

TUMEURS DE LA THYROÏDE : NOUVEAUTÉS DE L'OMS 2022

par **Myriam DECAUSSIN PETRUCCI**⁽¹⁾, **Serge GUYÉTANT**⁽²⁾
et **Emmanuelle LETEURTRE**⁽³⁾ (Lyon)

■ La 5^e édition de la classification OMS des tumeurs endocrines et neuroendocrines a été publiée en ligne en 2022. Dans cette nouvelle classification, qui s'appuie sur des bases histomoléculaires, les tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire sont divisées en tumeurs bénignes, à faible risque et malignes. Les tumeurs bénignes comprennent l'adénome folliculaire, l'adénome oncocytaire, l'adénome d'architecture papillaire, et la maladie nodulaire folliculaire de la thyroïde. Les tumeurs de faible potentiel de malignité incluent la NIFTP, la tumeur thyroïdienne de potentiel de malignité incertain et la tumeur trabéculaire hyalinisante. Parmi les tumeurs malignes, le carcinome folliculaire et le carcinome oncocytaire présentent 3 stades : invasion minimale, angio invasif ou largement invasif. Au sein des carcinomes papillaires, le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire encapsulé invasif est une catégorie à part, se rapprochant du carcinome folliculaire par ses critères diagnostiques et pronostiques. Dans les carcinomes papillaires, le carcinome papillaire à cellules hautes est le plus fréquent des sous-types agressifs. La nouveauté majeure de l'OMS 2022 est le groupe des carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire de haut grade qui se compose du carcinome peu différencié et du carcinome bien différencié de haut grade, défini par la présence de nécrose ou d'un index mitotique ≥ 5 mitoses / 2mm². Ce groupe présente un pronostic intermédiaire entre le carcinome bien différencié et le carcinome anaplasique. Ce dernier reste le plus grave, et comporte un nouveau sous-type épidermoïde. Enfin le carcinome médullaire est considéré de haut grade si un des trois critères suivants est présent : nécrose, ≥ 5 mitoses / 2 mm², Ki67 $\geq 5\%$.

Mots-clés : classification OMS des tumeurs thyroïdiennes · carcinome papillaire · carcinome folliculaire · carcinome haut grade · carcinome anaplasique · carcinome médullaire.

La 4^e édition de la classification OMS des tumeurs endocrines et neuroendocrines a été publiée en 2017 et, après seulement 5 ans, une nouvelle version a vu le jour. Quel que soit le secteur de la pathologie tumorale, la publication d'une nouvelle classification OMS est toujours un événement important : outre la nécessité d'intégrer l'ensemble des nouveautés et de les appliquer au quotidien, c'est l'occasion de faire le point sur les véritables changements apparus au cours des dernières années dans un secteur de la pathologie tumorale, nouveautés qu'un consensus d'experts internationaux s'est accordé à intégrer dans la pratique quotidienne. À l'heure où nous écrivons ces lignes, la 5^{ème} édition de la classification OMS des tumeurs endocrines et neuroendocrines est disponible en ligne depuis plus d'un an (1), mais sa version papier définitive est toujours en attente. Quoiqu'il en soit, c'est la version en ligne qui donne maintenant le tempo des différentes actualisations de la classification OMS, et qui doit nous conduire, sans attendre, à l'utiliser dans notre pratique quotidienne (2-3).

Paris, 17-18 novembre 2023

Cette revue (qui est en cours de publication (4)) a donc pour objectif de souligner les principales modifications survenues dans la classification des tumeurs de la thyroïde par rapport à l'édition précédente de 2017 (5) en rappelant le périmètre des principales entités (tableau 1). Comme c'est le cas dans la plupart des secteurs de la pathologie tumorale, cette classification s'appuie maintenant fortement sur des bases histomoléculaires, qui viennent souvent conforter les classifications morphologiques jusqu'alors utilisées. Par ailleurs, le chapitre dédié aux tumeurs de la thyroïde est organisé de façon plus claire que dans les éditions précédentes en 3 catégories de tumeur: tumeur bénignes (groupe au sein duquel plusieurs nouvelles entités font leur apparition), tumeurs de faible potentiel de malignité (devenues un groupe important dans un contexte de désescalade thérapeutique) et tumeurs malignes. Dans le texte de cet article, les auteurs ne font aucune différence conceptuelle ou morphologique entre les termes vésiculaire et folliculaire, qui sont considérés comme équivalents.

Tableau 1. - **Classification OMS 2022 des tumeurs thyroïdiennes, 5^{ème} édition**

Anomalies du développement
Kyste du tractus thyroglosse Autres anomalies congénitales
Tumeurs de souche folliculaire
1. Tumeurs bénignes
a. maladie nodulaire de la thyroïde b. adénome folliculaire* thyroïdien c. adénome folliculaire d'architecture papillaire d. adénome oncocytaire thyroïdien
2. Tumeurs de faible risque
a. tumeur folliculaire thyroïdienne non invasive avec caractéristiques nucléaires de type papillaire (NIFTP)** b. tumeur thyroïdienne de potentiel de malignité incertain c. tumeur trabéculaire hyalinisante
3. Tumeurs malignes
a. carcinome folliculaire thyroïdien b. carcinome papillaire thyroïdien d'architecture folliculaire encapsulé invasif c. carcinome papillaire thyroïdien d. carcinome oncocytaire thyroïdien e. carcinome thyroïdien de souche folliculaire, non anaplasique, de haut grade i. carcinome thyroïdien différencié de haut grade ii. carcinome thyroïdien peu différencié f. carcinome anaplasique thyroïdien
Tumeurs thyroïdiennes dérivées des cellules C
Carcinome médullaire de la thyroïde
Carcinome mixte médullaire et de souche vésiculaire
Tumeurs thyroïdiennes de type salivaire
Carcinome mucoépidermoïde Carcinome sécrétoire
Tumeurs thyroïdiennes d'histogénèse incertaine
Carcinome mucoépidermoïde sclérosant avec éosinophilie Carcinome cribriforme et morulaire de la thyroïde
Tumeurs thyroïdiennes de type thymique
Thymome Tumeur épithéliale fusiforme avec élément de type thymique (SETTLE***) Carcinome thymique intra thyroïdien
Tumeurs embryonnaires
Thyroblastome

(*) Le terme « vésiculaire » est parfois privilégié dans la langue française : les auteurs ne font aucune différence conceptuelle ou morphologique entre les termes vésiculaire et folliculaire, qui sont donc considérés comme équivalents.

(**) NIFTP : non invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features.

(***) SETTLE : spindle epithelial tumour with thymus like elements.

UN CHAPITRE QUI S'ÉTOFFE: CELUI DES TUMEURS BÉNIGNES DE LA THYROÏDE

La nouvelle édition de la classification OMS des tumeurs thyroïdiennes (1) introduit un certain nombre de lésions bénignes classiques mais qui jusqu'à présent étaient absentes de cet ouvrage. La seule entité bénigne qui figurait dans la 4^{ème} édition (5) était l'adénome vésiculaire. C'est ainsi que des anomalies du développement sont maintenant décrites. Parmi les lésions malformatives et en dehors du kyste du tractus thyroïdien, on trouve notamment rappelées les principales caractéristiques des ectopies de tissu thyroïdien, en particulier les inclusions de tissu thyroïdien dans les ganglions lymphatiques cervicaux, qui représentent une situation parfois délicate. Pour le pathologiste, des critères stricts doivent être appliqués pour diagnostiquer un tissu folliculaire thyroïdien bénin dans un ganglion lymphatique: localisation dans les ganglions lymphatiques à l'intérieur de la veine jugulaire, tissu thyroïdien à l'intérieur du ganglion, composé de parenchyme thyroïdien d'apparence normale sans noyaux atypiques, psammomes ou papilles.

Dans le chapitre consacré aux tumeurs bénignes sont décrits les goîtres multinodulaires, l'adénome folliculaire, l'adénome (d'architecture) papillaire et l'adénome oncocytaire. Ces entités ne sont pas nouvelles. Parmi ces lésions bénignes, on peut s'arrêter sur deux nouveaux: le goitre multinodulaire et l'adénome papillaire.

Dans un ouvrage consacré à la pathologie tumorale, on pourrait être surpris de voir apparaître une situation qui est bien souvent considérée comme dystrophique et hyperplasique plutôt que véritablement néoplasique: le goitre multinodulaire. C'est l'occasion de rappeler ici qu'en pathologie thyroïdienne, comme dans d'autres glandes endocrines, la frontière entre processus hyperplasique nodulaire et pathologie tumorale est floue. Il est maintenant bien démontré qu'une bonne partie des nodules identifiés dans les goîtres (les habituels «nodules colloïdes» et «nodules adénomateux») sont des proliférations tumorales clonales (6, 7), ce qui justifie leur place dans cet ouvrage. Les auteurs de l'OMS en profitent pour proposer une nouvelle dénomination «maladie nodulaire vésiculaire thyroïdienne (*thyroid follicular nodular disease*)» en remplacement des appellations «goitre multinodulaire» ou encore «goitre hyperplasique et multinodulaire» classiquement utilisées. L'argument principal est qu'il s'agit là d'un descriptif clinique ou macroscopique trop vague, pouvant relever de processus inflammatoires (thyroïdites), hyperplasiques ou néoplasiques. La nouvelle dénomination tente ainsi de promouvoir une appellation plus uniforme, identique par exemple à celle qui est proposée dans la corticosurrénale (*adrenal cortical nodular disease*). Il n'est pas certain que cette proposition de «maladie nodulaire vésiculaire thyroïdienne» remporte un grand succès en France et bien probable que l'appellation de goitre hyperplasique et multinodulaire figure encore longtemps dans les comptes rendus des pathologistes.

Plus importante pour les pathologistes, car il s'agit d'une lésion piège, est l'apparition de l'adénome folliculaire avec architecture papillaire en tant que nouvelle entité, en plus du chapitre habituel dédié aux adénomes vésiculaires. La place nouvelle qui est faite à cette tumeur déjà connue est probablement liée aux difficultés diagnostiques qu'elle représente parfois pour les pathologistes et permet de rappeler que la présence de papilles dans un nodule thyroïdien n'est pas synonyme de malignité. L'adénome folliculaire papillaire est une tumeur caractérisée par une architecture papillaire sans caractéristique nucléaire de type papillaire et souvent associée à un nodule hyperfonctionnel. L'individualisation de cette nouvelle entité spécifique repose aussi sur la constatation que ce type d'adénome n'est pas associé, contrairement aux adénomes habituels, à des mutations de RAS mais souvent

à une mutation activatrice du récepteur de la TSH ou plus rarement de petites protéines G (mutations de GNAS) ou encore de EZH1. Ces mutations s'accompagnent logiquement d'une activation de la cascade de signalisation impliquant l'AMP cyclique, expliquant la prolifération cellulaire mais aussi le fréquent caractère hyperfonctionnel de la tumeur.

LES TUMEURS DE FAIBLE RISQUE ET LEUR CHEF DE FILE INCONTESTÉ : LA NIFTP.

Cette catégorie des tumeurs vésiculaires de faible risque est bien plus clairement individualisée dans cette 5^{ème} édition de la classification OMS (1) mais elle reste constituée par 3 entités qui existaient déjà dans la 4^{ème} édition de 2017 (5): la tumeur vésiculaire non invasive avec caractéristiques nucléaires de type papillaire (NIFTP), la tumeur trabéculaire hyalinisante et la tumeur thyroïdienne de potentiel de malignité incertain. Cette catégorie permet de combler le fossé entre les tumeurs bénignes et les tumeurs franchement malignes, pour souligner l'excellent pronostic des entités de ce groupe, qui néanmoins ne peuvent être classées comme formellement bénignes.

La mieux connue de ces tumeurs dites « de faible risque » est indiscutablement la tumeur vésiculaire thyroïdienne non invasive avec caractéristiques nucléaires de type papillaire ou NIFTP. Depuis la proposition de cette nouvelle entité en 2016 (8), celle-ci s'est imposée comme un diagnostic incontournable en pathologie thyroïdienne. Son individualisation a permis une réelle désescalade thérapeutique pour les patients concernés, puisque cette tumeur qui était auparavant prise en charge comme un carcinome papillaire est maintenant considérée comme de très faible potentiel de malignité. Ainsi, selon les dernières recommandations françaises publiées à la fin de l'année 2022, cette tumeur ne justifie qu'un suivi médical minime (contrôle échographique 6 à 12 mois après la chirurgie, sans aucune indication de totalisation chirurgicale ni isotopique) (9). Il est vrai que depuis 2016, toutes les études sont venues confirmer l'extrême indolence de cette tumeur. Ainsi, une revue colligeant près de 1 500 patients (10) n'a identifié aucun décès lié à la tumeur et un seul patient présentant une métastase viscérale (pulmonaire). La 5^{ème} édition de l'OMS fait un point détaillé sur les critères diagnostiques de NIFTP et les caractéristiques morphologiques qu'il est important pour le pathologiste de bien maîtriser et de respecter de façon stricte (*tableau 2*) (8). Plusieurs points sont maintenant précisés par rapport à l'OMS 2017. Concernant la présence éventuelle d'un contingent papillaire minoritaire (moins de 1% de papilles), plusieurs études ont contredit la proposition faite en 2018 de n'accepter aucune papille (11) et ont montré que la présence de moins de 1% de papilles ne modifiait pas le pronostic (12): ce contingent minoritaire est donc maintenant accepté. Par ailleurs, les tumeurs inférieures ou égales à 1 cm, répondant aux mêmes critères peuvent maintenant être diagnostiquées comme NIFTP, ce qui n'était pas le cas antérieurement. Enfin, même s'il s'agit d'une situation très rare, le diagnostic de NIFTP de type oncocytaire est admis.

Une autre question est celle de la place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de NIFTP. Les recommandations actuelles restent ambiguës: la biologie moléculaire n'est absolument pas indispensable au diagnostic de NIFTP. Néanmoins la présence d'une mutation de BRAFV600E représente un critère d'exclusion du diagnostic. Ce critère d'exclusion est maintenu dans la classification OMS 2022 et pourrait inciter à réaliser de façon systématique une recherche de mutation de BRAFV600E (en technique immunohistochimique ou moléculaire) avant de retenir le diagnostic de NIFTP. Cette attitude est certainement excessive lorsqu'elle est systématique mais notre opinion est qu'elle peut être un recours utile dans les cas où la tumeur présente des caractéristiques inhabituelles, parmi

Tableau 2. - **Critères diagnostiques de tumeur thyroïdienne vésiculaire non invasive avec caractéristiques nucléaires de type papillaire (NIFTP) selon la 5^{ème} édition de la classification OMS**

Critères diagnostiques de NIFTP présents dans la 4^{ème} édition de la classification OMS (2017)
Tumeur encapsulée ou bien délimitée
Architecture vésiculaire avec : < 1% de papilles < 30 % architecture solide ou trabéculaire absence de calcosphérite
Caractéristiques nucléaires papillaires (score nucléaire 2-3)
Absence d'invasion capsulaire* ou vasculaire*
Absence de nécrose tumorale
moins de 3 mitoses / 2 mm ²
Critères diagnostiques ajoutés dans la 5^{ème} édition de la classification OMS (2022)
Absence de contingent papillaire de sous-type agressif**
Absence de mutation BRAFV600E***

(*) : Après examen minutieux (en totalité) de la capsule.

(**) : A cellules hautes, à cellules cylindriques, à cellules en clous de tapisier.

(***) : La recherche d'une mutation BRAFV600E ne doit pas être systématique.

lesquels les 2 plus classiques sont la présence d'anomalies nucléaires de type papillaire particulièrement évidentes, ou la présence d'un contingent papillaire minoritaire. En tout état de cause, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un critère d'exclusion, et l'absence de mutation de BRAFV600E n'est absolument pas suffisante pour se dispenser d'appliquer de façon stricte les autres critères diagnostiques de NIFTP, dont le principal est l'absence de tout signe d'invasion.

Sans les détailler, on peut également dire quelques mots des 2 autres entités tumorales incluses dans cette catégorie de « tumeurs de faible risque ». La première est représentée par la tumeur trabéculaire hyalinisante (TTH) (13). Il s'agit d'une tumeur rare, dont les caractéristiques morphologiques ont été bien décrites mais qui continue de poser des problèmes de diagnostic. L'OMS rappelle les 2 outils qui peuvent aider à affirmer le diagnostic de TTH devant un aspect morphologique évocateur : 1) la mise en évidence d'un marquage membranaire avec l'anticorps anti-Ki67 (uniquement avec le clone MIB-1 et en respectant des conditions techniques particulières (incubation prolongée, à température ambiante et pour certains en technique manuelle)); 2) surtout, la mise en évidence d'un réarrangement de GLIS (le plus souvent PAX8::GLIS3 ou PAX8::GLIS1 (14)), souvent détectable maintenant grâce aux panels de RNAseq incluant PAX8.

La seconde est représentée par le groupe des tumeurs vésiculaires de potentiel de malignité incertain (T-UMP / Tumours of uncertain malignant potential). Selon l'OMS 2022, ce groupe est constitué par les tumeurs thyroïdiennes bien différenciées d'architecture vésiculaire, encapsulées (ou très bien délimitées) pour lesquelles la présence de signes d'invasion reste discutable après examen minutieux et complet de l'ensemble de la capsule du nodule. Il permet de décrire une situation qui n'est pas exceptionnelle en pathologie thyroïdienne, compte tenu du challenge diagnostique que représentent certaines images douteuses d'invasion, challenge souligné par le taux important de discordances intra- et inter-observateurs dans ce domaine (15). Il est important de ne pas porter ce diagnostic par excès et de se rappeler que sa prévalence est seulement de 0,5 à 3 % des nodules opérés.

UN CADRE EN DEVENIR : CARCINOME DIFFÉRENCIÉ D'ARCHITECTURE VÉSICULAIRE (QUELLES QUE SOIENT LES CARACTÉRISTIQUES NUCLÉAIRES)

Dans ce chapitre sont discutées deux entités très proches selon l'OMS 2022 : le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire encapsulé invasif et le carcinome vésiculaire.

Le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire encapsulé invasif a une place à part dans la classification OMS 2022. En effet, même si cette tumeur reste pour le moment dénommée «carcinome papillaire», elle sort du chapitre principal des carcinomes papillaires lorsqu'elle se présente sous la forme d'une tumeur encapsulée, avec des signes d'invasion capsulaire ou angioinvasion : elle est alors dénommée carcinome papillaire d'architecture vésiculaire encapsulé invasif. Cette décision est basée sur la constatation que cette tumeur encapsulée, d'architecture vésiculaire exclusive, avec des anomalies nucléaires souvent modérées, et comportant des anomalies moléculaires de type RAS, se rapproche beaucoup plus du groupe des tumeurs vésiculaires que de celui des carcinomes papillaires sur le plan évolutif (16). Elle se rapproche aussi morphologiquement beaucoup du carcinome folliculaire encapsulé puisque la seule distinction entre ces 2 tumeurs repose sur les anomalies nucléaires, qui sont souvent discrètes ou modérées dans le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire. Dans le chapitre d'introduction de la nouvelle classification OMS, on nous laisse envisager un regroupement futur de ces 2 groupes au sein d'un chapitre unique de «carcinomes différenciés d'architecture vésiculaire».

En revanche, le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire infiltrant non encapsulé (beaucoup plus rare) est souvent associé à des anomalies nucléaires de type papillaire beaucoup plus nettes et des invasions lymphatiques. Ce CP reste un sous-type du groupe des carcinomes papillaires très similaire au PTC classique, en accord avec son évolution et ses altérations moléculaires (tumeur de type BRAF).

Pour les carcinomes folliculaires, la classification OMS 2022 vient surtout confirmer les modifications introduites dès 2017 dans la 4^{ème} édition. Le carcinome vésiculaire/folliculaire se définit comme une tumeur de souche vésiculaire bien différenciée, sans caractéristique nucléaire de type papillaire mais avec des signes d'invasion. Il est souvent associé à des anomalies moléculaires de type RAS (mutations des oncogènes RAS ou réarrangement PAX8:PPARG, notamment). Malheureusement, ces altérations moléculaires sont également fréquentes dans les adénomes vésiculaires et leur mise en évidence n'a donc pas d'intérêt dans le diagnostic de bénignité ou de malignité. Les 3 sous-types de carcinome folliculaire sont le carcinome folliculaire encapsulé avec invasion minimale (seulement capsulaire), le carcinome folliculaire encapsulé angio-invasif (de pronostic plus défavorable que le carcinome folliculaire avec invasion minimale) et le carcinome folliculaire largement infiltrant, le plus agressif. Cette délimitation permet de distinguer 3 groupes de carcinomes folliculaires de pronostics différents, puisque la survie sans récurrence s'établit à 97% pour le carcinome folliculaire avec invasion minimale, 81% pour le carcinome folliculaire encapsulé angio-invasif et 45% pour le carcinome folliculaire largement invasif selon l'étude de O'Neill et al (17). Cette définition du carcinome folliculaire avec invasion minimale a des conséquences thérapeutiques importantes puisqu'elle permet une désescalade thérapeutique ; son faible potentiel évolutif permettant d'envisager un traitement par lobectomie seule (9). La valeur pronostique du nombre d'angio-invasions est également importante (un cut-off de 4 angio-invasions a été proposé par certains auteurs), et l'OMS recommande donc d'essayer de préciser le nombre d'angio-invasions. La présence d'une mutation du promoteur de TERT

est associée à un risque accru d'évolution métastatique. Enfin, la présence de critères de carcinome de haut grade (voir plus loin) doit systématiquement être recherchée.

Le carcinome oncocytaire doit comporter plus de 75 % de cellules oncocytaires. On peut noter que contrairement à ce qui avait été proposé dans la précédente classification, l'appellation « carcinome à cellules de Hürthle » n'est plus encouragée dans l'OMS 2022. La classification est identique à celle du carcinome folliculaire avec les trois mêmes sous-types : carcinome oncocytaire avec invasion minime, angio-invasif et largement invasif. Malgré ces similitudes, les tumeurs oncocytaires restent à part des autres tumeurs vésiculaires : cette place à part est justifiée en raison de bases moléculaires distinctes : les tumeurs oncocytaires présentent en général des mutations du génome mitochondrial ou de certains gènes nucléaires impliqués dans la régulation mitochondriale, auxquelles viennent s'ajouter dans les carcinomes des pertes chromosomiques (1-3). À l'inverse, les anomalies habituelles des autres tumeurs de souche vésiculaire γ sont inhabituelles (de type RAS ou BRAF). Par ailleurs, les carcinomes oncocytaires sont souvent réfractaires à l'iode.

LES « VRAIS » CARCINOMES PAPILLAIRES

Le carcinome papillaire (CP) reste la principale tumeur maligne thyroïdienne par sa fréquence (environ 80 % chez l'adulte et 90 % chez l'enfant). Son périmètre de définition s'est toutefois restreint à l'occasion des deux dernières classifications OMS puisqu'en sont sorties deux tumeurs d'architecture vésiculaire encapsulées avec caractéristiques nucléaires de type papillaire : la NIFTP (depuis 2017) et le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire encapsulé invasif (en 2022), pour les raisons indiquées précédemment. De ce fait, le carcinome papillaire de la thyroïde est défini en 2022 comme une tumeur maligne de souche folliculaire, caractérisée par ses anomalies nucléaires typiques et par une architecture qui peut être papillaire, solide ou trabéculaire ou une architecture folliculaire avec des signes d'invasion. Ce carcinome est très souvent en rapport avec une activation oncogénique de la voie des MAP-kinases (tumeur de type BRAF) et les deux anomalies moléculaires les plus courantes sont la mutation BRAFV600E et les fusions de RET (2, 18). Les principales modifications apportées dans la nouvelle classification OMS à propos des carcinomes papillaires portent sur les différents sous-types (on préfère maintenant le terme sous-type à celui de variant, dans un but d'harmonisation avec les autres classifications OMS et afin d'éviter toute confusion avec la notion de variant génétique). Le sous type le plus fréquent, le CP classique, représente la majorité des cas ; il est d'architecture papillaire prédominante ou exclusive, avec des atypies nucléaires de type papillaire marquées.

Deux sous-types de carcinomes papillaires disparaissent : la principale disparition est certainement celle du micro-carcinome papillaire. Auparavant, on désignait comme micro-carcinome papillaire tout carcinome papillaire de taille inférieure ou égale à 1 cm. Il s'agissait d'une tumeur d'excellent pronostic, rarement associée à la présence de métastases (le plus souvent ganglionnaires lymphatiques). On considère maintenant que ce critère de taille est déjà pris en compte dans la classification TNM (19) et qu'il n'existe pas de justification anatomopathologique ou moléculaire à en faire un sous-type histopathologique distinct. Une classification basée sur le type histologique (incluant les sous-types) a été considérée comme plus appropriée (par exemple : carcinome papillaire de 0,8 cm, de sous-type à cellules hautes). Même si la dénomination de micro-carcinome papillaire a disparu dans l'OMS 2022, ceci ne modifie pas la prise en charge avec une désescalade thérapeutique importante pour ces petites lésions, comme précisé dans les recommandations du consensus SFE-AFCE-SFMN 2022 sur la prise en charge du nodule thyroïdien (9). Un autre sous-

type de carcinome papillaire, beaucoup plus rare, sort du groupe des carcinomes papillaires: le carcinome papillaire cribriforme morulaire qui rejoint la catégorie des tumeurs thyroïdiennes d'histogénèse incertaine (*cf plus loin*).

Le reste du chapitre portant sur les carcinomes papillaires ne subit pas de modification importante dans l'OMS 2022, en dehors du carcinome papillaire d'architecture vésiculaire encapsulé invasif, discuté plus haut et qui a été sorti de la catégorie des CP. Les sous-types demeurent nombreux, mais ont souvent peu de conséquences pratiques. L'intérêt principal de reconnaître les sous-types de carcinome papillaire est surtout l'identification des sous-types agressifs, qui peuvent avoir un impact sur le pronostic et sur la prise en charge thérapeutique. Dans ce cadre, le sous-type le plus courant et important à reconnaître est le carcinome papillaire «à cellules hautes (tall cell)», qui représente jusqu'à 3 à 18% des carcinomes papillaires. Ce sous type se définit selon l'OMS 2022 par la présence de plus de 30% de cellules trois fois plus hautes que larges, avec un cytoplasme éosinophile et des anomalies nucléaires de type papillaire marquées. Il est associé à une mutation BRAFV600E dans plus de 80% des cas, à laquelle s'ajoute souvent une mutation du promoteur de TERT. Ce sous type de CP est souvent réfractaire à l'iode. Parmi les autres sous-types agressifs, on peut mentionner deux tumeurs beaucoup plus rares: le carcinome papillaire «à cellules en clou de tapissier (hobnail)» et le carcinome papillaire «à cellules cylindriques (columnar)». Ces trois sous-types de CP sont clairement identifiées dans les référentiels de prise en charge des cancers thyroïdiens comme d'agressivité intermédiaire (9, 20).

LES CARCINOMES THYROÏDIENS DE SOUCHE FOLLICULAIRE DE HAUT GRADE

La nouveauté majeure de la classification OMS 2022 des tumeurs de la thyroïde est l'apparition d'un nouveau chapitre: celui des carcinomes thyroïdiens de haut grade. Ce groupe comprend les tumeurs dont le pronostic se situe entre les tumeurs bien différenciées et le carcinome anaplasique: la nouvelle classification OMS regroupe sous l'appellation de «carcinomes de souche folliculaire de haut grade» deux groupes de tumeurs: les nouveaux carcinomes thyroïdiens bien différenciés de haut grade et les carcinomes thyroïdiens peu différenciés (selon les critères du consensus de Turin) (*tableau 3*). Le carcinome bien différencié de haut grade correspond à un carcinome bien différencié (papillaire, folliculaire ou oncocytaire) présentant une activité mitotique ≥ 5 mitoses/ 2 mm^2 , et/ou avec nécrose tumorale. La définition du carcinome thyroïdien peu différencié reprend les critères de 2017 et de Turin (5, 21, 22) (architecture trabéculaire/solide/insulaire, absence de noyaux de type papillaire, et au moins un des 3 critères suivants: nécrose, mitoses $\geq 3/2 \text{ mm}^2$, noyaux convolutés. Dans les deux cas, il s'agit presque toujours de tumeurs volumineuses, largement infiltrantes et le plus souvent angio-invasives, rencontrées très majoritairement chez l'adulte après 55 ans et qui sont déjà métastatiques au diagnostic dans près d'un quart des cas. La plupart des carcinomes bien différenciés de haut grade sont soit des carcinomes papillaires de sous-type agressif (à cellules hautes, à cellules cylindriques, à cellules en clou de tapissier) soit des carcinomes folliculaires ou oncocytaires franchement invasifs. Au plan moléculaire, les carcinomes de souche folliculaire de haut grade présentent des mutations de BRAF (en particulier les carcinomes papillaires de haut grade) ou de RAS (plus fréquentes dans les carcinomes peu différenciés); viennent souvent s'y ajouter des anomalies moléculaires additionnelles telles que les mutations du promoteur de TERT, de PIK3CA ou parfois de P53 (23-24).

L'agressivité des carcinomes peu différenciés était déjà bien connue. La nouveauté que constitue l'identification de carcinomes bien différenciés (papillaire ou vésiculaire) de haut

Tableau 3. - **Classification pronostique des carcinomes de souche folliculaire**

TYPE HISTOLOGIQUE	DIFFERENCIATION	GRADE	PRONOSTIC
Carcinome papillaire	Bien	bas	excellent
Carcinome folliculaire			
Carcinome oncocytaire			
Carcinome différencié de haut grade (papillaire, folliculaire, oncocytaire)	Peu (solide/trabéculaire/insulaire)	haut	intermédiaire
Carcinome peu différencié			
Carcinome anaplasique	Absente (indifférencié)		mauvais

grade est importante à connaître pour proposer un traitement et un suivi adapté pour ce groupe de tumeur de pronostic intermédiaire.

LE PLUS RARE ET LE PLUS GRAVE DES CARCINOMES THYROÏDIENS RESTE LE CARCINOME ANAPLASIQUE

Le carcinome anaplasique de la thyroïde (ou carcinome indifférencié de la thyroïde) représente 1 à 3 % des cancers thyroïdiens. Sa description générale n'a pas été grandement modifiée dans la nouvelle classification OMS 2022 : il s'agit d'une tumeur très agressive, qui peut survenir de novo ou se développer aux dépens d'une tumeur mieux différenciée préexistante (qui n'est pas toujours retrouvée). Parmi les événements génétiques additionnels qui conduisent, au sein d'un processus multi-étapes, à cette tumeur maligne indifférenciée, les plus courants sont les mutations de P53 et du promoteur de TERT, qui ne sont néanmoins pas spécifiques du diagnostic (notamment parfois identifiés dans les carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire de haut grade).

La tumeur se présente sous la forme d'une masse cervicale d'origine thyroïdienne d'évolution très rapide, nettement infiltrante au plan locorégional et s'accompagnant rapidement de signes de compression (dysphagie, dysphonie, dyspnée). Sur le plan morphologique, il s'agit d'une tumeur maligne indifférenciée pléomorphe au sein de laquelle on distingue classiquement des variantes épithélioïdes, sarcomatoïdes et à cellules géantes. Sur le plan immunohistochimique, la tumeur a presque toujours totalement perdu l'expression de la thyroglobuline et TTF1 a également souvent disparu. Seule persiste souvent une expression de PAX8 (dans environ deux tiers des cas), et une expression des cytokératines (environ 75 % des cas). De ce fait, le diagnostic est anatomoclinique devant une tumeur maligne d'aspect indifférencié d'origine thyroïdienne. La nouveauté importante de ce chapitre dans l'OMS 2022 est marquée par l'intégration de la tumeur anciennement dénommée carcinome épidermoïde de la thyroïde dans le groupe des carcinomes anaplasiques. Le carcinome épidermoïde de la thyroïde disparaît donc de la nouvelle classification OMS 2022 pour devenir un sous-type épidermoïde du carcinome anaplasique. Ce regroupement s'appuie sur un faisceau d'arguments (25) : le carcinome épidermoïde de la thyroïde est souvent porteur d'une mutation BRAFV600E (87 % des cas dans cette étude) ; il est souvent développé aux dépens d'un carcinome thyroïdien mieux différencié préexistant retrouvé dans près de trois quart des cas, le plus souvent papillaire (porteur de la même mutation) ; même lorsque ce contingent n'est pas identifiable, la mutation BRAFV600E reste fréquente (60 %) ; en immunohistochimie, il exprime souvent PAX8 et parfois TTF1 ; enfin, son pronostic est identique à celui du carcinome anaplasique.

Paris, 17-18 novembre 2023

L'OMS souligne également l'urgence de l'analyse moléculaire devant tout diagnostic de carcinome anaplasique de la thyroïde. En effet, il s'agit d'une tumeur souvent inopérable, dont l'évolution est presque toujours très rapidement défavorable, et pour laquelle la radiothérapie locale et/ou la chimiothérapie sont peu efficaces: il est donc indispensable et urgent de rechercher une cible thérapeutique devant tout carcinome anaplasique thyroïdien, en particulier une mutation BRAFV600E, pouvant ouvrir la perspective d'une thérapie ciblée qui est la seule à avoir démontré une certaine efficacité. Il semble également justifié de rechercher d'autres cibles thérapeutiques au travers de panels NGS (ADN et ARN) plus larges, lorsqu'ils sont accessibles, de façon à permettre une éventuelle inclusion dans des essais thérapeutiques (26). Dans le même sens, il est recommandé d'évaluer l'expression de PDL1 dans les carcinomes anaplasiques de la thyroïde.

LE CARCINOME MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE: APPARITION D'UN GRADE

L'OMS 2022 propose un grade pour le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT). Le CMT est une tumeur neuroendocrine qui représente environ 3 % des cancers de la thyroïde, développée aux dépens des cellules à calcitonine (cellules C). 25 à 30 % des CMT sont familiaux, apparaissant au cours d'une NEM2 (néoplasie endocrinienne multiple de type 2) dont la plus courante est la NEM2A (où le CMT est associé à un phéochromocytome dans 50 % des cas). Ces formes familiales sont liées à la présence d'une mutation constitutionnelle de l'oncogène RET, à transmission autosomique dominante. Ceci justifie la réalisation systématique d'une enquête génétique chez tout patient présentant un CMT. Dans les formes sporadiques, on identifie des mutations somatiques de RET dans environ 50 % des cas, puis des mutations de RAS et de la voie AKT/mTor.

Le CMT est pratiquement toujours (99 %) accompagné d'une élévation du taux sérique de calcitonine, dosage qui doit être systématique avant la chirurgie d'un nodule thyroïdien. Jusqu'à récemment, contrairement à la plupart des tumeurs neuroendocrines décrites dans les autres organes, aucun grade n'existait pour le CMT. Un système de grading des CMT a été proposé en 2021 à la suite d'une étude multicentrique internationale (27) comportant plus de 300 CMT pour lesquels un suivi évolutif était disponible. Comme dans la plupart des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, il s'appuie sur l'évaluation de la prolifération tumorale (mitoses et/ou Ki67) et sur la mise en évidence de nécrose. Ce système distingue deux grades (bas grade et haut grade): un CMT est considéré comme de haut grade si un des trois critères suivants sont présents: nécrose ou ≥ 5 mitoses/2 mm² ou Ki67 $\geq 5\%$. Il s'agit d'un facteur pronostic indépendant, associé à un pronostic nettement plus péjoratif en termes de survie globale (66 % contre 96 %) et survie sans récurrence (37 % contre 85 %) à 5 ans. Ce grade apparaît donc maintenant officiellement dans la classification OMS 2022.

AUTRES NOUVEAUTÉS DE L'OMS 2022

Comme dans tous les organes et toutes les classifications OMS, un certain nombre d'entités plus rares apparaissent ou sont reclassées dans la nouvelle version OMS 2022 des tumeurs thyroïdiennes. Sans se lancer dans une énumération exhaustive, qui dépasse les objectifs de cette mise au point, on peut s'arrêter ici sur les deux entités du nouveau chapitre à propos des « tumeurs d'histogénèse indéterminée ».

La première est le carcinome cribriforme morulaire, qui quitte le chapitre des carcinomes papillaires de la thyroïde dont il constituait jusqu'à présent un sous-type (28). Il faut surtout retenir que ce carcinome survient le plus souvent dans le cadre d'une polypose adénomateuse familiale (55 % des cas) et est alors souvent multifocal. Il est lié à la présence d'une mutation du gène APC (dans la polypose adénomateuse familiale) ou à une autre mutation activatrice de la voie Wnt/betacatéline dans les formes sporadiques.

La seconde est le carcinome mucoépidermoïde sclérosant avec éosinophilie (29). Cette tumeur, qui présente des similitudes morphologiques avec le carcinome mucoépidermoïde (tumeur de type salivaire rarement rencontrée dans la thyroïde) s'en distingue néanmoins par la mise en évidence d'une abondante population de polynucléaires éosinophiles dans le stroma. De plus, on ne retrouve pas dans cette tumeur le réarrangement habituel de MAML2 des carcinomes mucoépidermoïdes salivaires. Il n'y a aucune expression des marqueurs de différenciation folliculaire (en dehors de TTF1 qui est rapporté dans environ la moitié des cas). L'expression de la protéine P63 a pu faire discuter par certains une histogénèse aux dépens de reliquats ultimo-branchiaux (solid cell nests de la thyroïde). Toutefois, l'histogénèse reste actuellement trop floue et pour cette raison, l'OMS de 2022 conserve cette tumeur dans le groupe des tumeurs d'histogénèse indéterminée.

CONCLUSION / TAKE HOME MESSAGES

La nouvelle classification OMS des tumeurs de la thyroïde, sans remettre en cause les éditions précédentes, opère tout de même d'importantes modifications : elle s'appuie maintenant de façon importante sur des bases histomoléculaires pour définir des groupes de tumeurs dont l'identification a un impact pronostic et thérapeutique indéniable.

Quelques éléments essentiels sont à garder en mémoire :

- La classification des tumeurs de souche folliculaire en bénin, bas risque ou malin rend beaucoup plus clair le pronostic et donc la prise en charge des lésions ; en particulier le groupe des tumeurs à bas risque est constitué de la tumeur vésiculaire non invasive avec caractéristiques nucléaires de type papillaire (NIFTP), la tumeur trabéculaire hyalinisante, la tumeur thyroïdienne de potentiel de malignité incertain.
- Les tumeurs différenciées de la thyroïde sont maintenant clairement séparées selon les deux voies oncogéniques principalement impliquées : les tumeurs de type RAS et de type BRAF. La conséquence la plus évidente de ce changement, après l'identification en 2017 du groupe des NIFTP, est la sortie du carcinome papillaire d'architecture vésiculaire encapsulé invasif du groupe des carcinomes papillaires, et son rapprochement progressif du groupe des carcinomes vésiculaires. Une conséquence pratique majeure est représentée par la place prédominante que prennent les signes d'invasion dans la classification des tumeurs thyroïdiennes, bien supérieure aux caractéristiques nucléaires qui conservent un impact en terme de classification mais beaucoup moins en terme de pronostic.
- Parmi les nombreux sous-types de carcinomes papillaires, on remarquera la disparition de l'appellation « micro-carcinome » pour les tumeurs de moins de 1 cm (qu'il est préférable d'appeler simplement carcinome papillaire et de classer parmi les différents sous-types de carcinome papillaire). Il est important de connaître les sous-types agressifs de carcinomes papillaires, au premier rang desquels figure le carcinome papillaire à cellules hautes.

- tumours, follicular carcinoma and oncocytic carcinoma present 3 stages: minimally invasive, angioinvasive or largely invasive. Within papillary carcinomas, invasive encapsulated follicular papillary carcinoma is a separate category, closed to follicular carcinoma in its diagnostic and prognostic criteria. Among papillary carcinomas, tall cell papillary carcinoma is the most frequent of the aggressive subtypes. The major new feature of WHO 2022 is the group of high-grade thyroid carcinomas of follicular origin, which comprises poorly differentiated carcinoma and well-differentiated high-grade carcinoma, defined by the presence of necrosis or a mitotic index ≥ 5 mitoses/2mm².
- This group has an intermediate prognosis between well-differentiated carcinoma and anaplastic carcinoma. The latter remains the most aggressive thyroid cancer, and includes a new squamous subtype. Medullary carcinoma is considered high grade if one of the following three criteria is present: necrosis, ≥ 5 mitoses / 2 mm², Ki67 $\geq 5\%$.

Key-words: WHO classification of thyroid tumors · Papillary thyroid carcinoma · Follicular thyroid carcinoma · High-grade thyroid carcinoma · Anaplastic thyroid carcinoma · Medullary thyroid carcinoma.

BIBLIOGRAPHIE

1. **BlueBooksOnline** [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53> - 2. **Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al.** Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* mars 2022; **33(1)**: 27-63. - 3. **Jung CK, Bychkov A, Kakudo K.** Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab.* oct 2022; **37(5)**: 703-18. - 4. **Guyétant S, Decaussin Petrucci M, Leteurtre E.** Tumeurs de la thyroïde : nouveautés de l'OMS 2022. *Annales de pathologie* 2023, in press. - 5. **Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer**, éditeurs. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2017. (World health organization classification of tumours). - 6. **Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al.** Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev.* juin 2005; **26(4)**: 504-24. - 7. **Derwahl M, Studer H.** Hyperplasia versus adenoma in endocrine tissues: are they different? *Trends Endocrinol Metab.* 1 janv 2002; **13(1)**: 23-8. - 8. **Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al.** Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 1 août 2016; **2(8)**: 1023-9. - 9. **Borson-Chazot F, Buffet C, Decaussin-Petrucci M, Cao CD, Drui D, Leboulleux S, et al.** SFE-AFCE-SFMN 2022 consensus on the management of thyroid nodules: Synthesis and algorithms. *Ann Endocrinol.* déc 2022; **83(6)**: 440-53. - 10. **Rosario PW, Mourão GF.** Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a review for clinicians. *Endocr Relat Cancer.* 1 mai 2019; **26(5)**: R259-66. - 11. **Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, Giordano TJ, Lloyd RV, Seethala RR, et al.** Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features. *JAMA Oncol.* 1 août 2018; **4(8)**: 1125-6. - 12. **Xu B, Serrette R, Tuttle RM, Alzumaili B, Ganly I, Katabi N, et al.** How Many Papillae in Conventional Papillary Carcinoma? A Clinical Evidence-Based Pathology Study of 235 Unifocal Encapsulated Papillary Thyroid Carcinomas, with Emphasis on the Diagnosis of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* déc 2019; **29(12)**: 1792-803. - 13. **Podany P, Gilani SM.** Hyalinizing trabecular tumor: Cytologic, histologic and molecular features and diagnostic considerations. *Ann Diagn Pathol.* 1 oct 2021; **54**: 151803. - 14. **Nikiforova MN, Nikitski AV, Panebianco F, Kaya C, Yip L, Williams M, et al.** GLIS Rearrangement is a Genomic Hallmark of Hyalinizing Trabecular Tumor of the Thyroid Gland. *Thyroid.* 1 févr 2019; **29(2)**: 161-73. - 15. **Zhu Y, Li Y, Jung CK, Song DE, Hang JF, Liu Z, et al.** Histopathologic Assessment of Capsular Invasion in Follicular Thyroid Neoplasms-an Observer Variation Study. *Endocr Pathol.* juin 2020; **31(2)**: 132-40. - 16. **Tallini G, Tuttle RM, Ghossein RA.** The History of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2017; **102(1)**: 15-22. - 17. **O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS.** Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol.* 1 févr 2011; **37(2)**: 181-5. - 18. **Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al.** Integrated Genomic

Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 23 oct 2014; **159(3)**: 676-90. - **19. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Sauvage M.** TNM classification des tumeurs malignes. 8^e éd. Paris: Cassini; 2017. - **20. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; **26(1)**: 1-133. - **21. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al.** Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. août 2007; **31(8)**: 1256-64. - **22. Xu B, Ghossein R.** Poorly differentiated thyroid carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 1 sept 2020; **37(5)**: 243-7. - **23. Volante M, Lam AK, Papotti M, Tallini G.** Molecular Pathology of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What Do Pathologists Need to Know? *Endocr Pathol*. 2021; **32(1)**: 63-76. - **24. Wong KS, Dong F, Telatar M, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, et al.** Papillary Thyroid Carcinoma with High-Grade Features Versus Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: An Analysis of Clinicopathologic and Molecular Features and Outcome. *Thyroid*[®]. juin 2021; **31(6)**: 933-40. - **25. Xu B, Fuchs T, Dogan S, Landa I, Katabi N, Fagin JA, et al.** Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid*. 1 oct 2020; **30(10)**: 1505-17. - **26. de la Fouchardière C, Wassermann J, Calcagno F, Bardet S, Al Ghuzlan A, Borget I, et al.** Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi? Un travail du réseau TUTHYREF. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2021; **108(11)**: 1044-56. - **27. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al.** International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol*. 1 janv 2022; **40(1)**: 96-104. - **28. Boyraz B, Sadow PM, Asa SL, Dias-Santagata D, Nosé V, Mete O.** Cribriform-Morular Thyroid Carcinoma Is a Distinct Thyroid Malignancy of Uncertain Cytogenesis. *Endocr Pathol*. sept 2021; **32(3)**: 327-35. - **29. Shah AA, La Fortune K, Miller C, Mills SE, Baloch Z, LiVolsi V, et al.** Thyroid sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: a clinicopathologic and molecular analysis of a distinct entity. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. mars 2017; **30(3)**: 329-39.

QUARANTE-QUATRIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 15 ET SAMEDI 16 NOVEMBRE 2024

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)

Mises au point cliniques d'Endocrinologie