Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 26 septembre 2016 à Poitiers
par Monsieur Quentin Bigueur, né le 26/06/1987

Rôle de la TEP-TDM au ^{18}FDG dans la prise en charge des suspicions de récidive de cancer différencié de la thyroïde.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Remy Perdrisot

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Louis Kraimps
Monsieur le Professeur Bernard Roullet
Madame le Docteur Marie-Hélène Bouin-Pineau

Directeur de thèse : Madame le Professeur Catherine Cheze Le Rest

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion **(surnombre jusqu'en 08/2019)**
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en détachement)**
- KITZIS Alain, biologie cellulaire **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes **(Surnombre jusqu'en 08/2017)**
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
  VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT :

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.
Tout au long de mon internat, j'ai eu la chance de bénéficier de vos grandes connaissances et de votre grande expérience.
Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Madame le Professeur Catherine CHEZE-LE-REST :

Vous me faites l'honneur de diriger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien et vos conseils avisés tout au long de cette expérience. Les mois passés à vos côtés ont été riches d'enseignement.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis KRAIMPS :

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse. Il était important à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un chirurgien référent dans la pathologie thyroïdienne. Solliciter vos compétences et votre expérience pour juger ce travail m'a ainsi semblé être une évidence et je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Bernard ROULLET :

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. La radiothérapie est une discipline que j'ai pu découvrir et beaucoup apprécier durant mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Marie-Hélène BOUIN-PINEAU :

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Votre rigueur et votre expertise concernant entre autres la pathologie thyroïdienne sont une référence pour tous les internes ayant travaillé dans le service. Je suis profondément honoré par l'intérêt que vous portez à mon humble travail et reconnaissant pour les conseils que vous avez pu me prodiguer.

Aux médecins m'ayant fait partager leurs connaissances :

Docteur Nabila Oufriha, Docteur Aurélie Miot, Docteur Thierry Rosenberg,

Mes anciens co-internes et actuels amis Docteur Floriane Legot et Docteur Benjamin Khalifa.

Docteur Frédérique Adam-Tariel, Docteur Ingrid Biancheri, Docteur Aurélien Lecoanet,

Docteur Vincent Brousse, Docteur Franck Proffit,

Aux médecins avec qui j'ai eu l'honneur de travailler durant mon internat aux CH de La Rochelle en oncologie et en endocrinologie, de Saintes en radiothérapie et de Royan en radiologie.

Au personnel des services de Médecine Nucléaire du CHU de Poitiers et du GIE,

A mes co-internes de Médecine Nucléaire et amis,
Minea, Thomas, Aymeric et Raphael.

A Rizlaine,
Merci pour ton aide et ta relecture de ton point de vue de talentueuse physicienne, et également pour ta patience et ton soutien pendant que je travaillais sur ma thèse. Mais aussi et surtout je te remercie de me combler de bonheur en partageant ta vie avec moi ces dernières années.

A toute ma famille,
A mes parents,
Merci pour vos relectures courageuses et appliquées dans un domaine qui ne vous est pas vraiment familier.
Votre amour, votre éducation et votre soutien sans faille m'ont aidé à grandir et m'ont construit. Le bien-être et l'éducation de vos enfants ont toujours été votre principale préoccupation. J'espère de tout cœur vous rendre heureux et fiers de votre investissement de tous les jours, car sans vous rien de tout cela n'aurait pu être possible.

A mes frères et sœur, Constance, Maxence, Ronan,
Petite sœur, j'espère que ce jour va te donner l'inspiration afin de te lancer dans cette grande aventure que sont les études médicales. Courage ça ne dure que 10 voire 11 ans.
Grand frère, tu as toujours été un modèle pour moi et je suis extrêmement fier de ta réussite tant professionnelle que personnelle.
Petit frère, le surdoué de la famille parti s'exiler en Angleterre.

A mes grands-parents maternels,
Je ne peux m'empêcher de penser avec quelle impatience vous attendiez sûrement ce jour. Mamie, je me rappelle encore avec quel soin tu avais cousu ma faluche au début de mes études (qui n'est d'ailleurs pas restée propre longtemps!). Papi, je suis tellement heureux que le moral et la santé reviennent pour toi. J'espère vous rendre fiers.

A ma tante Emmanuelle,
Car il ne faut pas oublier que cette longue aventure que sont mes études a débuté chez toi. Tu t'es toujours investie de près ou de loin dans mes études et ça continue encore aujourd'hui avec l'organisation de ce pot de thèse. Merci pour tout.

A tous mes amis,

A mes amis Parisiens,
A toute la team, Dionne-Pierre, Elisa, Inna, Jie, Jing-Jing, Pierre-Christophe, Mickael, Cédric et Maxime, même si vous n'avez pas pu venir pour ce jour spécial, merci pour votre amitié et votre soutien depuis toutes ces années. Et bien sûr je vous remercie chaleureusement pour tous ces squats à répétition lors de mes virées parisiennes.

A mes amis Pictaviens,
Au charentais-marseillais Clément,
A mes anciens colocataires et amis, Aurore, Marine, Alexandre,
Aux éminents radiologues Arnaud et Jean.

A mes amis Amiénois,
A Jessica, Guillaume, Michel, Romain, Vincent et Yohan, car ces années de faculté en votre compagnie resteront inoubliables.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 4

TABLE DES MATIERES 7

TABLE DES ILLUSTRATIONS 10

INTRODUCTION 12

PARTIE I : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES 13

I. LES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE 14

A. GENERALITES DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE 14

1. Epidémiologie des cancers de la thyroïde 14
2. Facteurs de risque des cancers différenciés de la thyroïde 16
3. Anatomie de la thyroïde et drainage lymphatique 20
4. Classification des cancers de la thyroïde 23

B. APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE 27

1. Présentation clinique 27
2. Echographie cervicale 28
3. Ponction cytologique à l'aiguille fine 29
4. Dosages hormonaux 31
5. Autres examens d'imagerie 31

C. TRAITEMENTS DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE 32

1. Traitement chirurgical 32
2. Traitement par iode 131 35
3. Traitement hormonal 38

D. SUIVI DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE 40

1. Facteurs de risque de rechute 40
2. Moyens de surveillance à disposition 41
3. Stratégie de surveillance 46

E. TRAITEMENT DES RECIDIVES 51

1. Complications évolutives 51
2. Prise en charge des récurrences locorégionales et des métastases à distance 53
3. Traitement des cancers réfractaires à l'iode 55

II. TEP-TDM AU 18-FDG 56
A. PRINCIPE DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS 56
1. Principe général de la tomographie par émission de positons 56
2. L'émission de positons 56
3. Principe de fonctionnement d'un tomographe à émission de positons 58
B. LE FLUORODEOXYGLUCOSE (^{18}F) 62
1. Mode d'action et biodisponibilité du FDG 62
2. Distribution physiologique 63
3. Modalités de réalisation d'un examen TEP-TDM au 18-FDG 64
C. INDICATIONS DE LA TEP-TDM AU 18-FDG DANS LES CANCERS DIFFERENCIES THYROIDIENS 65
2. TEP-TDM au 18-FDG : un outil pronostique 67
3. Patients avec une maladie réfractaire à l'iode 67
4. Evaluation de la réponse aux thérapies ciblées 68
5. Staging initial et suivi des patients à haut risque avec sous-type histologique agressif 68
6. Nodules thyroïdiens avec cytologie indéterminée 69
7. TEP-TDM au 18-FDG pour radioguider la chirurgie 69
8. Controverses et zones d'incertitude 70
9. En résumé 72

PARTIE II : ETUDE CLINIQUE 73
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE 74
II. MATERIEL ET METHODE 74
A. POPULATION 74
B. SUSPICION DE RECIDIVE 76
C. PROTOCOLE D'ACQUISITION TEP 77
D. RELECTURE DES IMAGES TEP 78
E. CONFIRMATION DES RECIDIVES ET SUIVI DES PATIENTS 79
F. IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 80
G. ANALYSE STATISTIQUE 80
III. RESULTATS 81
A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS 81
B. SUSPICION DE RECIDIVE 85
C. RESULTATS EXAMENS TEP/TDM 86
1. Analyse visuelle 86

2. Paramètres semi-quantitatifs 93
D. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA TEP/TDM 94
1. En fonction du type histologique 95
2. En fonction du point d'appel de suspicion de récidive 95
3. En fonction du type d'anomalie échographique 97
4. En fonction du taux sérique de thyroglobuline 98
a. Taux de thyroglobuline sous freination 98
b. Taux de thyroglobuline avec stimulation de la TSH (rh-TSH ou sevrage) 102
5. En fonction du type de thyroglobuline détectable 105
6. En fonction du temps de doublement de la thyroglobuline (Tg-dt) 106
7. En fonction de la présence d'anticorps anti-Tg 106
8. En fonction du stade initial 107
E. CORRELATION SUV MAX ET TAUX SERIQUE DE THYROGLOBULINE 108
F. IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 108
IV. DISCUSSION 109

CONCLUSION 116

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 117

ANNEXES 126

LISTE DES ABREVIATIONS 132

RESUME 133

ABSTRACT 134

SERMENT 135

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Incidence et mortalité par âge en 2012 - cancer de la thyroïde 15
Figure 2 : Tendance chronologique pour la france - cancer de la thyroïde 15
Figure 3 : Principales voies de signalisation impliquées dans l'oncogénèse thyroïdienne. Le selumetinib est un inhibiteur de la voie des map-kinases, via l'inhibition de mek. 19
Figure 4 : Anatomie thyroïdienne 21
Figure 5 : Compartiments ganglionnaires du cou 23
Figure 6 : Coupe histologique de cancer differencié thyroïdien de type papillaire 24
Figure 7 : Coupe histologique de cancer differencié thyroïdien de type vésiculaire 25
Figure 8 : Cartographie nodulaire avec numerotation des nodules 28
Figure 9 : Organigrammes permettant de définir la categorie tirads d'un nodule 29
Figure 10 : Indications de cytoponction selon le consensus nodules thyroïdiens sfe 2011 ... 30
Figure 11 : Protocole de suivi à court terme apres un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif 47
Figure 12 : Thermalisation du positon 57
Figure 13 : Annihilation du positon avec un électron 58
Figure 14 : Divers types d'évenements detectes en TEP 60
Figure 15 : Schéma du metabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en proliferation 63
Figure 16 : Design de l'etude et resultats des examens TEP/TDM au FDG 81
Figure 17 : Exemples de sites de recidive tumorale : ganglionnaire cervical, de la loge de thyroïdectomie, osseux et pulmonaire 88
Figure 18 : Exemples de faux positifs ; a : ganglion cervical peu fixant dont la cytoponction s'est revelée negative ; b : lesion pulmonaire associée à un ganglion hilaire homolatéral, d'évolution spontanément résolutive lors du suivi. 91
Figure 19 : Exemples de faux negatifs ; a : récidive ganglionnaire jugulo-carotidienne droite non fixante prouvée histologiquement ; b : récidive de la loge de thyroïdectomie droite prouvée histologiquement. 92
Figure 20 : Comparaison du SUVmax des foyers hypermetaboliques en cas de vrais positifs et de faux positifs 93
Figure 21 : Comparaison de la taille des foyers hypermetaboliques en cas de vrais positifs et de faux positifs 94
Figure 22 : Résultats des examens TEP/TDM en fonction du point d'appel biologique ou échographique 96
Figure 23 : Résultats des examens TEP/TDM en fonction du type d'anomalie échographique 97
Figure 24 : Valeurs de Tg sous traitement par LT4 selon le résultat de l'examen TEP/TDM ... 98
Figure 25 : Résultats des examens TEP/TDM selon le taux de Tg sous traitement par LT4 99
Figure 26 : Résultats des examens TEP/TDM avec Tg négative sous traitement par LT4 100
Figure 27 : Courbe ROC déterminant le seuil optimal de tg sous traitement par LT4 101
Figure 28 : Valeurs de Tg sous stimulation (par rh-TSH ou sous sevrage) selon le résultat de l'examen TEP/TDM 102

Figure 29 : Résultats des examens TEP/TDM selon le taux de Tg sous stimulation de la TSH 103
Figure 30 : Courbe ROC determinant le seuil optimal de tg sous stimulation 104
Figure 31 : Résultats des examens TEP/TDM selon le type de tg positive 105
Figure 32 : Résultats des examens TEP/TDM selon le stade initial 107

TABLEAUX

Tableau 1 : Estimation du risque de malignité selon la terminologie de Bethesda 30
Tableau 2 : Suivi d'un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculair 49
Tableau 3 : Principales caractéristiques des emetteurs β^+ 57
Tableau 4 : Résultats des principales études récentes ayant porté sur la TEP dans les cancers thyroïdiens 66
Tableau 5 : Caractéristiques des patients 83
Tableau 6 : Caracteristiques des 26 examens TEP/TDM positifs 87
Tableau 7 : Résultats des examens TEP/TDM en fonction du type histologique 95
Tableau 8 : Résultats des examens TEP/TDM en fonction du point d'appel biologique ou échographique 95
Tableau 9 : Performances diagnostiques des examens TEP/TDM selon le taux de Tg sous traitement 100
Tableau 10 : Performances diagnostiques des examens TEP/TDM selon le taux de Tg sous stimulation 103
Tableau 11 : Performances diagnostiques des examens TEP/TDM selon le type de Tg positive 105
Tableau 12 : Performances diagnostiques des examens TEP/TDM selon le stade initial pour les groupes les plus représentés (stades I et IVa) 107

INTRODUCTION

Représentant environ 1 à 2 % de l'ensemble des cancers, les cancers de la thyroïde sont peu fréquents. De pronostic généralement favorable en dehors de certains types histologiques, leur incidence est en constante progression du fait notamment d'un meilleur dépistage. Ce bon pronostic habituel est conditionné par une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire associant une thyroïdectomie totale avec ou sans curage ganglionnaire, une irathérapie à l'iode 131 et une suppression de la stimulation hypophysaire par un traitement hormonal (L-thyroxine) à dose adaptée.

Cependant, 10 à 20 % des patients présenteront une récidive, qui sera dans la plupart des cas locorégionale, et pouvant survenir très tardivement, quelquefois de nombreuses années après la prise en charge initiale. La localisation de ces récidives est importante car elle conditionne l'éventuelle indication d'une exérèse chirurgicale ou d'un autre traitement local tel que la radiothérapie externe. Environ 60 % des cas de récurrences cervicales et 30 % des cas de récurrences à distance aboutissent ensuite à une rémission. Plus les masses tumorales sont de petit volume plus la rémission a de chances d'être complète, ce qui justifie une détection précoce des récidives locorégionales et des lésions métastatiques.

Les récidives tumorales qui ne sont pas détectables à la scintigraphie à l'iode 131 sont associées à une morbidité et une mortalité significativement plus importantes. Il est donc primordial de disposer d'outils capables de détecter précocement ces localisations métastatiques afin d'adapter la prise en charge du patient et avoir un impact significatif sur la survie. En complément de l'échographie cervicale, la TEP/TDM au FDG apparaît comme un outil intéressant. Des sensibilités de 70 à 94 % ont en effet été rapportées récemment dans cette indication [103-104]. L'American Thyroid Association (ATA) dans son référentiel de 2015 recommande la réalisation d'une TEP/TDM au FDG afin d'explorer une suspicion de récidive d'un cancer différencié de la thyroïde à partir du seuil de Tg sous stimulation de la TSH de 10 ng/mL.

Dans ce contexte, l'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact de la TEP/TDM au FDG, à l'échelle de notre établissement, dans la prise en charge des patients suspects de récidive de cancer différencié de la thyroïde devant une élévation des marqueurs (thyroglobuline ou anticorps anti-thyroglobuline (AAT)) et/ou la présence d'anomalies détectées à l'échographie cervicale, dans un contexte de scintigraphie à l'iode 131 négative.

PARTIE I : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

I. LES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE

A. GENERALITES DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE

1. Epidémiologie des cancers de la thyroïde

a. Incidence des nodules thyroïdiens dans la population générale

L'incidence des nodules thyroïdiens dans les pays normo-iodés est comprise entre 5,3 à 6,4 % pour les femmes et 0,8 à 1,6 % pour les hommes [1], ils sont donc 2 à 3 fois plus fréquents chez les femmes. L'échographie permet de détecter des micronodules de moins de 5 mm de diamètre. La prévalence des incidentalomes thyroïdiens a été estimée à 9,4 % des examens vasculaires du cou, 16 % des TDM ou IRM. Les nodules sont des cancers de la thyroïde dans 5 % des cas [2].

b. Incidence et mortalité des cancers de la thyroïde

- Incidence

Représentant environ 1 à 2 % de l'ensemble des cancers, les néoplasies thyroïdiennes sont peu courantes [3]. Les cancers de la thyroïde sont 3 à 5 fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme. En France, 8500 nouveaux cancers thyroïdiens ont été diagnostiqués en 2010 dont 75 % concernant des femmes. En 2012, le pic d'incidence était observé chez les 60-69 ans, concernant les deux sexes (figure 1) [4]. Chez la femme comme chez l'homme, l'incidence de ce cancer est en forte augmentation depuis ces dernières décennies, s'expliquant partiellement par l'effet d'un dépistage plus important ainsi que d'une modification des pratiques (notamment de prise en charge des nodules), s'effectuant au profit des petits cancers papillaires de bon pronostic. En effet, le taux d'incidence standardisé a augmenté de 5 % par an entre 1980 et 2012 pour les deux sexes pour passer de 1,1 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 à 5,5 cas en 2012 chez l'homme et de 2,8 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 à 13,8 cas en 2012 chez la femme (figure 2) [4]. Parmi les cancers de la thyroïde opérés, 40 à 45 % d'entre eux ont des dimensions inférieures à 1 cm. Leur découverte est fortuite sur la pièce de thyroïdectomie dans environ 25 % des cas. La majorité des cancers thyroïdiens dérivent des cellules folliculaires (85 %), dont 80 % environ sont d'histologie papillaire. Ils sont rares chez l'enfant et l'adolescent.

- Mortalité

Les cancers de la thyroïde sont responsables de près de 300 décès annuels, dont 61 % chez la femme. Les taux de mortalité standardisés sont de 0,2 chez les deux sexes, mais les taux spécifiques de mortalité sont plus élevés aux âges avancés (figure 1) [4]. L'évolution de la mortalité n'est pas parallèle à celle de l'incidence car une baisse est observée sur l'ensemble de la période 1980 à 2012 chez la femme et à partir de 1990 chez l'homme (figure 2) [4].

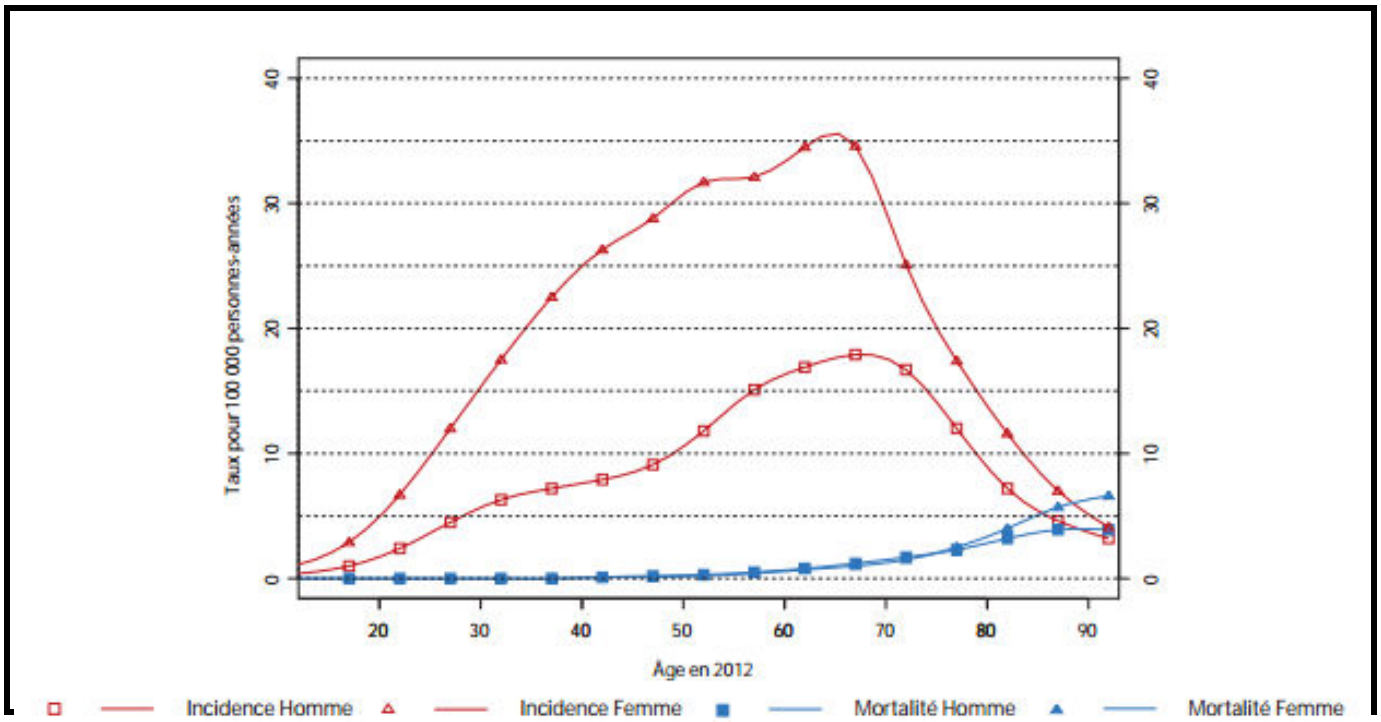

Figure 1 : Incidence et mortalité par âge en 2012 - Cancer de thyroïde [4]

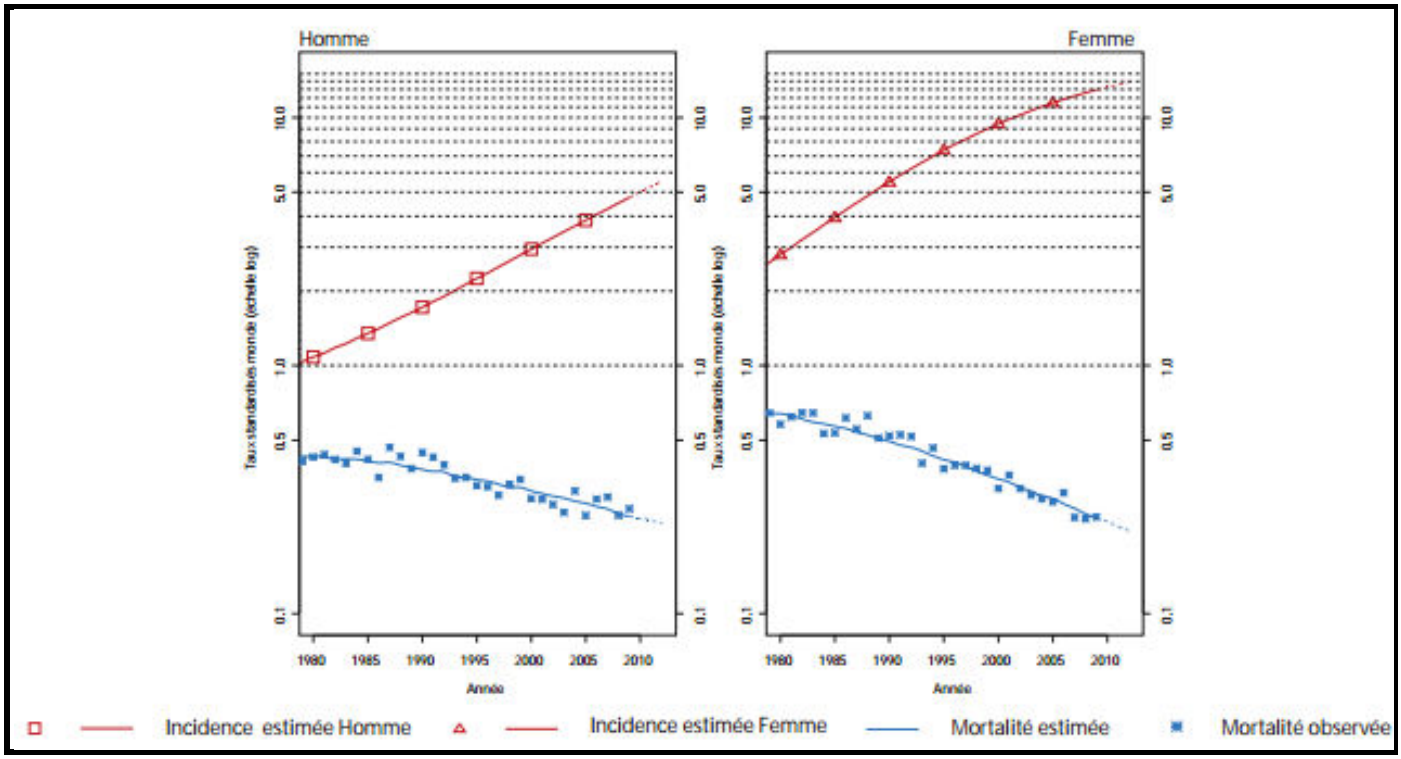

Figure 2 : Tendance chronologique pour la France - Cancer de la thyroïde [4]

c. Mise en perspective de l'évolution de l'incidence et de la mortalité

La forte progression de l'incidence du cancer thyroïdien ces dernières décennies est à mettre en rapport avec une majoration de celle des micro-cancers papillaires (cancer de taille inférieure ou égale à 1 cm selon la définition OMS 1988). Cependant même si cette majoration semble persistante chez les hommes, celle-ci s'atténue chez les femmes au cours des dernières années. Mais il est décrit de fortes disparités régionales de cette tendance [5].

Cette discordance d'évolution entre la mortalité et l'incidence est en lien avec le fait qu'il existe d'importantes variations de survie selon la nature histologique [6]. Ainsi, on individualise, d'un côté, les cancers papillaires ayant à la fois une incidence en augmentation et élevée ainsi qu'un bon pronostic, et, à l'extrême, les cancers anaplasiques dont l'incidence est faible et en diminution mais présentant un pronostic très péjoratif [7].

d. Pronostic de survie des cancers différenciés de la thyroïde

La survie des patients est très importante, en règle générale peu différente de celle de la population générale, se reflétant par une prévalence élevée. Près de 80 000 personnes sont suivies pour ce type de cancer. La prévalence de ce cancer dans la population française est de 8/6 000. La survie globale à dix ans est estimée de 80 à 95% [8]. Chez 10 à 20 % des patients surviendra une récidive, qui sera dans la plupart des cas locorégionale. Dans certains cas, cette récidive peut être tardive ce qui nécessite une surveillance très prolongée. Chez environ 2/3 des patients avec rechute cervicale et 1/3 de ceux avec métastases à distance, une rémission complète peut être obtenue [9].

2. Facteurs de risque des cancers différenciés de la thyroïde

a. Radiations ionisantes

L'exposition aux radiations durant l'enfance est la seule cause identifiée, liée aussi bien à une irradiation externe qu'à une contamination interne. Les tumeurs apparues chez les sujets irradiés sont, pour 2/3 des cas, des adénomes et le 1/3 restant, des cancers, le plus souvent de type papillaire. L'incidence est plus importante à partir de 10 ans après l'exposition pour atteindre un maximum 20 ans après celle-ci. Le risque est significatif à partir du seuil de dose de 100 mSv, augmentant avec la dose jusqu'à une dizaine de Sv puis il diminue, ceci étant en relation avec des phénomènes de mort cellulaire. Pour toute dose reçue, le risque est maximal si l'exposition a été effective durant les premières années de vie [10, 11].

Il existe ainsi une majoration conséquente du nombre de cancers thyroïdiens chez les enfants vivant en Biélorussie et en Ukraine qui ont été touchés par les retombées de l'accident de Tchernobyl en 1986 [12].

b. Goitre endémique et apport iodé

Il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative du risque de cancer de la thyroïde en lien avec la durée de résidence en zone d'endémie goitreuse [13]. La supplémentation en iode dans ces régions semble, en revanche, favoriser la survenue de cancers papillaires de la thyroïde, aux dépens des formes vésiculaires. Un effet protecteur de la consommation de poissons (trois fois par semaine ou plus) a été prouvé dans des zones de goitres endémiques [14]. Enfin, la présence d'un goitre ou de nodules thyroïdiens majore très fortement le risque de cancer de la thyroïde [15].

c. Prédispositions génétiques

- Mutations génétiques germinales

Environ 5 % des patients ayant développé un cancer papillaire ont un apparenté atteint d'un cancer papillaire, ce qui est compatible avec l'existence d'une prédisposition génétique chez certains sujets. Les anomalies génétiques responsables de cette prédisposition familiale sont actuellement en cours de recherche [10], cependant les dernières études publiées semblent orienter vers des polymorphismes proches des gènes codant pour des facteurs de transcription (TTF1 et TTF2). Il est admis que certaines maladies mono-géniques rares sont responsables d'une prédisposition au cancer de la thyroïde comme la polypose colique familiale (affection autosomique dominante liée à une mutation du gène APC), la maladie de Cowden (affection autosomique liée à une mutation inactivatrice du gène PTEN dans 80 % des cas) et le complexe de Carney (pathologie poly-endocrine autosomique dominante liée à une mutation germinale inactivatrice du gène PRKAR1A dans 60 % des cas).

- Mutations génétiques somatiques

L'oncogenèse de la majorité des cancers thyroïdiens implique une dérégulation ou des mutations des voies de signalisation des MAP kinases (*Mitogen-activated protein kinase*) et de la voie PI3K (*Phosphatidylinositol-3 kinase*)/AKT (figure 3) [16].

L'une des principales anomalies génétiques somatiques en lien avec l'oncogenèse des cancers papillaires concerne des réarrangements du récepteur de la tyrosine kinase RET et TRK [11]. Ces réarrangements sont plus majoritaires dans les cancers de la thyroïde de l'enfant ainsi que radio-induits. Le proto-oncogène RET est situé sur le chromosome 10 (10q11-2) et code pour un récepteur à activité tyrosine kinase. La transcription de ce gène réarrangé conduit à la production de différentes formes du récepteur connu sous le nom de RET/PTCs. Pour exemple, RET/PTC1 serait plus fréquent dans les micro-cancers et les tumeurs papillaires classiques alors que RET/PTC3 prédominerait dans les cancers papillaires solides et assez évolutifs. Les réarrangements incluant le gène TRK sont présents dans environ 10 % des tumeurs papillaires.

La mutation BRAF (B-type Raf kinase) est l'évènement oncogénique le plus fréquent et le plus spécifique des cancers thyroïdiens de type papillaire (45% des cas) [16]. Les mutations BRAF sont décrites comme associées à un mauvais pronostic des cancers [17] avec une mortalité accrue, liée à un phénotype plus agressif et un risque plus important de récidives.

L'activation de l'un des 3 proto-oncogènes RAS intervient dans moins de 3 % des cancers thyroïdiens avec une prédominance dans la variante vésiculaire (43 %).

RET/PTC, BRAF ou RAS agissent tous sur l'activation de la cascade MAPK (figure 3) [16] directement en relation avec le cycle cellulaire.

En dehors des mutations activatrices ponctuelles des gènes RAS, des réarrangements du PPARγ (*Peroxysme Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene*) peuvent être présents chez 25 à 30 % des cancers vésiculaires.

Des aberrations du gène TP53 sont observées dans 20 à 30 % des cas de cancers peu différenciés et dans 70 à 80 % des cancers anaplasiques. Ainsi ces mutations ont été bien caractérisées comme un événement gouvernant la dédifférenciation tumorale.

Plus récemment ont été mises en évidence des mutations du promoteur de la *telomerase reverse transcriptase* (TERT), non exprimée dans le tissu normal, mais fréquemment activée dans le tissu tumoral, le maintien de la longueur des télomères étant nécessaire à l'immortalisation des cellules cancéreuses. Des mutations de TERT sont retrouvées avec une plus grande prévalence dans les lésions agressives comme les carcinomes oncocytaires invasifs et les anaplasiques [18].

De nombreux facteurs sont impliqués dans le développement de la vascularisation de la tumeur primitive et des métastases, dont le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) est le plus commun [19]. L'activité angiogénique du VEGF s'exerce au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux après liaison à deux récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase, VEGFR-1 (Flt-1) et VEGFR-2 (Flk-1/KDR), qui activent la voie des MAPkinases.

Les principales anomalies du métabolisme de l'iode au niveau du tissu cancéreux sont liées à une diminution de la fixation de l'iode et de sa durée de séjour en rapport avec un défaut d'organification. Ces anomalies sont dues à la diminution de l'expression du symporteur de sodium/iodure (NIS) et de la peroxydase thyroïdienne [20]. En revanche, la production de la Tg et la réponse à la TSH semblent persister au niveau de la majorité des cancers papillaires et vésiculaires, même peu différenciés.

La présence de certaines de ces mutations, notamment BRAF, peut être considérée comme un facteur de risque de cancer thyroïdien. Leur identification peut jouer un rôle dans le diagnostic d'un nodule thyroïdien cytologiquement suspect et afin d'aider le clinicien à évaluer le pronostic du cancer. Les techniques récentes de biologie moléculaire vont permettre prochainement de disposer d'une cartographie génétique tumorale pour un sujet donné et d'améliorer l'épidémiologie anatomopathologique descriptive actuelle.

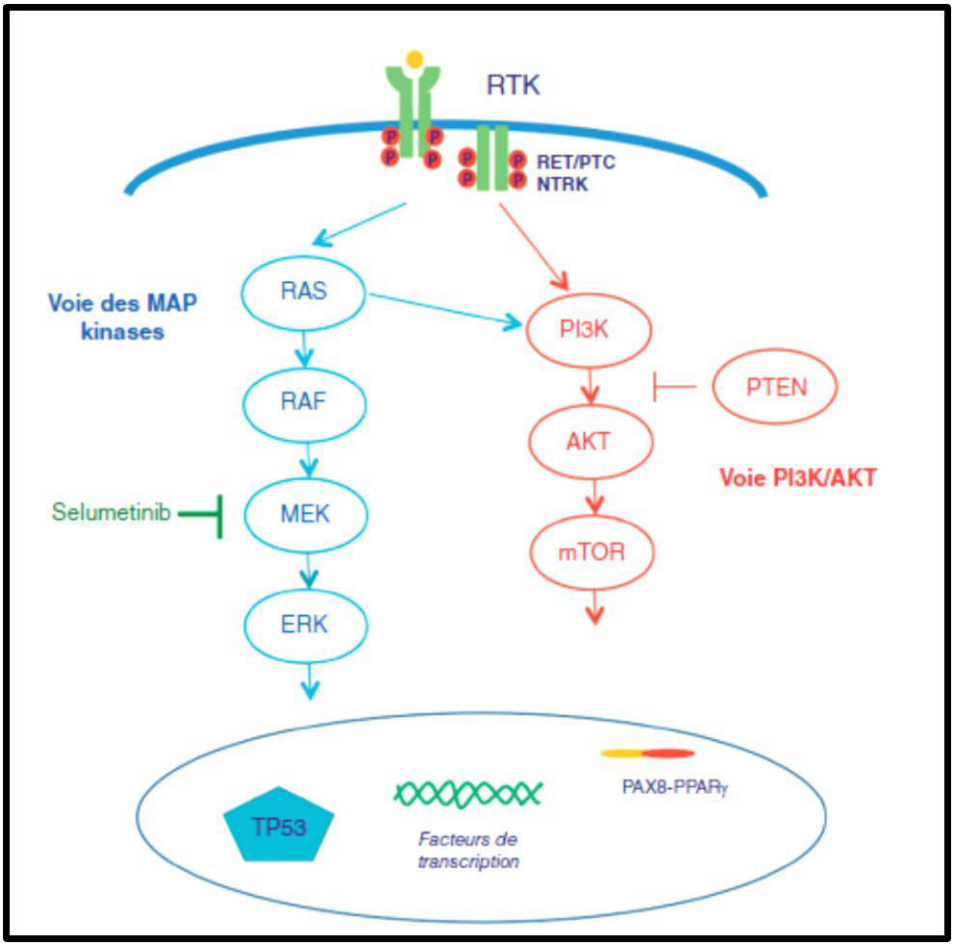

Figure 3 : Principales voies de signalisation impliquées dans l'oncogenèse thyroïdienne [16]. Le selumetinib est un inhibiteur de la voie des MAP-kinases, via l'inhibition de MEK.

c. Facteurs hormonaux et obésité

De nombreux facteurs hormonaux sont suspectés de participer au fait que l'incidence du cancer thyroïdien soit plus élevée chez la femme que chez l'homme. Le risque de cancer thyroïdien pourrait s'élever significativement avec le nombre de grossesses (supérieur à 4) [21]. L'allaitement pourrait également jouer un rôle propre dans l'augmentation transitoire du risque de cancer de la thyroïde. Enfin, le risque de cancer pourrait être augmenté en parallèle avec le *body mass index* (BMI) [22].

d. Polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne

Les pesticides et les organochlorés sont considérés comme facteurs de risque potentiels de cancer thyroïdien, toutefois sans preuve authentifiée. On soupçonne également de nombreux polluants présents dans l'environnement de jouer un rôle de premier plan dans la survenue de cancers thyroïdiens, mais leurs effets chez l'homme aux doses présentes dans l'environnement restent en pratique méconnus [23].

3. Anatomie de la thyroïde et drainage lymphatique

a. Anatomie de la thyroïde [24]

La thyroïde est une glande de consistance ferme et pèse classiquement de 25 à 30 grammes mais pouvant atteindre, en cas de goitre, jusqu'à 100 à 150 grammes. Elle est entourée d'une capsule non vascularisée, appelée gaine viscérale péri-thyroïdienne. Intégrée dans la lame pré-trachéale du fascia cervical, elle présente un contact intime avec les faces antérieures et latérales de la trachée. Les deux organes s'élèvent simultanément au cours de la déglutition du fait de l'attache de la thyroïde au larynx par le fascia. Un isthme étroit relie les deux lobes latéraux de la thyroïde sur la ligne médiane à hauteur du troisième anneau trachéal. Il n'est pas rare qu'un lobe pyramidal de Lalouette, unique, soit présent au bord supérieur de l'isthme. Chaque lobe latéral se présente sous forme d'une poire dont l'extrémité supérieure se situe à hauteur de la ligne oblique du cartilage thyroïde et dont l'extrémité inférieure se situe au niveau du cinquième anneau trachéal.

En projection antérieure de l'isthme se situent les muscles sternothyroïdiens et les veines jugulaires antérieures. Sur les versants antérolatéraux des lobes latéraux siègent les autres muscles infra-hyoïdiens et par leur bord antérieur les muscles sterno-cléido-mastoïdiens. Dorso-latéralement, se situent la gaine carotidienne et dorso-médialement, le larynx, la trachée et l'œsophage. Les nerfs laryngés récurrents cheminent en direction du larynx en remontant dans l'angle trachéo-œsophagien. D'autre part, deux glandes parathyroïdes sont présentes dans chaque lobe latéral près de leur face postérieure, l'une supérieure et l'autre inférieure.

Richement vascularisée, la thyroïde est irriguée par les artères thyroïdiennes supérieures et inférieures cheminant de chaque côté. L'artère thyroïdienne supérieure, dépendant de la carotide externe, descend sur le pole supérieur de la thyroïde. L'artère thyroïdienne inférieure, branche du tronc thyro-cervical de l'artère sous-clavière, décrit un trajet ascendant afin de pénétrer dans la glande au niveau de son versant postéro-latéral, après être passée derrière la carotide. Un plexus veineux assez diffus tapisse la surface externe de la glande. Ce plexus est drainé vers la veine jugulaire interne, par les veines thyroïdiennes supérieures et moyennes, et vers la veine brachio-céphalique gauche, par les veines thyroïdiennes inférieures.

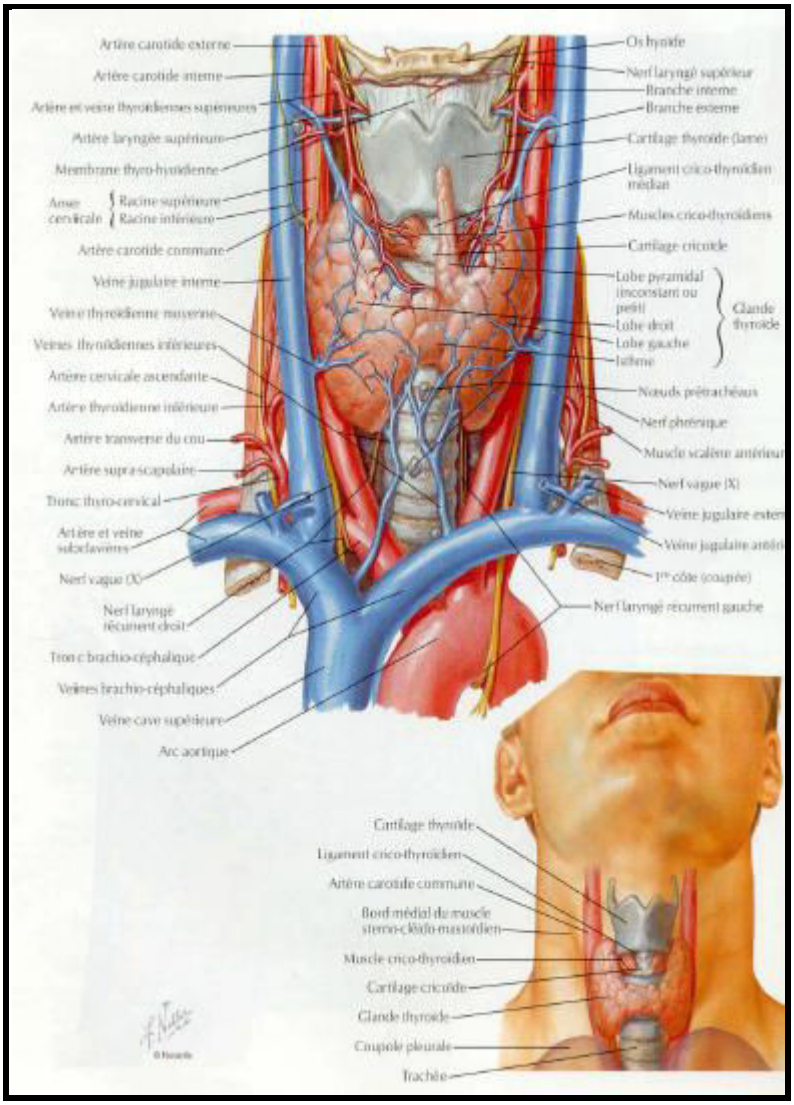

Figure 4 : Anatomie thyroïdienne [25]

b. Drainage de la thyroïde [26, 27]

Sur le plan chirurgical, les voies de drainage lymphatique de la thyroïde peuvent être individualisées en trois territoires, le réseau thyroïdien proprement dit, le compartiment central et les compartiments latéraux du cou.

- Le réseau thyroïdien

Les follicules thyroïdiens sont entourés par un lacis lymphatique dense qui se draine à la surface de la thyroïde formant le réseau péri-thyroïdien. Celui-ci se situe dans l'épaisseur de la capsule et recouvre toute la surface externe de la thyroïde permettant à la lymphe de circuler d'un lobe à l'autre. Cette caractéristique est vraisemblablement à l'origine de la diffusion controlatérale des lésions tumorales.

- Le compartiment central du cou (territoire VI cervical)

Ce compartiment a pour limite supérieure l'os hyoïde, le tronc brachio-céphalique gauche en ce qui concerne la limite inférieure, et enfin s'étend latéralement jusque la gaine carotidienne. Il comprend les chaînes récurrentielles (ou para-trachéales) siégeant de part et d'autre de l'axe trachéo-œsophagien, la chaîne sous-isthmique (ou pré-trachéale), et la chaine sus-isthmique (ou pré-laryngée) où siège le ganglion delphien. Par ailleurs, dans près d'un cas sur cinq existe un drainage lymphatique rétro-œsophagien voire rétro-pharyngien. Des troncs latéraux émergent de ce compartiment médian, cheminant vers les collecteurs lymphatiques latéraux du cou.

- Les compartiments latéraux du cou

Les compartiments latéraux bilatéraux cervicaux correspondent aux chaînes jugulo-carotidiennes bilatérales siégeant en dehors de l'axe jugulo-carotidien. Les ganglions s'y étalent sur trois niveaux :

- les collecteurs inférieurs situés en dessous du muscle omo-hyoïdien (territoire IV cervical).
- les collecteurs moyens entre le tronc veineux thyro-linguo-facial et le muscle omo-hyoïdien (territoire III cervical).
- les collecteurs jugulo-carotidiens supérieurs qui siègent entre le muscle digastrique et l'abouchement du tronc veineux thyro-linguo-facial où se situe le ganglion de Kuttner (territoires IIa et IIb cervicaux).

Ces collecteurs latéraux sont au voisinage des chaines sus-claviculaires et cervicales transverses vers le bas, spinales en arrière et sous-mandibulaires vers le haut.

- Nomenclature des loges anatomiques du cou

Ces relais ganglionnaires cervicaux sont classés en six compartiments (figure 5) [28]. Dans les cancers thyroïdiens, les compartiments principalement envahis correspondent aux territoires VI (loge centrale), III et IV (chaines jugulo-carotidiennes) et au compartiment médiastinal antéro-supérieur.

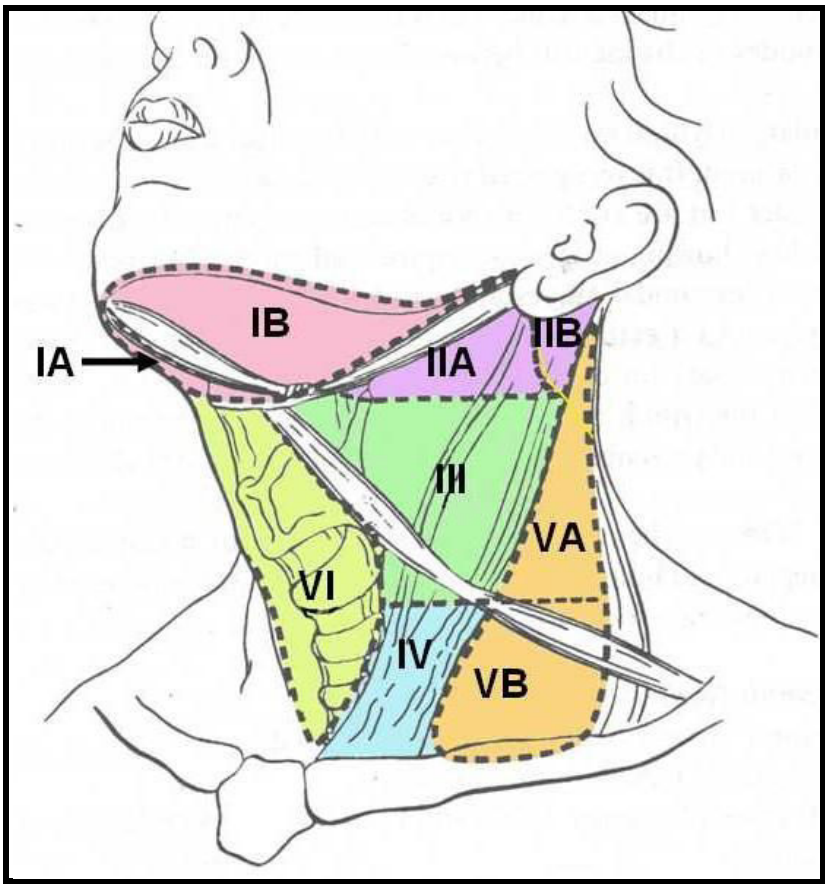

Figure 5 : Compartiments ganglionnaires du cou [28] IA: sous-mental ; IB: sous-mandibulaire ; IIA: jugulo-carotidien supérieur sous-digastrique ; IIB: jugulo-carotidien supérieur rétro-spinal ; III: jugulo-carotidien moyen ; IV: jugulo-carotidien inférieur ; VA: triangle postérieur sus-digastrique ; VB: triangle postérieur sous-digastrique ; VI: loge centrale

4. Classification des cancers de la thyroïde

a. Histologie des cancers de la thyroïde

La classification des tumeurs malignes de la thyroïde repose essentiellement sur la classification établie en 2004 par l'OMS. Celle-ci est détaillée en annexe 1. Les cancers de la thyroïde sont classés en carcinomes bien différenciés, carcinomes moyennement ou peu différenciés et carcinomes anaplasiques.

- Les cancers différenciés

Les cancers différenciés qui dérivent des cellules folliculaires sont classés en cancers papillaires, les plus fréquents (80 % des cancers thyroïdiens) et en cancers folliculaires ou vésiculaires.

- Les carcinomes papillaires

Macroscopiquement, cette tumeur est mal limitée, non encapsulée, le plus souvent plurifocale et il n'est pas rare qu'elle soit bilatérale (dans 20 à 80 % des cas). Dans 8 à 32 % des cas, il existe une effraction de la capsule thyroïdienne. Sa dissémination se fait préférentiellement par voie lymphatique avec une survenue de métastases ganglionnaires dans près de 50 % des cas, leur fréquence augmentant proportionnellement avec la taille de la tumeur. Les métastases à distance sont moins fréquentes et se situent principalement au niveau pulmonaire [10].

Microscopiquement, cette tumeur est classiquement composée de papilles, structures constituées d'un axe conjonctivo-vasculaire, et également bordé de cellules épithéliales et de follicules. Les noyaux des cellules épithéliales sont typiquement en verre dépoli, de grande taille comparativement aux cellules saines, présentant un contour irrégulier et des invaginations cytoplasmiques [29]. Le stroma fibreux est la plupart du temps abondant. Les petites calcifications feuilletées stromales (psammomes ou calcosphérites) ne sont pas systématiquement présentes.

Vingt pourcents des cancers papillaires sont sous forme de variantes : la variante vésiculaire (tumeur formée exclusivement de follicules dont les cellules comportent les caractéristiques nucléaires d'un carcinome papillaire) ; la variante sclérosante diffuse ; la variante avec un contingent trabéculaire qui est souvent de grande taille et avec un risque majoré de rechute ; les variantes à cellules hautes ou à cellules cylindriques qui ont un pronostic plus grave [30].

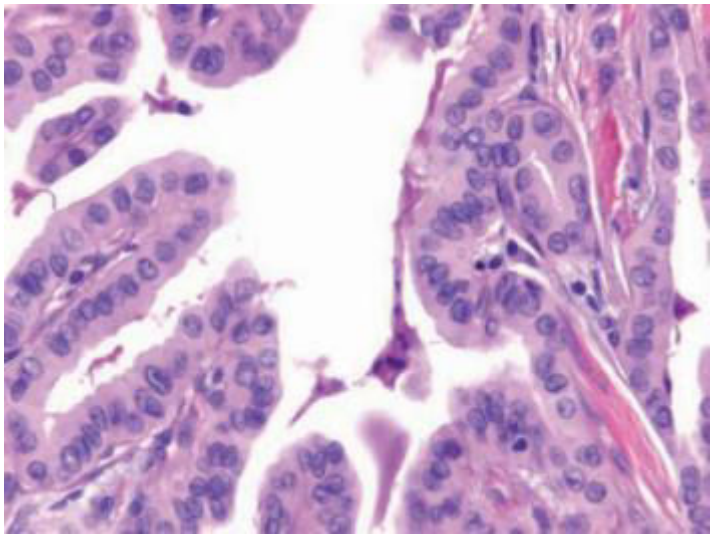

Figure 6 : Coupe histologique de cancer différencié thyroïdien de type papillaire [11]

- Un cas à part : les micro-carcinomes papillaires

Le micro-carcinome papillaire (MCP) répond à la définition d'un cancer papillaire dont les mensurations sont inférieures à 1 cm de grand axe et restant intra-thyroïdien. C'est une variante commune car elle représente quasiment 30 % de tous les carcinomes papillaires. Macroscopiquement, le MCP est inférieur à 0,5 cm dans 45 à 80 % des cas. Il est multifocal dans 10 à 20 % des cas, ce qui est le cas de cancers de type classique ; La dissémination ganglionnaire est très aléatoire selon les séries, étant présente dans 10 à 70 % des cas, avec une moyenne de 32 %. Selon la dernière TNM [1], il semble primordial de séparer le MCP isolé de dimensions inférieures à 0,5 cm, de découverte fortuite en période postopératoire et le MCP multifocal, de surcroît bilatéral, communément révélé par une atteinte ganglionnaire cervicale. Néanmoins dans les deux cas, le pronostic du MCP est extrêmement favorable avec un taux négligeable de récidives ganglionnaires ou locales (moins de 6 %) et un taux de mortalité pratiquement nul [31].

- Carcinomes vésiculaires (ou folliculaires)

Représentant approximativement 5 % de l'ensemble des cancers de la thyroïde, il s'agit de cancers rares, de souche folliculaire, ne possédant pas les caractéristiques du cancer papillaire, et pouvant ressembler dans certains cas à du tissu thyroïdien normal. Le caractère malin est défini par l'existence d'une invasion vasculaire et/ou capsulaire. En fonction de l'importance de l'invasion, on sépare les cancers à invasion minime (encapsulés) et les cancers manifestement invasifs, plus étendus et souvent plus agressifs. Le cancer vésiculaire est majoritairement unifocal. Il est classiquement très peu lymphophile donc l'envahissement ganglionnaire est peu fréquent. Les métastases à distance se situent classiquement au niveau pulmonaire et osseux [32].

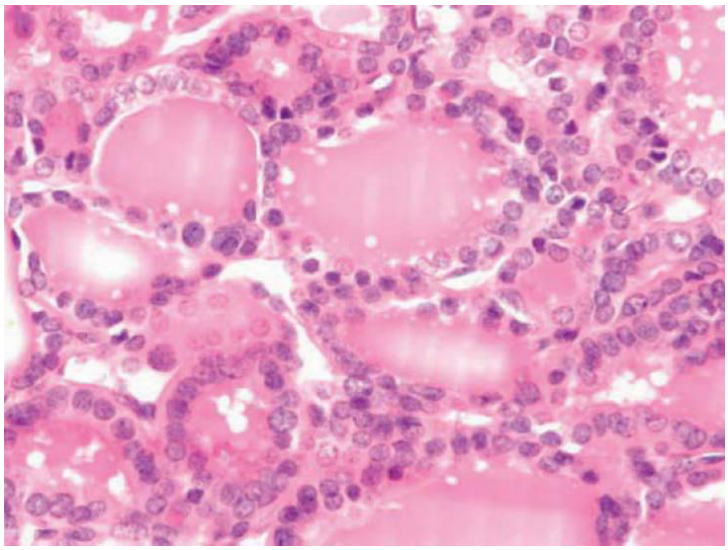

Figure 7 : Coupe histologique de cancer différencié thyroïdien de type vésiculaire [11]

- Carcinomes à cellules oxyphiles (cellules oncocytaires, cellules de Hürthle)

Le carcinome vésiculaire à cellules oxyphiles est le type histologique majoritaire de ce groupe. Il est considéré comme plus agressif que le cancer vésiculaire classique, se manifestant sur le plan locorégional sous forme de récidives cervicales et médiastinales ou d'envahissements ganglionnaires, et sur le plan systémique par des métastases à distance pulmonaires ou osseuses.

Le carcinome papillaire à cellules oxyphiles est nettement plus rare. Il existe sous deux formes : la forme dite "Whartin-like" et la seconde dite à cellules de Hürthle (de potentiel invasif).

- Cancers peu différenciés (carcinome insulaire)

Le diagnostic de ce cancer peu différencié est souvent moins aisé en raison de l'aspect histologique souvent polymorphe avec un contingent plus différencié. Il comprend les cancers insulaires et les formes cytologiques apparentées (à grandes cellules ou à cellules oxyphiles). Le carcinome insulaire représente près de 4 % de l'ensemble des cancers de la thyroïde. Il est caractérisé histologiquement par une architecture en "ilots" faits de rosettes, voire de petites vésicules avec ou sans colloïde. Il est classiquement volumineux avec effraction capsulaire thyroïdienne, métastases ganglionnaires et à distance. Son pronostic est plus grave même en présence d'un contingent peu abondant et minoritaire [33].

b. Classification TNM [1]

La classification TNM de 2009 est décrite en annexe 2. Elle permet de classer les cancers différenciés de la thyroïde selon leur extension anatomique et de définir un score pronostique qui sera détaillé plus loin dans l'exposé.

c. Classification UJCC

Les facteurs pronostiques bien identifiés sont la taille de la tumeur, son degré d'extension, la présence d'adénopathies. Ils sont pris en compte dans la classification UJCC (décrite en annexe 3) qui identifie quatre stades. Si la survie des patients des stades I et II est peu différente de celle de la population générale, il n'en est pas de même des stades III et IV dont le pronostic est mauvais. Parmi les facteurs pronostiques clairement identifiés, il faut également citer l'âge. Les patients âgés de moins de 45 ans sont, de ce fait, classés dans les tumeurs de stade I, quel que soit le T et le N s'ils ne présentent pas de métastase à distance, tandis que les patients âgés de plus de 45 ans sont classés en stade I à IV.

B. APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE

1. Présentation clinique

Le diagnostic peut être évoqué dans divers contextes [10]:

- découverte fortuite d'un nodule thyroïdien d'allure suspecte par la palpation cervicale ou par imagerie (échographie-doppler cervicale, scanner thoracique, TEP au FDG, IRM) ;
- modification à la palpation d'un nodule connu avec un changement rapide de consistance, de sensibilité et/ou de volume ;
- au cours de la surveillance échographique d'un goitre multi-nodulaire ;
- découverte d'une adénopathie cervicale à la palpation ou par l'imagerie pouvant faire l'objet une cytoponction ganglionnaire ;
- apparition de signes fonctionnels tels qu'une dysphonie, une dysphagie ou une dyspnée témoignant d'une paralysie récurrentielle ou une compression (signes d'une maladie déjà étendue) ;
- survenue de signes cliniques en rapport avec une lésion secondaire pulmonaire ou osseuse (fracture pathologique, compression médullaire secondaire à une métastase vertébrale). Dans ces situations, les marqueurs sériques (thyroglobuline ou anticorps anti-thyroglobuline) sont retrouvés à des taux très élevés ;
- à l'occasion d'un dépistage pour cancer médullaire familial.

Cependant environ 25 % des cancers thyroïdiens sont découverts de façon fortuite sur pièce de thyroïdectomie réalisée pour une pathologie bénigne.

Il n'existe pas de signe spécifique à l'examen clinique, le cancer thyroïdien apparaissant la plupart du temps sous forme d'un nodule d'allure banale, ferme, isolé et mobile à la déglutition. Toutefois, quelques données peuvent être utiles à recueillir [34]:

- antécédent personnel de pathologie thyroïdienne et/ou d'irradiation cervicale ;
- antécédents familiaux de cancer thyroïdien ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM-2) ;
- âge inférieur à 15 ans ou supérieur à 60 ans ;
- sexe (chez l'homme un nodule thyroïdien est plus fréquemment malin que chez la femme [35]) ;
- palpation d'un nodule dur et/ou adhérent, rapidement évolutif ;
- apparition d'une dysphonie, d'une dysphagie ou d'une dyspnée témoins de paralysie récurrentielle ou de compression.

2. Echographie cervicale

L'échographie cervicale est un examen d'imagerie primordial et donc systématique, dans le bilan initial d'un cancer thyroïdien. Elle doit être réalisée pour tout nodule de la thyroïde palpable à l'examen clinique pour :

- apprécier la morphologie et le volume de la thyroïde ;
- préciser le caractère uni ou multifocal du ou des nodules ;
- mentionner la taille (les 3 diamètres), la localisation et l'aspect du ou des nodules, ce qui pourra permettre de sélectionner la ou les lésions à explorer par cytoponction ;
- identifier les critères échographiques de malignité (détaillés en annexe 4) [36, 37] ;
- explorer de façon systématique les aires ganglionnaires cervicales et décrire les caractéristiques des adénopathies d'allure suspecte.

Les résultats de l'échographie doivent être reportés sur un schéma qui servira de référence pour le suivi (figure 8).

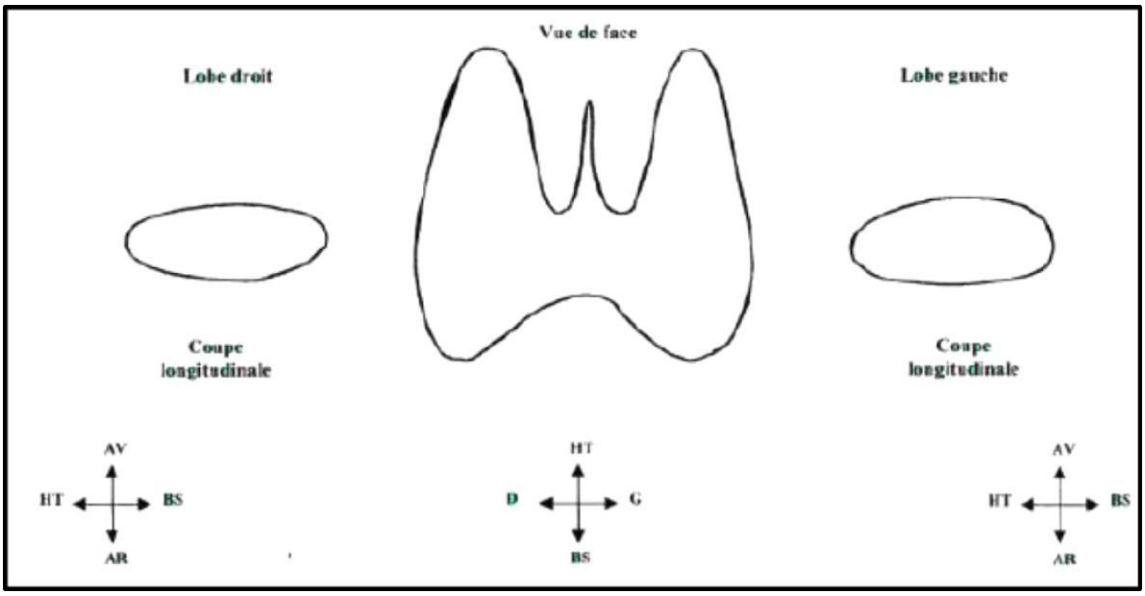

Figure 8 : Cartographie nodulaire avec numérotation des nodules [38]

L'acronyme TIRADS pour *Thyroid Imaging Reporting And Data System* a été créé par Horvath en 2009 [39]. Cet auteur et son équipe ont développé un panel de signes échographiques aboutissant à la création des catégories TIRADS 1 à 6 de probabilité croissante de malignité (annexe 5). Un arbre décisionnel simple qui les résume sous forme de deux organigrammes a été proposé par Russ et al (figure 9) [40]. Le système TIRADS se révèle être un outil standardisé permettant de sélectionner les nodules suspects et donc d'éviter de ponctionner tous les nodules thyroïdiens. Il est une alternative à l'attitude proposée antérieurement de cytoponction systématique de tout nodule supra-centimétrique, celle-ci s'étant révélée peu rentable.

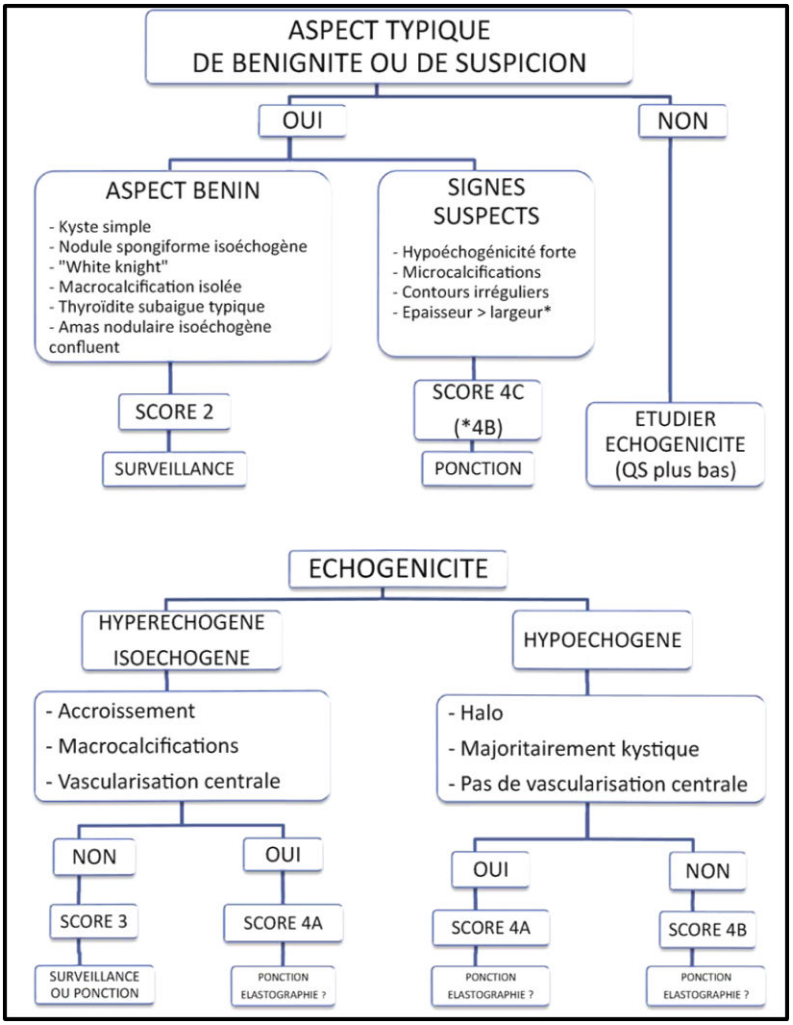

Figure 9 : Organigrammes permettant de définir la catégorie TIRADS d'un nodule [40]

3. Ponction cytologique à l'aiguille fine

Les cytoponctions sont proposées en fonction de la taille des nodules, de leurs critères échographiques et également du contexte à risque. La cytoponction n'a pas d'indication dans le cas d'un kyste pur, peu importe sa taille. Elle peut être proposée à visée évacuatrice en cas de volumineux kyste entrainant une gêne ou une douleur cervicale. Dans le cas de nodules de taille supérieure à 2 cm, la cytoponction est justifiée et ce même en l'absence de critère échographique suspect ou de contexte à risque. Pour les nodules de taille intermédiaire entre 0,7 cm et 2 cm, la cytoponction se fait au cas par cas selon la présence d'un contexte à risque ou d'un nodule présentant des caractéristiques suspectes (figure 10) [37].

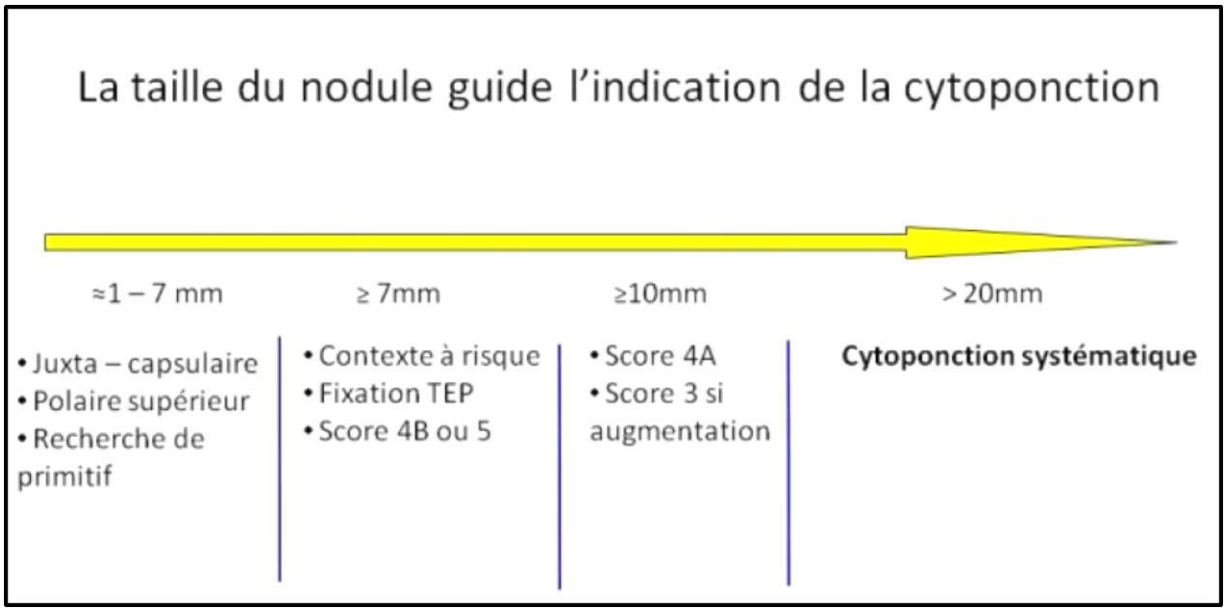

Figure 10 : Indications de cytoponction selon le consensus nodules thyroïdiens SFE - GRT 2011 [37]

Il est possible de guider la cytoponction par la palpation ou par l'échographie, en fonction des outils disponibles et de l'expérience ou les préférences du praticien. Bien sûr, si le nodule n'est pas palpable, le guidage échographique est indispensable. Les résultats cytologiques sont rendus selon la classification de Bethesda qui établit un risque de malignité selon le matériel de cytologie observé (tableau 1) [41].

En présence d'un nodule à risque et/ou d'un contexte clinique à risque, un matériel cytologique bénin d'après la classification de Bethesda n'exclue pas formellement une éventuelle malignité (existence de faux négatifs dans moins de 3 % des cas). Dans cette situation, les investigations diagnostiques sont à mener avec une poursuite de la surveillance et une éventuelle nouvelle tentative de cytoponction à l'aiguille fine (permettant de réduire le nombre de faux négatifs à moins de 1 % des cas).

Résultats cytologiques :	**Risque de malignité**
Bénin (thyroïdite, nodule dystrophique)	< 3 %
Lésion vésiculaire de signification indéterminée	5 – 15 %
Tumeur vésiculaire/ tumeur oncocytaire (à cellules de Hürthle)	15 – 30 %
Lésion suspecte de malignité (suspecte de carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome indifférencié, lymphome, métastase ou autre)	60 – 75 %
Malin (carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome indifférencié, lymphome, métastase, autre)	97 – 99 %
Non satisfaisant pour le diagnostic	Non déterminé

Tableau 1 : Estimation du risque de malignité selon la terminologie de Bethesda [41]

4. Dosages hormonaux [37]

Devant la présence d'un nodule thyroïdien, les analyses biologiques suivantes sont nécessaires :

· Taux sérique de TSH afin d'apprécier la fonction thyroïdienne et d'éliminer l'éventualité d'une pathologie thyroïdienne sous-jacente ;

· Calcémie préopératoire afin d'exclure une pathologie parathyroïdienne sous-jacente ;

· Calcitonine sérique demandée de façon systématique en cas de contexte familial de CMT, de flush, de diarrhée motrice, en préopératoire, mais également en cas de suspicion de malignité ;

. D'autres examens biologiques peuvent être réalisés au cas par cas et plus particulièrement à l'occasion du bilan préopératoire.

En revanche, il n'est pas nécessaire de faire doser le taux de thyroglobuline circulante, celle-ci n'étant pas un marqueur de malignité [42]. Plus tard, elle aura un intérêt dans la surveillance des cancers opérés. On peut signaler le fait qu'elle a une utilité dans la démarche diagnostique dans les cas de métastases diffuses : son taux est habituellement très augmenté (> 1500 ng/ml) quand la tumeur primitive est de souche vésiculaire différenciée.

5. Autres examens d'imagerie

Ces examens ne sont pas réalisés systématiquement, mais peuvent néanmoins être utiles dans certains cas :

. La scintigraphie thyroïdienne à l'iode-123 ou au technétium-99m n'a d'utilité que chez des patients présentant un goitre multi-nodulaire dans un contexte d'hyperthyroïdie ou de TSH dans les valeurs basses de la normale. Celle-ci a pour rôle de mettre en évidence un éventuel nodule hyperfonctionnel, cela étant un argument, toutefois non formel, en faveur d'une bénignité du nodule exploré [41].

. L'IRM et la TDM cervicales n'ont pas d'indication dans la caractérisation en routine clinique de nodules thyroïdiens. Cependant, elles peuvent avoir un apport, en fonction de l'aspect échographique des lésions thyroïdiennes et ganglionnaires, notamment dans les situations de nodules plongeants et goitres multi-nodulaires [42]. La TDM est intéressante afin d'apprécier l'extension médiastinale, l'existence d'une compression trachéale ou œsophagienne et les rapports vasculaires en situation préopératoire.

. A l'heure actuelle, la TEP au FDG n'est pas indiquée dans la caractérisation des nodules et des dysfonctions thyroïdiennes [1].

C. TRAITEMENTS DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE

1. Traitement chirurgical [43]

La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer de la thyroïde. Son objectif est :
- d'éradiquer tout tissu tumoral macroscopique ;
- de limiter au maximum la morbidité du traitement et de la maladie ;
- de permettre la stadification de la maladie selon la TNM ;
- de faciliter les traitements et la surveillance postopératoires ;
- de limiter la survenue de récidives.

La chirurgie fait partie intégrante de la stratégie globale de prise en charge du cancer thyroïdien et son étendue va conditionner les traitements ultérieurs (totalisation par l'iode radioactif, traitement frénateur).

a. La thyroïdectomie

La malignité est de principe connue en pré ou peropératoire, la chirurgie du cancer de la thyroïde adaptée est la thyroïdectomie totale. Ce geste minimise les risques de récidive locale, autorise la totalisation post-chirurgicale par iode radioactif et facilite le suivi [44]. La lobo-isthmectomie ne peut être proposée en premier lieu du fait des contraintes de surveillance du lobe résiduel et de la forte probabilité d'apparition de micronodules controlatéraux susceptibles d'aboutir à une réintervention. Par ailleurs, la lobo-isthmectomie empêche la surveillance ultérieure par dosage de thyroglobuline et contre-indique la totalisation par iode radioactif. Quand l'examen anatomo-pathologique n'a pas permis d'obtenir le diagnostic de malignité avant ou pendant la chirurgie, et qu'une simple lobectomie ou lobo-isthmectomie a été effectuée, la totalisation chirurgicale est nécessaire. En effet, dans ces situations, la thyroïdectomie aurait été réalisée si le diagnostic de cancer avait été posé avant la prise en charge chirurgicale initiale.

Une exception théorique concerne les situations de tumeurs unifocales infra-centimétriques (pT1a), pour lesquelles les récidives sont très rares. Dans ce cas précis, la réalisation de thyroïdectomies plus limitées à type de lobectomie peut être envisagée. Néanmoins, cette pratique n'est plus courante, du fait de l'impossibilité de diagnostiquer en peropératoire, sur le seul aspect macroscopique, une atteinte multifocale ou une extension tumorale microscopique dans le tissu extra-thyroïdien. La thyroïdectomie totale est donc l'intervention à prioriser en dehors du cas où le caractère malin n'est pas identifié à l'extemporané. Pour ces raisons, une réintervention n'est pas nécessaire pour une tumeur infra-centimétrique (pT1a), unique, sans extension tumorale dans le tissu péri-thyroïdien, découverte sur une pièce opératoire de thyroïdectomie.

Pour les patients jeunes de moins de 45 ans, concernant les tumeurs pT1b de 10 à 20 mm de diamètre, unifocales, l'absence de totalisation chirurgicale est envisageable sous certaines conditions :
- l'absence d'anomalie thyroïdienne au sein du lobe controlatéral,
- l'absence de ganglion suspect à l'échographie,
- la possibilité d'une surveillance à long terme.

b. Le curage ganglionnaire

Le cancer thyroïdien présente fréquemment des envahissements ganglionnaires, mis en évidence par l'examen microscopique dans plus de 50% des cas pour les carcinomes papillaires. En revanche ces atteintes ganglionnaires des carcinomes papillaires n'a que peu d'influence sur la survie des patients. Ceci explique l'absence de consensus sur le curage ganglionnaire et la possibilité de prises en charge très différentes notamment au sujet des curages prophylactiques.

La réalisation d'un curage associé à la thyroïdectomie est recommandée quand des adénopathies cervicales suspectes sont repérées en pré ou en peropératoire. Effectivement, il est communément admis que le curage ganglionnaire thérapeutique lors de la chirurgie initiale, quand il existe des métastases ganglionnaires, permet de diminuer le risque de récidive chez les patients à faible risque et d'améliorer la survie chez les patients à haut risque [45].

Le curage consiste au minimum à l'évidement du compartiment central du cou (territoire cervical VI) correspondant au premier relais ganglionnaire. Il peut être ensuite étendu aux compartiments latéraux, homolatéraux ou controlatéraux en fonction des données du bilan préopératoire et notamment de l'échographie de repérage.

En revanche, il n'existe pas de recommandation concernant l'utilité d'un curage prophylactique, en l'absence de ganglion suspect identifié à l'occasion du bilan préopératoire. Pourtant, il peut permettre un bilan exhaustif et précis de l'extension ganglionnaire de la maladie, dont l'intérêt est majeur afin de guider les administrations d'irathérapie ultérieures et de définir les modalités de surveillance.

Dans les situations de réintervention pour totalisation après lobo-isthmectomie, les recommandations concernant le curage ganglionnaire sont identiques. Néanmoins, l'abord itératif de la loge thyroïdienne préalablement disséquée, expose à un risque de morbidité récurrentielle et parathyroïdienne significatif. Les indications, dans ce cas de figure, nécessitent d'être rigoureusement étudiées en fonction du rapport bénéfice-risque.

Chez les patients initialement métastatiques, une exérèse chirurgicale des lésions secondaires doit être discutée en RCP. D'autre part, la thyroïdectomie totale avec résection macroscopique conditionne l'efficacité de l'iode-131 administrée à visée thérapeutique pour que celle-ci puisse agir sur les métastases à distance.

c. Les complications de la chirurgie

. Paralysie récurrentielle : Sa forme unilatérale survient chez 2 à 5 % des patients et reste permanente, sans régression spontanée, après 1 à 3 % des interventions. Elle est responsable d'une dysphonie d'intensité variable, avec typiquement une voix bitonale, une dyspnée laryngée à l'effort et parfois des fausses routes à l'ingestion des aliments, en particulier liquides. Le risque est plus important en cas de réintervention [46]. Si le patient présente dans les suites de la première intervention, une paralysie récurrentielle, il est souhaitable d'attendre une éventuelle récupération avant de proposer la totalisation. En l'absence de récupération de la mobilité laryngée, l'indication de totalisation doit être discutée au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice-risque et de la complication dramatique que représenterait une paralysie récurrentielle bilatérale.

. Hypoparathyroïdie : après une thyroïdectomie totale avec ou sans transplantation parathyroïdienne, l'hypocalcémie apparaît chez un tiers des patients, mais persiste plus de 3 mois dans moins de 2 % des cas [47]. Alors que la réalisation d'un curage central ne majore pas significativement le risque de paralysie récurrentielle, le risque d'hypoparathyroïdie est accru du fait de la dévascularisation des parathyroïdes et des difficultés fréquentes à les distinguer dans le tissu cellulo-lymphatique récurrentiel.

2. Traitement par iode 131 [48]

a. Objectifs

Dans les suites d'une thyroïdectomie totale, un traitement par iode 131 peut être nécessaire en fonction du stade pTNM. En postopératoire, ce traitement peut être utile afin de :

- éliminer les éventuels reliquats thyroïdiens dans le but de permettre et faciliter la surveillance ultérieure par un dosage fiable de thyroglobuline, par échographie cervicale et éventuellement par scintigraphie diagnostique à l'iode 131 ;
- réaliser une scintigraphie corps entier à l'iode 131, 2 à 7 jours après l'administration de la dose thérapeutique, afin d'obtenir un bilan d'extension initial complet et d'exclure la possibilité d'une maladie résiduelle. Cet examen présente une grande sensibilité dans la détection des foyers de fixation ganglionnaire, sous réserve d'une fixation des reliquats thyroïdiens inférieure à 2 %. Par ailleurs, sa sensibilité a encore été augmentée ces dernières années par l'apport de l'imagerie hybride ;
- détruire de possibles résidus tumoraux permettant une diminution des rechutes cliniques et une amélioration de la survie ;
- permettre un traitement adjuvant aux sujets ne présentant pas de maladie résiduelle, mais néanmoins considérés comme à haut risque de récidive.

b. Principe, bases physiques et radiobiologiques

La période physique de l'iode 131 est de 8 jours. Le temps de demi-vie peut varier selon la période physique du radioélément et sa période biologique (liée au temps de séjour dans le tissu thyroïdien fixant). L'iode 131 émet surtout des rayons γ (énergie de 364 keV) et β. L'activité est mesurée en becquerels (Bq) correspondant à une désintégration par seconde. L'émission β de l'iode 131 est principalement responsable de la dose absorbée aux reliquats thyroïdiens dans un rayon de 1 à 3 mm autour de la source. Cette dose est dépendante de plusieurs facteurs tels que l'activité administrée, la masse de tissu à détruire et de la période effective dans le tissu thyroïdien. L'énergie déposée dans le tissu thyroïdien iodofixant est responsable d'une mort cellulaire par apoptose ou une mort différée lors de la mitose.

c. Indications

Il existe trois groupes de patients :

- les patients à très faible risque de rechute : dans le cas d'une tumeur pT1aN0 de 1 cm ou moins, unifocale, strictement intra-thyroïdienne et sans atteinte ganglionnaire. Pour ce groupe, l'iode 131 n'apportera aucun bénéfice. Il n'est donc pas recommandé d'administrer un traitement postopératoire par iode 131 pour ces patients [1,2,43] ;
- les patients avec une maladie persistante du fait d'une chirurgie incomplète ou de métastases à distance, ou avec un haut risque de rechute du fait de la taille tumorale conséquente, d'une effraction de la capsule thyroïdienne et des tissus péri-thyroïdiens, d'une atteinte ganglionnaire importante : le traitement postopératoire est recommandé avec une forte activité d'iode 131 (100 mCi) et préférentiellement après sevrage en hormones thyroïdiennes [1,2,35] ;
- les patients avec risque faible ou intermédiaire de rechute : dans le cadre du traitement post-opératoire, quand il est indiqué, une faible activité d'iode 131 peut être administrée (en général 30 mCi) et ce avec stimulation de la TSH par injection intramusculaire de Thyrogen®, généralement mieux tolérée. Chez ce groupe de patients, deux grandes études prospectives sont en cours, ayant pour objectif de comparer l'intérêt d'une irathérapie de 30 mCi en complément d'une thyroïdectomie totale, à l'absence de traitement complémentaire.

d. Modalités

Une information complète, orale et écrite est donnée au patient avant toute administration d'iode radioactif, tout en prenant soin d'éliminer une surcharge iodée ou une grossesse. Effectivement, toute surcharge iodée alimentaire et/ou médicamenteuse dans les deux semaines précédant l'administration d'iode 131 doit être évitée. Dans le cas d'une saturation iodée ne pouvant être éliminée, l'iodurie doit être mesurée (sur une miction ou sur les urines des 24 heures). Un prélèvement sanguin est systématiquement prélevé avant l'administration du traitement afin d'obtenir un taux de thyroglobuline de base (associé aux taux de TSH et des anticorps anti-thyroglobuline) et un dosage de bêta HCG doit être envisagé chez les femmes en âge de procréer.

Dans le cadre du traitement, les thyréocytes doivent être stimulés par sevrage ou par TSH recombinante humaine (rh-TSH) :

- La méthode par sevrage doit aboutir à un taux de TSH supérieur à 30 mUi/L, nécessitant un arrêt de la LT4 d'au moins 3 semaines au préalable ou de 4 à 5 semaines (possibilité de relais par la LT3 puis arrêt de cette LT3 pendant 2 semaines). Cette méthode est cependant difficilement tolérée en raison des signes d'hypothyroïdie relativement fréquents. Dans les 2 à 4 jours suivant l'administration de l'iode, le traitement hormonal à dose frénatrice peut être repris.
- La méthode par rh-TSH (Injection IM de 0.9 mg de Thyrogen® 48 et 24 h avant l'administration d'iode 131) est autorisée par une AMM européenne pour le traitement isotopique post-opératoire des cancers de bon pronostic (pT1-T2, N0-N1) par 100 mCi d'iode 131.

L'activité d'iode 131 administrée est de 1100 MBq (30 mCi) à 3700 MBq (100 mCi). Une hydratation abondante, l'utilisation de jus de citron sucré et de laxatifs doivent être mise en place après l'administration de la dose d'iode afin de s'affranchir des éventuels effets secondaires. L'activité résiduelle et/ou du débit de dose sont mesurés avant la sortie du patient, permettant d'adapter le discours à propos des règles de radioprotection de l'entourage.

e. Traitement par iode à visée ablative

Ceci concerne les sujets qui bénéficient d'une administration d'iode radioactif lorsque l'exérèse chirurgicale a été complète et qu'aucune lésion à distance n'a été retrouvée. Ils peuvent appartenir aux groupes des patients à risque élevé ou intermédiaire de rechute.

Les principales innovations de la dernière décennie ont concerné les patients à risque intermédiaire de rechute pour qui l'efficacité de l'iode 131 n'est pas démontrée tant sur la survie globale que sur la survie sans récidive [49]. Par ailleurs, du fait des possibles effets secondaires pouvant survenir à la suite de traitements par iode 131 (essentiellement des toxicités salivaire et lacrymale ainsi que des risques de second cancer), deux études prospectives randomisées ont soulevé l'hypothèse de la non-infériorité d'un traitement par 1100 MBq (30 mCi) par rapport à 3700 MBq (100 mCi) et d'une stimulation par rh-TSH par rapport à une stimulation par sevrage [50-51]. L'avantage de faibles activités d'iode 131, comparativement à de fortes activités, est principalement de permettre une diminution de l'irradiation. L'avantage de la rh-TSH, comparativement au sevrage en hormonal, est une meilleure tolérance clinique de cette première, permettant de s'affranchir des symptômes d'hypothyroïdie [52]. La préparation par rh-TSH rend également possible une diminution de la demi-vie effective de l'iode 131 par l'intermédiaire d'une clairance rénale de l'iode plus élevée, ce qui baisse la dose délivrée au sang [53]. Elle rend également possible une baisse des durées d'hospitalisation et donc des coûts liés à celle-ci [54]. Ces deux travaux mènent à des conclusions identiques et démontrent qu'une activité d'iode 131 de 1100 MBq administrée après rh-TSH s'avère être la nouvelle recommandation pour le traitement postopératoire par l'iode 131 chez les patients à faible risque de rechute. Cependant, il reste à démontrer l'impact sur la survie sans récidive de l'administration d'une faible activité d'iode 131 et d'une préparation par rh-TSH.

La prochaine étape de cette désescalade thérapeutique réside dans le fait de déterminer l'impact de l'administration postopératoire d'iode 131 pour les patients à faible risque de rechute d'un traitement par 30 mCi d'iode 131 après rh-TSH par rapport à un suivi simple sans thérapeutique.

3. Traitement hormonal

Obligatoire pour tous les patients ayant été opérés d'un cancer de la thyroïde [55], le traitement hormonal est utile pour :
- obtenir la substitution hormonale après thyroïdectomie,
- réaliser un freinage du possible tissu néoplasique résiduel [56], persistant malgré l'exérèse chirurgicale et l'irathérapie. Même pour les carcinomes peu différenciés, les cellules tumorales thyroïdiennes ont des récepteurs pour la TSH. Il est donc important de diminuer le taux sérique de TSH qui constitue une base importante et primordiale pour la multiplication des cellules thyroïdiennes.

La lévothyroxine (LT4) est le traitement le plus couramment prescrit de façon logique. En effet, son action douce et sa demi-vie longue (6 à 8 jours) favorisent des concentrations de T4 et de TSH stables, permettant une prise unique quotidienne. Même si les cellules thyréotropes de l'antéhypophyse expriment uniquement des récepteurs à la T3, celle-ci est produite par désiodation de la T4 circulante. Pour cette raison, les concentrations de TSH sont mieux corrélées avec celles de la T4 circulante qu'avec celles de la T3.

La triiothyronine (LT3) n'est recommandée que dans quelques cas marginaux, comme lors de la phase d'interruption de la LT4 avant contrôle radio-isotopique afin de diminuer la phase d'hypothyroïdie ou à son décours pour corriger rapidement cette hypothyroïdie.

Les doses de lévothyroxine varient entre de 2 à 2,5 µg/kg/j en traitement frénateur, entre 1,6 à 2 µg/kg/j en traitement substitutif. En effet, les besoins en hormones thyroïdiennes varient de façon proportionnelle au poids (et plus justement à la masse maigre). Ces besoins sont moins importants chez la femme et les sujets âgés. Le traitement nécessite une prise quotidienne, dans des conditions toujours similaires.

La dose est à adapter en fonction du taux de TSH mesuré six semaines à deux mois après la mise en place de la posologie. Le dosage de la T4 n'a d'intérêt que s'il existe un doute sur l'observance du traitement, ce dosage étant moins informatif que celui de la TSH. Si l'on suspecte un surdosage clinique, le dosage de la T3 libre peut être utile et est conseillé. L'adaptation de la dose de lévothyroxine doit se faire par paliers de 12,5 à 25 µg. Dès que la posologie substitutive ou frénatrice est atteinte, une surveillance annuelle ou semestrielle est instituée. Pour les patients qui ne sont pas en rémission complète, le suivi de l'évolution du taux de la Thyroglobuline circulante est primordial.

La tolérance s'évalue selon les données cliniques obtenues par l'interrogatoire et l'examen clinique. Les principaux effets secondaires à long terme sont les risques cardiaques et osseux [55] surtout lorsque les traitements frénateurs sont prolongés ou mal adaptés, et lorsque les patients sont âgés. Ces risques doivent être anticipés par la prescription de bêtabloqueurs et de diphosphonates. Pour la femme ménopausée bénéficiant d'un traitement à dose frénatrice, la surveillance de l'état osseux par ostéodensitométrie est particulièrement conseillée. Un suivi cardiologique spécifique est également recommandé pour les sujets fragiles ou âgés.

RECOMMANDATIONS [43]

- **HORMONOTHERAPIE INITIALE**

Après l'exérèse chirurgicale, l'hormonothérapie est mise en place d'emblée avec une posologie d'environ 2 µg/kg/jour et est adaptée dans les six semaines à deux mois pour stabiliser la TSH :

- à un taux proche de la limite inférieure des normes (entre 0,1 et 0,5 mUi/l) si le cancer est de pronostic favorable (T1-2, N0-Nx, M0, carcinome papillaire ou vésiculaire bien différencié) [57] ;
- à un taux inférieur ou égal à 0,1 mUi/l si le cancer est de moins bon pronostic en raison de sa taille (T3-4), d'une atteinte ganglionnaire (tout T, N1), de lésions secondaires à distance (tout T, tout N, M1), d'une histologie péjorative (carcinome à cellules hautes, sclérosant diffus, oncocytaire, insulaire, vésiculaire peu différencié).

- **HORMONOTHERAPIE ULTERIEURE**

Ultérieurement au traitement radio-isotopique initial, après contrôle par échographie cervicale et dosage de la Thyroglobuline sous stimulation par rh-TSH entre le 6ème mois et 1 an :

- pour les sujets en rémission complète et à faible risque de récidive, la TSH peut raisonnablement être maintenue à un taux plus élevé, dans les valeurs basses de la normale : TSH = 0,3 à 2 mUi/L,
- pour les sujets en rémission mais présentant un cancer de pronostic moins favorable, il est conseillé de maintenir le traitement à des valeurs comprises dans les limites inférieures de la normale (0,1 à 0,5 mUi/l) pendant 5 à 10 ans,
- pour les sujets non guéris, il est conseillé de maintenir la TSH à un taux en permanence plus bas que 0,1 mUi/l.

D. SUIVI DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE

Le traitement initial des cancers thyroïdiens aboutit le plus souvent à une guérison dans la majeure partie des situations. En revanche, une surveillance est indispensable du fait des risques de récidive pouvant survenir très tardivement, quelques fois de nombreuses années après la prise en charge initiale. La surveillance du cancer de la thyroïde est basée sur l'association du dosage de thyroglobuline (sans ou avec stimulation de la TSH) et de l'échographie cervicale.

1. Facteurs de risque de rechute

Près de 5 à 27 % des patients ayant présenté un cancer différencié de la thyroïde subiront une récidive [58]. La probabilité de cette récidive semble dépendre avant tout du stade initial du cancer (estimé à l'aide de la classification TNM). La médiane de survenue des récidives est estimée à 3,5 ans. Environ 93 % de ces récidives interviennent durant les dix premières années et 71 % au cours des cinq premières années [59].

Les facteurs pronostiques de récidive locale sont les suivants [48]:
- l'âge supérieur à 45 ans ;
- le sexe masculin ;
- la taille tumorale ;
- l'effraction du tissu extra-thyroïdien ;
- l'histologie (type, angio-invasion, nombre de mitoses, composante nécrotique) ;
- l'absence de totalisation de la thyroïdectomie ;
- l'absence de totalisation par iode radioactif ;
- l'existence et l'extension de l'atteinte ganglionnaire (nombre de métastases, leur taille, leur siège, l'extension tumorale au-delà du ganglion, la rupture capsulaire). Une atteinte ganglionnaire est significative si les adénopathies métastatiques sont palpables, si elles sont multiples (plus de 5 ou 10) et/ou si elles présentent une rupture capsulaire.

2. Moyens de surveillance à disposition

a. Marqueur tumoral : la thyroglobuline sérique

- Principe

La mesure du taux sérique de thyroglobuline (Tg) est primordiale dans la surveillance des sujets ayant développé un cancer différencié thyroïdien papillaire ou vésiculaire. C'est un marqueur sensible et spécifique dont la mesure est témoin de la différenciation des cellules tumorales, de la quantité de tissu thyroïdien et de l'intensité de la stimulation des récepteurs de la TSH. Théoriquement, il ne devrait pas être détectable dans les suites d'une ablation totale de la thyroïde. La thyroglobuline est produite aussi bien par les thyréocytes normaux que par cellules tumorales et sa production est régulée par la TSH. De ce fait, la TSH doit toujours être dosée dans le même temps que la thyroglobuline. A la suite d'une ablation complète par chirurgie et iode radioactif, le taux de thyroglobuline ne doit pas être détectable et tout taux détectable se révèle être une alerte pour le praticien. Néanmoins, la thyroglobuline peut, dans certains cas, rester détectable pendant quelques mois après le traitement initial sans valeur pathologique évidente. De ce fait, on doit éviter de doser la thyroglobuline à moins de 3 mois après la prise en charge initiale. Ainsi, on doit tenir compte pour l'évaluation, à la fois du taux de thyroglobuline et de sa cinétique.

- Méthodes de dosage

Le taux de thyroglobuline sérique doit être déterminé à l'aide de la méthode de dosage immunométrique (IMA) à partir d'un traceur radioactif, enzymatique voire luminescent, standardisée sur le standard européen de référence (CRM 457) [60] et de sensibilité fonctionnelle inférieure à 1 ng/ml (ou µg/L). La variabilité selon les techniques utilisées est potentiellement élevée et nécessite que pour la surveillance d'un patient, le même réactif de dosage de Tg soit utilisé. Ces dernières années, la création de nouveaux réactifs a amélioré la sensibilité fonctionnelle à un seuil voisin de 0,1 ng/ml. Cette thyroglobuline appelée ultrasensible (Tgus) détermine de façon plus précise les concentrations basses de thyroglobuline [61].

- Anticorps anti-thyroglobuline

La thyroglobuline est une protéine avec un fort potentiel antigénique expliquant la présence régulière d'auto-anticorps circulants anti-Thyroglobuline. En fonction de la technique de mesure de la Tg utilisée, la détection d'AAT dans la circulation sanguine conduit à une sous-estimation plus ou moins marquée. Ainsi, des interférences par dosage d'AAT sont nécessairement et systématiquement recherchées [62]. Les AAT vont décroître puis ne seront plus détectables chez les patients guéris, mais l'espace-temps entre la disparition de l'antigène et celle de l'anticorps peut être prolongé, de l'ordre de 2 à 3 ans [63]. On en déduit que la persistance ou la réapparition des AAT en présence d'une thyroglobuline non détectable peut indiquer la présence d'une maladie résiduelle [62].

- Dosage de la thyroglobuline sérique après stimulation par la TSH

La stimulation par la TSH permet d'améliorer la sensibilité, l'exactitude et la valeur prédictive négative du dosage sérique de la thyroglobuline sans diminuer la spécificité du dosage [64]. Les rares déterminations faussement négatives du taux de thyroglobuline sous stimulation par la TSH sont en général en rapport avec des micro-métastases ganglionnaires pouvant parfois être détectées par l'échographie cervicale [65-66]. L'objectif de cette stimulation est de disposer d'une valeur de TSH élevée, supérieure à 30 ng/mL pour faciliter l'identification de rechute ou la persistance d'une maladie résiduelle par la mesure de la Tg. Effectivement, environ 20 % des patients en rechute ou présentant une maladie résiduelle ont un taux de Tg non détectable sous LT4 [67]. Néanmoins, secondairement à l'apparition de la Tgus, des travaux émettent l'idée que les tests sous stimulation à répétition ne sont plus d'actualité et que la nouvelle génération de technique de dosage de la thyroglobuline sans stimulation est suffisante pour la surveillance à long terme de la majorité des patients [61]. Dans leur étude, Brassard et al proposent de restreindre les stimulations aux situations de thyroglobuline mesurée trois mois après ablation inférieure au seuil de 0,27 ng/ml sous traitement [68]. On signalera que le taux de Tg sous stimulation est généralement plus bas après rh-TSH qu'après sevrage (d'un facteur 1,5 à 2) [69].

b. La scintigraphie corps entier à l'iode 131

L'iode 131 est utilisé pour cet examen sous forme d'iodure de sodium. Sont acquis lors de cette scintigraphie, un balayage corps entier accompagné de clichés statiques intéressant la région cervicale et le thorax ou n'importe quel autre territoire où il est retrouvé un foyer hyperfixant pathologique. Ces statiques sont acquis en incidence antérieure et postérieure, voire en profil, avec préférentiellement un repérage anatomique. Les caméras hybrides avec une TDM embarquée ou SPECT/CT apportent une valeur diagnostique non négligeable, permettant de localiser finement les foyers hyperfixants pathologiques à l'aide des images de fusion. L'interprétation est avant tout visuelle. Les foyers hyperfixants se définissent comme pathologiques lorsqu'ils s'avèrent significativement différents de la fixation physiologique du traceur ou qu'ils ne sont pas d'allure artéfactuelle.

Les hyperfixations physiologiques correspondent à des tissus ou organes pouvant capter et excréter l'iodure de façon naturelle. Les principaux organes concernés sont les glandes salivaires, la bouche, le nez, l'estomac, le système urinaire, le thymus et chez certaines femmes les glandes mammaires. Les artéfacts sont généralement de natures diverses pouvant dépendre des conditions de réalisation de la scintigraphie ou de phénomènes pathologiques.

Comme la fixation de l'Iode 131 est diminuée voire nulle lorsque la TSH est freinée, la stimulation par la TSH doit impérativement être effectuée avant l'administration d'une dose d'Iode 131 à visée thérapeutique ou diagnostique. Cette stimulation peut être faite aussi bien par sevrage en hormones thyroïdiennes qu'après injection IM de Rh-TSH.

En compagnie du taux de thyroglobuline, la scintigraphie à l'iode131 a été historiquement la base du suivi des cancers thyroïdiens différenciés. Quelques études ont révélé sa faible sensibilité, estimée à près de 20 % concernant le diagnostic de récidive, nettement inférieure à celle de la thyroglobuline sous stimulation de la TSH associée à l'échographie cervicale. Par ailleurs, quasiment l'ensemble des sujets chez qui il a été

retrouvé une scintigraphie pathologique présentent un taux de thyroglobuline détectable sous stimulation de la TSH. De ce fait, la définition la plus juste d'une ablation complète est une absence de détectabilité de la thyroglobuline après stimulation de la TSH et une échographie cervicale sans anomalie.

- La scintigraphie post-thérapeutique

Elle est réalisée 1 à 8 jours après le traitement par iode 131 en post-thérapeutique initial ou à l'occasion du traitement des reliquats tumoraux ou des métastases. Cette scintigraphie permet d'évaluer les reliquats thyroïdiens éventuellement laissés en place lors de l'exérèse chirurgicale initiale et de détecter d'éventuelles lésions secondaires iodofixantes au niveau locorégional ou à distance. Cependant, pour être informatif, il faut veiller à ce que la fixation des reliquats thyroïdiens soit faible (inférieure à 2 % de l'activité administrée) et se méfier des artéfacts et pièges diagnostiques.

- La scintigraphie diagnostique de surveillance

Elle ne s'avère être d'aucun apport pour le suivi des sujets à faible risque de récidive présentant un taux de Tg non détectable sous stimulation et une échographie cervicale sans anomalie. Cette scintigraphie est en revanche recommandée en cas de persistance d'AAT à des taux significatifs ou quand la scintigraphie post-thérapeutique initiale a montré la persistance de reliquats cervicaux conséquents pouvant empêcher la visualisation d'adénopathies envahies. A visée diagnostique, cette scintigraphie est réalisée 2 à 3 jours après l'administration de 74 à 185 MBq (2 à 5 mCi) d'iode 131.

c. L'échographie cervicale [70]

L'échographie cervicale est devenue un examen de premier choix afin d'évaluer l'extension locorégionale de la maladie lors du bilan initial et au cours du suivi des cancers de la thyroïde ayant été traités chirurgicalement. Elle s'avère être nettement plus sensible que la palpation et permet d'évaluer en routine clinique les aires ganglionnaires cervicales et la loge de thyroïdectomie. Les récidives sont détectées par l'échographie chez presque 94 % à 96 % des sujets [58]. Cet examen est notamment performant dans le dépistage des atteintes ganglionnaires, présentant une sensibilité d'environ 90 à 95 % [58, 71]. Après thyroïdectomie, l'échographie cervicale permet :
- de détecter et de mesurer les dimensions de possibles reliquats de loge de thyroïdectomie ;
- de découvrir une éventuelle récidive tumorale au sein de la loge de thyroïdectomie ;
- de détecter et apprécier les critères échographiques d'adénopathies suspectes au sein des aires ganglionnaires cervicales.

- Critères de malignité d'une masse de la loge :

Les critères devant faire suspecter une malignité d'une masse de la loge sont leurs éventuels caractères hypoéchogène et hypervascularisé. Cependant, la différenciation entre une récidive tumorale de la loge et une masse bénigne demeure compliquée [72]. Il existe de multiples étiologies non tumorales d'un syndrome de masse de la loge : reliquats glandulaires, lymphocèles, nécrose graisseuse, structures musculaires, cartilage trachéal, ganglions réactionnels, fibrose ou glande parathyroïdienne.

- Evaluation des chaînes ganglionnaires cervicales :

Savoir distinguer des ganglions physiologiques ou réactionnels par rapport à de véritables atteintes ganglionnaires métastatiques est incontournable afin de ne pas méconnaître une récidive locorégionale ganglionnaire mais également afin de ne pas soumettre au patient un suivi intensif inutile et inapproprié pour de simples ganglions bénins. Les ganglions envahis des cancers différenciés de la thyroïde sont le plus fréquemment de siège homolatéral à la néoplasie primitive. Ils se situent par ordre de fréquence au sein du compartiment central (groupe VI) et le plus fréquemment en para-trachéal, puis dans les aires ganglionnaires latérales (groupe IIa, III et IV), et de façon plus rare au sein des groupes Vb, IIb ou I.

➢ Les sept critères échographiques péjoratifs [70]:

Quatre critères écho-doppler sont très évocateurs de malignité pour un ganglion :

- présence d'une composante kystique ;
- hypervascularisation périphérique et/ou mixte périphérique et centrale anarchique en ayant éliminé un contexte infectieux récent ;
- présence de microcalcifications ;
- caractère tissulaire hypoéchogène comparable au tissu thyroïdien.

Trois critères écho-doppler individuellement peu discriminants :

- petit axe supérieur à 8 mm ;
- et rapport longueur sur surface inférieur à 2 ;
- et absence de hile.

➢ Critères échographiques très fortement évocateurs de bénignité :

- absence des quatre critères majeurs de suspicion ;
- et hile hyperéchogène et/ou vascularisation centrale hilaire sans vascularisation périphérique.

➢ Indication de cytoponction :

Si au moins un des critères échographiques très évocateurs de malignité est présent, une cytoponction avec dosage in situ de thyroglobuline est recommandée. Si les critères individuellement peu discriminants sont associés, alors on doit considérer l'éventualité d'une cytoponction avec dosage in situ de thyroglobuline selon le contexte clinique soit principalement le niveau de risque de récidive et le taux de thyroglobuline. Par contre, la présence des seuls critères très fortement évocateurs de bénignité ne doit pas mener à la réalisation d'une cytoponction.

- Cytoponction écho guidée :

La cytoponction a pour rôle d'authentifier une récidive de loge de thyroïdectomie ou ganglionnaire cervicale suspectée sur les données de l'échographie. Il est primordial de réaliser un prélèvement de qualité optimale avec un étalement régulier et une coloration de May-Grünwald-Giemsa bien standardisée en cas de frottis. La technique est optimale si les cellules sont recueillies en milieu liquide. La mise en évidence de cellules épithéliales atypiques signe la présence d'un ganglion envahi par le carcinome différencié de la thyroïde. La présence de tissu tumoral dans la loge de thyroïdectomie se caractérise par la mise en évidence d'atypies cytonucléaires, ainsi que d'une architecture papillaire avec pseudo-inclusions [73].

➢ Dosage de la thyroglobuline sur liquide de ponction ganglionnaire :

Un dosage de la thyroglobuline sur le liquide de rinçage est recommandé pour toute ponction de ganglion suspect de malignité d'un cancer thyroïdien. Ce dosage est effectué grâce à une méthode de dosage de type immunométrique, calibrée sur le standard CRM 457 avec une sensibilité fonctionnelle entre 0,1 et 1 µg/l [43]. Les résultats en ng/cytoponction expriment la quantité de Tg dans le liquide de rinçage de l'aiguille utilisée pour la ponction (1 ml par aiguille rincée)
Le seuil de significativité varie selon les études. Celui-ci doit être relié à la sensibilité fonctionnelle du dosage utilisé [70] :

- Tg inférieure à 1 ng/cytoponction : résultat normal ;
- Tg entre 1 et 10 ng/cytoponction : à confronter aux résultats de la cytologie ;
- Tg supérieure à 10 ng/cytoponction : en faveur de la présence de tissu tumoral.

3. Stratégie de surveillance [43]

a. Définitions

- Le terme de rémission complète doit être utilisé lorsque la Tg devient indétectable et que l'échographie cervicale se révèle sans anomalie (sans argument pour des anomalies de la loge de thyroïdectomie ou pour des éléments ganglionnaires suspects), bien entendu sans anomalie décelable lors des bilans cliniques et paracliniques.
- Toute Tg détectable même à un taux faible de l'ordre de quelques nano-grammes par millilitre doit faire suspecter un caractère incomplet de la rémission du cancer de la thyroïde. Un contrôle ultérieur de ce taux de Tg devra nécessairement être réalisé plusieurs mois plus tard. Une cinétique d'élévation franche de ce dosage de thyroglobuline est franchement évocatrice d'une rémission incomplète du cancer de la thyroïde.
- Un dosage de Tg franchement augmenté, de l'ordre de ng/ml ou plus, est fortement compatible avec une maladie résiduelle voire avec un cancer évolutif.

b. Suivi à court terme

- Patients traités par chirurgie seule

Concernant les patients à très faible risque de récidive, n'ayant pas bénéficié d'une irathérapie complémentaire, le risque de récidive ou de maladie persistante est par nature très modéré. Les contrôles sous stimulation de la TSH (par sevrage ou par injection IM de rh-TSH) ne sont pas nécessaires chez ces patients [74]. De plus, l'absence de totalisation isotopique, rendrait l'interprétation des examens délicate voire impossible. La surveillance se base sur la mesure du taux sérique de thyroglobuline sous traitement hormonal et sur l'échographie cervicale. Ce cas de figure est identique pour les patients traités par lobectomie seule.

- Patients traités par thyroïdectomie totale et iode radioactif (figure 11) [43]

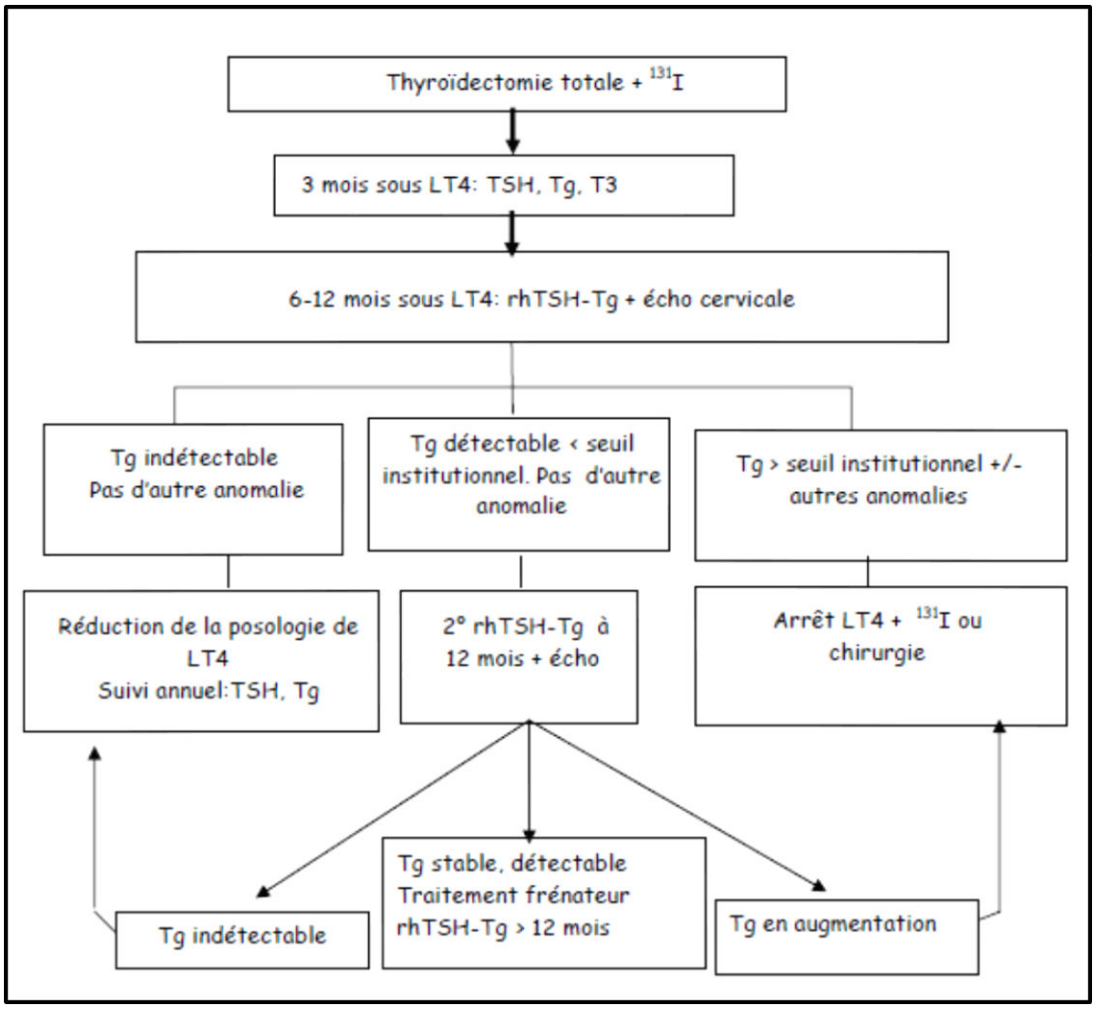

Figure 11 : Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif [43]

- Suivi à 3 mois

Lorsque la scintigraphie corps entier réalisée au courant de la semaine suivant l'administration post-chirurgicale d'irathérapie détecte des reliquats cervicaux strictement localisés au lit thyroïdien, les patients doivent être convoqués 3 mois plus tard, sous traitement hormonal pour un examen clinique avec palpation cervicale et mesure des taux de thyroglobuline et de TSH. Ce dosage permettant de contrôler l'équilibre hormonal sous LT4. La mesure du taux de Tg ne doit pas être effectuée avant les 3 mois suivant la prise en charge initiale, la Tg restant détectable plusieurs mois après l'exérèse chirurgicale et l'irathérapie dans la plupart des cas.

- Suivi à 6-12 mois

A 6-12 mois, la maladie est évaluée par l'examen clinique, l'échographie cervicale ainsi que par la mesure du taux sérique de thyroglobuline sous stimulation par injection de rh-TSH (ce dosage doit être pratiqué 3 jours après la deuxième administration de rh-TSH). Ce dosage de Tg permet de vérifier le caractère complet de l'ablation et d'éliminer la présence d'une éventuelle maladie résiduelle.

Les sujets définis comme à faible risque de récidive, présentant une échographie cervicale sans anomalie et une thyroglobuline sérique non détectable sous stimulation après injection de rh-TSH, sont considérés en rémission complète, le risque de rechute étant alors minime (de l'ordre de 1 % à 10 ans) [2].

La scintigraphie diagnostique à l'iode 131 après stimulation par la rh-TSH n'a d'indication que dans certains cas bien ciblés :

- chez les sujets à risque de récidive élevé ;
- dans les cas de scintigraphie corps entier post-thérapeutique ayant montré soit des foyers de fixation suspects soit des reliquats thyroïdiens importants rendant l'examen peu informatif ;
- devant la persistance d'un taux d'AAT élevé.

Quand l'échographie cervicale montre des anomalies, il est nécessaire de prescrire des examens complémentaires selon les caractéristiques échographiques, allant de la simple échographie de contrôle à quelques mois, à la cytoponction écho guidée à l'aiguille avec dosage de la thyroglobuline du produit d'aspiration.

Lorsque le taux sérique de thyroglobuline est détectable après stimulation par la rh-TSH mais reste toutefois inférieur au seuil institutionnel, un nouveau dosage de la Tg dans les mêmes conditions doit être effectué 6 à 12 mois plus tard. Lorsque le taux de thyroglobuline est devenu non détectable, le sujet est considéré en rémission complète. Lorsque le taux de thyroglobuline est retrouvé significativement plus élevé qu'auparavant, une rechute de la maladie doit être suspectée et explorée.

- Patients avec Thyroglobuline positive [43]

La plupart des patients traités pour cancer différencié thyroïdien sont en rémission complète après l'exérèse chirurgicale et l'irathérapie ablative. Les patients présentant un taux sérique de thyroglobuline détectable, en l'absence de récidive authentifiée par l'imagerie, représentent un problème diagnostique et thérapeutique. Une thyroglobuline après sevrage en hormones thyroïdiennes à un taux sérique supérieur à 10 ng/mL, un taux de thyroglobuline après injection de rh-TSH supérieur à 5 ng/mL, une élévation progressive de la Tg sous traitement par LT4, l'apparition ou l'élévation des AAT sont des indications d'administration d'irathérapie à dose thérapeutique (3700 MBq ou 100 mCi) après sevrage en hormones thyroïdiennes [1]. La scintigraphie corps entier réalisée trois à cinq jours après l'administration de la dose thérapeutique d'iode radioactif peut permettre d'identifier des foyers suspects de récidive n'ayant pas été localisés auparavant. La localisation de la récidive peut guider la prise charge, faisant discuter des thérapeutiques adaptées (exérèse chirurgicale en présence d'atteintes ganglionnaires ou de récidive à distance unique résécable). D'après des études récentes [75-76], les traitements empiriques d'iode 131 doivent être proposés exclusivement aux patients présentant des lésions non avides de FDG. Les patients présentant des hypermétabolismes en TEP au FDG seraient par définition

réfractaires à l'iode, et n'auraient aucun avantage à bénéficier d'une nouvelle dose d'irathérapie.

- Patients avec anticorps anti-Tg :

Lorsqu'un taux d'AAT est détectable, un taux sérique de thyroglobuline indétectable ne peut être interprété comme un argument pour une rémission. Pour les patients présentant un taux d'AAT détectable, il est donc recommandé un suivi périodique par scintigraphie à l'Iode 131 à dose diagnostique et par échographie cervicale. Dès qu'il existe une suspicion de récidive à distance, ces patients doivent bénéficier d'explorations complémentaires par TDM, IRM ou TEP au FDG. En revanche, la régression complète des AAT durant la surveillance peut être prise en compte comme un argument pour une rémission.

c. Suivi à long terme

Concernant les patients à faible risque de récidive, il est proscrit de répéter tous les ans l'échographie si la Tg demeure non détectable sous stimulation de la TSH en présence d'une échographie sans anomalie à l'occasion du premier contrôle à 6-12 mois [50]. En l'absence de signe de maladie évident à l'occasion de ce contrôle, le traitement hormonal peut être réduit. Un dernier contrôle échographique pourra être réalisé à 5 ou 7 ans [70]. En effet, c'est durant ces années que le risque de récidive est jugé comme le plus important.

Concernant les sujets à risque élevé de récidive, il est conseillé une surveillance échographique associée à une mesure de Tg sous stimulation de la TSH, à 1, 3, 5 et 7 ans [77]. De plus, ce rythme de surveillance doit être réadapté en fonction de la présence du facteur de risque de récidive que représente l'effraction capsulaire ganglionnaire initiale (avec un seuil de plus de 3 ganglions présentant cette caractéristique) [78]. Chez ces patients, il paraît plus judicieux de viser un taux sérique de TSH bas durant quelques années. Néanmoins, si le bilan de 6 mois s'avère normal chez ces patients à haut risque de récidive initialement, ce niveau de risque doit être réévalué afin de permettre un espacement des contrôles échographiques [79]. Le surveillance sera maintenue à vie et sera modulée en fonction du niveau de risque de récidive.

	Très faible risque/faible risque	Haut risque
Clinique et Tg (+ Ac anti-Tg)	Tous les ans durant au moins 10 ans (sous LT4)	Tous les ans sous LT4 et à 1, 3 , 5, 7 ans sous stimulation
Echographie	Répétition non systématique	A 1, 3, 5, 7 et/ou 10 ans
Adaptation du traitement par LT4 : objectif du taux de TSH	LT4 Substitutive 0,5 - 2,5 µU/mL	LT4 frénatrice < 0,1 µU/mL pendant au moins 5 ans **puis** LT4 substitutive 0,5 - 2,5 µU/mL

Tableau 2 : Suivi d'un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire [77]

d. Nouvelle notion de stratification du risque dynamique

Dans son référentiel de 2014, L'ATA [1] identifie 4 groupes de valeur pronostique différente pour la prise en charge des néoplasies thyroïdiennes. On pourra alors adapter la surveillance en fonction de l'appartenance à l'une de ces 4 classes :

- excellente réponse : patients ne présentant pas de signe clinique, biologique ou d'imagerie de maladie résiduelle, chez qui le risque de récidive est très faible. Pour ces sujets la surveillance peut être allégée, celle-ci pouvant être constituée d'une mesure de Tg annuelle et par la suite tous les 2 ans. L'intensité de freinage de la TSH est diminuée, l'hormonothérapie étant à dose substitutive dans ce cas de figure ;
- réponse indéterminée : patients présentant quelques anomalies d'imagerie et biologiques peu significatives telles que des ganglions infra-centimétriques stables dans le temps, un taux de Tg détectable cependant en diminution, des AAT détectables mais en baisse. La grande majorité de ces patients seront à terme en rémission complète. En revanche, chez quelques-uns de ces patients, une récidive surviendra et pourra être détectée. Par conséquent, ces sujets doivent bénéficier d'un suivi par des mesures du taux sérique de Tg et par des examens d'imageries fréquents (échographies, TDM ou éventuellement TEP/TDM au FDG). L'hormonothérapie sera elle à dose légèrement frénatrice.
- réponse biologiquement incomplète : patients présentant un taux de Tg ou un taux d'AAT trop élevés, sans maladie identifiable à l'aide des examens d'imagerie. Nombre de ces sujets seront en rémission complète par la suite. Aucune association avec une hausse de la mortalité n'a été identifiée chez ces patients. Ceux-ci doivent bénéficier d'un suivi très régulier sous hormonothérapie à dose frénatrice ;
- réponse morphologiquement incomplète : patients présentant une anomalie persistante ou récidivante aux examens morphologiques, locorégionale ou plus à distance. Ces sujets ne seront que très rarement en rémission complète. Des associations à une morbidité importante et une mortalité spécifique significative ont été mises en évidence chez ces patients. Chez ceux-ci doivent être réalisés des traitements complémentaires ou une surveillance rapprochée et active. L'hormonothérapie sera effectuée, bien entendu, à dose frénatrice.

On en déduit donc que la stratégie de surveillance se base sur la réponse au traitement initial concernant les cancers à très faible ou faible risque initial.

E. TRAITEMENT DES RECIDIVES

1. Complications évolutives [80]

a. Récidives locorégionales

Environ 5 à 27 % des patients avec un cancer différencié de la thyroïde vont présenter une récidive locorégionale. Ce type de récidive siège le plus fréquemment (60 à 75 % des cas) au niveau des chaînes ganglionnaires cervicales (récurrentielles et/ou jugulo-carotidiennes), au niveau de la loge de thyroïdectomie dans 20 % des cas et enfin au niveau des tissus environnants (trachée et muscles essentiellement) dans 5 % des cas [81]. Elles interviennent généralement dans les 5 à 10 ans de la surveillance. Elles peuvent avoir un pronostic différent selon le terrain. Ainsi, les rechutes ganglionnaires cervicales du patient de moins de 45 ans, d'apparition rapide sont généralement de bon pronostic. A contrario, les rechutes siégeant au niveau de la loge de thyroïdectomie chez le sujet âgé, sont de plus mauvais pronostic et sont responsables d'une mortalité accrue. Les moyens diagnostiques de ces rechutes locorégionales sont l'examen clinique (palpation cervicale, apparition de signes de compression comme la dysphonie ou la dyspnée) ou les examens classiques de suivi du cancer thyroïdien : scintigraphie diagnostique ou thérapeutique à l'iode 131, élévation du taux sérique de Tg ou d'AAT et échographie cervicale.

b. Métastases à distance

Environ 10 à 15 % des patients avec un cancer différencié de la thyroïde vont présenter une récidive à distance. Ces rechutes sont secondaires à une diffusion sanguine et/ou lymphatique de cellules tumorales. Leur apparition est de mauvais pronostic car les lésions secondaires métastases sont la principale cause de mortalité. Ces métastases peuvent être présentes initialement et peuvent révéler près de la moitié des cas de cancers vésiculaires du sujet âgé ou bien apparaître parfois plus d'une dizaine d'années après la prise en charge initiale, ce qui justifie une surveillance très prolongée chez ces patients.

- Circonstances diagnostiques

Les lésions à distance sont généralement révélées par des symptômes douloureux ou neurologiques ou devant des anomalies morphologiques. Néanmoins le point d'appel majeur reste une élévation du taux sérique de Tg. La scintigraphie à l'iode 131 réalisée à dose thérapeutique est un outil permettant d'identifier la lésion secondaire à condition qu'elle soit iodofixante, ce qui est le cas dans deux tiers des situations. Les traitements successifs par irathérapie diminuent l'intensité de fixation. L'efficacité du traitement est avérée si l'hyperfixation disparaît et que cette régression est accompagnée d'une diminution en taille de la tumeur sur les examens morphologiques. Au contraire, si la régression de l'hyperfixation est accompagnée d'une augmentation du volume tumoral, ceci est le témoin d'une dédifférenciation de la tumeur qui est un facteur de mauvais pronostic.

- Localisation des métastases

Les métastases sont généralement multiples et se disséminent principalement en pulmonaire et en osseux. Les métastases osseuses siègent, par ordre décroissant, au rachis, au bassin, à la ceinture scapulaire, au crâne et au sternum [82]. Cependant d'autres localisations secondaires peuvent survenir au niveau hépatique, cutané ou cérébral. Les lésions secondaires pulmonaires sont plus communes pour les carcinomes papillaires, tandis que les lésions secondaires osseuses sont plus communes pour les carcinomes vésiculaires du patient âgé.

- Métastases pulmonaires

Environ 40 à 80 % des localisations secondaires du carcinome papillaire et 30 % de celles du carcinome vésiculaire, sont pulmonaires. Elles apparaissent le plus souvent chez le patient de moins de 45 ans et sont la localisation quasi-exclusive chez l'enfant. Elles sont très peu souvent à l'origine de la révélation du cancer de la thyroïde. Dans la plupart des cas, il est observée une Tg détectable accompagnée ou non de foyers hyperfixants dans la région thoracique à la scintigraphie à l'iode 131 à dose diagnostique ou thérapeutique. Une TDM thoracique en coupes fines doit être effectuée pour mettre en évidence, de façon précise, les lésions (permettant de préciser le nombre, la localisation et la taille de celles-ci). Cette modalité d'imagerie servira de référence afin de juger de l'évolution des lésions sous traitement. Ces lésions sont généralement bilatérales, nombreuses, prédominant aux bases, se présentant dans certains cas sous forme de miliaire métastatique. Dans la majorité des cas, elles sont iodofixantes mais certaines deviendront non ou peu fixantes au cours de l'évolution.

- Métastases osseuses

Environ 2,5 à 12,5 % des lésions secondaires à distance des cancers différenciés de la thyroïde sont osseuses ($2^{ème}$ localisation en fréquence). Elles sont plus fréquentes chez le sujet âgé et en cas de cancer vésiculaire. Elles sont radiologiquement toujours ostéolytiques. Elles sont généralement multiples d'emblée et peuvent être révélatrices du cancer. Elles sont le plus souvent découvertes cliniquement par la présence d'une tuméfaction battante, de douleurs, de complications neurologiques (par exemple une compression médullaire) ou de complications orthopédiques (fracture pathologique). Elles sont parfois déjà présentes au bilan d'extension initial du cancer ou lors de son suivi, diagnostiquées à la suite de l'apparition d'une fixation osseuse pathologique lors d'une scintigraphie à l'iode 131 et/ou dans le cadre d'une augmentation du taux sérique de Tg. Ces lésions osseuses secondaires sont dans la majorité des cas iodofixantes.

2. Prise en charge des récurrences locorégionales et des métastases à distance

Le volume tumoral, la différenciation et l'âge sont trois paramètres pronostiques prédisant la survie au moment des récidives (rechutes locorégionales et à distance). La localisation de ces récidives est également importante car elle conditionne l'éventuelle indication d'exérèse chirurgicale et l'évaluation du caractère hyperfixant à l'iode 131. Environ 60 % des cas de récurrences cervicales et 30 % des cas de récurrences à distance aboutissent sur une rémission. Plus les masses tumorales sont de petit volume plus la rémission a de chance d'être complète. Ceci illustre l'importance de la prise en charge initiale du carcinome au niveau locorégional et du suivi à la suite de cette prise en charge initiale afin de détecter de façon précoce des récidives locorégionales et des lésions secondaires.

a. Récurrences locorégionales

Dans le cas des récidives cervicales, le traitement est en priorité chirurgical. Les récidives ganglionnaires peuvent être réalisées par exérèse chirurgicale avec une faible morbidité, au contraire des reprises chirurgicales de la loge de thyroïdectomie. Le traitement est basé sur la reprise chirurgicale L'évaluation du risque de morbidité est un prérequis à toute reprise chirurgicale. Cette morbidité doit être la plus faible possible par rapport au résultat attendu (réduction ou éradication de la masse tumorale). L'intervention chirurgicale peut être de meilleure qualité par l'apport, dans certaines situations, de l'utilisation de sondes de détection peropératoires (après administration d'une dose traceuse d'iode 131). La morbidité en rapport avec la reprise chirurgicale est plus importante que lors de l'exérèse initiale. Cette morbidité est représentée par les risques d'hypoparathyroïdie et de paralysie récurrentielle. Une irathérapie à dose thérapeutique est recommandée dans les suites de la chirurgie tant qu'une fixation à l'iode 131 persiste. Elle est aussi indiquée si la reprise chirurgicale n'a pas été proposée en raison d'un trop petit volume tumoral ou des caractéristiques de la localisation ne permettant pas d'obtenir une exérèse de qualité sans la survenue de complication. Dans le cas d'une exérèse non macroscopiquement complète, et si la masse résiduelle n'est pas iodofixante, une radiothérapie externe peut être proposée.

b. Métastases à distance

- Traitement par iode des patients avec métastases à distance

Moins de 10 % des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde ont des lésions secondaires à distance. Celles-ci sont initialement présentes dans près la moitié des cas. Elles surviennent au cours du suivi chez l'autre moitié des cas. Théoriquement, les seules lésions secondaires pouvant faire l'objet d'un traitement par iode 131 sont les métastases iodofixantes. En effet, l'efficacité thérapeutique dépend directement de la dose d'irradiation délivrée aux masses tumorales. La supériorité de la stimulation de la TSH et la fixation de l'iode 131 par le tissu tumoral par sevrage en hormones thyroïdiennes par rapport à celles obtenues après injections de rh-TSH est montré dans des publications récentes [83]. Des

activités plus importantes que les doses thérapeutiques habituelles sont quelquefois administrées, toutefois sans que leur influence sur l'efficacité du traitement n'ait été démontrée [84]. L'irathérapie est renouvelée avec une fréquence de 4 à 6 mois durant les deux premières années puis tous les ans, tant que la maladie demeure iodofixante. Dans l'intervalle de chaque traitement, l'hormonothérapie doit être prescrite à dose frénatrice. Il n'existe pas de limite à l'activité cumulative maximale d'iode 131 pouvant être administrée. Cependant, le bénéfice thérapeutique est plus limité au-delà de 22 GBq (600 mCi) et on observe à partir de ce seuil une augmentation significative du risque de second cancer et de leucémie.

Près des 2/3 des patients métastatiques sont iodofixants et parmi ceux-ci, environ la moitié pourra être en rémission grâce à l'irathérapie [85]. La survie globale à 10 ans du diagnostic de lésions secondaires s'échelonne entre 25 à 40 %. L'âge jeune, le petit volume des lésions, l'absence de sous-type histologique agressif sont les principaux facteurs prédictifs de réponse à l'irathérapie. Les sujets ayant toutes ces caractéristiques présentent une survie à 10 ans de plus de 90 %. De plus, un facteur prédictif majeur, étroitement lié aux facteurs précédents cités, est l'absence d'avidité des lésions au FDG [86].

- Cas particulier des métastases osseuses

Il doit être discuté avant tout dans ces situations du risque fracturaire (en particulier concernant les zones porteuses), du risque de complications neurologiques (compressions médullaires par exemple) et/ou de la présence de symptômes douloureux. Dans la mesure du possible, chaque lésion secondaire osseuse doit être réduite ou éradiquée (et consolidée concernant les zones porteuses) par exérèse chirurgicale ou grâce à d'autres moyens locaux (comme l'injection de ciment, la radiofréquence ou l'embolisation). L'irathérapie sera effectuée dans les suites de ces interventions locales, si les lésions sont iodofixantes. La radiothérapie externe peut être proposée en cas d'absence de fixation à l'iode et à visée antalgique. Cette radiothérapie pourra être réalisée idéalement dans les suites de l'irathérapie.

- Radiothérapie externe conventionnelle

Les cancers thyroïdiens différenciés étant peu radiosensibles, la radiothérapie externe n'est pas indiquée en première intention. Son indication doit être discutée au cas par cas selon le contexte et en fonction de l'âge du patient, de la présence d'une symptomatologie douloureuse, du volume des lésions et de leur évolution. Cette radiothérapie ne peut être réalisée que de façon complémentaire et palliative pour des masses tumorales résiduelles ou récidives locorégionales et pour des lésions secondaires inaccessibles à l'exérèse chirurgicale et/ou non iodofixantes. Elle est réalisée généralement en 25 à 30 séances à raison de 5 séances par semaine pour une dose totale de 50 à 60 Gy.

3. Traitement des cancers réfractaires à l'iode

Chez les patients réfractaires à l'iode 131, la survie à 10 ans est estimée à 10%. Ces patients sont définis par la présence d'au moins une des caractéristiques suivantes [87]:
- au moins une lésion secondaire non iodofixante ;
- des lésions secondaires iodofixantes mais qui ne présentent pas de réponse à l'irathérapie ;
- des lésions secondaires qui persistent malgré l'administration d'une activité cumulée d'iode 131 supérieure à 600 mCi ;
- des lésions secondaires non iodofixantes ;
- de l'association de lésions fixantes et non fixantes à l'iode 131.

Ces patients sont généralement âgés, avec un cancer de type histologique peu différencié, dont les lésions secondaires sont de taille importante et sont avides au FDG. La stratégie thérapeutique doit consister en l'association d'un traitement hormonal à dose frénatrice, de traitements locaux comme la chirurgie, la radiofréquence, la cryothérapie, la radiothérapie externe et en cas de dissémination métastatique, des traitements par voie systémique de type inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) actuellement recommandés en première intention [88].

Concernant les ITK, 2 études prospectives randomisées contre placebo ont démontré une meilleure survie sans progression sous ITK : une phase II comparant le vandetanib (inhibiteur des kinases RET, VEGFR et EGFR) au placebo et une phase III comparant le sorafenib (inhibiteur des kinases des VEGFR, PDGFR, RET et de BRAF) au placebo [89-90]. Le vandetanib a ainsi montré une amélioration de la survie sans progression de 5,9 à 11,1 mois. Le sorafenib a montré une amélioration de la survie sans progression de 5,8 à 10,8 mois. Cette étude de phase III a été suivie d'une demande d'autorisation de mise sur le marché du sorafenib pour le cancer thyroïdien de souche vésiculaire, réfractaire et évolutif. Néanmoins, des effets secondaires invalidants et présents chez quasiment tous les patients sont répertoriés pour ces thérapies. Ces principaux effets secondaires sont les suivants : asthénie, nausée, diarrhée, perte de poids, toxicité cutanéo-muqueuse, hypertension artérielle, manifestations hémorragiques ou allongement du QT.

Dernièrement, le selumitinib, un inhibiteur de la voie des mitogen-activated protein kinase (MAP kinases) agissant au niveau de la tyrosine kinase de MEK, a démontré son efficacité pour réinduire la capacité de captation d'iode 131 par les lésions secondaires dans une étude préliminaire sur 20 patients [91]. De nouvelles perspectives thérapeutiques associant traitements par ITK et iode radioactif s'ouvrent pour les patients développant un cancer différencié de la thyroïde avec des lésions secondaires à distance.

II. TEP-TDM AU 18-FDG

A. PRINCIPE DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

1. Principe général de la tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons est une modalité d'imagerie moléculaire non invasive, qui reprend le principe général de la scintigraphie. La TEP consiste en effet à étudier la distribution in vivo d'un radiopharmaceutique préalablement administré dans l'organisme.

La TEP-TDM est une imagerie multi-modalité comportant donc, associés, un système de détection par tomographie par émission de photons (TEP) et un tomodensitomètre à rayon X (TDM). Elle permet la fusion des structures anatomiques visibles en TDM avec les images fonctionnelles obtenues grâce au tomographe à émission de positons. Ceci a l'avantage de permettre non seulement la correction d'atténuation sur les images TEP mais aussi d'obtenir des images anatomo-fonctionnelles tridimensionnelles précises, améliorant la détection et la localisation des processus biologiques étudiés.

La réalisation d'un examen TEP est le résultat d'un ensemble d'opérations, depuis la production de l'isotope, la synthèse de la molécule, l'injection du traceur radioactif, la détection des rayonnements, la reconstruction tomographique, et enfin l'enchaînement d'un ensemble de corrections afin de fournir une image représentative de la distribution du traceur au sein du patient [92].

2. L'émission de positons

a. Les radionucléides émetteurs de positons

Un radiopharmaceutique comporte un radionucléide, qui en TEP est un émetteur de positons par désintégration β^+, utilisé soit seul ou plus habituellement couplé à une molécule vectrice. Il existe une dizaine de radionucléides émetteurs de positons utilisés en TEP. Les caractéristiques physiques des principaux isotopes sont détaillées dans le tableau 3 [93].
On privilégiera les radionucléides :
- de probabilité de désintégration β^+ élevée ;
- de désintégration directe dans l'état stable du nucléide fils ;
- d'énergie cinétique moyenne du positon inférieure à 500 keV.

Le Fluor 18 est l'isotope le plus utilisé. Sa période radioactive plus longue (110 minutes) est compatible avec une production à distance et permet d'être utilisé par des centres ne disposant pas de cyclotron.

^{11}C = carbone 11 ; ^{13}N = azote 13 ; ^{15}O = oxygène 15 ; ^{18}F = fluor 18 ; ^{68}Ga = gallium 68 ; $T_{1/2}$ = période du radioélément ; Parcours = libre parcours moyen dans l'eau ; $E_{\beta+max}$ = Energie cinétique maximale des β+ ; $I_{\beta+}$ = probabilité de désintégration β+ ; γ = émission de rayonnement γ.

Isotope	$T_{1/2}$ [min]	Parcours [mm]	$E_{\beta+max}$ [keV]	$I_{\beta+}$ %	γ [keV]	Production
^{11}C	20	1,1	959	99,8	non	cyclotron
^{13}N	10	1,5	1197	99,8	non	cyclotron
^{15}O	2	2,5	1738	99,9	non	cyclotron
^{18}F	110	0,6	635	96,7	non	cyclotron
^{68}Ga	68,3	2,9	1899	90	négligeable	générateur

Tableau 3 : Principales caractéristiques des émetteurs β^+ [93]

b. L'annihilation de positons

Les émetteurs de positons sont caractérisés par un excès de charges positives dans leurs noyaux. Ils se désintègrent vers un état stable, par une transformation d'un proton en un neutron. Cette transformation appelée désintégration β^+ conduit à l'émission d'un neutrino et d'un positon.

Une fois émis, le positon parcourt quelques millimètres dans les tissus, au cours desquels il perd toute son énergie cinétique par une succession de collisions ionisantes et est donc progressivement ralenti (figure 12).

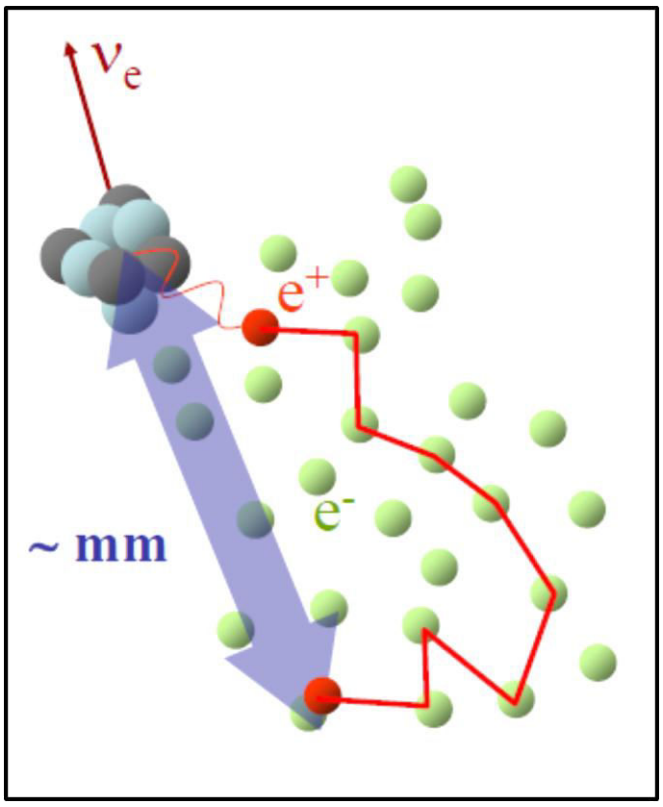

Figure 12 : Thermalisation du positon [93]

Au terme de son parcours, le positon interagit avec un électron du milieu, suivant une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 keV émis de façon anti-colinéaire (figure 13).

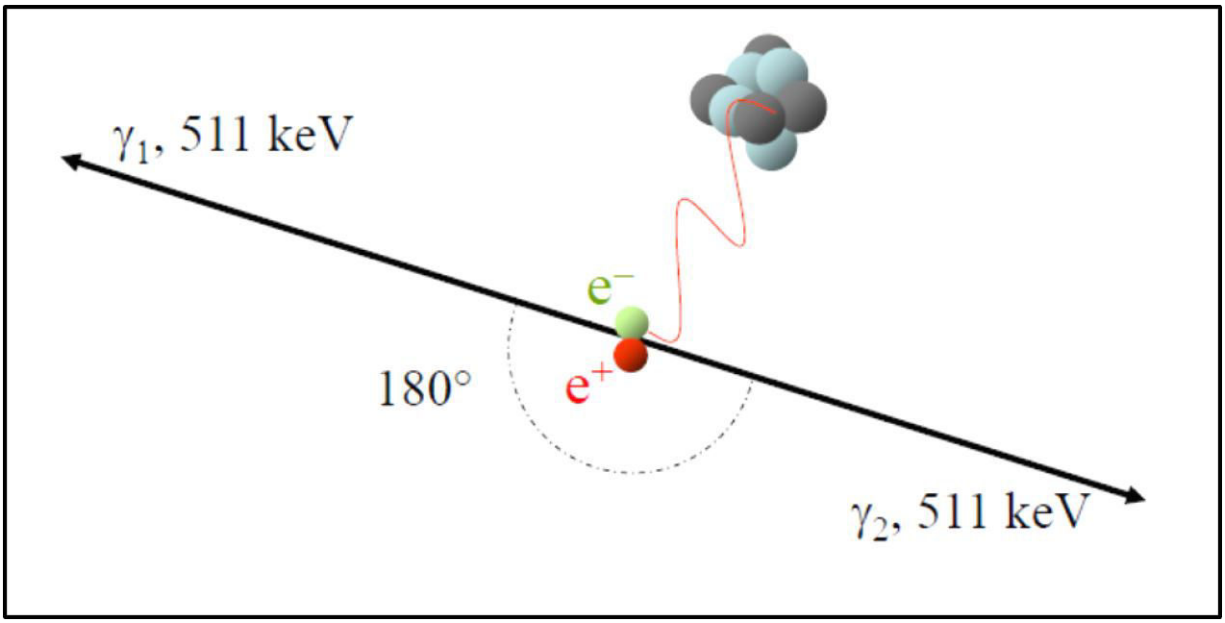

Figure 13 : Annihilation du positon avec un électron [93]

Le principe de base de la TEP consiste à détecter les deux photons de 511 keV pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation. L'information détectée correspond au lieu d'annihilation et non à celui de la désintégration β^+. La distance entre ces deux lieux est appelée libre parcours moyen du positon, elle est déterminée par l'énergie d'émission des positons, et constitue une limite en terme de résolution spatiale de l'image finale obtenue [92]. La faible énergie cinétique des positons du Fluor 18 induit un faible parcours des positons dans la matière avant leur annihilation et donc une imprécision sur leur site d'émission.

3. Principe de fonctionnement d'un tomographe à émission de positons

L'obtention d'une image en TEP s'effectue en deux étapes : la mesure des projections de l'objet par le principe de détection en coïncidence et la reconstruction tomographique qui permet d'estimer la distribution tridimensionnelle du traceur.

a. Détection en coïncidence

En TEP, on recherche un "événement" correspondant à la détection quasi-simultanée de chacun des deux photons d'annihilation émis dans des directions opposées par des détecteurs qui se font face, de part et d'autre du corps. Ces détecteurs sont indépendants et disposés en couronne. Chaque détecteur est constitué d'un ou plusieurs cristaux scintillants et d'un ou plusieurs photomultiplicateurs.

La détection des deux photons doit intervenir dans un bref intervalle de temps appelé fenêtre temporelle (ou fenêtre de coïncidence). Un tel "événement en coïncidence" permet de tracer une ligne de réponse (LDR) entre les deux points de détection. Les intersections de ces lignes amènent à reconstituer une image tomographique.

La détection est basée sur la scintillation produite dans un cristal scintillant par chaque interaction de photon dont l'énergie vaut 511 keV. L'énergie lumineuse ainsi créée est convertie et amplifiée en impulsion électrique par le photomultiplicateur. L'analyse électronique de cette impulsion permet de connaître l'énergie photonique déposée initialement dans le cristal scintillant. Un système de discrimination permet de ne retenir qu'un pic correspondant à une énergie de 511 keV plus ou moins une tolérance appelée fenêtre d'énergie, de l'ordre de 30 %. Ce pic correspond donc aux photons non diffusés au sein du patient et dont l'énergie est totalement absorbée par le cristal soit en une seule interaction, soit après une ou plusieurs interactions dans le détecteur. Enfin, un système électronique reconnait les impulsions d'énergie reçues en coïncidence, c'est à dire dans la même fenêtre temporelle (6 à 15 nanosecondes), provenant a priori de l'annihilation d'un seul positon, donc de la désintégration d'un atome du radionucléide émetteur de positons faisant partie du radiopharmaceutique accumulé au niveau du tissu à détecter. Ce type de collimation, appelée collimation électronique, joue le même rôle que la collimation physique employée sur les gamma-caméras. Elle permet de plus de mesurer simultanément toutes les directions d'émission dans un plan de coupe donné si l'on dispose d'un ensemble de détecteurs entourant totalement le patient (en général un anneau de détecteurs). Afin d'acquérir plusieurs plans de coupes simultanément, plusieurs anneaux de détecteurs sont juxtaposés (typiquement, entre 20 et 40 anneaux).

- Différents types d'événements

- Coïncidences vraies : événements détectés simultanément sur les deux détecteurs, issus de la même annihilation d'un positon et correspondant à des photons d'énergie 511 keV n'ayant subi aucune diffusion sur leur parcours. Elles correspondent à une information utile que l'on cherche à détecter.
- Coïncidences diffusées : ce sont des événements détectés simultanément qui sont issus de la même annihilation. Mais comme l'un ou l'autre des deux photons a subi une diffusion Compton dans le milieu, le photon concerné subit une perte d'énergie et un changement de direction. L'hypothèse que le positon se soit dématérialisé le long d'une ligne de réponse rejoignant les points de détection est fausse. Ce phénomène de diffusion dégrade donc la qualité de l'image et réduit son contraste.
- Coïncidences fortuites : elles correspondent à la détection dans la même fenêtre temporelle de deux photons émis en fait lors de l'annihilation de deux positons différents. La ligne de réponse ne passe par aucune des deux sources radioactives. Ceci contribue à la dégradation de la qualité de l'image par augmentation uniforme du bruit de fond.

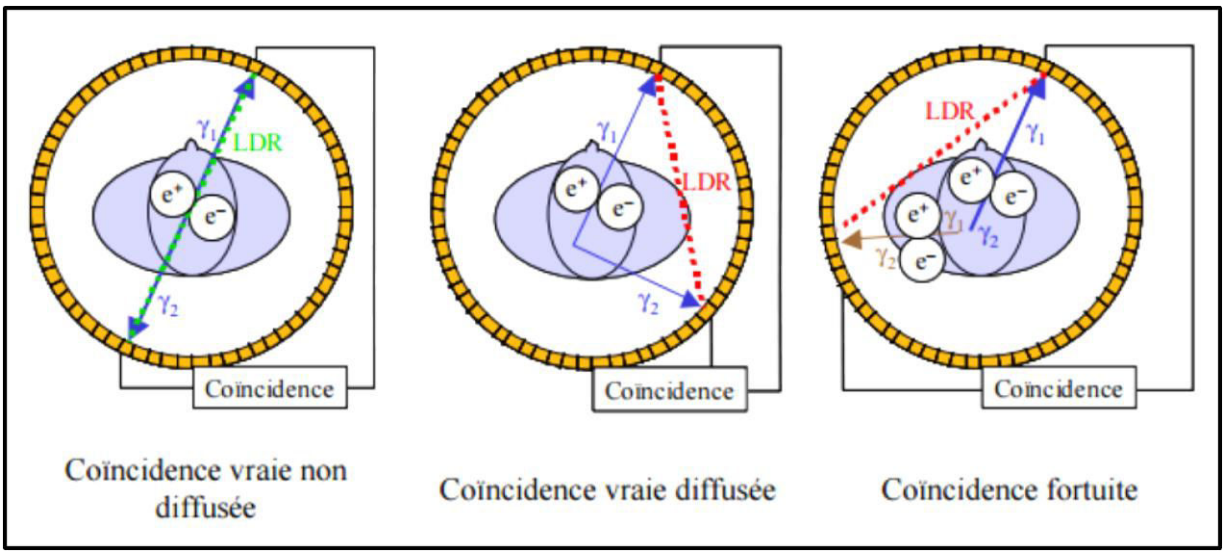

Figure 14 : Divers types d'événements détectés en TEP [94]

b. Reconstruction tomographique

La reconstruction tomographique consiste à estimer à l'aide d'un algorithme mathématique, l'objet d'intérêt (la cartographie en trois dimensions de la concentration du radiotraceur dans l'organisme) qui a donné lieu aux projections en deux dimensions mesurées.

Les algorithmes de reconstruction tomographique les plus utilisés sont les méthodes analytiques de type rétroprojection filtrée et les méthodes itératives de type OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) ou MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization) [95].

c. Correction d'atténuation

La majorité des photons issus de l'annihilation du positon avec un électron vont interagir dans l'organisme. L'interaction du photon dans l'organisme conduit soit à son absorption (et il n'est pas détecté) soit à sa diffusion (et il peut être détecté). Après soustraction d'une estimation des coïncidences diffusées, il ne reste que les coïncidences qui n'ont pas interagi dans l'organisme (N). Pour obtenir une image quantifiée, il faut remonter aux coïncidences qui auraient été détectées en l'absence d'atténuation (N_0). D'après la formule $N = N_0 e^{(-\mu d)}$ où μ est le coefficient linéaire d'atténuation du milieu (en cm^{-1}), et d l'épaisseur du milieu atténuant (en cm), on en déduit qu'il est nécessaire de connaitre μ en tout point de l'image. Connaissant cette carte d'atténuation, on peut calculer le facteur correctif à appliquer à chaque ligne de réponse [93].

Dans le cas des caméras hybrides TEP-TDM, la correction d'atténuation repose sur une acquisition supplémentaire, en mode transmission, acquise grâce au rayonnement X du TDM. Ainsi cette correction permet de restituer une image représentative de la distribution du traceur dans l'ensemble du volume étudié.

d. Semi-quantification en TEP-TDM : SUV

Pour la caractérisation et l'interprétation des différents foyers physiopathologiques de fixation du traceur, l'analyse visuelle des images TEP-TDM est dans la majorité des cas suffisante. En revanche dans certains cas comme celui de l'évaluation thérapeutique, on utilise un index de semi-quantification de l'accumulation du traceur appelé SUV (Standardized Uptake Value).

$$SUV = \frac{C_{TEP}\left[\mathrm{Bq/cm^3}\right]\cdot 10^3}{A_i\left[\mathrm{Bq}\right]}\cdot m\left[\mathrm{kg}\right]$$

C_{TEP} concentration d'activité mesurée dans l'image TEP
m masse du patient
A_i activité injectée, rapportée au début de l'examen

Cet indice est à utiliser avec précaution. Sa valeur dépend entre autres :
- du délai entre l'injection et l'examen ;
- de la glycémie du patient ;
- du poids du patient (rapport tissus adipeux et musculaires) ;
- de la qualité de la quantification (correction de d'atténuation et des diffusés) ;
- de l'effet de volume partiel.

Le SUV est l'index de semi-quantification le plus couramment utilisé en pratique clinique. On utilise souvent le SUV max lorsque l'on considère le pixel le plus intense d'une lésion, mais on peut également calculer le SUV moyen dans un volume d'intérêt.

B. LE FLUORODEOXYGLUCOSE (^{18}F)

L'essor actuel en cancérologie de l'utilisation in vivo, en tomographie par émission de positons (TEP), du FDG marqué au fluor 18 a réactualisé la notion, établie depuis les travaux de Warburg, d'une hyperconsommation de glucose par glycolyse avec production accrue de lactates, au détriment de la voie oxydative, comme l'une des principales caractéristiques métaboliques des cellules cancéreuses.

Le [18F]-fludéoxyglucose ou [18F]-fluorodéoxyglucose ou [18F]-FDG est le premier médicament radiopharmaceutique émetteur de positons pour lequel une utilité clinique a été reconnue en France, avec pour conséquence la délivrance d'une AMM en 1998, remise à jour lors d'une procédure de reconnaissance mutuelle au niveau européen en 2002. La liste des indications explicitement désignées dans l'AMM est détaillée en annexe 6 [96].

1. Mode d'action et biodisponibilité du FDG

Le FDG est un analogue du 2-déoxy-glucose qui, transporté à l'intérieur de la cellule par diffusion facilitée comme le glucose, est ensuite phosphorylé en 6 par l'hexokinase (première enzyme de la glycolyse) en fluoro-2-DG-6-phosphate. Celui-ci, n'étant ni métabolisé ni déphosphorylé, est trappé dans la cellule et s'y accumule, permettant ainsi la visualisation du tissu cible en TEP. L'augmentation de la glycolyse dans les cellules tumorales relève à la fois d'une augmentation de la glycolyse aérobie, fruit de modifications enzymatiques multiples et de déterminisme complexe et d'une augmentation de la capacité de transport permise par l'hyperexpression des transporteurs GLUT1 [97].

Par ailleurs, cette particularité métabolique n’est pas spécifique des cellules cancéreuses. Les leucocytes activés en cas d’infection ou d’inflammation présentent eux aussi une consommation exagérée de glucose, ce qui aboutit en TEP à des foyers de fixation du FDG indiscernables des foyers malins par leur aspect.

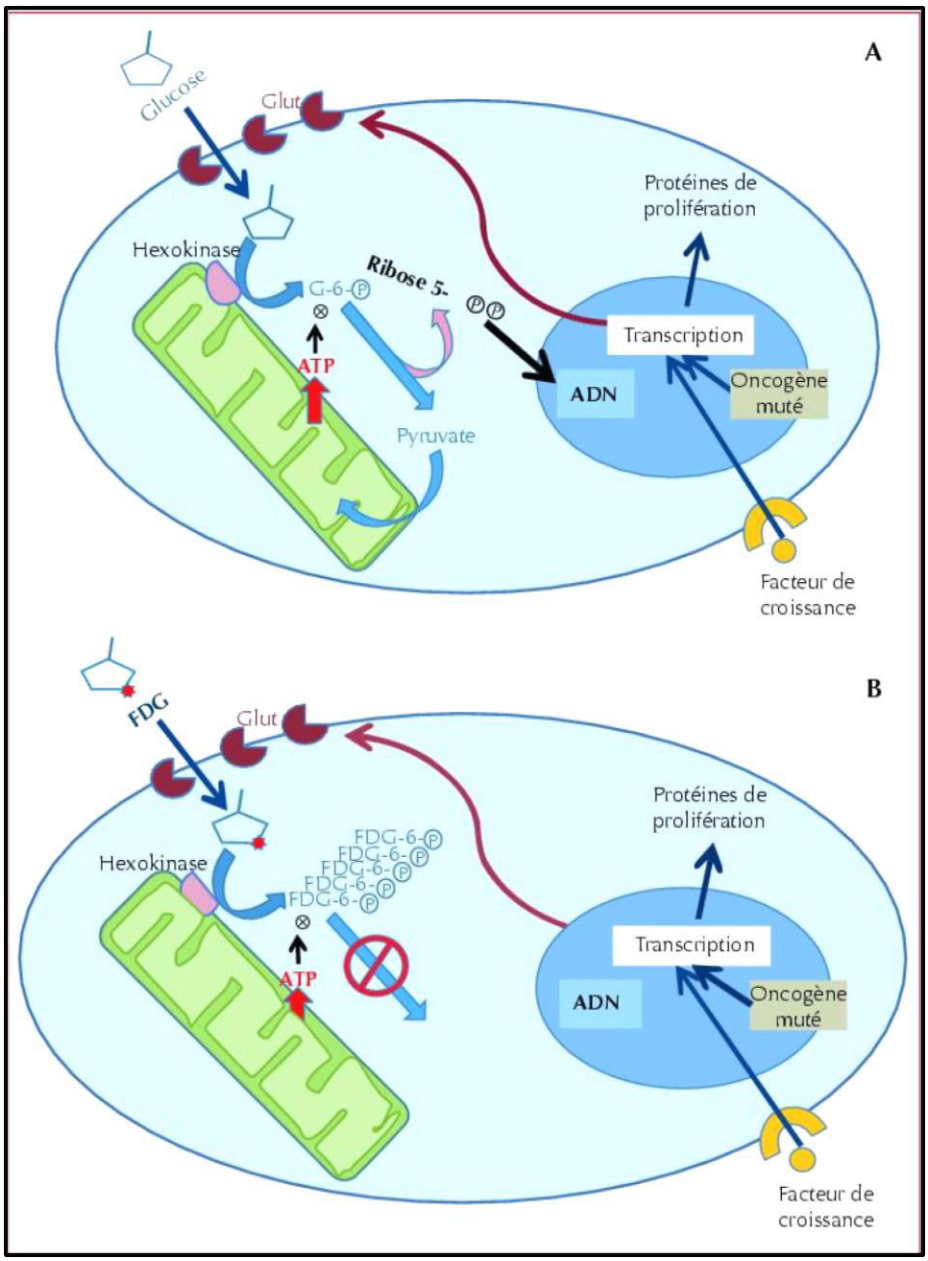

Figure 15 : Schéma du métabolisme du glucose (A) et du FDG (B) dans les cellules en prolifération.

2. Distribution physiologique

Chez les sujets sains, le FDG est largement distribué dans l'organisme et plus particulièrement au niveau du cerveau et du cœur puis, dans une moindre mesure, au niveau des poumons et du foie. L'élimination du FDG est essentiellement rénale avec 20 % de l'activité excrétée dans l'urine dans les 2 heures suivant l'injection (le FDG ne présente pas de réabsorption rénale au contraire du glucose). La fixation dans le parenchyme rénal est faible, mais, du fait de l'élimination rénale du FDG, tout le système urinaire, et surtout la vessie, présente une activité importante. Le FDG traverse la barrière hémato-encéphalique. Environ 7 % de la dose injectée est accumulée dans le cerveau 80 à 100 minutes après l'injection. Environ 3 % de l'activité injectée est incorporée par le myocarde au bout de 40 minutes. La distribution du FDG dans le cœur sain est généralement homogène ; cependant,

des variations régionales pouvant atteindre 15 % sont décrites au niveau du septum inter ventriculaire. Une fraction de la dose injectée, 0,3 % et 0,9 % à 2,4 % s'accumule au niveau, respectivement, du pancréas et des poumons. Le FDG se fixe également, dans une moindre mesure, au niveau des muscles oculaires, du pharynx et de l'intestin. Une fixation musculaire peut être notée en cas d'effort récent ou en cas de tension musculaire au cours de l'examen [98].

3. Modalités de réalisation d'un examen TEP-TDM au 18-FDG [99]

Le patient devra être à jeun depuis au moins 6 heures, ceci permettant de maintenir des taux bas de glycémie et d'insulinémie. Il lui est conseillé de boire abondamment de l'eau avant l'examen. L'injection du médicament radiopharmaceutique dans une perfusion de chlorure de sodium isotonique est ensuite laissée en place permettant de compléter l'hydratation. Une vérification de la glycémie capillaire est effectuée avant l'administration du FDG. Le patient est installé en position allongée ou semi-allongée ne nécessitant pas d'effort musculaire. Après que le patient ait été mis au repos musculaire pendant au moins 15 minutes, le FDG est injecté dans la perfusion ou en intraveineux direct.

L'activité recommandée chez un adulte varie entre 150 et 550 MBq (2 à 6 MBq/kg de masse corporelle), administrée par injection intraveineuse directe. Cette activité est adaptée en fonction du type de caméra TEP utilisée [100].

Après l'administration, le patient doit rester allongé au repos strict, sans lire ni parler pendant 45 à 60 minutes afin de permettre l'accumulation du traceur dans les tissus cibles en évitant toute fixation musculaire. Le patient est alors invité à vider sa vessie puis est positionné dans la machine TEP ou TEP/TDM, l'acquisition des images est alors effectuée.

C. INDICATIONS DE LA TEP-TDM AU 18-FDG DANS LES CANCERS DIFFERENCIES THYROIDIENS

Depuis la première étude publiée en 1987 sur l'intérêt de la TEP au 18-FDG chez les patients ayant un cancer différencié de la thyroïde, cet examen a fait partie des outils de la prise en charge des patients atteints de cancer différencié de la thyroïde avec une récidive suspectée ou iodo-négative. L'indication la plus fréquente de la TEP au 18-FDG concerne les patients présentant une augmentation du taux de Tg alors qu'ils avaient une scintigraphie blanche à l'iode 131 à l'issue du traitement initial. Plus récemment de nouvelles indications ont récemment été proposées [1].

Dans les tumeurs thyroïdiennes, un taux de fixation significatif du FDG se restreint aux tumeurs agressives ou de haut grade, la fixation du traceur n'étant, a contrario, pas retrouvée significative dans le cas des tumeurs bien différenciées. Dès 1996, il est rapporté une relation inverse entre les taux de fixation par iode 131 et FDG dans le cancer thyroïdien (appelé "phénomène flip-flop"). Ceci résultant de la perte de la capacité de concentration de l'iode lors de la dédifférenciation des cellules tumorales, combinée à une augmentation de leur demande en glucose [101]. On peut toutefois observer chez certains patients la coexistence de lésions iodo-fixantes et d'autres avides au FDG.

1. Patients avec un taux de Tg élevé mais avec une échographie cervicale et une scintigraphie à l'iode 131 négatives

La plupart des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde sont guéris après thyroïdectomie totale et ablation par iode 131. Cependant après le traitement initial, environ 20 % des patients ont une Tg élevée mais une scintigraphie à l'iode 131 négative. Dans ce contexte, Padovani et al. [102] ont rapporté que chez 25 % des patients ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale et une ablation par iode 131, une période de 18 mois ou plus est alors requise pour atteindre le taux le plus bas de Tg. Ainsi, dans de nombreux cas, le taux de Tg décroît spontanément en quelques mois ou années après le traitement initial, sans thérapie additionnelle. A l'inverse, une augmentation progressive de la Tg, sous stimulation ou non, est pathologique et va permettre d'identifier les patients présentant une maladie résiduelle avant qu'elle ne devienne cliniquement parlante.

Il existe deux récentes méta-analyses traitant de la précision diagnostique de la 18-FDG TEP et de la 18-FDG TEP/TDM dans le cancer différencié de la thyroïde chez des patients présentant une élévation du taux de Tg post-thyroïdectomie et avec scintigraphie à l'iode 131 blanche (à visée diagnostique ou thérapeutique). Ces deux études mettent en évidence une bonne précision diagnostique avec des valeurs de sensibilité et spécificité respectivement de 79,4 % et 79,4 % pour la plus récente [103] et de 88,5 % et 84,7 % selon Dong et al. [104]. Outre ces données diagnostiques, une exploration positive par TEP/TDM dans cette indication peut influer sur la prise en charge des patients dans 20 à 40 % des cas [105]. Ces changements thérapeutiques peuvent conduire à l'indication ou à l'évitement d'une prise en charge chirurgicale, à des investigations supplémentaires par imagerie ou éventuelle biopsie, à proposer et guider une radiothérapie externe, ou à passer d'un traitement curatif à une gestion palliative dans le cas de maladies avancées. Nous avons rappelés les performances diagnostiques des études les plus récentes dans le tableau 4.

	N	Se (%)	Sp (%)	Seuil Tg Fr (ng/ml)	Seuil Tg St (ng/ml)	Impact PEC (%)
Elboga et al [123]	90	84,8	79,1			
Trybek et al [124]	19				28,5	
Ozdemir et al [125]	71	68,8	78,3		29	
Van Dijk et al [126]	55	69	92		38	13
Giovanella et al [116]	102	86	93	5,5		
Prestwich et al [127]	58	69	76	10		29
Bannas et al [128]	30	68	60		10	57
Sibille et al [129]	55	83	71	1,2		36
Na et al [118]	68	69,4	66,7		5	34
Vural et al [130]	105	66,7	92	1,9	38,2	
Shammas et al [131]	61	68	82		10	44

Tableau 4 : Résultats des principales études récentes ayant porté sur la TEP dans les cancers thyroïdiens

N = nombre d'examens **; PEC =** prise en charge

2. TEP-TDM au 18-FDG : un outil pronostique

La majorité des cancers différenciés de la thyroïde métastatiques ont une forte avidité pour le FDG, ce qui suggère la présence de cellules tumorales peu différenciées, agressives et métaboliquement actives. Ainsi cela indique un pronostic péjoratif et une réduction de la survie. Inversement, les patients métastatiques dont les lésions ne fixent pas le FDG ont une survie proche de celles des patients non métastatiques et sans anomalie en TEP [106]. Une étude française [107] a montré que le taux de fixation du FDG est un très bon facteur pronostique de survie globale et que les cancers avides de FDG devaient être considérés comme les plus agressifs. Ils ont rapporté que le taux de fixation de FDG était le seul facteur pronostique de survie significatif parmi d'autres facteurs tels que l'âge, le sexe, la TNM ou le type histologique. Le SUVmax et le nombre de lésions avides de FDG étaient aussi des facteurs pronostics importants.

3. Patients avec une maladie réfractaire à l'iode

Après le traitement initial, la rechute du cancer de la thyroïde survient dans 5 à 27 % des cas principalement chez les patients avec une maladie étendue et un type histologique agressif. Dans 75 % des cas de rechute, la maladie est localisée uniquement en cervical et les métastases à distances ne sont observées que chez les 25 % des patients.

Uniquement 2/3 des patients métastatiques présentent une fixation de l'iode 131. La rémission complète est alors obtenue chez plus des 2/3 des patients avec rechute ganglionnaire et seulement chez 1/3 des patients avec métastases à distance. Les sujets qui ne répondent pas à la thérapie par iode 131 sont définis comme des patients présentant une maladie réfractaire à l'iode. Ceux-ci peuvent être répartis en quatre catégories [108] :

- patients avec une maladie métastatique qui ne répond pas à l'irathérapie dès le traitement initial ;
- patients dont les lésions perdent leur capacité à fixer l'iode après une première période où cette capacité était effective ;
- patients chez qui la capacité à fixer l'iode est maintenue pour certaines lésions mais pas pour d'autres ;
- patients avec une maladie métastatique qui progresse en dépit d'une fixation à l'iode conservée.

Chez ces patients réfractaires à l'iode, outre l'échographie cervicale, le scanner cervical et thoraco-abdominal, l'IRM encéphalique et médullaire, la TEP/TDM au FDG peut être utilisée pour compléter le bilan d'extension de la rechute et évaluer la progression de la maladie [1]. La TEP/TDM au FDG peut aider à identifier les sites atteints par la maladie puis à évaluer la progression ou la réponse à la thérapie (tels que les inhibiteurs de la tyrosine kinase) et à identifier des lésions nécessitant une intervention additionnelle (chirurgie, radiothérapie externe, ablation par radiofréquence, cryothérapie, ou embolisation).

4. Evaluation de la réponse aux thérapies ciblées

La survie des patients métastatiques de cancer réfractaire à l'iode est variable, la maladie étant indolente chez certains patients et rapidement progressive chez d'autres. Les patients ayant un développement métastatique extensif, une maladie réfractaire à l'iode et une TEP/TDM au FDG positive sont plus susceptibles d'avoir une maladie progressive et une médiane de survie inférieure à 5 ans.

Les récentes données concernant la pathogénèse moléculaire et cellulaire des cancers thyroïdiens a permis le développement de diverses nouvelles thérapies ciblées. En particulier, les inhibiteurs de tyrosine kinase devraient être limités à certains groupes de patients métastatiques très sélectionnés, du fait de leurs nombreuses toxicités, souvent graves et occasionnellement fatales [109]. Dans ce contexte, la TEP/TDM au FDG peut fournir une base de sélection plus uniforme au contraire des critères de sélection morphologiques traditionnels tels que la mise en évidence d'une progression par changement de la taille des lésions (critères RECIST).

Pour exemple, Carr et al. [110] ont conduit un essai de phase II consistant en l'évaluation de l'efficacité d'une administration continue de Sunitinib (37,5 mg par jour) chez des patients métastatiques et réfractaires à l'iode. Ils ont considéré comme critère d'inclusion l'existence de lésions avides au FDG avec une fixation supérieure au bruit de fond. L'évaluation de la réponse par une TEP/TDM au FDG après 7 jours de traitement était ensuite considérée comme un indicateur précoce de réponse. Cependant des études plus larges et randomisées sont nécessaires pour vérifier que l'évaluation par TEP/TDM au FDG peut effectivement aider à identifier les patients susceptibles de répondre ou non aux nouvelles thérapies ciblées.

5. Staging initial et suivi des patients à haut risque avec sous-type histologique agressif

Les patients avec un cancer différencié thyroïdien de stade tumoral avancé ou avec des métastases à distance lors du diagnostic initial et ceux ayant un sous-type histologique agressif sont considérés comme étant à haut risque. Chez ces patients, fréquemment, les lésions ne sont pas fixantes à l'iode et par conséquent ne tirent pas de bénéfice d'une thérapie par iode 131.

En plus de la première scintigraphie à l'iode 131 à dose thérapeutique, Rosenbaum-Krumme et al [111] ont pratiqué une TEP/TDM au FDG au moment du diagnostic initial chez 90 patients avec un stade tumoral avancé afin d'évaluer l'extension de la maladie et le possible rôle de la TEP/TDM au FDG dans la prise en charge clinique. Environ 30 % des patients avaient des lésions avides de FDG après thyroïdectomie, 29 % avaient des lésions fixant l'iode et 8 % avaient des lésions à la fois iodo-fixantes et avides au FDG. La TEP/TDM au FDG a permis dans 9 % des cas d'améliorer le staging initial et a conduit à un changement dans la prise en charge dans 21 % des cas.

Les rares sous-types histologiques agressifs de cancer thyroïdien tels que les carcinomes à cellules de Hürthle (ou oncocytaires), les carcinomes peu différenciés et les carcinomes anaplasiques de thyroïde sont généralement non iodo-fixants et ont un pronostic défavorable. Les quelques études qui ont évalué le rôle de la TEP au FDG dans ces sous-types histologiques de cancer thyroïdien ont montré que cette technique peut fournir, au moment du diagnostic initial, des informations sur l'étendue de la maladie et sur le pronostic [112].

6. Nodules thyroïdiens avec cytologie indéterminée

15 à 30 % des cytoponctions de nodules thyroïdiens sont rendues avec un résultat indéterminé ou douteux. Chez ces patients, une hémi-thyroïdectomie est indiquée pour exclure une malignité, celle-ci n'étant alors retrouvée que dans seulement 20 à 30 % de cas [113].

L'efficacité de la TEP/TDM au FDG dans la prédiction du potentiel de malignité de nodules thyroïdiens indéterminés a largement été évaluée. Malheureusement, les études disponibles ont rapporté des données jusqu'ici variables et ont parfois abouti à des résultats conflictuels. Ceci est retranscrit dans le guide de l'ATA [1], qui n'est ni pour ni contre l'utilisation de la TEP au FDG dans cette indication. En effet, bien que la forte VPN de l'examen puisse aider à exclure une éventuelle malignité de nodules n'étant pas avides au FDG et donc à éviter une chirurgie inutile, quelques cancers peuvent passer inaperçus en raison d'un certain nombre de faux négatifs. D'autre part la positivité de l'examen peut à l'inverse être en rapport avec des lésions bénignes [135].

7. TEP-TDM au 18-FDG pour radioguider la chirurgie

Enfin, on mentionnera en dehors de ces indications diagnostiques que la TEP au FDG peut être utilisée dans le cadre de la chirurgie radioguidée afin d'identifier une récidive cervicale d'un cancer non iodo-fixant à l'aide d'une sonde gamma. Le principe est similaire à celui utilisé pour localiser des métastases locorégionales lors d'une chirurgie radioguidée de cancer fixant l'iode. Cette technique peut être utilisée également pour localiser des ganglions métastatiques avides au FDG, en particulier ceux siégeant dans un site inhabituel ou dans un lit chirurgical irrégulier et fibreux. De plus, l'utilisation de la sonde gamma peut permettre de détecter des ganglions métastatiques non visualisés sur l'examen TEP/TDM et peut aider à confirmer la résection complète des tissus pathologiques [105]. L'exposition professionnelle aux radiations en per et péri-opératoire du personnel impliqué dans la chirurgie radioguidée au FDG reste très faible. En effet, l'irradiation maximale reçue par le chirurgien est évaluée de 10 à 580 µSV par cas [114].

Pour exemple, Kraeber-Bodere et al. [115] ont utilisé cette procédure pour 10 patients chez qui une à cinq lésions iode-négatives étaient détectées par une TEP au FDG. Le radioguidage chirurgical s'est avéré complémentaire de l'imagerie TEP/TDM et a détecté tous les foyers hyperfixants identifiés en préopératoire. En revanche la technique n'a pas révélé de nouvelle lésion non visualisée en préopératoire, mais elle a permis au chirurgien de vérifier que tous les foyers hyperfixants détectés avaient bien été réséqués.

8. Controverses et zones d'incertitude

a. Valeur seuil de thyroglobuline pour la sélection des patients devant bénéficier d'une TEP au FDG

L'indication la plus fréquente de la TEP/TDM au FDG dans la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde consiste en l'identification des localisations d'une récidive du cancer chez les patients avec élévation de la Tg et explorations par scintigraphie à l'iode 131 et échographie cervicale, négatives. Selon l'ATA, la TEP au FDG ne devrait être pratiquée que dans les cas où la Tg stimulée est supérieure à 10 ng/mL [1]. Cependant, ces recommandations sont principalement basées sur des études ayant été conduites avec un examen TEP seul, sans l'apport de la TDM couplée. Or l'apport d'une imagerie hybride a significativement augmenté la sensibilité et la spécificité de la TEP au FDG.

Bien que le taux de Tg soit corrélé à la charge tumorale et que les vrais positifs en TEP/TDM au FDG augmentent en proportion avec l'ascension du taux de Tg, de multiples auteurs suggèrent que la valeur seuil de 10 ng/mL pour une Tg stimulée reste un critère sous-optimal de sélection des patients pour la pratique d'une TEP/TDM au FDG. Giovanella et al. ont rapporté des vrais positifs chez 14 patients sur 30 (46 %) avec un taux de Tg inférieur à 10 ng/mL [116]. De même Vera et al. ont rapporté 20 patients vrais positifs sur 44 (45 %) avec un taux de Tg également inférieur à 10 ng/mL sous LT4 [117]. Bien qu'il n'ait pas été trouvé de corrélation significative entre le taux de positivité en TEP et la concentration de Tg, il a néanmoins été retrouvé une tendance à la significativité de cette corrélation concernant la Tg non stimulée ($p = 0,07$). Na et al. ont rapporté une positivité de la TEP au FDG chez 10 patients sur 26 (38 %) avec un taux de Tg stimulé entre 5 et 10 ng/mL [118], ce qui suggère que la TEP/TDM au FDG peut être aussi utile chez les patients avec un taux de Tg stimulée relativement bas.

Récemment, la vélocité et le temps de doublement de la thyroglobuline non stimulée ont été étudiés comme facteurs prédictifs de survie, chez les patients avec cancer différencié de la thyroïde en récidive locorégionale ou métastatique [119-120]. Comme un temps de doublement de Tg court indique une croissance tumorale rapide, les patients avec temps de doublement court sont susceptibles d'avoir une maladie agressive, qui est souvent détectable par TEP/TDM au FDG alors même que le taux de Tg est relativement peu élevé sous LT4. Par conséquent, quelques auteurs préconisent une pratique de la TEP/TDM au FDG chez tout patient avec une majoration rapide du taux de Tg, même si celui-ci reste en dessous d'un éventuel cut-off [121].

Au total, il apparaît qu'il n'existe pas de réelle valeur seuil. La décision de pratiquer ou non une TEP/TDM au FDG doit être prise pour chaque patient en fonction des données clinico-biologiques et du risque individuel.

b. TEP au FDG : avec ou sans stimulation de la TSH ?

L'augmentation de la fixation au FDG de lésions métastatiques sous stimulation de la TSH peut être expliquée par la plus forte demande métabolique du tissu thyroïdien stimulé. Des études physiologiques ont montré que la TSH stimule le système de transport du glucose par augmentation du nombre de transporteurs GLUT fonctionnels dans la membrane plasmique et par stimulation de la voie de la glycolyse. Selon les référentiels de l'ATA, la sensibilité de la TEP/TDM au FDG peut être améliorée marginalement avec une stimulation de la TSH (plus particulièrement chez les patients avec des valeurs basses de Tg).

Dans une méta-analyse de Ma et al. [122], afin d'étudier les effets de la stimulation de la TSH sur la fixation du FDG, 7 études prospectives ont été étudiées incluant au total 168 patients ayant bénéficié d'une TEP/TDM au FDG pour élévation du taux de Tg avec scintigraphie à l'iode 131 négative. Les TEP/TDM au FDG effectuées sous stimulation étaient comparées à d'autres TEP/TDM sous suppression de TSH chez les mêmes patients. Cette méta-analyse a révélé une différence statistiquement significative dans le nombre de patients avec des lésions vraies positives et le nombre de ces lésions, en faveur des TEP/TDM réalisées sous stimulation de la TSH. Ces résultats suggèrent donc que la stimulation de TSH après sevrage en LT4 ou administration de rh-TSH augmente significativement la sensibilité de la TEP/TDM au FDG et que la stimulation de la TSH devrait être recommandée pour les patients avec cancer différencié de la thyroïde devant bénéficier d'un examen TEP/TDM au FDG pour une élévation de la Tg avec négativité de la scintigraphie à l'iode 131. Cependant, l'utilité clinique de l'identification de petits foyers hyperfixants et de patients récidivants supplémentaires doit encore être démontrée, d'autres études étant requises afin de mettre en évidence un bénéfice clinique par la pratique d'une TEP/TDM au FDG sous stimulation de TSH.

9. En résumé

L'utilisation de la TEP/TDM au FDG a grandement progressé ces dernières années afin de devenir une modalité d'imagerie essentielle dans la prise en charge post-opératoire des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde. Ainsi, en dehors de l'indication la plus fréquente concernant les patients présentant une élévation du taux de Tg mais avec une scintigraphie à l'iode 131 négative, la TEP/TDM au FDG peut également avoir un rôle dans l'identification des patients à haut risque de récidive, dans la prise en charge des cancers réfractaires à l'iode, dans les évaluations de patients avec une maladie métastatique bénéficiant de thérapies ciblées, dans le bilan d'extension initial et le suivi de patients présentant un sous-type histologique agressif et dans l'évaluation de nodules thyroïdiens avec un résultat de cytoponction indéterminé.

Même si le taux de détection de lésions métastatiques augmente avec l'élévation du taux sérique de Tg, il n'existe pas de seuil de Tg clairement identifié à partir duquel une TEP/TDM au FDG peut être réalisée chez les patients présentant une élévation du taux de Tg mais une scintigraphie à l'iode 131 négative. Dans la majorité des cas, la décision de réaliser une TEP au FDG chez ces patients doit se baser sur le contexte clinico-biologique et le risque de récidive de la néoplasie.

L'intérêt de la réalisation systématique de la TEP sous stimulation de la TSH (par sevrage ou par injection de rh-TSH) n'est pas clairement établit, et cela en dépit de données suggérant un meilleur taux de détection des lésions pour des examens TEP/TDM au FDG réalisés sous stimulation de la TSH par rapport aux examens réalisés sous hormonothérapie.

PARTIE II : ETUDE CLINIQUE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact de la TEP/TDM au FDG, à l'échelle de notre établissement, dans la prise en charge des patients suspects de récidive de cancer différencié de la thyroïde devant une élévation des marqueurs (thyroglobuline ou anticorps anti-thyroglobuline (AAT)) et/ou la présence d'anomalies détectées à l'échographie cervicale, dans un contexte de scintigraphie à l'iode 131 négative.

II. MATERIEL ET METHODE

A. POPULATION

Cette étude rétrospective a reçu l'avis favorable du comité d'éthique de notre établissement. Tous les examens TEP-TDM au FDG réalisés entre juillet 2010 et décembre 2013 au CHU de Poitiers chez des patients suivis pour un cancer différencié de la thyroïde ont été considérés. Les patients étaient exclus de l'étude en cas de données clinico-biologiques insuffisantes avant et/ou après la réalisation de l'examen TEP. Ont également été exclus les examens TEP-TDM au FDG pratiqués dans le cadre d'une indication autre que le bilan d'une suspicion de récidive de cancer différencié de la thyroïde avec scintigraphie à l'iode 131 négative. Les examens TEP-TDM au FDG exclus de l'étude étaient pratiqués majoritairement dans le cadre du bilan initial ou du suivi à titre systématique des patients à haut risque présentant un sous-type histologique agressif ou étaient utilisés comme outil pronostique chez des patients métastatiques d'emblée. Les examens de suivi sous thérapie ciblée et les examens concernant des carcinomes anaplasiques ont été également exclus.

Les critères d'inclusion étaient les suivant :

- Cancer thyroïdien différencié ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale suivie d'une ablation du résidu post-chirurgical par irathérapie à l'iode 131 ayant permis d'obtenir une scintigraphie blanche à l'iode 131,

- Suspicion de récidive devant une élévation du taux de Tg ou d'anticorps anti-Tg et/ou d'anomalies mises en évidence en échographie cervicale,

- Examen TEP/TDM réalisé en raison de la suspicion de récidive.

Pour chaque patient, nous avons considéré l'âge, le sexe, l'histologie, le stade TNM, le groupe à risque, la date et le type de chirurgie initiale et d'éventuelles reprises chirurgicales, l'activité cumulée d'irathérapie, les taux sériques d'anticorps anti-thyroglobuline et de thyroglobuline sous traitement par lévothyroxine et sous stimulation après sevrage ou injection de rh-TSH le cas échéant. Nous avons également recueilli les résultats des autres examens d'imagerie réalisés : échographie cervicale, scintigraphie à l'iode 131 (à dose thérapeutique ou diagnostique) et éventuellement TDM thoraco-abdomino-pelvienne et scintigraphie osseuse. L'ensemble de ces données ont essentiellement été obtenues à partir du logiciel Télémaque® de gestion des données des patients du CHU de Poitiers.

Ont été considérés les taux sériques de Tg sous freination ou stimulation de la TSH et d'AAT dosés au maximum dans les deux mois précédant l'examen. Le stade de la maladie lors du diagnostic a été défini en accord avec le système de classification des tumeurs malignes (TNM de 2009). La classification en groupe à risque a été établie selon le consensus européen de 2006 [2].

B. SUSPICION DE RECIDIVE

La suspicion de récidive de cancer différencié de la thyroïde a été établie devant une élévation du taux de Tg (ou anticorps anti-Tg) et/ou l'apparition d'anomalies à l'échographie cervicale dans un contexte de scintigraphie à l'iode 131 négative.

Les valeurs de taux sérique de Tg ont été mesurées grâce à une trousse de dosage immunoradiométrique (BRAHMS® sensitive KRYPTOR™). La première génération présentait un seuil de détectabilité de 0,8 ng/ml. Le seuil de la deuxième génération disponible à partir de 2013, était de 0,15 ng/ml. Cette méthode de dosage était standardisée sur le standard européen de référence CRM 457. La recherche concomitante d'AAT par dosage immunologique (automate BRAHMS® KRYPTOR™) était positive si son taux était supérieur à 20 UI/ml. Pour chaque examen nous avons disposé du dosage de Tg sous traitement par L-Thyroxine et, pour certains examens, du dosage de Tg avec stimulation de la TSH (après sevrage hormonal ou injection IM de rh-TSH), effectués à moins de deux mois de l'examen TEP/TDM. Le taux de Tg était considéré comme pathologique selon le contexte clinique et la cinétique de l'élévation du taux, sans seuil pathologique strictement défini.

L'échographie grâce à ses différents modalités (mode B, doppler couleur) a permis la détection et la caractérisation de lésions cervicales suspectes de la loge de thyroïdectomie ou ganglionnaires (localisation, forme, échogénicité, contenu, vascularisation, calcifications, présence d'un hile). Toutes les échographies cervicales ont été pratiquées par le même praticien expérimenté (MHBP).

Les scintigraphies à l'iode 131 ont été réalisées après l'administration soit d'une activité thérapeutique de 3700 MBq (100 mCi) soit d'une activité diagnostique de 185 MBq (5 mCi). Pour tous les examens, l'administration per os d'une gélule d'iode 131 s'est faite après stimulation par rh-TSH (Thyrogen®) ou sevrage hormonal pour atteindre un taux de TSH élevé. Les balayages corps entier ont été acquis à raison de 14 cm/min en moyenne, ce qui permettait d'obtenir une imagerie planaire corps entier en 12 min en moyenne. Pour certains patients, une acquisition TEMP-TDM complémentaire centrée sur la région cervicale complétait l'examen.

La date de la dernière scintigraphie à l'iode 131 réalisée était très variable dans notre population pouvant être de plusieurs années antérieures à la réalisation de la TEP.

C. PROTOCOLE D'ACQUISITION TEP

Les examens TEP/TDM au 18FDG ont été réalisés en utilisant les protocoles habituels de routine clinique, sur une caméra hybride GEMINI (Philips©) associant le tomographe à émission de positons Allegro au Scanner bi-barrettes Dual Slice Mx8000 pour les examens réalisés jusqu'en juin 2012, puis sur une caméra hybride Biograph mCT 40 TOF (Siemens©).

Pour chaque réalisation de TEP/TDM, les patients étaient à jeun depuis au moins six heures. Un contrôle de la glycémie et une mise au repos neurosensoriel et musculaire dans un endroit calme pendant 45 minutes était effectués avant l'injection IV de 3 à 5 MBq/kg de 18FDG selon la machine TEP utilisée. En vue de la correction d'atténuation et de la localisation anatomique, une acquisition TDM « low dose » sans injection de produit de contraste était effectuée sur l'ensemble du champ exploré en scintigraphie. Les paramètres techniques de l'acquisition TDM étaient :

- Pour la caméra hybride GEMINI (Philips©), un courant délivré de 140 kV, une intensité de 130 mA, une vitesse de rotation du tube de 0,75 secondes et une épaisseur de coupe de 6,5mm.
- Pour la caméra hybride Biograph mCT (Siemens©), un courant délivré de 120 kV, une vitesse de rotation du tube de 0,5 seconde et une épaisseur de coupe de 5 mm. L'intensité utilisée était automatiquement adaptée en fonction de la corpulence du patient sur les données du topogramme initial en utilisant le logiciel Care Dose 4D utilisé en routine (Siemens©).

Les acquisitions TEP corps entier étaient constituées de plusieurs champs tomographiques jointifs de 2 minutes 30 (3 minutes 30 sur la région cervicale) qui étaient acquis dans la direction cranio-caudale du vertex jusqu'à mi-cuisse, les bras étant le long du corps ou levés. Les images étaient ensuite reconstruites avec une méthode itérative avec et sans correction d'atténuation. Avec la caméra GEMINI (Philips©), les images étaient reconstruites avec l'algorithme itératif RAMLA 3D et lissées avec un filtre gaussien (FWHM 5 mm). Avec la caméra hybride Biograph mCT (Siemens©) la reconstruction des images a été effectuée avec un algorithme itératif de type OSEM-TrueX-TOF avec 3 itérations et 21 sous-ensembles puis avec application d'un filtre gaussien 3D (FWHM 5 mm).

D. RELECTURE DES IMAGES TEP

Les images d'émission corrigées de l'atténuation ainsi que les images fusionnées ont été interprétées par au moins un médecin nucléaire expérimenté et un interne de médecine nucléaire. Les examens étaient lus à l'aide d'une console Siemens Syngo.via Workstation®. La relecture des images était confrontée aux résultats des autres examens d'imagerie, à l'histoire clinico-biologique du patient et aux données histologiques éventuelles.

L'analyse visuelle consistait à définir comme pathologique toute augmentation focale de la captation du FDG significativement différente de la distribution physiologique du traceur. L'acquisition TDM réalisée pour la correction d'atténuation des images TEP permettait une localisation anatomique des foyers hypermétaboliques, et aidait à la définition des caractéristiques morphologiques des anomalies visualisées en TEP.

Il a été déterminé le nombre de foyers hypermétaboliques pathologiques total et par localisation (loge de thyroïdectomie, ganglions cervicaux, ganglions extra-cervicaux, métastases d'organe à distance).

L'intensité des fixations pathologiques a été appréciée par la mesure du SUV maximal (SUVmax), c'est à dire la concentration radioactive maximale de la zone d'intérêt normalisée par l'activité injectée et le poids du patient.

E. CONFIRMATION DES RECIDIVES ET SUIVI DES PATIENTS

Tous les patients ont été suivis dans notre établissement. Les résultats TEP ont été confrontés aux données histologiques lorsqu'elles étaient disponibles ou à défaut avec les données de suivi clinique et paraclinique des patients incluant les autres modalités d'imagerie (échographie, TDM voir TEP-TDM au FDG pratiqués ultérieurement) et la cinétique des taux de Tg et d'AAT dans les années suivant la pratique de l'examen TEP-TDM.

L'augmentation significative en taille des lésions connues et/ou l'apparition de nouvelles lésions et/ou l'augmentation significative des marqueurs ont été considérées comme une évolution de la maladie.

De même, une diminution du taux de Tg après une nouvelle thérapie d'iode 131 prescrite de façon empirique confirmait le caractère pathologique de ce taux de Tg.

Ainsi, pour chaque patient les données de suivi suivantes ont été recueillies : les données histologiques dans les suites d'une prise en charge chirurgicale ou d'une cytoponction de tissu suspect de malignité, les résultats des autres examens d'imagerie voire des examens TEP-TDM au FDG pratiqués ultérieurement, l'évolution des taux sériques de Tg et d'anticorps anti-Tg, le type de prise en charge effectuée ou proposée dans les suites de l'examen (abstention, chirurgie, cytoponction, irathérapie, radiothérapie, thérapie ciblée), ainsi que la durée du suivi.

Les examens TEP/TDM au FDG ont été définis comme :

. ***Vrai positif*** (VP) en cas d'augmentation de la captation pathologique du FDG confirmée par une histologie maligne et/ou une évolutivité lors du suivi ;
. ***Faux positif*** (FP) en cas d'augmentation de la captation de FDG en rapport avec une histologie bénigne et/ou une absence d'évolutivité lors du suivi ;
. ***Vrai négatif*** (VN) en cas d'absence de captation pathologique du FDG et l'absence d'évolutivité lors du suivi (et/ou d'histologie bénigne) ;
. ***Faux négatif*** (FN) en cas d'absence d'augmentation de la captation du FDG mais avec une évolutivité lors du suivi et/ou une histologie maligne.

F. IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La TEP/TDM au FDG a été définie comme influant sur la prise en charge thérapeutique lorsque son résultat, en confirmant des lésions connues comme probablement malignes ou en identifiant de nouvelles lésions, a modifié la thérapeutique (abstention thérapeutique, chirurgie, irathérapie, radiothérapie externe, thérapie ciblée, chimiothérapie).

Les examens TEP/TDM au FDG négatifs ont été estimés, par défaut, comme n'influant pas sur la prise en charge.

G. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables quantitatives ont été exprimées par leurs moyennes, écarts-types, valeurs extrêmes et leurs médianes.

Les sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN), et précision diagnostique de la TEP ont été calculées. Le gold standard était établi sur le suivi clinico-biologique, les données d'imagerie complémentaires et l'histopathologie des lésions quand elles étaient disponibles.

L'influence sur les performances de la TEP de la taille des lésions, du SUV max ainsi que des taux de Tg sous traitement et sous stimulation de la TSH, ont été étudiés avec le test de Kruskal-Wallis.

Des seuils optimaux de variables continues (Tg sous traitement par LT4 et sous stimulation) ont été déterminés au moyen de courbes ROC.

Le test de Chi 2 a été utilisé afin de comparer les proportions d'examens positifs et négatifs selon le type histologique de cancer thyroïdien, le point d'appel pour la pratique de l'examen, et le taux de Tg.

La correlation entre le taux de Tg et le SUVmax a été déterminée par le calcul du coefficient r de Pearson.

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Les tests ont été effectués au moyen du logiciel MedCalc version 16.4.3.

III. RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Dans cette étude rétrospective ont été inclus 81 examens TEP/TDM au FDG qui ont été réalisés chez 60 patients de juillet 2010 à décembre 2013 (figure 16).

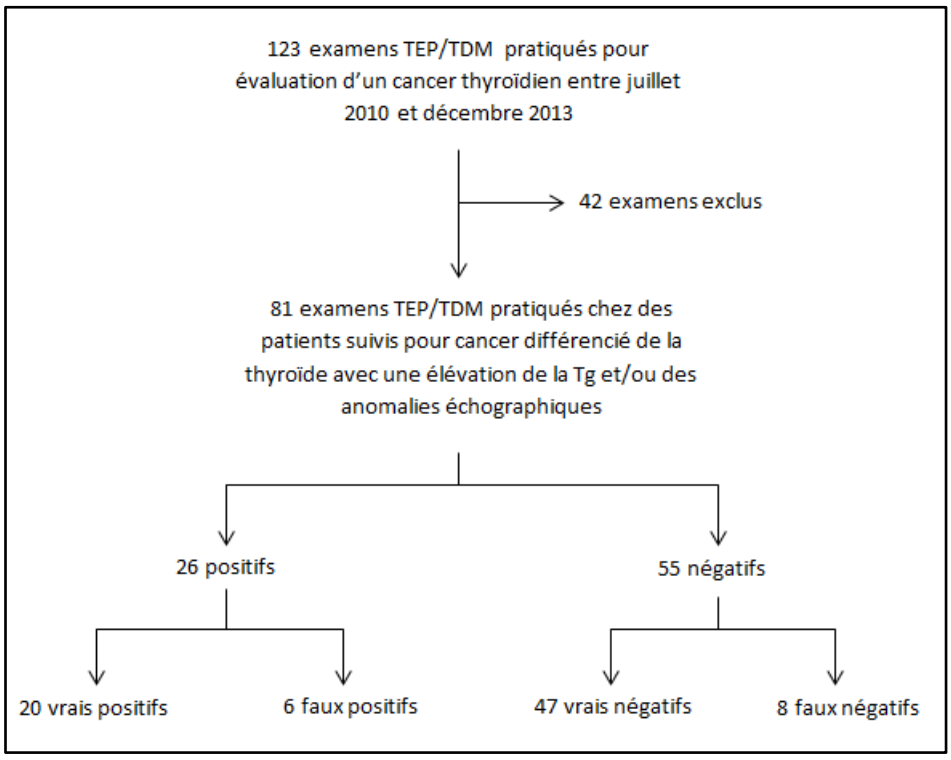

Figure 16 : Design de l'étude et résultats des examens TEP/TDM au FDG

Il s'agissait de 41 femmes et 19 hommes (sex-ratio 0,46), avec une moyenne d'âge de 56 +/- 15 ans, atteints majoritairement de carcinomes papillaires (45), mais aussi vésiculaires (8), oncocytaires (5) ou peu différenciés (2).

Les principales caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 5. D'après la classification en groupe à risque du consensus européen [2], la grande majorité des patients était à haut risque (93 %).

Les stades initiaux des patients selon la classification UJCC de 2010 étaient répartis de la façon suivantes : 22 stades I, 1 stades II, 7 stades III, 27 stades IVa, 3 stades IVc. Il faut noter que 14 patients ont été classés stade I en raison de leur âge inférieur à 45 ans au diagnostic et de leur caractère non métastatique initialement.

Tous les patients inclus avaient bénéficié d'une thyroïdectomie totale pour un cancer différencié. Chez 37 patients la thyroïdectomie totale avait été associée à un curage et chez 23 patients seule une thyroïdectomie totale avait initialement été effectuée.

Le geste chirurgical a toujours été suivi d'une ablation du résidu post-chirurgical par irathérapie à l'iode 131. 42 patients ont bénéficié de séances complémentaires d'irathérapie. L'activité thérapeutique d'iode 131 était de 3700 MBq (100 mCi) par séance avec une médiane de dose cumulée égale de 7400 MBq (200 mCi) et des extrêmes allant de 3700 et 33300 MBq (100 et 900 mCi).

Caractéristiques	Nombre de patients (n = 60)
Age moyen (années)	56 [29-84]
Sexe (n)	
Femme	41
Homme	19
Histologie (n)	
Papillaire	45
Vésiculaire	8
Oncocytaire	5
Peu différencié	2
Groupe de risque (n)	
Très faible	1
Faible	3
Elevé	56
Suivi moyen (mois)	31 [12-65]
Référence (n)	
Anatomopathologie	19
Cytologie	8
Suivi	54
Stade TNM initial (n)	
Tx	2
T1a	7
T1b	14
T2	8
T3	26
T4	3
Nx	16
N0	4
N1a	4
N1b	36
Mx	17
M0	40
M1	3

Tableau 5 : Caractéristiques des patients

Vingt-neuf scintigraphies à l'iode 131 ont été réalisées après l'administration d'une activité thérapeutique de 3700 MBq (100 mCi). Quarante scintigraphies ont été réalisées avec une activité diagnostique de 185 MBq (5 mCi). Dans tous les cas, l'administration per os sous la forme d'une gélule d'iode 131 s'est faite après stimulation soit par rh-TSH (Thyrogen®) ou sevrage hormonal pour atteindre un taux de TSH élevé.

Certains patients avaient d'autres antécédents de cancers de localisation et de nature diverses mais étaient considérés en rémission complète : deux adénocarcinomes du rein, un carcinome lobulaire infiltrant du sein, deux carcinomes canalaires infiltrant du sein, deux mélanomes, un adénocarcinome de prostate, un adénocarcinome colique mucineux, un carcinome baso-cellulaire cutané, un carcinome in situ du col utérin, une leucémie aigüe myéloïde.

Tous les patients ont été suivis dans notre établissement. Le suivi moyen après l'examen TEP/TDM était de 31 +/- 10 mois.

B. SUSPICION DE RECIDIVE

Les points d'appel de suspicion de récidive étaient répartis de la façon suivante :

- 38 examens pour des anomalies échographiques et une élévation du taux de Tg dont :
    - Tg freinée élevée pour 23 examens,
    - Tg sous stimulation élevée et Tg freinée indétectable pour 15 examens,

- 15 examens pour des anomalies échographiques seules,

- 24 examens pour une élévation de la Tg seule
    - Tg freinée pour 9 examens,
    - Tg sous stimulation élevée et Tg freinée indétectable pour 15 examens,

- 3 examens pour une élévation des anticorps anti-Tg,

- 1 examen pour une élévation des anticorps anti-Tg avec des anomalies échographiques.

La moyenne du taux sérique de thyroglobuline sous traitement (Tg_{Fr}) était de 9,6 +/- 55,9 ng/ml (0-500 ng/ml) avec un taux sérique indétectable pour 49 examens.

Sous sevrage (Tg_{Se}) (20 examens), la moyenne du taux de Tg était de 9,55 +/- 23,3 ng/ml (0–101 ng/ml) avec un taux médian de 1,7 ng/ml. Après injection de rh-TSH (Tg_{Th}) (36 examens), la moyenne du taux sérique de Tg était de 16,4 +/- 85 ng/ml (0 – 510 ng/ml) avec une médiane de 1,7 ng/ml. Au total, sous stimulation (Tg_{St}) (56 examens), le taux de Tg était en moyenne de 13,9 +/- 68,4 ng/ml (0 – 510 ng/ml) avec un taux médian de 1,7 ng/ml, avec un taux sérique indétectable pour 12 examens.

Pour 4 examens, le taux sérique d'anticorps anti-Tg était significativement élevé à 158, 721, 5910 et 6220 UI/ml.

Cinquante-trois examens ont été prescrits en raison de la découverte d'anomalies échographiques. Ces anomalies concernaient les chaines ganglionnaires cervicales pour 32 examens, la loge de thyroïdectomie pour 15 examens et enfin à la fois les ganglions cervicaux et la loge de thyroïdectomie pour 6 examens.

C. RESULTATS EXAMENS TEP/TDM

Le traitement par Levothyrox®(LT4) a été maintenu pour la pratique de 46 examens. 35 examens ont été effectués après stimulation de la TSH dont 24 par rh-TSH (Thyrogen®) et 11 par sevrage hormonal.

1. Analyse visuelle

Parmi les 81 examens TEP réalisés, 26 étaient positifs (32 %) et 55 négatifs (68 %) (Figure 16). Le nombre de foyers hypermétaboliques pathologiques était de 119 pour l'ensemble des 26 examens positifs avec une médiane de 2 foyers par examen (extrêmes 1 - 26).

Dans 17 cas, les foyers hypermétaboliques étaient de topographie locorégionale, dans 5 cas à distance et dans 4 cas de topographie locorégionale et également à distance. Les nombres de foyers par localisation (loge de thyroïdectomie, ganglions cervicaux, ganglions extra-cervicaux, métastases d'organe à distance) ainsi que les lésions initiales sont détaillés dans le tableau 6.

Dans le groupe des ***VP***, les localisations des récidives étaient les suivantes :

- 13 cas (65 %) avec des récidives locorégionales dont 4 avec une lésion isolée de la loge de thyroïdectomie, 5 avec une récidive ganglionnaire cervicale isolée;
- 7 (35 %) cas avec des récidives à distance dont 3 avec des lésions isolées pulmonaires.

Dans le groupe des ***FP***, les localisations des foyers hypermétaboliques étaient les suivantes :

- Dans 4 cas les anomalies siégeaient en cervical dont 3 cas au niveau des chaînes ganglionnaires et 1 cas au niveau de la loge de thyroïdectomie de façon isolée.
- Dans 1 cas il s'agissait d'hypermétabolismes médiastinaux et hilaires.
- Dans 1 cas les anomalies étaient pulmonaire et hilaire homolatérale.

					Localisations					
N°	TNM	H	Tg	Echo	Loge thyr.	Ganglion cervical	Ganglion extra-cervical	A distance	Taille	SUVmax	VP/FP
1	TxN1bM0	P	+ (Tg_{Fr})	+	0	2	0	0	0,9	3,8	VP
2	TxN1bM0	P	+ (Tg_{Fr})	-	0	1	0	0	0,9	2,3	VP
3	TxN1bM0	P	+ (Tg_{Fr})	+	0	2	0	4	1	4,4	VP
4	T3N1bM0	O	+ (Tg_{Fr})	+	0	1	0	0	0,9	3,3	VP
5	T3N0M0	O	- (Tg_{Fr})	+	0	0	1	1	1	6,5	FP
6	T3N0M0	V	+ (Tg_{Fr})	-	1	0	0	1	2,5	6,5	VP
7	T3N1bM1	P	+ (Tg_{Fr})	-	0	0	0	20	1,7	12,8	VP
8	T4N1aM0	P	+ AAT	-	0	0	0	14	2	18,9	VP
9	T4N1aM0	P	+ AAT	-	0	0	0	26	2,4	21,7	VP
10	T3N1bM0	P	- (Tg_{Fr})	+	0	3	0	0	1,1	2,1	FP
11	T3N1bM0	P	- (Tg_{Fr})	+	0	1	0	0	1	2,9	FP
12	T2mN1bM0	P	- (Tg_{Th})	+	1	0	0	0	2	2	FP
13	T3NxMx	O	+ (Tg_{Fr})	+	1	0	0	0	1,8	5,1	VP
14	T3NxMx	O	+ (Tg_{Fr})	+	1	5	0	0	2,3	14,6	VP
15	TxN1bM0	P	+ (Tg_{Fr})	+	0	1	0	1	1,2	7	VP
16	T2N1bM0	P	+ (Tg_{Fr})	+	1	0	0	0	1	2,6	VP
17	T2N1bM0	P	+ (Tg_{Th})	+	1	0	0	0	1,1	3,2	VP
18	T3mN1bM0	P	+ (Tg_{Fr})	+	1	2	0	12	4	30	VP
19	T3N1aM0	V	- (Tg_{Th})	+	0	2	0	0	1,9	3	VP
20	T1amN1bM0	P	+ (Tg_{Fr})	-	0	0	3	0	1,8	9,1	FP
21	T1bmN1bM0	P	+ (Tg_{Th})	+	1	0	0	0	1,8	3,7	VP
22	T3NxMx	V	+ (Tg_{Fr})	-	0	1	0	0	1,4	5,3	FP
23	T2N1bM0	P	+ (Tg_{Fr})	+	1	1	0	0	0,9	7,4	VP
24	T1bN1bM0	P	+ (Tg_{Fr})	+	1	1	0	0	1,8	14,6	VP
25	T1bN1bM0	P	+ (Tg_{Fr})	+	1	1	0	0	1,8	7,1	VP
26	T1bNxMx	V	+ (Tg_{Fr})	+	0	1	0	0	0,6	2,4	VP

H : histologie ; **P** : papillaire ; **V** : vésiculaire ; **O** : oncocytaire ; **Tg_{Fr}** : thyroglobuline freinée ; **Tg_{Th}** : thyroglobuline après injection de rh-TSH ; **echo** : échographie ; **loge thyr** : loge thyroïdienne

Tableau 6 : Caractéristiques des 26 examens TEP/TDM positifs

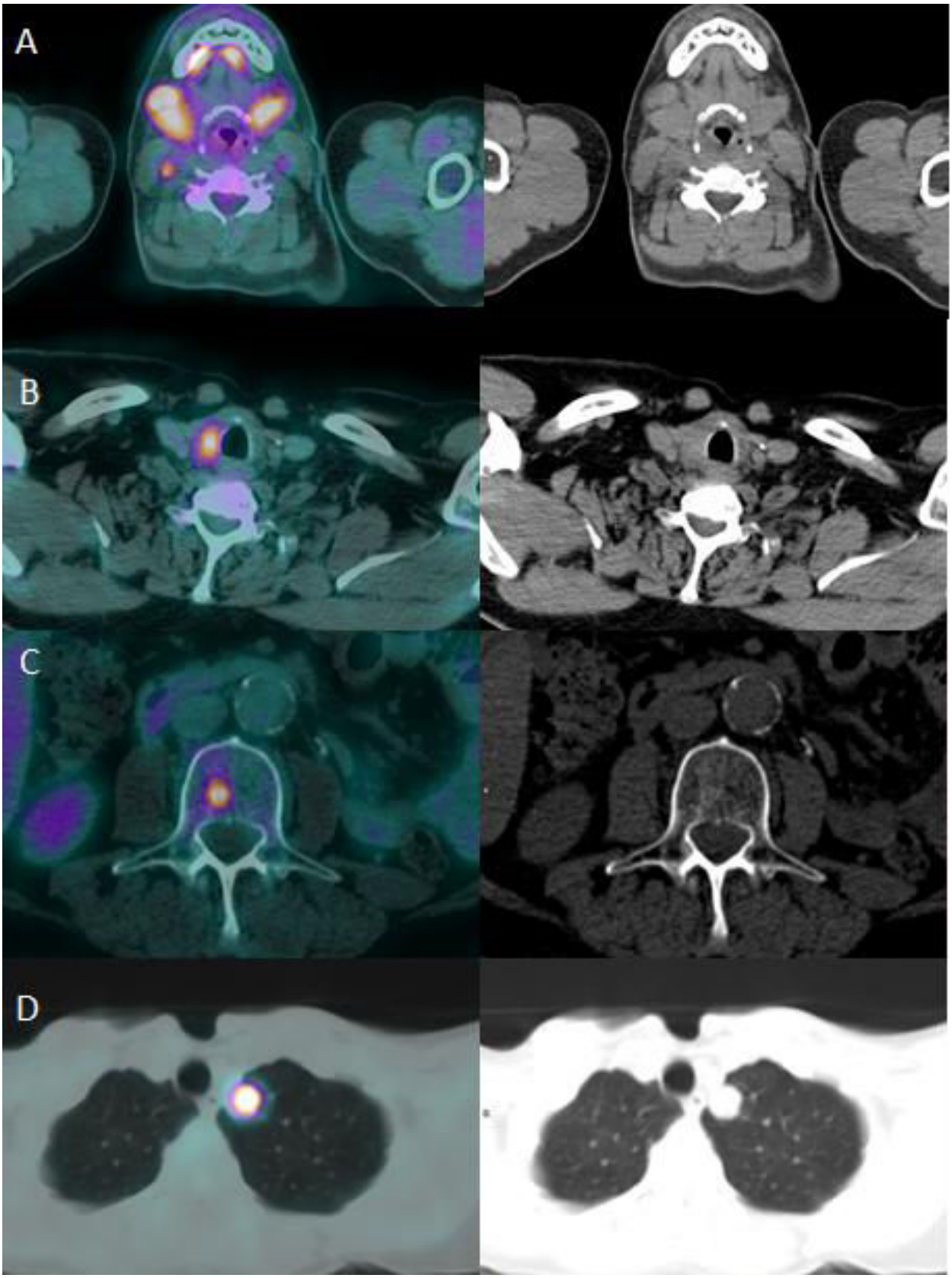

Figure 17 : Exemples de sites de récidive tumorale : ganglionnaire cervical (A), de la loge de thyroïdectomie (B), osseux (C) et pulmonaire (D)

A droite : images fusionnées, à gauche images TDM

Chaque examen a pu être classé comme VP, FP, VN ou FP en prenant comme référence les résultats anatomopathologiques dans 18 cas (22 %), cytologiques dans 9 cas (11 %) et le suivi dans 54 cas (67 %). Les nombres d'examens considérés comme VP, FP, VN, FN étaient respectivement de 20 (25 %), 6 (7 %), 47 (58 %) et 8 (10 %) (figure 16).

. Les 20 examens ***vrais positifs*** ont été confirmés

- dans 11 cas par les données histologiques post-opératoires :
    - dont 7 ganglionnaires cervicales, 3 de la loge de thyroïdectomie et 1 à distance en osseux.

- Dans 9 cas par une évolution lors du suivi :
    - 2 patients avec métastases pulmonaires,
    - 1 patient avec métastases osseuses,
    - 1 patient avec évolution ganglionnaire seule,
    - 2 patients avec évolution locale au niveau de la loge,
    - 1 patient avec évolution ganglionnaire cervicale et locale,
    - 1 patient avec évolution ganglionnaire et métastatique pulmonaire,
    - 1 patient avec évolution locale et métastatique osseux ;

. FP (n=6) : Les résultats positifs de ces 6 examens ont été infirmés dans 2 cas par les données histologiques (reprise chirurgicale de la loge de thyroïdectomie et médiastinoscopie), dans 2 cas par le matériel d'aspiration cytologique de ganglions cervicaux et dans 2 cas par l'absence d'évolution durant le suivi ;

. VN (n=47) : Les résultats négatifs de ces 47 examens ont été confirmés dans 6 cas par les données de matériel d'aspiration cytologique et dans 41 cas par l'absence d'évolution lors du suivi ;

. FN (n=8) : Les résultats négatifs de ces 8 examens ont été infirmés dans 5 cas par les données histologiques (curage cervical ou résection de loge). Dans 1 cas par les données de matériel d'aspiration cytologique et dans 2 cas par une évolutivité lors du suivi.

Les 6 cas de ***faux positifs*** étaient les suivants (figure 18) :

- Un nodule pulmonaire à contours flous faiblement hypermétabolique associé à une adénopathie hypermétabolique d'évolution régressive spontanément et non retrouvés sur un examen TEP de contrôle.
- Trois adénopathies cervicales faiblement hypermétaboliques dont la plus intensément hyperfixante a été infirmée par une cytoponction négative alors qu'elles avaient été retrouvées sur deux examens à un an d'intervalle.
- Un renforcement de fixation de la loge thyroïdienne gauche s'avérant être, après reprise chirurgicale, un adénome parathyroïdien à cellules principales.
- Trois adénopathies médiastinales hypermétaboliques isolées qui correspondaient à des ganglions anthracosiques, prouvés après médiastinoscopie axiale.
- Un foyer hypermétabolique retro-pharyngé infirmé par l'examen ORL montrant un simple bombement d'allure battante en rapport avec une possible formation vasculaire.

Les 8 cas de ***faux négatifs*** étaient les suivants (figure 19) :

- 2 examens négatifs chez un patient présentant une Tg sous traitement élevée (3,5 et 9,3 ng/ml de Tg sous traitement) et rapidement évolutive, pour laquelle a été documentée une évolution métastatique ultérieurement sur un examen TEP réalisé 1 an plus tard.
- 1 examen négatif chez un patient présentant une Tg élevée sous stimulation par rh-TSH et négative sous traitement, présentant par la suite une métastase osseuse et une récidive ganglionnaire cervicale 1 an plus tard malgré une nouvelle irathérapie.
- 1 examen négatif chez une patiente ayant présenté par la suite une récidive de la loge (TEP positive en 2015) malgré une nouvelle irathérapie, devant prochainement faire l'objet d'une reprise chirurgicale.
- 2 examens négatifs chez une patiente présentant une récidive de la loge prouvée histologiquement qui était suspecte à l'échographie devant une progression de sa taille.
- 2 examens négatifs chez des patients présentant un ganglion cervical suspect échographiquement et dont le caractère métastatique a été prouvé histologiquement.

TDM

TEP

TEP/
TDM

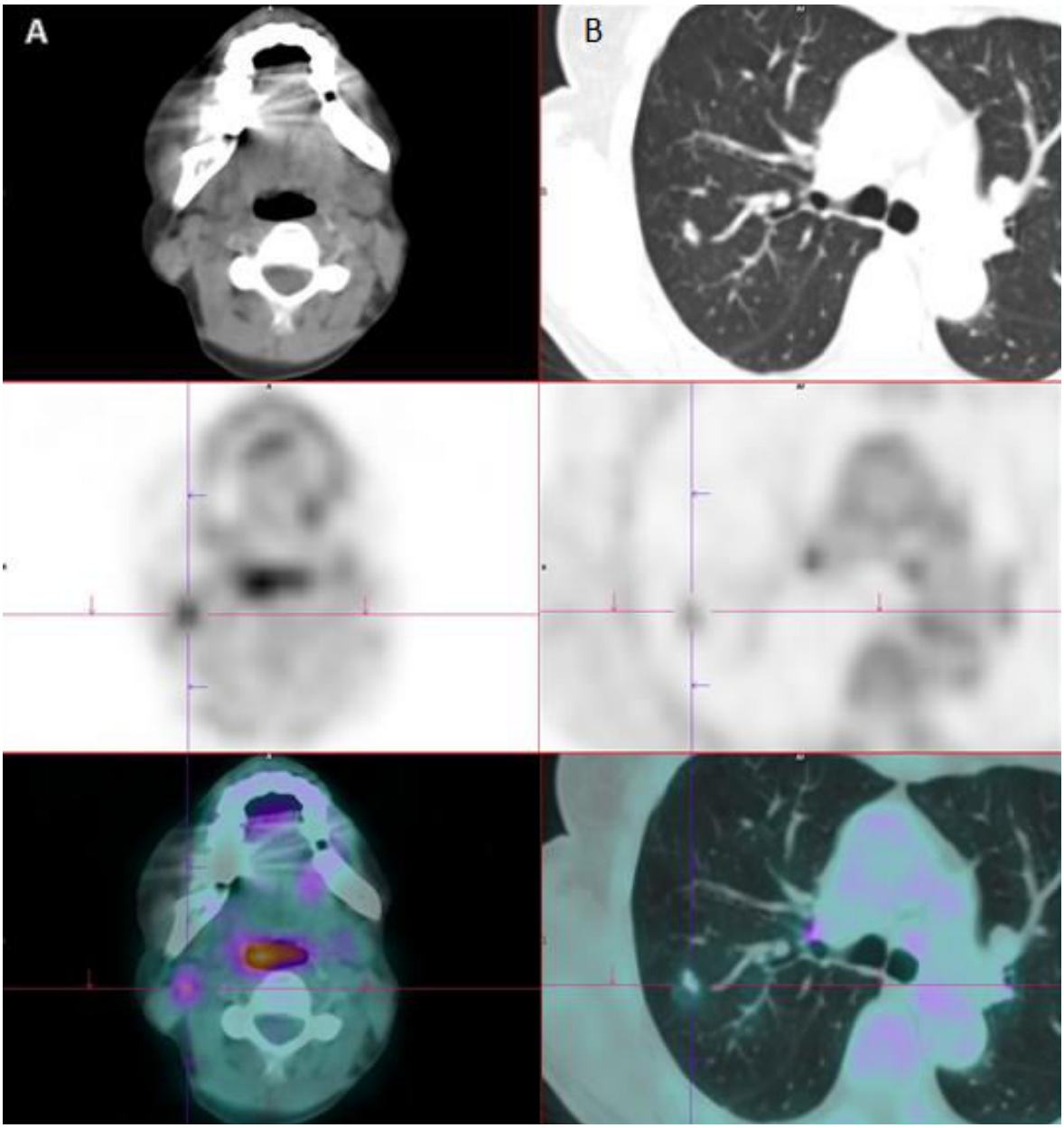

Figure 18 : Exemples de faux positifs ; **A :** ganglion cervical peu fixant dont la cytoponction s'est révélée négative ; **B :** lésion pulmonaire associée à un ganglion hilaire homolatéral, d'évolution spontanément résolutive lors du suivi.

TDM

TEP

TEP/
TDM

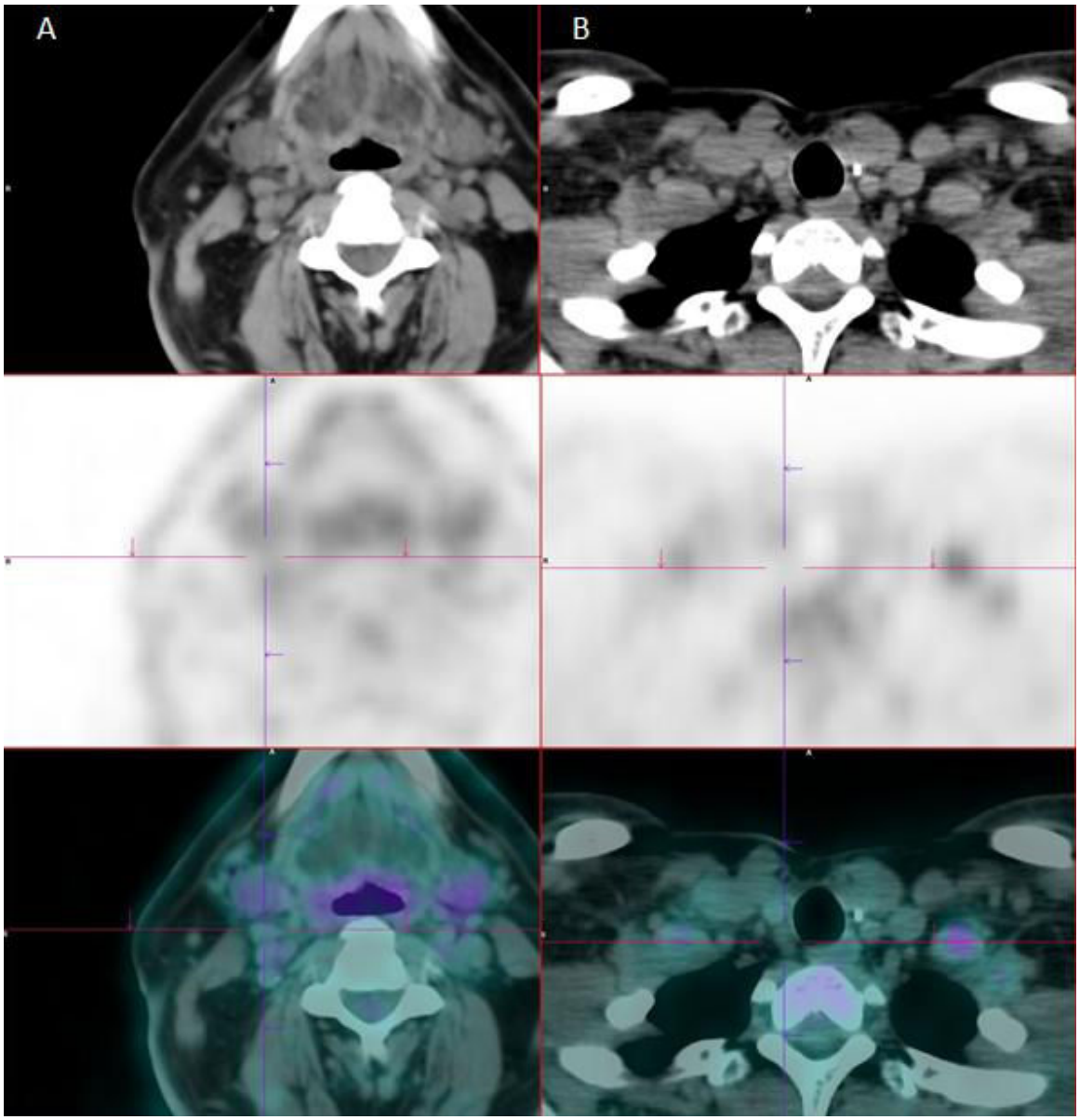

Figure 19 : Exemples de faux négatifs ; A : Récidive ganglionnaire jugulo-carotidienne droite non fixante prouvée histologiquement ; B : Récidive de la loge de thyroïdectomie droite prouvée histologiquement.

2. Paramètres semi-quantitatifs

Dans le sous-groupe des VP (n= 20), la moyenne du nombre de foyers hypermétaboliques était de 5 +/- 7 (1 - 26) avec une médiane de 2 avec un SUVmax moyen de 8,8 +/- 7,8 (2,3–30,8). Ces hypermétabolismes correspondaient sur le plan morphologique à des lésions dont le grand axe maximal moyen était de 1,5 +/- 0,7 cm (0,5 – 4 cm).

Dans le sous-groupe des FP (n= 6), la moyenne du nombre de foyers hypermétaboliques était de 2 +/1 (1 - 3) avec une médiane de 2 pour un SUVmax moyen de 3,9 +/- 2,5 (1,4 – 9,1) avec une médiane de 4 et un grand axe moyen de 1,2 +/- 0,5 cm (0,6 – 2 cm).

La fixation mesurée par le SUVmax était significativement plus élevée en cas de lésions confirmées (Figure 20), alors que la taille des lésions n'était pas significativement différente (figure 21).

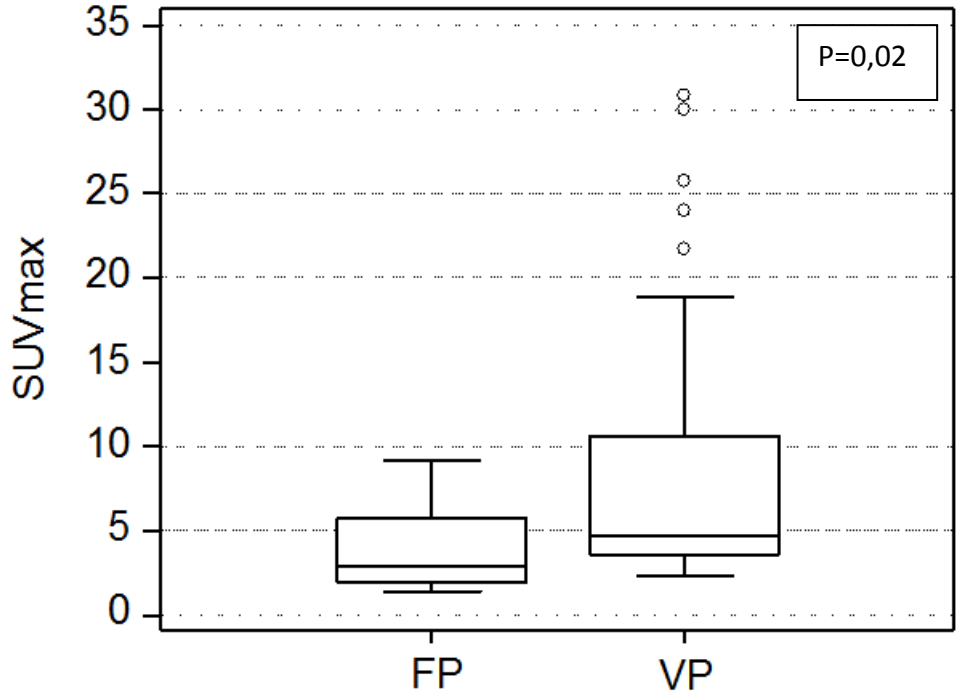

Figure 20 : Comparaison du SUVmax des foyers hypermétaboliques en cas de vrais positifs et de faux positifs

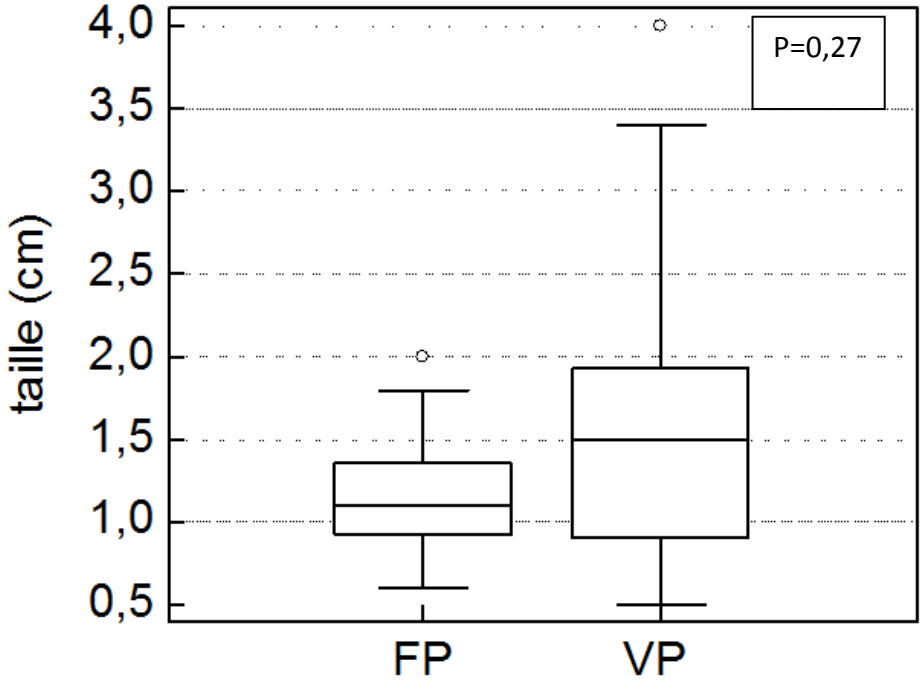

Figure 21 : Comparaison de la taille des foyers hypermétaboliques en cas de vrais positifs et de faux positifs

D. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA TEP/TDM

Au total, les performances de la TEP/TDM en cas de suspicion de récidive d'un cancer différencié de la thyroïde sont les suivantes en analyse par examen (n=81) : sensibilité 71,4 %, spécificité 88,7 %, valeur prédictive positive 76,9 %, valeur prédictive négative 85,5 %, précision diagnostique 82,7 %.

1. En fonction du type histologique

Lors de l'analyse de l'impact du type histologique sur le résultat de la TEP/TDM au FDG, les types histologiques oncocytaires et peu différenciés ont été regroupés en tant que carcinomes de type histologique agressif, en raison d'effectifs trop limités. Ainsi les types histologiques papillaire (61 examens pour 45 patients), vésiculaire (11 examens pour 8 patients) et agressif (9 examens pour 7 patients) ont été pris en compte (Tableau 7).

La sensibilité de la TEP/TDM pour le cancer papillaire était de 70 % avec une spécificité de 90 % contre respectivement 75 % et 86 % pour le cancer vésiculaire, et enfin 75 % et 80 % pour les cancers de type histologique agressif.

Type histologique	VP (n)	FP (n)	VN (n)	FN (n)	Se (%)	Sp (%)	Exact (%)
Papillaire	14	4	37	6	70	90	84
Vésiculaire	3	1	6	1	75	86	82
Agressif	3	1	4	1	75	80	78

Tableau 7 : Résultats des examens TEP/TDM en fonction du type histologique
VP : vrai positif ; **FP** : faux positif ; **VN** : vrai négatif ; **FN** : faux négatif ; **Se** : sensibilité ; **Sp** : spécificité ; **Exact** : exactitude diagnostique

Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la proportion d'examens positifs et négatifs en fonction des différents types histologiques (p=0,9).

2. En fonction du point d'appel de suspicion de récidive

Chaque examen TEP/TDM inclus dans cette étude a été réalisé en raison d'une suspicion de récidive : 27 examens ont été demandés pour élévation de la Tg ou des anticorps anti-Tg, 15 examens pour des anomalies échographiques isolées et enfin 39 examens pour des anomalies biologiques et échographiques concomitantes.

Les performances diagnostiques pour ces différents groupes sont détaillées dans le tableau 8 ce dessous :

Point d'appel	VP (n)	FP (n)	VN (n)	FN (n)	Se (%)	Sp (%)	Exact (%)
Biologique	5	2	16	4	56	89	78
Echographique	1	4	10	0	100	71	73
B+E	14	0	21	4	78	100	90

Tableau 8 : Résultats des examens TEP/TDM en fonction du point d'appel biologique ou échographique
B+E : biologique et échographique **; VP** : vrai positif ; **FP** : faux positif ; **VN** : vrai négatif ; **FN** : faux négatif ; **Se** : sensibilité ; **Sp** : spécificité ; **Exact** : exactitude diagnostique

On notera dans le groupe des anomalies échographiques seules, un nombre important d'examens VN (figure 22). Les 4 examens FP concernaient pour le premier un foyer hypermétabolique pulmonaire associé à des adénopathies médiastinales hypermétaboliques de régression spontanée (probablement d'origine infectieuse), le second une tuméfaction de la loge de thyroïdectomie modérément hypermétabolique s'avérant être un adénome parathyroïdien et les deux derniers des ganglions cervicaux faiblement hypermétaboliques dont la cytoponction s'est avérée négative. En revanche, on mentionnera un cas de VP mettant en évidence deux adénopathies hypermétaboliques confirmées au cours du suivi (patient devenant métastatique au niveau pulmonaire avec une Tg s'élevant à distance de l'examen).

Par ailleurs, lorsqu'une anomalie biologique constitue le seul point d'appel pour la pratique de l'examen, on constate un grand nombre de faux négatifs (4/27). Ces 4 FN concernent un patient devenant métastatique au niveau pulmonaire par la suite (2 examens), un autre patient présentant une métastase osseuse unique dont l'apparition a été retardée par l'administration d'une nouvelle dose thérapeutique d'iode 131 et enfin un patient présentant par la suite une récidive cervicale (loge et ganglionnaire) également malgré une nouvelle dose thérapeutique d'iode 131.

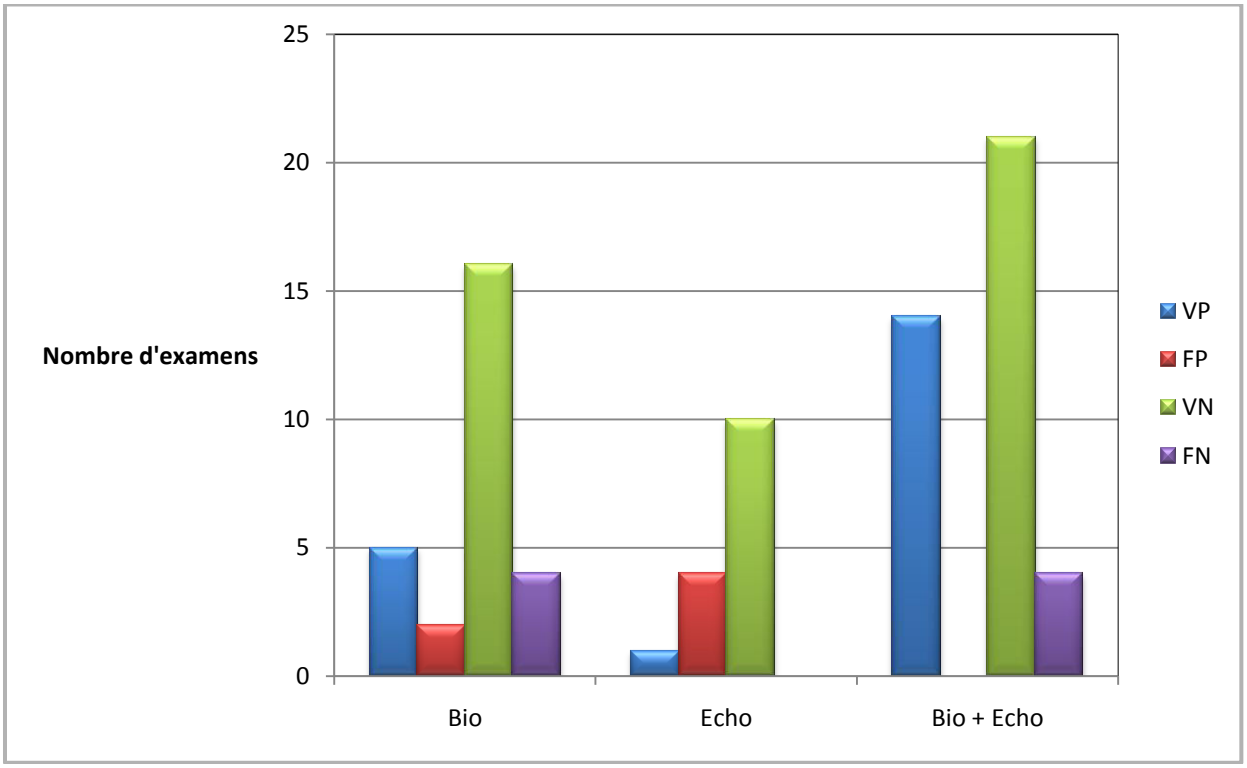

Figure 22 : Résultats des examens TEP/TDM en fonction du point d'appel biologique ou échographique
Bio : Elévation de la Tg ; **Echo** : Anomalies échographiques ; **Bio +Echo :** Suspicion biologique et échographique **; VP** : vrai positif ; **FP** : faux positif ; **VN** : vrai négatif ; **FN** : faux négatif

Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la proportion d'examens positifs et négatifs en fonction des différents points d'appel de suspicion de récidive biologique ou échographique (p= 0,7). De même, il n'a pas été retrouvé de différence significative en comparant ces 3 groupes 2 à 2.

3. En fonction du type d'anomalie échographique

53 examens ont été prescrits en raison de la découverte d'anomalies échographiques. Ces anomalies concernaient les chaînes ganglionnaires cervicales pour 32 examens, la loge de thyroïdectomie pour 15 examens et enfin à la fois les ganglions cervicaux et la loge pour 6 examens.

Comme l'illustre la figure 23, le type d'anomalie échographique ne faisait pas sensiblement varier le ratio d'examens positifs et négatifs des TEP/TDM. On mentionnera un diagnostic exact des 6 examens TEP pratiqués en raison d'anomalies échographiques à la fois ganglionnaires et de la loge de thyroïdectomie.

La sensibilité et la spécificité en cas d'anomalies ganglionnaires cervicales à l'échographie étaient respectivement de 70 % et 91 %, en cas d'anomalies échographiques de la loge de thyroïdectomie de 83 % et 78 % et enfin de 100 % et 100 % pour des anomalies échographiques à la fois ganglionnaires cervicales et de la loge de thyroïdectomie.

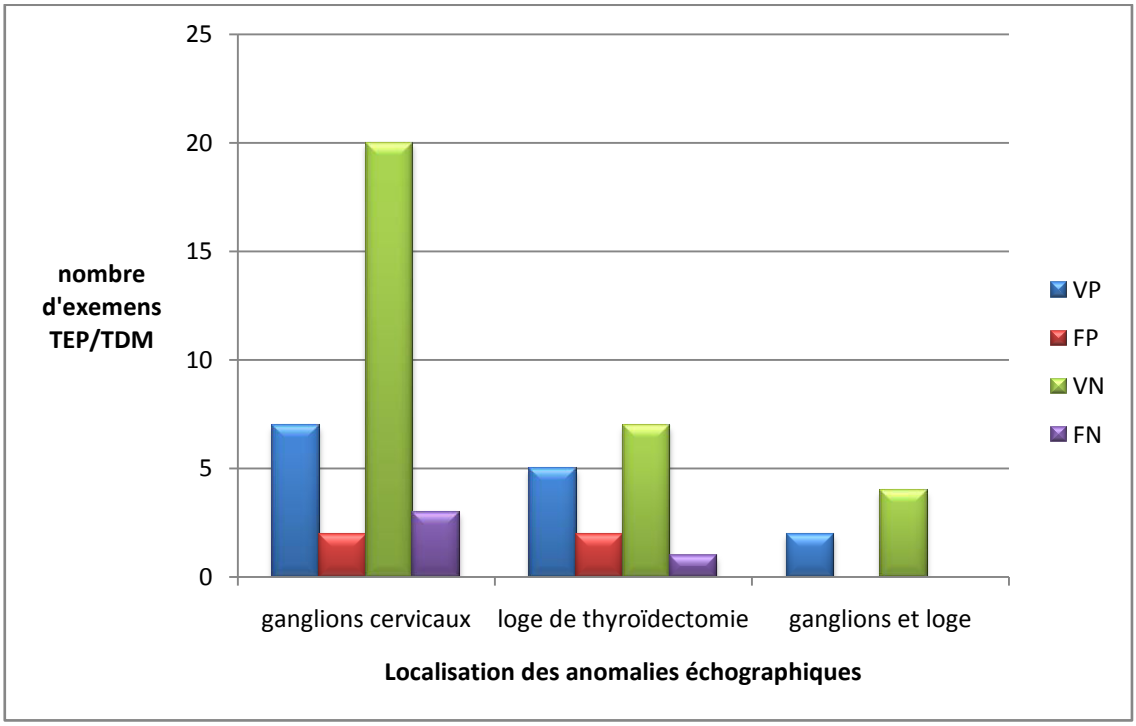

Figure 23 : Résultats des examens TEP/TDM en fonction du type d'anomalie échographique

Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la proportion d'examens positifs et négatifs en fonction du site des anomalies échographiques (ganglionnaire cervicale ou de la loge de thyroïdectomie (p=0,3).

4. En fonction du taux sérique de thyroglobuline

a. Taux de thyroglobuline sous freination

Le taux moyen de thyroglobuline sous traitement pour tous les TEP/TDM positifs était de 27,2 +/- 97,4 ng/ml (0 – 500 ng/ml) avec un taux médian de 1,6 ng/ml.

En cas de TEP/TDM négatif le taux moyen était de 1,3 +/- 4,7 ng/ml (0 – 25,9 ng/ml) avec un taux médian de 0 ng/ml, dont 40 examens réalisés avec une Tg indétectable.

Les taux de Tg sous traitement des examens positifs n'étaient pas significativement plus élevés que ceux des examens négatifs (p = 0,3).

Le taux moyen de thyroglobuline sous traitement pour tous les VP était de 35,2 ng/ml (0 – 500 ng/ml) avec un taux médian de 3,2 ng/ml.

En cas de VN le taux moyen était de 1,2 ng/ml (0 – 25,9 ng/ml) avec un taux médian de 0 ng/ml, dont 37 examens réalisés avec une Tg indétectable.

En cas de TEP/TDM faussement positif ou négatif le taux moyen était de 1,3 ng/ml (extrêmes 0 – 9,3 ng/ml) avec un taux médian de 0,4 ng/ml.

Les valeurs de Tg sous traitement selon le résultat de l'examen TEP/TDM sont illustrées par la figure 24.

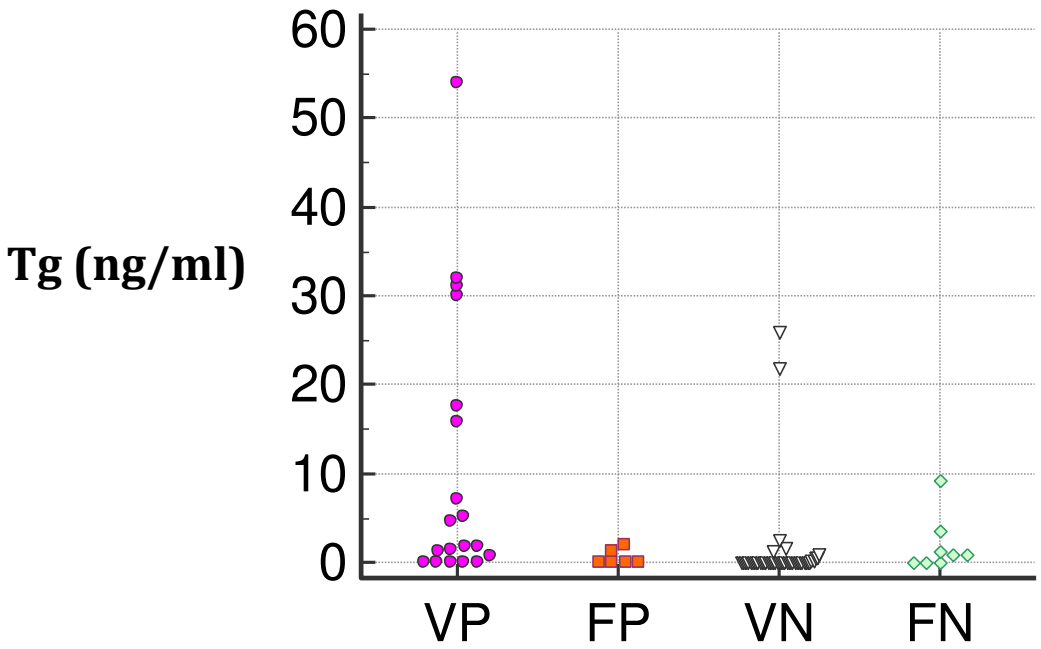

Figure 24 : Valeurs de Tg sous traitement par LT4 selon le résultat de l'examen TEP/TDM (A noter que pour des raisons de présentation, une valeur de 510 ng/ml de Tg pour un VP a été exclue du graphique)

Les valeurs de Tg sous traitement ont été séparées en 4 groupes, d'effectifs relativement comparables : 0 ng/ml ; 0,1 à 1,5 ng/ml ; 1,5 à 10 ng/ml et supérieures à 10 ng/ml. Les histogrammes des figures 25 et 26 présentent les résultats des examens TEP/TDM en fonction du taux de Tg sous traitement. On constate que plus la Tg est élevée et plus la sensibilité de l'examen est élevée, en particulier si la Tg est supérieure à 10 ng/ml. A contrario, pour des valeurs de Tg basses le nombre de FP et FN augmente considérablement. A noter que 3 des 5 examens VP avec une Tg négative correspondent à des examens demandés dans le cadre d'une augmentation des anticorps anti-Tg.

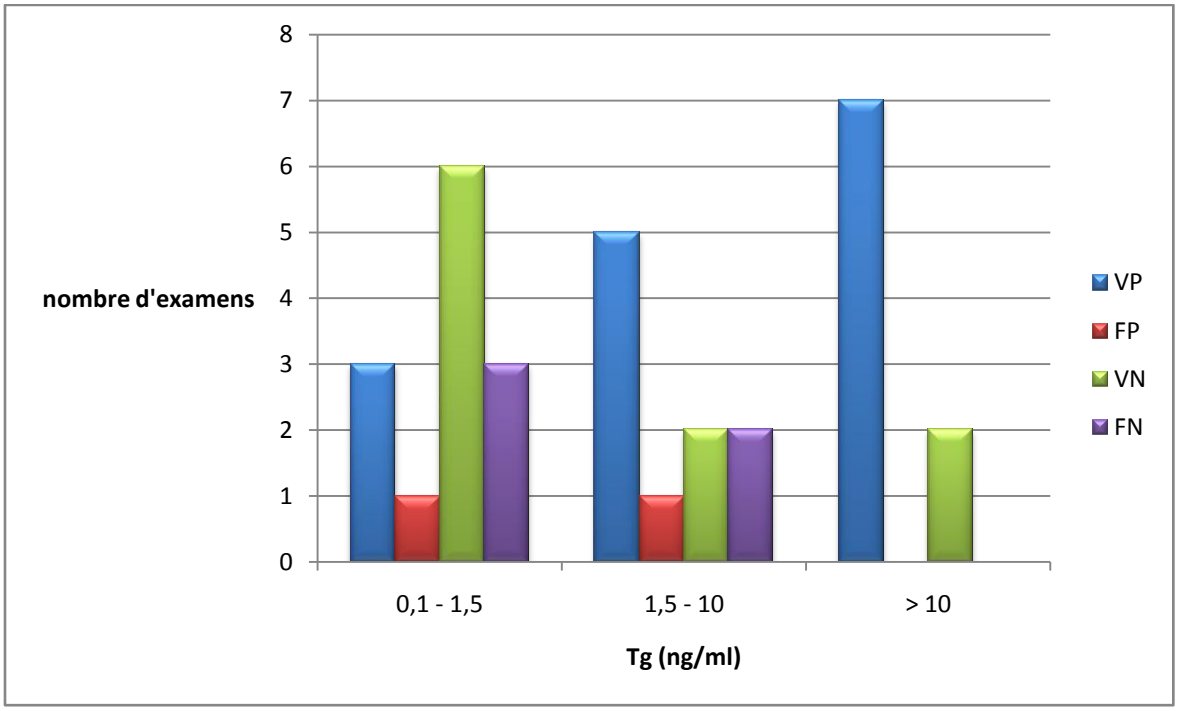

Figure 25 : Résultats des examens TEP/TDM selon le taux de Tg sous traitement par LT4

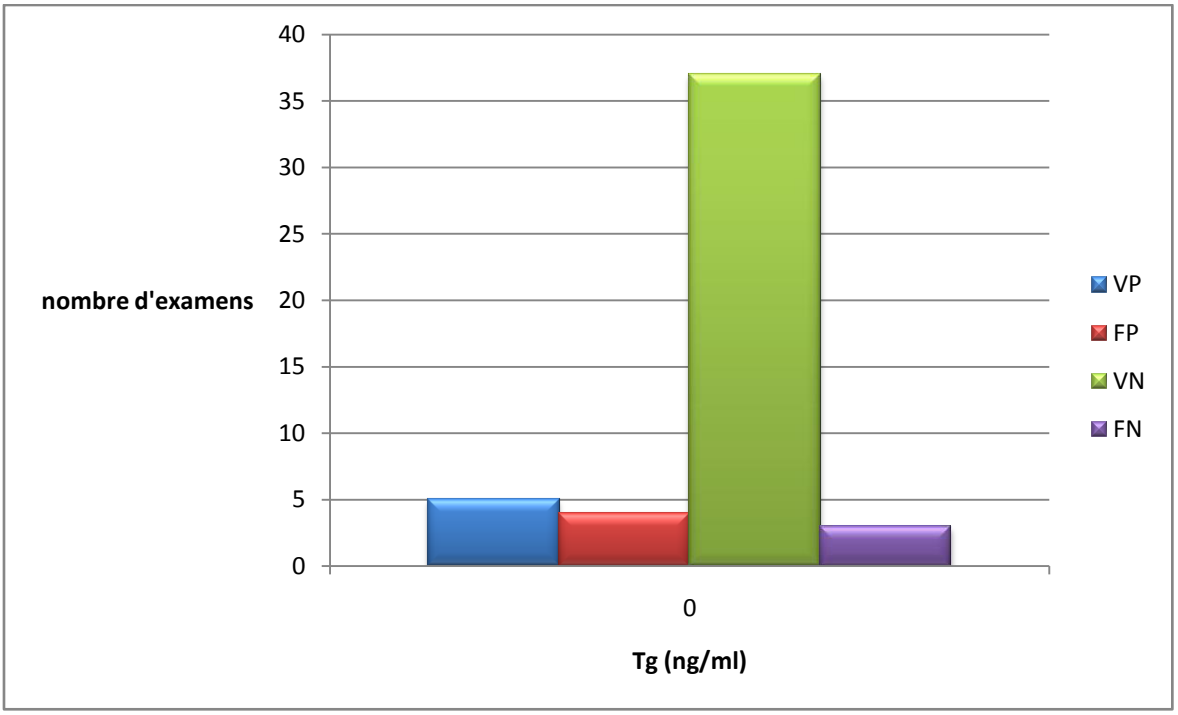

Figure 26 : Résultats des examens TEP/TDM avec Tg négative sous traitement par LT4

Tg (ng/ml)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exact (%)
0	62	90	56	92	86
0,1 - 1,5	50	86	75	67	69
1,5 - 10	71	67	83	50	70
>10	100	100	100	100	100

Tableau 9 : Performances diagnostiques des examens TEP/TDM selon le taux de Tg sous traitement

Il a été retrouvé une différence significative concernant la proportion d'examens positifs et négatifs en fonction de la valeur du taux de Tg sous traitement (p=0,0003). Plus le taux de Tg était élevé, plus le nombre d'examens positifs était important et à l'inverse, plus le taux de Tg était bas, plus le nombre d'examens négatifs était important. De même une différence significative a été retrouvée concernant la proportion d'examens positifs et négatifs en fonction de la positivité ou la négativité du taux de Tg sous traitement (p=0,0044). Le nombre d'examens négatifs étaient nettement plus important lorsque le taux de Tg sous traitement était négatif.

D'après la courbe ROC (figure 27), le seuil de Tg optimal sous traitement par LT4 était de 0,5 ng/ml (Se 71 % et Spe 85% et AUC 0,78). Au-delà de cette valeur seuil la TEP permet d'identifier correctement 15/20 VP (75 %) et 41/47 VN (87 %).

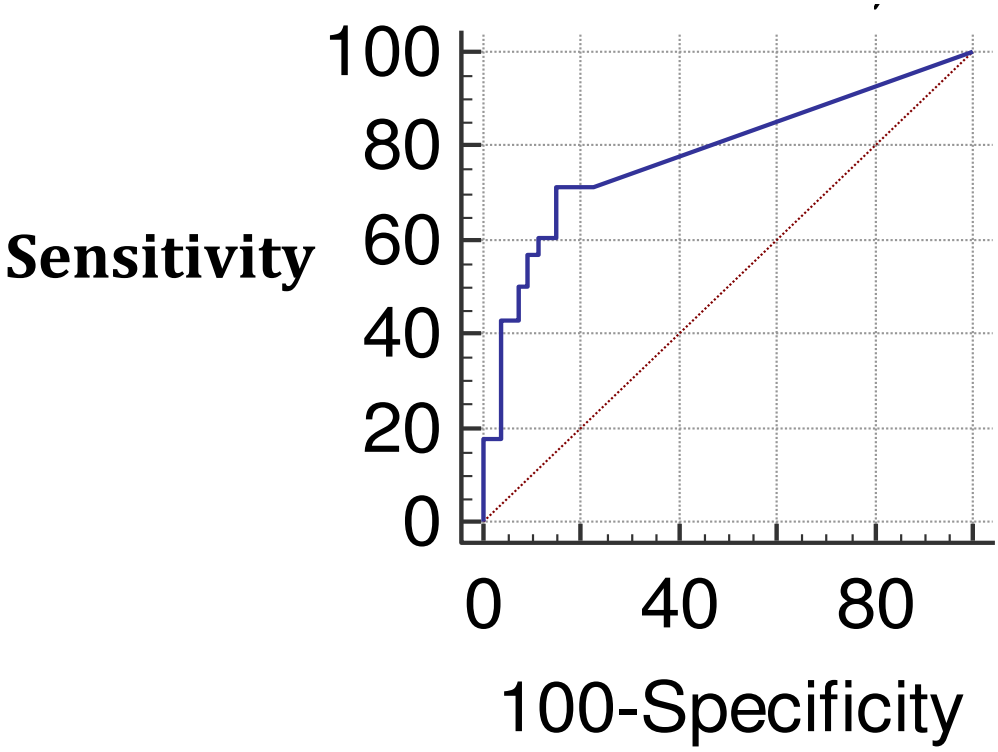

Figure 27 : Courbe ROC déterminant le seuil optimal de Tg sous traitement par LT4

b. Taux de thyroglobuline avec stimulation de la TSH (rh-TSH ou sevrage)

Le taux moyen de thyroglobuline sous stimulation de la TSH pour les 12 TEP/TDM positifs était de 57,8 +/- 145,5 ng/ml (0 – 510 ng/ml) avec un taux médian de 3 ng/ml.

En cas de TEP/TDM négatif (46 examens) le taux moyen était de 2,4 +/- 2,4 ng/ml (0–8,5 ng/ml) avec un taux médian de 1,7 ng/ml.

Les taux de Tg sous stimulation de la TSH des examens positifs n'étaient pas significativement plus élevés que ceux des examens négatifs (p = 0,7).

Le taux moyen de thyroglobuline sous stimulation pour les ***VP*** (9 examens concernés) était de 74,2 ng/ml (0 – 510 ng/ml) avec un taux médian de 3,2 ng/ml.

Pour les 41 ***VN*** le taux moyen était de 1,8 ng/ml (0 – 8,1 ng/ml) avec un taux médian de 1,5 ng/ml.

Et en cas de TEP/TDM faussement positif ou négatif (8 examens concernés), le taux moyen était de 7,2 ng/ml (0 – 23,2 ng/ml) avec un taux médian de 7 ng/ml.

La répartition des valeurs de Tg sous stimulation selon le résultat de l'examen TEP/TDM est illustrée par la figure 28.

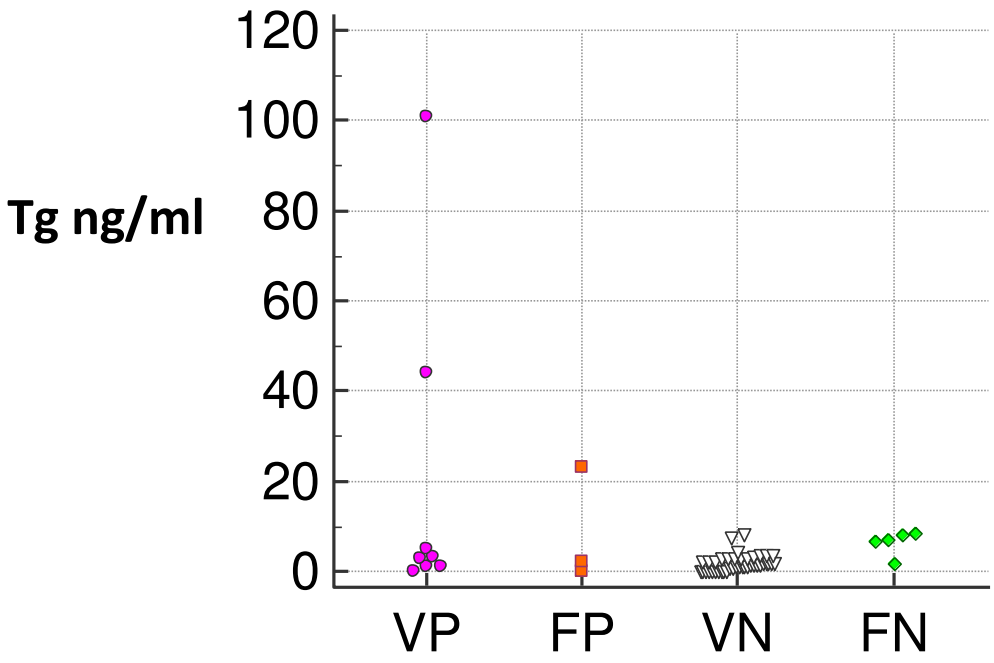

Figure 28 : Valeurs de Tg sous stimulation (par rh-TSH ou sous sevrage) selon le résultat de l'examen TEP/TDM

(A noter que pour des raisons de présentation, une valeur de 510 ng/ml de Tg pour un VP a été exclue du graphique)

Les valeurs de Tg sous stimulation de la TSH ont été séparées en 4 groupes d'effectifs relativement comparables : 0 ng/ml ; 0,1 à 2 ng/ml ; 2,1 à 5 ng/ml et > à 5 ng/ml. L'histogramme de la figure 29, met en évidence le nombre important et quasi-exclusif d'examens négatifs pour les groupes avec une Tg sous stimulation inférieure à 5 ng/ml. Il existe également une part non négligeable de FN en cas de Tg stimulée supérieure à 5 ng/ml alors que cette tendance n'était pas observable pour les Tg élevées sous LT4.

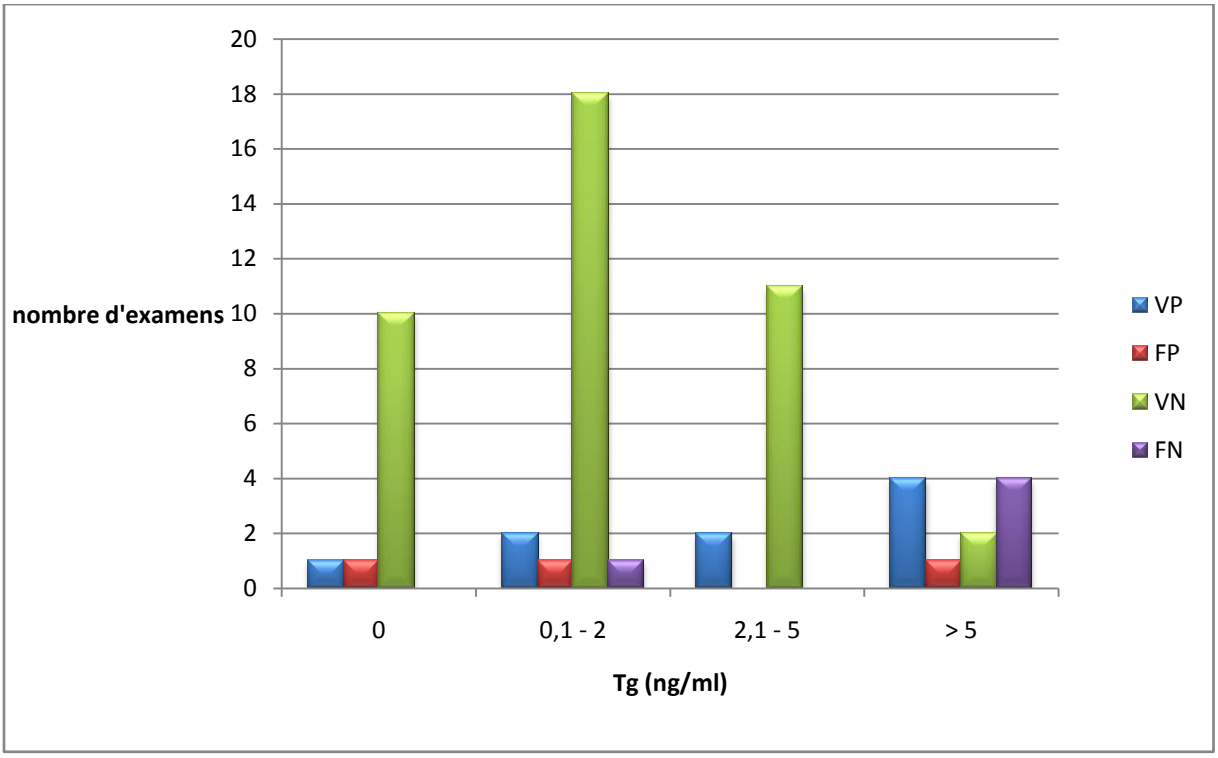

Figure 29 : Résultats des examens TEP/TDM selon le taux de Tg sous stimulation de la TSH

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exact (%)
0	100	91	50	100	92
0,1 - 2	67	95	67	95	91
2,1 - 5	100	100	100	100	100
>5	50	67	80	33	55

Tableau 10 : Performances diagnostiques des examens TEP/TDM selon le taux de Tg sous stimulation

D'après la courbe ROC (figure 30), le seuil de Tg optimal sous stimulation était de 2,7 ng/ml (Se 77 %, Sp 75 % et AUC 0,81). Au-delà de cette valeur seuil la TEP permet d'identifier correctement 6/9 VP (67 %) et 31/41 VN (76 %).

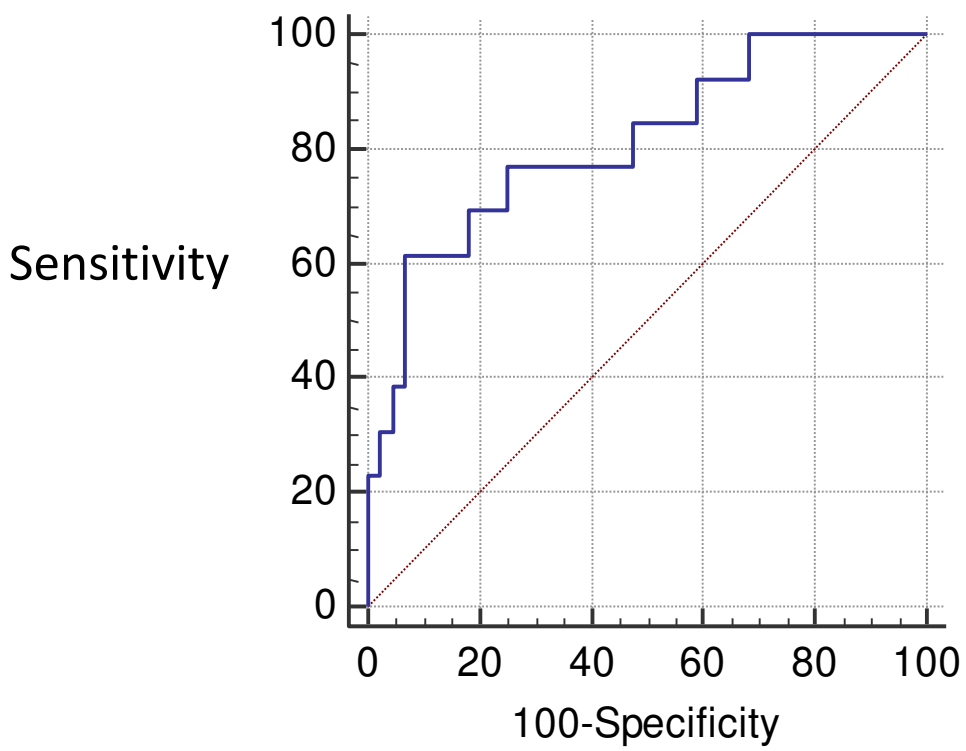

Figure 30 : Courbe ROC déterminant le seuil optimal de Tg sous stimulation

5. En fonction du type de thyroglobuline détectable

Les données présentées ci-dessus laissent penser qu'il existe une différence de performances diagnostiques entre un examen prescrit pour une Tg positive sous freination ou non. Ainsi 2 groupes ont été individualisés : le premier comportant les examens pour lesquels seule la Tg sous stimulation était positive et le deuxième pour lesquels les Tg sous traitement et sous stimulation étaient positives.

Lorsque seule la Tg sous stimulation est élevée, le nombre d'examens négatifs est important : 25 vrais négatifs et 3 faux négatifs pour un total de 30 examens (Figure 31). De plus, le nombre non négligeable d'examens faux négatifs (n=3) explique une faible sensibilité de la TEP dans ce cas de figure (Tableau 11).

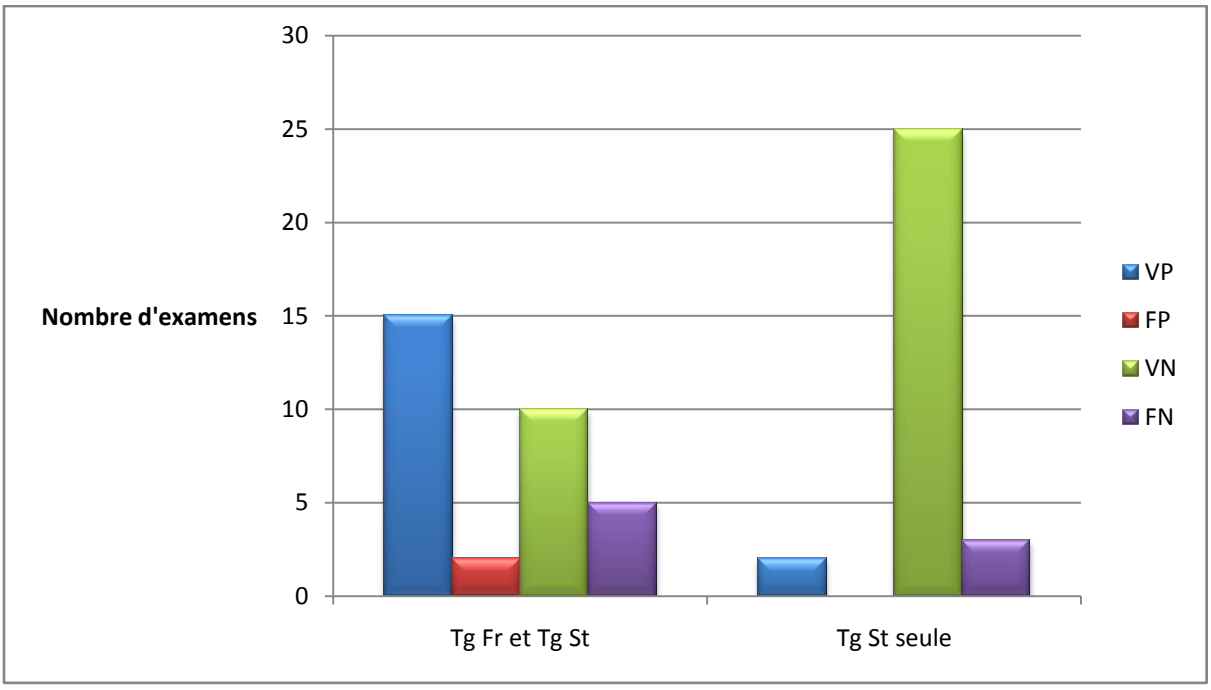

Figure 31 : Résultats des examens TEP/TDM selon le type de Tg positive

Tg Fr : thyroglobuline sous traitement par LT4 positive ; **Tg St** : Tg sous stimulation positive

	Se (%)	Sp (%)	Exact (%)
Tg Fr et Tg St positives	75	83	78
Tg St positive seule	40	100	90

Tableau 11 : Performances diagnostiques des examens TEP/TDM selon le type de Tg positive

Il a été retrouvé une différence significative concernant la proportion d'examens positifs et négatifs en fonction du type de Tg élevée (sous stimulation exclusivement ou sous traitement (p de 0,0002)). Le nombre d'examens négatifs est significativement plus élevé pour les examens pratiqués dans le cas d'une élévation du taux de Tg détectée uniquement après stimulation.

6. En fonction du temps de doublement de la thyroglobuline (Tg-dt)

Pour 10 examens pratiqués en raison d'une élévation de la Tg, le temps de doublement de la Tg a été évalué comme inférieur à 1 an. Huit de ces 10 examens étaient positifs (VP) tandis que les 2 restants, chez un même patient, étaient faussement négatifs (FN). Le taux moyen de Tg sous traitement de ces examens était de 64,6 ng/ml (1,78 – 500 ng/ml) avec un taux médian de 8,2 ng/ml.

Pour les 52 autres examens TEP réalisés en raison d'une élévation du taux sérique de Tg, plus ou moins associée à des anomalies échographiques, le Tg-dt avait été identifié comme supérieur à un an. Parmi ces examens, 9 ont été identifiés comme vrais positifs (17 %)

7. En fonction de la présence d'anticorps anti-Tg

Seulement, 3 patients explorés présentaient des anticorps anti-Tg à un taux significatif.

Deux examens positifs (pour un même patient) ont été considérés comme VP alors que les taux d'AAT étaient très élevés à 5910 et 6220 UI/mL.

Deux autres examens réalisés alors que les taux d'AAT étaient plus modérés de 158 et 721 UI/mL, se sont avérés négatifs et ont été confirmés comme des VN.

8. En fonction du stade initial

Les stades initiaux des patients selon la classification UJCC de 2010 pour chaque examen TEP/TDM étaient répartis de la façon suivantes : 28 stades I, 2 stades II, 9 stades III, 37 stades IVa, 5 stades IVc.

Les résultats des examens TEP/TDM selon le stade initial sont détaillés dans la figure 32. On constate qu'il n'existe pas de différence entre les groupes présentant les effectifs les plus importants (Stades I et IVa) avec des performances diagnostiques comparables (tableau 12).

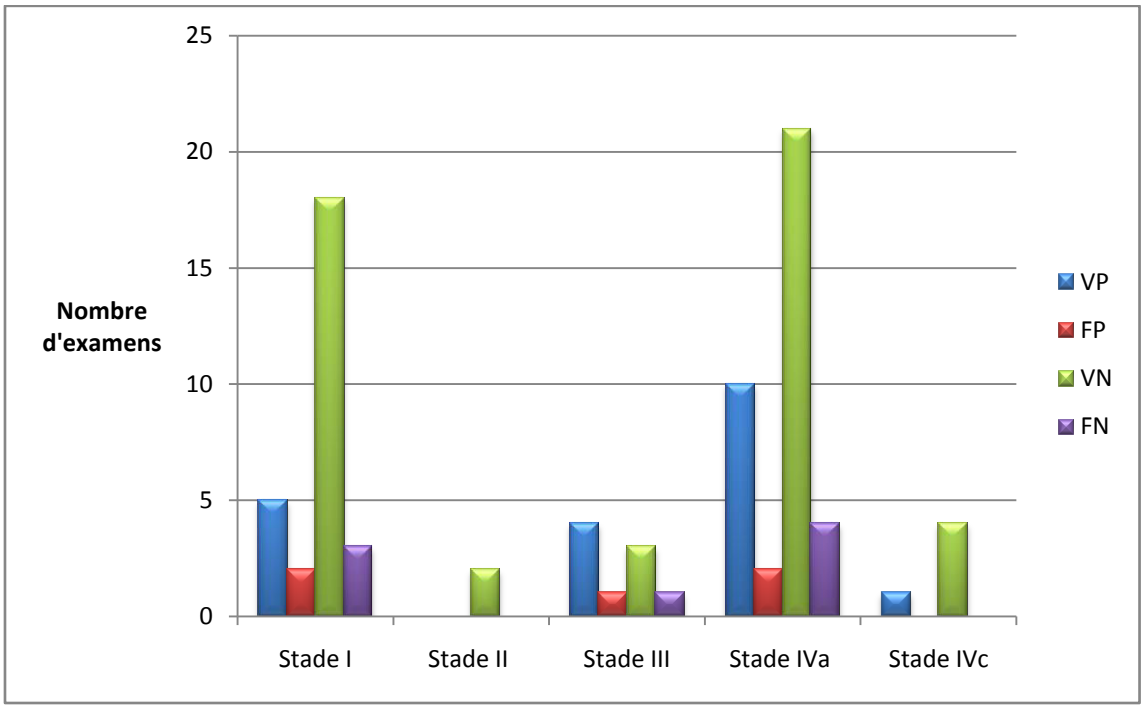

Figure 32 : Résultats des examens TEP/TDM selon le stade initial

	Se (%)	Spé (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exact (%)
Stade I	63	90	71	86	82
Stade IVa	71	91	83	84	84

Tableau 12 : Performances diagnostiques des examens TEP/TDM selon le stade initial pour les groupes les plus représentés (stades I et IVa)

E. CORRELATION SUV MAX ET TAUX SERIQUE DE THYROGLOBULINE

L'étude des valeurs de SUVmax en fonction du taux de Tg a révélé une forte correlation, significative, entre ces deux variables ($r = 0,82$ et $p < 0,0001$). Plus le taux de Tg était élevé, plus le SUVmax de la lésion la plus hypermétabolique d'un examen positif était également élevé.

F. IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Parmi les 81 examens réalisés, 12 (15 %) ont modifié la prise en charge des patients, décidée lors de concertations multidisciplinaires. Le changement d'attitude thérapeutique dans 4 cas a consisté en l'exérèse chirurgicale d'une récidive cervicale, dans 1 cas une cytoponction de ganglions cervicaux, dans 1 cas la réalisation d'une biopsie osseuse, dans 1 cas une médiastinoscopie pour exérèse de ganglions médiastinaux, dans 3 cas une nouvelle irathérapie à dose thérapeutique, dans 1 cas l'exérèse chirurgicale partielle d'une récidive cervicale associée à une radiothérapie externe cervicale et dans 1 cas un curage ganglionnaire cervical associé à une nouvelle irathérapie.

Les examens histologiques ont confirmé la récidive dans 5 cas (56 %) sur les 9 ayant bénéficié d'une nouvelle chirurgie (exérèse, biopsie ou cytoponction). 3 cas (33 %) correspondaient à des FP. Le cas restant était dû à un échec de la chirurgie d'exérèse cervicale, la récidive de loge de thyroïdectomie étant toujours présente sur les examens de contrôle.

Suite à 69 des 81 examens réalisés, la prise en charge n'a pas été modifiée.

Pour 1 patient, la TEP/TDM au FDG a confirmé une récidive déjà suspectée sans mettre en évidence de nouvelles lésions dont le diagnostic aurait pu entraîner une modification du plan de traitement.

Dans 2 cas, les résultats positifs des TEP/TDM au FDG ont été ignorés en raison d'une discordance avec le reste du bilan biologique et de l'imagerie. Dans 11 cas, les résultats positifs des TEP/TDM au FDG ont induit une simple surveillance ou une abstention thérapeutique.

Pour mémoire, les 55 TEP/TDM au FDG négatives ont été considérées par défaut comme ne modifiant pas la prise en charge.

IV. DISCUSSION

L'intérêt de détecter une maladie non-iodofixante reste primordial dans la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde. En effet, une scintigraphie négative chez un patient présentant une Tg élevée représente un challenge diagnostique et thérapeutique. De plus, dans un contexte connu d'oligo-métastases non-iodofixantes, la détection de localisations supplémentaires est importante pour une éventuelle décision de résection chirurgicale ou de radiothérapie externe. Toutefois, les limites de coûts, de disponibilité des machines et les inconvénients résultant de la multiplication des examens pour le patient notamment en terme d'irradiation, ont motivé la réalisation d'algorithmes décisionnels comme ceux décrits dans les consensus nationaux et internationaux [1,2,43].

L'échographie cervicale est une technique très sensible pour détecter une récidive au niveau de la loge de thyroïdectomie et des métastases ganglionnaires cervicales, elle a ainsi un rôle majeur dans les protocoles de suivi des cancers thyroïdiens [37]. Cependant, l'échographie cervicale ne peut visualiser les récidives de cancer différencié de la thyroïde dans d'autres sites. Elle a aussi une faible spécificité dans les cas de remaniements post-chirurgicaux en raison de la difficulté de différenciation entre des tissus cicatriciels et une récidive fibreuse et également entre un ganglion aspécifique et un ganglion métastatique. Cet examen globalement sensible et spécifique joue également un grand rôle dans le guidage des cytoponctions ganglionnaires ou de récidives de loge. Non irradiante, l'échographie présente l'inconvénient d'être largement opérateur dépendante. Cependant, dans notre centre, elle est pratiquée par un médecin nucléaire ayant de nombreuses années de pratique.

La tomodensitométrie s'avère moins sensible et spécifique que l'échographie, l'interprétation ganglionnaire cervicale s'appuyant essentiellement sur un critère de taille. De plus elle est difficile à interpréter sans injection de produit de contraste iodé et si elle est injectée, peut retarder l'irathérapie. Elle reste quand même indispensable à l'évaluation des localisations secondaires plus à distance et permettra notamment le suivi évolutif des micronodules pulmonaires.

Dans ce contexte de détection et de localisation des récidives de cancer différencié de la thyroïde, nous avons obtenus des résultats globalement concordants avec ceux de la littérature. En effet dans notre étude de 81 examens TEP/TDM, les sensibilités et spécificités de la TEP/TDM sont respectivement de 71,4 % et 88,7 % avec une précision diagnostique de 82,7 %. Les deux méta-analyses traitant de ce sujet [103, 104] rapportaient des sensibilités et spécificités respectivement de 79,4 % et 79,4 % pour la première (34 études) et 88 % et 85 % pour la deuxième (17 études). Nous avons rappelés les performances diagnostiques des études les plus récentes dans le tableau 4.

La sensibilité globale que nous avons observée (71,4 %) est toutefois relativement peu élevée comparativement aux données de la littérature [103, 104 et tableau 4]. Ceci peut avoir plusieurs explications et en particulier le caractère restrictif de nos critères d'inclusion. En effet, les cas les plus typiques de récidive cervicale mis en évidence par échographie ne bénéficient pas d'examen TEP/TDM dans notre centre, peu importe la valeur du taux sérique de Tg. Ce sont seulement les cas les plus douteux à l'échographie cervicale et/ou l'absence de cible thérapeutique dans le cadre d'une élévation du taux sérique de Tg, qui nous sont adressés en TEP/TDM au FDG, sachant que nos échographies sont toutes réalisées par un même praticien très expérimenté (MHBP).

On peut également mentionner le fait que les examens TEP/TDM étaient demandés précocement, dès la suspicion de récidive. On en déduit que les patients ayant bénéficié de ces examens présentaient pour la plupart une faible charge tumorale se reflétant par un taux sérique de Tg faiblement détectable voir indétectable sous traitement par LT4.

Notre recrutement explique de plus la proportion élevée d'examens négatifs dans notre étude (68 % d'examens négatifs et 32 % d'examens positifs).

Les performances d'un examen dépendent évidemment très fortement du critère utilisé pour établir la référence. Dans notre situation, nous avons eu recours au taux sérique de Tg et à son évolution. Les seuils de détectabilité sont de plus en plus bas, étant actuellement à 0,15 ng/ml dans notre centre. Il est vraisemblable qu'à ce taux le volume sécrétant soit bien en dessous du seuil de détectabilité en TEP, qui ne sera atteint parfois que plusieurs années après l'élévation initiale du taux de Tg. Les performances de la TEP sont alors réduites en raison de sa résolution spatiale limitée. Ainsi, dans notre étude, ayant considéré qu'une absence d'élévation de la Tg dans l'année suivant la pratique de l'examen définissait un vrai négatif, ce choix est susceptible d'avoir affecté les performances de la TEP que nous avons étudiées. D'autre part, la pertinence de ce critère sans doute est limitée par le fait que l'hormonothérapie freinatrice entraîne un fort ralentissement de la progression de la maladie, contribuant à une négativité prolongée des données de l'imagerie. Il est ainsi commun qu'un taux faiblement élevé de Tg puisse persister de nombreuses années sans évidence de progression de la maladie et avec une imagerie négative.

Il faut enfin rappeler que la présence d'une Tg détectable n'est pas nécessairement liée à la présence de la maladie, le taux de Tg pouvant aussi être révélateur de la présence de tissu thyroïdien résiduel non tumoral, générateur de faux positif également en imagerie.

Les résultats faux positifs sont un problème important. Ils sont généralement causés par des phénomènes infectieux, des granulomatoses ou une inflammation post-opératoire. Dans diverses études récentes (tableau 4), les faux-positifs peuvent varier de 3 à 16 % des cas. Dans notre étude 6 FP ont été identifiés (7 %), de causes diverses (phénomènes infectieux, adénopathies cervicales réactionnelles, adénome parathyroïdien, ganglions anthracosiques médiastinaux, anomalie vasculaire ORL).

Concernant les faux négatifs, comme mentionné plus haut, leur définition est aussi délicate. Le nombre de faux négatifs (10 %) de notre étude reste raisonnable et il est concordant avec les données de la littérature (7 à 28 %). La variation de ce taux selon les différentes études est principalement le fait d'une différence d'appréciation dans la définition des FN et VN. Certains, comme c'est le cas dans notre étude, considèrent qu'une absence d'évolutivité biologique ou morphologique dans l'année suivant la pratique de l'examen définit une vraie négativité de l'examen. En revanche pour d'autres, la survenue d'une récidive même plusieurs années après l'examen définissait une fausse négativité de l'examen, entraînant parfois des taux plus élevés de FN [128].

L'analyse semi-quantitative des TEP/TDM de notre étude a montré que les 2 groupes VP et FP présentaient des valeurs de SUVmax statistiquement différentes avec un SUVmax plus élevé en cas de VP (figure 20). L'intensité de fixation généralement élevée des lésions métastatiques à distance notamment pulmonaires contribuent sans doute de façon importante à cette différence.

En revanche, l'intensité de fixation du FDG ne doit pas permettre, à elle seule, de discerner un vrai positif d'un faux positif dans le cas d'une récidive locorégionale cervicale, qu'elle concerne la loge de thyroïdectomie ou des ganglions cervicaux. Néanmoins, la valeur du SUVmax reste un outil parmi d'autres, pouvant s'avérer utile à l'interprétation de foyers hypermétaboliques. On prendra pour exemple les FP concernant la loge de thyroïdectomie. Dans notre population les vraies récidives de loge présentaient un hypermétabolisme élevé comparativement aux éventuels renforts de fixation physiologiques de tissus thyroïdiens (reliquats cervicaux) voire d'adénome parathyroïdien. L'utilisation du SUV comme critère diagnostique reste délicate. Il est bien établi que ce paramètre aisé à calculé est affecté par différentes causes de variation comme la glycémie, le délai d'acquisition après injection, la correction d'atténuation, l'effet de volume partiel et la diffusion, la méthode de reconstruction, etc …. . De plus, d'autres paramètres en lien avec l'oncologie thyroïdienne peuvent faire varier l'intensité de fixation comme par exemple la stimulation par injection de Thyrogen [132] et l'irathérapie à l'iode 131 [133]. Dans notre étude, 35 examens ont été pratiqués sous stimulation de la TSH par rh-TSH ou sevrage. L'utilité de cette stimulation n'a,

jusqu'à ce jour, jamais été démontrée. Leboulleux et al [132] ont toutefois montré que la stimulation par rh-TSH augmentait le nombre de lésions détectées mais en revanche n'augmentait pas le nombre d'examens positifs. La méta-analyse de Ma et al. [122] révélait une différence statistiquement significative dans le nombre de lésions hypermétaboliques mais également dans le nombre de patients avec des lésions vraies positives, en faveur des TEP/TDM réalisées sous stimulation de la TSH. Hung et al [133] dans leur étude préliminaire suggéraient par ailleurs une influence négative de l'iode 131 à dose thérapeutique sur l'intensité de fixation du FDG, particulièrement lorsque l'irathérapie a eu lieu dans les 4 mois précédant l'examen.

La corrélation entre SUVmax et taux de Tg s'est avérée statistiquement significative. Cette corrélation était prévisible, car de façon générale, plus la Tg était élevée, plus le patient avait de risques d'être métastatique. Or nous avons observé que les lésions métastatiques notamment pulmonaires présentaient les intensités de fixation les plus élevées. Et inversement, plus la Tg était basse, plus la charge tumorale serait de principe faible.

Principalement en raison de la taille modeste des lésions explorées et de la faible charge tumorale en rapport avec la prescription précoce des examens, la taille des lésions hypermétaboliques identifiées (examens positifs VP et FP) n'étaient pas significativement différentes (figure 21).

L'analyse en sous-groupe selon le type histologique (papillaire, vésiculaire ou agressif) n'a pas montré de différence significative tant au niveau des performances diagnostiques que du taux d'examens positifs pour chaque type histologique. Ces résultats sont à pondérer en raison des faibles effectifs des types histologiques vésiculaires et agressifs. Dans la littérature, il est admis que certains types histologiques notamment agressifs (oncocytaires, peu différenciés, insulaires) sont peu avides d'iode et a contrario avides en FDG. La TEP/TDM au FDG étant même indiquée dans le bilan d'extension initial de ces types histologiques [112].

Même s'il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la proportion d'examens positifs et négatifs, l'analyse en sous-groupe selon le point d'appel de suspicion de récidive montre des performances diagnostiques différentes selon celui-ci.

Premièrement, dans le cas d'un point d'appel uniquement biologique le nombre d'examens faussement positif ou négatif est élevé. Ceci est vraisemblablement en rapport avec la charge tumorale faible, ne permettant pas la mise en évidence par la TEP d'anomalies encore débutantes, dont la taille est inférieure à la résolution spatiale de l'appareillage TEP.

Par ailleurs, parmi les 5 VP observés en cas d'anomalies biologiques isolées, seuls deux cas étaient en faveur d'une récidive locorégionale passée inaperçue à l'échographie, ce qui

confirme la haute sensibilité de ce dernier examen dans notre centre (les 3 autres cas étaient des récidives métastatiques à distance pulmonaires ou osseuses).

La deuxième constatation est le nombre quasi-exclusif d'examens négatifs dans le cas d'anomalies échographiques seules. Ceci est probablement en rapport avec une sensibilité très importante de l'examen échographique dans notre centre. L'examen TEP trouve toutefois sa place dans cette situation en rassurant sur des lésions apparaissant douteuses ou non caractérisables en échographie.

Les performances de la TEP/TDM varient peu en fonction du type d'anomalie échographique (ganglion cervical ou anomalie de la loge de thyroïdectomie). On retiendra une difficulté d'interprétation en TEP des anomalies de la loge, car on peut observer des renforts de fixation aspécifiques modérés en FDG, pourvoyeurs de FP, en lien avec des reliquats thyroïdiens résiduels non pathologiques ou avec un adénome parathyroïdien comme nous l'avons observé chez un patient. Logiquement, lorsqu'il existe à la fois des anomalies ganglionnaires et de la loge à l'échographie, l'exactitude diagnostique de la TEP était de 100 %.

Les analyses en sous-groupes en fonction du taux de Tg sous traitement par LT4 ou sous stimulation par sevrage ou injection de rh-TSH, montrent une sensibilité d'autant meilleure que le taux de Tg est élevé. Ceci est en accord avec la littérature, cette tendance étant mise en évidence dans les différentes études traitant de l'intérêt de la TEP au FDG dans les suspicions de récidive de cancer différencié de la thyroïde [116, 118, 123-131]. Bien que la sensibilité de l'examen soit optimale quand la Tg sous stimulation se situe au-dessus de la valeur seuil de 10 ng/ml, certains examens sont positifs alors que la Tg est nettement inférieure à ce seuil. Le faible volume tumoral peut largement expliquer ces valeurs basses de Tg. Mais d'un autre côté, il est aussi admis que les carcinomes thyroïdiens dédifférenciés peuvent parfois présenter une réduction de leur capacité de sécrétion de Tg. Ceci est compatible avec le fait qu'il n'existe pas vraiment de seuil de Tg minimum défini pour la pratique d'une TEP/TDM au FDG dans cette indication et que la valeur seuil de 10 ng/ml recommandée par l'ATA [1] soit sous-optimale. Il est à noter que cette recommandation de l'ATA se base sur des résultats obtenus par comparaison de taux sériques de Tg avec des examens TEP réalisés sur des appareils plutôt anciens sans TDM associée dont les performances étaient moindres. Les valeurs seuil relativement basses (0,5 ng/ml pour la Tg sous LT4 et de 2,7 ng/ml pour la Tg sous stimulation de la TSH) retrouvées dans notre population confirment cette tendance. Bien entendu, les examens réalisés avec une Tg indétectable ou peu élevée en l'absence d'anticorps antithyroïdiens détectables étaient à l'origine de nombreux faux positifs ou faux négatifs.

De nombreux examens ont été prescrits dans un contexte d'élévation de la Tg sous stimulation avec négativité de la Tg sous freination. Quasiment l'ensemble de ces examens se sont révélés négatifs (28 négatifs contre 2 positifs). Dans ce cas, la sensibilité de l'examen s'avère basse (40 %) du fait de la présence de plusieurs faux négatifs. Il est vraisemblable que ces examens ont été demandés de façon trop précoce et qu'une Tg sous stimulation faiblement élevée de façon isolée (Tg sous traitement et échographie négatives) ne doit pas conduire à la prescription d'une TEP au FDG dans l'immédiat. En raison d'une faible résolution spatiale, la TEP n'aura pas la valeur localisatrice attendue d'une éventuelle récidive, la charge tumorale étant encore trop faible à ce stade pour être détectable en TEP.

En 2013, Giovanella et al. [116] ont publié une étude qui évalue la relation entre le taux de Tg, le temps de doublement de la Tg (Tg-DT) sous traitement par LT4 et le taux de positivité d'une TEP/TDM au FDG dans le cas de suspicion de récidive de cancer différencié thyroïdien. Ils ont montré que l'exactitude diagnostique de la TEP au FDG augmentait clairement quand le temps de doublement de la Tg (Tg-dt) était inférieur à 1 an, et ce de façon indépendante du taux de Tg. Dans notre étude, les cas présentant un Tg-dt inférieur à 1 an ont conduit effectivement à l'obtention de 8 TEP positives et de 2 autres faussement négatives. Ces résultats restent à interpréter prudemment car ces Tg-dt raccourcis étaient aussi associés à des taux de Tg élevés (64,6 ng/ml en moyenne) et les effectifs étaient limités.

Zerdoud et al [134] ont montré en 2008 que la TEP au FDG avait un intérêt dans la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde avec élévation des AAT notamment pour les patients N1 au stade initial. Ce taux d'AAT doit être considéré indépendamment du taux de Tg. Effectivement, sous réserve d'un faible effectif de ces patients dans notre étude, la moitié des examens pratiqués dans le cadre d'une élévation significative des AAT avec un taux de Tg négatif, se sont révélés positifs.

Enfin nous avons analysé l'influence de la TEP/TDM dans la prise en charge des patients. Dans notre étude, celle-ci a eu un impact pour 15 % des examens. Comme illustré dans le tableau 4, ce taux est extrêmement variable dans la littérature, s'étalant de 13 à 57 % d'impact dans la prise en charge du patient. Ces performances peu élevées dans notre étude sont en lien avec un nombre important d'examens négatifs (68 %) et par le fait que les examens TEP sont prescrits dans la plupart des cas dans les contextes diagnostiques les plus difficiles, les cas les plus typiques de récidive ne bénéficiant pas de cet examen. On peut constater qu'elle est particulièrement utile afin de confirmer ou infirmer une récidive cervicale douteuse à l'échographie et pour détecter des métastases plus à distance notamment pulmonaires et osseuses.

L'intérêt pronostique de la TEP/TDM au FDG n'a pu être abordé dans notre étude du fait de l'effectif de patients trop faible et du suivi de trop courte durée (médiane de 31 mois) étant donné le bon pronostic du cancer différencié de la thyroïde. Seuls 3 patients sont décédés au cours du suivi ce qui est insuffisant pour établir les courbes de survie.

Pour la pratique clinique quotidienne, nous retiendrons le fait qu'il n'existe a priori pas de réelle valeur seuil de Tg pour la pratique d'une TEP/TDM dans le cadre d'une suspicion de récidive d'un cancer différencié de la thyroïde, avec scintigraphie à l'iode 131 négative. L'interprétation de la TEP, en prenant en compte les anomalies décrites à l'échographie cervicale, reste primordiale dans l'intérêt de proposer pour ces patients une approche curative par reprise chirurgicale voire par radiothérapie externe. Dans les autres cas, les résultats de la TEP/TDM au FDG permettront d'orienter les patients vers un traitement systémique (thérapies ciblées). En revanche il nous apparaît peu utile de proposer cet examen si seul le taux de Tg sous stimulation de la TSH se révèle positif (avec une Tg sous traitement par LT4 non détectable).

Les résultats de notre étude sont limités par sa nature rétrospective. Ils s'appliquent par ailleurs à une population très sélectionnée. En effet, les patients présentant une récidive authentifiée à l'échographie ne bénéficient pas en général d'exploration par TEP.

Le faible taux de confirmation histologique pour les examens TEP/TDM positifs est une autre limitation de notre étude que nous avons compensé par le suivi clinique incluant le suivi par imagerie (TDM, échographie, éventuellement nouvelle TEP/TDM) et le suivi biologique par l'évolution du taux de Tg. Cette procédure en alternative à la confrontation histologique a été largement utilisée pour les études précédentes traitant du même sujet et a été acceptée comme pratique scientifique.

D'autres limitations peuvent être mentionnées notamment au niveau biologique. Pour 25 examens TEP/TDM, nous ne disposions pas d'un dosage de Tg sous stimulation de la TSH. Un autre point est le fait que le seuil de détection de Tg n'est pas le même selon les techniques de dosage utilisées durant la période de l'étude (valeurs seuil de 0,15 ou 0,8 ng/ml pour les examens les plus anciens) et les valeurs des dosages sériques de Tg peuvent sensiblement varier selon les générations et les différentes techniques de dosage. Lors de notre analyse des performances diagnostiques selon la valeur de Tg sous stimulation, nous avons choisi de ne pas différencier les stimulations par sevrage hormonal et par injection de rh-TSH. Or il est communément admis que le taux de Tg mesuré est plus élevé après sevrage hormonal qu'après injection de rh-TSH [69]. Un autre biais pouvant intervenir dans les performances diagnostiques de la TEP est le changement de camera intervenu en juin 2012.

Il est à noter qu'à ce jour, aucune étude médico-économique n'a pu réellement déterminer la place de la TEP/TDM au 18-FDG dans la stratégie diagnostique de récidive de cancer différencié de la thyroïde avec scintigraphie à l'iode 131 négative.

CONCLUSION :

La TEP/TDM au 18-FDG est un outil performant permettant la détection et la localisation précise de récidives locorégionales et des métastases à distance de cancer différencié de la thyroïde chez des patients présentant une élévation du taux de marqueurs tumoraux thyroïdiens avec une scintigraphie à l'iode 131 négative. Nos résultats ont montré que ses performances diagnostiques étaient franchement influencées par le taux sérique de Tg (sous stimulation ou non). Elle a un impact significatif sur la prise en charge du patient et peut-être recommandée en routine clinique. Nous avons montré qu'il n'est pas possible de définir une valeur seuil stricte de Tg (aussi bien sous traitement que sous stimulation de la TSH) en dessous de laquelle cette méthode d'investigation ne doit pas être utilisée.

Nos résultats montrent qu'une exploration par TEP au FDG peut être bénéfique en cas de taux de Tg détectable sous freination de la TSH ou d'AAT détectables dans le cadre d'un suivi de cancer différencié de la thyroïde avec scintigraphie à l'iode 131 négative. En revanche, il n'est pas judicieux de proposer cet examen dans le cas d'une élévation modérée et isolée du taux de Tg sous stimulation de la TSH sous réserve d'une absence d'élévation du taux sérique d'AAT et de disposer d'une Tg informative (Tg détectable lors de la prise en charge initiale). On pourra souligner par ailleurs la complémentarité de l'échographie et de la TEP, cette dernière permettant de caractériser certaines anomalies cervicales douteuses à l'échographie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., Doherty, G., Mandel, S.J., Nikiforov, Y.E., Pacini, F., Randolph, G., Sawka, A., Schlumberger, M., Schuff, K.G., Sherman, S.I., Sosa, J.A., Steward, D., Tuttle, R.M., Wartofsky, L., 2015. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. doi:10.1089/thy.2015.0020
2. Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J.W.A., Wiersinga, W., European Thyroid Cancer Taskforce, 2006. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur. J. Endocrinol. 154, 787–803.
3. INCa. La situation du cancer en France en 2012. 2012, n.d.
4. Colonna M, Belot A, Uhry Z. Incidence des cancers de la thyroïde à partir des données des registres du cancer : description sur la période 1982-2006. In: Rogel A, Colonna M, Uhry Z, Lacour B, Schwartz C, Pascal L, et al. Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine – Bilan sur 25 ans. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2010. p. 8-16., n.d.
5. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1–Tumeurs solides. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice (Fra). 2013:122., n.d.
6. Jooste, V., Grosclaude, P., Remontet, L., Launoy, G., Baldi, I., Molinié, F., Arveux, P., Bossard, N., Bouvier, A.-M., Colonna, M., French Network of Cancer Registries (FRANCIM), 2013. Unbiased estimates of long-term net survival of solid cancers in France. Int. J. Cancer 132, 2370–2377.
7. Colonna, M., Bossard, N., Guizard, A.-V., Remontet, L., Grosclaude, P., le réseau FRANCIM, 2010. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. Ann. Endocrinol. (Paris) 71, 95–101.
8. Mackenzie, E.J., Mortimer, R.H., 2004. Thyroid nodules and thyroid cancer. Med. J. Aust. 180, 242–247.
9. Mazzaferri, E.L., Kloos, R.T., 2001. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 1447–1463.
10. Schlumberger, M., 2007. Papillary and follicular thyroid carcinoma. Ann. Endocrinol. (Paris) 68, 120–128.
11. Baldi, I., Bard, D., Barouki, R., Benhamou, S., Bénichou, J., Bernier, M.-O., Bouchot, O., Carayon, P., Ceraline, J., Charafe-Jauffret, E., Clavel, J., Clavel-Chapelon, F., De Vathaire, F., Gerber, M., Gilg Soit Ilg, A., Guenel, P., Guillouzo, A., Hainaut, P., Jaurand, M.-C., Jougla, E., Launoy, G., Laurier, D., Lévi, Y., Maynadie, M., Momas, I., Pairon, J.-C., Paris, C., Parmentier, C., Sanson, M., Savouret, J.-F., Stücker, I., Thonneau, P., Walschaerts, M., Billon-Galland, M.-A., Coignard, F., Grosclaude, P., Guignon, N., Hours, M., Molinié, F., Sandré, N., médicale, I. national de la santé et de la recherche, travail, A. française de sécurité sanitaire de l'environnement et du, 2008. Cancer et environnement : expertise collective [WWW Document]. URL http://lara.inist.fr/handle/2332/1427 (accessed 1.10.16).
12. Cardis, E., Kesminiene, A., Ivanov, V., Malakhova, I., Shibata, Y., Khrouch, V., Drozdovitch, V., Maceika, E., Zvonova, I., Vlassov, O., Bouville, A., Goulko, G., Hoshi, M., Abrosimov, A., Anoshko, J., Astakhova, L., Chekin, S., Demidchik, E., Galanti, R., Ito, M., Korobova, E., Lushnikov, E., Maksioutov, M., Masyakin, V., Nerovnia, A., Parshin, V., Parshkov, E., Piliptsevich, N., Pinchera, A., Polyakov, S., Shabeka, N., Suonio, E., Tenet, V., Tsyb, A., Yamashita, S., Williams, D., 2005. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. J. Natl. Cancer Inst. 97, 724–732.
13. D'Avanzo, B., La Vecchia, C., Franceschi, S., Negri, E., Talamini, R., 1995. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 4, 193–199.
14. Bosetti, C., Kolonel, L., Negri, E., Ron, E., Franceschi, S., Dal Maso, L., Galanti, M.R., Mark, S.D., Preston-Martin, S., McTiernan, A., Land, C., Jin, F., Wingren, G., Hallquist, A., Glattre, E., Lund, E., Levi, F., Linos, D., La Vecchia, C., 2001. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. Cancer Causes Control 12, 375–382.
15. Franceschi, S., Preston-Martin, S., Dal Maso, L., Negri, E., La Vecchia, C., Mack, W.J., McTiernan, A., Kolonel, L., Mark, S.D., Mabuchi, K., Jin, F., Wingren, G., Galanti, R., Hallquist, A., Glattre, E., Lund, E., Levi, F., Linos, D., Ron, E., 1999. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. Cancer Causes Control 10, 583–595.

16. Hsiao, S.J., Nikiforov, Y.E., 2014. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. Endocr. Relat. Cancer 21, T301–313.
17. Tufano, R.P., Teixeira, G.V., Bishop, J., Carson, K.A., Xing, M., 2012. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 91, 274–286.
18. Abeillon-du Payrat, J., Caron, P., Borson-Chazot, F., 2014. Actualités dans la prise en charge des cancers thyroïdiens de souche vésiculaire. Annales d'Endocrinologie, Les Must de l'Endocrinologie 2014 75, Supplement 1, S2–S12.
19. Capp, C., Wajner, S.M., Siqueira, D.R., Brasil, B.A., Meurer, L., Maia, A.L., 2010. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. Thyroid 20, 863–871.
20. Filetti, S., Bidart, J.M., Arturi, F., Caillou, B., Russo, D., Schlumberger, M., 1999. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. Eur. J. Endocrinol. 141, 443–457.
21. Brindel, P., Doyon, F., Rachédi, F., Boissin, J.-L., Sebbag, J., Shan, L., Chungue, V., Sun, L.Y.K., Bost-Bezeaud, F., Petitdidier, P., Paoaafaite, J., Teuri, J., de Vathaire, F., 2008. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study. Am. J. Epidemiol. 167, 219–229.
22. Brindel, P., Doyon, F., Rachédi, F., Boissin, J.-L., Sebbag, J., Shan, L., Chungue, V., Bost-Bezeaud, F., Petitdidier, P., Paoaafaite, J., Teuri, J., de Vathaire, F., 2009. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study. Cancer Causes Control 20, 581–590.
23. Leux, C., Guénel, P., 2010. Risk factors of thyroid tumors: role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. Rev Epidemiol Sante Publique 58, 359–367.
24. Gosling, J.A., Harris, P.F., Whitmore, I., Willan, P.L.T., 2003. Anatomie humaine: Atlas en couleurs. De Boeck Supérieur.
25. Netter, F.H., Drake, R.L., Vogl, A.W., 2010. Netter Atlas of Human Anatomy and Gray's Anatomy for Students Package. Elsevier - Health Sciences Division.
26. Mathonnet, M., 2006. Chirurgie ganglionnaire des cancers thyroïdiens différenciés non médullaires. Annales de Chirurgie 131, 361–368.
27. Peix, J.-L., Lifante, J.-C., 2003. Cervical lymph node dissection and thyroid carcinoma. Ann Chir 128, 468–474.
28. Harish, K., 2005. Neck dissections: radical to conservative. World J Surg Oncol 3, 21.
29. Chan, J.K., Saw, D., 1986. The grooved nucleus. A useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid. Am. J. Surg. Pathol. 10, 672–679.
30. Berger, N., Borda, A., Bizollon, M.H., 1998. Thyroid papillary carcinoma and its variants. Arch. Anat. Cytol. Pathol. 46, 45–61.
31. Tourniaire, J., Bernard, M.H., Bizollon-Roblin, M.H., Bertholon-Grégoire, M., Berger-Dutrieux, N., 1998. Papillary microcarcinoma of the thyroid. 179 cases reported since 1973. Presse Med 27, 1467–1469.
32. Baloch, Z.W., Livolsi, V.A., 2002. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. Am. J. Clin. Pathol. 117, 143–150.
33. Decaussin, M., Bernard, M.H., Adeleine, P., Treilleux, I., Peix, J.L., Pugeat, M., Tourniaire, J., Berger, N., 2002. Thyroid carcinomas with distant metastases: a review of 111 cases with emphasis on the prognostic significance of an insular component. Am. J. Surg. Pathol. 26, 1007–1015.
34. Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R.M., Gerrard Ba, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S.J., Giles, T.E., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R.V., Watkinson, J., Williams, G.R., British Thyroid Association, 2014. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin. Endocrinol. (Oxf) 81 Suppl 1, 1–122.
35. Kumar, H., Daykin, J., Holder, R., Watkinson, J.C., Sheppard, M.C., Franklyn, J.A., 1999. Gender, clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. Thyroid 9, 1105–1109.
36. Kim, E.-K., Park, C.S., Chung, W.Y., Oh, K.K., Kim, D.I., Lee, J.T., Yoo, H.S., 2002. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. AJR Am J Roentgenol 178, 687–691.

37. Wémeau, J.-L., Sadoul, J.-L., d'Herbomez, M., Monpeyssen, H., Tramalloni, J., Leteurtre, E., Borson-Chazot, F., Caron, P., Carnaille, B., Léger, J., Do, C., Klein, M., Raingeard, I., Desailloud, R., Leenhardt, L., 2011. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. Annales d'Endocrinologie 72, 251–281.
38. Tramalloni, J., Monpeyssen, H., 2013. Échographie de la thyroïde. Elsevier Masson.
39. Horvath, E., Majlis, S., Rossi, R., Niedmann, J.P., Franco, C., Madrid, A., Rojas, H., Castro, A., Capdevill, F., Dominguez, M., 2009. Tirads : un nouveau systeme de classification de nodules thyroïdiens. Journal de Radiologie 90, 1417.
40. Russ, G., Bigorgne, C., Royer, B., Rouxel, A., Bienvenu-Perrard, M., 2011. Le système TIRADS en échographie thyroïdienne. Journal de Radiologie 92, 701–713.
41. Pacini, F., Burroni, L., Ciuoli, C., Di Cairano, G., Guarino, E., 2004. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 31, 1443–1449.
42. Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., Duick, D.S., Valcavi, R., Hegedüs, L., Vitti, P., AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules, 2010. 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. J. Endocrinol. Invest. 33, 51–56.
43., 2007. Guidelines for the management of differentiated thyroid cancers. Ann. Endocrinol. (Paris) 68 Suppl 2, S57–72.
44. Esnaola, N.F., Cantor, S.B., Sherman, S.I., Lee, J.E., Evans, D.B., 2001. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. Surgery 130, 921–930.
45. Machens, A., Hinze, R., Thomusch, O., Dralle, H., 2002. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. World J Surg 26, 22–28.
46. Dralle, H., Sekulla, C., Haerting, J., Timmermann, W., Neumann, H.J., Kruse, E., Grond, S., Mühlig, H.P., Richter, C., Voss, J., Thomusch, O., Lippert, H., Gastinger, I., Brauckhoff, M., Gimm, O., 2004. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. Surgery 136, 1310–1322.
47. Thomusch, O., Machens, A., Sekulla, C., Ukkat, J., Brauckhoff, M., Dralle, H., 2003. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. Surgery 133, 180–185.
48. Leboulleux, S., Déandreis, D., Lumbroso, J., Baudin, E., Schlumberger, M., 2014. Cancers de la thyroïde et traitement par iode 131. Médecine Nucléaire 38, 172–178.
49. Schvartz, C., Bonnetain, F., Dabakuyo, S., Gauthier, M., Cueff, A., Fieffé, S., Pochart, J.-M., Cochet, I., Crevisy, E., Dalac, A., Papathanassiou, D., Toubeau, M., 2012. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 97, 1526–1535.
50. Schlumberger, M., Catargi, B., Borget, I., Deandreis, D., Zerdoud, S., Bridji, B., Bardet, S., Leenhardt, L., Bastie, D., Schvartz, C., Vera, P., Morel, O., Benisvy, D., Bournaud, C., Bonichon, F., Dejax, C., Toubert, M.-E., Leboulleux, S., Ricard, M., Benhamou, E., Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial, 2012. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N. Engl. J. Med. 366, 1663–1673.
51. Mallick, U., Harmer, C., Yap, B., Wadsley, J., Clarke, S., Moss, L., Nicol, A., Clark, P.M., Farnell, K., McCready, R., Smellie, J., Franklyn, J.A., John, R., Nutting, C.M., Newbold, K., Lemon, C., Gerrard, G., Abdel-Hamid, A., Hardman, J., Macias, E., Roques, T., Whitaker, S., Vijayan, R., Alvarez, P., Beare, S., Forsyth, S., Kadalayil, L., Hackshaw, A., 2012. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N. Engl. J. Med. 366, 1674–1685.
52. Taïeb, D., Sebag, F., Cherenko, M., Baumstarck-Barrau, K., Fortanier, C., Farman-Ara, B., De Micco, C., Vaillant, J., Thomas, S., Conte-Devolx, B., Loundou, A., Auquier, P., Henry, J.F., Mundler, O., 2009. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. Clin. Endocrinol. (Oxf) 71, 115–123.
53. Remy, H., Borget, I., Leboulleux, S., Guilabert, N., Lavielle, F., Garsi, J., Bournaud, C., Gupta, S., Schlumberger, M., Ricard, M., 2008. 131I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. J. Nucl. Med. 49, 1445–1450.

54. Borget, I., Remy, H., Chevalier, J., Ricard, M., Allyn, M., Schlumberger, M., De Pouvourville, G., 2008. Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 35, 1457–1463.
55. Biondi, B., Filetti, S., Schlumberger, M., 2005. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 1, 32–40.
56. McGriff, N.J., Csako, G., Gourgiotis, L., Lori C, G., Pucino, F., Sarlis, N.J., 2002. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. Ann. Med. 34, 554–564.
57. Schlumberger, M., Pacini, F., Wiersinga, W.M., Toft, A., Smit, J.W.A., Sanchez Franco, F., Lind, P., Limbert, E., Jarzab, B., Jamar, F., Duntas, L., Cohen, O., Berg, G., 2004. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. Eur. J. Endocrinol. 151, 539–548.
58. Frasoldati, A., Pesenti, M., Gallo, M., Caroggio, A., Salvo, D., Valcavi, R., 2003. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 97, 90–96.
59. Pelttari, H., Laitinen, K., Schalin-Jäntti, C., Välimäki, M.J., 2008. Long-term outcome of 495 TNM stage I or II patients with differentiated thyroid carcinoma followed up with neck ultrasonography and thyroglobulin measurements on T4 treatment. Clin. Endocrinol. (Oxf) 69, 323–331.
60. Feldt-Rasmussen, U., Profilis, C., Colinet, E., Black, E., Bornet, H., Bourdoux, P., Carayon, P., Ericsson, U.B., Koutras, D.A., Lamas de Leon, L., DeNayer, P., Pacini, F., Palumbo, G., Santos, A., Schlumberger, M., Seidel, C., Van Herle, A.J., De Vijlder, J.J., 1996. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st Part: Assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. Ann. Biol. Clin. (Paris) 54, 337–342.
61. Spencer, C., Fatemi, S., Singer, P., Nicoloff, J., Lopresti, J., 2010. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. Thyroid 20, 587–595.
62. Spencer, C.A., Takeuchi, M., Kazarosyan, M., Wang, C.C., Guttler, R.B., Singer, P.A., Fatemi, S., LoPresti, J.S., Nicoloff, J.T., 1998. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 83, 1121–1127.
63. Chiovato, L., Latrofa, F., Braverman, L.E., Pacini, F., Capezzone, M., Masserini, L., Grasso, L., Pinchera, A., 2003. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann. Intern. Med. 139, 346–351.
64. Baudin, E., Do Cao, C., Cailleux, A.F., Leboulleux, S., Travagli, J.P., Schlumberger, M., 2003. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 1107–1111.
65. Pacini, F., Molinaro, E., Castagna, M.G., Agate, L., Elisei, R., Ceccarelli, C., Lippi, F., Taddei, D., Grasso, L., Pinchera, A., 2003. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 3668–3673.
66. Torlontano, M., Attard, M., Crocetti, U., Tumino, S., Bruno, R., Costante, G., D'Azzò, G., Meringolo, D., Ferretti, E., Sacco, R., Arturi, F., Filetti, S., 2004. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 3402–3407.
67. Mazzaferri, E.L., Robbins, R.J., Spencer, C.A., Braverman, L.E., Pacini, F., Wartofsky, L., Haugen, B.R., Sherman, S.I., Cooper, D.S., Braunstein, G.D., Lee, S., Davies, T.F., Arafah, B.M., Ladenson, P.W., Pinchera, A., 2003. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 1433–1441.
68. Brassard, M., Borget, I., Edet-Sanson, A., Giraudet, A.-L., Mundler, O., Toubeau, M., Bonichon, F., Borson-Chazot, F., Leenhardt, L., Schvartz, C., Dejax, C., Brenot-Rossi, I., Toubert, M.-E., Torlontano, M., Benhamou, E., Schlumberger, M., THYRDIAG Working Group, 2011. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, 1352–1359.

69. Pacini, F., Molinaro, E., Lippi, F., Castagna, M.G., Agate, L., Ceccarelli, C., Taddei, D., Elisei, R., Capezzone, M., Pinchera, A., 2001. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 5686–5690.
70. Leenhardt, L., Borson-Chazot, F., Calzada, M., Carnaille, B., Charrié, A., Cochand-Priollet, B., Cao, C.D., Leboulleux, S., Le Clech, G., Mansour, G., Menegaux, F., Monpeyssen, H., Orgiazzi, J., Rouxel, A., Sadoul, J.L., Schlumberger, M., Tramalloni, J., Tranquart, F., Wemeau, J.L., 2011. Good practice guide for cervical ultrasound scan and echo-guided techniques in treating differentiated thyroid cancer of vesicular origin. Annales d'Endocrinologie 72, 173–197.
71. Rouxel, A., Hejblum, G., Bernier, M.-O., Boëlle, P.-Y., Ménégaux, F., Mansour, G., Hoang, C., Aurengo, A., Leenhardt, L., 2004. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 5362–5368.
72. Shin, J.H., Han, B.-K., Ko, E.Y., Kang, S.S., 2007. Sonographic findings in the surgical bed after thyroidectomy: comparison of recurrent tumors and nonrecurrent lesions. J Ultrasound Med 26, 1359–1366.
73. Scopa, C.D., Melachrinou, M., Saradopoulou, C., Merino, M.J., 1993. The significance of the grooved nucleus in thyroid lesions. Mod. Pathol. 6, 691–694.
74. Smallridge, R.C., Meek, S.E., Morgan, M.A., Gates, G.S., Fox, T.P., Grebe, S., Fatourechi, V., 2007. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 92, 82–87.
75. Kim, W.G., Ryu, J.-S., Kim, E.Y., Lee, J.H., Baek, J.H., Yoon, J.H., Hong, S.J., Kim, E.S., Kim, T.Y., Kim, W.B., Shong, Y.K., 2010. Empiric high-dose 131-iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. J. Clin. Endocrinol. Metab. 95, 1169–1173.
76. Sabra, M.M., Grewal, R.K., Tala, H., Larson, S.M., Tuttle, R.M., 2012. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy 131I whole-body scans. Thyroid 22, 877–883.
77., 2010. Guide ALD 30 – Cancer de la thyroïde.
78. Leboulleux, S., Rubino, C., Baudin, E., Caillou, B., Hartl, D.M., Bidart, J.-M., Travagli, J.-P., Schlumberger, M., 2005. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 5723–5729.
79. do Rosário, P.W.S., Borges, M.A.R., Alves, M.F.G., Purisch, S., Padrão, E.L., Rezende, L.L., Barroso, A.L., 2006. Follow-up of high-risk patients with differentiated thyroid cancer without persistent disease after initial therapy. Arq Bras Endocrinol Metabol 50, 909–913.
80. Leenhardt, L., Ménégaux, F., Franc, B., Hoang, C., Salem, S., Bernier, M.-O., Dupasquier-Fédiaevsky, L., Le Marois, E., Rouxel, A., Chigot, J.-P., Chérié-Challine, L., Aurengo, A., 2005. Cancers de la thyroïde. EMC - Endocrinologie 2, 1–38.
81. Mazzaferri, E.L., Jhiang, S.M., 1994. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am. J. Med. 97, 418–428.
82. Bernier, M.O., Leenhardt, L., Hoang, C., Aurengo, A., Mary, J.Y., Menegaux, F., Enkaoua, E., Turpin, G., Chiras, J., Saillant, G., Hejblum, G., 2001. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 1568–1573.
83. Pötzi, C., Moameni, A., Karanikas, G., Preitfellner, J., Becherer, A., Pirich, C., Dudczak, R., 2006. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. Clin. Endocrinol. (Oxf) 65, 519–523.
84. Tuttle, R.M., Leboeuf, R., Robbins, R.J., Qualey, R., Pentlow, K., Larson, S.M., Chan, C.Y., 2006. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. J. Nucl. Med. 47, 1587–1591.

85. Durante, C., Haddy, N., Baudin, E., Leboulleux, S., Hartl, D., Travagli, J.P., Caillou, B., Ricard, M., Lumbroso, J.D., De Vathaire, F., Schlumberger, M., 2006. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 91, 2892–2899.
86. Deandreis, D., Al Ghuzlan, A., Leboulleux, S., Lacroix, L., Garsi, J.P., Talbot, M., Lumbroso, J., Baudin, E., Caillou, B., Bidart, J.M., Schlumberger, M., 2011. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? Endocr. Relat. Cancer 18, 159–169.
87. Schlumberger, M., 2011. Prise en charge des cancers réfractaires de la thyroïde. Annales d'Endocrinologie, 54es Journees internationales d'Endocrinologie clinique 72, 149–157.
88. Schlumberger, M., Sherman, S.I., 2009. Clinical Trials for Progressive Differentiated Thyroid Cancer: Patient Selection, Study Design, and Recent Advances. Thyroid 19, 1393–1400.
89. Leboulleux, S., Bastholt, L., Krause, T., de la Fouchardiere, C., Tennvall, J., Awada, A., Gómez, J.M., Bonichon, F., Leenhardt, L., Soufflet, C., Licour, M., Schlumberger, M.J., 2012. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. The Lancet Oncology 13, 897–905.
90. Brose, M.S., Nutting, C., Jarzab, B., Elisei, R., Siena, S., Bastholt, L., de la Fouchardiere, C., Pacini, F., Paschke, R., Shong, Y.K., Sherman, S.I., Smit, J.W., Chung, J.W., Siedentop, H., Molnar, I., Schlumberger, M., 2013. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 31, 4.
91. Ho, A.L., Grewal, R.K., Leboeuf, R., Sherman, E.J., Pfister, D.G., Deandreis, D., Pentlow, K.S., Zanzonico, P.B., Haque, S., Gavane, S., Ghossein, R.A., Ricarte-Filho, J.C., Domínguez, J.M., Shen, R., Tuttle, R.M., Larson, S.M., Fagin, J.A., 2013. Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer. New England Journal of Medicine 368, 623–632.
92. de Dreuille, O., Maszelin, P., Foehrenbach, H., Bonardel, G., Gaillard, J.-F., 2004. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). EMC - Radiologie 1, 2–35.
93. Comtat, C., n.d. Instrumentation : Tomographie par émission de positons DES MN 2013-2014.
94. Talbot, J.-N., Petegnief, Y., de Beco, V., Nataf, V., Balard, M., 2006. Bases de la TEP et de la TEP/TDM: machines et médicaments radiopharmaceutiques pour le diagnostic clinique. La Presse Médicale, Dossier thématique : Tomographie par émission de positons 35, 1331–1337.
95. Buvat, I., n.d. Reconstruction tomographique, DES médecine nucléaire, Saclay Mars 2014.
96, n.d. ANSM. MetaTrace FDG, solution injectable-Résumé des Caractéristiques du Produit 2012 [WWW Document]. URL http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0211879.htm (accessed 3.15.16).
97. Vuillez, n.d. Biologie du FDG et des autres traceurs émetteurs de positons utilisés en cancérologie, revue de l'ACOMEN, vol.4, 1998 [WWW Document]. URL http://dossier.univ-st-etienne.fr/lbti/www/acomen/revue/1998/pdf1/vuillez.pdf (accessed 3.15.16).
98. Talbot, J.-N., Montravers, F., Grahek, D., Kerrou, K., Gutman, F., Cailleux, N., 2006. L'examen TEP au fluorodésoxyglucose-(18F) et son impact sur la décision thérapeutique en cancérologie. La Presse Médicale, Dossier thématique : Tomographie par émission de positons 35, 1339–1346.
99. Boellaard, R., Delgado-Bolton, R., Oyen, W.J.G., Giammarile, F., Tatsch, K., Eschner, W., Verzijlbergen, F.J., Barrington, S.F., Pike, L.C., Weber, W.A., Stroobants, S., Delbeke, D., Donohoe, K.J., Holbrook, S., Graham, M.M., Testanera, G., Hoekstra, O.S., Zijlstra, J., Visser, E., Hoekstra, C.J., Pruim, J., Willemsen, A., Arends, B., Kotzerke, J., Bockisch, A., Beyer, T., Chiti, A., Krause, B.J., European Association of Nuclear Medicine (EANM), 2015. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 42, 328–354.
100., n.d. la SFMN - Le 18 FDG en cancérologie 2015 [WWW Document]. URL http://www.sfmn.org/index.php/69-societe/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/209-le-18-fdg-en-cancerologie?showall=&limitstart= (accessed 3.15.16).
101. Grabellus, F., Nagarajah, J., Bockisch, A., Schmid, K.W., Sheu, S.-Y., 2012. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. Clin Nucl Med 37, 121–127.

102. Padovani, R.P., Robenshtok, E., Brokhin, M., Tuttle, R.M., 2012. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid 22, 778–783.
103. Haslerud, T., Brauckhoff, K., Reisæter, L., Küfner-Lein, R., Heinecke, A., Varhaug, J.E., Biermann, M., 2015. F18-FDG-PET for recurrent differentiated thyroid cancer: a systematic meta-analysis. Acta Radiol.
104. Dong, M.-J., Liu, Z.-F., Zhao, K., Ruan, L.-X., Wang, G.-L., Yang, S.-Y., Sun, F., Luo, X.-G., 2009. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. Nucl Med Commun 30, 639–650.
105. Salvatori, M., Biondi, B., Rufini, V., 2015. Imaging in endocrinology: 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. Eur. J. Endocrinol. 173, R115–130.
106. Pacak, K., Eisenhofer, G., Goldstein, D.S., 2004. Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. Endocr. Rev. 25, 568–580.
107. Deandreis, D., Al Ghuzlan, A., Leboulleux, S., Lacroix, L., Garsi, J.P., Talbot, M., Lumbroso, J., Baudin, E., Caillou, B., Bidart, J.M., Schlumberger, M., 2011. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? Endocr. Relat. Cancer 18, 159–169.
108. Schlumberger, M., Brose, M., Elisei, R., Leboulleux, S., Luster, M., Pitoia, F., Pacini, F., 2014. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2, 356–358.
109. Haugen, B.R., Sherman, S.I., 2013. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. Endocr. Rev. 34, 439–455.
110. Carr, L.L., Mankoff, D.A., Goulart, B.H., Eaton, K.D., Capell, P.T., Kell, E.M., Bauman, J.E., Martins, R.G., 2010. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin. Cancer Res. 16, 5260–5268.
111. Rosenbaum-Krumme, S.J., Görges, R., Bockisch, A., Binse, I., 2012. ^{18}F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 39, 1373–1380.
112. Treglia, G., Annunziata, S., Muoio, B., Salvatori, M., Ceriani, L., Giovanella, L., 2013. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. Int J Endocrinol 2013, 856189.
113. Baloch, Z.W., LiVolsi, V.A., Asa, S.L., Rosai, J., Merino, M.J., Randolph, G., Vielh, P., DeMay, R.M., Sidawy, M.K., Frable, W.J., 2008. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn. Cytopathol. 36, 425–437.
114. Povoski, S.P., Sarikaya, I., White, W.C., Marsh, S.G., Hall, N.C., Hinkle, G.H., Martin, E.W., Knopp, M.V., 2008. Comprehensive evaluation of occupational radiation exposure to intraoperative and perioperative personnel from 18F-FDG radioguided surgical procedures. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 35, 2026–2034.
115. Kraeber-Bodéré, F., Cariou, B., Curtet, C., Bridji, B., Rousseau, C., Dravet, F., Charbonnel, B., Carnaille, B., Le Néel, J.C., Mirallié, E., 2005. Feasibility and benefit of fluorine 18-fluoro-2-deoxyglucose-guided surgery in the management of radioiodine-negative differentiated thyroid carcinoma metastases. Surgery 138, 1176–1182; discussion 1182.
116. Giovanella, L., Ceriani, L., De Palma, D., Suriano, S., Castellani, M., Verburg, F.A., 2012. Relationship between serum thyroglobulin and 18FDG-PET/CT in 131I-negative differentiated thyroid carcinomas. Head Neck 34, 626–631.
117. Vera, P., Kuhn-Lansoy, C., Edet-Sanson, A., Hapdey, S., Modzelewski, R., Hitzel, A., d'Anjou, J., Basuyau, J.-P., 2010. Does recombinant human thyrotropin-stimulated positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose improve detection of recurrence of well-differentiated thyroid carcinoma in patients with low serum thyroglobulin? Thyroid 20, 15–23.
118. Na, S.J., Yoo, I.R., O, J.H., Lin, C., Lin, Q., Kim, S.H., Chung, S.K., 2012. Diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated

thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative (131)I whole body scan: evaluation by thyroglobulin level. Ann Nucl Med 26, 26–34.
119. Wong, H., Wong, K.P., Yau, T., Tang, V., Leung, R., Chiu, J., Lang, B.H.-H., 2012. Is there a role for unstimulated thyroglobulin velocity in predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin after radioiodine ablation? Ann. Surg. Oncol. 19, 3479–3485.
120. Miyauchi, A., Kudo, T., Miya, A., Kobayashi, K., Ito, Y., Takamura, Y., Higashiyama, T., Fukushima, M., Kihara, M., Inoue, H., Tomoda, C., Yabuta, T., Masuoka, H., 2011. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. Thyroid 21, 707–716.
121. Giovanella, L., Trimboli, P., Verburg, F.A., Treglia, G., Piccardo, A., Foppiani, L., Ceriani, L., 2013. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 40, 874–880.
122. Ma, C., Xie, J., Lou, Y., Gao, Y., Zuo, S., Wang, X., 2010. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. Eur. J. Endocrinol. 163, 177–183.
123. Elboga, U., H. Karaoglan, E. Sahin, E. Kalender, H. D. Demir, M. Basıbuyuk, Y. Zeki Celen, M. Yilmaz, and M. Ozkaya. "F-18 FDG PET/CT Imaging in the Diagnostic Work-up of Thyroid Cancer Patients with High Serum Thyroglobulin, Negative I-131 Whole Body Scan and Suppressed Thyrotropin: 8-Year Experience." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 19, no. 3 (2015): 396–401.
124. Trybek, Tomasz, Aldona Kowalska, Jacek Lesiak, and Jacek Młynarczyk. "The Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Suspected Recurrence or Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma with Elevated Serum Thyroglobulin and Negative I-131 Whole Body Scan." *Nuclear Medicine Review. Central & Eastern Europe* 17, no. 2 (2014): 87–93.
125. Özdemir, Elif, Nilufer Yildirim Poyraz, Sefika Burcak Polat, Seyda Turkolmez, Reyhan Ersoy, and Bekir Cakir. "Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Patients with TENIS Syndrome: Correlation with Thyroglobulin Levels." *Annals of Nuclear Medicine* 28, no. 3 (April 2014): 241–47.
126. van Dijk, Deborah, John T. M. Plukker, Ha T. T. Phan, Anneke C. Muller Kobold, Anouk N. A. van der Horst-Schrivers, Liesbeth Jansen, Wim J. Sluiter, Adrienne H. Brouwers, and Thera P. Links. "18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Early Diagnostic Workup of Differentiated Thyroid Cancer Patients with a Negative Post-Therapeutic Iodine Scan and Detectable Thyroglobulin." *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 23, no. 8 (August 2013): 1003–9.
127. Prestwich, R. J. D., S. Viner, G. Gerrard, C. N. Patel, and A. F. Scarsbrook. "Increasing the Yield of Recombinant Thyroid-Stimulating Hormone-Stimulated 2-(18-Fluoride)-Flu-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography-CT in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma." *The British Journal of Radiology* 85, no. 1018 (October 2012): e805-813.
128. Bannas, Peter, Thorsten Derlin, Michael Groth, Ivayla Apostolova, Gerhard Adam, Janos Mester, and Susanne Klutmann. "Can (18)F-FDG-PET/CT Be Generally Recommended in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma and Elevated Thyroglobulin Levels but Negative I-131 Whole Body Scan?" *Annals of Nuclear Medicine* 26, no. 1 (January 2012): 77–85.
129. Sibille, L., S. Guillemard, M. -C. Eberle-Pouzeratte, S. Thezenas, C. Espitalier-Riviere, P. Faurous, P. -J. Lamy, M. Rossi, and J. -C. Artus. "Impact de La TEP/TDM Au 18F-FDG Dans La Prise En Charge Des Patients Atteints de Cancer Thyroïdien Différencié." *Médecine Nucléaire* 34, no. 2 (February 2010): 78–87.
130. Vural, Gulin Ucmak, Burcu Esen Akkas, Nur Ercakmak, Sandip Basu, and Abass Alavi. "Prognostic Significance of FDG PET/CT on the Follow-up of Patients of Differentiated Thyroid Carcinoma with Negative 131I Whole-Body Scan and Elevated Thyroglobulin Levels: Correlation with Clinical and Histopathologic Characteristics and Long-Term Follow-up Data." *Clinical Nuclear Medicine* 37, no. 10 (October 2012): 953–59.
131. Shammas, Amer, Berna Degirmenci, James M. Mountz, Barry M. McCook, Barton Branstetter, Badreddine Bencherif, Badreddine B. Bencherif, et al. "18F-FDG PET/CT in Patients with Suspected

Recurrent or Metastatic Well-Differentiated Thyroid Cancer." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 48, no. 2 (February 2007): 221–26.
132. Leboulleux, S., P. R. Schroeder, N. L. Busaidy, A. Auperin, C. Corone, H. A. Jacene, M. E. Ewertz, et al. "Assessment of the Incremental Value of Recombinant Thyrotropin Stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/computed Tomography Imaging to Localize Residual Differentiated Thyroid Cancer." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94, no. 4 (April 2009): 1310–16.
133. Hung, Guang-Uei, Kwo-Whei Lee, Pei-Yung Liao, Li-Heng Yang, and Kwang-Tao Yang. "The Influence of I-131 Therapy on FDG Uptake in Differentiated Thyroid Cancer." *Annals of Nuclear Medicine* 22, no. 6 (July 2008): 481–85.
134. Zerdoud, S., L. Dierickx, A. Benlyazid, J. Sarini, O. Caselles, S. Dahimene, S. Brillouet, P. Caron, D. Bastie, and F. Courbon. "Le MorphoTEP Au FDG Est Un Examen Utile Dans Les Cancers Différenciés de La Thyroïde Avec Élévation Des Anticorps Antithyroglobuline." *Médecine Nucléaire* 32, no. 9 (September 2008): 463–72.
135. Wang N, Zhai H, Lu Y 2013 Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? A meta-analysis of the literature. J Otolaryngol Head Neck Surg 42:38–45.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification histologique des tumeurs thyroïdiennes (OMS 2004)

Carcinome thyroïdiens :

Carcinome papillaire ;
Carcinome vésiculaire ;
Carcinome peu différencié ;
Carcinome anaplasique ;
Carcinome épidermoïde ;
Carcinome muco-épidermoïde sclérosant avec éosinophilie ;
Carcinome mucineux ;
Carcinome médullaire ;
Carcinome mixte, médullaire et vésiculaire ;
Tumeur à cellules fusiformes avec différenciation de type thymique (SETTLE) ;
Carcinome avec différenciation de type thymique (CASTLE).

Adénomes thyroïdiens et tumeurs apparentées :

Adénome folliculaire (vésiculaire) ;
Tumeur trabéculaire hyalinisante.

ANNEXE 2 : AJCC/UICC classification pTNM pour les cancers différenciés de la thyroïde 7ème édition (2010) [1]

T - Tumeur primitive

- **TX** : Impossible d'évaluer la tumeur primitive
- **T0** : Aucun signe de tumeur primitive
- **T1** : Tumeur de 2 cm ou moins de diamètre limité à la thyroïde
    - **T1a** : Tumeur de 1 cm ou moins de diamètre
    - **T1b** : Tumeur de plus de 1 cm mais ne dépassant pas 2 cm de diamètre
- **T2** : Tumeur de plus de 2 cm mais ne dépassant pas 4 cm de diamètre et limitée à la thyroïde
- **T3** : Tumeur de plus de 4 cm de diamètre et limitée à la thyroïde
  ou
  Tumeur de toute taille qui a commencé à se propager légèrement aux tissus voisins de la thyroïde (extension au muscle sterno-hyoïdien ou aux tissus mous péri-thyroïdiens)
- **T4** : Tumeur s'étant propagée au-delà du revêtement de la thyroïde
    - **T4a** : La tumeur a envahi les tissus mous avoisinants comme le larynx, la trachée, l'œsophage ou le nerf laryngé récurrent
    - **T4b** : La tumeur a envahi le fascia pré-vertébral ou un des principaux vaisseaux sanguins voisins, comme les vaisseaux médiastinaux ou l'artère carotide

N - Ganglions régionaux

- **NX** : Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
- **N0** : Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
- **N1** : Présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
    - **N1a** : Présence de métastases dans les ganglions lymphatiques pré-trachéaux, para-trachéaux et pré-laryngés (ou ganglions delphiens)
    - **N1b** : Présence de métastases dans les autres ganglions cervicaux homolatéraux, bilatéraux ou controlatéraux, ou encore dans les ganglions situés dans la partie supérieure du thorax (ganglions lymphatiques médiastinaux supérieurs)

M - Métastases à distance

- **M0** : Absence de métastases à distance
- **M1** : Présence de métastases à distance

R - Tumeur résiduelle

- **RX** : Résidu tumoral inconnu
- **R0** : Pas de résidu tumoral
- **R1** : Résidu tumoral microscopique
- **R2** : Résidu tumoral macroscopique

ANNEXE 3 : stades selon la classification UJCC pour les cancers différenciés de la thyroïde 7ème édition (2010) [1]

- *Patients de moins de 45 ans au diagnostic :*

STADE	**T**	**N**	**M**
I	Tout T	Tout N	M0
II	Tout T	Tout N	M1

- *Patients de plus de 45 ans au diagnostic :*

STADE	**T**	**N**	**M**
I	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1a	N1a	M0
	T1b	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1a	M0
IVa	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
IVb	T4b	Tout N	M0
IVc	Tout T	Tout N	M1

ANNEXE 4 : Recommandations SFE 2011 : Signes échographiques de nodule thyroïdien faisant suspecter la malignité [29]

Caractère solide et hypoéchogène du nodule ;
Limites floues, festonnées ou spiculées ;
Forme quadrangulaire ;
Effraction capsulaire ;
Envahissement des structures adjacentes ;
Disparition de la mobilité lors de la déglutition ;
Diamètre antéropostérieur (AP) > diamètre transverse (T) ;
Microcalcifications ;
Macrocalcifications périphériques discontinues ;
Vascularisation de type IV (hypervascularisation intra-nodulaire exclusive ou prédominante) ;
Index de résistance vasculaire (IR) > 0,8 ;
Index de dureté élevé en élastographie ;
Adénopathie(s) dans les territoires de drainage.

ANNEXE 5 : Signification des catégorie TIRADS et VPP des scores TI-RADS / résultats de la cytoponction [32]

Score TIRADS	**Valeur prédictive positive ou signification**
0	Attente autre examen
1	Examen normal
2	0%
3	>0% et <2%
4A	≥2% et <10%
4B	≥10 % et < 50 %
4C	≥50 % et < 95 %
5	≥95 %
6	Carcinome prouvé cytologiquement

ANNEXE 6 : Liste des indications de TEP FDG selon le résumé des caractéristiques du produit ANSM de 2012 [96]

I. Oncologie

Diagnostic :

· Caractérisation d'un nodule pulmonaire isolé.
· Recherche d'un cancer d'origine inconnue, révélé par exemple par une adénopathie cervicale, des métastases hépatiques ou osseuses.
· Caractérisation d'une masse pancréatique.

Stadification :

· Cancers des voies aérodigestives supérieures, y compris pour orienter les prélèvements biopsiques.
· Cancer primitif du poumon.
· Cancer du sein localement avancé.
· Cancer de l'œsophage.
· Cancer du pancréas.
· Cancer colorectal, plus particulièrement pour la stadification des récidives.
· Lymphome malin.
· Mélanome malin, indice de Breslow >1,5 mm ou présence de métastases ganglionnaires lors du diagnostic initial

Suivi de la réponse thérapeutique :

· Lymphome malin.
· Cancers des voies aérodigestives supérieures.

Détection en cas de suspicion raisonnable de récidives :

· Gliome de grade de malignité élevé (III ou IV).
· Cancers des voies aérodigestives supérieures.
· Cancer de la thyroïde (non médullaire) : patients présentant une élévation du taux de thyroglobuline sérique et dont la scintigraphie du corps entier à l'iode radioactif est normale.
· Cancer primitif du poumon (voir également la rubrique 4.4).
· Cancer du sein.
· Carcinome du pancréas.
· Cancer colorectal.
· Cancer de l'ovaire.
· Lymphome malin.
· Mélanome.

II. <u>Cardiologie</u>

En cardiologie, évaluation de la viabilité du tissu myocardique concerné en mettant en évidence la consommation de glucose, lorsque la scintigraphie de perfusion myocardique révèle une zone hypoperfusée.

Évaluation de la viabilité myocardique chez les patients ayant une altération sévère de la fonction ventriculaire gauche et chez lesquels une revascularisation est envisagée, lorsque les modalités d'imagerie conventionnelles ne permettent pas d'obtenir les informations requises.

III. <u>Neurologie</u>

En neurologie, mise en évidence de l'hypométabolisme du glucose entre les crises épileptiques.

Localisation des foyers épileptogènes pour l'évaluation préopératoire de l'épilepsie temporale partielle.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAT : Anticorps anti-thyroglobuline
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ATA : American Thyroid Association
FN : Faux négatif
FP : Faux positif
FDG : Flurorodeoxyglucose
IM : Intra-musculaire
IRM : Imagerie par résonance magnétique
keV : Kilo électron volt
ITK : Inhibiteur de thyrosine kinase
LDR : Ligne de réponse
LT4 : Levothyroxine
MLEM : Maximum Likelihood Estimation Method
mSv et Sv : Millisievert et Sievert
OMS : Organisation mondiale de santé
OSEM : Ordered subset expectation maximization
Rh-TSH : TSH recombinante
Se : Sensibilité
SFE : Société française d'endocrinologie
Sp : Spécificité
SUV : Standard uptake value
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par émission de positons
Tg : Thyroglobuline
Tg-dt : Temps de doublement de la thyroglobuline
Tg_{Fr} : Thyroglobuline sous traitement par hormonothérapie
Tg_{Se} : Thyroglobuline après sevrage hormonal
Tg_{St} : Thyroglobuline après stimulation de la TSH
Tg_{Th} : Thyroglobuline après injection de rh-TSH
TIRADS : Thyroid Imaging-Reporting and Database System
TSH : Thyréostimuline
VN : Vrai négatif
VP : Vrai positif
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

RESUME

ROLE DE LA TEP-TDM AU 18FDG DANS LA PRISE EN CHARGE DES SUSPICIONS DE RECIDIVE DE CANCER DIFFERENCIE DE LA THYROIDE.

Introduction : L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de la TEP/TDM au 18-FDG dans la prise en charge des patients suspects de récidive de cancer différencié de la thyroïde (CDT). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les performances diagnostiques de l'examen et de déterminer un seuil de Tg minimum à partir duquel les performances de l'examen seront optimales.

Méthode : Cette étude rétrospective sur 60 patients ayant bénéficié au total de 81 examens TEP/TDM au FDG pour suspicion de récidive de CDT a été réalisée au CHU de Poitiers (juillet 2010 – décembre 2013). Ont été inclus les examens réalisés chez des patients présentant une élévation des marqueurs (thyroglobuline (Tg) ou anticorps anti-thyroglobuline (AAT)) et/ou des anomalies détectées à l'échographie cervicale, dans un contexte de scintigraphie à l'iode 131 négative. Les résultats de la TEP ont été confrontés aux données histologiques ou à défaut aux données de suivi cliniques et paracliniques des patients (autres modalités d'imagerie et évolution des taux sériques de Tg/AAT).

Résultats : 26 examens étaient positifs dont 20 vrais positifs (VP : 13 cas de récidive locorégionale et 7 cas de récidive à distance) et 6 faux positifs (FP : 4 cas à l'étage cervical, et 2 cas à l'étage thoracique). 8 examens ont été classés comme faux négatifs. Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative de la TEP/TDM étaient respectivement de 71,4%, 88,7%, 76,9% et 85,5 %. La valeur moyenne du SUVmax des foyers hypermétaboliques des VP était significativement plus élevée comparativement aux FP (p=0,02). Il a été montré que plus le taux de Tg était élevée, plus la proportion d'examens positifs augmentait (p=0,0003). Des valeurs seuil de Tg non stimulée de 0,5 ng/ml et de Tg stimulée de 2,7 ng/ml (disponible pour 56 examens) ont été retrouvées comme optimaux à l'aide de courbes ROC. Un changement de l'attitude thérapeutique a été induit par la TEP à la suite de 15 % des examens réalisés.

Conclusion : Cette étude confirme les bonnes performances de la TEP/TDM au 18-FDG dans la détection et la localisation précise de récidives locorégionales et des métastases à distance de cancer différencié de la thyroïde chez des patients présentant une élévation du taux de marqueurs tumoraux thyroïdiens avec une scintigraphie à l'iode 131 négative. Elle a un impact modéré mais significatif sur la prise en charge du patient et peut-être recommandée en routine clinique.

Mots clefs : TEP FDG ; Cancer Thyroïde ; Récidive ; Impact thérapeutique ; Performances

ABSTRACT

ROLE OF 18FDG PET-CT IN THE MANAGEMENT OF SUSPECTED RECURRENCE OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER.

Introduction : The main purpose of our study was to evaluate the impact of 18-FDG PET/CT on the management of patients suspected of differentiated thyroid cancer (DTC) recurrence. The secondary objectives were to evaluate it's diagnostic performance and to determine the minimum value of Tg for reliable PET/CT results.

Methods : This retrospective study on 60 patients who underwent a total of 81 FDG PET/CT for suspected recurrence of DTC was performed at the CHU of Poitiers (July 2010 – December 2013). The scans were performed because of an elevated Tg or Tg autoantibodies and/or abnormalities detected by cervical ultrasound, in a context of negative 131 iodine scintigraphy. Results of the PET/CT were compared with histological data or, in its absence, with clinical follow-up (including other imaging modalities and time evolution of Tg/Tg autoantibodies).

Results : 26 exams were positive, amongst which 20 were confirmed as positives (True Positives : 13 cases of locoregional recurrences and 7 cases of distant recurrence) while 6 were false positives (FP : 4 cases at the cervical level and 2 at the thoracic level). Eight scans were classified as false negatives. The sensitivity, specificity, predictive positive and negative values were respectively of 71,4%, 88,7%, 76,9% and 85,5 %. The mean value of SUVmax of the hypermetabolic sites of TP was significantly higher compared to FP (p=0,02). It was shown that the higher the Tg level, the higher the increase in the proportion of positive exams (p=0,0003). The minimum values of non-stimulated Tg of 0,5 ng/ml and of stimulated Tg of 2,7 ng/ml (available for 56 exams) were determined as the optimal values using ROC curves. A change of therapeutic management was induced by PET in 15 % of the cases.

Conclusion : This study confirms the adequate performance of 18-FDG PET in the detection and localization of locoregional recurrences and distant metastasis of differentiated thyroid cancer in patients presenting an elevated level of tumor markers with negative 131 iodine scintigraphy scans. The clinical impact was moderate but significant enough to be recommended in routine clinical practice.

Keywords : FDG PET ; Thyroid cancer ; Recurrence ; Therapeutic impact ; Performances

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !