

Nodules et goitres thyroïdiens

A. G. Burger

Introduction

La notion générale de «nodule thyroïdien» recouvre aussi bien les nodules colloïdaux qui ressemblent à un goitre multinodulaire, que les carcinomes et les adénomes. Fonctionnellement, on peut différencier les nodules dits froids, ne pas fonctionnants, des nodules dits chauds selon que l'hyperthyroïdie concomitante soit subclinique ou nettement manifeste. Les nodules thyroïdiens sont un problème fréquemment rencontré et leur répartition diagnostique a beaucoup évolué au cours des vingt dernières années. Leur fréquence est élevée non seulement en Suisse, avec son histoire d'apport restreint d'iode, mais on les observe aussi aux USA et au Japon – contrées où l'apport d'iode est élevé – ce qui indique qu'une carence en iode ne constitue pas leur seul facteur d'apparition.

De récentes études montrent qu'en Europe, où persiste une légère carence en iode, 30% de la population âgée de plus de 30 ans présentent un goitre avec un ou plusieurs nodules. Les chiffres sont les mêmes aux USA. L'incidence augmente avec l'âge [1–3]. Ultrasonographiquement et dans les études d'autopsies, 50% des thyroïdes se révèlent nodulaires. Par contre à la palpation, ce taux n'est que de 5 à 10%, car la plupart des nodules ont un diamètre inférieur à 1,0–1,5 cm. Sur la base de la seule observation clinique, il est d'ailleurs difficile de décider si on est en présence d'un nodule isolé ou au contraire d'un petit goitre multinodulaire. En effet, un diagnostic palpatoire de nodule isolé correspond souvent à un goitre multinodulaire à l'examen ultrasonographique. Dans les contrées où existe une carence en iode marquée, on observe parfois des nodules si gros qu'ils constituent un problème mécanique – ce qui est devenu rare chez nous. L'importance des nodules et des goitres thyroïdiens réside dans la possibilité d'une lésion maligne et d'une hyperthyroïdie [4].

Pour la plupart, il s'agit de nodules colloïdaux avec constitution d'un petit goitre multinodulaire. Les véritables adénomes et lésions cancéreuses sont très rares. Cette expression définit le problème: chercher une aiguille dans une botte de foin! La palpation, l'échographie et les autres méthodes d'imagerie ne permettent pas de différencier les lésions bénignes des malignes. Même la dégénérescence kystique – une trouvaille fréquente dans les goitres multinodulaires – se rencontre avec la même fréquence

dans les adénomes et les cancers. On trouve rarement des nodules en cas de goitre de Basedow de longue évolution ou de thyroïdite de Hashimoto, mais dans cette dernière maladie, on trouve parfois des nodules dans les deux lobes. On rencontre un peu plus fréquemment des nodules malins dans le goitre de Basedow que dans une thyroïde normale. Bien que dans les goitres de Hashimoto il ne soit pas rare que des infiltrats lymphocytaires miment des «nodules», les lésions malignes sont ici aussi un peu plus fréquentes que dans les thyroïdes normales, tout en restant cependant d'une grande rareté [5, 6]. En cas de thyroïdite subaiguë, il est classique de rencontrer des nodules qui «migrent» d'un lobe dans l'autre. Il s'agit de «nodules» inflammatoires qui disparaissent au décours de la maladie. Ils ne méritent de précision diagnostique que s'ils persistent après la guérison de l'état inflammatoire. L'irradiation externe ou une forte charge d'iode ¹³¹ représentent une cause connue de nodules et de cancer thyroïdiens [7, 8].

Les **cancers de la thyroïde** sont répartis en carcinomes papillaire, folliculaire, anaplasique ou médullaire, et lymphomes. Les carcinomes papillaires forment plus de 80% de tous les cancers thyroïdiens et en représentent donc la variante de loin la plus fréquente. Ils ont aussi le meilleur pronostic. L'incidence des cancers de la thyroïde cliniquement significatifs est estimée à 25–50 cas pour 100 000 personnes par année. Il s'agit donc d'une maladie et d'un cancer rares. La comparaison entre la fréquence clinique et l'incidence rencontrée dans les études d'autopsie conduit à un paradoxe, car les petits carcinomes papillaires d'un diamètre inférieur à 1 cm sont, jusqu'à 15% des cas, trouvés à l'autopsie seulement. Si ces petits carcinomes devaient représenter des précurseurs de lésions significatives, on pourrait en conclure qu'une seulement sur 2000 de ces petites lésions montre une croissance progressive, ce qui n'est pas à exclure. Mais alors, le clinicien ne devrait pas identifier les nodules d'un diamètre inférieur à 1 cm et devrait les considérer comme des «incidentalomes».

Pathogenèse des nodules

Il ne fait aucun doute qu'une carence en iode et la stimulation de la TSH qui lui est liée sont une cause importante de croissance de nodules dans la thyroïde. Durant la grossesse, l'HCG as-

Abréviations

TSH = thyrotropine
T4 = thyroxine
T3 = tri-iodo-thyronine
TG = thyroglobuline
TPO = thyroïde-péroxydase
HCG = chorio-gonadotrophine humaine
IGF-1 = insulin like growth factor-1

Auparavant: Division d'endocrinologie et de diabétologie, Hôpital Cantonal Universitaire Genève
Conseiller scientifique pour l'endocrinologie, Laboratoires Unilabs SA, Genève

Correspondance:
Prof. A. G. Burger
9D, plateau de Frontenex
CH-1208 Genève

agburger@bluewin.ch

sume peut-être le rôle de la TSH comme stimulant de la croissance. En cas de carence en iode persistante, la fumée du tabac active le développement de nodules: on observe une élévation de la concentration sérique de thiocyanate qui inhibe la liaison de l'iode dans la thyroïde et provoque ainsi une augmentation de la TSH [9]. D'autres stimulateurs de la croissance thyroïdienne comme par exemple l'IGF-1 et l'EGF ont des effets semblables. Dans l'acromégalie, l'IGF-1 pourrait être responsable de l'augmentation des nodules thyroïdiens. Par ailleurs, les thyrocytes sont polyclonaux et ainsi sujets à développement hétérogène, comme Studer et coll. l'ont montré de manière élégante [10]: les uns réagissent à divers facteurs de croissance par une élévation de leur réplication et de leur activité conduisant au développement de nodules actifs, tandis que d'autres réagissent par une simple croissance donnant lieu à des nodules froids. Un autre paramètre consiste dans le fait que le récepteur à la TSH s'est révélé être instable et peut être responsable de mutations somatiques qui ont été en partie caractérisées au cours de ces dernières années. Ceci n'entraîne pas de dégénérescence maligne, mais peut contribuer au développement de nodules chauds ou froids [11].

D'autres mutations et/ou sur-expressions (gènes ras, PTC, NTRK1 et p53) favorisent la différenciation. Un de ses signes caractéristiques est l'expression aberrante de certaines tyrosine-kinases qui ne se trouvent normalement pas dans ce tissu. Elles sont l'expression de transferts (gen-rearrangements) d'une tyrosine-kinase qui n'est pas présente dans la thyroïde avec un gène thyroïdien normalement exprimé. Résultat: la tyrosine-kinase activée par ce gène (normal) est «rattachée» au gène tyrosinase et ces tyrosine-kinases jouent un grand rôle dans la croissance cellulaire et la dégénérescence.

Marche à suivre en cas de nodule solitaire

En présence d'un nodule thyroïdien solitaire, le travail du clinicien consiste à exclure un carcinome thyroïdien. Dans les contrées où existe une carence en iode marquée, les nodules sont parfois très volumineux et causent des problèmes mécaniques. Des nodules à croissance rapide sont chez nous rarement bénins (à moins qu'il s'agisse de la formation d'un kyste colloïdal ou d'un accident hémorragique) et nécessitent des éclaircissements.

Dans le diagnostic des nodules thyroïdiens d'un diamètre de 1,5 à 4 cm, le dosage de la TSH sérique est utile pour l'identification des nodules actifs. De tels nodules suppriment la sécrétion de TSH du fait de leur propre sécrétion autonome. La plupart des endocrinologues considèrent une TSH de 0,2–0,6 mU/l comme «suspecte d'un nodule actif» (fig. 1). Il est intéressant de noter que dans de tels cas, la T4 et la T3 sériques sont pratiquement toujours dans les limites de la norme. Malheureusement, on ne connaît pas l'incidence de nodules actifs avec des valeurs de TSH sérique comprises entre 0,2 et 0,6 mU/l. Mais si la TSH sérique est supérieure à 0,6 mU/l, la probabilité qu'il s'agisse d'un nodule non fonctionnel est supérieure à 90% (fig. 2). Pour des valeurs de TSH sérique supérieures à la norme, c'est-à-dire supérieures à 4 mU/l, il faut suspecter une thyroïdite auto-immune ou subaiguë comme cause de la formation des nodules.

Pour des valeurs de TSH sérique supérieures à 0,6 mU/l, la scintigraphie thyroïdienne est indiquée. S'il s'agit d'un nodule actif, l'ultrasonographie permettra éventuellement de documenter d'autres structures nodulaires. En particulier, on peut renoncer à une biopsie à l'aiguille fine, car les très rares cancers thyroïdiens actifs doivent avoir une grandeur considérable pour pouvoir inhiber la sécrétion de TSH. Attention: de petits nodules entourés de tissu fonctionnant normalement peuvent donner à tort l'impression d'un nodule actif. L'interprétation des images devrait donc être laissée à un endocrinologue ou radiologue expérimenté.

L'**hyperthyroïdie subclinique** consécutive à un nodule thyroïdien actif est liée à une morbidité augmentée, surtout chez les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire [12, 13]. On a entre temps démontré qu'une hyperthyroïdie subclinique de longue durée favorise la survenue de fibrillation auriculaire et est liée à une incidence augmentée d'événements coronariens. Cette constatation fonde la recommandation de traiter les patients atteints d'hyperthyroïdie subclinique, en particulier ceux âgés de plus de 50 ans. Chez les patients plus jeunes sans facteur de risque cardiovasculaire, on peut se permettre un certain attentisme, mais, au fil

Figure 1.

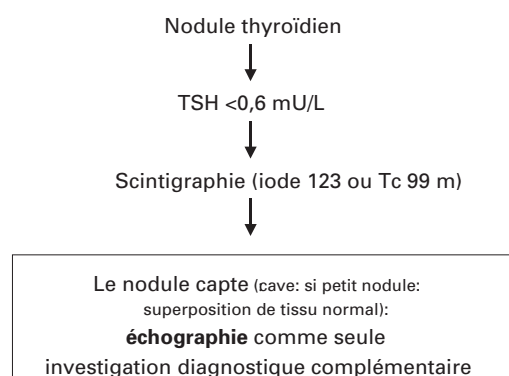
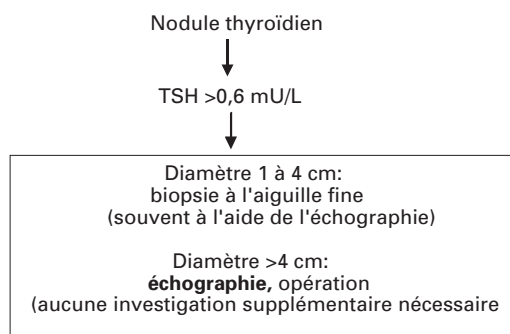


Figure 2.



des années, les nodules ont tendance à croître et à la faveur d'une quelconque surcharge en iode accidentelle, une hyperthyroïdie manifeste peut se déclencher à tout moment. Pour cette raison, de nombreux endocrinologues préfèrent instituer d'emblée un traitement pour ces cas également. Les petits nodules répondent très bien à une exposition à l'iode 131. Les thyrostatiques ne sont pas indiqués dans ces cas: les patients n'ont que rarement des symptômes significatifs et l'hyperthyroïdie subclinique s'installe à nouveau après l'arrêt du traitement. La lobectomie subtotale de la thyroïde est une autre option envisagée principalement en présence de nodules de très grandes dimensions ou indurés et contenant des zones froides et fonctionnelles ne correspondant pas à une dégénérescence kystique.

En cas de valeurs de TSH supérieures à 0,6 mU/L, il s'agit pratiquement toujours de **nodules froids**. Si le diamètre dépasse 4 cm, une intervention chirurgicale est indiquée sans autre investigation. Dans tous les autres cas, une biopsie à l'aiguille fine est incontournable [14, 15]. On la pratique souvent en combinaison avec un examen échographique. Pratiquée par un clinicien en collaboration avec un pathologiste tous deux expérimentés, elle est hautement fiable. La proportion d'aspirations inadéquates ne devrait pas dépasser 10%. Généralement, on s'accorde à dire que le pathologiste devrait pouvoir disposer d'au moins 8 agglomérats cellulaires correctement ponctionnés et que l'appréciation du pathologiste devrait s'appuyer sur l'examen de plusieurs (5 à 8) échantillons d'aspiration.

Il en résulte 4 résultats cytologiques possibles:

- **lésions macrofolliculaires** – la trouvaille la plus fréquente, synonyme de «lésion bénigne»; typique des nodules colloïdaux, des adénomes et de la thyroïdite auto-immune;
- **lésions microfolliculaires** – dans la plupart des cas également bénignes. Il s'agit cependant de néoformations folliculaires qui peu-

vent parfois être malignes. Pour cette raison, ce genre de lésion est souvent qualifiée de «suspecte»;

- **lésions malignes**, typiquement carcinomes papillaires (avec des corpuscules d'inclusion, noyaux marc de café, etc.);
- matériel inapproprié ne permettant pas le diagnostic (trop peu d'agglomérats cellulaires, etc.).

Les **lésions macrofolliculaires** constituent la trouvaille la plus fréquente et les interprétations faussement négatives sont rares (<5%). La spécificité d'une valeur prédictive négative d'une biopsie à l'aiguille fine dans les centres spécialisés s'élevant à plus de 95% est donc excellente. Cas particulier: les matériels d'aspiration contenant des cellules de Hürthle devraient être considérés comme suspects, qu'ils soient macro- ou microfolliculaires. En cas de lésion macrofolliculaire dans un nodule de dimension moyenne (diamètre de 1,5 à 4 cm), les experts ne s'accordent pas quant à la nécessité d'une précision diagnostique. Personnellement, je suis d'avis qu'il est pertinent de documenter la structure et la grandeur d'un tel nodule par une échographie. Entre les mains d'un examinateur expérimenté, l'échographie fournit des données complémentaires sur la présence de kystes et sert de point de départ pour la documentation du développement volumique ultérieur du nodule.

En présence d'une **lésion microfolliculaire**, il est difficile d'exclure un carcinome folliculaire dont le pronostic est plus mauvais que celui des carcinomes papillaires. Il est donc indiqué de pratiquer une résection de telles lésions, même si dans 90% des cas l'examen du matériel d'exérèse permet de poser un diagnostic définitif de bénignité. Actuellement, la précision diagnostique des lésions microfolliculaires est donc insatisfaisante. Etant donné cette impossibilité d'exclure un carcinome thyroïdien en présence d'une lésion microfolliculaire, de nombreux patients sont opérés pour des nodules dont l'examen post-opératoire se révèle bénin.

Les plus récents développements dans le domaine de la cyto-immunochimie permettent d'envisager l'amélioration de la sécurité diagnostique des lésions microfolliculaires. On a en effet rapporté que des marqueurs tels que des anticorps anti-TPO et anti-galectine-3 permettent d'identifier des antigènes présents dans plus de 80% des carcinomes thyroïdiens papillaires et folliculaires, mais dans moins de 20% des adénomes [16, 17].

Signification des options diagnostiques complémentaires:

- L'anamnèse familiale peut faire découvrir une tendance familiale au goitre et elle est naturellement particulièrement importante

- en cas de suspicion d'un carcinome médullaire.
- La détermination de la T4 libre et de la T3 libre sériques est superflue tant que la TSH est dans les limites de la norme (0,4–4 mU/l).
 - La thyroglobuline sérique (TG) est un marqueur sensible pour les cellules thyroïdiennes fonctionnelles. Cependant, elle est synthétisée aussi bien par les cellules normales que les cellules carcinomateuses bien différenciées. Ainsi, le test ne permet pas d'établir une différence entre carcinome et adénome et il n'y a pas d'indication à mesurer la TG dans la phase précoce d'un nodule thyroïdien ou d'un goitre nodulaire. Par contre, la TG est le paramètre le plus important dans le contrôle ultérieur des carcinomes thyroïdiens traités. En effet, une élévation de la TG indique alors une récurrence du cancer.
 - Le taux de calcitonine sérique est un marqueur essentiel du carcinome thyroïdien médullaire. Il s'agit d'une tumeur extrêmement rare, familiale ou sporadique. Une fois que cette tumeur a envahi la capsule thyroïdienne ou fait des métastases, il n'existe pratiquement plus aucune chance de guérison. Cependant, le taux de calcitonine sérique reste à près de 100% tant que la tumeur reste purement intra-thyroïdienne. De nouvelles publications préconisent de renoncer à la mesure de la calcitonine dans le cadre de l'évaluation d'un nodule thyroïdien, avec l'argument que la détermination de ce paramètre est coûteuse et d'un mauvais rapport qualité/prix puisque grevée de $\frac{2}{3}$ de résultats faussement positifs. A mon avis, pour le calcul du rapport qualité/prix, on devrait aussi tenir compte de la signification du résultat pour le développement du processus de la maladie. Etant donné que la biopsie à l'aiguille fine n'est pas fiable pour mettre en évidence un carcinome thyroïdien médullaire, je dose relativement souvent la calcitonine, même si je sais que ce paramètre n'est pas un test de screening de routine.
 - La scintigraphie et l'échographie thyroïdiennes ont été discutées plus haut. En Europe, on préfère l'échographie et la scinti-

graphie est plus en vogue aux Etats Unis. Personnellement, j'utilise rarement la scintigraphie comme premier choix, mais je le fais volontiers comme examen complémentaire dans des situations cliniques particulières.

- La résonance magnétique et la tomographie co-axiale n'ont pas de place dans le diagnostic des nodules ou des goitres thyroïdiens. Elles n'apportent dans ces situations aucun avantage technique, sont très coûteuses et les agents de contraste iodés entraînent une surcharge iodée importante.

Attitude thérapeutique et conséquences

En résumé, le diagnostic d'un nodule thyroïdien d'un diamètre de 1,5 à 4 cm avec une TSH sérique normale (0,6–4 mU/l) peut dans la plupart des cas se limiter à une biopsie à l'aiguille fine, souvent complétée par un examen échographique ou une scintigraphie. Les décisions thérapeutiques sont prises en fonction des 4 résultats possibles de la biopsie à l'aiguille fine (tabl. 1):

- Si la cytologie révèle une lésion maligne, une intervention chirurgicale est indiquée. Les résultats faussement positifs sont possibles, mais entre les mains d'un cytologiste expérimenté, ils représentent moins de 5% de tous les cas.
- Les lésions sans caractéristique diagnostique précise exigent la répétition de la biopsie à l'aiguille fine. Si le résultat reste malgré tout insatisfaisant, il appartient au clinicien expérimenté de décider soit un follow-up sans lacune, soit de proposer une intervention chirurgicale.
- En cas de lésion macrofolliculaire, on préférera un follow-up médical. Au fil du temps, les nodules sont susceptibles soit de croître, soit de subir une dégénérescence kystique. Pour cette raison, on recommande de répéter l'échographie au cours de la première année, puis après 2 et 4 ans, pour autant que le résultat reste inchangé. En même temps on peut, mais ce n'est pas obligatoire, répéter la biopsie à l'aiguille fine: la répétition de ce geste n'améliore pas la sensibilité

Tableau 1. Ponction-biopsie à l'aiguille fine.

Lésions macrofolliculaires: follow-up conservateur

Lésions microfolliculaires et malignes: opération +/- iode 131

Matériel insuffisant: biopsie à l'aiguille fine 3 fois; si toujours insuffisant: envisager l'opération

Quintessence

- Les nodules thyroïdiens sont asymptomatiques et sont souvent découverts de manière fortuite.
- Les nodules d'un diamètre <1–1,5 cm échappent à la palpation. L'échographie permet de mettre en évidence aussi les petits nodules, présents chez 50% de la population.
- Les nodules d'un diamètre <1–1,5 cm ne nécessitent pas d'investigation plus poussée.
- En cas de nodule de volume supérieur, une hyperthyroïdie et une lésion maligne doivent être exclues.
- Les deux mesures diagnostiques principales sont la détermination de la TSH et la biopsie à l'aiguille fine.
- En cas de TSH <0,6 mU/l, la probabilité d'un nodule actif (chaud) est grande → scintigraphie thyroïdienne.
- En cas de TSH dans la norme ou de nodule froid, la ponction-biopsie à l'aiguille fine est indiquée sans autre examen préalable; c'est le résultat de la biopsie qui dicte la manière ultérieure de procéder.

du test! Si le nodule grandit, il est alors nécessaire de répéter la biopsie à l'aiguille fine et de discuter à nouveau l'opportunité d'une intervention chirurgicale.

Durant le follow-up conservateur et aussi après résection chirurgicale, se pose la question du traitement à la thyroxine. En cas de carcinome thyroïdien, ce traitement non seulement est nécessaire, mais il doit se faire à un dosage permettant d'atteindre une suppression si possible complète de la TSH sérique à moins de 0,1 mU/l. En cas de follow-up conservateur, la question reste ouverte. On a publié des résultats contradictoires: dans certains cas on a observé une légère réduction du volume des nodules, tandis que dans d'autres pas. Pour les premiers, on a appliqué des doses de T4 suppressives avec une valeur cible de TSH <0,1 mU/l. Le traitement doit manifestement être potentiellement maintenu à doses efficaces durant des années et comporte le risque d'une morbidité cardiovasculaire accrue. Pour cette raison, certains endocrinologues renoncent à un traitement de T4 de routine, à l'exception des cas où les patients vivent dans une contrée avec un apport d'iode insuffisant ou limite – ce qui est notamment le cas pour certains pays d'Europe, d'Asie et d'Amérique latine.

Remerciements

Je remercie le Dr Christoph Merlo, Lucerne, pour la lecture du manuscrit et ses très utiles suggestions.

Références

- Ross DS. Nonpalpable Thyroid Nodules – Managing an Epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1938–40.
- Meier CA. Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:559–75.
- Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:187–203.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941–6.
- Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid* 2002;12:305–11.
- Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma – A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* 1995;76:2312–8.
- Rubino C, Cailleux AF, De Vathaire F, Schlumberger M. Thyroid cancer after radiation exposure. *Eur J Cancer* 2002;38:645–7.
- Schlumberger MJ. Medical progress – Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297–306.
- Hegedus L, Karstrup S, Veiergang D, Jacobsen B, Skovsted L, Feldt-Rasmussen U. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:287–92.
- Derwahl M, Studer H. Hyperplasia versus adenoma in endocrine tissues: are they different? *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:23–8.
- Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *The New England Journal of Medicine*. 1997;337:1675–81.
- Peters A, Ehlers M, Blank B, Exler D, Falk C, Kohlmann T, et al. Excess triiodothyronine as a risk factor of coronary events. *Arch Intern Med* 2000;160:1993–9.
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons (see comments). *N Engl J Med* 1994;331:1249–52.
- Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Falton EF, Mikhail M, Blumenfeld W, et al. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000;10:235–41.
- Leonard N, Melcher DH. To operate or not to operate? The value of fine needle aspiration cytology in the assessment of thyroid swellings. *J Clin Pathol* 1997;50:941–3.
- Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001;357:1644–50.
- De Micco C, Kopp F, Vassko V, Grino M. In situ hybridization and immunohistochemistry study of thyroid peroxidase expression in thyroid tumors. *Thyroid* 2000;10:109–15.