994**). Les mutations du gène *RAS* ont été rapportées dans 40 à 50% des néoplasies folliculaires thyroïdiennes, comme les adénomes folliculaires, les carcinomes folliculaires et anaplasiques, mais rarement dans les carcinomes papillaires (**Challeton *et al.*, 1995 ; Capella *et al.*, 1996 ; Matoba *et al.*, 1998**). On a montré que l'activation oncogénique de *RAS* favorise l'instabilité génomique dans les cellules thyroïdiennes *in vitro* (**Saavedra *et al.*, 2000 ; Knauf *et al.*, 2006**).

Cependant, une corrélation entre les mutations *RAS* et l'aneuploïdie a été démontrée dans les tumeurs colorectales, par contre aucune association de ce type n'a été trouvée dans les néoplasies thyroïdiennes (**Giaretti et al., 2004 ; Sobrinho-Simoes et al., 2008**).

1.3.2. Gène *BRAF*

Les anomalies du gène *BRAF* sont majoritairement situées sur le nucléotide 1799 et résultent de la substitution d'une valine par une glutamine au niveau du résidu 600 (V600E). Cette mutation ponctuelle entraîne une activation constitutive de la kinase, associée à son pouvoir oncogénique. Cette mutation est essentiellement observée dans les carcinomes thyroïdiens papillaires de type histologique classique ainsi que dans la variante à cellules hautes (**Trovisco et al., 2004**). Elle n'est jamais retrouvée dans les carcinomes folliculaires ou dans les tumeurs bénignes de la thyroïde, ce qui en fait un marqueur spécifique des carcinomes thyroïdiens papillaires (**Xing et al., 2005**). L'anomalie moléculaire de *BRAF* semble donc être un événement précoce du développement tumoral papillaire qui pourrait prédisposer les cellules tumorales à des facteurs génétiques additionnels, conduisant à la dédifférenciation par activation de voies plus agressives. Près de 45 % des tumeurs *BRAF* positives sont significativement associées à un stade tumoral avancé (stade III ou IV selon la classification TNM) avec un risque significatif plus élevé de métastases locorégionales et à distance, contrairement aux tumeurs *BRAF* négatives présentant le plus souvent un stade clinique de niveau I (**Nikiforova et al., 2003 ; Savagner, 2012**).

1.3.3. Oncogènes nucléaires

Les produits des proto-oncogènes *c-myc*, *c-jun* et *c-fos* sont les facteurs de transcription nucléaire qui activent l'expression de plusieurs gènes cibles qui sont normalement impliqués dans le contrôle de la croissance cellulaire et la différenciation. L'expression de ces facteurs est rapidement induite en réponse à une variété de stimuli cellulaires, comprenant la TSH, la croissance thyroïdienne spécifique et le facteur de différenciation et c'est pour cette raison ; qu'ils sont également définis comme des gènes précoces immédiats (**Colletta et al., 1986**). Des altérations du locus chromosomique *c-myc*, principalement causées par des translocations et des amplifications se produisent dans une variété de tumeurs humaines, résultant principalement en une expression *myc* constitutive. Dans les tumeurs de la thyroïde, aucun réarrangement brut de *c-myc* n'a été décrit mais des niveaux accrus d'ARNm de *c-myc* ont été trouvés (**Wyllie et al., 1989**). De même, aucune preuve de réarrangements ou d'amplification du proto-oncogène *c-fos* n'a été notée dans les tumeurs thyroïdiennes. Une augmentation de l'expression de *c-fos* a été observée dans environ 60% des tumeurs malignes et 90% des

adénomes bénins (**Terrier et al., 1988**). Une augmentation de l'activité et un changement de composition du complexe AP-1 (*fos/jun*) ont été observés dans les lignées cellulaires du carcinome thyroïdien ainsi que dans les cellules thyroïdiennes transformées par les oncogènes viraux (**Vallone et al., 1997 ; Battista et al., 1998**).

1.3.4. Gène *met*

La surexpression de *met*, non due aux réarrangements du gène, a été trouvée dans environ 50% des carcinomes thyroïdiens principalement de l'histotype papillaire. L'histologie plus agressive des variantes de carcinome papillaire et la présence des métastases ganglionnaires sont dues principalement à la surexpression de *met*. L'analyse de l'expression *met* a été suggérée comme indicateur d'un stade tumoral avancé (**Ruco et al., 1996 ; Chen et al., 1999**).

1.3.5. Proto-oncogène *RET*

Le proto-oncogène *RET* localisé en 10q11.2 et code pour le récepteur transmembranaire à l'activité tyrosine kinase *RET* (*REarranged during Transfection*) pour une famille de ligands, dont le glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF). Le *RET* à tyrosine kinase est activé de façon constitutive en l'absence de ligand du fait de la dimérisation de sa région C-terminale avec l'extrémité 5' de l'un des divers gènes partenaires exprimés dans les cellules folliculaires thyroïdiennes (**Bongarzone et al., 1994 ; Eng et al., 1999 ; Salassidis et al., 2000 ; Lacroix et al., 2005 ; Hofman, 2011**).

L'activation de *RET* paraît donc être une caractéristique des carcinomes papillaires, observée aussi bien dans des microcarcinomes que dans les formes plus évoluées, elle représenterait un événement précoce de la tumorigenèse thyroïdienne. De façon globale, la présence de réarrangements *RET/PTC* dans les carcinomes papillaires surviennent préférentiellement chez des sujets plus jeunes qui ont une architecture histologique papillaire classique et une tendance à être associés à des métastases ganglionnaires. Par ailleurs, des inversions et des translocations impliquant la bande 1q22, aboutissant à des remaniements du gène *NTRK1* ont été observées dans une minorité de cas de carcinomes papillaires. Les carcinomes papillaires à cellules de Hürthle montrent dans la majorité des cas, des remaniements *RET/PTC* (**Cheung et al., 2000 ; Perissel et al., 2002 ; Hofman, 2011**).

1.3.6. Proto-oncogène *NTRK*

Le proto-oncogène *NTRK1* ou *trkA* code pour le récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui lie le facteur de croissance nerveux (NGF) (**Barbacid et al., 1991**). Récemment, les récepteurs de la famille *trk* ont été impliqués dans la pathogenèse de carcinomes médullaires de la thyroïde (**McGregor et al., 1999**).

1.3.7. Paired box 8

PAX8 (2q13) (*paired box 8*) est un facteur de transcription intervenant dans l'ontogenèse thyroïdienne et dans la régulation de l'expression de plusieurs gènes spécifiques de la thyroïde. *PPAR γ* (3p25) (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, gamma*) est un facteur de transcription appartenant à la famille des récepteurs nucléaires d'hormones qui, en se dimérisant avec *RXR α* (*Retinoid X Receptor, alpha*), modifie l'expression de gènes impliqués dans la régulation du métabolisme des lipides, de la réponse inflammatoire, de la différenciation, du contrôle du cycle cellulaire et de la tumorigenèse. La protéine de fusion issue du transcrit *PAX8-PPAR γ 1* aurait un effet dominant négatif sur l'activité du facteur de transcription sauvage *PPAR γ 1*, ce qui augmenterait la croissance cellulaire et diminuerait l'apoptose. La translocation *PAX8-PPAR γ 1* est présente dans environ 30% des cancers folliculaires. Sa détection dans près de 10% des adénomes folliculaires souligne son importance lors des étapes précoces de la tumorigenèse. Cette translocation est absente dans le tissu thyroïdien normal, les cancers papillaires, les cancers à cellules de Hürthle et les cancers anaplasiques. Les tumeurs présentant ce réarrangement ont tendance à se développer chez les sujets plus jeunes, d'être de plus petite taille, d'avoir une architecture solide et d'être angio-invasives (Kroll *et al.*, 2000 ; Perissel *et al.*, 2002 ; Gregory-Powell, 2004 ; Lacave *et al.*, 2005 ; Schlumberger, 2007a ; Hofman, 2011). Dans les carcinomes folliculaires, le réarrangement *PPAR γ -PAX8* est très rarement associé à des mutations dans l'oncogène *RAS* (3% des cas). Ainsi, il semble exister deux voies distinctes de tumorigenèse vésiculaire : la voie *RAS* conduisant à des carcinomes non invasifs et la voie *PAX8-PPAR γ* conduisant à des carcinomes invasifs peu volumineux, survenant à un âge plus précoce. Enfin, ce type de réarrangement est retrouvé avec une prévalence plus élevée dans le cas de tumeurs folliculaires secondaires dues à l'exposition aux radiations ionisantes (Marques *et al.*, 2002 ; Perissel *et al.*, 2002 ; Cheung *et al.*, 2003 ; Dwight *et al.*, 2003).

1.4. Gènes liés au cycle cellulaire

1.4.1. Gène *Rb*

Le gène du rétinoblastome (*Rb*), situé sur le chromosome 13q14 (code pour un phosphoprotéine d'environ 110 kDa) (Shirodkar *et al.*, 1992). Aucune anomalie génomique du gène *Rb* n'a été trouvée dans les tumeurs bénignes ou malignes de la thyroïde (Suarez, 1998). Aucune perte d'expression de *Rb* n'a été observée dans une grande série de néoplasmes thyroïdiens analysés par immunohistochimie (Holm et Nesland, 1994). Une seule étude a reporté la détection d'allèles avec des mutations somatiques *Rb* dans 55% des carcinomes thyroïdiens, mais aucune mutation n'a été détectée dans des tumeurs bénignes analysées.

Environ 22% des tumeurs présentant un phénotype clinique plus agressif, contenaient à la fois des altérations de *Rb* et *p53* (**Zou et al., 1998**). Les altérations du gène *Rb* peuvent donc représenter un événement moléculaire important dans la transformation maligne des cellules folliculaires thyroïdiennes et, éventuellement, dans la progression tumorale thyroïdienne (**Moretti et al., 2000**).

1.4.2. Gène *p53*

Le gène *p53* correspond au chromosome 17p13 et code une phosphoprotéine nucléaire qui, en tant que tétramère, agit comme un facteur de transcription. *p53* joue un rôle majeur en tant que médiateur essentiel de l'arrêt du cycle cellulaire, fréquemment en phase G1 mais également en G2, en réponse à des dommages génétiques. Cette arrestation autorise des mécanismes de réparation de l'ADN, dont certains sont directement stimulés par *p53*, pour corriger efficacement les dommages. En présence de modifications graves de l'ADN non récupérables, *p53* favorise la mort cellulaire programmée, évitant ainsi la réplication de clones cellulaires anormaux (**Gottlieb et Oren, 1996**). Pour ce rôle essentiel dans la protection de l'intégrité de la structure de l'ADN, *p53* a été en fait défini comme «le gardien du génome». Les cellules ayant une fonction *p53* altérée sont donc plus susceptibles de permettre l'accumulation de dommages génétiques, fournissant ainsi un avantage sélectif pour l'expansion clonale de cellules néoplasiques présentant des phénotypes plus malins. L'activité protéique de *p53* a également été impliquée dans la régulation du processus de différenciation cellulaire (**Feinstein et al., 1992 ; Soddu et al., 1996**).

Les altérations du gène suppresseur de tumeur *p53* représentent le dommage génétique le plus fréquent dans le cancer humain, habituellement en tant qu'événement tumeur tardif (**Hollstein et al., 1996 ; Moretti et al., 2000**). Dans le processus de tumorigénèse thyroïdienne, les mutations du gène *p53* ont été presque exclusivement détectées dans des tumeurs indifférenciées et anaplasiques (22 à 83%) (**Wright et al., 1991 ; Nakamura et al., 1992 ; Fagin et al., 1993**). Dans le processus de mutation de gène, la fonction de *p53* est également changée, perdant la fonction d'inhiber la genèse de tumeur. Les expressions de *p53* étaient significativement différentes entre le type indifférencié et le type différencié du carcinome thyroïdien et entre les métastases lymphatiques et sans métastase lymphatique (**Pestereli et al., 2001 ; Nasir et al., 2004**). La malignité du carcinome papillaire thyroïdien avec mutation *p53* est plus élevée (**Puglisi et al., 2000**). On peut donc conclure que la mutation *p53* a un effet sur l'infiltration, les métastases lymphatiques et le pronostic du carcinome thyroïdien (**Ren et al., 2007**).

2. Génétique des tumeurs bénignes de la thyroïde

Des anomalies chromosomiques clonales récurrentes, numériques ou structurales, sont observées dans les hyperplasies nodulaires et les adénomes folliculaires. Toutefois, leur fréquence est nettement moindre dans les hyperplasies nodulaires (<10% des cas) que dans les adénomes folliculaires (45% des cas). Les hyperplasies nodulaires montrent, en règle, un caryotype péricaryoté comportant surtout des anomalies de structure clonales non récurrentes et des associations télomériques (**Heim et Mitelman, 1955 ; Grebe *et al.*, 1997 ; Belge *et al.*, 1998 ; Perissel *et al.*, 2002**).

Dans les adénomes folliculaires, la majorité des anomalies observées est représentée par des gains de chromosomes entiers, aboutissant à des caryotypes hyper-diploïdes. Ces anomalies numériques multiples affectent, par ordre de fréquence, le 7, puis les 5, 12, 14, 16, 17, 20 et 22. Leur association semble plus spécifique que chacune de ces anomalies prise isolément. Les tumeurs folliculaires de type oncocytaire (à cellules de Hürthle), quelles que soient classées en adénomes ou carcinomes, portent ces mêmes anomalies de nombre. Certains adénomes folliculaires (14% des cas) présentent un caryotype péricaryoté comportant une translocation du chromosome 19 impliquant la bande q13, avec des partenaires variables. Cette translocation a été retrouvée dans quelques cas d'hyperplasie nodulaire (**Dal Cin *et al.*, 1992 ; Antonini *et al.*, 1993 ; Belge *et al.*, 1994 ; Tallini *et al.*, 1999 ; Rippe *et al.*, 1999 ; Perissel *et al.*, 2002 ; Belleannée *et al.*, 2009**).

CHAPITRE III : MOYENS DE DIAGNOSTIC DES TUMEURS DE LA THYROÏDE

Dans la grande majorité des cas, le nodule de la thyroïde est asymptomatique, découvert par le malade lui-même (l'autopalpation) ou par l'entourage qui signale l'existence d'une boule au niveau du cou. Parfois, c'est à l'occasion de petits signes de compression, laryngée en particulier. Il peut être d'apparition brutale ou progressive (**Léger et Bouzac, 1998 ; Hazard et Perlemuter, 2000 ; Schlumberger, 2007b**). Pour établir le diagnostic, on procède à la palpation du cou du malade qui est assis avec tête droite, l'examineur derrière le sujet, ses mains à plat enserrant le cou, ses doigts à plat explorant avec la pulpe la surface de la thyroïde. Elle permet d'examiner le cou et préciser le type de tuméfaction cervicale (uni- ou bilatérale) avec sa mobilité à la déglutition (mobile ou immobile) (**Massol et al., 1997 ; Vlaeminck-Guillem, 2003 ; Somogyi et al., 2006**).

1. Échographie thyroïdienne

Elle est réalisée en passant une sonde à ultrasons sur le cou (le faisceau ultrasonore est parallèle au plan du lit d'examen, aborde le lobe thyroïdien par sa face externe) (**Fig.15**). C'est un examen simple, rapide, irremplaçable, indolore, non invasif et ne nécessite pas de produit radioactif (**Berrebi, 2005 ; Tramalloni et Monpeyssen, 2006 ; Mallard, 2010**).

Elle permet de :

- préciser le nombre du nodule (unique ou multiple) ;
- noter si le nodule est solide (structure échogène), kystique (structure anéchogène) ou mixte à la fois solide et kystique ;
- indiquer la localisation du nodule dans la thyroïde (lobe gauche, droit ou isthme), d'en mesurer le diamètre et d'en apprécier les contours ;
- déceler la présence d'adénopathie satellites suspectes ;
- guider la cytoponction à l'aiguille fine (**Gurnell, 2009 ; Perlemuter et al., 2010 ; Yong, 2011**).



Fig.15 : Sonde d'échographie appliquée sur le cou du patient
(Tramalloni et Monpeysse, 2006)

2. Cytoponction thyroïdienne

C'est un examen qui consiste à ponctionner le nodule à l'aiguille fine. Il permet de retirer quelques cellules que l'on analyse au microscope de façon à connaître la nature du nodule. Le résultat peut être indéterminé (nécessitant de répéter la ponction) (3-20 % des cas), bénin (50-70 %), suspect de malignité (10-20 %) ou malin (2-4 %) (**Fig.16**). Le nodule ponctionné avec cytologie douteuse ou en faveur de la malignité nécessiteront la réalisation d'un acte chirurgical, tandis qu'une cytologie de nature bénigne fera conseiller la surveillance du patient. L'identification de lésions vésiculaires doit attirer l'attention, car les adénomes vésiculaires ne pouvant être distingués avec certitude des carcinomes de même type sur le seul examen cytologique, il faudra orienter le patient vers une consultation de chirurgie (**Bergerat et al., 1996 ; Lassalle et al., 2008 ; Gurnell, 2009 ; Perlemuter et al., 2010 ; Savagner, 2011**).

Elle est soit directe ou écho-guidée :

2.1. Cytoponction directe

Cet examen est simple, facile à effectuer en consultation directement en position allongée sur un coup en hyper-extension, se fera si le nodule thyroïdien est volumineux et palpable, après repérage à la palpation du nodule. La ponction sous aspiration se réalise à l'aide d'une aiguille fine montée sur une seringue, en dépression, avec une dizaine d'allers et retours lents dans le nodule. Le matériel prélevé, souvent liquide et sanguinolent (**Fig.17**). La ponction peut aussi être effectuée sans aspiration avec une aiguille non montée introduite dans le nodule avec des mouvements combinés de va et vient et de rotation de telle sorte que le matériel cellulaire pénètre dans la lumière de l'aiguille par capillarité (**Fig.18**) (**Laurence et al., 2005 ; Grunenwald, 2011**).

2.2. Cytoponction écho-guidée ou écho-dirigée

Elle s'effectue par une aiguille fine sous contrôle échographique qui guide sa pénétration jusqu'à la cible. Lorsque l'aiguille est introduite, elle se traduit sur l'écran par un écho dense (Fig.19). Cet examen permet d'orienter la ponction en cas de nodules profonds, difficiles à palper ou de petite taille (infra-centimétrique), ou dans la zone de parenchyme plein d'un nodule mixte (Tramalloni et Monpeyssen, 2006 ; Perlemuter *et al.*, 2010).

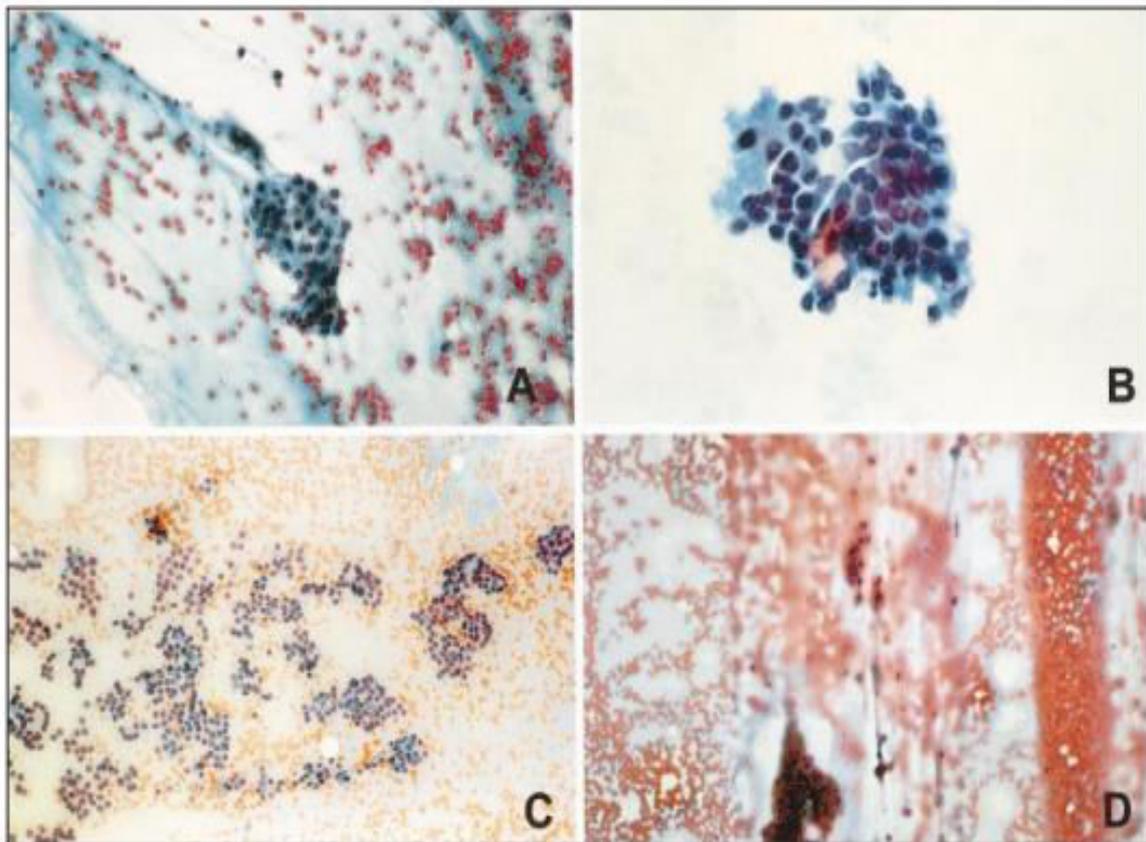


Fig.16 : Exemple de 4 cytoponctions à l'aiguille fine (A : bénin (x 160), B : malin (x 260), C : suspect (x 64), D : non diagnostique (x 64)) (Coloration Papanicolaou) (Daumerie *et al.*, 1999).

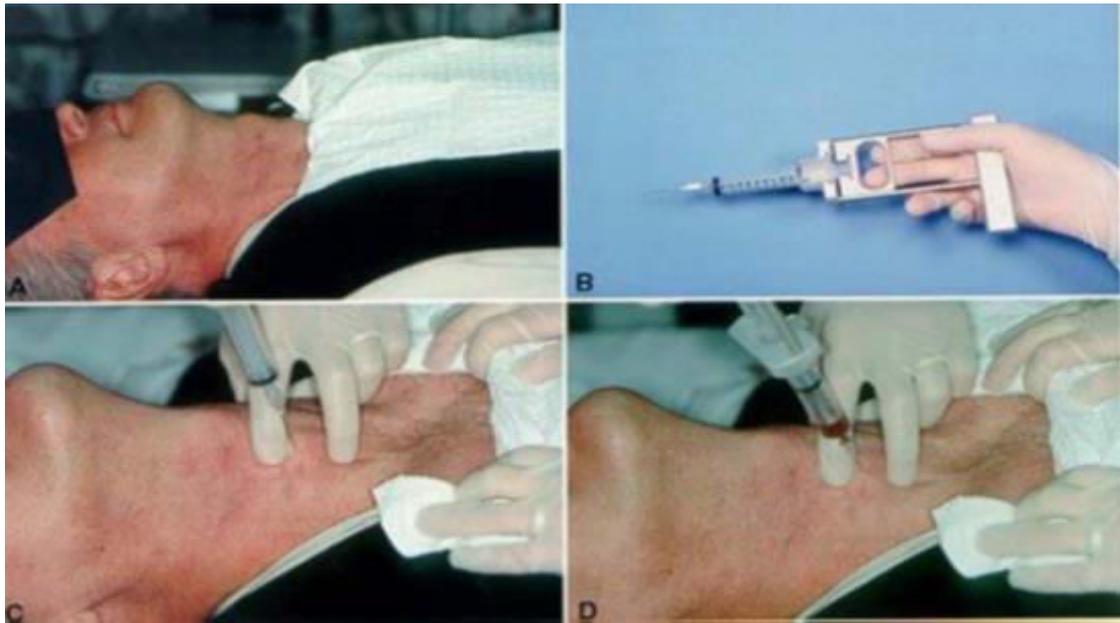


Fig.17 : Cytoponction thyroïdienne directe avec aspiration (Jaeschke *et al.*, 1994).



Fig.18 : Cytoponction thyroïdienne directe sans aspiration (Jaeschke *et al.*, 1994).

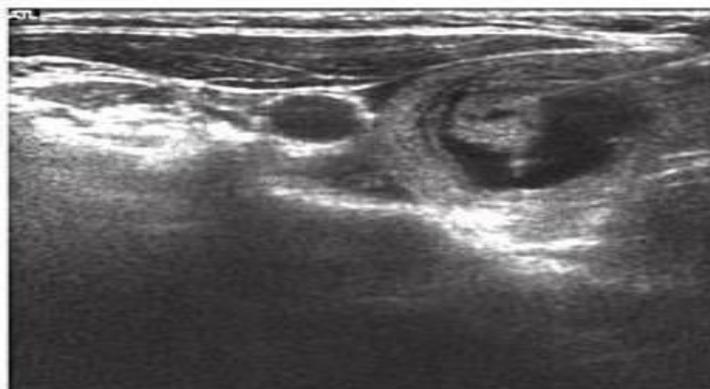


Fig.19 : Cytoponction thyroïdienne écho-guidée du nodule mixte (Wémeau, 2010).

3. Scintigraphie thyroïdienne

Elle est nécessaire pour étudier le fonctionnement de nodule dans le cadre de la sécrétion des hormones thyroïdiennes qui reflète sa bénignité et sa malignité. Cet examen consiste à injecter par voie intraveineuse une très faible dose de produit radioactif (isotope du technétium Tc^{99m} sous forme pertechnétate de sodium ou de l'iode 123 ou 131), qui se fixe préférentiellement dans la thyroïde (**Fig.20**). Le patient est ensuite allongé sur le dos et un instrument de détection (gamma-caméra), placé au-dessus du cou, détecte les rayonnements émis par le produit radioactif. Sur l'image obtenue, on peut distinguer les nodules dits chauds ou froids (**Fig.21**), selon qu'ils fixent ou non l'isotope radioactif. Les nodules froids sont cancéreux dans 10 % des cas. L'examen est indolore et ne provoque ni allergie ni malaise (**Thomopoulos, 1996 ; Leenhardt et al., 1999 ; Hazard et Perlemuter, 2000 ; Aveline et al., 2001 ; Schlumberger, 2007b ; Mallard, 2010**).

La scintigraphie au Tc^{99m} permet une image rapide une demi-heure après injection, tandis que l'iode 123 donne des images plus tardives (6 heures après injection) ce qui aboutit à un meilleur contraste. Cependant, l'iode 131, de demi-vie longue (8 jours) est uniquement utilisé pour le traitement et le suivi des hyperthyroïdies ou des cancers différenciés de la thyroïde par la recherche de récurrences ou de métastases (**Thomopoulos, 1996 ; Hazard et Perlemuter, 2000**).

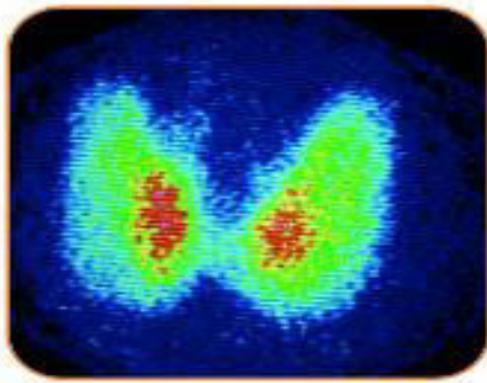


Fig.20 : Scintigraphie thyroïdienne normale (**Schlumberger, 2007b**).

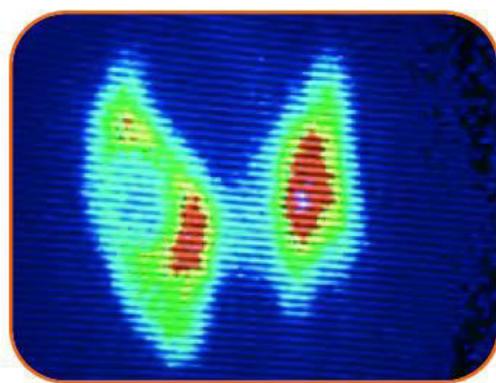


Fig.21 : Scintigraphie montrant un nodule froid lobaire gauche (**Schlumberger, 2007b**).

4. Examens hormonologiques

L'exploration hormonologique de la fonction thyroïdienne intervient de compléter les examens cliniques. Elle permet de confirmer les situations d'euthyroïdie, d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie et d'effectuer la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale (**Herbomez, 2009**). Cette exploration est réalisée grâce aux dosages des hormones thyroïdiennes FT3 et FT4 qui sont basés sur la technique immunoenzymatique compétitive et le dosage de l'hormone TSH ultrasensible qui fait appel à la technique immunoenzymatique de troisième génération à deux sites ou technique de sandwich qu'était très sensible (**Léger, 1999 ; Hazard et Perlemuter, 2000**). Lorsque le taux sanguin de TSH est élevé et de FT3, FT4 est diminué, on pense à une hypothyroïdie. Inversement, lorsque le taux sanguin de TSH est bas et de FT3, FT4 est élevé, on pense à une hyperthyroïdie. Les valeurs normales des hormones sont : TSH= 0.27-4.20 μ UI/ml, FT4= 9-20 pmol/l, FT3=3.10-6.80 ng/l.

PARTIE 2 : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I : MATÉRIELS ET MÉTHODE

Nous avons mené une étude épidémiologique, sur 10 ans, qui est portée sur des patients opérés pour nodule thyroïdien bénin et malin.

1. Patients

Quatre cent quarante neuf patients atteints du nodule thyroïdien bénin et soixante dix huit sujets atteints du nodule thyroïdien malin ont fait l'objet d'analyses biologiques et clinico-cytohistologiques diverses pour le diagnostic de cette pathologie. Les patients ont été opérés au niveau du service de la chirurgie générale du centre hospitalier universitaire Dr. HASSANI Abdelkader de la wilaya de Sidi Bel Abbès au long des dix dernières années (Janvier 2004 - Décembre 2013) pour chaque type du nodule thyroïdien.

2. Méthode

Nous avons effectué une étude épidémiologique rétrospective longitudinale en utilisant une base de données de patients atteints du nodule bénin et malin (**Voir annexe 3**). Les données de dossiers médicaux ont été analysées par le logiciel de statistiques pour les sciences sociales (SPSS version 20.0) avec test exact du Fisher et test du χ^2 ($p < 0.05$ significative) avec Phi coefficient $\phi = + 0.70$ plus forte relation positive.

3. Enquête épidémiologique

Cette étude a porté sur plusieurs paramètres qui sont :

3.1. Caractéristiques générales

Le sexe et l'âge des patients ont été enregistrés afin d'identifier chaque patient(e) pour déterminer le sexe le plus sensible pour atteindre le nodule thyroïdien et la tranche d'âge la plus touchée par cette maladie. Nous avons pris en considération aussi la cause de l'hospitalisation, le mode de découverte des nodules thyroïdiens, les pathologies associées aux tumeurs thyroïdiennes et le groupe sanguin de chaque patient(e) à cause de l'importance de ces paramètres dans notre prospection.

3.2. Examens cliniques

3.2.1. Inspection

Elle a pour but de préciser le siège de tuméfaction (unilatérale droite, unilatérale gauche ou bilatérale) et surtout de savoir si les patients ont été déjà bénéficiés une intervention chirurgicale pour un nodule thyroïdien.

3.2.2. Palpation

Le test de la palpation a été exercé sur les cous des patients afin de connaître le caractère palpable ou non palpable du nodule thyroïdien.

3.3. Examens para-cliniques

3.3.1. Échographie thyroïdienne

L'échographie cervicale qui a pris une place considérable et justifiée dans la stratégie diagnostique et thérapeutique du nodule thyroïdien bénin et surtout malin nous a permis d'identifier tous les nodules selon leur nombre au sein de la glande, leur localisation, leur taille, leur nature (solide, liquide ou mixte) et leur échogénicité (anéchoïque, hypoéchogène et hyperéchogène).

3.3.2. Scintigraphie thyroïdienne

Elle nous a révélé indirectement le fonctionnement du nodule thyroïdien, à travers son caractère froid, chaud ou isofixant.

3.3.3. Bilan hormonal

L'exploration hormonologique de la fonction thyroïdienne intervient de compléter les examens cliniques. Elle permet de confirmer les situations d'euthyroïdie, d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie et d'effectuer la surveillance de la dysfonction de la pathologie tumorale. Les hormones thyroïdiennes dosées sont TSHus, FT4 et FT3.

3.3.4. Cytoponction à l'aiguille fine

L'analyse cytopathologique préopératoire du nodule thyroïdien a été réalisée selon le système Bethesda pour découvrir sa nature bénigne ou maligne.

3.3.5. Histopathologie

L'exploration histopathologique postopératoire a été faite selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2004).

3.4. Traitement chirurgical

La chirurgie dépend de la cytoponction à l'aiguille fine et de l'examen anatomopathologique extemporané. Un nodule malin doit traiter par la thyroïdectomie bilatérale totale et le nodule bénin isolé doit guérir en principe par la lobectomie ou la loboisthmectomie. En cas de goitre diffus, bi-nodulaire et multi-nodulaire, la thyroïdectomie totale ou subtotale bilatérale est recommandée pour éviter la formation de nouveaux nodules.

CHAPITRE II : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude, la première sur les nodules thyroïdiens bénins et la seconde sur des nodules thyroïdiens malins. Les résultats statistiques sont présentés et illustrés dans les articles publiés 1, 2, 3 et 4 (**Voir l'annexe 4, 5, 6, 7**).

1. Répartition des patients selon le sexe et l'âge

Les résultats de notre étude ont montré que sur l'ensemble de 449 sujets souffrant de nodule thyroïdien bénin âgés entre 16 et 83 ans, le sexe masculin n'atteint que 7.35% des cas, alors que le sexe féminin présente la valeur la plus élevée 92.65% des cas. Le sexe ratio est de 12.6/1. L'âge moyen est d'environ 45.07 ± 13.43 ans. Les groupes d'âge les plus touchés sont 36-40 ans chez les femmes et 46-55 ans chez les hommes, tandis que les tranches d'âge les moins touchées sont 10-15 ans suivis par 21-25 ans chez les femmes et 76-85 ans chez les hommes (**Fig. 22**). Cependant, à partir de l'échantillon de 78 patients opérés pour un nodule thyroïdien malin âgés de 13 à 85 ans regroupant 63 femmes et 15 hommes, nous avons signalé une prédominance féminine avec un sexe ratio est de 4.2/1. L'âge moyen des patients est de 45.60 ± 15.71 ans. Les groupes d'âge les plus touchés dans le sexe féminin sont de 31 - 35 ans et 41- 45 ans suivis par 51-55 ans dans le sexe masculin (**Fig.23**).

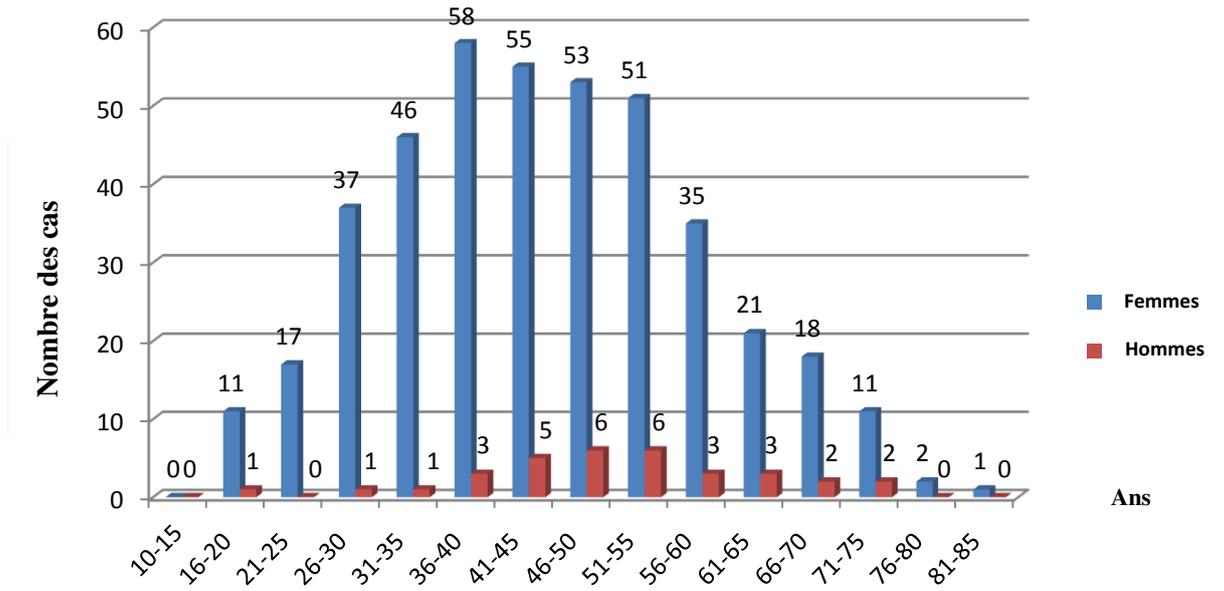


Fig. 22 : Répartition des patients atteints du nodule thyroïdien bénin selon l'âge chez le sexe féminin et masculin.

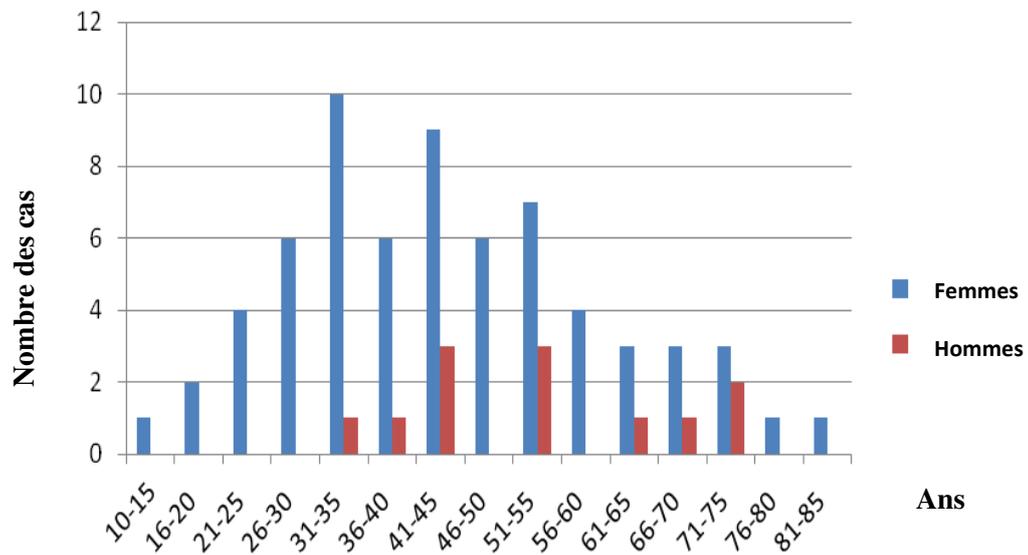


Fig. 23 : Répartition des patients atteints du nodule thyroïdien malin selon le sexe et l'âge.

2. Cause de l'hospitalisation

En ce qui concerne la raison de l'hospitalisation des patients, le goitre uninodulaire bénin et malin est plus dominant respectivement chez 42.09% et 55.1% des cas par rapport aux goitres bi et multi-nodulaires (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Cause de l'hospitalisation exacte des patients opérés pour des nodules thyroïdiens bénins et malins.

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage (%)
Nodule bénin		
Goitre nodulaire solitaire	181	42.09
Goitre multi-nodulaire	118	27.44
Goitre bi-nodulaire	93	21.63
Nodule solitaire	23	5.35
Goitre	15	3.49
Nodule malin		
Goitre uninodulaire	43	55.1
Goitre bi-nodulaire	19	24.4
Goitre multi-nodulaire	16	20.5

3. Mode de découverte

Sur l'ensemble des patients opérés, nous avons enregistré un pourcentage élevé des nodules thyroïdiens symptomatiques bénins (89.62%) et malins (93.22%) des cas. Le mode révélateur est marqué aussi par l'autopalpation chez 5.53% des patients atteints des nodules bénins et 1.69% des sujets atteints des nodules malins (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Mode de découverte des nodules thyroïdiens bénins et malins.

Caractéristiques	Nodules bénins	Nodules malins
	Effectifs/ Pourcentage (%)	Effectifs/ Pourcentage (%)
Symptomatologie	259/89.62	55/93.22
Autopalpation	16/5.53	1/1.69
Diagnostic	11/3.81	3/5.08
Remarque de l'entourage	3/1.04	00/00

4. Pathologies associées

Parmi les patients atteints du nodule thyroïdien bénin ceux qui ont souffert de l'hypertension artérielle, le diabète non insulino-dépendant et l'hypertension artérielle associée au diabète non insulino-dépendant respectivement chez 10.95%, 3.89% et 3.65% des cas. Par contre, certains patients atteints du nodule thyroïdien malin ont souffert de l'hypertension artérielle (8.11%), le diabète non insulino-dépendant (6.76%) et l'hypertension artérielle associée au diabète non insulino-dépendant (2.70%) (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Pathologies associées aux nodules thyroïdiens bénins et malins.

Caractéristiques	Nodules bénins	Nodules malins
	Effectifs/ Pourcentage (%)	Effectifs/ Pourcentage (%)
Absence	302/73.48	51/68.92
Hypertension artérielle	45/10.95	6/8.11
Diabète non insulino-dépendant	16/3.89	5/6.76
Hypertension artérielle associée au diabète non insulino-dépendant	15/3.65	2/2.70
Asthme bronchique	4/0.97	3/4.05
Maladie psychiatrique	4/0.97	1/1.35
Anémie	3/0.73	00/00
Polyarthrite rhumatoïde	3/0.73	00/00
Diabète insulino-dépendant	2/0.48	00/00
Syndrome du côlon irritable chronique	2/0.48	00/00
Ostéoarthrite	2/0.48	00/00
Maladie de Parkinson	1/0.24	2/2.70
Allergie respiratoire	1/0.24	00/00
Maladie cardiaque	1/0.24	00/00
Epigastralgie	1/0.24	00/00
Arthrose cervicale	1/0.24	00/00
Emphysème	1/0.24	00/00
Microlithiase rénale	1/0.24	00/00
Angine récidivante	1/0.24	00/00
Sinusite chronique	1/0.24	00/00
Otite chronique	1/0.24	00/00
Anxiété	1/0.24	00/00
Dysménorrhée	1/0.24	00/00
Gastrite	1/0.24	1/1.35
Congénital convergent	00/00	1/1.35
Maladie de Hodgkin	00/00	1/1.35
Cardiopathie ischémique	00/00	1/1.35

5. Groupe sanguin

Dans notre étude, le groupe sanguin des patients opérés pour des nodules thyroïdiens bénins a été enregistré chez 431 sujets. O⁺ a été le plus prédominant avec un taux de 45.71%, suivi de A⁺ dans 28.77% des cas. AB⁻ soit 0.46% était le type du sang le moins courant chez nos patients. L'évaluation de l'association entre le groupe sanguin et le sexe n'a révélé aucune association entre ces deux variables ($\phi = 0.127$). En revanche, le groupe sanguin des patients opérés pour des nodules thyroïdiens malins a été enregistré chez 78 sujets. Le groupe du sang le plus fréquent était de O⁺ (35.9%), suivi de A⁺ (29.5%) et l'O⁻ soit 2.6% était le type du sang le moins fréquent (**Tableau 6**).

Tableau 6: Groupe sanguin des patients opérés pour des nodules thyroïdiens bénins et malins.

Groupe sanguin	Nodules bénins	Nodules malins
O ⁺	45.71%	35.9%
A ⁺	28.77%	29.5%
B ⁺	12.53%	14.1%
AB ⁺	3.71%	6.4%
O ⁻	4.64%	2.6%
A ⁻	2.55%	3.8%
B ⁻	1.62%	3.8%
AB ⁻	0.46%	3.8%
Variable :	Phi coefficient	Phi coefficient
Groupe sanguin-sexe	$\phi = 0.127$	$\phi = 0.260$

6. Inspection et palpation

L'examen de l'inspection de 74 patients atteints de nodule thyroïdien malin a reflété principalement la présence de la tuméfaction unilatérale gauche dont 25 cas soit 33.78%, 16 cas soit 21.62% ont porté une tuméfaction bilatérale et 14 cas soit 18.92% ont opéré pour une tuméfaction unilatérale droite. Dans l'étude du nodule thyroïdien bénin, nous avons basé sur la notion de récurrence qui a été remarqué dans 5.54% des cas. L'examen de la palpation a montré que 60 cas (81.08%) ont porté un nodule malin palpable et 14 cas (18.92%) ont opéré pour un nodule malin non palpable « cas de nodule profond » (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Caractéristiques de diagnostic préopératoire du patient.

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage (%)
Inspection		
Tuméfaction unilatérale gauche	25	33.78
Tuméfaction bilatérale	16	21.62
Tuméfaction unilatérale droite	14	18.92
Tuméfaction unilatérale droite avec l'isthme	8	10.81
Tuméfaction bilatérale avec l'isthme	6	8.11
Tuméfaction unilatérale gauche avec l'isthme	5	6.76
Palpation		
Nodule palpable	60	81.08
Nodule non palpable	14	18.92

7. Examens para-cliniques

7.1. Échographie thyroïdienne

L'examen échographique dans l'enquête de la tumeur bénigne a montré la présence de nodule solide chez 59.25% des cas, nodule kystique chez 11.53% des cas, nodule mixte chez 9.92% des cas et des nodules de nature mosaïque chez 15.01% des cas. Particulièrement, 2.41% des patients avaient un nodule solide situé dans le lobe droit avec un nodule kystique situé dans le lobe gauche. En outre, les caractéristiques d'échostructure de nodules malins a indiqué la présence de nodule solide dans 69.49% des cas, nodule mixte dans 16.95% des cas et nodule kystique dans 13.56% des cas (**Tableau 8**). En outre, la tumeur bénigne située dans le lobe droit et gauche a augmenté de taille en fonction de la durée de la pathologie (**Fig.24 & Fig.25**); mais la taille tumorale de l'isthme a diminué en fonction de la durée de la pathologie (**Fig. 26**). Cependant, le nombre des nodules malins a diminué en fonction de la durée de la pathologie et la taille de la tumeur a augmenté avec la durée de la maladie (**Fig.27 & Fig.28**).

Tableau 8 : Diagnostic échographique des nodules thyroïdiens bénins et malins.

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage (%)
Nodule bénin		
Solide	221	59.25
kystique	43	11.53
Mixte	37	9.92
Absence de nodule	16	4.29
Mosaïque	56	15.01
Solide dans le lobe droit/ kystique dans le lobe gauche	9	2.41
Solide et kystique dans le lobe gauche	6	1.60
Mixte dans le lobe gauche/ Solide dans le lobe droit	6	1.60
Solide dans le lobe gauche/ kystique dans le lobe droit	4	1.07
Mixte dans le lobe gauche/ kystique dans le lobe droit	3	0.80
Solide et kystique dans le lobe droit	3	0.80
Solide dans les lobes droit et gauche/ kystique dans le lobe droit	3	0.80
Mixte dans le lobe droit/ Solide dans le lobe gauche	2	0.54
Kystique dans les lobes droit et gauche/ Solide dans le lobe gauche	2	0.54
Mixte et kystique dans le lobe droit	2	0.54
Solide dans l'isthmolobe droit/ kystique dans le lobe gauche	2	0.54
Solide dans le lobe gauche/ kystique dans l'isthme et le lobe droit	2	0.54
Solide et kystique dans les lobes droit et gauche	1	0.27
Solide dans les lobes droit et gauche/ kystique dans l'isthme	1	0.27
Mixte dans l'isthme/ kystique dans les lobes droit et gauche	1	0.27
Solide dans le lobe droit/Mixte et kystique dans le lobe gauche	1	0.27
Mixte dans le lobe gauche/ Solide dans les lobes droit et gauche	1	0.27
Solide et mixte dans le lobe droit/ Solide et kystique dans le lobe gauche	1	0.27
Mixte dans le lobe droit/ kystique dans les lobes droit et gauche	1	0.27
Mixte et kystique dans le lobe gauche	1	0.27
Solide et kystique dans le lobe droit/ Solide dans le lobe gauche et l'isthme	1	0.27
Solide et kystique dans le lobe droit/ kystique dans le lobe gauche	1	0.27
Solide dans les lobes droit et gauche/ kystique dans l'isthme	1	0.27
Solide et kystique dans le lobe droit/ Solide dans le lobe gauche	1	0.27
Nodule malin		
Échostructure		
Solide	41	69.49
Mixte	10	16.95
Kystique	8	13.56
Échogénicité		
Hypoéchogène	21	52.50
Hyperéchogène	10	25.00
Anéchogène	8	20.00
Mixte	1	02.50

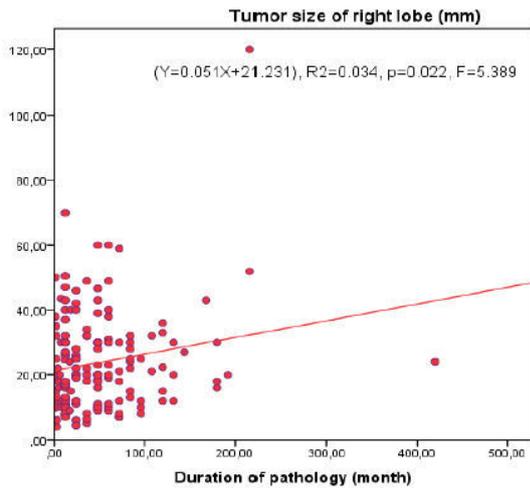


Fig.24 : Relation entre la taille de tumeur bénigne dans le lobe droit et la durée de pathologie.

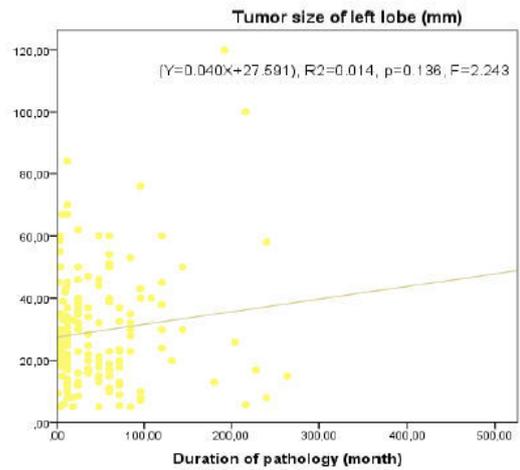


Fig.25 : Relation entre la taille de tumeur bénigne dans le lobe gauche et la durée de pathologie.

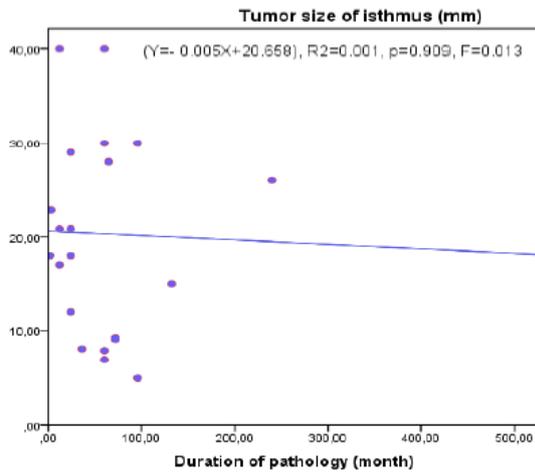


Fig.26 : Relation entre la taille de tumeur bénigne dans l'isthme et la durée de pathologie.

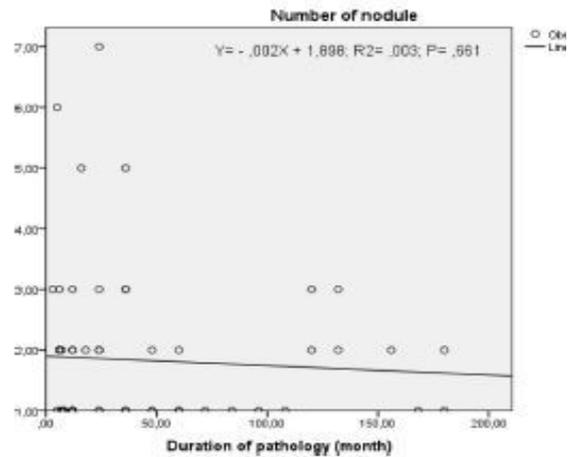


Fig.27 : Relation entre le nombre des nodules malins et la durée de pathologie.

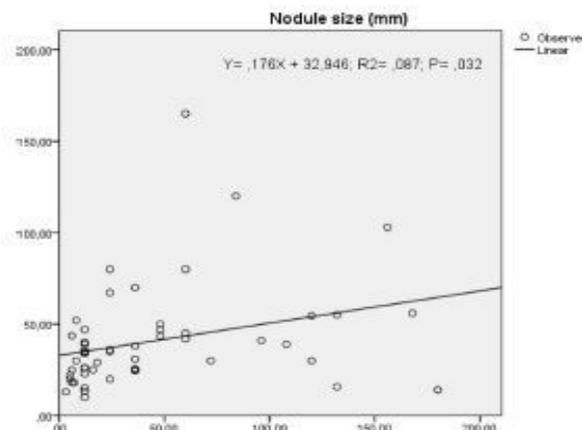


Fig.28 : Relation entre la taille des nodules malins et la durée de pathologie.

7.2. Scintigraphie thyroïdienne

La scintigraphie thyroïdienne des nodules thyroïdiens bénins a reflété que 85.88% des cas avaient un nodule froid suivie par 11.45% des cas avaient un nodule chaud, 1.91% des cas avaient un nodule chaud dans le lobe droit et un nodule froid dans le lobe gauche et 0.76% des cas avaient un nodule isofixant. Par contre, les nodules malins avaient les caractères froid et chaud respectivement chez 89.58% et 10.42% des cas (**Tableau 9**).

La relation entre les formes : isofixante, froide et chaude du nodule thyroïdien bénin et son siège reflète une très forte positive ($\phi = 1.027$). De plus, le siège du nodule thyroïdien est influencé par sa nature soit solide, kystique ou mixte avec $\phi = 1.307$. En outre, le degré d'association entre les formes : isofixante, froide et chaude et solide, kystique, mixte est très fort positif avec $\phi = 1.282$ (**Tableau 10**).

Tableau 9 : Diagnostic scintigraphique des nodules thyroïdiens bénins et malins.

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage (%)
Nodule bénin		
Froid	225	85.88
Chaud	30	11.45
Chaud dans le lobe droit et froid dans le lobe gauche	5	1.91
Isofixant	2	0.76
Nodule malin		
Froid	43	89.58
Chaud	5	10.42

Tableau 10 : Relation entre les moyens de diagnostic.

Variables	Valeur	<i>P Valeur pour le test statistique^a</i>
Diagnostic scintigraphique - Siège du nodule thyroïdien		
Nominal par Nominal Phi	1.027	0.000
Cramer's V	0.459	
Siège du nodule thyroïdien - Nature du nodule thyroïdien		
Nominal par Nominal Phi	1.307	0.000
Cramer's V	0.413	
Diagnostic scintigraphique - Nature du nodule thyroïdien		
Nominal par Nominal Phi	1.282	0.000
Cramer's V	0.574	
N des cas valides	430	

7.3. Bilan hormonal

La répartition des patients opérés pour le nodule bénin en fonction des résultats du bilan hormonal, nous a révélé que 60.56% des cas avaient l'euthyroïdie, 31.32% des cas avaient l'hypothyroïdie et 8.12% des cas avaient l'hyperthyroïdie. En outre, dans l'étude de nodule malin, nous avons montré l'état fonctionnel de la thyroïde avant le traitement hormonal et nous avons signalé la présence de l'euthyroïdie, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie respectivement chez 52.56%, 41.03% et 6.41% des cas. Tandis que, après le traitement hormonal, nous avons remarqué l'augmentation de pourcentage de l'euthyroïdie (93.59%) et la diminution de l'hypothyroïdie (3.85%) et l'hyperthyroïdie (2.56%) (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Caractéristiques hormonales des patients atteints des nodules thyroïdiens bénins et malins.

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage (%)
Nodule bénin		
Euthyroïdie	261	60.56
Hypothyroïdie	135	31.32
Hyperthyroïdie	35	8.12
Nodule malin		
(État fonctionnel de la thyroïde sans traitement hormonal /sous le traitement hormonal)		
Euthyroïdie	41/73	52.56/93.59
Hypothyroïdie	32/3	41.03/3.85
Hyperthyroïdie	5/2	6.41/2.56

Valeur normale des hormones: TSH= 0.27-4.20 μ U/ml, FT4= 9-20 pmol/l, FT3=3.10-6.80 ng/l

7.4. Cytoponction à l'aiguille fine

En ce qui concerne l'analyse cytopathologique dans l'étude du nodule thyroïdien bénin, nous avons enregistré principalement que 25.93% des patients ont la lésion dystrophique bénigne, 22.56% des cas ont l'hyperplasie et 14.14% des cas ont des résultats de suspect de malignité. Par ailleurs, dans l'étude du nodule malin, nous avons remarqué que 69.35%, 14.52% et 8.06% des cas avaient respectivement la lésion bénigne, la lésion suspecte et la lésion maligne (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Répartition des patients selon les résultats cytopathologiques des nodules thyroïdiens bénins et malins.

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage (%)
Nodule bénin		
Lésion dystrophique bénigne	77	25.93
Hyperplasie	67	22.56
Suspect de malignité	42	14.14
Kyste	37	12.45
Adénome	30	10.10
Goitre colloïdal	11	3.70
Nodule colloïdal	9	3.03
Goitre nodulaire colloïdal	8	2.69
Goitre nodulaire inflammatoire	2	0.67
Thyroïdite chronique sur goitre colloïdal	2	0.67
Thyroïdite	2	0.67
Thyroïdite d'Hashimoto sur goitre	2	0.67
Thyroïdite avec lésion dystrophique	2	0.67
Thyroïdite lymphocytaire chronique	1	0.34
Abcès	1	0.34
Thyroïdite subaiguë	1	0.34
Thyroïdite lymphocytaire	1	0.34
Fibroadénome	1	0.34
Thyroïdite lymphocytaire sur goitre nodulaire	1	0.34
Nodule malin		
Lésions bénignes	43	69.35
Lésions suspectes	9	14.52
Lésions malignes	5	8.06
Non identifié	5	8.06

7.5. Histopathologie

L'analyse histopathologique a révélé qu'il y a plusieurs sous-types histologiques enregistrés dans la base de données de patients opérés pour un nodule thyroïdien bénin. Les sous-types les plus fréquents sont: goitre colloïdal chez 23.75% des cas, goitre multinodulaire et adénome vésiculaire respectivement chez 21.07% et 13.03% des cas (**Tableau 13**).

Concernant la confirmation histologique du nodule malin, nous avons remarqué que le cancer thyroïdien papillaire est le prédominant (44.90%). Le stade du cancer le plus fréquent est de pT2N0M0 chez 42.42% des cas (**Tableau 14**).

Tableau 13: Répartition des patients selon les résultats histopathologiques des nodules thyroïdiens bénins.

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage (%)
Goitre colloïdal	62	23.75
Goitre multinodulaire	55	21.07
Adénome vésiculaire	34	13.03
Goitre	27	10.34
Hyperplasie lymphoïde diffuse	25	9.58
Goitre nodulaire	18	6.9
Goitre basedowifé	7	2.69
Lésion dystrophique bénigne	7	2.69
Thyroïdite d'Hashimoto sur goitre colloïdal	4	1.53
Goitre nodulaire colloïdal	4	1.53
Goitre multinodulaire avec thyroïdite lymphocytaire	3	1.15
Dystrophie mésenchymateuse	3	1.15
Goitre multinodulaire inflammatoire	2	0.77
Adénome villeux	2	0.77
Goitre multinodulaire avec thyroïdite subaiguë	2	0.77
Dystrophie glandulaire	1	0.38
Goitre multinodulaire colloïdal	1	0.38
Goitre multinodulaire avec hyperplasie fonctionnelle	1	0.38
Dystrophie fibrokystique	1	0.38
Goitre parenchymateux hyperplasique	1	0.38
Thyroïdite d'Hashimoto sur adénome vésiculaire	1	0.38

Tableau 14 : Répartition des patients selon les résultats histopathologiques avec le stade des nodules thyroïdiens malins.

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage (%)
HISTOLOGIE		
CPT	35	44.90
CFT	7	9.00
CMT	2	2.60
CAT	1	1.30
Variante folliculaire / CPT	9	11.50
Sclérosant diffus / CPT	8	10.30
Solide / CPT	1	1.30
Cellules oxyphiles / CPT	2	2.60
Cellules cylindriques / CPT avec la thyroïdite d'Hashimoto	1	1.30
Muco-épidermoïde / CPT avec la thyroïdite d'Hashimoto	1	1.30
CPT avec thyroïdite de De Quervain	1	1.30
Variante folliculaire / CPT avec adénome folliculaire	2	2.60
PTC avec adénome folliculaire	2	2.60
Cellules claires / CFT	2	2.60
Invasion minimale / CFT	1	1.30
Adénocarcinome non spécifié	3	3.80
TNM stade du cancer		
pT1N0M0	9	13.64
pT1N1M0	3	4.55
pT2N0M0	28	42.42
pT2N1M0	6	9.10
pT3N0M0	13	19.70
pT3N1M0	1	1.51
pT4N0M0	4	6.06
pT4N1M0	1	1.51
pT4N1M1	1	1.51

8. Traitement chirurgical

Dans notre enquête, les traitements chirurgicaux réalisés sur les patients atteints des nodules thyroïdiens bénins sont de type thyroïdectomie totale (47.21%), loboisthmectomie droite (26.51%), loboisthmectomie gauche (25.58%), lobectomie gauche (0.46%) et lobectomie droite (0.23%) des cas. Nous avons marqué que la majorité de nos patients (94.19%) n'ont pas bénéficié d'une chirurgie antérieure, alors que 2.77% des patients ont traité par loboisthmectomie gauche et le même pourcentage de patients a subi une loboisthmectomie droite. La période de récurrence moyenne est d'environ 14.31 ± 11.13 ans (2 à 37) ans. Nous avons remarqué aussi qu'après l'arrêt de l'hormonothérapie pendant 1 an chez deux patients, la durée de récurrence du nodule est de 5 ans. Concernant le traitement chirurgical des nodules malins, nous avons enregistré la thyroïdectomie totale sans lymphadénectomie (70.50%), la thyroïdectomie totale avec lymphadénectomie (25.60%) et la thyroïdectomie subtotale sans lymphadénectomie (3.80%) des cas (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Répartition des patients selon le traitement chirurgical des nodules thyroïdiens bénins et malins.

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage (%)
Nodule bénin		
Thyroïdectomie totale	203	47.21
Loboisthmectomie droite	114	26.51
Loboisthmectomie gauche	110	25.58
Lobectomie gauche	2	0.46
Lobectomie droite	1	0.23
Antécédent chirurgical (Nodule bénin)		
Absence	373	94.19
Loboisthmectomie gauche	11	2.77
Loboisthmectomie droite	11	2.77
Biopsie des ganglions lymphatiques	1	0.25
Nodule malin		
Thyroïdectomie totale sans lymphadénectomie	55	70.50
Thyroïdectomie totale avec lymphadénectomie	20	25.60
Thyroïdectomie subtotale sans lymphadénectomie	3	3.80

DISCUSSION

Notre étude épidémiologique rétrospective et longitudinale regroupe deux populations de patients opérés pour des nodules thyroïdiens bénins (n=449) et malins (n=78), au niveau du service de la chirurgie générale, situé au centre hospitalier universitaire Dr. HASSANI Abdelkader de Sidi Bel Abbès entre 2004 et 2013.

Il ressort de notre travail que les deux pathologies thyroïdiennes sont des endocrinopathies très fréquentes, essentiellement féminines. En effet, les nodules thyroïdiens bénins sont enregistrés chez 416 femmes et 33 hommes âgés entre 16 et 83 ans avec un sex-ratio de 12.6, ce qui est en accord avec certains travaux (**Howard, 2000 ; Handa et al., 2008 ; Musani et al., 2011**). Par ailleurs, les nodules thyroïdiens malins sont diagnostiqués chez 63 femmes et 15 hommes âgés entre 13 et 85 ans avec un sex-ratio de 4.2, ce qui est en désaccord avec certains travaux (**Beahrs et Kubista, 1968 ; Datta et al., 2006**). Selon nos résultats, la prédominance de ces pathologies chez la femme pourrait être expliquée par certains facteurs constitutionnels; environnementaux; alimentaires; reproductifs; hormonaux; anthropométriques et génétiques, comme cela a été déjà démontré par certains auteurs (**Knudsen et al., 2002 ; Krohn et al., 2005 ; Guan et al., 2009 ; Leenhardt et Grosclaude, 2011 ; Wémeau et al., 2011**).

Il a été révélé par ailleurs, que les nodules thyroïdiens bénins et malins se manifestent fréquemment sous forme solitaire plutôt que binodulaire ou multinodulaire (**Rakotoarisoa et al., 2014**).

Toutefois, il faut mentionner que l'hypertension artérielle et le diabète non insulino-dépendant, sont fortement incriminés dans la survenue du nodule thyroïdien (**Guo et al., 2014**).

En ce qui concerne la relation recherchée entre les patients et le groupe sanguin, nous avons remarqué que les patients opérés pour des nodules bénins et malins seraient du groupe sanguin O⁺ (**Bendouida et al., 2015a**), ce qui est en accord avec les travaux d'**Isik et al. (2014a) ; Isik et al. (2014b)** et **Sun et al. (2015)**. Nous pouvons tout simplement penser que c'est le groupe sanguin le plus réparti dans la population.

Notre enquête détermine certaines caractéristiques qui ont une grande valeur en matière de bénignité ou de malignité des nodules thyroïdiens comme les caractères palpables et solides hypoéchogènes qui orientent le clinicien vers la forte possibilité de malignité ce qui renforce les enquêtes de **Frates et al. (2003)** et **Bendouida et al. (2016)**.

Il est à noter que la localisation des différentes tumeurs est préalablement diagnostiquée par l'autopalpation (**Bendouida et al., 2015a ; Bendouida et al., 2016**).

Il s'avère que les nodules bénins solides se trouvent fréquemment dans le lobe droit de la thyroïde et celle des nodules kystiques dans le lobe gauche, étant donné que le lobe droit est généralement mieux vascularisé et plus large que le lobe gauche (**Santelli et Martin, 2009**).

Ainsi, nous avons constaté qu'une relation proportionnelle existe entre la taille tumorale des lobes droit et gauche de la thyroïde et la durée de la maladie mais la taille de l'isthme diminue malgré que les nodules restent généralement inchangés pendant une période prolongée (**Alexander et al., 2003**).

L'augmentation de la taille de la tumeur maligne se fait en fonction de la durée de la maladie mais pourrait être due aussi à une hémorragie dans le nodule (**Datta et al., 2006**).

En complément aux examens, la scintigraphie thyroïdienne est utilisée dans le diagnostic de la toxicité des nodules thyroïdiens autonomes bénins et malins. Nous avons révélé lors de notre travail que certains cas de carcinomes thyroïdiens sont chauds, ces résultats sont confortés par ceux de **Rieger et al. (1989) ; Mazzaferri. (1990) ; Mazzaferri. (1993)** et **Majima et al. (2005)**.

La relation entre les formes : isofixante, froide et chaude du nodule thyroïdien bénin et sa localisation dans la glande thyroïde a été établie lors de notre travail. D'après l'étude statistique, nous avons noté que le siège du nodule bénin est influencé par sa nature soit solide, kystique ou mixte. Aussi, il y a une association entre les formes : isofixante, froide, chaude, solide, kystique et mixte (**Bendouida et al., 2015a**).

Par ailleurs, nous avons noté que la plupart des nodules bénins sont euthyroïdiens comme il est indiqué dans l'étude de **Datta et al. (2006)**, suivie par l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie.

En revanche, les nodules malins sont aussi majoritairement euthyroïdiens. Ces résultats illustrent clairement que le dysfonctionnement thyroïdien est responsable de l'apparition des signes cliniques. Pour cette raison le bilan hormonal thyroïdien est nécessaire pour identifier les patients présentant une hypothyroïdie ou une thyrotoxicose insoupçonnée (**Mazzaferri, 1993 ; Bendouida et al., 2015b**).

Par conséquent, la cytoponction à l'aiguille fine est actuellement la méthode de choix pour l'échantillonnage des tissus thyroïdiens afin de poser un diagnostic ; même si 10% à 40% des aspirations ne sont pas diagnostiqués de façon concluante et elles sont classés comme indéterminés (**Cibas et Ali, 2009 ; Bongiovanni et al., 2012 ; Lithwick-Yanai et al., 2016**). En plus, la cytoponction traite aussi les nodules thyroïdiens kystiques à travers l'aspiration qui est généralement nécessaire (**Datta et al., 2006**).

Dans notre enquête, les carcinomes papillaires et vésiculaires sont les types les plus communs du cancer de la thyroïde par rapport aux carcinomes médullaires et anaplasiques, ce qui concorde avec les études de **Datta et al. (2006)** et **Darwish et al. (2006)**. Le carcinome différencié de la thyroïde est associé à un excellent pronostic avec un taux faible de mortalité en dépit de l'incidence

croissante du cancer de la thyroïde (**Davies et Welch, 2006**). Dans la littérature, le carcinome papillaire est plus courant dans les régions à régime alimentaire suffisamment ou richement iodé (**Livolsi, 1992**). Dans notre recherche, le sous-type du cancer le prédominant est diagnostiqué au stade pT2N0M0 ceci est en accord avec l'étude de **Mitchell et al. (2016)**. Sachant que la classification a été effectuée selon le système TNM de la sixième édition de la commission américaine commune du cancer / Union internationale contre le Cancer (AJCC / UICC) (**Greene et al., 2002**).

À l'issue de notre travail, nous avons montré que la chirurgie est le traitement primaire pour les patients atteints de carcinome différencié de la thyroïde. L'intervention chirurgicale du nodule thyroïdien est généralement due aux indications suivantes: les symptômes de compression, l'hyperthyroïdie et la présence des signes de malignité (**Datta et al., 2006**). En effet, la procédure chirurgicale de type thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire a majoritairement pratiqué chez notre patients. La thyroïdectomie totale ou quasi-totale avec curage ganglionnaire est le traitement standard pour la plupart des patients atteints de carcinome différencié de la thyroïde (**Cooper et al., 2009**). Ce type d'intervention est aussi employé dans le cas de goitre diffus, bi-nodulaire et multi-nodulaire. Pour le cas de nodule solitaire ou goitre nodulaire solitaire, la lobectomie unilatérale est le seul traitement pratiqué. La chirurgie des nodules kystiques devrait être recommandée si le kyste réapparaît après deux aspirations (**Datta et al., 2006**).

L'hémi-thyroïdectomie peut préserver la fonction de la thyroïde. Après l'intervention chirurgicale, l'administration postopératoire de Lévothyroxine est indiquée uniquement dans les cas d'hypothyroïdie (**Hegedus et al., 1999**).

À noter, 2.77% des patients ont été traités précédemment par la loboisthmectomie gauche et le même pourcentage de patients a subi la loboisthmectomie droite. Ces résultats révèlent le concept de récurrence de nodule thyroïdien chez les patients qui ont arrêté le traitement hormonal ce qui a facilité la réapparition du nodule thyroïdien (**Hegedüs, 2004**).

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Dans cette étude, nous sommes intéressées aux tumeurs bénignes et malignes de la population de l'ouest Algérien qui représentent un problème de santé publique.

Ces tumeurs se développent au niveau de la glande thyroïde qui a besoin de l'iode pour synthétiser les hormones thyroïdiennes à travers l'alimentation. Si notre consommation n'est pas suffisante, la thyroïde est obligée de s'adapter, elle grossit pour capter le maximum d'iode, ce qui donne naissance au goitre. Parfois, cette croissance s'emballe, de petits kystes apparaissent, ce sont les nodules. Dans 10% des cas, ils peuvent signaler une cause plus grave, un risque de cancer. Son traitement consiste à une ablation chirurgicale qui n'est pas systématique pour tous les nodules, elle dépend de son caractère bénin ou malin ainsi que de son aspect clinique. Le nodule thyroïdien qu'il soit bénin ou malin représente un dilemme de santé publique. Notre étude effectuée à Sidi Bel Abbès englobe 449 patients qui ont été opérés pour un nodule thyroïdien bénin et 78 patients qui ont été opérés pour un nodule thyroïdien malin au niveau du service de la chirurgie générale du CHU de Sidi Bel Abbès durant la période 2004-2013.

Dans cette étude, nous avons évalué la prise en charge des nodules thyroïdiens bénins et malins opérables. Cette étude montre que ces pathologies peuvent être compliquées malgré la disponibilité de plusieurs façons de diagnostic qui sont l'inspection, la palpation, le dosage hormonal, l'échographie, la scintigraphie et l'examen cyto-histopathologique. D'après notre recherche, on a constaté que la décision d'opérer est basée sur les résultats des examens cités auparavant ce qui reflète leurs intérêts majeurs dans la prise en charge thérapeutique de ces pathologies particulières.

Dans le groupe de patients atteints de nodules bénins, nous avons montré l'existence de la notion de récurrence et l'hérédité.

Cette étude basée sur une procédure d'analyse variable intégrant les caractéristiques échographiques et scintigraphiques des nodules bénins, a pu déterminer la contribution relative entre les deux paramètres qui indiquent qu'il n'y a pas de coïncidence quant à la composition du nodule thyroïdien. Par ailleurs, nous avons identifié les caractères péjoratifs des nodules malins qui sont solitaires en euthyroïdie, palpables, solides, hypoéchogènes et froids. Les nodules kystiques à l'échographie et chauds à la scintigraphie peuvent être aussi malins.

Avant l'intervention chirurgicale, la succession de certains examens est indispensable dans l'orientation du médecin traitant tel que : l'inspection, la palpation, les dosages hormonaux, l'échographie, la scintigraphie et la cytoponction à l'aiguille fine qui reste le meilleur examen pour sélectionner les nodules opérables. Après la chirurgie, la pièce enlevée doit être adressée au service d'anatomopathologie pour la confirmation du diagnostic préopératoire. Pour éviter les faux résultats, ils vont mieux pratiquer la cytoponction sous contrôle échographique même si le nodule thyroïdien est palpable et dans le cas de goitre multi-nodulaire, il faut analyser cytologiquement tous les nodules qui occupent la thyroïde.

Notre étude a révélé que le nodule thyroïdien a la capacité de croître et se multiplier tout au long de l'âge du patient et la durée de la maladie. C'est pourquoi nous devons encourager la nodulectomie pour nodule symptomatique dès sa découverte et dépister les nodules thyroïdiens asymptomatiques. Après la nodulectomie, la prise en charge du patient est obligatoire afin d'éviter les récives.

Il est nécessaire d'opérer le nodule chaud car il ne peut pas être analysé cytologiquement en raison de son caractère enflammé.

En conclusion, le nodule de la thyroïde bénin et malin représente un problème de santé publique qui fait appel à des compétences multiples (biologistes, endocrinologues, radiologues, cytologistes, chirurgiens et anatomopathologistes) pour une meilleure prise en charge thérapeutique des patients. Des programmes de sensibilisation sont nécessaires pour un soin précoce de nodules thyroïdiens afin d'aider les personnes vivant dans les zones endémiques comme l'Ouest de l'Algérie (la région de Sidi Bel Abbès). En effet, il est nécessaire de respecter les consignes de sécurité face aux radiations ionisantes lors d'une activité professionnelle associée et pratiquer un dépistage dans la famille proche des sujets atteints de formes familiales de cancer de la thyroïde.

ANNEXE

Annexe 1 : Classification des tumeurs bénignes de la thyroïde (OMS, 2004) (**Brigitte, 2007**).

Grandes catégories	Variantes
1. Adénome vésiculaire	1.1. Adénome à cellules oxyphiles 1.2. Adénome vésiculaires avec hyperplasie papillaire 1.3. Adénome fœtal (micro-trabéculovésiculaire) 1.4. Adénome vésiculaire à cellules en bague à chaton 1.5. Adénome vésiculaire mucineux 1.6. Adénolipome 1.7. Adénome à cellules claires 1.8. Adénome toxique 1.9. Adénome vésiculaire à noyaux bizarres 1.10. Adénome trabéculo-hyalinissant
2. Adénome atypique, synonymes actuels : tumeur vésiculaire ou tumeur différenciée de potentiel de malignité incertain	
3. Léiomyome	

Annexe 2 : Classification des tumeurs malignes de la thyroïde (OMS, 2004) (Franc *et al.*, 2012).

Grandes catégories	Variantes
1. Carcinome vésiculaire	1.1. Encapsulé à invasion minime 1.2. Encapsulé à tendance angio-invasive 1.3. Invasif (qu'il s'agisse d'une tumeur manifestement invasive et/ou avec invasions vasculaires extensives) 1.4. À cellules oxyphiles 1.5. À cellules claires
2. Carcinome papillaire	2.1. Vésiculaire 2.2. Macrovésiculaire 2.3. À cellules oxyphiles 2.4. À cellules claires 2.5. Sclérosant diffus 2.6. À cellules hautes 2.7. À cellules cylindriques 2.8. Solide 2.9. Cribriforme 2.10. À stroma de type fasciste 2.11. À composante insulaire partielle 2.12. À composante épidermoïde 2.13. Carcinome muco-épidermoïde 2.14. À composante à cellules fusiformes ou géantes 2.15. Tumeur composite, carcinome papillaire et carcinome médullaire 2.16. Microcancer papillaire
3. Carcinome peu différencié	3.1. Carcinome insulaire 3.2. Carcinome trabéculo-vésiculaire
4. Carcinome anaplasique	4.1. Ostéoclastique 4.2. De type carcinosarcome avec composante osseuse ou cartilagineuse 4.3. Paucicellulaire 4.4. De type lympho-épithélial
5. Carcinome médullaire	5.1. Microcarcinome médullaire 5.2. Carcinome mixte médullaire et vésiculaire

Annexe 3 : Fiche de traitement des dossiers des patients.

Paramètres	Observations
Sexe	
Âge	
Groupe sanguin	
Motif de l'hospitalisation	
Mode de découverte	
Durée de la pathologie	
Antécédents médicaux du patient	
Antécédents chirurgicaux du patient	
Antécédents médicaux de la famille	
Antécédents chirurgicaux de la famille	
Examens cliniques <ul style="list-style-type: none">- Inspection- Palpation	
Examens para-cliniques <ul style="list-style-type: none">- Échographie préopératoire- Scintigraphie thyroïdienne- Bilan hormonal thyroïdien- Cytopenction	
Type de la chirurgie	
Examen histopathologique	

Annexe 4 :

**ANALYTICAL EPIDEMIOLOGY AND DIAGNOSIS OF THYROID
NODULE IN WESTERN ALGERIA (SIDI BEL ABBES REGION)**

Annexe 5 :

**CLINICAL CYTO-HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF BENIGN
THYROID DISEASE IN SIDI BEL ABBES REGION, WESTERN
ALGERIA (EN SOUMISSION)**

Annexe 6 :

**EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
THYROID CANCER IN WESTERN ALGERIA (SIDI BEL ABBES
REGION)**

Annexe 7 :

**CLINICAL CYTOHISTOPATHOLOGICAL EXPLORATION
OF THYROID CANCER IN THE SIDI BEL ABBES REGION, WEST
OF ALGERIA**



CLINICAL CYTOHISTOPATHOLOGICAL EXPLORATION OF THYROID CANCER IN THE SIDI BEL ABBES REGION, WEST OF ALGERIA

A. F. BENDOUIDA^{1*}, N. HARIR¹, M. DIAF¹, A. RIH¹, L. BELHANDOUZE²
AND S. MOULESSEHOUL¹

¹Department of Biology, Faculty of Nature and Life Sciences, Djillali Liabes University, Sidi Bel Abbes, Algeria.

²Service of General Surgery, University Hospital Dr. HASSANI Abdelkader, Sidi Bel Abbes, Algeria.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

This work was carried out in collaboration between all authors. Author AFB designed performed the research and wrote the paper. Authors MD, AR and LB contributed analytical tools. Authors NH and SM designed the research, analyzed data and wrote the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Received: 7th September 2015

Accepted: 3rd October 2015

Published: 31st October 2015

Original Research Article

ABSTRACT

Background and Objective: Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy; it represents a health dilemma in the world generally and in Algeria particularly. The aim of this study was to evaluate the clinical cytohistopathological profile of thyroid carcinoma in a western Algerian region and to highlight the diagnosis means for the patients.

Methods: Our epidemiological retrospective descriptive study has been performed at the level of surgery department of the university hospital of Sidi Bel Abbes region (western Algeria) from 2004 to 2013 using the medical records data of patients operated of a thyroid carcinoma. All data were processed and analyzed via the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 20.0).

Results: Our report was based on 78 patients operated of thyroid carcinoma (66 females and 12 males), with a sex ratio of 5.5/1. In our investigation, the majority of patients had a uninodular goiter (55.1%). Pathology discovery method of thyroid cancer of our patients has been mentioned in three forms (self-palpation, radiologist examination and the presence of symptoms). In 33.78% of cases, malignant nodules were located at the left lobe. The malignant thyroid nodule was palpable in 81.08% of cases. In our series, five cases (8.06%) were revealed as malignant lesions by the cytological test. Concerning histological confirmation, the most predominant cancer subtype was the papillary thyroid cancer with high grade pT2N0M0 in 42.42% of cases.

Conclusion: According to our results, the thyroid carcinoma is increasingly diagnosed in young adults at different subtypes in a western Algerian region.

Keywords: Thyroid; cancer; clinical cytohistopathological profile; diagnosis, Western Algeria.

1. INTRODUCTION

Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy; recent decades have witnessed a steady

increase in its incidence [1]. It comprises a group of tumors with remarkably different features. Owing to the rising incidence of thyroid cancer and recent advances in the management of this disease, health

*Corresponding author: Email: fatna_bilogie@yahoo.com;

care providers should be familiar with the principles of management of thyroid cancer [2]. There are 4 main histological subtypes of thyroid cancer: papillary thyroid carcinoma (PTC), follicular thyroid carcinoma (FTC), medullary thyroid carcinoma (MTC) and anaplastic thyroid carcinoma (ATC) [3]. PTC subtype is the most widespread thyroid carcinoma (80%) [4]. FTC subtype is the second most common thyroid cancer after PTC subtype, and accounts for approximately 10% of all thyroid malignancies [5,6]. The overall incidence of MTC subtype is 5-7% of all thyroid cancer. They can be sporadic or a part of the familial multiple endocrine neoplasia syndrome [7]. ATC subtype, the most aggressive thyroid tumor, accounts for 2% of all thyroid carcinoma [8]. PTC and FTC subtypes are derived from the thyroid follicular cell and are often collectively referred to as differentiated thyroid carcinoma (DTC); however, the unique characteristics of these tumors may be overlooked when classified together as DTC. Although the management of these tumors has many similarities, important diagnostic, therapeutic and prognostic differences exist between the two tumor types [3,9]. The other two major forms of thyroid cancer are MTC subtype, a tumor of the thyroid C cell that secretes calcitonin; and ATC subtype, is a poorly differentiated or an undifferentiated cancer that also arises from the thyroid follicular cell [3,10]. There are different means of preoperative diagnosis such as physical test and cyto-pathologic examination with postoperative diagnosis including histopathology findings for this malignant thyroid disease. The aim of this study is to describe the clinical cytohistopathological findings of thyroid cancer cases operated in a Western Algerian population (Sidi Bel Abbes region) during the period of 2004-2013.

2. MATERIALS AND METHODS

Between January 2004 and December 2013, 78 patients underwent surgical treatment for thyroid cancer in the University Hospital Center Dr. HASSANI Abdelkader of Sidi Bel Abbes region, western Algeria. Data collection has been carried out from the medical records which were analyzed through the Statistical Package for the Social Sciences Version 20.0 (SPSS). The studied variables were age, gender, reason of hospitalization, duration of pathology, diagnosis method, related diseases, clinical diagnosis (inspection and palpation), cytopathological outcome according to the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology and histopathological outcome according to the classification of the World Health Organization (WHO, 2004) [11,12].

3. RESULTS

3.1 Age and Gender

Our investigation included 78 patients (66 females, 12 males; ranging between 13-85 years) operated for thyroid cancer with a female to male ratio of 5.5:1. The most affected age groups in the female gender were the one of 21 - 40 years and 41- 60 years followed by 41-60 years in the male gender (Table 1).

3.2 Clinical Characteristics

Forty three cases of the study population had uninodular goiter (55.1%), nineteen cases had binodular goiter (24.4%) and sixteen cases had multinodular goiter (three nodules and more) (20.5%). The average duration of pathology was 43.31 ± 47.99 (mean \pm S.D.; range, 3-180 month). Pathology discovery method has been mentioned for fifty nine cases in three forms: self-palpation in one case (1.69%), three cases (5.08%) were diagnosed through a radiologist during a systematic thyroid ultrasound examination, and the presence of symptoms in fifty five cases (93.22%): dysphonia, dyspnea, dysphagia, cephalalgia, hoarseness of the voice, asthenia, sweating, emaciation, tremor of the extremities, tachycardia, bradycardia, chilliness, constipation, diarrhea, cervical gene and pain in both shoulders. Fifty one cases does not presented related diseases (68.92%), while other patients suffered from different disease among them high blood pressure in six cases (8.11%) and non-insulin dependent diabetes in five cases (6.76%) (Table 1).

3.3 Clinical Diagnostic (Inspection and Palpation)

Inspection test practiced on the seventy four patients reflected the domination of respectively the left unilateral swelling (25 cases; 33.78%), bilateral swelling (16 cases; 21.62%) and right unilateral swelling (14 cases; 18.92%). Sixty cases presented palpable nodules (81.08%), while non-palpable nodules were revealed in fourteen cases (18.92%) (Table 2). The left unilateral swelling was located frequently on uninodular goiter in twenty one cases followed by right unilateral swelling in twelve cases. The bilateral swelling was installed often on binodular goiter and multinodular goiter in nine and seven cases respectively. The bilateral swelling and isthmus were usually situated on multinodular goiter in six cases (Table 3).

Table 1. Patient's medical features

Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Sex (n=78)		
Female	66	84.61
Male	12	15.38
Sex ratio	----	5.5
Age		
Female/ Male		
(> 20)	3/0	3.84/00
(21- 40)	26/2	33.33/2.56
(41- 60)	26/6	33.33/7.69
(61- 80)	10/4	12.82/5.12
(< 80)	1/0	1.28/00
Reason of hospitalization		
Uninodular goiter	43	55.1
Binodular goiter	19	24.4
Multinodular goiter	16	20.5
Discovery method of disease		
Self-palpation	1	1.69
Diagnosis	3	5.08
Symptoms	55	93.22
Related diseases		
Absence	51	68.92
High blood pressure	6	8.11
Non-insulin dependent diabetes	5	6.76
Asthma	3	4.05
Parkinson's disease	2	2.70
High blood pressure and non-insulin dependent diabetes	2	2.70
Psychiatric disease	1	1.35
Congenital converge squint	1	1.35
Gastritis	1	1.35
Hodgkin's disease	1	1.35
Ischaemic heart disease	1	1.35

Table 2. Patient's preoperative diagnosis features

Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Inspection		
Swelling left unilateral	25	33.78
Bilateral swelling	16	21.62
Swelling right unilateral	14	18.92
Swelling right unilateral and isthmus	8	10.81
Bilateral swelling and isthmus	6	8.11
Swelling left unilateral and isthmus	5	6.76
Palpation		
Palpable nodule	60	81.08
Non palpable nodule	14	18.92
Cytopathology		
Benign lesions	43	69.35
Suspicious lesions	9	14.52
Malignant lesions	5	8.06
Not identified	5	8.06

Table 3. Reason of hospitalisation * location of nodule crosstabulation

Count		Location of nodule						Total	
		Right lobe	Left lobe	Right and left lobes	Not identified	Right lobe and isthmus	Right and left lobes and isthmus		Left lobe and isthmus
Reason of hospitalisation	Multinodular goiter	0	1	7	1	0	6	1	16
	Uninodular goiter	12	21	0	3	5	0	2	43
	Binodular goiter	2	3	9	0	3	0	2	19
Total		14	25	16	4	8	6	5	78

Table 4. Patient's post-operationally diagnosis features

Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Surgical procedure		
Total thyroidectomy without lymphadenectomy	55	70.50
Total thyroidectomy with lymphadenectomy	20	25.60
Subtotal thyroidectomy without lymphadenectomy	3	3.80
Histopathology		
PTC	35	44.90
FTC	7	9.00
MTC	2	2.60
ATC	1	1.30
FV / PTC	9	11.50
Diffuse sclerosing / PTC	8	10.30
Solid variant / PTC	1	1.30
Oxyphil cells / PTC	2	2.60
Cylindrical cells / PTC with hashimoto's thyroiditis	1	1.30
Mucoepidermoid variant / PTC with hashimoto's thyroiditis	1	1.30
PTC with De Quervain's thyroiditis	1	1.30
FV / PTC with FA	2	2.60
PTC and FA	2	2.60
Clear cell / FTC	2	2.60
Minimally invasive / FTC	1	1.30
Adenocarcinoma unspecified	3	3.80
TNM stage of cancer		
pT1N0M0	9	13.64
pT1N1M0	3	4.55
pT2N0M0	28	42.42
pT2N1M0	6	9.10
pT3N0M0	13	19.70
pT3N1M0	1	1.51
pT4N0M0	4	6.06
pT4N1M0	1	1.51
pT4N1M1	1	1.51

PTC: Papillary thyroid carcinoma; FTC: Follicular thyroid carcinoma; MTC: Medullary thyroid carcinoma; ATC: anaplastic thyroid carcinoma; FV: Follicular variant; FA: Follicular adenoma. TNM stage classification: T1, Tumour <2 cm; T2, Tumour 2-4 cm; T3, Tumour >4 cm; T4, Tumour extension beyond the thyroid capsule. N0: No regional lymph node metastasis; N1: Regional lymph node metastasis (central compartment, lateral cervical, or upper mediastinal); M0: No distant metastasis; M1: distant metastasis [13,14]

3.4 Cytopathological Outcome

In our series, the cytological test was mentioned for sixty two cases. Forty three cases were benign lesions (69.35%), nine cases were suspicious lesions (14.52%) and five cases were malignant lesions (8.06%) (Table 2).

The histological analysis was performed on total thyroidectomy without lymphadenectomy (70.50%), total thyroidectomy with lymphadenectomy (25.60%) and subtotal thyroidectomy without lymphadenectomy (3.80%). PTC histological subtype recorded the most percentage in 35 cases (44.90%). Usually high histological grade was pT2N0M0 in 42.42% of cases (Table 4).

4. DISCUSSION

Age and sex are important for risk stratification [6]. The most affected age was between 21-40 years in the female gender and 41- 60 years followed by 41-60 years in the male gender. The age of women was young compared to men age. Almost all thyroid cancers are presented initially as a thyroid nodule which is four times more likely in females than in males and can be caused by a variety of thyroid disorders [7-9]. In our series, thyroid cancers were about five times more common in females than in males. Nodules in men are more likely to be malignant but in this study the nodules in women were more likely to be malignant as noticed in the investigation of Beahrs et al. [6,10]. The uninodular cancerous goiter was frequent in our study according to investigation of Rakotoarisoa et al. [13].

Diagnosis method of thyroid cancer revealed a low rate of self- palpation rate of 1.69 %, which reflected that this gesture is not well known. However the presence of symptoms associated with the nodule was the most common diagnosis method in 93.22% of cases. Malignant nodules may invade the trachea and recurrent laryngeal nerve leading to difficulty in breathing, hoarseness and choking [7]. The major cancerous thyroid nodule in our patients was palpable (81.08%) followed by low percentage of non palpable nodule (18.92%).

The fine-needle aspiration cytology (FNAC) is often used as the initial screening test for diagnosis of thyroid nodules [15]. FNAC has reduced the number of thyroid ectomies by 50%, increasing the number of malignancies in the operated specimens; thus reducing the cost by 25% as compared to surgery alone based on clinical findings [16]. Important factor for the satisfactory test includes representative specimen from the nodule and an experienced cytologist to

interpret findings [15]. In addition, the sonographically guided FNAC is considered the reference standard for diagnosis; this technique is particularly valuable for small or nonpalpable nodules [17,18]. Repeated sonographically guided FNAC can reduce the rate of false-negative results and nondiagnostic smears from 15% to 3% [19]. In our series, the FNAC was reported 69.35% of benign lesions, 14.52% of suspicious lesions, 8.06% of malignant lesions. According to the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology, four kind of lesion are noted by the FNAC: nondiagnostic, benign, suspicious and malignant. To be satisfactory for evaluation (and benign), the general rule of FNAC requires that in the specimen at least 6 groups of benign follicular cells are present, each group composed of at least 10 cells [20,21].

Concerning histological types, the most common kinds of thyroid cancer were PTC and FTC compared to MTC and ATC which represent a low rate according to the results obtained by Darwish et al. and Datta et al. [7,22]. DTC is associated with an overall excellent prognosis and a mortality rate that has been slowly decreasing in spite of the rising incidence of thyroid cancer [1]. In literature, the PTC is frequent in countries with iodine sufficient or iodine-excessive diets [23]. The histopathological outcome of our patients was reflected the presence of PTC with FA and other different type of thyroiditis like hashimoto's and De Quervain's which can give the benign outcome for cancer by FNAC. This histological test was based on the WHO classification of the year 2004 [12]. Histomorphology of FTC was defined by the presence of vascular and/or capsular invasion [24]. However, the most common follicular adenomas are composed of either a normofollicular or macrofollicular dominant architecture [25-28].

About the PTC, the neoplastic papillae contain a central core of fibrovascular and a set of distinctive nuclear features (optically clear appearance, overlapping, pseudoinclusions and nuclear grooves) [29-38]. The PTC having an exclusive or almost exclusive follicular pattern is designated as a follicular variant of PTC [39,40].

For its part, undifferentiated thyroid carcinomas (anaplastic) typically concerns elderly patients, and many patients have distant metastases at the time of diagnosis [41]. Whereas the MTC is a malignant tumor of the thyroid arising from the parafollicular, or calcitonin-secreting, C cells of the thyroid gland. Hazard et al. first reported this type of thyroid cancer in 1959, describing nonfollicular histology, high incidence of lymph node metastasis and a dense amyloid-containing stroma [14,42-46].

The major stage of thyroid cancer was pT2N0M0; the staging was performed according to the TNM classification system (tumor, node and metastasis) from the sixth edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC) [47]. Surgery is the primary treatment for patients with DTC. In fact, the surgical procedure was majorly applied on our patient's as total thyroidectomy without lymphadenectomy. Total or near-total thyroidectomy with dissection of involved lymph node basins is the standard treatment for most patients with DTC [48]. Surgical intervention in a thyroid nodule is usually due to the following three indications: malignancy, compressive symptoms and hyperthyroidism. Some nodules are extremely large causing difficulty in breathing, dysphagia or a change in voice. Retrosternal extension, deviation of the trachea and distortion are also indications for surgery [7]. Hemithyroidectomy may preserve thyroid function. It also has a lower incidence of recurrent laryngeal nerve and parathyroid gland injury. After surgical procedure, postoperative administration of levothyroxine is indicated only in cases of hypothyroidism [49].

5. CONCLUSION

Thyroid cancer is a public health problem in the world in general and particularly in Algeria including the endemic area of Sidi bel abbes. This pathology can be complicated despite the availability of several ways of diagnosis that are inspection, palpation, cytopathology test and histopathology examination and especially the slow management of this disease. According to our study it was found that the decision for surgery is based on the results of clinical and paraclinical examinations but the FNAC of nodules was not effective; the only solution is to eliminate this diagnostic and replaced by ultrasound-guided FNAC even if palpable nodule. In the case of the presence of multinodular goiter, it must be analyzed cytologically for all nodules that occupy the thyroid.

CONSENT

It is not applicable.

ETHICAL APPROVAL

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to thank the members of the department of surgery of Sidi Bel Abbes university hospital for their invaluable support, guidance, and educational insight.

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *J Am Med Assoc.* 2006;295(18):2164–2167. [PubMed: 16684987].
2. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: The role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid.* 2014; 24(3):472–479. [PubMed: 23937391].
3. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med.* 2014;65(1):125–137. [PubMed: 24274180].
4. Brunese L, Romeo A, Iorio S, Napolitano G, Fucilis S, Biondi B, et al. A new marker for diagnosis of thyroid papillary cancer. *J Ultrasound Med.* 2008;27(8):1187–1194. [PubMed:18645077].
5. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer.* 1995;75(1):338–352. [PubMed: 8001005].
6. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24(4): 761–801. [PubMed: 8608779].
7. Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surgical Oncology.* 2006;15(1):33–42. [PubMed: 16935490].
8. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: Pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010; 22(6):486–497. [PubMed: 20418080]
9. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer.* 1998;83(12): 2638 –2648. [PubMed: 9874472]
10. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: Molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(1):17–44. [PubMed: 18987168].

11. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(5):658-665. [PubMed: 19846805]
12. Franc B, Leenhardt L, Tramalloni J, Ménégauz F, Vuarnesson H, Rouxel A, et al. Cancers thyroïdiens. In Tramalloni J, Nahum H. *Imagerie de la thyroïde et des parathyroïdes.* Lavoisier S.A.S. 2012 ;110-142.
13. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clinical Oncology.* 2010;22(6):395-404. [PubMed: 20627675]
14. Lebastchi AH, Callender GG. Thyroid cancer. *Curr Probl Cancer.* 2014;38(2):48-74. [PubMed: 24951026]
15. Oertel YC. Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1996; 25(1): 69-91. [PubMed: 8907681]
16. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Eng J Med.* 1993;328(8): 553-559. [PubMed: 8426623]
17. Hegedus L. Thyroid ultrasonography as a screening tool for thyroid disease. *Thyroid.* 2004; 14(11): 879-880. [PubMed:15671764].
18. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to non palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997;126(3): 226-231. [PubMed: 9027275]
19. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 2005;142(11): 926-931. [PubMed: 15941700]
20. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol.* 1987;31(5):587-590. [PubMed: 3673463].
21. Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarthy PM, Goellner JR. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. *Surgery.* 1989; 106(6):980-985. [PubMed: 2588125].
22. Darwish AH, Al Sindi KA, El Kafsi J. Pattern of Thyroid Diseases – A Histopathological Study. *Bahrain Medical Bulletin.* 2006;28(4): 1-6.
23. Livolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol.* 1992;97(3):426-434. [PubMed: 1543168].
24. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. *Sem Diagn Pathol.* 1985;2(2):101-122. [PubMed: 3843689].
25. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. International histological classification of tumours, World Health Organization, 2nd ed. Eds Springer-Verlag: Heidelberg, New York, Tokyo; 1988.
26. Christov K. Flow cytometric DNA measurements in human thyroid tumors. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1986;51(3):255-263. [PubMed: 2874658]
27. Grant CS, Hay ID, Ryan JJ, Bergstrahl EJ, Rainwater LM, Goellner JR. Diagnostic and prognostic utility of flow cytometric DNA measurements in follicular thyroid tumors. *World J Surg.* 1990;14(3):283-289. [PubMed: 2368430].
28. Oyama T, Vickery AL, Prefer FI, Colvin RB. A comparative study of flow cytometry and histopathologic findings in thyroid follicular carcinomas and adenomas. *Hum Pathol.* 1994; 25(3): 271-275. [PubMed: 8150457].
29. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Tumors of the Thyroid Gland. *Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute of Patholog.* Eds Washington, D.C; 1992.
30. Baloch Z, LiVolsi VA. Pathology of the thyroid gland. In Livolsi VA, Asa S. *Endocrine Pathology.* Eds Churchill Livingstone: Philadelphia. 2002;61-88.
31. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid: A clinico-pathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer.* 1985;55(4):805-828. [PubMed: 3967175]
32. Vickery A. Thyroid papillary carcinoma. Pathological and philosophical controversies. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(8):797-807. [PubMed: 6660352].
33. Hawk W, Hazard J. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q.* 1976;43(4):207-215. [PubMed: 1000814].
34. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. WHO Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* Eds IARC Press: Lyon; 2004.
35. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36(6):425-437.

36. Chan JK, Saw D. The grooved nucleus. A useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol*. 1986;10(10): 672-679. [PubMed: 3766846]
37. Deligeorgi-Politi H. Nuclear crease as a cytodiagnostic feature of papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsies. *Diagn Cytopathol*. 1987;3(4):307-310. [PubMed: 3428064].
38. Scopa CD, Melachrinou M, Saradopoulou C, Merino MJ. The significance of the grooved nucleus in thyroid lesions. *Mod Pathol*. 1993; 6(6):691-694. [PubMed: 8302810].
39. Sobrinho-Simões M, Soares J, Carneiro F, Limbert E. Diffuse follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: Report of eight cases of a distinct aggressive type of thyroid tumor. *Surg Pathol*. 1990;3:189-203.
40. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: A study of 17 cases. *Hum Pathol*. 1991;22(12):1195-1205. [PubMed: 1748427].
41. Swaak-Kragten AT, de Wilt JH, Schmitz PI, Bontenbal M, Levendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma--treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):100-104. [PubMed: 19328572]
42. Hazard JB, Hawk WA, Crile JrGJr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1959;19(1):152-161. [PubMed: 13620740]
43. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*. 1997;79 (3):564-573. [PubMed: 9028369].
44. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer* 1998;83(12):2638-2648. [PubMed: 9874472]
45. Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2000; 1(4):359-367. [PubMed: 12057161].
46. Kebebew E, Ituarte PH, Siperste in AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000;88(5):1139-1148. [PubMed: 10699905]
47. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors*. 6th ed. Eds Springer-Verlag, New York; 2002.
48. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11):1167-1214. [PubMed: 19860577]
49. Hegedus L, Nygaard B, Hansen JM. Is routine thyroxine treatment to hinder postoperative recurrence of nontoxic goiter justified? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):756-760. [PubMed: 10022449].



ANALYTICAL EPIDEMIOLOGY AND DIAGNOSIS OF THYROID NODULE IN WESTERN ALGERIA (SIDI BEL ABBES REGION)

**A. F. BENDOUIDA^{1*}, N. HARIR¹, M. DIAF¹, F. SELLAM¹, A. RIH¹,
L. BELHANDOUZE² AND S. MOULESSEHOUL¹**

¹Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University of Sidi Bel
Abbes (Ex ITMA), Algeria.

²Department of General Surgery, University Hospital Dr. Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbes, Algeria.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Author AFB designed performed the research and wrote the paper; authors MD, FS, AR and LB contributed analytical tools; authors NH and SM designed the research, analyzed data and wrote the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Received: 10th September 2015

Accepted: 26th September 2015

Published: 15th October 2015

Original Research Article

ABSTRACT

Thyroid nodule disease is a very common condition in clinical practice. We targeted this morbidity because of its frequency in the endemic area of western Algeria (Sidi bel Abbes region). The aim of this work was to study the epidemiological aspects and highlighting the importance of diagnostics means in the diagnosis accuracy of thyroid nodules and their preoperative evaluation. This was an epidemiological retrospective descriptive study of patients with thyroid nodule, operated at the department of surgery, in Sidi bel Abbes University Hospital HASSANI Abdelkader, during the period of ten years (January 2004 to December 2013). The medical records data were analyzed through the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 20.0). Of the 449 patients included, (92.65%) were women. Mean age of thyroid nodule patients at diagnosis was 45.07 ± 13.43 years. The most affected blood group was type O⁺. In 60.56% of cases, the nodules were euthyroid. The median time between the discovery of the first thyroid signs and the first consultation was 49.34 ± 56.94 months (0.5 - 420 months). The Phi coefficient reflect a very strong positive association between the forms of cold, hot, warm thyroid nodule and the seat of this pathology with $\phi = 1.027$. Thus, the seat of thyroid nodule was influenced by the nature of nodule if solid, cystic or mixed with $\phi = 1.307$. Also, the degree of association between the forms cold, hot, warm thyroid nodule and solid, cystic, mixed thyroid nodule was very strong positive with $\phi = 1.282$. We concluded that in the region of Sidi Bel Abbes, thyroid nodule is a health dilemma which affected the more women with younger age than the men.

Keywords: Thyroid; nodule; epidemiological aspects; diagnosis means.

1. INTRODUCTION

Thyroid gland is unique among endocrine organs as it is the largest endocrine gland in the body and the first to develop in fetal life. Even after 100 years, thyroid gland has been the subject of intense research and considerable attention due to the vast array of developmental, inflammatory, hyperplastic and neoplastic disorders which are exceedingly common in clinical practice [1]. In our study, we targeted the thyroid nodular diseases. It is an abnormal growth of cells within the thyroid gland that represents a commonly encountered medical problem in about 4–8% of adults by palpation and about 41% by ultrasound while may be in about 50% of the population at autopsy studies [2–4]. Thyroid nodules are rather common in regions with inadequate iodine supply [5]. Women tend to have more nodules than men with the prevalence of nodules increasing with age [6]. Their prevalence largely depends on the method of screening and the evaluated population [7–9]. Most nodules are euthyroid and are asymptomatic [6, 10]. The majority of thyroid nodules are not palpable, it is discovered incidentally on physical examination or radiographic studies [10]. This makes the management of thyroid nodules an important topic [6]. Thus, clinical evaluation is not sensitive for thyroid gland disease and, therefore, laboratory examination is necessary [11]. Investigations performed include thyroid function test, free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3) and thyrotropin or TSH. Increased levels of TSH indicate hypothyroidism. If the TSH levels are below normal and FT4 with FT3 levels are increased, this is suggestive of hyperthyroidism, therefore, indicating a hyperfunctioning nodule. Moreover, the thyroid scintigraphy is used to distinguish between hypofixant and hyperfixant nodules. Technetium pertechnetate or iodine 123 or 131 has been used widely in this technique. When the uptake is absent, the nodule is described as cold; when it is equivalent to the surrounding thyroid tissue, the nodule is warm and if the uptake is more than the surrounding thyroid tissue, the nodule is hot [6]. Additionally, sonography of the neck is useful in differentiating solid from cystic nodules [12]. With the help of sonography, nodules as small as 0.3 cm can be diagnosed. Ultrasound is also very useful for the follow up of previously diagnosed nodules over time with serial examinations [6]. The aim of this work was to study the epidemiological aspects and highlight the diagnostics means of thyroid nodule in western Algeria (case of the region of Sidi bel Abbes).

2. MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective descriptive study over a period of ten years from 2004 to 2013 based on the

medical records of patients affected by the thyroid nodule at the department of surgery of Sidi Bel Abbes university hospital. The variables parameters were age, sex, blood type, related diseases, thyroid hormone tests, scintigraphy and ultrasound diagnostics methods. Statistical analysis was performed using SPSS software with Fisher exact test and chi-square analysis ($p < 0.05$ significant) with Phi coefficient $\phi = + 0.70$ higher very strong positive relationship.

3. RESULTS

Our survey has been done over 449 subjects suffering from thyroid nodule (92.65% women and 7.35% men). We reported an overall female predominance with female to male ratio of 12.6. The mean age was about 45.07 ± 13.43 years, ranging from 16 to 83 years old. The most affected age groups were 36–40 years in women and 46–55 years in men, while the least affected age ranges were 10–15 years followed by 21–25 years in women and 76–85 years in men (Fig. 1).

In 289 patients', the disease was figured out by the presence of symptoms (89.62%) frequently dry cough, dry mouth, dysphagia, dyspnea, sign of hyperthyroidism and hypothyroidism; self palpation (5.53%) and observation of patients' entourage (1.04%). We noticed as well that 3.81% of subjects were diagnosed because of the following condition: influenza-like illness in 4 cases, colon problem in 1 case, cervical arthrosis in 1 case, pain in the right shoulder in 1 case, diabetes in 1 case. 2 cases were diagnosed through a radiologist during a control thyroid ultrasound examination and 1 case in preoperative preparation for cholecystectomy (Table 1).

In our study, the blood type was recorded in 431 subjects. O^+ was the most predominant one with a rate of 45.71%, followed by A^+ in 28.77% of cases. AB^- (0.46%) was the less common blood type in our patients' (Table 1). The assessment of the association between blood type and gender revealed no association between this two variables ($\phi = 0.127$) (little or no association). Concerning the related disease mentioned for 411 patients', only 10.95% of patients suffered from high blood pressure, 3.89% from non-insulin dependent diabetes and 3.65% from blood pressure with non-insulin dependent diabetes (Table 1).

Table 2 illustrates thyroid hormone tests of 431 patients. This important method to evaluate thyroid functioning revealed the euthyroid in 60.56%,—the hypothyroidism in 31.32% and the hyperthyroidism in 8.12% (Table 2). In our respective study, scintigraphy

diagnostic of 262 patients' reflected 85.88% cases that developed cold thyroid nodule, followed by 11.45% with hot thyroid nodule, 1.91% with hot thyroid nodule in right lobe and cold thyroid nodule in left lobe and finally 0.76% patients' presented warm thyroid nodule.

Table 3 demonstrates that most thyroid nodules were located in right and left lobes (31.96%), followed by 26.71% in right lobe and 23.74% of nodule in left lobe. The ultrasound diagnostic of thyroid nodule revealed that solid nodules were reported in 59.25%, cystic nodules in 11.53%, mixed nodules in 9.92% and of mosaic nature in 15.01. The presence of solid nodule was particularly located in the right lobe with

cystic nodule situated in left lobe in 2.41% of patients'.

The average duration of the pathology was 49.34 ± 56.94 (mean \pm S.D.; range, 0.5 - 420 months). However, the average tumor size in major axis of right, left lobes and isthmus respectively were 24.50 ± 15.61 (mean \pm S.D.; range, 3 - 120 mm), 28.93 ± 17.98 (mean \pm S.D.; range, 4 - 120 mm) and 18.45 ± 9.52 (mean \pm S.D.; range, 5 - 40 mm). Thus the tumor size of right and left lobes increased with the duration of pathology (Fig. 2 & 3); but, the tumor size of isthmus decreased with the duration of pathology (Fig. 4).

Table 1. Patients' clinical features

Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Diagnosis method of thyroid diseases		
Symptomatology	259	89.62
Self-palpation	16	5.53
Diagnosis	11	3.81
Observation of patients' entourage	3	1.04
Blood group		
O+	197	45.71
A+	124	28.77
B+	54	12.53
O-	20	4.64
AB+	16	3.71
A-	11	2.55
B-	7	1.62
AB-	2	0.46
Related diseases		
Absence	302	73.48
High blood pressure	45	10.95
Non-insulin dependent diabetes	16	3.89
High blood pressure and non-insulin dependent diabetes	15	3.65
Bronchial asthma	4	0.97
Psychiatric disease	4	0.97
Anemia	3	0.73
Rheumatoid arthritis	3	0.73
Insulin dependent diabetes	2	0.48
Chronic irritable bowel syndrome	2	0.48
Osteoarthritis	2	0.48
Parkinson's disease	1	0.24
Respiratory allergy	1	0.24
Heart disease	1	0.24
Epigastralgia	1	0.24
Cervical arthrosis	1	0.24
Emphysema	1	0.24
Renal microlithiasis	1	0.24
Recurrent angina	1	0.24
Chronic sinusitis	1	0.24
Chronic otitis	1	0.24
Anxiety	1	0.24
Dysmenorrhea	1	0.24
Gastritis	1	0.24

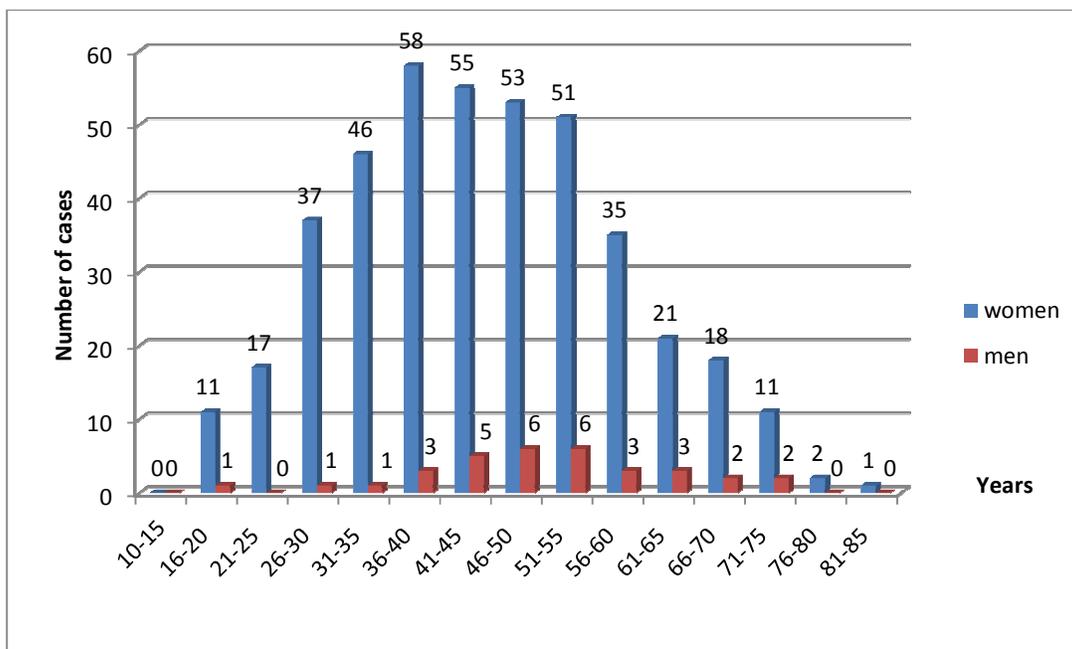


Fig. 1. Distribution of thyroid nodule by age and gender

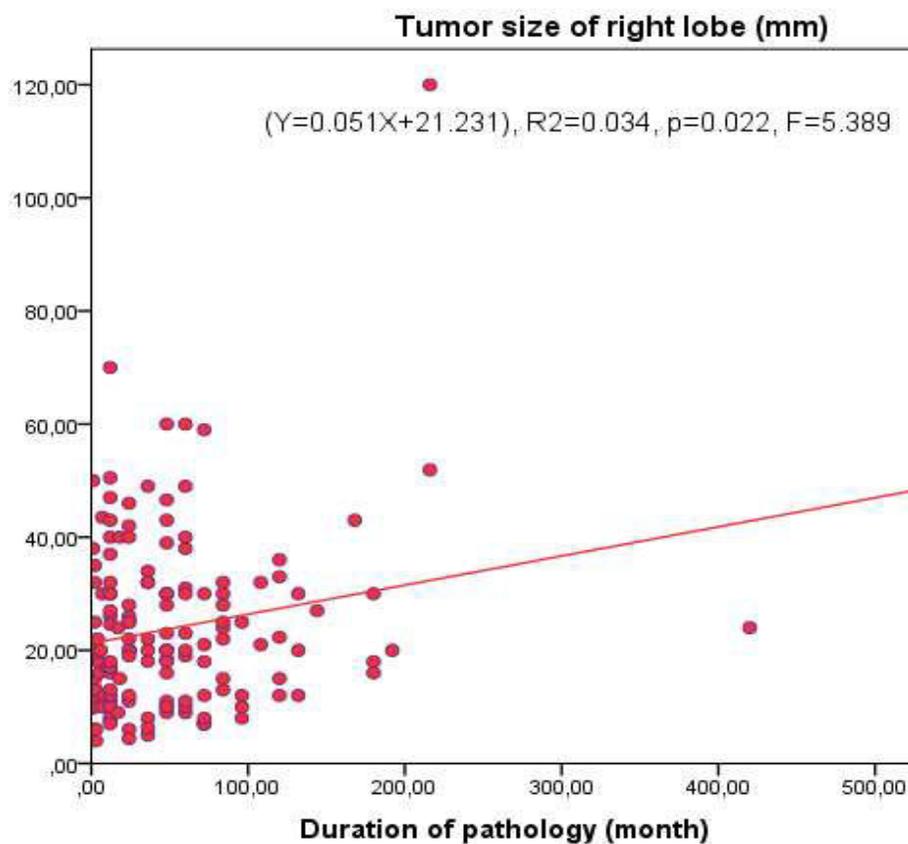


Fig. 2. Relationship between the duration of the pathology and the tumor size in the right lobe

Table 2. The thyroid hormone tests and the scintigraphy diagnostic of thyroid nodule

Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Thyroid hormone tests		
Euthyroid	261	60.56
Hypothyroidism	135	31.32
Hyperthyroidism	35	8.12
Scintigraphy diagnostic		
Cold thyroid nodule	225	85.88
Hot thyroid nodule	30	11.45
Hot thyroid nodule in right lobe and cold thyroid nodule in left lobe	5	1.91
Warm thyroid nodule	2	0.76

Standard value hormones: TSH= 0.27- 4.20 μ U/ml, FT4= 9-20 pmol/l, FT3= 3.10-6.80 ng/l

Table 3. Ultrasound diagnostic of thyroid nodule

Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Seat of thyroid nodule		
Right and left lobes	140	31.96
Right lobe	117	26.71
Left lobe	104	23.74
Right and left lobes and isthmus	28	6.39
Absence of nodule	16	3.65
Isthmo left lobe	10	2.28
Isthmo right lobe	9	2.05
Isthmus	6	1.37
Left lobe and isthmus	5	1.14
Right lobe and isthmus	3	0.68
Nature of thyroid nodule		
Solid nodule	221	59.25
Cystic nodule	43	11.53
Mixed nodule	37	9.92
Absence of nodule	16	4.29
Mosaic	56	15.01
Solid nodule in right lobe/ Cystic nodule in left lobe	9	2.41
Solid and cystic nodules in left lobe	6	1.60
Mixed nodule in left lobe/ Solid nodule in right lobe	6	1.60
Solid nodule in left lobe/ Cystic nodule in right lobe	4	1.07
Mixed nodule in left lobe/ Cystic nodule in right lobe	3	0.80
Solid and cystic nodules in right lobe	3	0.80
Solid nodule in right and left lobes/ Cystic nodule in right lobe	3	0.80
Mixed nodule in right lobe/ Solid nodule in left lobe	2	0.54
Cystic nodule in right and left lobes/ Solid nodule in left lobe	2	0.54
Mixed and cystic nodules in right lobe	2	0.54
Solid nodule in right isthmolobe/ Cystic nodule in left lobe	2	0.54
Solid nodule in left lobe/ Cystic nodule in isthmus and right lobe	2	0.54
Solid and cystic nodules in left and right lobes	1	0.27
Solid nodule in right and left lobes/ Cystic nodule in isthmus	1	0.27
Mixed nodule in isthmus/ Cystic nodule in right and left lobes	1	0.27
Solid nodule in right lobe/Mixed and cystic nodules in left lobe	1	0.27
Mixed nodule in left lobe/ Solid nodule in left and right lobes	1	0.27
Solid and mixed nodules in right lobe/ Solid and cystic nodules in left lobe	1	0.27
Mixed nodule in right lobe/ Cystic nodule in right and left lobes	1	0.27
Mixed and cystic nodules in left lobe	1	0.27
Solid and cystic nodules in right lobe/ Solid nodule in left lobe and isthmus	1	0.27
Solid and cystic nodules in right lobe/ Cystic nodule in left lobe	1	0.27
Solid nodule in right and left lobes/ Cystic in isthmus	1	0.27
Solid and cystic nodules in right lobe/ Solid nodule in left lobe	1	0.27

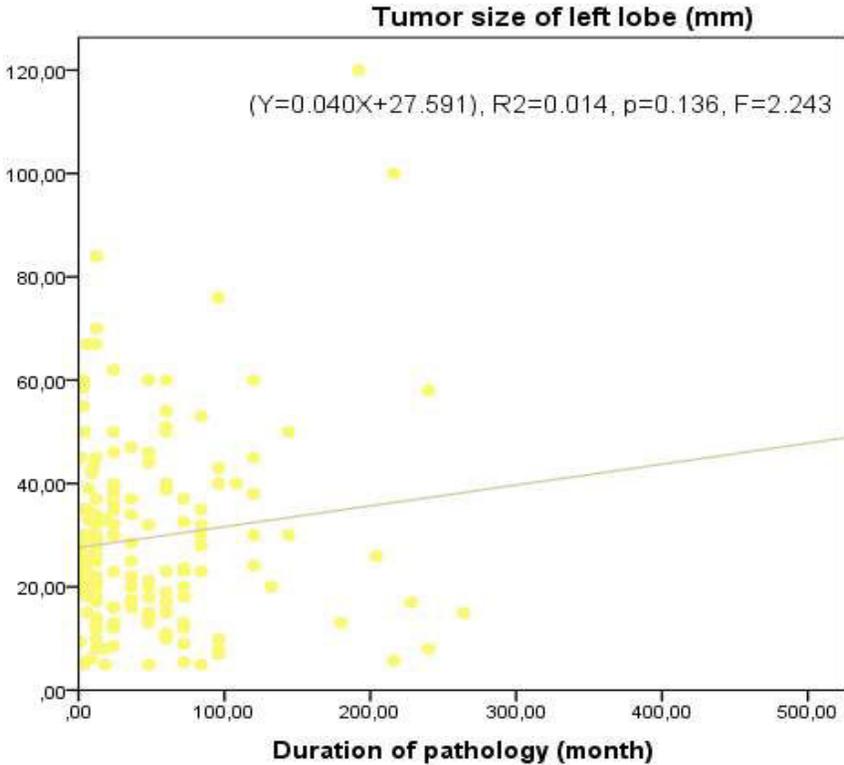


Fig. 3. Relationship between the duration of the pathology and the tumor size in left lobe

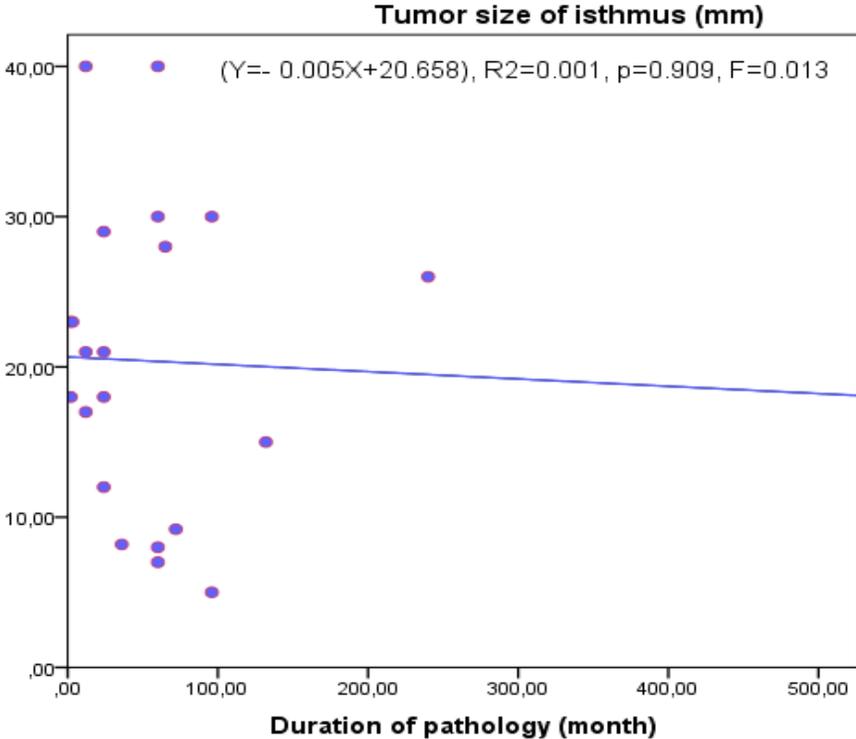


Fig. 4. Relationship between the duration of the pathology and the tumor size in isthmus

Table 4. Relationship between diagnosis means

Variables		Value	P Value for statistical test ^a
Blood group-Thyroid hormone tests			
Nominal by Nominal	Phi	0.270	0.147
	Cramer's V	0.156	
Blood group-Scintigraphy diagnostic			
Nominal by Nominal	Phi	0.454	0.000
	Cramer's V	0.203	
Blood group- Seat of thyroid nodule			
Nominal by Nominal	Phi	0.543	0.001
	Cramer's V	0.192	
Blood group- Nature of thyroid nodule			
Nominal by Nominal	Phi	0.660	0.964
	Cramer's V	0.233	
Scintigraphy diagnostic- Seat of thyroid nodule			
Nominal by Nominal	Phi	1.027	0.000
	Cramer's V	0.459	
Seat of thyroid nodule- Nature of thyroid nodule			
Nominal by Nominal	Phi	1.307	0.000
	Cramer's V	0.413	
Scintigraphy diagnostic - Nature of thyroid nodule			
Nominal by Nominal	Phi	1.282	0.000
	Cramer's V	0.574	
N of Valid Cases		430	

(Table 4) illustrates the assessment of the level of association between blood type and thyroid hormone tests results reflecting that variables were not influenced by the blood group with the $\phi = 0.270$ (little or no association). The relation between blood type and scintigraphy diagnostic demonstrated that blood type was not influenced the forms of cold, hot and warm thyroid nodule ($\phi = 0.454$, weak positive association), the same thing was reported for the seat of thyroid nodule with $\phi = 0.543$ and the nature of thyroid nodule with $\phi = 0.660$. In contrast, the relationship between the cold, hot, warm thyroid nodule and the seat of this pathology reflected a very strong positive association ($\phi = 1.027$). Moreover, the seat of thyroid nodule influenced the nature of nodule if solid, cystic or mixed with $\phi = 1.307$ (very strong positive association). In addition, the degree of association between the forms and the nature of thyroid nodule was very strong positive with $\phi = 1.282$.

4. DISCUSSION

Thyroid nodular disease is much more common in women as reported in the present survey with female to male ratio of 12.6:1 and their prevalence increases with age [13]. These results match with many other previous investigations as those of Musani et al. which illustrated female male ratio was 8.5:1, Hand et al. in which female male ratio was 6.35:1 and Russel et al. showed female to male ratio 3:1 [14–16].

In our respective study, the most affected age groups were 36-40 years in the female gender and 46- 55 in the male gender. The age of women is young compared to men age. Therefore, the age and sex are important for risk stratification of thyroid nodules [6].

The study results indicated that patients with O⁺ blood type experienced higher chance rates than those with type A, B or AB; since it was the old blood and the majority of people have a blood group type O⁺. In the other hand; the blood group type O⁺ was the dangerous blood group because the sick with this blood type were most affected by many human diseases including different cancers situated in overall, esophagus, lung, stomach, liver, pancreas, rectum, colon, kidney, bladder, blood, breast and prostate. These results matched with many other previous investigations as those of Sun et al. [17-19]. The assessment of the level of association between the blood group type of patients' thyroid tumor and the gender was reflected that no association between this two variables ($p > 0.05$). In contrast, the study of Fayrouz et al. [20] found in reality that the relation between blood group type of healthy subjects and gender is statistically significant as $p < 0.05$.

Our results showed that among patients some had high blood pressure (10.95%), non-insulin dependent diabetes (3.89%) and high blood pressure associated with non-insulin dependent diabetes (3.65%). Despite these low rates the study of Guo et al. [21] affirmed

that hypertension as well as pre-diabetes and diabetes might be independent risk factors for thyroid nodules. Anil et al. [22] affirmed that the thyroid volume and nodule prevalence were higher in the pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus.

The most nodules were euthyroid as reported in the study of Datta et al. [6] followed by hypothyroidism and hyperthyroidism (Table 2). These results showed clearly that the thyroid dysfunction was responsible for the appearance of clinical signs. That is why the thyroid hormone tests were necessary in order to identify patients with hypothyroidism or unsuspected thyrotoxicosis [23].

Datta et al. [6] reported that 80% of thyroid nodules are cold, 10% are hot and 10% are warm. This percentage was close to our results which were about 85.88% cold thyroid nodule, 11.45% hot thyroid nodule, but it was different concerning warm thyroid nodule (0.76 %). In addition, thyroid scintigraphy is useful in diagnosing autonomous toxic nodules for patients with hyperthyroidism. These nodules appear hot on the scan. The scans are also helpful in diagnosing ectopic thyroid tissue, such as lingual thyroid.

Our survey showed clearly that the sonography has been viewed as a standard imaging method for detecting and diagnosing thyroid nodules and guiding intervention [24–27]. It is necessary to define the seat of thyroid nodule if it is on the right lobe, left or isthmus. Furthermore, recent prevalence of ultrasonography has facilitated not only the detection of thyroid nodules but also the qualitative evaluation [28–33]. It categorizes nodules as solid, cystic, or mixed with more than 90% accuracy and is the best method of determining the volume of a nodule. Ultrasonography is particularly useful during the follow-up, since it can distinguish nodular growth from intranodular hemorrhage [8,23]. In our respective study, the most overall thyroid nodules were located in right and left lobes, followed by right lobe then left lobe. This means of diagnosis recorded the location of solid nodule specifically in right lobe with cystic nodule in left lobe, since the right lobe is generally better vascularized and larger than the left [34]. Thus, our study showed that the tumor size of right and left lobes increases with the duration of disease but of isthmus was decreased despite the nodules that generally grow slow or remain unchanged for a prolonged period of time [35].

Our survey demonstrated that there is a relationship between the forms of cold, hot, warm thyroid nodule and the seat of this pathology with $\phi = 1.027$ (very strong positive association). Thus, the seat of thyroid

nodule was influenced the nature of nodule if solid, cystic or mixed with $\phi = 1.307$ (very strong positive association). In addition, the degree of association between the forms cold, hot, warm thyroid nodule and solid, cystic, mixed thyroid nodule had a strong positive association with $\phi = 1.282$.

5. CONCLUSION

Our survey found that thyroid nodule represents a health dilemma. That's why endocrinologists, biologists, radiologists and surgeons should work hand in hand for a better treatment of patients. More awareness programs are required for a precocious care of thyroid nodules in order to help people living in endemic areas like Western Algeria (Sidi bel Abbes region).

ETHICAL APPROVAL

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the members of the department of surgery of Sidi Bel Abbes university hospital for their invaluable support, guidance, and educational insight.

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodule: final report of a 15 year study of incidence of thyroid malignancy. *Ann Int Med.* 1968; 69(3): 537–540. [PubMed: 5673172].
2. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bencedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24(1):102–132. [PubMed: 12588812].
3. Dighe M, Kim J, Luo S, et al. Utility of the ultrasound elastographic systolic thyroid stiffness index in reducing fine needle aspirations. *J Ultrasound Med.* 2010;29(4): 565–574. [PubMed: 20375375].
4. Luo S, Kim EH, Dighe M, et al. Thyroid nodule classification using ultrasound

- elastography via linear discriminant analysis. *Ultrasonics*. 2011;51(4): 425–431. [PubMed: 20375375].
5. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: Ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*. 2004;14(11):926–932. [PubMed: 15671771].
 6. Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surgical Oncology*. 2006;15(1):33–42. [PubMed: 16935490].
 7. Leech JV, Smith LW, Clute HM. Aberrant thyroid glands. *The American Journal of Pathology*. 1928;4(5):481–492. [PubMed: 19969814].
 8. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: Evaluation and management. *The New England Journal of Medicine*. 1985;313(7): 428–436. [PubMed: 3894966].
 9. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1997;26(4):777–800. [PubMed: 9429860].
 10. Perlmutter M, Slater SL. Which nodular goiters should be removed; a physiologic plan for the diagnosis and treatment of nodular goiter. *New England Journal of Medicine*. 1956;255(2): 65–71. [PubMed: 13334798].
 11. Jarlov AE. Observer variation in the diagnosis of thyroid disorders. Criteria for and impact on diagnostic decision-making. *Danish Medical Bulletin*. 2000;47(5):328–339. [PubMed: 11155660].
 12. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2001;30(2):339–360. [PubMed: 11444166].
 13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–1214. [PubMed: 19860577].
 14. Musani MA, Khan FA, Malik S, et al. Fine needle aspiration cytology: sensitivity and specificity in thyroid lesions. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2011;23(1):34–36. [PubMed: 22830141].
 15. Handa U, Garg S, Mohan H, et al. Role of fine needle aspiration cytology in diagnosis and management of thyroid lesions: A study on 434 patients. *J Cytol*. 2008;25(1):13–17.
 16. Howard RJ. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. In *Stell and Maran's, Head and Neck Surgery*, 4 ed, Pp 459– 485. Eds Butterworth & Heinemann; 2000.
 17. Sun W, Wen CP, Lin J, et al. ABO blood types and cancer risk— A cohort study of 339,432 subjects in Taiwan. *Cancer Epidemiology*. 2015;39(2):150–156. [PubMed: 25600007].
 18. Isik A, Peker K, Firat D, et al. Importance of metastatic lymph node ratio in non-metastatic, lymph node-invaded colon cancer: a clinical trial. *Med Sci Monit*. 2014;20:1369-1375. [PubMed: 25087904].
 19. Isik A, Okan I, Firat D, et al. A new prognostic strategy for gastric carcinoma: Albumin level and metastatic lymph node ratio. *Minerva Chir*. 2014;69(3):147-153. [PubMed: 24970303].
 20. Fayrouz IN, Farida N, Irshad AH. Relation between fingerprints and different blood groups. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2012;19(1):18–21. [PubMed: 22152443].
 21. Guo H, Sun M, He W, et al. The prevalence of thyroid nodules and its relationship with metabolic parameters in a Chinese community-based population aged over 40 years. *Endocrine*. 2014;45(2):230–235. [PubMed: 23720025].
 22. Anil C, Akkurt A, Ayturk S, et al. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism clinical and experimental*. 2013;62(7):970–975. [PubMed: 23395200].
 23. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *The New England Journal of Medicine*. 1993;328(8):553–559. [PubMed: 8426623].
 24. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*. 1998;8(1): 15–21. [PubMed: 9492148].
 25. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med*. 1998;17(8):487–496. [PubMed: 9697951].
 26. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*. 2000;133(9):696–700. [PubMed: 11074902].
 27. Eden K, Mahon S, Helfand M. Screening high-risk populations for thyroid cancer. *Med*

- Pediatr Oncol. 2001;36(5):583–591. [PubMed: 11340616]
28. Yokozawa T, Fukata S, Kuma K, et al. Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg.* 1996; 20(7):848–853. [PubMed: 8678961]
29. Raber W, Kaserer K, Niederle B, et al. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. *Thyroid.* 2000;10(8):709–712. [PubMed:11014317].
30. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, et al. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Annals of Surgery.* 2002;235(5):656–664. [PubMed: 11981211].
31. Kobayashi K, Fukata S, Miyauchi A. Diagnosis of follicular carcinoma of the thyroid: Role of sonography in preoperative diagnosis of follicular nodules. *Journal of Medical Ultrasonics.* 2005;32:153–158.
32. Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(3):240–248. [PubMed: 17315032].
33. Ito Y, Amino N, Yokozawa T, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid.* 2007;17(12):1269–1276. [PubMed: 17988196].
34. Santelli D, Martin C. Thyroid function. In Martin C, Riou B, Vallet B. *Applied human physiology*, Eds Arnette Wolters KluwerHaut du formulaireBas du for. 2009;507–532.
35. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Annals of Internal Medicine.* 2003;138(4):315–318. [PubMed: 12585829].

ISSN: 1110-7782

***THE EGYPTIAN JOURNAL
OF
INTERNAL MEDICINE***



Volume 28

Number 1

March 2016

Medknow

 Wolters Kluwer

Clinical cytohistopathological study of benign thyroid disease in Sidi Bel Abbes region, western Algeria

Achwak F. Bendouida^a, Nouria Harir^a, Mustapha Diaf^a, Lahcen Belhandouze^b, Ferial Sellam^a, Soraya Moulessehou^a, Aicha Rih^a

^aDepartment of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University, ^bDepartment of General Surgery, University Hospital Dr. Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbes, Algeria

Correspondence to Achwak F. Bendouida, PhD, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University, P.O. Box 89, Sidi Bel Abbes 22000, Algeria
Tel: + 213775621259;
E-mail: fatna_bilogie@yahoo.com

Received 28 August 2015

Accepted 14 November 2015

The Egyptian Society of Internal Medicine
2016, 28:5–8

Background and objective

Benign thyroid disease is the most common disorder of the endocrine system. Our study aimed to analyze the clinical and cytohistological diagnosis of benign thyroid disease in western Algeria (Sidi Bel Abbes region) as well as define the characteristics of this pathology.

Patients and methods

This was an epidemiological retrospective descriptive study of patients with benign thyroid disease, performed at the Department of Surgery, University Hospital Dr Hassani Abdelkader, in Sidi Bel Abbes, during the period of 10 years (from January 2004 to December 2013). The medical data were analyzed using the statistical package for the social sciences (SPSS, version 20.0).

Results

A total of 430 patients were recorded (33 men and 397 women). The average age of patients at diagnosis was 45.02 ± 13.41 years. Our survey demonstrated that 42.09% of the population had solitary nodular goiters, 27.44% had multinodular goiter, 21.63% of patients had binodular goiter, 5.35% had solitary nodule, and finally 3.49% were affected by goiter diseases. Fine-needle aspiration cytology analysis revealed that benign dystrophic lesion was present in most cases (25.93%), followed by hyperplasia (22.56%) and suspicion of malignancy (14.14%). Our results revealed that benign thyroid disease could be recurrent and hereditary. Histopathologically, colloid goiter, multinodular goiter, and vesicular adenoma were recorded in 23.75, 21.07, and 13.03%, respectively.

Conclusion

According to our results, benign thyroid disease in the region of Sidi Bel Abbes is a frequent health illness that is predominant in young women compared with young men of same age.

Keywords:

clinical, cytohistological, diagnosis, surgery, thyroid

Egypt J Intern Med 28:5–8
© 2016 The Egyptian Society of Internal Medicine
1110-7782

Introduction

Thyroid diseases are of great importance because most of them are amenable to medical or surgical management. They include goiter and mass lesions of thyroid [1]. It is endemic in many countries around the world. In fact, goiter is clearly the most common disorder of the endocrine system [2]. Moreover, thyroid nodules are more common in women, in older individuals, in those with a history of radiation exposure, or in those taking diets rich in goitrogens or diet deficient in iodine [1]. Nodules in the anterior part of the neck may have differential diagnoses, which include thyroid etiologies and extrathyroidal lesions [3,4]. Surgical treatment of benign thyroid disease is based on different result from diagnostic method. First, a clinical examination is carried out, which details the type of thyroid disease to determine whether it is goiter or nodular goiter. In addition, fine-needle aspiration cytology (FNAC) is carried out, which involves preparing smears from the thyroid nodules. It has significantly reduced surgery

on benign nodules [5]. The most of these nodules are benign, requiring no surgical intervention, but the symptoms associated with the nodule, such as difficulty in breathing, dysphagia or a change in voice, retrosternal extension, deviation of the trachea, and distortion, are indications for surgery [3,6]. The specimen should be described as a total thyroidectomy, left lobectomy, or right lobectomy (with or without isthmus). The specimen should be weighed, measured, and then the external appearance should be described on the report of histopathology diagnosis [7]. This study aimed to describe the clinical and cytohistological profile of benign thyroid disease in western Algeria (case of Sidi Bel Abbes region).

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

Patients and methods

Our retrospective study was performed using a database of 430 patients with benign thyroid nodule who had been diagnosed at the Surgery Department of the University Hospital Center Dr Hassani Abdelkader of Sidi Bel Abbes region, from 2004 to 2013. The studied parameters were age, sex, clinical examination, cytopathology outcome, surgery history of patient, recidivism period, surgery treatment of patient and their family medical treatment, and also their histopathology outcome. Only patients with confirmed pathological benign thyroid disease were included for the analysis. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using statistical package for the social sciences (SPSS) statistics (20.0, August 2011; IBM Corporation, Chicago, Illinois, USA).

Results

Our report was based on 430 patients operated of benign thyroid nodule, including 33 men and 397 women. Their ages ranged from 16 to 83 years, with an average of 45.02 ± 13.41 years. Thyroid disease was more common in women than in men, with a female-to-male ratio of 12.03: 1. The most affected age group was 41–60 years, comprising 45.59% female and 60.60% male patients (Table 1). As regards the reason of surgery, in 42.09% of the cases it was solitary nodular goiter, in 27.44% multinodular goiter (three nodules and more), in 21.63% binodular goiter, in 5.35% solitary nodule, and in 3.49% it was goiter diseases (Table 1).

Table 2 shows that 25.93% of our patients had a benign dystrophic lesion, 22.56% had hyperplasia, 14.14% had a suspicious malignancy, and 12.45% had a benign cystic dystrophic lesion.

Table 3 shows that the majority of our patients (94.19%) did not benefit from previous surgery, whereas 2.77% of patients were treated with left loboisthmectomy and the same percentage of patients underwent right loboisthmectomy. The average recidivism period was about 14.31 ± 11.13 (mean \pm SD) (range: 2–37 years). We noticed that, after stopping hormone therapy for 1 year in two patients, the duration of recurrence of nodule was 5 years. Thus, surgical treatments that

were performed over the patients were as follows: total thyroidectomy (47.21%), right loboisthmectomy (26.51%), left loboisthmectomy (25.58%), left lobectomy (0.46%), and right lobectomy (0.23%). As regards family surgical treatment, we found that 3.54% of the mothers were treated with total thyroidectomy for goiter and 2.21% of the sisters had undergone total thyroidectomy for goiter. Family medical treatment was as follows: 9.39% for goiter, 0.47% for nodules, 0.47% for hyperthyroidism, and 0.47% for hypothyroidism.

Histological analysis reflected that the most common histological subtypes recorded in the database of our patients were colloid goiter (23.75%), followed by multinodular goiter (21.07%) and vesicular adenoma (13.03%) (Table 4).

Table 1 Patient's clinical features

Parameters	Number of cases	Percentage (%)
Gender		
Female	397	92.32
Male	33	7.67
Age		
Female/ Male		
(> 20)	11/1	2.77/3.03
(21- 40)	155/5	39.04/15.15
(41- 60)	181/20	45.59/60.60
(61- 80)	49/7	12.34/21.21
(< 80)	1/0	0.25/00
Clinical examination		
Solitary nodular goiter	181	42.09
Multi-nodular goiter	118	27.44
Bi-nodular goiter	93	21.63
Solitary nodule	23	5.35
Goiter	15	3.49

Table 2 Cytopathology outcome of benign thyroid nodule

Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Benign dystrophic lesion	77	25.93
Hyperplasia	67	22.56
Suspicious of malignancy	42	14.14
Cyst	37	12.45
Adenoma	30	10.10
Colloid goiter	11	3.70
Colloid nodule	9	3.03
Colloid nodular goiter	8	2.69
Inflammatory nodular goiter	2	0.67
Chronic thyroiditis on colloid goiter	2	0.67
Thyroiditis	2	0.67
Hashimoto's thyroiditis on goiter	2	0.67
Dystrophic lesion with thyroiditis	2	0.67
Chronic lymphocytic thyroiditis	1	0.34
Abscess	1	0.34
Subacute thyroiditis	1	0.34
Lymphocytic thyroiditis	1	0.34
Fibroadenoma	1	0.34
Lymphocytic thyroiditis on nodular goiter	1	0.34

Table 3 Patient's and family medical and surgical treatment

Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Surgery history of patient		
Absence	373	94.19
Left lobeisthmectomy	11	2.77
Right lobeisthmectomy	11	2.77
Lymph node biopsy	1	0.25
Surgery treatment of patient		
Total thyroidectomy	203	47.21
Right lobeisthmectomy	114	26.51
Left lobeisthmectomy	110	25.58
Left lobectomy	2	0.46
Right lobectomy	1	0.23
Surgery treatment of family		
Absence	204	90.26
Total thyroidectomy for goiter in the mother	8	3.54
Total thyroidectomy for goiter in one sister	5	2.21
Total thyroidectomy for goiter in two sisters	1	0.44
Total thyroidectomy for goiter in the mother and two sisters	1	0.44
Total thyroidectomy for goiter in the mother and brother	1	0.44
Total thyroidectomy for goiter in the mother and aunt	1	0.44
Total thyroidectomy for goiter in the two aunt	1	0.44
Total thyroidectomy for nodule in the mother and sister	1	0.44
Total thyroidectomy for nodule in the mother	1	0.44
Total thyroidectomy in the father (medullary cancer)	1	0.44
Lobeisthmectomy for nodule in aunt	1	0.44
Medical treatment of family		
Absence	190	89.20
Family goiter	20	9.39
Family nodule	1	0.47
Family hyperthyroidism	1	0.47
Family hypothyroidism	1	0.47

Discussion

This retrospective cohort study assessed the incidence of thyroid disease and found that it was more common in women than in men, with a female-to-male ratio of 12.03: 1. This observation matched with many other previous investigations [8]. In our study, the most common affected age group among both women and men was 41–60 years.

Our study explains the different clinical forms of thyroid disease, which were goiter, solitary nodule, solitary nodular goiters, binodular goiter, and multinodular goiter. Throughout the world, goiter is clearly the most common disorder of the endocrine system. Many countries it is endemic, this is contradictory to our result, in which a low incidence rate of 3.49% was observed for goiter [2]. In contrast, the nodule could develop in a normal size of thyroid (solitary nodule), or as an increased thyroid volume but homogeneous

Table 4 Histopathology outcomes of benign thyroid nodule

Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Colloid goiter	62	23.75
Multi-nodular goiter	55	21.07
Vesicular adenoma	34	13.03
Goiter	27	10.34
Diffuse lymphoid hyperplasia	25	9.58
Nodular goiter	18	6.9
Goiter Basedow	7	2.69
Benign dystrophic lesion	7	2.69
Hashimoto's thyroiditis on colloid goiter	4	1.53
Colloid nodular goiter	4	1.53
Multi-nodular goiter with lymphocytic thyroiditis	3	1.15
Mesenchymal dystrophy	3	1.15
Inflammatory multi-nodular goiter	2	0.77
Villous adenoma	2	0.77
Multi-nodular goiter with subacute thyroiditis	2	0.77
Glandular dystrophy	1	0.38
Colloid multi-nodular goiter	1	0.38
Multi-nodular goiter with functional hyperplasia	1	0.38
Fibrocystic dystrophy	1	0.38
Hyperplasia parenchymal goiter	1	0.38
Hashimoto's thyroiditis on vesicular adenoma	1	0.38

(solitary nodular goiter), or within a binodular or multinodular goiter [9,10].

In thyroid disease, the FNAC is often used as the initial screening test for the diagnosis of thyroid nodules [11]. It is a well-established technique for preoperative assessment of thyroid nodules [12]. The FNAC is a cost-effective, less traumatic, less invasive, readily repeated, and easily performed procedure [11,13]. Important factor for the satisfactory test includes representative specimen from the nodule and an experienced cytologist to interpret findings [11]. There are four results from FNAC: malignant, benign, suspicious, and inadequate. Approximately 4% of the aspirates are malignant, 70% benign, 10% suspicious, and 17% inadequate for diagnosis [14]. In the literature, the most common type of thyroid nodule was benign nodules, requiring no surgical intervention [6]. That is why, our study described that the main indication for surgery of benign thyroid nodule requiring surgical intervention depends on the pathological characteristic of the nodule, which are suspicious cytological features, local symptoms, or neck disfigurement [5]. Mahar *et al.* [8] conducted a study on 125 cases, and they found that 63 (50.4%) cases were benign lesion. This percentage was close to our results reported in our study, in which benign thyroid nodule was observed in 58.18% of patients. Caruso and Mazzaferri [15] reported that 74% of

thyroid nodules were benign. Another study also showed that 83.33% cases were benign lesions [16]. Common diagnoses for thyroid nodules were as follows: thyroiditis in 80% of the cases, colloid nodule in 3.03%, cysts in 12.45%, and thyroiditis in 0.67% [4]. FNAC may cure a cystic nodule; for this reason, the aspiration of the cyst is usually all that is necessary [3,17]. In one study, 10–20% of all cytological specimens were suspicious [15]. An overall 2.77% of our patients had undergone left lobectomy and the same percentage of patients had undergone right lobectomy. These results confirmed the concept of recurrent thyroid nodule. Also, the recurrence of thyroid nodule was observed in patients who stopped hormone therapy, recurrence of thyroid nodule was observed. Fogelfeld *et al.* [18] explained the possibility of recurrence of thyroid nodules after surgical removal; the rate was 4.5 times higher in those who were not treated with thyroxine postoperatively than in those who were treated.

As regards the surgical treatment, total thyroidectomy was performed only in case of goiter, binodular goiter on the right and left lobes, or multinodular goiter. For solitary nodule and solitary nodular goiter, the simple unilateral lobectomy was sufficient. The hemithyroidectomy may preserve thyroid function. Cystic nodule surgery should be recommended if the cyst recurs after two aspirations [3].

In our survey, we report some cases of family members who underwent surgery or hormone therapy; this reflects that hereditary factor could trigger the structural and functional thyroid disease.

Our results on histopathological subtype of multinodular goiter are in accordance with those reported in others studies such as those of Salama *et al.* [19].

Conclusion

Our findings confirm the best interests of surgery in the treatment of benign thyroid disease. The clinical examination was very useful to distinguish between goiter and thyroid nodule. Cytological diagnosis was made for thyroid nodule. Before the surgery, this type of examination should be carried out to select operable

nodules. Systematically after surgery, all removed parts must be sent to the pathology department for confirmation of preoperative diagnoses.

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Maitra A, Abbas AK. The endocrine system. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 7th ed. Pennsylvania: Noordanesh Medical Publication (Elsevier Saunders); 2005. 1155–1226.
- Cassidy CE. Simple goiter and thyroid nodules. *Pharm Ther C* 1976; 1:95–99.
- Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surg Oncol* 2006; 15:33–42.
- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764–1771.
- Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328:553–559.
- Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000; 24:934–941.
- Anderson CE, McLaren KM. Best practice in thyroid pathology. *J Clin Pathol* 2003; 56:401–405.
- Mahar SA, Husain A, Islam N. Fine needle aspiration cytology of thyroid nodule: diagnostic accuracy and pitfalls. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18:26–29.
- Schlumberger M, Pacini F (eds). *Thyroid Tumours*. 2nd ed. Paris: Editions Nucleon; 2000. 11–31.
- Moisan C, Aurengo A, Leenhardt L. Goiter and thyroid nodule. *Rev Prat* 2004; 54:1483–1488.
- Oertel YC. Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:69–91.
- Tabaqchali MA, Hanson JM, Johnson SJ, Wadehra V, Lennard TW, Proud G. Thyroid aspiration cytology in Newcastle: a six year cytology/histology correlation study. *Ann R Coll Surg Engl* 2000; 82:149–155.
- Safirullah MN, Khan A. Role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of thyroid. *J Postgrad Med Inst* 2004; 18:196–201.
- Pacini F, Burroni L, Ciulli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1443–1449.
- Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist* 1991; 1:194–202.
- Ramsden J, Watkinson JC. Thyroid cancers. In: Gleeson M, editor. *Scott–Brown's otorhinolaryngology, head and neck surgery* 7th ed. Great Britain: Hodder Arnold; 2008. 2663–2701.
- Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985; 313:428–436.
- Fogelfeld L, Wiviott MB, Shore-Freedman E, Blend M, Bekerman C, Pinsky S, Schneider AB. Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. *N Engl J Med* 1989; 320: 835–840.
- Salama SI, Abdullah LS, Al-Qahtani MH, Al-Maghrabi JA. Histopathological pattern of thyroid lesions in western region of Saudi Arabia. *New Egypt J Med* 2009; 40:580–585.

Epidemiology, diagnosis and treatment of thyroid cancer in Western Algeria (Sidi bel Abbes region)

A.F. Bendouida · S. Moulessehoul · N. Harir · A. Rih · M. Diaf · L. Belhandouze

Received: 15 July 2015; Accepted: 25 August 2015
© Lavoisier SAS 2015

Abstract *Background and objective:* Thyroid cancer is a rare disease; it constitutes only 1% of all malignancies, usually presents as a thyroid nodule which is a very common affection. The aim of this study was to evaluate the epidemiological profile of thyroid carcinoma in a western Algeria region and to highlight the diagnosis means and treatment process of patients.

Methods: Our epidemiological retrospective descriptive study has been performed at the level of surgery department of the university hospital of Sidi Bel Abbes region (western Algeria) from 2004 to 2013 using a database of patients with thyroid cancer. The medical records data were analyzed through the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 20.0).

Results: A total of 78 patients were diagnosed with cancer of the thyroid (63 females and 15 males) with a mean age of 45.60 ± 15.71 years, ranging from 13 to 85 years old, and a sex ratio of 4.2. Through our investigation, the age and gender have been established as consistent risk factors for the disease. The characteristic of cancerous nodule were hypoechoic, solid and cold. Even the liquid and hot nodules can be malignant. The Levothyroxine and Carbimazole treatments were very effective for hypothyroidism and hyperthyroidism respectively.

Conclusion: The thyroid cancer is a public health problem, because of its alterable pathological mechanism that is why we should imply a therapeutic solution accorded to this pathology.

Keywords Thyroid · Cancer · Epidemiological profile · Diagnosis · Treatment

A.F. Bendouida (✉) · S. Moulessehoul · N. Harir · A. Rih · M. Diaf
Biology department, Faculty of nature and life Sciences,
Djillali Liabes University, Sidi Bel Abbes, Algeria
e-mail : fatna_bilogie@yahoo.com

L. Belhandouze
Service of General Surgery,
University Hospital Dr. Hassani Abdelkader,
Sidi Bel Abbes, Algeria

Résumé *Contexte et objectif :* Le cancer de la thyroïde est une maladie rare ; elle ne constitue que 1% de toutes les tumeurs malignes. Généralement il se présente comme un nodule thyroïdien qui est une affection très fréquente. Le but de cette étude était d'évaluer le profil épidémiologique du cancer de la thyroïde dans l'Ouest algérien et de mettre en évidence les moyens de diagnostic et le processus du traitement des patients.

Méthodes : Notre étude épidémiologique rétrospective et descriptive a été effectuée au niveau du département de chirurgie de l'hôpital universitaire de la région de Sidi Bel Abbes (Ouest de l'Algérie) de 2004 à 2013 en utilisant une base de données de patients atteints de cancer de la thyroïde. Les données de dossiers médicaux ont été analysées par le logiciel de statistiques pour les sciences sociales (SPSS version 20.0).

Résultats : 78 patients ont été diagnostiqués avec un cancer de la thyroïde (63 femmes et 15 hommes) avec un âge moyen de 45.60 ± 15.71 ans, allant de 13 à 85 ans, et une sex-ratio de 4.2. Grâce à notre enquête, l'âge et le sexe ont été établis comme facteurs de risques cohérents de la maladie. Les caractéristiques de nodules cancéreux étaient de type hypoéchogène, solide et froide. Même les nodules liquides et chauds peuvent être malins. Les traitements lévothyroxine et Carbimazole ont été très efficaces respectivement pour l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie.

Conclusion : Le cancer de la thyroïde est un problème de santé publique. En raison de son mécanisme pathologique modifiable, il devient primordial de développer des stratégies thérapeutiques adéquates.

Mots clés Thyroïde · Cancer · Profil épidémiologique · Diagnostic · Traitement

Introduction

Thyroid cancer represents the most common endocrine malignancy, usually presented as a thyroid nodule and its outcome is improved by early diagnosis and treatment [1].

It is a rare disease; it constitutes only 1% of all malignancies and 0.5% of all cancer deaths [2].

There are several factors that may cause thyroid cancer. Among them, the exposure to ionizing radiation, especially in childhood [3–5]. Actually, different epidemiological studies have demonstrated a dramatic increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma (DTC) in survivors of atomic bomb attacks and following the explosion of the Chernobyl nuclear reactor [6, 7]. Recurrent mutations in thyroid carcinomas are predominantly associated with specific tumor histologies and are implicated in disease etiology. Mutations or translocations in *BRAF*, *RET*, *RAS*, and *NTRK1*, *TP53*, *PPARG*, *PAX8* genes were implicated in thyroid cancer progression [8]. Moreover, *RET* proto-oncogene was determined as predisposing gene for hereditary medullary thyroid carcinoma (MTC). In fact, some germline mutations of the *RET* proto-oncogene were identified in MEN2a (Multiple Endocrine Neoplasia type 2), MEN2b and FMTC (Familial Medullary Thyroid Carcinoma) [9-11].

There are 4 main histologic subtypes of thyroid cancer: MTC, papillary thyroid carcinoma (PTC), follicular thyroid carcinoma (FTC) and anaplastic thyroid carcinoma (ATC) [12]. Well-differentiated thyroid cancers often have an indolent clinical course with low morbidity and mortality in spite of the rising incidence of thyroid cancer [13,14]. With some exceptions, these are among the most curable cancers. As a consequence, patients are sometimes advised that thyroid cancer is not a serious problem, an attitude that trivializes the importance of the disease and is certainly not the view of most patients. Nonetheless, this may lead some patients and physicians to forgo long-term follow-up that is an essential component of management [13]. The purpose of this study was to evaluate thyroid cancer in a Western Algerian population based on epidemiological features and diagnosis outcomes in order to take out the prognostic and risk factors of this disease.

Materials and methods

We conducted a retrospective study on 78 subjects, who underwent surgical treatment for thyroid cancer between 2004 and 2013 at the general surgery departments of the University Hospital Center Dr. Hassani Abdelkader of Sidi Bel Abbes region, western Algeria. Data collection has been carried out from the medical records. Many but not all patients have not performed diagnostic examinations for specific reasons. The studied variables were age, gender, ultrasonography characteristics which are number of nodule, nodule size, echogenicity, echostructure, presence of lymph node and thyroid scintigraphy and hormone test. Thus, the records of the patients were reviewed for hormonal therapy before surgery, thyroid hormone dosing before and after sur-

gery. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 20; $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Age and gender

Our study included 78 patients (63 females, 15 males) operated for thyroid nodule with a female to male ratio of 4.2:1. The average age of the patients was 45.60 ± 15.71 years with ranging between 13-85 years. The most affected age groups in the female gender were the one of 31 - 35 years and 41-45 years followed by 51-55 years in the male gender (Fig. 1).

Imagery diagnostic

Thyroid ultrasonography

The average number of nodules was 1.76 ± 1.20 (mean \pm SD; range, 1-7) and the average nodule size in major axis was 38.43 ± 25.83 (mean \pm S.D.; range, 10-165 mm). The number of nodule and its size increases with the age of patients (Figs 2, 3). However, the number of nodule was decreased (Fig. 4) and the tumor size was increased with the duration of pathology (Fig. 5).

The echogenicity character of nodule was mentioned only in forty report of echography. It reflected the presence of hypoechoic, hyperechoic, anechoic and mixed nodule in twenty one cases (52.50%), ten cases (25%), eight cases (20%) and one case (2.50%) respectively. Moreover, the echostructure features of fifty nine nodules was indicated the presence of solid nodule in forty one cases (69.49%), mixed nodule in ten cases (16.95%) and cystic nodule in eight cases (13.56%). The regional lymphadenopathy was absent in fifty eight cases (74.36%) but was present in twenty cases (25.64%) (Table 1).

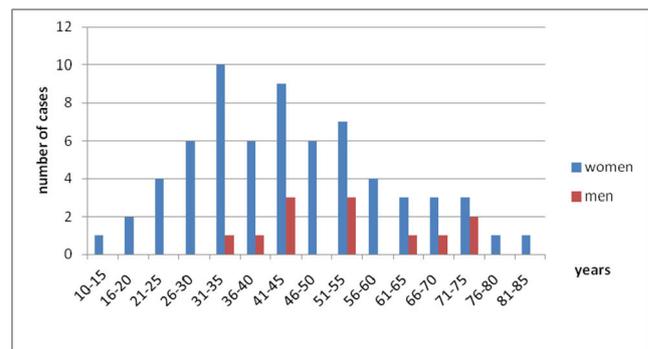


Fig. 1 Distribution of patients by age in women and men

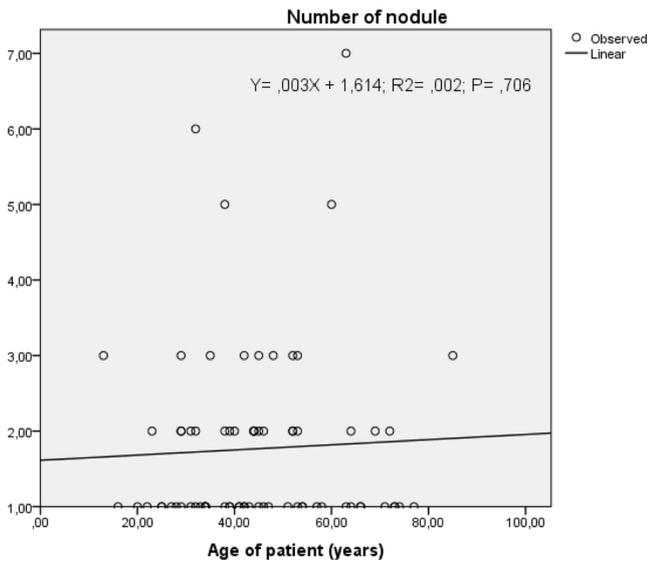


Fig. 2 Relationship between the age of patient and the number of nodule

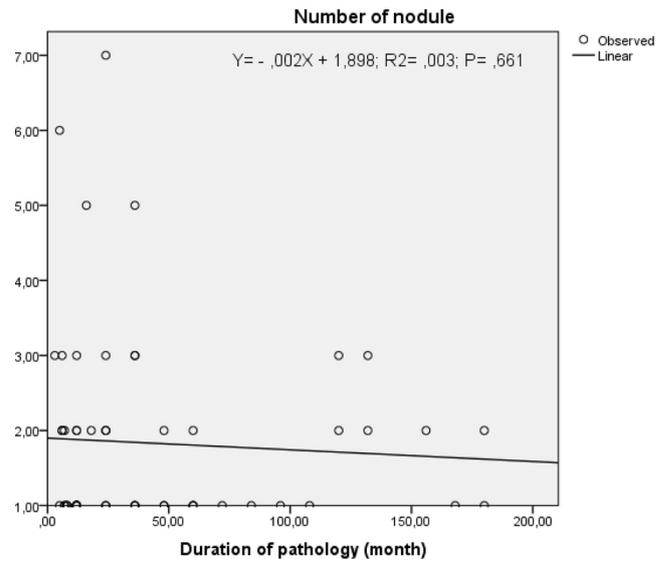


Fig. 4 Relationship between the duration of pathology and the number of nodule

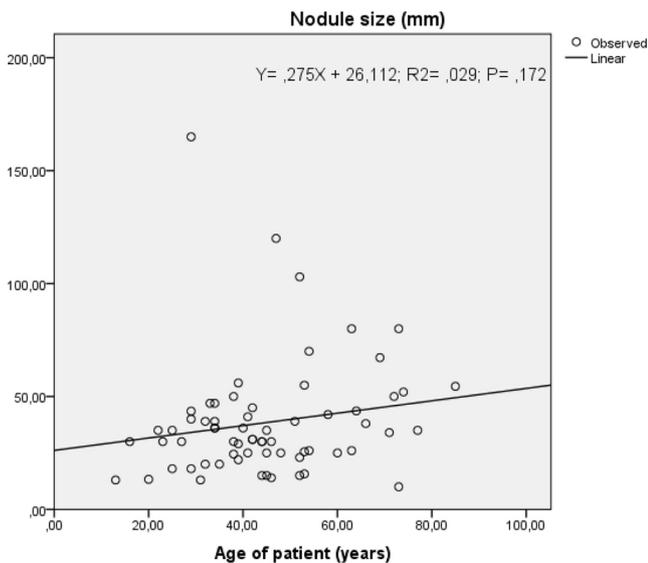


Fig. 3 Relationship between the age of patient and the nodule size

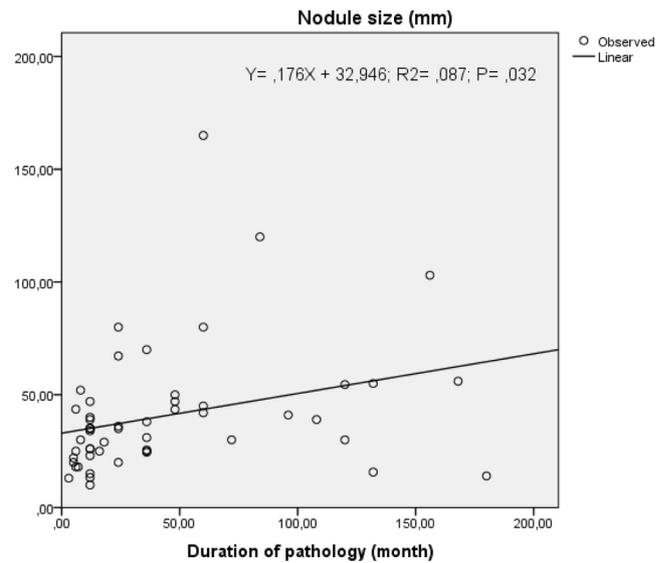


Fig. 5 Relationship between the duration of pathology and the nodule size

Thyroid scintigraphy

The scintigraphy test of forty eight cases was reflected forty three cancer patients' presented cold nodule (89.58%) and five cancer patients presented hot thyroid nodule (10.42%) (Table 1).

Hormonal therapy before surgery

In our study, forty six patients were not on hormone therapy (59%). However, twenty nine cases taking the Levothyroxine treatment (37.20%) and three cases taking the Carbimazole treatment (3.80%) (Table 2).

Thyroid hormone dosing

The thyroid hormone dosage before taking hormone therapy was revealed the euthyroid in forty one cases (52.56%), the hypothyroidism in thirty two cases (41.03%) and the hyperthyroidism in five cases (6.41%) (Table 2). While, the thyroid hormone dosing after taking hormone therapy was indicate increased rate of euthyroid with seventy three cases (93.59%) and decrease the rate of hypothyroidism and hyperthyroidism with three cases (3.85%) and two cases (2.56%) successively (Table 2).

Table 1 Patient's radiology diagnosis features.		
Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Ultrasonography		
Echogenicity		
Hypoechoic	21	52.50
Hyperechoic	10	25
Anechoic	8	20
Mixed	1	2.50
Echotexture		
Solid nodule	41	69.49
Mixed nodule	10	16.95
Cystic nodule	8	13.56
Regional lymphadenopathy		
Absence	58	74.36
Presence	20	25.64
Scintigraphy		
Cold nodule	43	89.58
Hot nodule	5	10.42

Table 2 Patient's hormonal features.		
Characteristics	Number of cases	Percentage (%)
Hormonal treatment of thyroid before surgery		
without traitement	46	59.00
Levothyroxine	29	37.20
Carbimazole	3	3.80
Thyroid hormone dosing before/ after taking hormone therapy		
Euthyroid	41/73	52.56/93.59
Hypothyroidism	32/3	41.03/3.85
Hyperthyroidism	5/2	6.41/2.56
Normal value hormones: TSH= 0.27- 4.20 μ U/ml, FT4= 9-20 pmol/l, FT3= 3.10-6.80 ng/l.		

Discussion

Age and gender

Age and sex are important for risk stratification [15]. The average age of the patients was 45.60 ± 15.71 years with extreme of 13-85 years, the most affected age were between 31-35 years in the female gender and 41-45 years followed by 51-55 years in the male gender. The age of women is young compared to men age. Almost all thyroid cancers are presented initially as a thyroid nodule which is four times more likely in females than in males and can be caused by a variety of thyroid disorders [16-18]. In our series, thyroid cancers are

about four times more common in females than in males. Nodules in men are more likely to be malignant but in this study the nodules in women are more likely to be malignant as noticed in the investigation of Beahrs et al. [15,19]. The uninodular cancerous goiter was frequently in our study according to investigation of Rakotoarisoa et al [20].

Ultrasonography has been viewed as a standard imaging method for detecting and diagnosing thyroid nodules and guiding intervention [21-24]. Moreover, ultrasonography is becoming widely accepted as the technique of choice for staging PTC as indicated by the guidelines established by the American Thyroid Association, which recommend preoperative ultrasonography to assess primary lesions in the thyroid and assess lymph node involvement [25,26]. In this study, the average number of nodules was 1.76 ± 1.20 (mean \pm SD; range, 1-7). Thus, the average nodule size in major axis was 38.43 ± 25.83 (mean \pm S.D.; range, 10-165 mm). These result matched otherwise with many other previous investigations as those of Frates et al. [27]. A sudden increase in size usually is due to hemorrhage in the nodule; the number and size of nodule increasing throughout life. The overall prevalence of nodules increases with age [15]. Additionally, the number of nodule was decreased with duration of pathology and the tumor size increases with the duration of disease.

The hypoechoic character of cancerous nodules was recorded in 52.50% of cases. This result was confirmed by the study of Tramalloni and Leenhardt [28]. The cancer risk is very low for purely fluid nodules and hyperechoic solid [29]. Solid nodules were more likely to be malignant than were those that were partially cystic according to investigation of Frates et al. [27]. Added, the presence of lymphadenopathy in 25.64% of cases may be due to metastatic disease from PTC or occasionally MTC. Hoarseness of the voice is almost always due to malignant invasion of recurrent laryngeal nerve. A laryngeal examination is an integral part of the initial physical examination [15].

In our respective study, the scintigraphy was recorded 89.58% of cold nodule (hypofunctioning) and 10.42% of hot nodule (hyperfunctioning). In the literature, approximately 80% to 85% of nodules are cold, but only 10% to 15% of these are malignant [30,31]. The hot thyroid nodules account for 5% of all nodules; the likelihood of malignancy is less than 1% [32]. But actually, thyroid carcinoma in a hot nodule has been described in numerous case reports, as well as in ours [33-36]. Given the above values, thyroid scintigraphy is not much valuable in making a diagnosis of malignancy. It is useful in diagnosing autonomous toxic nodules for patients with hyperthyroidism. These nodules appear hot on the scan. The scans are also helpful in diagnosing ectopic thyroid tissue, such as lingual thyroid [15].

In this investigation, the Levothyroxine and Carbimazole treatments were very effective for hypothyroidism and hyperthyroidism respectively. Therefore, Levothyroxine

suppressive therapy does not seem to be suitable for postmenopausal women or for men with cardiovascular problems [37,38].

Conclusion

Thyroid cancer usually develops from a nodule. The thyroid nodule has the capacity to grow and multiply all along the age of the patient and the disease duration. That is why we must encourage nodulectomy surgery for symptomatic nodule once discovered and screen for asymptomatic thyroid nodules.

Acknowledgements The authors would like to thank sincerely the members of general surgery department of the university hospital of Sidi Bel Abbes for their invaluable support and guidance insight.

Funding : This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

Conflict of interest : The authors declare that there is no conflict of interest

References

- Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al (2013) A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3238–45
- Wong CK, Wheeler MH (2000) Thyroid nodules: rational management. *W J Surg* 24: 934–41
- Same D, Schneider AB (1996) External radiation and thyroid neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25: 181–95
- Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, et al (1987) A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 79:1–12
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al (2012) Thyroid cancer after exposure to external radiation : a pooled analysis of seven studies. *1995. Radiat Res* 178: AV43–AV60
- Robbins J, Schneider AB (2000) Thyroid cancer following exposure to radioactive iodine. *Rev Endocr Metab Disord* 1: 197–203
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167–1214
- Vu-Phan D, Koenig RJ (2013) Genetics and epigenetics of sporadic thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 386:55–66
- Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS. (1993) Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine Neoplasia type 2A. *Nature* 363: 458–60
- Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I. (1994) A mutation in RET proto-oncogene associated with multiple neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 367: 375–6
- Mulligan LM, Eng C, Healey CS, et al (1994) Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 6: 70–4
- Carling T, Udelsman R (2014) Thyroid cancer. *Annu Rev Med* 65: 125–37
- Sipos JA, Mazzaferri EL (2010) Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol* 22:395–404
- Davies L, Welch HG. (2006) Increasing incidence of thyroid cancer in the United States 1973-2002. *J Am Med Assoc* 295: 2164–7
- Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J (2006) Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surg Oncol* 15: 33–42
- McIver B (2013) Evaluation of the thyroid nodule. *Oral Oncol* 49: 645–53
- Mackenzie EJ, Mortimer RH (2004) Thyroid nodules and thyroid cancer. *Med J Aust* 180: 242–7
- Welker MJ, Orlov D (2003) Thyroid nodules. *Am Fam Phys* 67:559–66
- Beahrs OH, Kubista TB (1968) Diagnosis of Thyroid Cancer. In: *Cancer Management: A Special Graduate Course on Cancer*. JB Lippincott Company, pp 573–9
- Rakotoarisoa AHN, Rasata RA, Razafindrako RMJ, et al (2014) Contribution of thyroid scintigraphy in the indication of thyroidectomy in Antananarivo. *Rev Méd Madag* 4:428–31
- Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al (2000) Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 133: 696–700
- Eden K, Mahon S, Helfand M (2001) Screening high risk populations for thyroid cancer. *Med Pediatr Oncol* 36: 583–91
- Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al (1998) Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 8:15–21
- Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, et al (1998) Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 17:487–96
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al (2006) Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16: 109–42
- Park JS, Son KR, Na DG, et al (2009) Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR* 192: 66-2
- Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al (2003) Can color doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 22:127–31
- Tramalloni J, Leenhardt L (1994) Ultrasound of thyroid nodules: what awaits the clinician? *J Radiol* 75:187–90
- Poncin Viateau J, Hassan M (1992) Thyroid ultrasound. *Vigot*
- Gharib H (1997) Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:777–80
- Burch HB (1995) Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24: 663–709
- Gharib H (1999) Nontoxic diffuse and nodular goiter. In: *Surks MI (eds). Atlas of Clinical Endocrinology. Thyroid Disease*, pp 53–65
- Majima T, Doi K, Komatsu Y, et al (2005) Papillary thyroid carcinoma without metastases manifesting as an autonomously functioning thyroid nodule. *Endocr J* 52:309–16
- Rieger R, Pimpl W, Money S, et al (1989) Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery* 106: 6–10
- Mazzaferri EL (1993) Management of a solitary thyroid nodule. *N Eng J Med* 328: 553–9
- Mazzaferri EL (1990) Thyroid cancer and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 826–9
- Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al (1996) Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4278–89
- Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, et al (1996) Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4224–8