

Intervenants : Dr Stéphane Bardet & Dr Renaud Ciappuccini, médecins nucléaires, centre F. Baclesse, Caen / Dr Julien Hadoux, oncologue, IGR / Beate Bartès, présidente Vivre sans Thyroïde

1) Chirurgie:

Q : Je me suis fait opérée au mois de juin dernier et j'ai toujours une toux et un raclage de la gorge depuis, est-ce normal?

R: *(Dr Stéphane Bardet)* Une irritation de la gorge est fréquente après l'opération et elle finit par s'améliorer avec le temps.

Q: Le nerf sympathique peut-il être touché pendant l'opération?

R: *(Dr Stéphane Bardet)* Lors de la chirurgie de la thyroïde et des ganglions, un certain nombre de nerfs peuvent être atteints selon l'étendu de la chirurgie. Celui dont on parle le plus, c'est le nerf récurrent qui commande les cordes vocales et la déglutition. Mais il peut y avoir aussi une atteinte du nerf sympathique qui va provoquer un syndrome de Claude Bernard Horner, ou une atteinte du nerf spinal (celui qui commande l'épaule) suite à des chirurgies thyroïdiennes.

Q: Un ganglion visible à la scintigraphie n'a pas été trouvé lors de la chirurgie qui a suivi. Pourquoi ? Et que faire ?

R: *(Dr Stéphane Bardet)* C'est une situation très particulière, il arrive que des lésions visibles au scanner ou à l'imagerie ne soient pas repérées par le chirurgien, notamment pour de petites lésions dans un site opératoire complexe (après de opération multiples les fibroses sont nombreuses). Cela nécessite d'être discuté avec le médecin référent du dossier, et de rediscuter de ce cas en RCP et notamment RCP TUTHYREF.

Q: Je n'ai plus de parathyroïdes suite à une thyroïdectomie et, par ailleurs, je n'absorbe pas le calcium à cause d'un bypass. Quelles solutions dans mon cas?

R: *(Dr Julien Hadoux)* Cette situation est assez rare et très particulière qui nécessite un partenariat resserré avec des endocrinologues spécialisés sur les problèmes de calcium et les possibilités de traitement par la Parathormone (Forstéo, Natpar...).

(Mme Beate Bartès) Prendre contact avec l'association Hypopara France : www.hypopara.fr

2) Traitement substitutif :

Q : A quelle heure est-il préférable de prendre le Lévothyrox et à quel intervalle des autres médicaments?

R: *(Mme Beate Bartès)* Pour la prise de la lévothyroxine, 2 conditions doivent être réunies: être à jeun depuis AU MOINS deux heures (mais ça peut être toute la nuit) et attendre AU MOINS 30 min avant de manger (mais ça pourra être plus). En outre, à distance d'au moins 30 min de tout autre médicament ou complément alimentaire et d'au moins 2-3h des médicaments à base de calcium, fer ou magnésium.

La plupart des patients prennent leur comprimé le matin au réveil, 20-30 min avant le petit déjeuner. Mais il est également très bien absorbé en le prenant le soir au coucher, au moins 2h après le dîner. A chacun de trouver la routine qui lui convient le mieux, et qui permet d'éviter des oublis.

Q: Que faire si la TSH freinée est mal supportée et provoque des insomnies, palpitations etc...?

R: (*Dr Stéphane Bardet*) Il faut penser les conditions de freination de la TSH en fonction de la maladie. Elle doit être freinée seulement en cas de métastases évolutives, autour de 0,1 à 0,3. Il n'est pas utile d'imposer un surdosage majeur au patient. Si le surdosage est trop important, on peut diminuer la dose de LT4 pour remettre la TSH dans des valeurs plus raisonnables.

Je reste personnellement réservé sur la combinaison de la LT4 avec de la T3 (Cynomel).

Q : Peut-il y avoir réactivation de tissus résiduels thyroïdiens après une thyroïdectomie totale en cas de traitement substitutif mal adapté?

R : (*Mme Beate Bartes*) La thyroïde est un organe qui peut "repousser" mais à deux conditions: s'il reste un morceau suffisamment important ET s'il y a une stimulation (par une TSH (thyroestimuline) élevée, sur une période relativement longue, ou par des anticorps stimulants dans le cas de Basedow).

3) Iradthérapie et suivi post thyroïdectomie:

Q: Suite à une 3^{ème} cure d'iode, j'ai ressenti un goût de sel dans la bouche pendant un certain temps, et après ma 4^{ème} cure d'iode en septembre j'ai encore à l'heure d'aujourd'hui un goût salé par moment.

R: (*Mme Beate Bartes*) L'iode 131 peut provoquer une inflammation et irritation non seulement des cellules thyroïdiennes, mais aussi des glandes salivaires, lacrymales et des papilles gustatives - le plus souvent c'est transitoire.

Q : En cas de Thyroglobuline (Tg) indétectable depuis le début pour un cancer différencié, mais avec des anticorps Anti-Tg élevés, comment est suivi le patient après une thyroïdectomie totale?

R : (*Mme Beate Bartes*) Avec des anticorps Anti-Tg élevés, on ne peut pas savoir si la Tg est vraiment basse ou "faussement basse". C'est alors l'évolution des anticorps qui servira de "marqueur" : s'ils baissent régulièrement (ce qui, en cas de taux élevé, peut prendre très longtemps), tout va bien, mais s'ils restent élevés ou augmentent, c'est suspect, et il faut alors faire d'autres examens pour tenter de voir ce qui se passe et s'il reste des cellules quelque part (échographie, scintigraphie, PET-Scan...)

Q: Quel suivi post-thyroïdectomie totale après 5 ans?

R: (*Dr Stéphane Bardet*) La désescalade doit aujourd'hui se penser à tous les niveaux et également de la surveillance.

La plupart des cancers différenciés sont à faible risque, et seront guéris au terme du traitement initial (chirurgie + Iode 131). Il faut ensuite avoir une surveillance raisonnable et dédramatiser la situation. Avoir, tous les ans, pendant 5 ans, un dosage Tg/Anti-Tg/TSH annuelle est raisonnable.

Ensuite, on peut faire une TSH + un dosage de la Tg et des anticorps anti-TG pour vérifier qu'elle reste indétectable, mais on peut déléguer la surveillance au médecin traitant. Je suis partisan d'une surveillance, mais d'une surveillance allégée.

4) Cancer thyroïdiens différenciés:

Q: Quand une tumeur est dans une phase pré-angiogénique, est-ce qu'une cytoponction ne risque pas d'accélérer l'angiogenèse et donc le cancer?

R: (*Dr Julien Hadoux*) La façon de présenter l'angiogenèse est relativement théorique. Nous n'avons pas de moyen à l'heure actuelle de détecter si un cancer a une activité angiogénique importante ou pas. Il n'est pas démontré qu'une cytoponction pourrait aggraver les choses.

Q: S'il n'y a pas de fixation visible à la scintigraphie, est-ce qu'il peut exister des métastases ailleurs?

R: (*Dr Stéphane Bardet*) Si le taux de Tg est faible et la scintigraphie normale, il y a toutes les chances qu'il n'y ait pas de maladie résiduelle. En revanche, si au départ une personne a un cancer à haut risque, que la scintigraphie post-thérapeutique est normale mais que le taux de Tg reste élevé, alors il y a un risque de reliquat. Les examens comme l'échographie cervicale, le scanner, le TEP FDG permettront de compléter l'observation.

Q: Est-ce que la mutation BRAF indique un cancer plus agressif?

R: (*Dr Stéphane Bardet*) L'existence d'une mutation BRAF ne signifie pas que le cancer est plus grave. Il n'est pas utile voire même il est parfois dangereux de rechercher des mutations chez des patients qui vont bien. L'existence d'une mutation BRAF est fréquente : ces mutations existent dans 45 - 50% des cancers papillaires, et dans certaines régions du monde comme la Corée du Sud cette prévalence s'élève à 70 - 80%.

En revanche, quand on a à faire à un cancer réfractaire, la recherche de mutation peut avoir un intérêt pour offrir des perspectives thérapeutiques et envisager des thérapies ciblées ou un protocole de re-différenciation (voir ci dessous).

5) Cancer thyroïdiens peu différenciés et réfractaires:

Q: Dans le cas de micronodules pulmonaires et réfractaires à l'iode : pourquoi attendre que les nodules évoluent plutôt que de les traiter immédiatement par radiofréquence ou autre?

R: (*Dr Julien Hadoux*) On considère que si la maladie est stabilisée et sans symptômes, il n'y a pas besoin de traitement. Par ailleurs, pour les traitements locaux, c'est un critère de taille qui vient déterminer la décision (il faut que les micronodules ne soient ni trop petits ni trop gros).

Le traitement n'étant pas dénué de risque, on va toujours chercher une balance bénéfique/risque.

Q: La recherche du profil moléculaire d'un cancer thyroïdien est-elle systématique? Si non, à quel moment du parcours de soin la question se pose-t-elle?

R: *(Dr Julien Hadoux)* Ce que l'on recommande, c'est de réaliser un profil moléculaire quand la situation nécessite une indication de traitement systémique (en cas de maladie avancée) afin de pouvoir envisager des options thérapeutiques ciblées en fonction de ce profil moléculaire.

Pour les patients pour lesquels le profil moléculaire ne révélerait pas les anomalies les plus fréquentes, a été mis en place le "Plan France médecine génomique 2025" qui permet d'avoir accès à un profilage très étendu et plus précis. Pour autant, on n'a pas toujours une option thérapeutique à mettre en place en face du profil réalisé. A noter: il faut avoir de la tumeur congelée pour cette recherche, ce qui n'est pas toujours fait systématiquement et peut donc nécessiter une biopsie.

Q: Que se passe-t-il quand une maladie progresse après un traitement par Inhibiteur de Tyrosine Kinase (Lenvima)?

R: *(Dr Julien Hadoux)* Il existe d'autres possibilités thérapeutiques. L'une des premières options envisagée sera la participation à un essai clinique (évaluation d'un nouveau traitement ou d'une combinaison de traitements), avec une part d'incertitude mais potentiellement un bénéfice intéressant. Actuellement dans le réseau TUTHYREF, il y a une possibilité d'inclusion dans un essai « REGOMUNE » (immunothérapie associée à un traitement anti-angiogénique). Il y a d'autres médicaments comme le Cabozantinib, qui vient d'être évalué dans une étude de phase 3, qui n'est pas encore remboursée dans cette indication, mais le dossier est en cours. Et puis d'autres options de traitement personnalisé en fonction de la mutation.

Q: Est-ce qu'on peut réduire les effets secondaires des traitements systémiques?

R: *(Dr Julien Hadoux)* On recommande une activité physique régulière (type 30 à 45 min de marche par jour) et les recommandations de nutrition identiques à la population générale : 5 fruits et légumes/jour. Il n'y a pas d'aliments « interdits », ces interdictions (suppression de lait, de sucre etc...) n'ont pas de validité scientifique

Q: Quelle place pour l'immunothérapie dans le traitement des cancers de la thyroïde?

R: *(Dr Julien Hadoux)* L'immunothérapie consiste à injecter des anticorps toutes les 3 à 4 semaines pour stimuler les lymphocytes T et essayer de les faire se retourner contre le cancer. Ça marche très bien pour certains cancers (mélanome, cancer du poumon). Pour la thyroïde, ça fonctionne seulement chez environ 10%, on n'arrive pas encore à bien identifier quels marqueurs permettent de sélectionner les patients sur lesquels le traitement est efficace.

Aujourd'hui, on développe de l'immunothérapie en association. On essaye de rendre les cancers de la thyroïde plus sensibles à l'immunothérapie et on associe un anti-angiogénique qui lui, est efficace. Nous menons actuellement un essai clinique TUTHYREF en cours à Bordeaux avec le Dr. Godbert (association regorafenib + lavenumab).

Q: Où en est l'essai Méraïode pour des cancers réfractaires avec mutation BRAF ? A-t-on de bons résultats sur la guérison même en cas de métastases à distance?

R: (Dr *Stephane Bardet*) Les essais de re-différenciation, c'est à dire de restaurer l'accumulation d'iode 131 dans les cellules tumorales, sont des options très prometteuses. Pour cela, il faut qu'il y ait certaines mutations exprimées (BRAF, RAS et certaines autres : NTRK ou fusion RET). Les premières études suggèrent qu'on peut probablement obtenir une réponse dans un pourcentage de cas assez significatif, au moins dans les premiers mois après le traitement, qui combine un inhibiteur de la tyrosine kinase et de l'iode radioactif. Ça s'adresse essentiellement à des lésions de petites tailles, faiblement évolutives. Cela ne fera pas "disparaître" toutes les lésions mais permet de donner une réponse satisfaisante pendant un certain temps. C'est encore récent, on a besoin d'autres essais, de données supplémentaires et d'autres protocoles vont voir le jour. Aujourd'hui, ce ne sont pas des traitements de routine.

Vidéos des exposés :

- Nodules, quand faut-il opérer ? <https://www.youtube.com/watch?v=gY2SJ5TnFCQ>
- Cancers de la thyroïde & personnalisation de la prise en charge :
<https://www.youtube.com/watch?v=YGww6EZpCvQ>
- Cancers réfractaires : Que faire quand l'iode ne marche pas (plus)?
<https://www.youtube.com/watch?v=H3nhu6gqlRM>
- Présentation de l'association Vivre sans Thyroïde :
https://www.youtube.com/watch?v=3Q_RmLSAofE&t=27s