

# APPROCHE CLINIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU NODULE THYROÏDIEN

Ch. Daumerie

## Clinical Approach of thyroid nodule

The new published guidelines on the management of the thyroid nodule have greatly improved the management of the disorder. Despite current guidelines, thyroid nodule management remains controversial and varies in different continents and countries. A difference between USA and Europe is in the iodine status and explains why the thyroid scintigraphy is more often prescribed in Europe than in USA. New recommendations are often applied in function of the easy access to complementary exams, the performance of other physicians, their personal experience and their medical habits. It is the reason why the guidelines are not always strictly followed.

## KEYWORDS

Thyroid nodule, guidelines, ultrasonography, Fine needle aspiration, Thyroid cancer

Les nouvelles recommandations européennes et américaines concernant l'approche diagnostique du nodule thyroïdien ont considérablement amélioré la prise en charge de celui-ci. Malgré ces recommandations, celle-ci reste controversée et varie suivant les continents. La différence entre les USA et l'Europe se situe dans l'apport d'iode. C'est pourquoi la scintigraphie thyroïdienne est plus souvent prescrite en Europe (dont la plupart des pays sont encore modérément déficitaires en iode) qu'aux USA.

Les nouvelles recommandations sont souvent appliquées différemment suivant la disponibilité et l'accès aux différents examens complémentaires, la performance des autres médecins, de leur expérience personnelle et de leurs habitudes. C'est la raison pour laquelle l'application pratique et institutionnelle ne colle pas toujours rigoureusement avec les recommandations.

## INTRODUCTION

Les nodules thyroïdiens représentent un motif fréquent de consultation en endocrinologie. La prévalence de nodule thyroïdien découvert par la palpation est de 3 à 7%. La prévalence est de 20 à 75% pour les nodules diagnostiqués par l'échographie. Les nodules sont plus fréquents chez le sujet âgé, les femmes et chez les patients vivant dans une région carencée en iode ou chez ceux qui ont eu une histoire d'irradiation.

Le nodule peut être découvert fortuitement lors d'un examen clinique d'embauche, d'un écho Doppler des carotides, d'un CT scanner cervico-thoracique ou d'un scanner par émissions de positons.

La conduite à tenir devant un nodule thyroïdien reste dictée par la crainte d'un cancer, même si l'incidence annuelle du cancer thyroïdien, estimée entre 0,9 à 5,2/100000, est faible. Les risques de décès sont faibles en cas de cancer thyroïdien différencié. Même si l'incidence du cancer thyroïdien augmente, il apparaît essentiel de sélectionner les patients présentant un nodule relevant d'un geste chirurgical.

## OUTILS DE DIAGNOSTIC

Plusieurs examens sont à notre disposition pour déterminer la nature exacte du nodule thyroïdien. De leur interprétation découlera l'orientation thérapeutique. Plusieurs attitudes diagnostiques restent possibles vis à vis d'un nodule thyroïdien. L'attitude efficiente reste l'objet de controverses car il manque d'études contrôlées randomisées. Régulièrement des guidelines ou recommandations dans la prise en charge du nodule thyroïdien sont publiés dont les dernières en 2015.

## QUESTIONS POSÉES

1° Quels sont les meilleurs outils pour évaluer le nodule thyroïdien?

2° Faut-il faire un suivi des nodules thyroïdiens?

3° quelle est la place du traitement médical?

## MÉTHODES POUR ÉVALUER LES NODULES THYROÏDIENS

### Anamnèse et examen clinique

Le clinicien examinera soigneusement la région cervicale antérieure, ainsi que les aires ganglionnaires. Il notera la localisation du nodule, sa consistance et sa dimension. Le risque de cancer est identique en cas de nodule unique ou faisant partie d'un goitre multinodulaire (GMN).

Différents facteurs peuvent suggérer la malignité d'un nodule à savoir les antécédents d'irradiation de la tête et du cou, les antécédents familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde, de polyendocrinopathie de type 2 ou carcinome papillaire de la thyroïde, si le sujet est jeune et a moins de 14 ans ou si il est âgé de plus de 70 ans, s'il s'agit d'un patient de sexe masculin, si le nodule augmente de volume, si la consistance du nodule est ferme ou dure, si le nodule est fixé ou n'est pas mobile lors de la déglutition, si une adénopathie cervicale est palpable, si le patient se plaint de dysphonie, de dysphagie ou de dyspnée persistantes (Tableau 1).

**Tableau 1. Facteurs suggérant la malignité d'un nodule thyroïdien**

Antécédents d'irradiation de la tête ou du cou
Antécédents familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde, polyendocrinopathie de type 2 ou carcinome papillaire de la thyroïde
Age <14 or >70 ans
Homme
Nodule augmentant de volume
Consistance ferme ou dure
Adénopathie cervicale
Nodule fixé
Dysphonie, dysphagie ou dyspnée persistantes

### Tests de laboratoires

La **TSH** sera toujours mesurée car elle permet de confirmer l'euthyroïdie. Des études récentes ont suggéré que la TSH était un facteur prédictif indépendant de malignité chez les patients évalués pour des nodules thyroïdiens. (1).

Bien que non recommandée systématiquement, la détection des **anticorps antiperoxydase** permet d'exclure une thyroïdite chronique.

Le dosage de **thyroglobuline** n'est pas recommandé dans la mise au point des nodules thyroïdiens mais est uniquement utile dans le suivi des patients opérés de cancer thyroïdien.

La **calcitonine** est utile dans l'évaluation initiale des nodules thyroïdiens et avant une chirurgie (2). Elle est indispensable à mesurer chez les patients qui ont une histoire familiale de carcinome médullaire ou de polyendocrinopathie familiale. Si la calcitonine est supérieure à la normale, un test de stimulation par le calcium permettra d'affiner le diagnostic.

### L'échographie thyroïdienne

L'échographie thyroïdienne et cervicale est un examen essentiel dans la prise en charge de la pathologie thyroïdienne nodulaire. Elle est devenue le prolongement de l'examen clinique du thyroïdologue mais a entraîné une épidémie de découverte d'incidentalome. Tous les patients qui ont une thyroïde nodulaire devraient être évalués par échographie pour confirmer la présence du nodule, si la lésion est unique ou fait partie du goitre multinodulaire, si la masse est d'origine thyroïdienne. Plus de 50% des patients qui ont un nodule thyroïdien palpable ont plusieurs nodules visualisés quand l'échographie est réalisée. Comme la fréquence du cancer thyroïdien est identique en cas de nodule unique ou faisant partie d'un GMN, il faudra bien cibler les nodules à ponctionner.

Les aspects échographiques prédictifs de malignité prendront en compte les **contours du nodule** (flous, mal définis), **la forme** (irrégulière, nodule plus haut que large), **l'échostructure** solide, **l'échogénicité** (hypoéchogène), **le halo péri-nodulaire** (interrompu, ou absent), **la présence de calcifications** (présence de micro calcifications), **l'échographie doppler** (présence d'une vascularisation intra-nodulaire, ou hyper-vascularisation), **présence de ganglions pathologiques**, échographiquement suspects et **l'augmentation de volume du nodule** par comparaison avec des examens antérieurs réalisés dans les mêmes conditions. Il existe de nombreuses variations dans la mesure objective du nodule.

Dans notre expérience personnelle, tout nodule suspect échographiquement sera ponctionné. D'autre part, comme un cancer thyroïdien de moins de 1cm est considéré comme d'excellent pronostic et évolue très lentement, les recommandations américaines et européennes ne recommandent pas de ponctionner un nodule thyroïdien de

moins de 1cm et en l'absence d'antécédents familiaux ou aspects échographiques suspects.

De plus en plus, des classifications standardisées sont proposées.

Une classification standardisée permet une meilleure prise en charge en réduisant les différences d'évaluation du risque par le clinicien qui n'a pas réalisé l'échographie, en mieux sélectionnant le nodule à ponctionner et en permettant de mieux comparer les données.

Parmi ces classifications, le système TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) utilise un score de malignité de 1 à 5. La classification américaine (3) considère aussi 5 classes soit bénin, très peu suspecte, peu suspecte, suspicion intermédiaire, très suspecte de malignité.

La cytoponction à l'aiguille fine est proposée en fonction des aspects échographiques et du risque estimé de malignité et en tenant compte de la taille du nodule dans des cas (Tableau 2)

Si le patient a des antécédents à haut risque de développer un cancer thyroïdien, tout nodule de plus de 5mm sera ponctionné en l'absence de thyroïdectomie totale. Tous les ganglions cervicaux suspects seront ponctionnés. En cas de micro-calcifications intra nodulaires, le cytoponction sera effectuée si le nodule a plus de 1cm, de même en cas de nodule hypo-échogène. Si le nodule est charnu iso ou hypoéchogène, la cyto-ponction sera conseillée si le diamètre dominant du nodule est supérieur à 1,5cm et en cas de nodule mixte (charnu et liquidien) si le nodule dépasse 2cm. Un kyste simple liquidien est à priori bénin et fera l'objet si nécessaire d'une ponction évacuatrice.

Suivant les signes plus ou suspects découverts à l'échographie, l'échographiste évaluera le type de lésion qu'il ponctionnera ou non.

En cas de nodule supérieur à 3cm, le risque de faux négatif augmente et notre échographiste garde des réticences à ponctionner ces nodules dans le cadre de GMN.

### Cytoponction à l'aiguille fine

Le couple échographiste - cytologiste joue donc un rôle crucial dans la mise au point du nodule thyroïdien.

La cytologie thyroïdienne permet de distinguer les nodules thyroïdiens bénins des cancers de la thyroïde. La cytoponction à l'aiguille fine est un geste simple qui a sa place dans la mise au point du nodule thyroïdien. Elle nécessite l'interprétation par un cytologiste expérimenté.

Les cytologies thyroïdiennes sont classées suivant un système de six catégories établi en 2007 à Bethesda. Chaque catégorie comprend plusieurs orientations diagnostiques cytologiques assorties d'un risque de cancer. Cette catégorisation tient compte des ambiguïtés de la cytologie et a l'avantage d'orienter le clinicien dans sa décision thérapeutique (Tableau 3).

La *première catégorie* du système de Bethesda regroupe les prélèvements non satisfaisants pour lesquels un avis cytologique est impossible, le produit de ponction étant exclusivement hémorragique ou trop peu cellulaire. Comme le risque de cancer est évalué à 1 à 4 %, il est conseillé *selon la clinique* de reponctionner. Si par 2 fois consécutives la cytologie reste non contributive, la prise en charge chirurgicale doit être discutée.

Les liquides de kyste sont inclus dans cette catégorie. En cas de lésion kystique simple une surveillance peut être proposée. Tout reliquat après vidange d'un kyste ou toute échostructure hétérogène fera l'objet d'une ponction écho-guidée.

**Tableau 2. Aspects échographiques. Risque de malignité et taille nodule à ponctionner [adapté de réf (3)]**

Evaluation	Signes échographiques	Risque malignité	Taille nodule
Très suspect	Hypoéchogène Micro-calcifications Limites irrégulières Plus haut que large Extension extrathy. Calcif. interrompues Ganglions suspects	> 70 – 90%	> 1 cm
Suspicion intermédiaire	Hypoéchogène	10 – 20%	> 1 cm
Faible suspicion	Iso ou hyperéchogène	< 3%	> 1,5 cm
Très faible suspicion	Spongiforme Partiellement kystique	< 3%	> 2 cm ou suivi
Bénin	Kyste	< 1%	Suivi

**Tableau 3. Cytologie thyroïdienne ( Bethesda 2007)**

Catégorie	Orientation Diagnostique	Risque	Taille nodule
1 : nondiagnostique	trop peu cellulaire trop artéfact rien que du sang	1-4 %	Reprélever selon la clinique si 2x non contributif : chirurgie
	Liquide kyste		Surveillance si kyste simple Repiquer le reliquat après vidange du kyste ou US hétérogène
2: Cytologie bénigne	Nodule folliculaire (colloïde ou adénomateux) Thyroïdite lymphocytaire Thyroïdite granulomateuse Thyroïdite aiguë Thyroïdite Riedel	0-3 %	Surveillance 6-18 mois pendant 3-5 ans sauf si majoration de taille du nodule ou anomalies suspectes
3: AUS	Présence de cellules atypiques de signification indéterminée	5-10 %	Répéter la ponction Chirurgie si AUS répété
4: Suspicion de néoplasie	Suspicion de néoplasie folliculaire	20-30 %	Chirurgie
	Suspicion de néoplasie Hürthle	20-45 %	Chirurgie
5: Suspicion de malignité	Suspicion de Ca papillaire Suspicion de Ca médullaire Suspicion de Lymphome Suspicion de Autre tumeur maligne	60-75 %	Chirurgie
6: Cytologie maligne	Carcinome papillaire Carcinome médullaire Carcinome indifférencié	97-99 %	Chirurgie
	Lymphome Métastase (sein, poumon, rein)		Prise en charge // clinique...

En cas de kyste supérieur à 4cm, un risque de cancer papillaire a été évalué à 4% et la chirurgie doit être envisagée si le kyste récidive après 2 ou 3 ponctions évacuatrices.

La *deuxième catégorie* du système de Bethesda regroupe les cytologies bénignes qui ne montrent pas de signes de malignité et orientent vers le diagnostic de nodule colloïde bénin (nodule colloïde ou adénomateux) ou de thyroïdite (le plus souvent lymphocytaire). Ces cytologies sont assorties d'un risque de cancer pratiquement inexistant (0-3%). Une surveillance échographique est proposée à 6-18 mois puis après 3 à 5 ans. Toutefois en cas de majoration de taille du nodule ou en présence de critères échographiquement suspects, l'exérèse de la lésion doit être envisagée.

La *troisième catégorie* du système de Bethesda regroupe les cytologies thyroïdiennes montrant des atypies cellulaires de signification indéterminée (AUS, acronyme de : *Atypical cells of Unknown Significance*). Ces AUS sont assortis d'un risque de 5-10 % de cancer. La cytoponction doit être répétée et si le diagnostic d'AUS est maintenu, l'exérèse de la lésion est recommandée. La mesure de l'élasticité des nodules thyroïdiens par la technique de l'élastographie pourrait avoir sa place dans ces cas douteux mais des études prospectives d'évaluation sont encore nécessaires.

La *quatrième catégorie* du système de Bethesda regroupe les cytologies suggestives de néoplasie folliculaire ou oncocytaire, les critères cytologiques n'étant pas suffisamment

discriminants. Le risque de cancer de cette catégorie est évalué à 20-30%.

En cas de lésions folliculaires, les guidelines américaines recommandent d'effectuer une scintigraphie thyroïdienne afin d'éliminer un nodule chaud et une chirurgie inutile.

La *cinquième catégorie* du système de Bethesda regroupe les cytologies thyroïdiennes suspectes de malignité, parce qu'elles montrent des cellules avec anomalies cytonucléaires, orientant vers le diagnostic de cancer papillaire, de cancer médullaire, de lymphome ou de métastase. Le risque de cancer est de 60-75 %.

La *sixième catégorie* du système de Bethesda regroupe les cytologies thyroïdiennes malignes

Le risque de cancer est de 97-99 %.

La prise en charge des cytologies thyroïdiennes des quatrième, cinquième et sixième catégories est en principe chirurgicale.

Dans notre institution, le compte rendu cytologique comprend une description des éléments diagnostiques, une formulation diagnostique et une catégorisation selon le système de Bethesda.

La biologie moléculaire et l'immunomarquage peuvent être proposés dans certaines circonstances. En cas d'AUS ou de suspicion de carcinome folliculaire, la présence de la mutation BRAF est considérée comme signe de potentialité maligne mais sa recherche n'est pas encore utilisée en routine. L'analyse d'un panel de 7 gènes (incluant BRAF, RAS, RET/PTC, avec ou sans PAX8/PPRγ) permettrait d'éviter la chirurgie dans 60 % des cas. Les tests restent cependant coûteux et des validations sont encore nécessaires. Actuellement, il n'y a aucun test optimal pouvant diagnostiquer ou réfuter la malignité dans des nodules à cytologie indéterminée.

### Scintigraphie thyroïdienne

La scintigraphie garde une place dans la mise au point des nodules thyroïdiens surtout dans les pays présentant une déficience en iode, ce qui est le cas de la majorité des pays européens. Dans ces pays, comme la Belgique par exemple, la population a tendance à développer plus de zones thyroïdiennes autonomes que, par exemple, aux USA.

La scintigraphie permettra de voir la répartition du traceur et orientera le geste du ponctionneur qui évitera de piquer dans des zones chaudes et/ou hyperfixantes, qui donneront automatiquement une cytoponction très cellulaire.

En principe, dans un goitre multinodulaire, il n'est pas nécessaire de ponctionner plus de deux nodules. La cytologie se fera dans le nodule dominant froid et dans le nodule échographiquement suspect supérieur à 1 cm

Dans l'algorithme proposé par les Européens, la scintigraphie est proposée en cas de TSH basse et/ou de GMN. Nous préférons réaliser une scintigraphie thyroïdienne avant toute cytoponction.

La Figure 1 résume l'algorithme proposée dans le diagnostic et la prise en charge du nodule thyroïdien et appliqué dans notre institution.

### FAUT-IL SUIVRE UN NODULE "BÉNIN" OU UN GOITRE MULTINODULAIRE?

Une nouvelle échographie sera effectuée 6 à 18 mois après la première échographie. Une nouvelle cytoponction à l'aiguille fine sera effectuée en cas de cytologie non contributive ou modification du nodule ou s'il augmente de plus de 50%. L'échographie pourra ensuite être répétée tous les 2 à 5 ans.

Le traitement médical n'est jamais prescrit aux USA. Il a sa place, en tous cas en Belgique, chez des jeunes patients qui ont un petit goitre nodulaire sans signe d'autonomie.

L'indication opératoire sera proposée en cas de signes compressifs, en cas d'augmentation du volume du nodule, en cas d'irradiation externe, en cas de signes radiologiques suspects ou parfois pour des raisons esthétiques. Le radioiode pourrait être proposé dans le traitement des GMN non toxique et des études européennes ont montré qu'il était fiable et efficace entraînant une diminution goitre et des symptômes obstructifs. Il pourrait être considéré en cas de contre-indication opératoire.

### CONCLUSION

La publication des recommandations dans la prise en charge des nodules thyroïdiens a considérablement facilité le travail du clinicien. Toutefois cette prise en charge variera en fonction des continents, des pays et des régions, en fonction de la facilité avec laquelle le clinicien a accès à des techniques performantes et en fonction de son expérience personnelle. Le couple échographiste et cytologiste reste la pierre angulaire dans la décision thérapeutique.

Toutefois c'est le clinicien qui, in fine, décidera avec son patient la meilleure stratégie à adapter en respectant le dogme universel : *PRIMUM NON NOCERE*

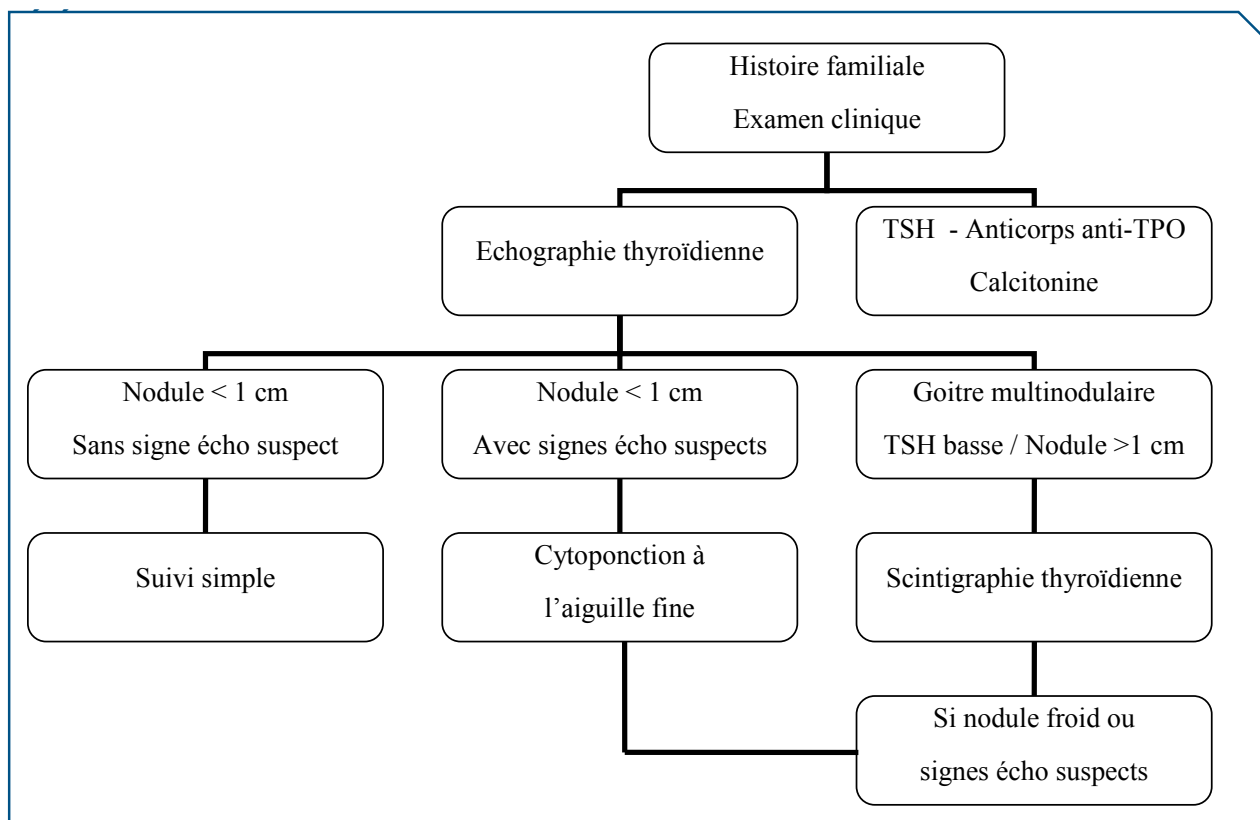


Figure 1. Algorithme pour le diagnostic et prise en charge du nodule thyroïdien

## RÉFÉRENCES

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR *et al.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-214.
2. Gharib H, Papini F, Paschke R *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010; 16 (3): 468-475.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KT *et al.* American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Cancer. *Thyroid* 2016; 1-133.

## Correspondance

Pr. CH. DAUMERIE

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Université catholique de Louvain  
Service d'Endocrinologie et Nutrition  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles. Belgique.