



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Prévalence des Goitres et des Cancers Thyroïdiens
dans une Cohorte de 116 Dystrophies Myotoniques :
Evaluation Echographique Systématique**

Présentée et soutenue publiquement
Le vendredi 6 octobre 2017 à 16h
Au Pôle Formation

Par Adrien BEN HAMOU

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie Christine VANTYGHEM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO

Madame le Docteur Claire Marie DHAENENS

Madame le Docteur Christine DOCAO

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Marie Christine VANTYGHEM

**Travail du Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies
Métaboliques et Nutrition.**

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteur(e)s.

TABLE DES MATIERES

RESUME	11
INTRODUCTION GENERALE.....	12
MALADIE DE STEINERT – EPIDEMIOLOGIE ET HISTOIRE	12
LA THYROÏDE	30
ECHOGRAPHIE ET CYTOLOGIE THYROÏDIENNE	39
NODULE THYROÏDIEN	43
LE GOITRE	51
CANCERS THYROÏDIENS	54
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	58
ARTICLE	61
ABSTRACT	62
INTRODUCTION.....	63
PATIENTS AND METHODS	65
Study design	65
Patients	65
Outcomes.....	66
Statistical analyses.....	67
RESULTS.....	69
General characteristics	69
Thyroid parameters.....	71
Thyroid surgery	74
Metabolic and vitamin D parameters.....	76
Association and correlation between thyroid volume and continuous variables .	76
DISCUSSION.....	78
CONCLUSION	84
CONCLUSION GENERALE	85
REFERENCES	87

LISTE DES ABREVIATIONS

DM1/DM2	Dystrophie myotonique de types 1 et 2
ARNm	ARN (acide ribonucléique) messenger
ARNt	ARN transcrit
DMPK	Protéine kinase de la dystrophie myotonique
BSA	Bloc sino-auriculaire
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
TOC	Troubles obsessionnels du comportement
RR	Risque relatif
OR	Odd ratio
IC	Intervalle de confiance
TG	Thyroglobuline
Ac anti-TG	Anticorps anti-thyroglobuline
TPO	Thyropéroxydase
Ac anti-TPO	Anticorps anti-thyroperoxydase
RTSH	Récepteur de la TSH
TRAK	Anticorps anti-récepteurs de la TSH
TTF	Facteur de transcription thyroïdien
EMG	Electromyogramme
HT	Hormones thyroïdiennes
AIT	Apical iodide transporter
MIT	Mono-iodotyrosine
DIT	Di-iodotyrosine
CMT	Cancer médullaire de la thyroïde
NEM	Néoplasie endocrinienne multiple

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Equation 1 : Formule de calcul du volume thyroïdien.

Figure 1 : Château-Richer, Québec, Canada.

Figure 2 : Expression d'un gène dans une cellule eucaryote.

Figure 3 : Photographies de dystrophies myotoniques de Steinert

Figure 4 : Hypertonie puis épuisement musculaire : signe de la «main d'accapareur».

Figure 5 : Développement embryologique de la thyroïde.

Figure 6 : Anatomie de la glande thyroïde.

Figure 7 : Follicule thyroïdien - coupe histologique.

Figure 8 : Structure de la L-thyroxine et de la L-triiodothyronine

Figure 9 : Etapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

Figure 10 : Schéma indispensable à l'analyse des nodules.

Tableau 1 : Les différentes dénominations de la dystrophie myotonique.

Tableau 2 : Dystrophie myotonique - une maladie très variable.

Tableau 3 : Anticipation dans la dystrophie myotonique de type 1.

Tableau 4 : Corrélation entre amplification de triplets CTG et expression clinique.

Tableau 5 : Phénotype et nombre de répétitions CTG dans la DM1.

Tableau 6 : Profil hormonal chez les patients DM1 après 8 ans de suivi.

Tableau 7 : Prévalence accrue de cancer dans la dystrophie de Steinert.

Tableau 8 : Nature des principaux nodules thyroïdiens.

Tableau 9 : Facteurs favorisant la nodulogénèse.

Tableau 10 : Classification Eu-TiRADS (2017).

Tableau 11 : Classification de Bethesda (2010).

Tableau 12 : Guidelines ATA 2015.

Tableau 13 : Classification des goitres (OMS).

Tableau 14 : Principaux facteurs goitrigènes.

Tableau 15 : Indications à la cytoponction en cas de contexte ou de nodule à risque.

RESUME

Introduction : La dystrophie myotonique (DM) associe manifestations neuromusculaires, cardio-respiratoires et endocriniennes. L'objectif de ce travail était d'apprécier la prévalence anomalies échographiques thyroïdiennes et des facteurs pouvant contribuer à leur survenue dans une population de dystrophie myotonique (DM).

Méthode : Une évaluation endocrinienne standardisée (clinique, biologique et échographique thyroïdienne) a été proposée aux 127 patients DM, confirmés génétiquement, adressés de 2000 à 2016 par un Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires. Onze patients ont refusés d'être inclus. Les 116/127 patients ayant accepté ont été répartis en 2 groupes (UsG et UsNG) selon la présence ou non d'un goitre échographique (volume inférieur (UsNG) ou supérieur à 18 ml (UsG)).

Résultats : La population (femmes : 61.2%) présentait au moins un nodule ou goitre palpable dans 29.3%. Un goitre échographique (UsG) et un nodule échographique (US Nodule) était présent dans respectivement 38.8% et 60.3%. Le BMI (28 ± 7 vs. 25 ± 6 kg/m²) et la fréquence de CPT (17.8% vs. 1.4%) étaient significativement supérieurs dans le groupe UsG par rapport au groupe UsNG. Le volume thyroïdien était corrélé positivement au BMI ($p=0.015$) et à la parité ($p=0.036$), et inversement corrélé à la TSH ($p<0.001$) et à la vitamine D ($p=0.023$), mais pas avec le nombre de répétitions CTG. Onze des 45 patients UsG (8 cancers diagnostiqués) et 5 des 71 patients UsNG (1 cancer diagnostiqué) ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale; 9/11 avaient un CPT (6 micro- dont un pT3, 3 macro- dont 2 de risque intermédiaire). 22% des 9 CPT (dont 1 macro-CPT) ont été détectés via l'échographie, sans anomalie morphologique palpable.

Conclusion : Près de 8% de notre population avait un PTC. Deux tiers d'entre eux étaient des microcancers, suggérant que la prévalence accrue de cancers thyroïdiens, récemment mise en évidence chez les patients DM, pourrait s'expliquer par la hausse du nombre de microcancers, antérieurement non-diagnostiqués. Le syndrome métabolique était le principal facteur impactant le volume thyroïdien.

Mots-clés : *Dystrophie myotonique, nodule thyroïdien, goitre, échographie, cancer papillaire de la thyroïde.*

INTRODUCTION GENERALE

MALADIE DE STEINERT – EPIDEMIOLOGIE ET HISTOIRE

La dystrophie myotonique, encore appelée maladie ou Dystrophie de Steinert du nom du médecin l'ayant décrit en 1909, est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte. On la retrouve dans toutes les populations. La prévalence est estimée à 1/10.000 habitants dans la plupart des pays.

La fréquence de la maladie est 20 fois plus élevée dans la région de Charlevoix-Saguenay-Lac Saint-Jean au Canada, que dans les autres régions du monde. Une personne sur 600 est atteinte de la maladie.

L'étude généalogique des familles atteintes de DM habitants au Saguenay (Québec) a permis d'identifier un couple commun à ces familles. Noël Simard et Marie Madeleine Racine, tous deux d'origine française, plus précisément de la région d'Angoulême, se sont mariés en 1661 à Château-Richer. L'histoire raconte que la colonisation française du lieu remonte à la création de la Seigneurie de Beaupré en 1636 et de celle de l'île d'Orléans qui lui fait face. La paroisse de La Visitation de Notre-Dame de Château-Richer (*figure 1*) est la plus ancienne paroisse au nord du Mexique. Ce couple français a donné naissance à 14 enfants (8 garçons et 6 filles). Leur descendance s'est installée à proximité, dans la région de Charlevoix, sur la Côte-de-Beaupré, et vers le Saguenay. L'un des ancêtres devait être probablement porteur du gène de la dystrophie myotonique de Steinert (aucune certitude génétique). L'étude généalogique a permis de montrer que l'ensemble des cas de myopathie provient probablement de ce couple du XVIIème siècle. Cela peut se

rationnaliser via deux arguments forts : d'une part le taux de fécondité élevé ; en effet la population du Saguenay est passée de quelques centaines d'habitants (6.000 habitants) dans les années 1.800 à 40.000 habitants début 1900, et plus de 280.000 habitants à la fin du XX^{ème} siècle. D'autre part, un taux de migration faible (« effet fondateur" – population ancrée) qui a pu favoriser l'expansion de la maladie dans la région. D'ailleurs, l'impact de la consanguinité semble peu imputable, la dystrophie myotonique de Steinert étant une maladie autosomique dominante (maladie transmise si un conjoint est porteur du gène muté).



FIGURE 1 : CHATEAU-RICHER, QUEBEC, CANADA.

En France, le nombre de patients atteints de dystrophie myotonique oscille entre 6.000 et 8.000. En Europe, pour des raisons inconnues, la prévalence est plus élevée en Suède et au Pays Basque. Les médecins semblent de plus en plus sensibilisés à cette maladie mais des efforts restent à faire quant à la prise en charge diagnostique et thérapeutique. A l'heure actuelle il n'existe aucun traitement curatif mais de nombreuses pistes thérapeutiques existent : la destruction ou la correction des ARNm défectueux par des ARN médicament adhérent à l'ARN trop long, "coupant" les répétitions ou provoquant sa destruction, la destruction des agrégats

anormaux (*Thornton et al 2017 Myotonic dystrophy: approach to therapy. Curr Opin Genet Dev. 44:135-140*).

Un Observatoire Français des Dystrophies Myotoniques « DM-scope » répertoriant dans une base de données anonymisées les caractéristiques des patients atteints de dystrophies myotoniques de type 1 et 2 a été mis en place au Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil. Il faut également souligner qu'en 2004, dans le cadre du Plan National des Maladies Rares, a été créé le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires au sein du Centre Hospitalier Régional de Lille. Il a 5 grandes missions qui sont : 1) Assurer au malade et à ses proches une prise en charge globale et cohérente, 2) Améliorer la prise en charge de proximité en lien avec les établissements et professionnels de santé, 3) Participer à l'amélioration des connaissances et des pratiques professionnelles dans le domaine des maladies rares, 4) Développer les outils de la coordination entre les différentes structures et acteurs prenant en charge la même pathologie ou groupe de pathologies, 5) Apporter aux autorités administratives les connaissances essentielles pour évaluer et piloter la politique sanitaire dans le domaine des maladies rares et être l'interlocuteur des associations de malades pour œuvrer à l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie du malade et de ses proches.

QU'EST-CE QUE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE ?

Le terme myotonia est utilisé pour décrire une raideur musculaire particulière, alors que le terme dystrophie est le nom de toutes les maladies musculaires familiales associées à une détérioration progressive des muscles. La dystrophie myotonique combine ces deux caractéristiques – d'où son nom. Les autres dénominations de la maladie sont résumées dans le *tableau 1*.

Maladie de Steinert

Dystrophie musculaire myotonique

Dystrophia myotonica

Myotonia dystrophica

Dystrophie myotonique type 1

Dystrophies musculaires

TABLEAU 1: LES DIFFERENTES DENOMINATIONS DE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE.

Il existe deux formes de dystrophie myotonique :

- ✓ La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) : c'est la maladie de Steinert, de loin la plus fréquente,
- ✓ La dystrophie myotonique de type 2 (DM2) : Myopathie Proximale avec Myotonie – PROMM.

La dystrophie myotonique est une maladie touchant non seulement les muscles mais aussi de nombreux organes. Les symptômes majeurs chez l'adulte restent la faiblesse et la raideur musculaire (myotonie), l'atteinte cardio-pulmonaire 'pronostique', les symptômes intestinaux et douleurs abdominales, une somnolence diurne souvent en lien avec une atteinte respiratoire et plus particulièrement un syndrome d'apnée du sommeil, la cataracte. Cette maladie est donc très variable dans son expression clinique mais également dans la sévérité des symptômes, ce qui pose un réel problème diagnostique (*tableau 2*). Ainsi, les membres d'une même fratrie peuvent avoir des atteintes très différentes.

AGE D'APPARITION	0 – 80 ans
SEVERITE DES PROBLEMES MUSCULAIRES	Aucun à sévère
RELATION AVEC L'AGE D'APPARITION	En général, les symptômes sont plus sévères lorsque la maladie se déclare plus tôt
DANS UNE MEME FAMILLE	Symptômes très variables

TABLEAU 2 : DYSTROPHIE MYOTONIQUE - UNE MALADIE TRES VARIABLE.

La dystrophie myotonique de type 2, a été identifiée à la fin du XXème siècle par un expert allemand des maladies musculaires, le Docteur Kenneth Ricker. Dans la plupart des pays dont le Royaume-Uni et les Etats-Unis, la maladie est très rare et représente entre 1 et 5 % des malades atteints de dystrophie myotonique. Elle est cependant plus fréquente en Allemagne avec une fréquence proche de la dystrophie de type 1. La principale différence avec la DM1 est l'atteinte plus marquée des muscles posturaux entraînant plus rapidement une réduction de la mobilité du patient

avec les conséquences qui en découlent. Cependant, la maladie est souvent plus modérée et progresse plus lentement. Les pathologies rencontrées liées à d'autres systèmes comme le système nerveux central, les endocrinopathies, ou le système digestif sont considérées comme rares voire absentes dans la DM2. Le mode de transmission est identique pour les deux maladies, mais l'aggravation de la sévérité sur plusieurs générations successives (phénomène d'anticipation) est faible dans la DM2. Concernant la génétique, l'identification du gène de la DM2/PROMM date des années 2000, et il existe désormais un test génétique spécifique pour confirmer le diagnostic. Dans notre étude, seul 1 malade sur les 127 étudiés dans notre cohorte étaient porteur d'une dystrophie myotonique de type 2, confirmée par étude génétique.

UNE MALADIE GENETIQUE

GENERALITES

La DM1 est une maladie génétique autosomique dominante, transmise de génération en génération par un parent porteur du gène muté. Il s'agit d'une pathologie neuromusculaire caractérisée par une atteinte multi-systémique. La forme la plus sévère de DM1, forme congénitale, est associée, en plus des manifestations « classiques », à une hypotonie, un retard mental et une immaturité musculaire.

La DM1 (maladie de Steinert) et la DM2 sont dues primitivement à des variations de deux gènes différents. L'anomalie génétique responsable de la DM1 implique le chromosome 19, et s'avère autosomique dominante. La probabilité de voir naître un enfant myopathe lorsque l'un des deux parents est atteint est de 50 %. De façon simpliste, elle s'aggrave de génération en génération par un phénomène dit « d'anticipation » (*tableau 3*) avec survenue d'une forme plus précoce et plus sévère de la maladie. La séquence répétitive continue à augmenter de génération en génération entraînant une affection de plus en plus grave, appelé communément expansion allélique ou encore mutation instable : instabilités de la partie mutée du gène portant les triplets CTG, dont le nombre a tendance à s'accroître (« effet boule de neige »), soit spontanément, soit au moment de la formation de nouvelles cellules (notamment sexuelles).

	PROBLEMES CLINIQUES	DEFAUT DANS LE GENE
GENERATION 1	Forme tardive. Cataracte et problèmes musculaires modérés ou absents	50 à 80 répétitions
GENERATION 2	Forme « classique ». Problèmes musculaires et autres. Apparition adulte jeune ou âge moyen	100 à 500 répétitions
GENERATION 3	Forme congénitale	> 1000 répétitions

TABLEAU 3 : ANTICIPATION DANS LA DM1.

RAPPEL DE GENETIQUE

Un gène est défini comme une séquence d'acides nucléiques ; chaque gène est composé de trois parties : une première région dite « promotrice » responsable de l'expression et de la régulation du gène, une deuxième dite « codante » (porteuse de l'information/codage pour la synthèse protéique), et une troisième dite « terminale » 3'UTR.

Lorsqu'un gène est destiné à être transcrit en ARN messenger (ARNm), il contient l'information nécessaire à la synthèse d'une protéine. Chez les eucaryotes, un gène est constitué d'une alternance de séquences retrouvées dans l'ARNm, appelées exons, et de séquences non codantes, les introns, qui seront éliminées de l'ARN messenger lors du processus d'épissage, avant la traduction en protéine. L'information génétique s'exprime par triplets de nucléotides (appelés codons), à chaque codon correspond un acide aminé. Certains codons appelés « codons STOP » n'ont pas de correspondance en acide aminé et définissent l'arrêt de la traduction de l'ARNm en polypeptide. Une protéine n'est néanmoins pas simplement un enchaînement d'acides aminés et sa composition finale dépend d'autres facteurs

environnementaux (épi-génétique), c'est pourquoi à un gène ne correspond pas nécessairement une seule protéine. De plus, le processus d'épissage des introns permet également de supprimer de façon conditionnelle certains exons de l'ARNm, permettant ainsi à partir d'un unique gène de produire plusieurs protéines différentes. On parle alors d'épissage alternatif (*figure 2*).

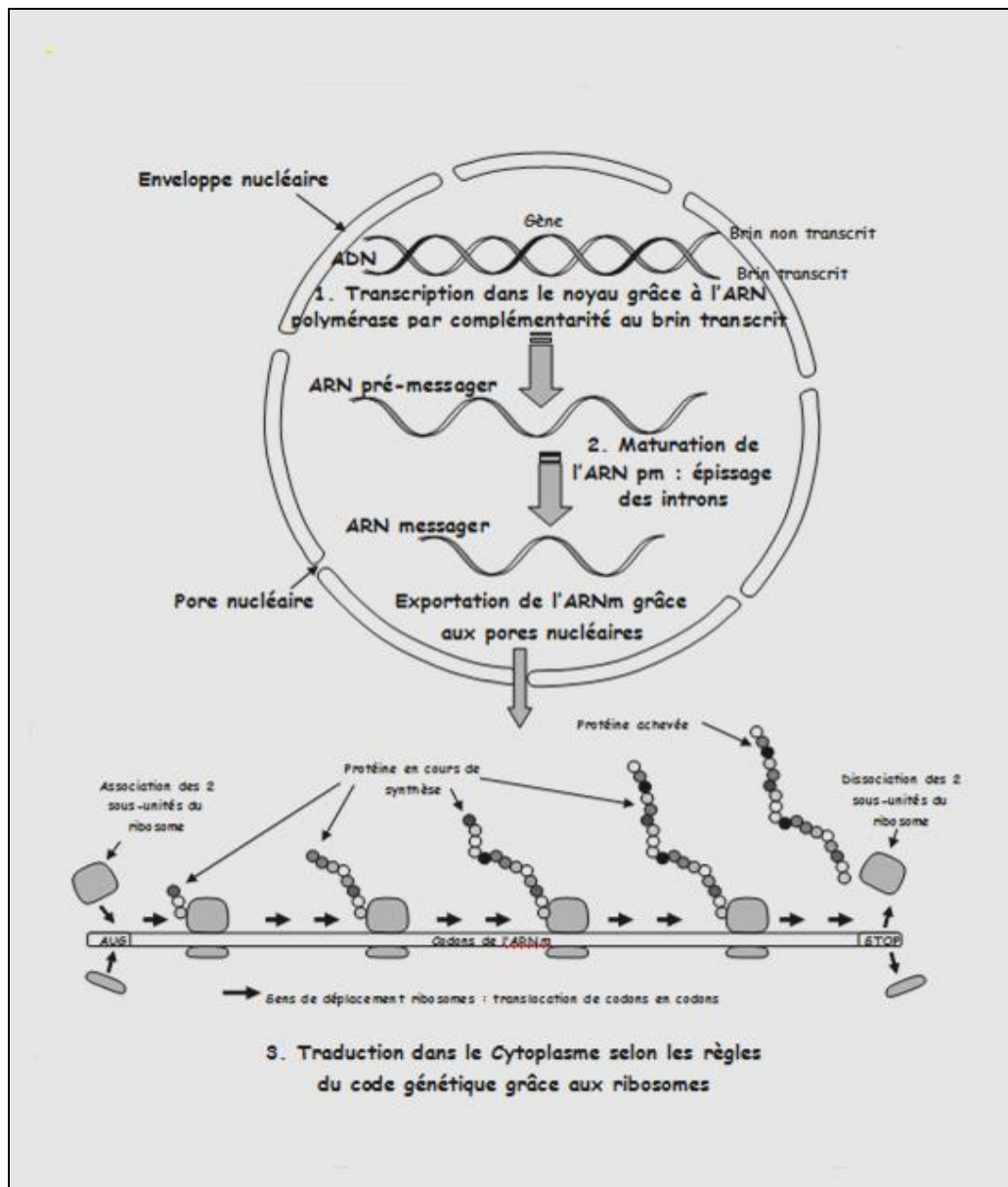


FIGURE 2 : EXPRESSION D'UN GÈNE DANS UNE CELLULE EUCARYOTE.

MECANISMES IMPLIQUES DANS LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE

Le gène DPMK code pour la production d'une protéine appelée 'Dystrophia Myotonica Protein Kinase', en anglais (famille des protéines kinase). Elle semblerait jouer un rôle important dans les muscles, le myocarde et le tissu cérébral. Cette protéine serait impliquée dans la communication intercellulaire ainsi que dans la régulation et le fonctionnement cellulaire par des interactions avec d'autres molécules. Pour exemple, la DMPK inhibe la myosine phosphatase, enzyme jouant un rôle dans la contraction et la relaxation du muscle.

La région terminale 3'UTR du gène DPMK contient un segment de nucléotides répétés ou amplifiés. Cette séquence, CTG, est appelée triplet de nucléotides.

Dans la population générale, le taux de répétition est de l'ordre de 5 à 37 triplets CTG. Chez les patients souffrants de DM, le nombre d'amplification CTG est significativement augmenté, atteignant plusieurs milliers de CTG sans que le mécanisme soit clarifié. A chaque groupe de 3 nucléotides CTG sur le gène correspondent 3 nucléotides CUG sur l'ARN messenger. Lorsque le triplet CUG est répété un trop grand nombre de fois, l'ARN messenger comporte une longue chaîne CUG. Trop long et formant sans doute des boucles anormales au niveau des répétitions, l'ARN anormal ne peut pas sortir du noyau et permettre la synthèse de la protéine DMPK. Les molécules d'ARN messenger anormal « toxiques » s'accumulent dans le noyau en formant des agrégats dans lesquels certaines protéines nucléaires sont piégées. La présence de ces agrégats provoque des perturbations de l'expression de certains gènes. Ceci a été montré, en particulier, pour le canal ionique chlore CCL1, pour le récepteur de l'insuline, pour la troponine cardiaque, pour la protéine tau, protéine qui stabilise le cytosquelette des neurones, et pour la

myotubularine, une protéine du muscle squelettique. L'altération de la synthèse de ces protéines pourrait expliquer l'atteinte de certains des organes touchés dans la maladie de Steinert. La maladie était d'autant plus sévère et précoce que le nombre de triplets CTG était élevé (*tableau 4*). Ce nombre de répétitions peut être mesuré et fonde désormais la base des tests génétiques pour la dystrophie myotonique.

ALLELES	NOMBRE DE TRIPLETS CTG	EXPRESSION
Normal	5 à 34	Sujet sain
Pré-mutation	35 à 49	Symptomatologie fruste. Risque élevé de transmission
Pénétrance complète	> 50	Manifestations cliniques

TABLEAU 4 : CORRELATION ENTRE AMPLIFICATION DE TRIPLETS CTG ET EXPRESSION CLINIQUE. (INTERNATIONAL MYOTONIC DYSTROPHY CONSORTIUM 2000)

DU GENOTYPE AU PHENOTYPE

Les manifestations cliniques de la dystrophie myotonique de Steinert constituent un continuum allant de formes modérées à sévères. Les différents symptômes constituent trois phénotypes – modéré, classique et congénital – le plus souvent corrélés au nombre de triplet CTG (*tableau 5*).

Chez les individus porteurs d'une forme modérée, la cataracte, la myotonie modérée ou le diabète sucré peuvent n'être que les seuls symptômes. L'impact sur la qualité de vie est minime et ces patients peuvent s'intégrer parfaitement en société.

Le phénotype général évocateur de la maladie est un visage allongé, un ptosis, une calvitie précoce, une lipoatrophie des boules de Bichat.

PHENOTYPE	SIGNES CLINIQUES	NOMBRE DE TRIPLET CTG	ÂGE AU DIAGNOSTIC	AGE MOYEN AU DECES
Pré-mutation	Aucun	35 à 49	-	-
Modéré	Cataracte. Myotonie modérée	50 à 100	20 à 70 ans	60 ans – espérance de vie normale
Classique	Faiblesse. Myotonie. Atteintes cardiaques. Autres	100 à 1000	10 à 30 ans	48 à 55 ans
Congénitale	Hypotonie néonatale. Atteinte respiratoire. Retard mental. Signes cliniques classiques.	> 1000	Naissance à 10 ans	45 ans

TABLEAU 5 : PHENOTYPE ET NOMBRE DE REPETITIONS CTG DANS LA DM1.

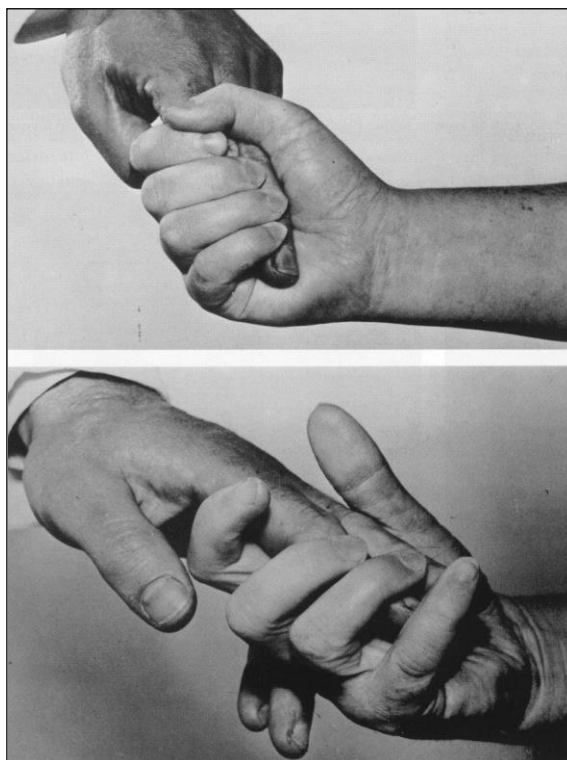
Le muscle

Chez les personnes porteuses de la DM1, la faiblesse musculaire par atteinte des muscles distaux est LE symptôme prédominant, avec notamment des difficultés dans la réalisation de tâches fines et précises. Le visage caractéristique de ces patients est dû à la faiblesse des muscles palpébraux et de la face (*figure 3*).



FIGURE 3 : PHOTOGRAPHIES DE PATIENTS SOUFFRANT MYOPATHIE DE STEINERT

Un signe typique, celui de la « main d'accapareur », le patient serre la main qu'on lui tend, sans pouvoir la desserrer. Ce phénomène peut s'amplifier avec la sollicitation répétée de la musculature de la main puis finir par s'atténuer avec l'apparition d'une faiblesse musculaire. Cette dernière est progressive mais lente, corrélée à la durée d'évolution de la maladie et la taille de l'expansion des triplets CTG (*figure 4*). La dysarthrie, manifestation peu spécifique, peut venir compléter le tableau clinique. L'asthénie, les douleurs musculaires (moins fréquentes) se rencontrent également. Il existe également un risque d'entorse majoré ainsi que des chutes fréquentes.



**FIGURE 4 : HYPERTONIE PUIS EPUISEMENT MUSCULAIRE :
SIGNE DE LA "MAIN D'ACCAPAREUR".**

L'atteinte diaphragmatique, muscle squelettique, et par extension des autres muscles respiratoires peut conduire à l'insuffisance respiratoire chronique nécessitant un suivi des capacités respiratoires. L'atteinte respiratoire peut se révéler

à la suite d'une intervention chirurgicale ayant nécessité une anesthésie générale. Dans certains cas, l'insuffisance respiratoire est sévère pouvant entraîner le décès, d'où la nécessité de bien avertir l'anesthésiste avant toute intervention justifiée, à juste titre, un dépistage systématique des capacités ventilatoires par EFR. Certains médicaments, comme les opiacés, les dépresseurs respiratoires doivent être évités.

Le cœur et les poumons

L'atteinte cardiaque conditionne le pronostic de la maladie. Il s'agit essentiellement d'une atteinte à des degrés différents des voies de conduction (BSA/BAV) pouvant être responsable de malaise syncopal voire même de mort subite. La fréquence des manifestations cardiaques est, semble-t-il, corrélée au niveau d'atteinte neurologique, mais la sévérité de l'atteinte cardiaque est non corrélée à la profondeur du déficit neurologique. Des cas de cardiomyopathie dilatée ont été décrits dans la littérature mais ils sont moins fréquents. Du reste, le retentissement pulmonaire est dû à l'atteinte des muscles respiratoires, à la myotonie du diaphragme d'où l'hypoxie-hypercapnie par hypoventilation alvéolaire, à un syndrome d'apnée du sommeil associés à des apnées centrales.

Le tube digestif

Troubles de déglutition, dysphagie, constipation, syndrome pseudo-occlusif et diarrhée sont des signes fréquemment associés, en lien avec l'atteinte de la musculature lisse. Il existe un risque accru de pneumopathie d'inhalation par faiblesse du sphincter inférieur de l'œsophage et, encore une fois, par faiblesse de la musculature respiratoire. Des perturbations inexplicables du bilan hépatique peuvent

survenir; des explorations morphologiques, notamment la réalisation d'une IRM hépatique, peuvent venir compléter le bilan des complications.

Fonctions supérieures

L'atteinte des fonctions supérieures est variable d'un individu à l'autre et très probablement corrélée au nombre de triplets CTG. Elles font l'objet de nombreuses recherches à l'heure actuelle. Une déficience intellectuelle peut être présente, sans pour autant que sa fréquence soit réellement quantifiée. Une erreur fréquente est d'associer systématiquement à la maladie de Steinert un retard mental du fait du visage particulier et de l'apparence parfois hébétée du patient. Il semble intéressant, s'il existe des doutes sur les fonctions supérieures, de réaliser des tests simples, validés afin de conforter l'hypothèse. L'anxiété, des TOCs, des comportements agressifs peuvent se rencontrer, mais sont finalement très rares. Une étude de 2014 menée par Peric *et al*, a montré que 58 % des 62 patients analysés présentaient un trouble de la personnalité, le plus souvent une personnalité dépendante ou paranoïaque. Une autre étude de 2015 menée par Bertrand *et al* a montré que 27 % des patients dystrophiques étaient à haut risque de développer un trouble psychiatrique. Ces résultats sont cependant à prendre avec circonspection compte-tenu de l'absence de groupe témoin dans ces études. La dépression est fréquemment retrouvée. Elle est multifactorielle : prise de conscience des défaillances multiples et atteintes psychiatriques primitives. Elle conditionne la qualité de vie du malade et doit être prise en charge.

L'œil

L'atteinte la plus classique est celle du cristallin avec survenue d'une cataracte précoce vers l'âge de 30 – 40 ans. Le diagnostic reste simple par un examen à la lampe à fente visualisant l'opacification du cristallin. Le ptosis est fréquent. Moins fréquemment, certains patients peuvent souffrir d'ophtalmoplégie, associée au trouble de l'oculomotricité classique (atteinte des paires crâniennes III, IV, VI).

Endocrinopathies

Nombreuses sont les endocrinopathies pouvant se rencontrer chez les patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert. Celles-ci incluent l'hyperinsulinisme, les dysfonctions thyroïdiennes, le diabète sucré, les anomalies du bilan phosphocalcique, l'hypogonadisme avec fréquente atrophie testiculaire, les atteintes hypophysaires. L'étude de Ørngreen *et al* (2015) est la plus large étude à l'heure actuelle s'intéressant aux pathologies endocriniennes chez les DM1. Dans cette étude, il est montré que 44 % des 68 patients inclus présentaient au moins une dysfonction endocrinienne, ce chiffre augmentant à 84 % après 8 ans de suivi. Sur le plan thyroïdien, à l'inclusion, 6 % des patients avaient des taux élevés de TSH et 3 % des taux abaissés. Trois des 4 patients avec des taux élevés de TSH ont été diagnostiqués comme hypothyroïdiens et supplémentés par lévothyroxine. Durant le suivi, 7 nouveaux cas d'hypothyroïdie ont été mis en évidence. Dix pourcent avaient des taux abaissés de TSH et des taux normaux de T3L et T4L, et 4 % avaient des taux élevés de TSH (*tableau 6*). Par ailleurs, aucun patient n'a été diagnostiqué comme porteur d'une tumeur thyroïdienne mais les patients n'étaient pas tous dépistés. Enfin, une carence sévère en vitamine D est fréquemment trouvée dans la DM1, associée à une hyperparathyroïdie secondaire et primaire. Le dosage

systematique de vitamine D doit être réalisé et une supplémentation doit être débutée précocement.

	Baseline	Follow-up	Repeat ^a
Glucose metabolism	<i>n</i> = 65	<i>n</i> = 68	
Diabetes	1	4	
Impaired tolerance	0 ^b	11	
Impaired fasting glycaemia	6 ^b	2	
Normal plasma glucose	58 ^b	51	
Calcium metabolism	<i>n</i> = 63	<i>n</i> = 67	<i>n</i> = 12
Hyperparathyroidism (high PTH)	10	17	
Low free calcium levels	0	6	2 of 4
Normal free calcium levels	9	10	
High free calcium levels	1	1	1 of 1
Euparathyroidism (normal PTH)	53	50	
Low free calcium levels	0	6	1 of 5
Normal free calcium levels	51	42	
High free calcium levels	2	2	0 of 2
Hypoparathyroidism (low PTH)	0	0	
<u>Thyroid system</u>	<i>n</i> = 66	<i>n</i> = 68	
High TSH levels	4	7	
Hypothyroidism (low T3 and/or T4)	3	4	
Normal T3 and T4	1	3	
Low TSH levels	2	7	
Sex hormones	♂ <i>n</i> = 27	♂ <i>n</i> = 33	
High LH levels in male subjects	7	16	
Absolute androgen insufficiency (low testosterone)	1	3	
Relative androgen insufficiency (normal testosterone)	6	13	

TABEAU 6 : PROFIL HORMONAL ET METABOLIQUE CHEZ LES PATIENTS DM1 APRES 8 ANS DE SUIVI.

Cancer

Win et al (2012) ont montré dans une cohorte de 307 patients qu'il existe un sur risque de cancer de la thyroïde (RR 5.54 IC 95% [1.80 – 12.93] p 0.001), de mélanome choroidien (RR 27.54 IC 95% [3.34 – 99.49] p 0.001), et possiblement de cancer testiculaire et prostatique. D'autres études vont dans ce sens. Les plus significatives sont reportées dans le *tableau 7*.

REVUES	NOMBRE DE PATIENTS	NOMBRE DE CANCER 'FOLLOW-UP'	TYPE DE CANCER	SIR
JAMA 2011	1658	104 Taux attendue de 73.4 pour 10 ⁴ patients/an	Tout type confondu	-
MAYO CLINIC PROC 2012	307	53	Thyroïde Mélanome Testicule Prostate	5 27 5 2
NEUROLOGY 2016	424	70 Sur- Risque : 1.8 fois	Ovaire Endomètre Thyroïde Cerveau	8 6 23 9
EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 2016	1119	20	Tumeur cérébrale	5.4
MUSCLE NERVE 2017	220	39 16	Lésions bénignes Lésions malignes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age 'élevé' (OR 1.13 95% IC 1.05-1.21 p=0.001, ou 'bas' (OR 1.06 95% IC 1.00-1.13 p=0.04) au moment du diagnostic. ▪ † associations entre tumeurs : &tabac (p=0.24), &alcool (p=0.50), &BMI (p=0.21)

TABLEAU 7 : PREVALENCE ACCRUE DE CANCER DANS LA DYSTROPHIE DE STEINERT.

LA THYROÏDE

INTRODUCTION, ONTOGENESE, ANATOMIE, HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE

INTRODUCTION

La thyroïde, du grec ancien *thyreos* « bouclier long », est une glande située à la base du cou, agissant sur le métabolisme de la plupart des cellules de l'organisme. Comme le foie, elle est une « tour de contrôle » du métabolisme et est nécessaire à la vie, en particulier sur le plan du développement cognitif.

La fonction thyroïdienne est restée longtemps mystérieuse, bien que les goitres, manifestations apparentes de la glande, soient décrits depuis les temps anciens. Ce sont les chirurgiens du XIX^{ème} siècle, qui d'emblée se sont penchés sur l'atteinte thyroïdienne. King, le premier, révèle que la thyroïdectomie détermine l'apparition d'un myxœdème. Plus tard, Kendall, en 1925, réussit à isoler la thyroxine et la thyrotropine. Bien que le rôle primordial de l'iode dans la biosynthèse thyroïdienne soit désormais établi, certains aspects physiopathologiques restent encore imparfaitement compris.

ONTOGENESE

L'ébauche médiane de la glande thyroïde apparaît au cours de la 3^{ème} semaine de développement embryonnaire. Elle correspond à un épaissement endodermique du plancher du pharynx embryonnaire. Se forme par la suite une invagination qui subit, sous l'effet de l'allongement du cou, une migration caudale selon le trajet représenté par le tractus thyroglosse. La migration et l'augmentation de volume se poursuivent. Cette ébauche acquiert finalement une forme bilobée et prend sa place définitive à la partie antérieure de l'axe laryngo-trachéal. S'ajoutent à ces deux lobes, plus tard dans l'embryogenèse, des corps dits ultimo-branchiaux dérivant des quatrièmes poches pharyngées. Ces derniers sont colonisés par des cellules neuro-ectodermiques à l'origine des cellules C productrices de calcitonine. Les cellules folliculaires (ou vésiculaires) responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes dérivent quant à elles du contingent endodermique. Les hormones sont élaborées et stockées au sein de la thyroglobuline. La thyroïde foetale ne devient finalement fonctionnelle qu'à partir de la 11^{ème} semaine de développement (*figure 5*)

Plusieurs facteurs de transcription sont impliqués dans l'ontogenèse thyroïdienne; leurs altérations peuvent être à l'origine d'anomalies malformatives. Les plus connus sont TTF1 impliqué dans le développement thyroïdien et le contrôle transcriptionnel des gènes de la thyroglobuline (TG), de la thyroperoxydase (TPO) et du récepteur de la TSH (RTSH) ; TTF2, Pax8, qui jouent un rôle fondamental dans l'initiation de la différenciation cellulaire mais aussi dans le maintien de l'état différencié, et HEX.

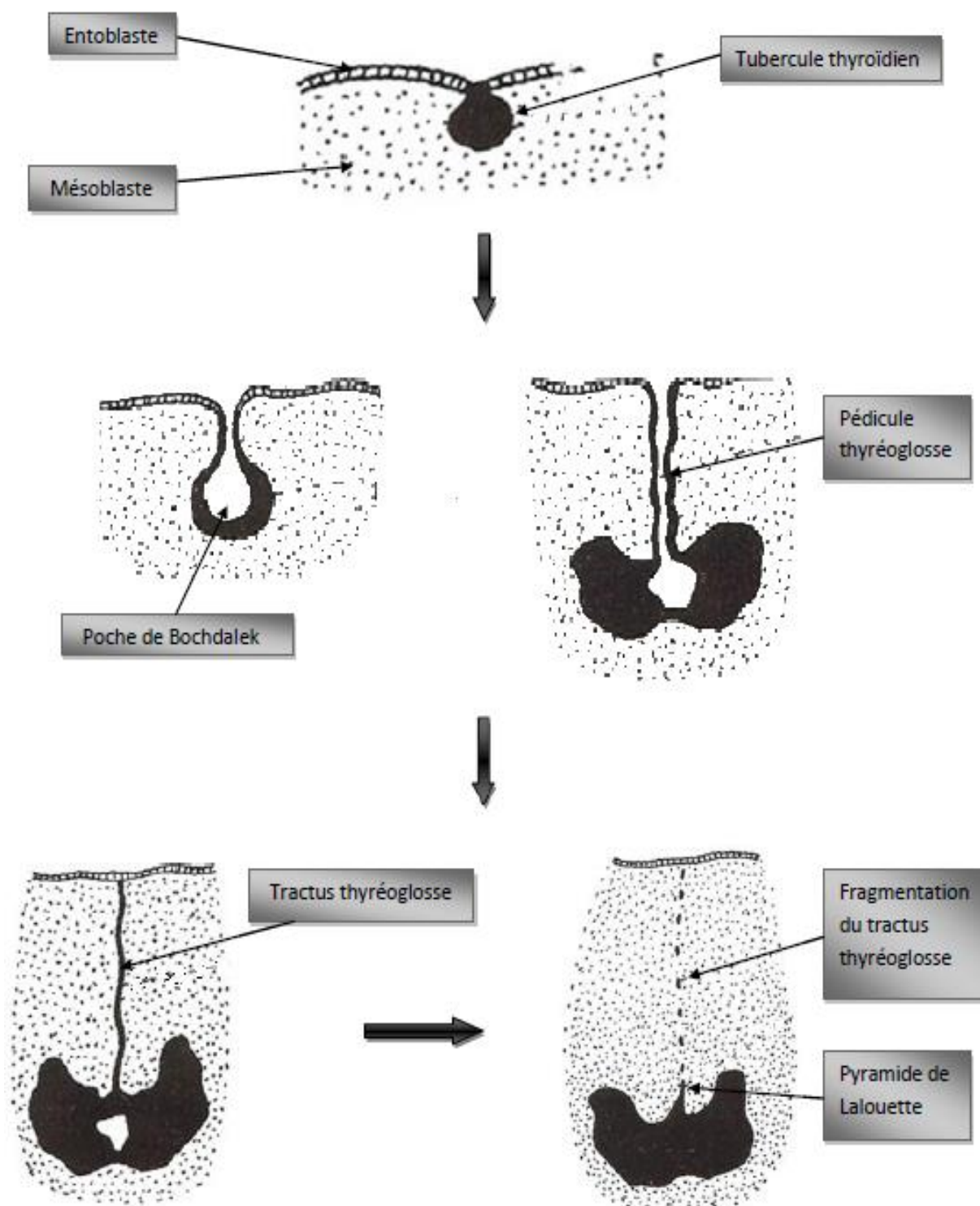


FIGURE 5 : DEVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE DE LA THYROÏDE.

ANATOMIE

La glande thyroïde est une glande endocrine unique et médiane située à la face antérieure du cou, en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, auxquelles elle est rattachée par le ligament de Grüber. Elle est composée de deux lobes latéraux réunis par un isthme d'où naît de manière inconstante le lobe pyramidal, sous forme d'un prolongement supérieur un peu latéralisé à gauche et suivant le tractus thyroïdoglósse. La thyroïde a une forme en H ou papillon, son poids est d'environ 20 à 30 grammes, de consistance souple et élastique, de couleur rougeâtre. Son volume est sujet à des variations interindividuelles selon l'âge, le sexe, le poids, la taille, la charge en iode et une éventuelle pathologie (nodule, goitre, thyroïdite atrophique...) [figure 6].

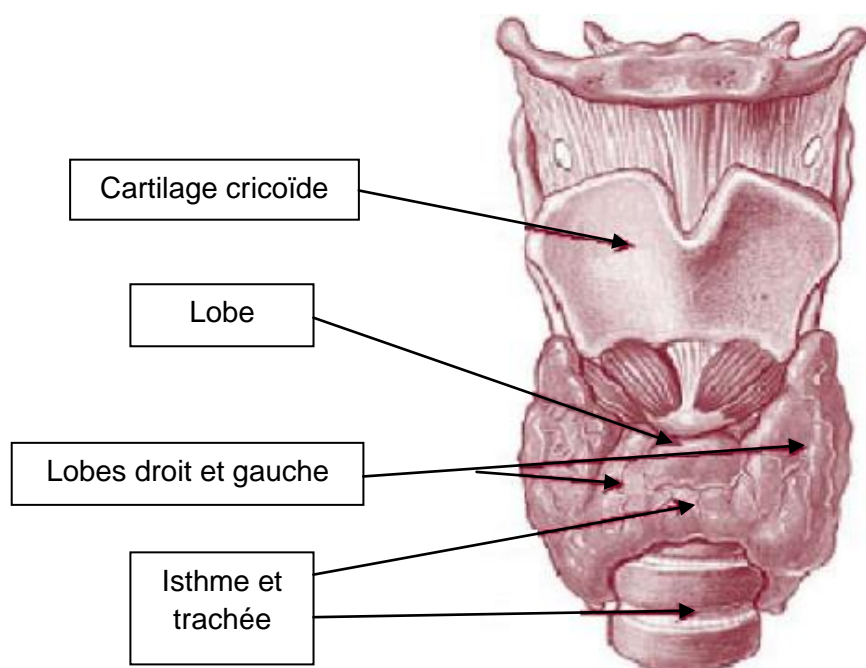


FIGURE 6 : ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDE.

La face antérieure convexe de la thyroïde est recouverte par l'aponévrose cervicale moyenne et les muscles sous-hyoïdiens. La face postérieure concave est appliquée sur les faces antérieures et latérales de la trachée et du larynx. En haut, elle est en rapport avec le bord postérieur du cartilage cricoïde; en bas elle affleure le sternum. Ses rapports anatomiques sont sujets à variation selon l'implantation haute ou basse de la glande.

La thyroïde est une glande richement vascularisée, du fait notamment de la nécessité du passage du messenger hormonal dans le plasma pour atteindre ses organes cibles. La vascularisation artérielle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures. L'artère thyroïdienne supérieure (ATS), première collatérale de la carotide externe, est la plus volumineuse. L'artère thyroïdienne inférieure est une collatérale du tronc bi-cervico-scapulaire né de l'artère sous-clavière. Le drainage veineux est essentiellement assuré par la veine jugulaire interne qui reçoit le tronc thyro-linguo-facial dans lequel se déverse la veine thyroïdienne supérieure. Elle suit grossièrement le même trajet que l'ATS. Les veines thyroïdiennes inférieures drainent la partie inférieure des lobes et de l'isthme et gagnent le tronc veineux brachio-céphalique.

Le drainage lymphatique est important à connaître notamment dans le cadre des cancers thyroïdiens où le « staging » ganglionnaire échographique est essentiel pour la prise en charge chirurgicale. Deux groupes ganglionnaires principaux sont individualisés : le compartiment central comprenant les ganglions sus/sous-isthmiques, récurrentiels et médiastinaux supérieurs; le compartiment latéral avec les chaînes jugulaires internes et spinales.

L'innervation thyroïdienne est un point essentiel à connaître. Le corps thyroïdien est en contact « intime » avec le nerf laryngé récurrent, moteur pour les cordes vocales. A gauche, issu du nerf vague, il a un trajet cervical et thoracique, passant sous la crosse aortique, remontant vers le larynx et s'appliquant sur la face antérolatérale gauche de l'œsophage. A droite, son trajet reste uniquement cervical, contournant par le dessous l'artère sous-clavière, avant de remonter dans l'angle trachéo-œsophagien. On comprend donc aisément qu'outre une connaissance anatomique parfaite du chirurgien, l'expérience du chirurgien est essentielle, pour ne pas léser ce nerf et de conduire à une dysphonie par paralysie des cordes vocales. Actuellement, nombreux sont les opérateurs qui monitorent en per-opératoire, par EMG, le nerf récurrent afin de limiter au maximum son atteinte.

HISTOLOGIE

La glande thyroïde possède une architecture adaptée à l'hormono-synthèse. Elle est faite d'un épithélium refermé sur lui-même en follicule clos enfermant, dans la lumière folliculaire, une matière dite « amorphe », la colloïde (*figure 7*). La thyroïde produit de façon continue des hormones thyroïdiennes (la tri-iodothyronine ou T3, la tétra-iodothyronine ou T4) qui auront des actions à différents niveaux de l'organisme. Deux types cellulaires sont donc présents. Les cellules folliculaires, ou thyrocytes, polarisées, reposant sur une lame basale et s'assemblant en une assise unistratifiée réalisant une formation sphérique : le follicule ou vésicule, qui représente 99 % du contingent cellulaire thyroïdien. Elles assurent la production des HT et de la thyroglobuline. Le pôle apical du thyrocyte est en contact étroit avec la lumière du

follicule qui contient la colloïde, lieu de stockage et de synthèse des HT. Ces dernières sont déversées, via le pôle baso-latéral, dans les capillaires. Les cellules folliculaires sont accolées entre elle via des complexes de jonction. Leur aspect est changeant selon que l'on se trouve ou non dans une phase de repos (aplaties avec colloïde abondante), ou au contraire dans une phase d'hyperactivité (forme plus cylindrique, raréfaction de la substance colloïde). Les cellules para-folliculaires ou cellules C produisent la calcitonine et représentent 1 % du contingent cellulaire.

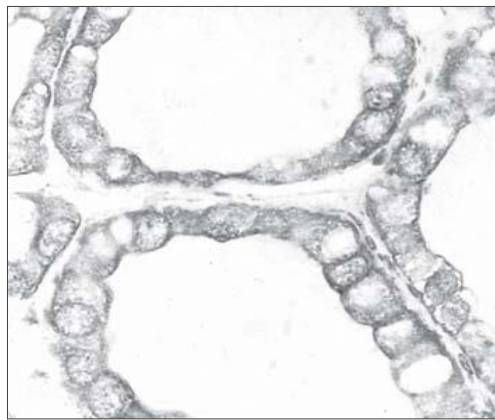


FIGURE 7 : FOLLICULE THYROÏDIEN - COUPE HISTOLOGIQUE.

PHYSIOLOGIE

Le follicule thyroïdien est l'unité fonctionnelle de production des hormones thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 (figure 8) possèdent une structure organique commune, la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénol réunis par un pont diphényl-éther, elles ne diffèrent finalement que par le nombre et la position variable des atomes d'iode qu'elles portent.

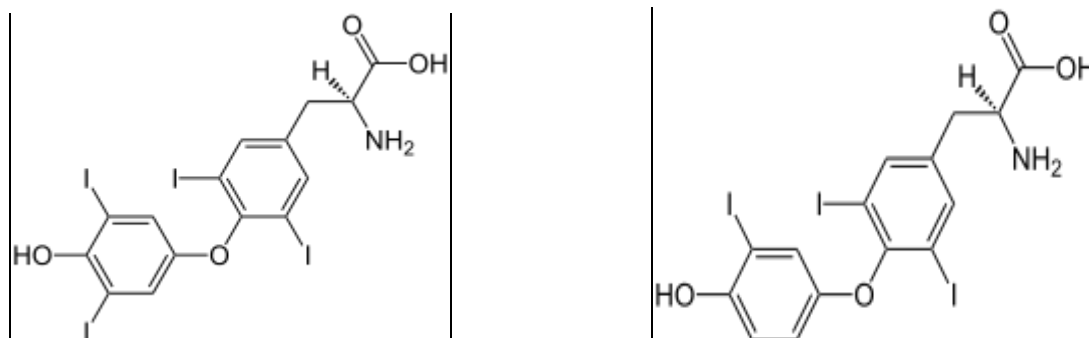


FIGURE 8 : STRUCTURE DE LA L-THYROXINE ET DE LA L-TRIIODOTHYRONINE.

Les différentes étapes de l'hormono-synthèse thyroïdienne (*figure 9*) :

- ✓ La cellule folliculaire capte les ions iodure par l'intermédiaire du NIS sous l'effet d'un gradient sodique généré par la Na⁺/K⁺ ATPase.
- ✓ Ces ions sont ensuite transportés du milieu intracellulaire vers la colloïde par la pendrine et l'AIT (apical iodide transporter) entre autre.
- ✓ Les ions iodures sont oxydés en iode libre, incorporés à la thyroglobuline grâce à la TPO et au système générateur d'H₂O₂.
- ✓ L'iodation de résidus thyronine et le couplage des MIT et DIT permet la formation des HT. Celles-ci sont stockées dans la TG, cette dernière est internalisée par pinocytose.
- ✓ La fusion d'une vésicule et d'un lysosome permet la libération des HT par clivage protéolytique de la thyroglobuline.
- ✓ Les hormones thyroïdiennes peuvent ensuite être déversées dans la circulation générale tandis que la désiodation des MIT et DIT permet le recyclage interne de l'iode.

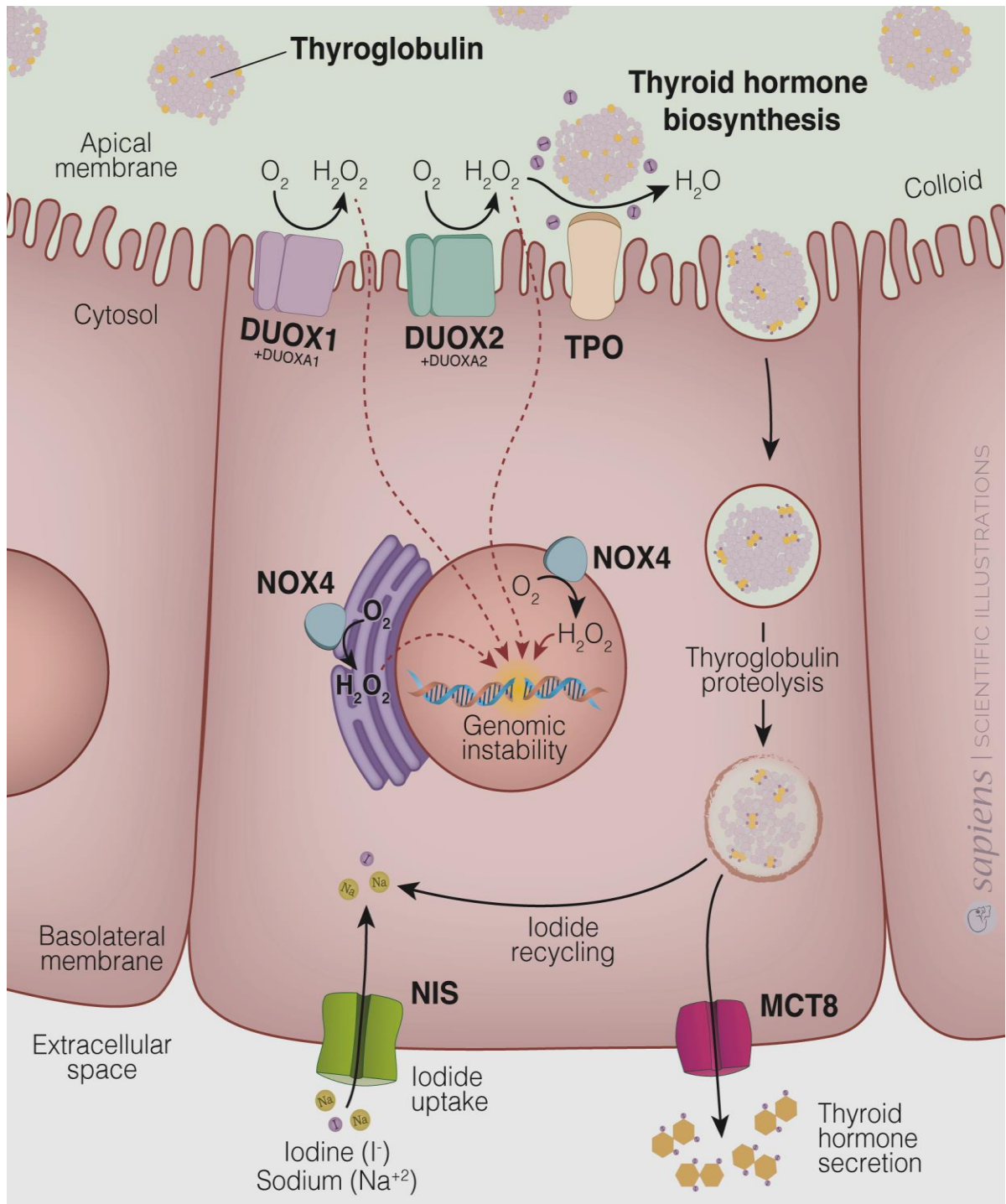


FIGURE 9 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES ETAPES DE BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES.

ECHOGRAPHIE ET CYTOLOGIE THYROÏDIENNE

INTRODUCTION

L'échographie thyroïdienne est devenue un examen non invasif de référence dans l'évaluation de toutes les pathologies thyroïdiennes. Au préalable, un examen clinique minutieux et la réalisation de dosages hormonaux judicieusement choisis précèdent l'évaluation échographique de la glande. Aujourd'hui, de plus en plus d'endocrinologues se forment à l'échographie et à la ponction thyroïdienne. En aucun cas cette dernière ne se substitue à l'examen anamnestique et somatique du patient. Il faut cependant rester prudent et critique, car malgré la très bonne sensibilité de cet examen, la spécificité des signes reste médiocre, sauf dans certains cas particuliers.

Tout compte-rendu échographique doit comporter l'énoncé clair de l'indication de l'examen, l'appréciation de la thyroïde dans sa globalité (volume de la glande, étude de l'écho-structure globale, le retentissement sur les organes de voisinages notamment en cas de goitre volumineux, l'étude de la vascularisation), l'étude précise individuelle de chaque nodule, l'étude des chaînes ganglionnaires.

INDICATIONS

Les indications à l'échographie sont les suivantes :

- ✓ Anomalie de palpation du corps de la thyroïde,
- ✓ Évaluation initiale des nodules thyroïdiens, des goitres simples ou multinodulaires,
- ✓ Surveillance des cancers thyroïdiens opérés,
- ✓ Guidage d'une cytoponction,
- ✓ Surveillance des nodules non opérés.

En contexte particulier :

- ✓ Recherche d'un cancer thyroïdien primitif devant une métastase à distance,
- ✓ Hypothyroïdie : signes échographiques en faveur d'une thyroïdite auto-immune,
- ✓ Diagnostic étiologique des hyperthyroïdies (en particulier pour la maladie de Basedow, intérêt diagnostique et pronostique),
- ✓ Surveillance post-opératoire de chirurgie thyroïdienne,
- ✓ Surveillance de l'évolution des nodules après traitement par alcoolisation, HIFU, thermo-ablation, radiofréquence.

TECHNIQUE

La thyroïde, glande superficielle, est aisément étudiée sous réserve d'un matériel performant (sondes linéaires/Barrette de hautes fréquences – 9 à 13 MHz, mode Doppler, élastographie) et d'un échographiste entraîné. L'examen, précédé d'une palpation cervicale, s'effectue sur un patient en décubitus, tête en légère hyper-extension. L'examen doit comprendre des coupes transversales et longitudinales des 2 lobes et de l'isthme. Il s'effectue en mode B en temps réel puis en analyse doppler. Il est complété par une analyse des aires ganglionnaires cervicales bilatérales et la recherche d'un retentissement trachéal et/ou du caractère plongeant de la glande (cou court, sujet âgé).

Les dimensions de la glande varient selon le poids, l'âge, le morphotype, le régime iodé et l'origine géographique du sujet. En moyenne, les lobes mesurent 1.5 ± 0.5 cm d'épaisseur et de largeur, et d'environ 5 ± 1 cm pour la hauteur. Au-dessus de 25 mm, l'épaisseur est pathologique. L'isthme mesure quant à lui 5 mm d'épaisseur et 1.5 cm de hauteur. A l'aide de la formule mathématique simple, assimilant chaque lobe à une ellipse, le volume peut être calculé (*équation. 1*). Le volume normal est compris entre 10 et 18 cm³ ou mL. L'appréciation de la vascularisation est essentielle dans l'analyse de la pathologie thyroïdienne. La vitesse maximale au pic systolique (cm/s) dans les artères thyroïdiennes est inférieure à 40 cm/s chez les sujets normaux avec un index de résistance à son niveau normal entre 0.45 et 0.60 (IR).

$$V = \frac{\text{longueur} \times \text{largeur} \times \text{épaisseur}}{2}$$

ÉQUATION 1 : FORMULE DE CALCUL DU VOLUME THYROÏDIEN.

CYTOLOGIE THYROÏDIENNE

La cytoponction à l'aiguille fine (27 gauges préférentiellement) de nodules thyroïdiens a démontré sa contribution majeure dans la prise en charge des patients porteurs de nodules. L'indication à la ponction est fonction de la stratification échographique du nodule (classification Eu-TiRADS) que nous détaillerons par la suite. La ponction est un geste simple en apparence, réalisé désormais sous guidage échographique par un opérateur entraîné ; il s'agit de recueillir et d'étaler sur lame ou dans un liquide de préservation cellulaire, le contenu du nodule suspect. L'étude des lames est réalisée par un médecin anatomopathologiste. Ce dernier fournit un compte-rendu détaillé et fait apparaître une classification BETHESDA, issue d'un consensus entre pathologistes experts réunis dans la ville de Bethesda en 2010. Cette classification cytologique (2010) pour les nodules de la thyroïde est une classification internationale qui a permis de standardiser les critères diagnostiques et la prise en charge des nodules thyroïdiens. Elle reconnaît six catégories cytologiques et propose pour chaque catégorie des recommandations : suivi clinique, répétition de la ponction, lobectomie, ou thyroïdectomie.

NODULE THYROÏDIEN

DEFINITION

On désigne sous le nom de nodule toute hypertrophie localisée de la glande thyroïde (*nodulus* = nœud). Il n'existe pas de définition scientifique précise du nodule. L'examen attentif du cou du patient permet au clinicien de distinguer un nodule lorsque celui-ci est de taille suffisante, qu'il est superficiel, que la morphologie du sujet favorise l'examen (sujet mince, cou longiligne). Les sondes échographiques très hautes fréquences permettent de distinguer des nodules de très petite taille, de l'ordre de 1 à 3 mm, non palpables. La nature des nodules thyroïdiens est détaillée dans le *tableau 7*.

NODULES BENINS

- Adénomes vésiculaires (colloïdes, macro vésiculaires, micro vésiculaires et foëtaux)
- Kystes simples et hémorragiques (hématocèles)
- Thyroïdites aiguës, subaiguës ou chroniques

NODULES MALINS

- Cancers papillaires, vésiculaires, médullaires, anaplasiques
- Lymphomes
- Métastases

TABLEAU 8 : NATURE DES PRINCIPAUX NODULES THYROÏDIENS.

ÉPIDEMIOLOGIE

Les nodules thyroïdiens sont très fréquents. Leur prévalence a été évaluée entre 3 et 7 % par la palpation cervicale, entre 20 et 76 % par l'évaluation échographique, et aux alentours de 50 % lors des analyses autopsiques. La prévalence est environ 3 fois plus forte chez les femmes et augmente avec l'âge (*Mazzaferri et al.* 1993). Nombreux sont les facteurs favorisant la survenue de nodules, nous prenons le parti de les décrire brièvement sous forme de tableau (*tableau 8*). Nombreuses sont les études qui se sont penchées sur l'estimation du risque de malignité d'un nodule. En pratique, le risque de malignité est proche de 5 %, indépendamment de la taille du nodule qui intervient seulement dans le pronostic du cancer. La proportion de cancers semble aussi importante dans les nodules solitaires qu'au sein des goitres multi-nodulaires.

FACTEURS CONSTITUTIONNELS	FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	MALADIES MONOGENIQUES
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ▪ Sexe féminin ▪ Parité (prévalence de nodules 3 fois plus élevée vs. les nullipares) ▪ Surcharge pondérale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carence iodée ▪ Tabac ▪ Radiothérapie externe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NEM2 ou CMT familial ▪ Maladie de Cowden ▪ Polypose colique familiale ▪ Complexe de Carney ▪ Syndrome de McCune-Albright

TABLEAU 9 : FACTEURS FAVORISANTS LA SURVENUE DE NODULES.

EVALUATION BIOLOGIQUE D'UN NODULE

Tous les consensus, recommandations ou guidelines sont unanimes sur le fait que le seul dosage de TSH suffit en première intention. En présence d'un nodule, sa sensibilité et sa spécificité lui permettent en effet de détecter l'ensemble des dysfonctions thyroïdiennes avérées mais aussi sub-cliniques. On effectuera, par la suite, pour quantifier et préciser l'origine de la dysfonction, les dosages de T3 et T4 libres si la TSH est basse, ceux de T4 libre et d'anticorps anti-TPO si la TSH est accrue. Chez les sujets consultant pour nodule thyroïdien, le risque de cancer est plus élevé si la TSH est dans les valeurs hautes de la normale, plus faible en cas de valeurs normales basses. Mais ceci ne saurait être utilisé pour l'évaluation pronostique d'un individu. Il n'y a pas lieu de mesurer le taux de thyroglobuline circulante qui ne constitue pas un marqueur de malignité. Le dépistage du CMT sporadique par le dosage systématique de calcitonine en pathologie nodulaire thyroïdienne ne remplit qu'une partie des critères requis par l'OMS. La spécificité limitée du dosage (marqueur du cancer médullaire, mais aussi des hyperplasies des cellules C et d'autres tumeurs), l'absence de connaissances sur l'évolution naturelle des micro-CMT sporadiques en sont les principales limites.

EVALUATION ECHOGRAPHIQUE D'UN NODULE

L'échographie précise si la formation nodulaire palpée est unique ou s'intègre déjà à une dystrophie du reste de la glande. Elle permet de caractériser de façon précise le ou les nodules au sein du parenchyme thyroïdien.

L'échostructure des nodules peut être liquide, mixte ou solide.

- Trois à 10 % des nodules sont liquidiens, anéchogènes et très rarement cancéreux. Les nodules liquidiens purs à parois fines sont des kystes thyroïdiens. Ils peuvent nécessiter une ponction évacuatrice s'ils sont volumineux et gênants. La ponction peut avoir aussi un intérêt diagnostique pour confirmer le kyste et vérifier sa nature bénigne en cas de parois du kyste un peu épaissies ou de petit bourgeon charnu souvent présent.
- Cinquante pourcent des nodules sont mixtes, remaniés par une composante kystique plus ou moins importante. Les nodules à prédominances kystique (> 50 %) ont un risque de malignité inférieur aux nodules solides.
- Quarante pourcent des nodules sont solides. Ils peuvent être :
 - Hypoéchogène (40 à 60 % des nodules). Le cancer thyroïdien se présente comme un nodule solide hypoéchogène dans 55 à 95 % des cas. A contrario, un nodule solide hypoéchogène n'est pas un cancer dans 1/3 des cas,

- Isoéchogène (3 à 20 % des nodules). Le risque de malignité est moins bien évalué dans la littérature, de l'ordre de 7 à 25 % selon les séries)
- Hyperéchogène (10 à 20 % des nodules). Rarement malin (1.3 à 4 %).

De l'évaluation du nodule, découle une classification dite Eu-TiRADS (acronyme European Thyroid Imaging-Reporting and Database System). Il s'agit d'un outil « d'assurance qualité » en échographie de la thyroïde comprenant trois versants (*tableau 9*) :

- ✓ Un atlas lexical, définissant et illustrant l'ensemble des termes utilisés en échographie pour décrire les nodules thyroïdiens,
- ✓ Un compte-rendu standardisé,
- ✓ Des catégories d'évaluation de 1 à 5, pour normal à malin, et des recommandations d'action à entreprendre.

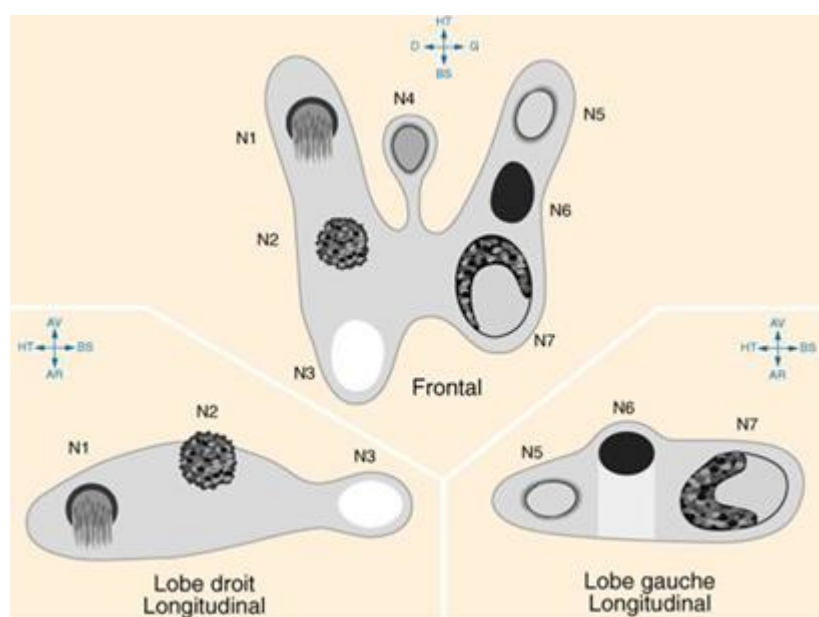


FIGURE 10 : SCHEMA INDISPENSABLE A L'ANALYSE DES NODULES.

RECOMMANDATION EU-TIRADS	SCORE TIRADS	SIGNIFICATION	RISQUE DE MALIGNITE vs. POURCENTAGE EN HISTOLOGIE
-	1	Examen normal	-
R2	2	Bénin	≈ 0
R3	3	Risque faible	2 – 4 %
R4	4	Risque intermédiaire	6 – 17 %
R5	5	Risque élevé	26 – 87 %

TABLEAU 10 : CLASSIFICATION EU-TIRADS (RUSS ET AL 2017).

Comme mentionné plus haut, classer les nodules a donc son importance afin d'envisager une cytoponction. Cette dernière aura pour but de stratifier le risque de malignité (*tableau 10*) :

- ❖ Les Nodules classé TiRADS 4 (> 10 mm) et 5 sont systématiquement ponctionnés.
- ❖ Les nodules classés TiRADS 3 sont ponctionnés s'ils mesurent plus de 2 cm.
- ❖ Les nodules TiRADS 2 ne sont qu'exceptionnellement ponctionnés.

BETHESDA	INTERPRETATION	RISQUE DE MALIGNITE	CONDUITE A TENIR
1	Non significatif		Répéter la ponction
2	Cellules thyroïdiennes normales	0 – 3 %	Surveillance
3	Lésions folliculaires de signification indéterminée (LFSI)	5 – 15 %	Répéter la ponction
4	Tumeurs vésiculaire ou oncocytaires	15 – 30 %	Chirurgie
5	Suspect de malignité	60 – 75 %	Chirurgie
6	Malin	97 – 99 %	Chirurgie

TABLEAU 11 : CLASSIFICATION DE BETHESDA (2010).

COMMENT PASSER DU SYSTEME FRANÇAIS À L'EU-TIRADS ?

- Les catégories 1, 2 et 3 sont inchangées,
- La catégorie 4A devient la catégorie 4,
- Les catégories 4B et 5 sont fusionnées en 5,
- Le nombre de signes de forte suspicion n'est plus pris en compte,
- La présence d'une adénopathie ne modifie pas le score.

SONOGRAPHIC PATTERN	US FEATURES	RISK OF MALIGNANCY	BIOPSY-FNA SIZE CUTOFF	TIRADS FRANÇAIS
HIGH SUSPICION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solid hypo echoic nodule or solid hypo echoic component of a partially cystic nodule ▪ With one or more of the following features: <ul style="list-style-type: none"> ○ Irregular margins (infiltrative, micro lobulated) ○ Micro calcifications ○ Taller than wide shape ○ Rim calcifications with small extrusive soft tissue component ○ Evidence of extra thyroidal extension 	> 70 – 90%	Recommend FNA at > 1 cm	TiRADS 5
INTERMEDIATE SUSPICION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoechoic solid nodule with smooth margins, without <ul style="list-style-type: none"> ○ Microcalcifications ○ Extrathyroidal extension ○ Or taller than wide shape 	10 – 20%	Recommend FNA at > 1 cm	TiRADS 4
LOW SUSPICION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Isoechoic or hyperechoic solid nodule, ▪ Or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without: <ul style="list-style-type: none"> ○ Micro calcification, ○ Irregular margin ○ Or extra thyroidal extension, ○ Or taller than wide shape 	5 – 10%	Recommend FNA at > 1.5 cm	TiRADS 3,4
VERY LOW SUSPICION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate or high suspicion patterns 	< 3%	Consider FNA at > 2 cm. Observation without FNA is also a reasonable option	TiRADS 2,3,4
BENIGN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Purely cystic nodules (no solid component) 	< 1%	No biopsy	

TABLEAU 12 : GUIDELINES ATA 2015 - HAUGEN ET AL. 2016 THYROID 26(1):1-133 VS. TIRADS FRANÇAIS.

LE GOITRE

INTRODUCTION, EPIDEMIOLOGIE, GOITROGENESE, CLINIQUE

Les pathologies goitreuses sont les plus fréquentes des pathologies de la thyroïde, affectant 10 % de la population adulte. Il s'agit, pour le goitre simple, d'une hypertrophie diffuse normo fonctionnelle de la glande, non-inflammatoire et non cancéreuse. Initialement homogène, il tend à se remanier par l'apparition de formations nodulaires. La plupart des nodules sont bénins mais ils peuvent devenir hyperfonctionnels (goitre nodulaire ou multi-nodulaire hétéro-toxique), ou cancéreux. Nombreuses sont les questions restant en suspens quant aux conditions et facteurs goitrigènes. On parle de goitre pour un volume thyroïdien échographique chez la femme > 18 ml et > 20 ml chez l'homme (*tableau 11*), ces données variant d'un pays à l'autre, d'un individu à l'autre (taille pouvant influencer) et selon l'examineur (biais de mesure), nous avons fait le parti-pris de prendre une valeur seuil de 18 mL pour tous les individus. On peut individualiser 4 entités : goitre diffus, goitre nodulaire, goitre multi-hétéro nodulaire toxique, goitre compressif.

CLASSIFICATION	CLINIQUE
G0	Thyroïde non palpable ou palpable, mais dont les lobes sont de volume inférieur à la phalange distale du pouce du sujet examiné.
G1a	Thyroïde nettement palpable et dont les lobes ont un volume supérieur à la phalange distale du pouce du sujet, non visible lorsque la tête est en extension.
G1b	Thyroïde nettement palpable et dont les lobes ont un volume supérieur à la phalange du pouce du sujet, visible lorsque la tête est en extension, mais non visible en position normale.
G2	Thyroïde nettement visible lorsque la tête est en position normale.
G3	Thyroïde volumineuse visible à plus de 5 mètres.

TABLEAU 13 : CLASSIFICATION DES GOITRES (OMS).

La prévalence des goitres oscille entre 10 et 15 % selon les pays, apparaissant moins importante dans les pays où l'apport iodé est adéquat (>150 $\mu\text{gr}/\text{jour}$). Depuis la mise en place de programmes d'iodation du sel, les traditionnels goitres endémiques tendent à se raréfier, au profit de la survenue de goitres dit sporadiques.

Les facteurs goitrogènes (*tableau 12*), qu'ils soient endogènes ou exogènes, sont nombreux. Nous détaillerons brièvement les facteurs susceptibles de nous intéresser dans l'étude de notre population de myopathes.

Le volume thyroïdien est corrélé au poids. L'hyperinsulinisme pourrait donc être un facteur goitrogène. Par extension, l'aromatation des androgènes en œstrogènes au sein du tissu adipeux pourrait constituer un facteur de goitrogenèse. Le principal facteur goitrogène est la charge en iode. Une corrélation exponentielle inverse est établie entre l'importance de l'iodurie et le volume thyroïdien :

- Les carences iodées extrêmes sont responsables de carences en HT expliquant le 'défreinage' de la TSH et la constitution de goitres.
- Même en présence de concentrations normales en HT et TSH, l'effet trophique de la TSH se majore en situation de carence iodée.

FACTEURS CONSTITUTIONNELS	FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX
Prédisposition familiale	Parité
Facteurs génétiques	Médicaments
Facteur de croissance	Tabac
Prédisposition féminine	Carence iodée

TABLEAU 14 : PRINCIPAUX FACTEURS GOITROGENES.

EVALUATION PARACLINIQUE

La TSH est par définition normale dans les goitres simples. La baisse de la TSH est le premier signe marquant le passage vers l'hyperthyroïdie. Les anticorps anti-thyroïdiens sont négatifs, alors qu'ils sont positifs dans les cas de thyroïdites chroniques d'origines auto-immunes (diagnostic différentiel). Le taux de calcitonine est susceptible de signer une éventuelle différenciation médullaire. La réalisation du bilan phosphocalcique permet d'éliminer une pathologie parathyroïdienne associée.

L'échographie thyroïdienne permet une évaluation précise du volume de la glande, son échogénicité et homogénéité, une description précise des nodules.

La scintigraphie à l'iode 123 n'a un intérêt que si la TSH est basse, en cas d'hyperthyroïdie fruste ou patente, permettant un repérage des nodules hyperfonctionnels hyperfixants. Elle peut également avoir un intérêt en pré-thérapeutique si le goitre est de petite taille et qu'un traitement radio-métabolique est envisagé (taux de fixation de l'iode par la glande).

Nous ne détaillerons volontairement pas les options thérapeutiques qui ne font pas l'objet de notre analyse. On peut retenir que la majorité des goitres de l'adulte peuvent bénéficier d'une surveillance simple (clinique et échographique). L'enrichissement de l'alimentation en iode de l'ensemble de la population est recommandé en prévention de la survenue de goitre.

CANCERS THYROÏDIENS

INTRODUCTION ET HISTOLOGIE

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine est estimé à 385.000 (211.000 hommes et 174.000 femmes) et le nombre de décès par cancer, à 149.500 (84.100 hommes et 65.400 femmes). Le cancer du poumon reste de loin le cancer le plus meurtrier chez l'homme, devant le cancer colorectal et le cancer de la prostate. Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête de la mortalité, le cancer du poumon arrive juste après et le cancer colorectal se situe toujours en troisième position.

Les cancers thyroïdiens sont au 5^{ème} rang pour l'incidence et au 21^{ème} rang pour la mortalité par cancer chez la femme, et au 19^{ème} rang pour l'incidence et la mortalité chez l'homme. Selon les statistiques de 2015, l'incidence annuelle pour 100.000 de la maladie est estimée à 6.3 cas chez les hommes et à 16.8 cas chez les femmes. Ceci représente environ 10.100 nouveaux cas/an dont près des trois quarts chez la femme (7.317 cas). Le pic d'incidence est atteint chez les 60 – 69 ans, quel que soit le sexe.

Avec 358 décès, dont 61 % chez la femme, ce cancer se situe au 18^{ème} rang des décès. La majorité des cancers de la thyroïde sont donc de bon pronostic. Leur survie relative à 5 ans, tous stades et tous types histologiques confondus, s'élève à 94 %.

L'âge moyen au diagnostic est de 50 ans. Le plus souvent, c'est lors de la découverte d'un nodule thyroïdien que le diagnostic de cancer est évoqué. Environ

95 % des nodules sont bénins et seuls 5 % sont d'authentiques cancers. Les micro-cancers (tumeur ≤ 1 cm) représentent 40 % des cancers thyroïdiens réséqués et 25 % sont découverts fortuitement sur pièce opératoire.

Plusieurs types histologiques ont été décrits :

❖ Tumeurs épithéliales

➤ Cancers différenciés de la thyroïde de souche folliculaire

- Représentent plus de 90 % des cancers de la thyroïde,
- Bon pronostic (survie relative à 5 ans proche de 95 %),
- Comportent :
 - Des formes papillaires (80 % des cas),
 - Des formes vésiculaires (10 % des cas),

➤ Cancer peu différencié et le cancer avec angio-invasion massive.

- Formes histologiques rares qui ont un pronostic plus péjoratif.

➤ Cancers médullaires ou à cellules C

- Peuvent être sporadiques ou survenir dans un contexte familial notamment de néoplasie endocrinienne multiple de type 2,
- Prise en charge spécifique en raison de leur caractère potentiellement héréditaire,
- Bon pronostic (survie globale à 5 ans d'environ 85 %).

➤ Cancers anaplasiques ou indifférenciés

- Pronostic péjoratif avec des survies relatives à 1 et 3 ans respectivement de 14 % et 8 %,
- Prise en charge en URGENCE (signes compressifs souvent révélateurs).

➤ Autres tumeurs épithéliales

- Thymome, tératome, carcinome épidermoïde, carcinome muco-épidermoïde.

❖ Tumeurs non épithéliales

- Lymphomes,
- Sarcomes,
- Paragangliome.

❖ Métastases intra-thyroïdiennes

- Mélanome,
- Adénocarcinome rénal,
- Adénocarcinome mammaire,
- Adénocarcinome pulmonaire.

L'échographie couplée à la cytoponction nodulaire reste l'examen de référence. Nous ne revenons sur les modalités de la technique ni sur les signes échographiques devant conduire à une ponction. L'HAS précise simplement que pour les nodules ≥ 0.7 cm et ≤ 2 cm, la réalisation des ponctions cytologiques se fait en présence de contexte à risque ou du nodule à risque de malignité (*tableau 13*).

CONTEXTE A RISQUE	NODULE A RISQUE
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antécédent de radiothérapie externe dans l'enfance. ➤ Histoire familiale de CMT ou NEM2. ➤ Antécédent personnel ou familial de maladie de Cowden, de polypose familiale, de Complexe de Carney, de syndrome de McCune-Albright. ➤ Concentration de calcitonine basale élevée à deux reprises. ➤ Nodule accompagné d'une adénopathie. ➤ Nodule découvert dans le cadre de l'évaluation de métastases. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nodule ayant augmenté de 20 % en volume (ou dont deux dimensions au moins ont augmenté de 2 mm) depuis la dernière estimation de taille, au cours d'une surveillance rapprochée. ➤ Nodule ayant au moins deux des critères échographiques de suspicion : solide et hypo-échogène, micro-calcifications, limites/bords imprécis, forme plus haute que large, vascularisation de type mixte (périphérique et centrale) ou centrale. ➤ Nodule repéré à l'occasion d'une TEP au FDG avec une zone d'hyper métabolisme focal.

TABLEAU 15 : INDICATIONS DE LA CYTOPONCTION EN CAS DE CONTEXTE OU DE NODULE A RISQUE.

THERAPEUTIQUE

Il serait trop long et hors-propos de détailler la prise en charge thérapeutique complète actualisée des cancers thyroïdiens. Les dernières mises à jour de la Haute Autorité de Santé datent de 2010.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Peter S. Harper 2009 Myotonic Dystrophy – The Facts Second Edition. Oxford University Press.
2. Wémeau JL 2010 Les maladies de la thyroïde. Masson.
3. Wémeau JL, Sadoul JL, D’Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurtre E, Borson-Chazot F, Caron P, Carnaille B, Léger J, Do Cao C, Klein M, Raingeard I, Desailoud R, Leenhardt L 2011 Recommandations de la Société française d’endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Med* **40**:793–826.
4. Bianchi ML, Leoncini E, Masciullo M, Modoni A, Gadalla SM, Massa R, Rastelli E, Terracciano C, Antonini G, Bucci E, Petrucci A, Costanzi S, Santoro M, Boccia S, Silvestri G 2016 Increased risk of tumor in DM1 is not related to exposure to common lifestyle risk factors. *J Neurol* **263**(3):492-8.
5. Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, Gørtz S, Mueller CM, Moxley RT 3rd, Kristinsson SY, Björkholm M, Shebl FM, Hilbert JE, Landgren O, Wohlfahrt J, Melbye M, Greene MH 2011 Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA* **306**(22):2480-6.
6. Gómez Hernández MT, Martín Posadas MT, García Sánchez Mdel C 2016 Undiagnosed myotonic dystrophy type 1 in a patient with synchronous thymoma and thyroid cancer. *Arch Bronconeumol* **52**(7):393-4.
7. Win AK, Perattur PG, Pulido JS, Pulido CM, Lindor NM 2012 Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin Proc* **87**(2):130-5.
8. Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Beland MD, Szabunio MM, Desser TS 2017 Multiinstitutional Analysis of Thyroid Nodule Risk Stratification Using the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. *AJR Am J Roentgenol* **12**:1-11.
9. Molina MJ, Lara JI, Riobo P, Guijarro S, Moreno A, Del Peso C, Gonzalo A, Rovira A, Herrera-Pombo JL 1996 Primary hyperthyroidism and associated hyperparathyroidism in a patient with myotonic dystrophy: Steinert with hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Am J Med Sci* **311**(6):296-8.
10. Stanbury JB, Goldsmith RR, Gillis M 1954 Myotonic dystrophy associated with thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* **14**(11):1437-43.
11. Dahlqvist JR, Ørngreen MC, Witting N, Vissing J 2015 Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1 *Eur J Neurol*. **22**(1):116-22.

12. Ørngreen MC, Arlien-Søborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J 2012 Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* **259**(5):912-20.
13. Xu T, Gu JY, Ye XH, Xu SH, Wu Y, Shao XY, Liu DZ, Lu WP, Hua F, Shi BM, Liang J, Xu L, Tang W, Liu C, Wu XH 2017 Thyroid nodule sizes influence the diagnostic performance of TIRADS and ultrasound patterns of 2015 ATA guidelines: a multicenter retrospective study. *Sci Rep* **7**:43183.
14. Manning AM, Yang H, Falciglia M, Mark JR, Steward DL 2017 Thyroid Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology Results: Observed Increase in Indeterminate Rate over the Past Decade. *Otolaryngol Head Neck Surg* **156**(4):611-615.
15. Cohen RN, Davis AM 2017 Management of Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA* **317**(4):434-435.
16. Yi KH 2016 The Revised 2016 Korean Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Cancers: Differences from the 2015 American Thyroid Association Guidelines. *Endocrinol Metab (Seoul)* **31**(3):373-378.
17. Daumerie C, Lannoy N, Squifflet JP, Verellen G, Verellen-Dumoulin C 1994 High CTG repeat number in nodular thyroid tissue from a myotonic dystrophy patient. *J Med Genet* **31**(11):891-2.
18. Duquenne M, Ortega F, Guérin V, Brichet B, Weryha G, Klein M, Leclère J, Weber W, Hartemann P 1991 Steinert's disease and endocrine diseases. *Ann Med Interne (Paris)* **142**(8):609-18.
19. Konagaya Y, Honda H, Konagaya M, Yanagimoto S, Sakakibara T, Takayanagi T 1983 Myotonic dystrophy associated with hyperthyroidism. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* **72**(10):1391-7.
20. Matti B, Cohen-Hallaleh R 2016 Overview of the 2015 American Thyroid Association guidelines for managing thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *N Z Med J* **129**(1441):78-86.
21. Steinbeck KS, Carter JN 1982 Thyroid abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* **17**(5):449-56.
22. Jacobs D, Willekens D, de Die-Smulders C, Frijns JP, Steyaert J 2017 Delusional and psychotic disorders in juvenile myotonic dystrophy type-1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **174**(4):359-366.
23. Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C, Hertz JM, Witsch-Baumgartner M, Buckley MF, van Engelen BG, Schwartz M, Scheffer H 2012 Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet* **20**(12):1203-8.

24. Timchenko L 2013 Molecular mechanisms of muscle atrophy in myotonic dystrophies. *Int J Biochem Cell Biol* **45**(10):2280-7.
25. Magaña JJ, Leyva-García N, Cisneros B 2009 Pathogenesis of myotonic dystrophy type 1. *Gac Med Mex* **145**(4):331-7.
26. Gourdon G, Meola G 2017 Myotonic Dystrophies: State of the Art of New Therapeutic Developments for the CNS. *Front Cell Neurosci* **11**:101.
27. Dalton JC, Ranum LPW, Day JW 2006 Myotonic Dystrophy Type 2 GeneReviews®.
28. Wesola M, Jeleń M 2017 Bethesda System in the evaluation of thyroid nodules: Review. *Adv Clin Exp Med* **26**(1):177-182.
29. Smith CA, Gutmann L 2016 Myotonic Dystrophy Type 1 Management and Therapeutics. *Curr Treat Options Neurol* **18**(12):52.
30. Chakraborty S, Vatta M, Bachinski LL, Krahe R, Dlouhy S, Bai S 2016 Molecular Diagnosis of Myotonic Dystrophy. *Curr Protoc Hum Genet* **91**:9.29.1-9.29.19.
31. Abbott D, Johnson NE, Cannon-Albright LA 2016 A population-based survey of risk for cancer in individuals diagnosed with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* **54**(4):783-5.
32. Sughayer MA, Abdullah N 2017 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Meta-Analysis. *Acta Cytol* **61**(2):172.
33. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, Russ G 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* **2**(3):147-59.
34. Chereau N, Trésallet C, Noullet S, Godiris-Petit G, Tissier F, Leenhardt L, Menegaux F 2016 Prognosis of papillary thyroid carcinoma in elderly patients after thyroid resection: A retrospective cohort analysis. *Medicine (Baltimore)* **95**(47):e5450.
35. Clausen T 2003 Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev* **83**(4):1269-324.
36. Chebel S, Ben Hamda K, Boughammoura A, Frih Ayed M, Ben Farhat MH 2005 Cardiac involvement in Steinert's myotonic dystrophy. *Rev Neurol (Paris)* **161**(10):932-9.

ARTICLE

PREVALENCE OF GOITERS AND THYROID CARCINOMAS IN MYOTONIC DYSTROPHY: A SYSTEMATIC ULTRASOUND SCREENING

ABSTRACT

Background and purpose: Myotonic dystrophy (MD), associates neuromuscular, cardiac, respiratory and endocrine disorders. The aim of this study was to determine the prevalence of ultrasound thyroid anomalies and of any causal factors.

Methods: A retrospective single center study was conducted, between 2000 and 2016, in 127 MD patients, diagnosed by familial genetic screening after informed consent. Endocrinometabolic check-up, including oral glucose tolerance test, number of CTG repeats and thyroid ultrasonography (US) was performed. Eleven patients refused the assessment. The 116 remaining were divided into 2 groups according to the presence of a goiter defined as an ultrasound volume $<$ (UsNG, UsNon-goiter) or $>$ (UsG; UsGoiter) 18mL, whatever the presence of nodules.

Results: In the whole population (61.2% female), at least one palpable nodule or a goiter was present in 29.3%. The percentage of UsG and US nodules were respectively 38.8% and 60.3%. Body mass index (28.1 ± 7.1 vs. 24.9 ± 5.9 kg/m²) and frequency of papillary thyroid carcinoma (PTC) (17.8% vs. 1.4%) were significantly higher in UsG than in UsNG groups. US thyroid volume was associated with parity ($p=0.036$), positively correlated to BMI ($p=0.015$), and inversely correlated to TSH ($p<0.001$) and vitamin D levels ($p=0.023$), but not to CTG repeats. Sixteen of the 116 patients, whom 11 (24.4%) of the 45 UsG patients had a total thyroidectomy. Six micro- (including one pT3) and 3 macro-PTC (with an intermediate-risk for 2 of them) were diagnosed. About 22% of these 9 PTC (among which 1 macroPTC) were detected by thyroid US without palpable thyroid anomaly.

Conclusion: Nearly 8% of these 116 MD patients had a PTC. Two third of them were microPTC, suggesting that the higher frequency of thyroid cancer recently emphasized in MD is mainly related to a higher prevalence of microPTC as in general population. However, prevalence of microPTC in MD patients (37 to 60%) could be higher compared to autopsic series (11%). Metabolic syndrome was the main factor associated to thyroid volume, suggesting the importance of preventive measures.

Keywords: *Myotonic dystrophy, papillary thyroid carcinoma, ultrasound scan, thyroid nodule, goiter.*

INTRODUCTION

Myotonic dystrophy (MD) is the most common inherited, autosomal dominant, neuromuscular disorder in adult, affecting 1/8000 people. This multisystemic disease affects skeletal muscle with myotonia and muscle weakness in respectively 90% and 82% of cases associated to life-threatening cardiorespiratory disorders and endocrine alterations. The disease is very heterogeneous according to the age of onset, clinical manifestations, and severity, which is influenced by male gender (1–3). Two types (1 and 2) of MD are described (4) corresponding to an expansion of CTG (5) and CCTG repeats in non-coding regions (3'-untranslated region) of the gene encoding Myotonic Dystrophy Protein Kinase (DMPK) for MD1 and Zinc Finger protein 9 (ZnF8) for MD2. The nuclear retention of mutant RNA alters RNA metabolism in patients' tissues by targeting RNA-binding proteins, particularly CUG-Binding Protein 1 (CUGBP1) and Muscle Blind-Like protein 1 (MBNL1).

The length of the (CTG)_n repeat expansion in MD1 is grossly correlated with disease's severity and age of onset. The phenotype variability is attributed to an anticipation mechanism, a variable penetrance, somatic mosaicism and multiple aberrant pre-mRNA splicing events. However, mechanisms remain unclear and there is currently no curative treatment (6, 7), despite encouraging clinical trials aiming at clearing the accumulation of RNA in cell nucleus and the establishment of patient registries such as DM-Scope in France (8).

MD1 patients have an increased incidence of endocrine dysfunctions (9–12), especially gonadal insufficiency and thyroid disorders (13, 14). Indeed palpable

thyroid gland anomalies are described in about 20% of MD patients (15). Moreover, an increased risk of cancer (16–20), among which thyroid cancer, has also been reported in three recent observational studies (national Swedish/Danish, UK and US myotonic dystrophy patient registries) (21–23). However there is no study specifically targeted on a systematic thyroid check-up using ultrasound scan (24, 25).

The purpose of this study was to determine the prevalence of thyroid anomaly, and of any causal factor in a French cohort of myotonic dystrophy, who received the same standardized thyroid evaluation including thyroid ultrasound.

PATIENTS AND METHODS

Study design

This retrospective single center study was conducted in a University Hospital. Patients suffering from a myotonic dystrophy, genetically-proven after written informed consent, were systematically referred to the Endocrine Unit by the Neuromuscular Reference Center in the frame of a baseline multidisciplinary (neuromuscular, cardiac, pneumologic, ophthalmologic) check-up of complications. A standardized endocrino-metabolic evaluation including clinical, biological and US thyroid evaluation was performed. The cohort was divided in 2 groups: UsG (UltraSonography Goiter) and UsNG (UltraSonography **Non**-Goiter) according to the presence or not of a goiter defined as a volume lower or higher than 18 mL at the US thyroid scan (26) (**Figure 1**). Otherwise the frequency of microPTC found after thyroidectomy during the same period in our hospital was recorded.

Patients

One hundred twenty-seven MD patients, aged more than 18 years, were referred between 2000 and 2016, for endocrine evaluation. Eleven patients were excluded either because they refused the evaluation (n=8), or because they did not tolerate the decubitus required for thyroid US (n=3), especially for respiratory or muscular reasons (**Figure 1**). The data of the remaining 116 patients were recorded from medical files. All patients were affected by type 1 MD, except one who had a type 2 MD in the UsG group.

Outcomes

Gender, age, parity, smoking habits, family history of thyroid diseases, BMI, cardiac and lung disorders, clinical cervical examination, biological thyroid assays (TSH, FT4, FT3, thyroglobulin, anti-TPO and anti-thyroglobulin antibodies), vitamin D measurement, CPK, HbA1c, cholesterol and triglycerides levels, T0 and T 120 minutes blood glucose and insulin levels during an oral glucose tolerance test (OGTT) in non-diabetic patients, number of CTG repeats, liver metabolic MRI and thyroid ultrasonography, using Eu-TiRADS classification (volume, echogenicity, number of nodules, sign of malignancy, nodes analysis), were performed in the 116 patients. Diabetes and glucose intolerance were diagnosed according to the ADA/EASD guidelines, or if antidiabetic treatment for diabetes.

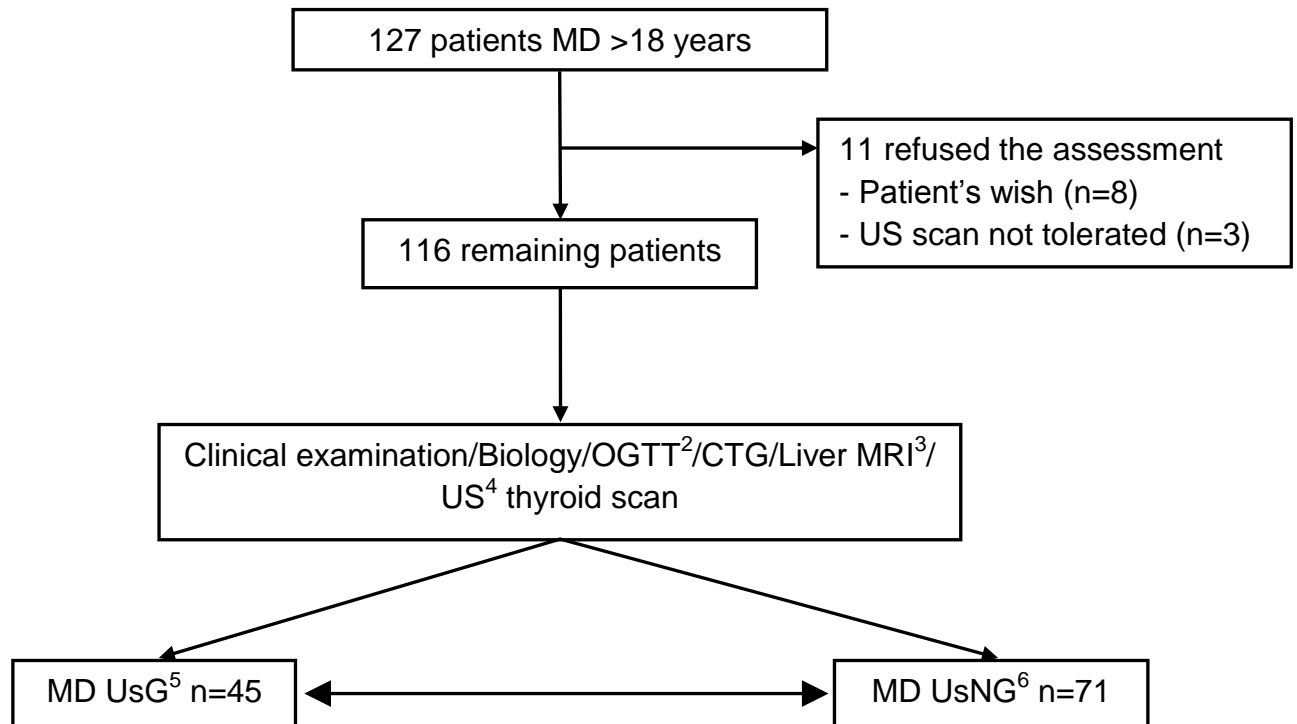
Biological tests were performed in the lab hospital with routine assay kits. TSH, anti-TPO and anti-thyroglobulin antibodies were measured with respectively UniCel® Dxl 800 Immunoassay System (Beckman Coulter, Inc) using Access TSH 3rd IS (normal range [0.4-3.6 μ U/mL]), Access TPO antibodies (normal if <5 U/mL) and Access thyroglobulin antibodies II (normal range <0.15 ng/mL after total thyroidectomy). The thyroid ultrasound evaluation was performed with linear high frequency probes (TOSHIBA Aplio XG™ SSA790A – 9 to 13 MHz). Nodules were classified according to Eu-TiRADS classification (27). If necessary, Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC with 27-gauge needle) was performed and analyzed using Bethesda classification. A metabolic MRI (RXH ACHIEVA 1.5T Phillips™) was performed to assess the percentage of liver steatosis, except if cardiac device.

Statistical analyses

Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation in the case of normal distribution or median (interquartile range) otherwise. Categorical variables were expressed as number (percentage). Normality of distributions was assessed using histograms and Shapiro-Wilk test. Percentages of patient with US diagnosis of goiter and with cancer were calculated with their 95% exact confidence intervals (CIs). Concordance between clinical and US diagnosis of goiter or nodule were assessed using kappa coefficient.

Bivariate comparisons between the two study groups were made using Student t test for Gaussian continuous variables, Mann-Whitney U test for non-Gaussian continuous, Chi-Square test (or Fisher's exact test when the expected cell frequency was <5) for categorical variables, as appropriate.

Spearman correlation test was used to search correlations between thyroid volume and continuous variables. A p value <0.05 was considered statistically significant. Data were analyzed using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).



¹Myotonic dystrophy, ²Oral Glucose Tolerance Test, ³Magnetic Resonance Imaging, ⁴Ultrasound thyroid scan, ⁵Ultrasonography goiter, ⁶Ultrasonography non-goiter.

FIGURE 1: FLOW CHART OF THE STUDY.

RESULTS

General characteristics

Whole group

One hundred and sixteen adult patients were analyzed whom 61.2% were female with a mean parity of 2.07 children per woman. The whole group had a mean age of 45.1 ± 12.2 years, a weight of 73 ± 17.9 kg, a BMI of 26.2 ± 6.5 kg/m², with a number of CTG repeats of 583.2 ± 440.3 CTGs. Most patients had an 'adult form' (62.8%), 15.5% had a 'late onset form' and 12.9% had an 'infantile form'. Thirty-eight percent were smokers, 12.1% had a family history of thyroid disorders, 56% suffered from obstructive sleep apnea syndrome. Thirty-five percent (40/116) of the patients received Continuous Positive Airway Pressure therapy and 28/116 patients (24.1%) had a pacemaker or a defibrillator to prevent sudden death. None had cardiac insufficiency. Forty-five patients (64.4% female) had an ultrasonography goiter (38.8%) (**Table 1**).

Comparison of the UsG and UsNG groups

Body weight and BMI were significantly higher in UsG than in the UsNG group (respectively $p=0.011$ and $p=0.013$). Age, sex ratio, parity, prevalence of smokers, CTG repeats, CPK, prevalence of family history of thyroid disease and of obstructive sleep apnea syndrome or conduction disorders did not differ between the 2 groups.

Patients characteristics	UsG ¹	UsNG ²	p
Number of patient (N; %)	45 (38.8)	71 (61.2)	
Age (mean±SD, years)	46.6 ± 9.6	44.1 ± 13.6	.26
Gender			
Female (n/N; %)	28/45 (62.2)	43/71 (60.6)	.86
A least with one child (n/N; %)	18/28 (66.7)	27/43 (62.8)	.74
Smoking habits (n/N; %)	17/45 (37.8)	28/71 (46.7)	.36
Clinical forms (n/N; %)			.09
Infantile (CTG >1000)	5/45 (11.1)	10/71 (14.1)	
Adult (CTG 150 – 1000)	30/45 (66.7)	43/71 (60.6)	
Late onset (CTG <150)	6/45 (13.3)	12/71 (16.9)	
Missing data	4/45 (8.9)	6/71 (8.5)	
Weight (mean±SD, kg)	78.2±18.6	69.6±16.8	.011
BMI³ (mean±SD, kg/m²)	28.1±7.1	25.0±5.9	.013
Number of CTG repeats (mean±SD)	584.3±422.2	582.5±455.2	.76
CPK⁴ (mean±SD; IU/L)	244.0±161.2	219.6±168.5	.56
Obstructive Sleep Apnea Syndrome⁵ (n/N; %)	27/45 (60)	38/71 (53.5)	.55
CPAP ⁶ (n/N; %)	16/27 (35.6)	24/38 (33.8)	.89
Pacemaker or Defibrillator (ICD⁷) (n/N; %)	13/45 (28.9)	15/71 (21.1)	.34

□ Parameters are shown as mean±SD and number (n/N) of patient (%). Missing data means that some data are missing in patient's files. Data units are given according to the standards laboratory. ¹Ultrasonography goiter, ²Ultrasonography non-goiter, ³Body Mass Index, ⁴Creatinine PhosphoKinase, ⁵Obstructive Sleep Apnea Syndrome, ⁶Continuous Positive Airway Pressure, ⁷Implantable Cardioverter Defibrillator.

TABLE 1: GENERAL CHARACTERISTICS OF THE TWO SUBGROUPS ACCORDING TO THE PRESENCE OF AN ULTRASONOGRAPHIC GOITER.

Thyroid parameters

Whole group

Fourteen of the 116 (12.1%) MD patients had a family history of thyroid disorders. Twenty patients/116 (17.2%) had a palpable goiter and 22/116 patients (18.9%) had a palpable nodule (18 patients had both). Ultrasound examination showed that 45 of the 116 patients (38.8%) had a goiter and 60.3% (n=70) had at least one ultrasound nodule (>5 mm). Among these 70 patients, 20 (28.6%) had at least one suspect nodule (Eu-TiRADS 4 and 5). Twenty-two FNAC were conducted among these 20 patients: 5/22 (22.7%) had a non-diagnostic cytology, 11/22 (50%) had a benign cytology and 6/22 (27.2%) had suspicious cytology ($n_{\text{BETHESDA } 3/4}=3$, $n_{\text{BETHESDA } 5/6}=3$). Otherwise, the mean TSH level of the whole group was 1.7 ± 1.1 $\mu\text{IU/mL}$, the FT4 level 0.9 ± 0.2 ng/mL , the FT3 3.4 ± 0.6 pg/mL and the thyroglobulin level 96.1 ± 197.6 ng/mL , with undetectable anti-thyroglobulin antibodies. Fifty percent of the patients had detectable thyroperoxydase auto-antibodies levels. Fifteen of the 116 (12.9%) patients had a TSH level above the upper limit of the normal range at first medical consultation (neither with thyroid treatment nor after thyroidectomy), and during the follow-up 23/116 patients (19.8%) needed LT4 therapy, in most of cases after surgery (**Table 2**). Eight percent of the patients had a TSH level below the normal range at first evaluation. One patient received a radioiodine dose in the UsG group for a toxic thyroid nodule.

Comparison of UsG and UsNG groups

As awaited, the frequency of a palpable goiter ($p < 0.0001$), a palpable nodule ($p < 0.0001$), an US nodule ($p < 0.0001$) and the number of FNAC ($p = 0.04$) were significantly higher in the UsG than in the UsNG group. A significantly lower TSH ($p < 0.001$) and higher FT4 ($p < 0.01$) (remaining however in the normal range) levels, as well as a higher thyroid cancer frequency ($p < 0.001$) were observed in the UsG compared to the UsNG group. FT3 level, the frequency of positivity of anti-TPO antibodies and of initial high TSH level did not differ between the 2 groups.

Thyroid parameters	UsG ¹	UsNG ²	p
Number of patient (N; %)	45 (38.8)	71 (61.2)	
Family history of thyroid disorders (n/N; %)	7/45 (15.5)	7/71 (9.8)	.77
Cancer	1/7 (14.3)	0	
Palpable goiter (n/N; %)	20/45 (44.4)	0	<.0001
Palpable nodule (n/N; %)	12/45 (26.7)	10/71 (14.1)	<.0001
UsNodule³ – TiRADS⁴ (n/N; %)	36/45 (80)	34/71 (47.9)	<.0001
2	11/36 (30.6)	7/34 (20.6)	
3	9/36 (25)	14/34 (41.2)	
4	7/36 (19.4)	9/34 (26.5)	
5	2/36 (5.6)	2/34 (5.9)	
Missing data	7/36 (19.4)	2/34 (5.9)	
FNAC⁵ – Bethesda (22/116 FNAC)	13/45 (59.1)	9/71 (40.9)	.04
1 } Non-diagnostic	4/13 (30.8)	1/9 (11.1)	
2 } Benign: 0–3 % of malignancy	8/13 (61.5)	3/9 (23.1)	
3 and 4 } 5–30 % of malignancy	0	3/9 (23.1)	
5 and 6 } 60–99 % of malignancy	1/13 (7.7)	2/9 (15.4)	
TSH (mean±SD; µIU/mL)	1.3±0.8	2.0±1.2	<.001
< 0.4 (n/N; %)	5/45 (11.1)	4/71 (5.6)	
0.4 – 3.6 (n/N; %)	34/45 (75.5)	58/71 (81.7)	
> 3.6 (n/N; %)	6/45 (13.3)	9/71 (12.7)	.74
FT4 (mean±SD; ng/dL)	0.9±0.2	0.8±0.2	.01
FT3 (mean±SD; pg/mL)	3.4±0.6	3.4±0.5	.77
Anti-TPO⁶ Antibodies (n/N; %; IU/L)			.51
Negative	23/45 (51.1)	29/71 (40.8)	
Positive	19/45 (42.2)	33/71 (46.5)	
Missing data	3/45 (6.7)	9/45 (12.7)	
Thyroid cancer (n/N; %)	8/45 (17.8)	1/71 (1.4)	.001
Recurrence (clinical and Us scan)	0	0	
Rise of thyroglobulin	1/8 (12.5)	0	
Death	0	0	
Treatment (n/N; %)			-
Total thyroidectomy – indications (n/N; %)	11/45 (24.4)	5/71 (7.1)	
Goiter (compression, esthetic problem)	10/11 (91)	0/5	
Suspicious nodule	1/11 (9)	5/5 (100)	
Radioiodine therapy for carcinoma	2/45 (6.6)	1/71 (1.4)	
LT4 Therapy	12/45 (26.7)	11/71 (15.5)	

□ Parameters are shown as mean±SD and number (n/N) of patient (%). Missing data means that some data are missing in patient's files. Data units are given according to the standards laboratory. ¹Ultrasonography goiter, ²Ultrasonography non goiter, ³Ultrasonography nodule (more than 5 mm), ⁴Nodule classification – Always considering the nodule with the higher Eu-TiRADS if there were multiple nodules, ⁵Fine Needle Aspiration Cytology, ⁶Thyroperoxydase auto-antibodies.

TABLE 2: THYROID SYSTEM – CLINICAL, BIOLOGICAL AND ULTRASONOGRAPHY DATA.

Thyroid surgery

In the whole group, sixteen patients (11 UsG patients and 5 UsNG patients) had a total thyroidectomy (15 by cervicotomy and 1 by robotic transaxillary thyroidectomy), either because the results of the FNAC were suspect of malignancy, using Bethesda classification (n=1 in UsG group vs. n=5 in UsNG group) or because of the goiter' size inducing compression (n=7) or esthetic problem (n=3). Three patients had lymph nodes dissection, both central and lateral neck lymph nodes dissection (n=1), central lymph node dissection (n=2) and node-picking lymphadenectomy (n=1). Note that 8 (6.9%) of the 116 patients had a thyroid volume ≥ 40 mL: 6/8 (75%) were palpable, 5/8 had surgery (62.5%) and 3/8 (37.5%) had a thyroid cancer (n=3 microPTC).

One patient had a tough endotracheal intubation that was predicted by the Intubation Difficulty Scale (IDS). No serious postoperative complications were reported (no recurrent paralysis or perioperative hypocalcaemia).

Thyroid carcinomas

More thyroid carcinomas were diagnosed in the UsG group (8 carcinomas – 17.8%) than in the UsNG group (1 carcinoma – 1.4%). Nine PTC (44.4% female) out of the 16 thyroidectomies were diagnosed at a mean age of 48.7 ± 7.0 years. Six were papillary microcarcinomas (microPTC), all found in the UsG group, and 3 were well-differentiated macroPTC (≥ 1 cm) with only one of low risk in the UsNG group. Four were multifocal carcinomas ($n_{\text{micro}}=1$, $n_{\text{macro}}=3$) and 5 were unifocal carcinomas ($n_{\text{micro}}=4$, $n_{\text{macro}}=1$). Two (22.2%) macrocarcinomas (follicular variant of PTC) had an intermediate risk of recurrence (pT2_(m)N1_a with more than 5 lymph node invaded and

pT3_(m)N0) in the UsG group. One microcarcinoma had a histological capsular effraction (pT3_(s)N0). Only 2 patients had lymph nodes metastasis (central location – N1a). No patient had metastases. Three adjuvant radioiodine (RAI) ablations were performed (one patient refused RAI because of the myotonic stage and asthenia). Among these 9 patients with thyroid cancer, three patients had 4 other neoplastic lesions: 1 basocellular carcinoma, 1 giant prolactinoma, 1 pleomorphic parotid adenoma and 1 pilomatrixoma. All the patients benefited from a long-term follow-up (median follow-up of 5 years) with a negative thyroglobulin level except for one patient (pT2_(m)N1_a) who showed a very mild increase of thyroglobulin (1.91 ng/mL) without thyroglobulin antibodies, despite previous radioiodine therapy. No ultrasound scan anomaly was visible. A new thyroglobulin control and US evaluation are scheduled.

The thyroid surgery to microcarcinomas ratio was 2.66 (16 surgeries for 6 microPTC). By comparison, the thyroid surgery to microcarcinoma ratio was 6.28 in our medical center during the same period (7080 thyroidectomies performed and 1226 microcarcinomas diagnosed, using hospital database).

Metabolic and vitamin D parameters

Whole group

Forty-nine percent of the patients had a BMI ≥ 25 kg/m². Sixteen patients (13.8%) had abnormal glucose tolerance and 30 (25.8%) had diabetes. Fifteen of the 46 patients (32.6%) with abnormal glucose metabolism received antidiabetic therapy. About 25% of the 116 patients received statins.

A low vitamin D level (≤ 30 ng/mL), was observed in 89 of the 116 patients (76.7%).

Comparison of the two groups

Glucose ($p=0.048$) and insulin ($p=0.051$) levels at 120 minutes post-OGTT was or tended to be respectively significantly higher in the UsG group than in the UsNG group (**Table 3**). T0 glucose and insulin, HbA1c, lipid and vitamin D levels as well as percentage of patients with hepatic steatosis did not differ between the two groups.

Association and correlation between thyroid volume and continuous variables

Thyroid volume was positively correlated to BMI ($r=0.236$, $p=0.0151$), and inversely correlated to vitamin D deficiency ($r=-0.221$, $p=0.023$), TSH level ($r=-0.425$, $p<0.0001$) and FT4 level ($r=-0.316$, $p=0.041$). Parity was associated to thyroid volume ($p=0.036$).

Age, number of CTG repeats, smoking habits, TPO antibodies, HbA1c, OGTT parameters, liver steatosis, lipid parameters were not correlated to an increase of thyroid volume.

Besides, BMI was positively correlated to the number of CTG repeats ($r=0.352$, $p=0.028$) and inversely correlated to vitamin D deficiency ($r=-0.269$, $p=0.009$). Finally, the number of CTG repeats was not correlated to vitamin D deficiency.

Metabolic parameters	UsG ¹	UsNG ²	p
Number of patient (N; %)	45 (38.8)	71 (61.2)	
Glucose metabolism			
Abnormal glucose tolerance (n/N; %)	7/45 (15.6)	9/71 (12.7)	.69
Diabetes (n/N; %)	10/45 (22.2)	20/71 (28.2)	.45
Insulin therapy (1)	0/17	3/29 (10.4)	.02
Metformin therapy (2)	4/17 (23.5)	5/29 (17.2)	.12
(1) + (2)	1/17 (5.9)	2/29 (6.9)	.43
HbA1c (mean±SD; %)	5.6±0.8	5.8±1.2	.39
OGTT ³ (mean±SD)			
Glucose T0 (mg/dL)	90.0±20.0	90.0±10.0	.60
Glucose T120 min (mg/dL)	140.0±50.0	90.0±50.0	.048
Insulin T0 (mU/L)	8.1±6.9	6.6±5.2	.11
Insulin T120 min (mU/L)	45.8±31.5	39.2±43.2	.051
Lipid (mean±SD, mg/dL)			
Total cholesterol	200.0±40.0	200.0±40.0	.59
LDL _c ⁴	120.0±30.0	120.0±30.0	.96
HDL _c ⁵	50.0±10.0	50.0±10.0	.99
Triglycerides	160.0±100.0	160.0±80.0	.89
Percentage of Hepatic Steatosis (MRI⁶) (n/N; %)			
None	17/45 (60.7)	31/71 (66)	.66
< 10	5/45 (11.1)	8/71 (11.3)	
> 10	6/45 (21.4)	8/71 (17)	
Missing data	17/45 (37.8)	24/71 (33.8)	
Vitamin D			
Mean±SD (ng/ml)	22.6±14.1	19.0±10.4	.11
n (<30 ng/mL)/N; %	36 (80)	53 (74.6)	.50

□ Parameters are shown as mean±SD and number (n/N) of patient (%). Missing data means that some data are missing in patient's files. Biological data units are given according to the standards laboratory. ¹Ultrasonography goiter, ²Ultrasonography non-goiter, ³Oral Glucose Tolerance Test, ⁴Low density lipoprotein, ⁵High density lipoprotein, ⁶Magnetic Resonance Imaging.

TABLE 3: METABOLIC PARAMETERS.

DISCUSSION

This study is the first specifically targeted on a systematic thyroid check-up using well-standardized ultrasound evaluation. In this population of middle-aged mainly type 1 MD, a morphological thyroid (nodule or goiter) anomaly was clinically identified in 29.3% of the patients, increasing to 60% after ultrasound examination. A total thyroidectomy was performed in 16 out of these 116 patients and a PTC was diagnosed in 9 of these 16 patients, more often microPTC in those with UsG.

The percentage of goiter, defined as thyroid volume >18 mL in our study, reached nearly 40% after thyroid US examination, a systematic screening which had never been done before in MD. This US goiter prevalence is 2-fold higher than the clinical prevalence (29-30%) found in our study, 3-fold higher than the clinical prevalence (20%) in a neurological cohort of MD who were younger (15) and 6 to 12 fold higher than the clinical prevalence (5 to 10%) usually recognized in general population (28). It is well known that only 4 to 6% of thyroid nodules are palpable whereas ultrasonography identifies nodules in 45 to 67% in general population (24, 25, 29), 42% in a recent Chinese cohort matched for age (30), 60% in autopsic series (31–33). Therefore, the percentage of ultrasonographic anomalies identified in this MD population is in the upper range of the prevalence reported in the general population, especially in autopsic studies.

The main interest of US scan is to determine the nodules suspect of malignancy according to the TiRADS classification. In this series, 20/116 patients had US suspect nodules, meaning classified as TiRADS 4 (n=16/116 patients (17%))

50% of which palpable, or TiRADS 5 (n=4/116 (3.5%)), 75% of which palpable. A total thyroidectomy was performed in 16 out of the 116 patients and a PTC confirmed in 9 out of these 16 patients. Two third of these nine PTC were microcarcinomas and most of them belonged to the UsG group, in which there were more indications of surgery for clinical goiter often associated with fortuitous microcarcinomas. This point is a diagnostic bias. In fact, in UsG group, 9 patients had ultrasound suspect nodules (vs. 11 in the UsNG), 1 FNAC was performed (vs. 5 FNAC in the UsNG), 11 thyroidectomies were done (vs. 5 thyroidectomies in the UsNG) and 8 thyroid carcinomas were finally diagnosed (vs. 1 thyroid carcinoma in the UsNG). This means that most patients in UsG had surgery because of the goiter, regardless of the cytology except for one patient, whereas most patients in the UsNG had surgery because of suspect FNAC. More precisely, 8 carcinomas (including 6 microcarcinomas) were found, because of the “screening effect”, in the UsG group. Therefore, the prevalence of PTC (7.8%) was higher than the prevalence in general population (not submitted to systematic screening), which is awaited. Nevertheless, the prevalence of microPTC, ranging between 37% (6 PTC out of the 16 surgeries) and 60% (6 PTC out of the 10 operated patients for goiter without suspicion of cancer) is higher than in autopsy series, in which the prevalence of microPTC is about 11% (25, 31–33). The thyroid surgery to microcarcinomas ratio was 2.66 whereas it was more than 2-fold higher (6.28) in our hospital on the same period, also arguing for an increased number of microPTC in MD patients.

Indeed, an increased risk of thyroid cancer in MD compared to general population has recently been emphasized in both European and US MD populations (21–23). Nevertheless, this increased risk depends on the control group and on the

screening method and should be reanalyzed taking into account the type of thyroid cancer (especially microPTC). In fact, during the past three decades, an increased incidence of thyroid cancer (28, 34–36) has been noticed, mainly related to an increase in the diagnosis of microPTC (less than 2 mm in 60% of patients older than 45 years) which were not diagnosed histologically before for technical reasons (34, 36, 37). Therefore, compared to literature autopsic prevalence on the one hand, and the local surgery to microPTC ratio on the other hand, an increased risk of PTC in MD patients was found in this study as previously published, but mainly depending on an increased frequency of microPTC. This is in accordance with the known increase of microPTC during the last decades but the frequency seems however higher than in autopsic series in MD.

Our next objective was to determine any causal factor of goiter in this specific MD population.

Of note is the fact that TSH level was not higher in the group of UsG compared to the UsNG, as it would have been expected knowing the goitrogenic effect of TSH. Unexpectedly, the thyroid volume was inversely correlated to TSH level and FT4 level. This unexpected result suggests a relative thyreotrope deficiency (38, 39), possibly related to MD, which has to be further investigated, but also other favoring factors.

Similarly, classical factors of goitrogenesis such as family history of thyroid disease and smoking habits were not overtly involved. Female gender was more frequent in the whole cohort but similar between the 2 UsG and UsNG groups. Nevertheless, motherhood was more frequent in the UsG group and the thyroid volume associated with parity, as usually reported (40). Patients with PTC were

however more often male and more severe phenotype in males has already been underlined in MD patients (8, 41). Iodine deficiency has quasi vanished since the systematic supplementation of salt (42, 43) in France and was not studied.

Surprisingly, no relationship between thyroid anomalies and CTG repeats was shown, despite the gross correlation between CTG repeats and severity of the disease usually found (3). Nevertheless, this relationship had never been studied before and might be explained by genetic mosaicism or a variable expression of CTG in thyroid tissue (5), or an indirect mechanism since BMI was correlated to CTG repeats.

The most significant parameters associated with thyroid volume were BMI and glucose metabolism. This relation has been emphasized in literature both in obese people (28, 44) and in normal-weighted hyperinsulinemic lipodystrophic patients (45). Indeed, half of our MD patients were overweighted, 39% were glucose intolerant or diabetic, more than 60% had a liver steatosis, and 25% received statin which is higher than in literature, confirming the frequency of the metabolic syndrome associated with a higher 120-min OGTT glucose and insulin level. The high prevalence of the metabolic syndrome has been demonstrated in other MD cohorts (46, 47) with a range between 14.6% and 21.1% among 1856 patients with no difference between genders. Insulin is a growth factor and could therefore favor thyroid growth, decreasing concomitantly the IGF1 level as demonstrated in a recent age-matched control study in MD1 (11).

Otherwise, even if there were no difference of the mean vitamin D between UsG and UsNG, a never previously described inverse correlation between the thyroid volume and the vitamin D level was found. Compared to age-matched controls, MD1

patients have a lower vitamin D level (11), a fact confirmed since 76.7% of our patients had a vitamin D deficiency. In the present study, no relationship was found between vitamin D level and CTG(n) expansion size, or anti-TPO autoantibodies, in contrast with previous studies (11, 48, 49). This low level of vitamin D could be explained by physical disability leading to less outdoor activities and higher BMI. Indeed, BMI was positively correlated to the number of CTG repeats and inversely correlated to vitamin D deficiency accordingly with some studies (50–52). This argues for an indirect mechanism linking vitamin D level and thyroid volume, rather than a causal factor of goiter. Even if vitamin D supplementation is recommended, it has not been demonstrated, in an interventional study, that it could reduce the goiter prevalence in this population.

Finally one of the questions raised by this study is the relevance of systematic thyroid ultrasound in MD. Indeed, most cancers had a good prognosis and were at low-risk of recurrence (53). More than two-third of these cancers were associated with a thyroid anatomical anomaly meaning that careful cervical palpation could detect them and subsequently guide the US scan. However, MD patients are now considered as a high-risk population of cancer, taken into account the publication of at least five studies. Thyroid ultrasound screening is inexpensive, noninvasive and quick compared to investigations such as intracavitary electrocardiography and pulmonary investigation. Nevertheless, the impact on patient's health is not the same. In our population, three cancers were not suspected clinically, but only with US examination. The final pathology was microPTCs and one macroPTC of low risk, and delayed diagnosis probably would not have changed the patient's prognosis. On the one hand, a systematic thyroid evaluation seems justified and meets the expectations

of some anxious patients, in order not to miss any cancer. On the other hand, an over-diagnosis of PTC which is, most of the time of good prognosis and slow-progressing, could lead to an over-treatment with all the risks that this implies: general anesthesia and cervicotomy, especially if not done in a specialized center. Indeed, these patients have already comorbidities and are considered at high risk in terms of cardio-respiratory complications. In case of surgery, it should be performed by an experienced anesthesiologist-surgeon team (54), after careful cardio-respiratory investigation. In our group, no serious postoperative complications have been reported.

This study has some limitations since it was a retrospective analysis, including a limited number of cases with no control group. Nevertheless, the check-up was standardized, performed in the same university hospital and included for the first time a systematic ultrasound examination, in a relatively young MD population, taking into account the specific factors of goitri- and carcinogenesis which are not usually systematically addressed.

CONCLUSION

Two third of these 116 patients with myotonic dystrophy had an US morphological thyroid anomaly and 7.8% a papillary thyroid carcinoma. Nevertheless, the lack of systematically investigated control group does not allow concluding that the prevalence is higher than in a population who would be explored similarly. Indeed, two third of the PTCs were microPTC, suggesting that the higher frequency of thyroid cancer recently emphasized in MD is related to a higher prevalence of microPTC as in general population. However, MD patients had more microPTC compared to autopsic series.

These cancers remain of good prognosis when operated by an experienced surgical and anesthetic team. Metabolic syndrome was the main factor associated to thyroid volume, suggesting the importance of preventive measures.

CONCLUSION GENERALE

La prévalence des cancers de la thyroïde semble accrue dans notre cohorte (7.8%) en comparaison avec la population générale. Cette augmentation du nombre absolu de cancers thyroïdiens pourrait être le fait d'une augmentation de la proportion de microcancers, tout comme dans la population générale.

Ces cancers restent de bon pronostic s'ils sont pris en charge par une équipe très spécialisée à la fois sur le plan chirurgical et anesthésique, avec un diagnostic si possible affirmé avant la chirurgie, comme en témoigne le très haut rapport de cancers diagnostiqués par rapport au nombre de patients opérés dans cette étude.

Dans ce travail, le risque de goitre était davantage lié à un BMI élevé, à l'hyperinsulinisme qu'à la sévérité de l'atteinte génétique, montrant que même dans un contexte génétique, il ne faut pas négliger les facteurs environnementaux susceptibles d'une prise en charge.

CONTRIBUTORS

All authors contributed to the literature search, figures, and writing of the Review, and all approved the final submitted and revised versions.

AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT

The authors have nothing to disclosure.

REFERENCES

1. Chakraborty S, Vatta M, Bachinski LL, Krahe R, Dlouhy S, Bai S. Molecular Diagnosis of Myotonic Dystrophy. *Curr Protoc Hum Genet.* 11 oct 2016;91:9.29.1-9.29.19.
2. Kamsteeg E-J, Kress W, Catalli C, Hertz JM, Witsch-Baumgartner M, Buckley MF, et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet.* déc 2012;20(12):1203-8.
3. Magaña JJ, Leyva-García N, Cisneros B. [Pathogenesis of myotonic dystrophy type 1]. *Gac Med Mex.* août 2009;145(4):331-7.
4. Harper P. Myotonic Dystrophy. Second Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009. 120 p. (The Facts Series).
5. Daumerie C, Lannoy N, Squifflet JP, Verellen G, Verellen-Dumoulin C. High CTG repeat number in nodular thyroid tissue from a myotonic dystrophy patient. *J Med Genet.* nov 1994;31(11):891-2.
6. De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, Mati M, Zerrouki S, Eymard B, et al. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris).* oct 2016;172(10):572-80.
7. Gourdon G, Meola G. Myotonic Dystrophies: State of the Art of New Therapeutic Developments for the CNS. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:101.
8. Dogan C, Puymirat J, Bassez G. [DM-SCOPE, an intermediary appraisal report and benefits of databases in neuromuscular disorders]. *Med Sci (Paris).* nov 2015;31 Spec No 3:18-9.
9. Konagaya Y, Honda H, Konagaya M, Yanagimoto S, Sakakibara T, Takayanagi T. [Myotonic dystrophy associated with hyperthyroidism]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* oct 1983;72(10):1391-7.
10. Passeri E, Bugiardini E, Sansone VA, Valaperta R, Costa E, Ambrosi B, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *J Neurol Sci.* 15 août 2013;331(1-2):132-5.
11. Terracciano C, Rastelli E, Morello M, Celi M, Bucci E, Antonini G, et al. Vitamin D deficiency in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol.* sept 2013;260(9):2330-4.
12. Molina MJ, Lara JI, Riobo P, Guijarro S, Moreno A, Del Peso C, et al. Primary hyperthyroidism and associated hyperparathyroidism in a patient with myotonic

- dystrophy: Steinert with hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Am J Med Sci.* juin 1996;311(6):296-8.
13. Ørngreen MC, Arlien-Søborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol.* mai 2012;259(5):912-20.
 14. Stanbury JB, Goldsmith RR, Gillis M. Myotonic dystrophy associated with thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 1954;14(11):1437-43.
 15. Steinbeck KS, Carter JN. Thyroid abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 1982;17(5):449-56.
 16. Abbott D, Johnson NE, Cannon-Albright LA. A population-based survey of risk for cancer in individuals diagnosed with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve.* oct 2016;54(4):783-5.
 17. Bianchi MLE, Leoncini E, Masciullo M, Modoni A, Gadalla SM, Massa R, et al. Increased risk of tumor in DM1 is not related to exposure to common lifestyle risk factors. *J Neurol.* mars 2016;263(3):492-8.
 18. Fernández-Torrón R, García-Puga M, Empanaza J-I, Maneiro M, Cobo A-M, Poza J-J, et al. Cancer risk in DM1 is sex-related and linked to miRNA-200/141 downregulation. *Neurology.* 20 sept 2016;87(12):1250-7.
 19. Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Björkholm M, Landgren O, Greene MH. Brain tumors in patients with myotonic dystrophy: a population-based study. *Eur J Neurol.* mars 2016;23(3):542-7.
 20. Das M, Moxley RT, Hilbert JE, Martens WB, Letren L, Greene MH, et al. Correlates of tumor development in patients with myotonic dystrophy. *J Neurol.* oct 2012;259(10):2161-6.
 21. Win AK, Perattur PG, Pulido JS, Pulido CM, Lindor NM. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin Proc.* févr 2012;87(2):130-5.
 22. Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, Gørtz S, Mueller CM, Moxley RT, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA.* 14 déc 2011;306(22):2480-6.
 23. Alsaggaf R, Wang Y, Marini-Bettolo C, Wood L, Nikolenko N, Lochmüller H, et al. Benign and malignant tumors in the UK myotonic dystrophy patient registry. *Muscle Nerve.* 29 juin 2017;
 24. Howlett DC, Speirs A. The thyroid incidentaloma--ignore or investigate? *J Ultrasound Med.* oct 2007;26(10):1367-71.

25. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol.* nov 2016;4(11):933-42.
26. Turcios S, Lence-Anta JJ, Santana J-L, Pereda CM, Velasco M, Chappe M, et al. Thyroid volume and its relation to anthropometric measures in a healthy cuban population. *Eur Thyroid J.* mars 2015;4(1):55-61.
27. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *ETJ.* 2017;6(5):225-37.
28. Dauksiene D, Petkeviciene J, Klumbiene J, Verkauskiene R, Vainikonyte-Kristapone J, Seibokaite A, et al. Factors Associated with the Prevalence of Thyroid Nodules and Goiter in Middle-Aged Euthyroid Subjects. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:8401518.
29. Cronan JJ. Thyroid nodules: is it time to turn off the US machines? *Radiology.* juin 2008;247(3):602-4.
30. Song J, Zou SR, Guo CY, Zang JJ, Zhu ZN, Mi M, et al. Prevalence of Thyroid Nodules and Its Relationship with Iodine Status in Shanghai: a Population-based Study. *Biomed Environ Sci.* juin 2016;29(6):398-407.
31. Tanriover O, Comunoglu N, Eren B, Comunoglu C, Turkmen N, Dogan M, et al. Occult papillary thyroid carcinoma: prevalence at autopsy in Turkish people. *Eur J Cancer Prev.* juill 2011;20(4):308-12.
32. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P, Doi SAR. Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 6 sept 2016;
33. Lee YS, Lim H, Chang H-S, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci.* mai 2014;29(5):676-9.
34. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid.* mars 2011;21(3):231-6.
35. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* avr 2009;19(4):333-40.
36. Altekruze S, Das A, Cho H, Petkov V, Yu M. Do US thyroid cancer incidence rates increase with socioeconomic status among people with health insurance?

- An observational study using SEER population-based data. *BMJ Open*. 7 déc 2015;5(12):e009843.
37. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 04 2017;317(13):1338-48.
 38. Febres F, Scaglia H, Lisker R, Espinosa J, Morato T, Shkurovich M, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in patients with myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 1975;41(5):833-40.
 39. Ferrari E, Vailati A, Nappi G, Savoldi F. The ACTH-secreting system in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Belg*. juin 1982;82(3):159-67.
 40. Zheng L, Yan W, Kong Y, Liang P, Mu Y. An epidemiological study of risk factors of thyroid nodule and goiter in Chinese women. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11379-87.
 41. Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS ONE*. 2016;11(2):e0148264.
 42. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. avr 2015;3(4):286-95.
 43. Valeix P, Faure P, Péneau S, Estaquio C, Hercberg S, Bertrais S. Lifestyle factors related to iodine intakes in French adults. *Public Health Nutr*. déc 2009;12(12):2428-37.
 44. Sousa PAM de, Vaisman M, Carneiro JRI, Guimarães L, Freitas H, Pinheiro MFC, et al. Prevalence of goiter and thyroid nodular disease in patients with class III obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. mars 2013;57(2):120-5.
 45. Vantyghem MC, Faivre-Defrance F, Marcelli-Tourvieille S, Fermon C, Evrard A, Bourdelle-Hego MF, et al. Familial partial lipodystrophy due to the LMNA R482W mutation with multinodular goitre, extrapyramidal syndrome and primary hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2007;67(2):247-9.
 46. Vujnic M, Peric S, Popovic S, Raseta N, Ralic V, Dobricic V, et al. Metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. août 2015;52(2):273-7.
 47. Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *Int J Public Health*. déc 2013;58(6):855-64.

48. Ma J, Wu D, Li C, Fan C, Chao N, Liu J, et al. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. *Medicine (Baltimore)*. sept 2015;94(39):e1639.
49. Meng S, He S, Jiang W, Xiao L, Li D, Xu J, et al. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Ann Endocrinol (Paris)*. déc 2015;76(6):684-9.
50. Lategan R, Van den Berg VL, Ilich JZ, Walsh CM. Vitamin D status, hypertension and body mass index in an urban black community in Mangaung, South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 31 oct 2016;8(1):e1-5.
51. Rontoyanni VG, Avila JC, Kaul S, Wong R, Veeranki SP. Association between Obesity and Serum 25(OH)D Concentrations in Older Mexican Adults. *Nutrients*. 31 janv 2017;9(2).
52. Mousa A, Naderpoor N, de Courten MPJ, Scragg R, de Courten B. 25-hydroxyvitamin D is associated with adiposity and cardiometabolic risk factors in a predominantly vitamin D-deficient and overweight/obese but otherwise healthy cohort. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 19 déc 2016;
53. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. avr 2017;27(4):481-3.
54. Miccoli P, Bakkar S. Surgical management of papillary thyroid carcinoma: an overview. *Updates Surg*. juin 2017;69(2):145-50.

AUTEUR : Nom : BEN HAMOU Prénom : ADRIEN

Date de Soutenance : 6 OCTOBRE 2017

Titre de la Thèse : Prévalence des goitres et cancers thyroïdiens dans une cohorte de 116 dystrophies myotoniques : Une évaluation échographique systématique.

Thèse – Médecine – Lille 2017

Cadre de classement : Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition

Mots-clés : Dystrophie myotonique, nodule thyroïdien, goitre, échographie, cancer papillaire de la thyroïde.

Résumé

Introduction : La dystrophie myotonique (DM) associe manifestations neuromusculaires, cardio-respiratoires et endocriniennes. L'objectif de ce travail était d'apprécier la prévalence anomalies échographiques thyroïdiennes et des facteurs pouvant contribuer à leur survenue dans une population de dystrophie myotonique (DM).

Méthode : Une évaluation endocrinienne standardisée (clinique, biologique et échographique thyroïdienne) a été proposée aux 127 patients DM, confirmés génétiquement, adressés de 2000 à 2016 par un Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires. Onze patients ont refusés d'être inclus. Les 116/127 patients ayant accepté ont été répartis en 2 groupes (UsG et UsNG) selon la présence ou non d'un goitre échographique (volume inférieur (UsNG) ou supérieur à 18 ml (UsG)).

Résultats : La population (femmes : 61.2%) présentait au moins un nodule ou goitre palpable dans 29.3%. Un goitre échographique (UsG) et un nodule échographique (UsNodule) était présent dans respectivement 38.8% et 60.3%. Le BMI (28 ± 7 vs. 25 ± 6 kg/m²) et la fréquence de CPT (17.8% vs. 1.4%) étaient significativement supérieurs dans le groupe UsG par rapport au groupe UsNG. Le volume thyroïdien était corrélé positivement au BMI ($p=0.015$) et à la parité ($p=0.036$), et inversement corrélé à la TSH ($p<0.001$) et à la vitamine D ($p=0.023$), mais pas avec le nombre de répétitions CTG. Onze des 45 patients UsG (8 cancers diagnostiqués) et 5 des 71 patients UsNG (1 cancer diagnostiqué) ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale; 9/11 avaient un CPT (6 micro- dont un pT3, 3 macro- dont 2 de risque intermédiaire). 22% des 9 CPT (dont 1 macroCPT) ont été détectés via l'échographie, sans anomalie morphologique palpable associée.

Conclusion : Près de 8% de notre population avait un PTC. Deux tiers d'entre eux étaient des microcancers, suggérant que la prévalence accrue de cancers thyroïdiens, récemment mise en évidence chez les patients DM, pourrait s'expliquer par la hausse du nombre de microcancers, antérieurement non-diagnostiqués. Le syndrome métabolique était le principal facteur impactant le volume thyroïdien.

Mots-clés : *Dystrophie myotonique, nodule thyroïdien, goitre, échographie, cancer papillaire de la thyroïde.*

Composition du Jury

Président : Professeur Marie Christine VANTYGHM

Assesseurs : Professeur R. CAIAZZO, Docteur CM. DHAENENS, Docteur C. DOCAO