


## Club Thyroïde® Ile-de-France 2013

**Monique LEBAN**  
**GH Pitié-Salpêtrière – Charles Foix**  
**Service de Biochimie Endocrinienne et Oncologique**



# **Cancers Différenciés de la Thyroïde**

## **Thyroglobuline : élément clé du suivi**

- **Pas de dosage de Thyroglobuline (Tg) pour diagnostic ou dépistage mais renseigne sur capacité de la tumeur à sécréter de la Tg si cancer diagnostiqué ou probable**
  - **3-5% CDT ont une sécrétion nulle ou très faible de Tg**
  - **Dosages réguliers au cours de la surveillance des patients traités**
  - **Tg interprétée en fonction des concentrations de TSH**
    - **sous traitement hormonal**
    - **après sevrage**
    - **sous stimulation par TSH recombinante**
  - **Performances augmentées si Tg associée à échographie cervicale**
- 

# Thyroglobuline

- Précurseur des HT, de synthèse exclusive par cellules folliculaires
  - Matrice de synthèse hormonale
  - Forme de stockage des HT natives
  - Forme de stockage de l'Iode
- Produite par cellules thyroïdiennes normales et cancéreuses
- Sa concentration reflète :
  - Différenciation du tissu tumoral
  - Masse de tissu thyroïdien  
(1g tissu thyroïdien = 0.5 à 1 µg/L de Thyroglobuline)
  - Degré de stimulation des Récepteurs de la TSH
- $\frac{1}{2}$  vie = 65 heures .



**Mesure de TSH nécessaire (et utile au biologiste)  
conjointement au dosage de Tg**



# Structure de la thyroglobuline

- Glycoprotéine de haut poids moléculaire (660 kDa)  
Elle est constituée de 2 sous-unités identiques liées par des ponts disulfures, de 2 750 AA chacune.
- Les 2 chaînes polypeptidiques sont identiques au moment de leur synthèse puis subissent des modifications du type glycosylations, phosphorylations et iodations.

## Standards et Recommandations

Et donc compte tenu de l'hétérogénéité moléculaire de la thyroglobuline



- **Les dosages doivent être immunométriques, standardisés sur le standard européen CRM 457**
- **Sensibilité fonctionnelle inférieure à 1ng/ml (=1µg/l).**
- **Recherche systématique d'interférences par dosage d'anticorps anti-thyroglobuline.**



## **MAIS**

- Difficile d'établir le profil épitopique type, contre lequel doivent être dirigés des anticorps anti-thyroglobuline (ATG) pour affirmer qu'ils vont interférer sur un dosage de Tg et donc...
- Impossible de construire un dosage avec des AC monoclonaux qui ne seraient jamais présents chez des patients porteurs de CDT

# Performances des trousses de dosage

## Notion de « sensibilité » $Se$

- Sensibilité fonctionnelle (CV inter série  $\leq 20\%$ )
- Amélioration de la  $Se$ :  
**0,05 - 0.1 ng/mL** pour ces trousses de 2ème G
- Mais ce qui compte c'est le seuil de discrimination :  
« indétectable » ?
- En effet si on augmente la  $Se$  (avec  $Sf$  à 0,1 ng/ml), on diminue la spécificité  $Sp$  ( faux positifs).

# Sensibilité / Spécificité

	SF en $\mu\text{g/L}$	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
<b>Kryptor</b>	<b>0.9</b>	<b>21</b>	<b>96</b>
<b>Immulite</b>	<b>0.9</b>	<b>40</b>	<b>96</b>
<b>Dynotest Tg plus</b>	<b>0.9</b> <b>0.2</b>	<b>19</b> <b>54</b>	<b>97</b> <b>89</b>
<b>Access</b>	<b>0.9</b> <b>0.11</b>	<b>35</b> <b>78</b>	<b>95</b> <b>63</b>
<b>Iason</b>	<b>0.9</b> <b>0.02</b>	<b>39</b> <b>81</b>	<b>94</b> <b>42</b>

D'après Schlumberger et al., J Clin Endocrinol Metab 2007





# Recommandation 1



**Le suivi d'un patient par la Tg doit se faire avec la même trousse de dosage**

**car à la variabilité entre les troussees il faut rajouter la variabilité individuelle de**

**Tg = 14%**

**(conserver les sérums pour redosages en parallèle)**



## **Interférence par les auto anticorps**

**Problème le + sérieux affectant le dosage de Tg:**

aucune méthode ne peut prétendre être indifférente à la présence d 'AC et même des taux très faibles peuvent interférer...

**Risque de sous-estimation de la Tg (IMA)**

# Méthodes de dosage des ATG

- **Nombreuses techniques – Standard MRC 65/93**  
(matériau de référence certifié)
- **Différence de Se et Sp mais aucune ne peut garantir de reconnaître toutes les catégories d'Ac**
- **Influence de concentrations de Tg élevées sur certains dosages d'ATG et donc**
  - **Ne pas rendre de taux d'ATG pour des valeurs élevées de Tg**
  - **Pas de valeur seuil en ATG prédictive d'interférences dans le dosage de Tg**
- **Les trousses de 2ème G seraient moins sensibles aux interférences des ATG**



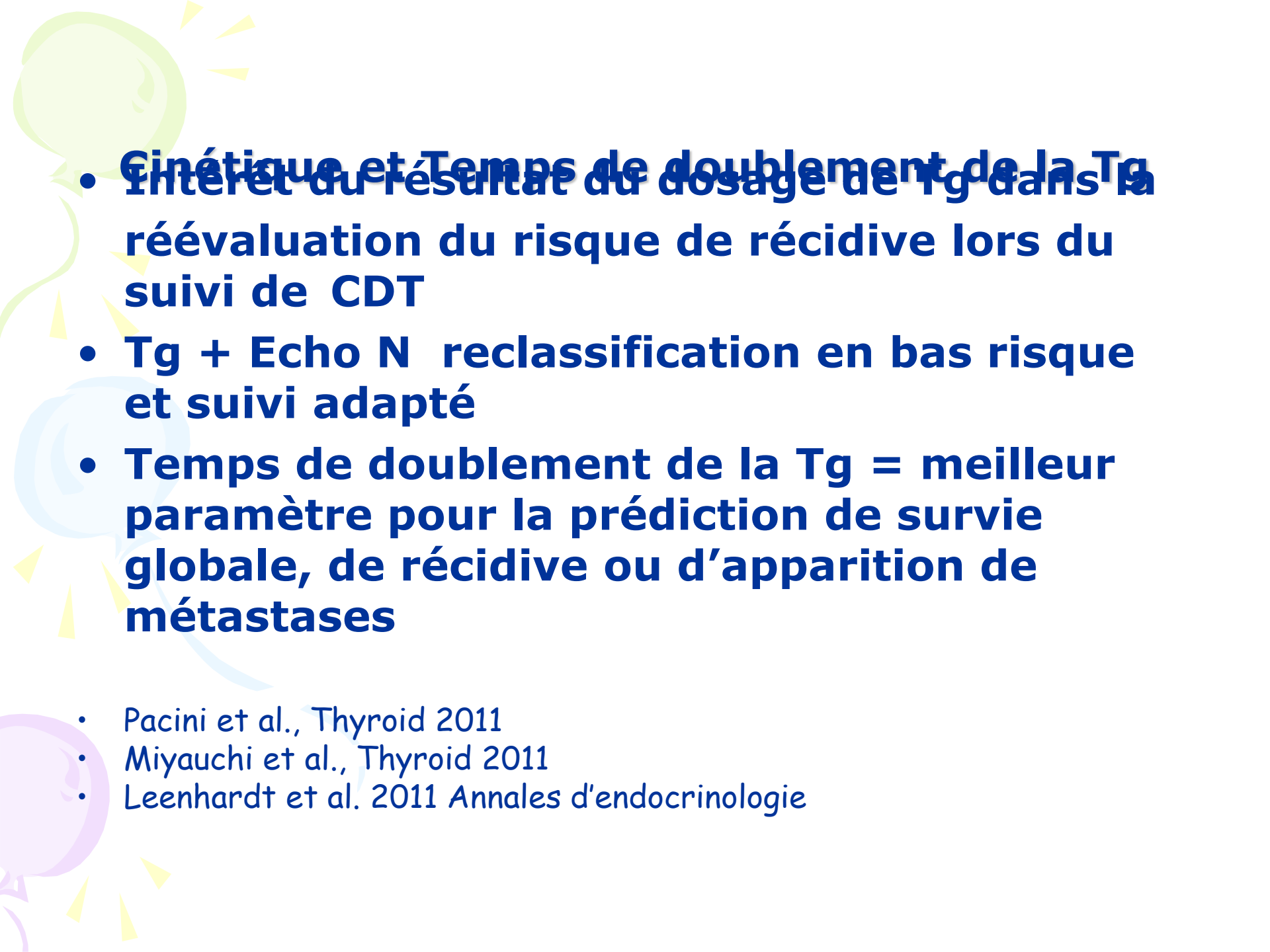
# Recommandation 2 (obligatoire !)



Fournir un dosage d'AntiTg

## **Dosage ATG : un MT accessoire ?..**

- La persistance des ATG ou leur réapparition lors du suivi doit être considérée comme suspect de maladie résiduelle ou de récurrence**
- A l'inverse, leur disparition est plutôt de bon pronostic...**
- Etude de la décroissance cinétique avec trousse identique sur tout le suivi (cinétique individuelle mais disparition en moyenne en 1 à 3 ans)**
- Si ATG + en post thyroïdectomie, avant IRA souvent décroissance asymptotique mais sans négativation**

- 
- **Cinétique et Temps de doublement de la Tg**
  - **Intérêt du résultat du dosage de Tg dans la réévaluation du risque de récurrence lors du suivi de CDT**
  - **Tg + Echo N reclassification en bas risque et suivi adapté**
  - **Temps de doublement de la Tg = meilleur paramètre pour la prédiction de survie globale, de récurrence ou d'apparition de métastases**

- Pacini et al., Thyroid 2011
- Miyauchi et al., Thyroid 2011
- Leenhardt et al. 2011 Annales d'endocrinologie



## Pas de rhTSH-Tg pour bas risque.

Smallridge et al.,  
Schlumberger et al.,  
Iervasi et al.,  
Giovanella et al.,  
Spencer et al.,  
Brassard et al.,  
Trimboli P et al.

J Clin Endocrinol Metab 2007  
J Clin Endocrinol Metab 2007 (THYRDIAG)  
Clin Endocrinol 2007  
Clin Chem Lab Med 2009  
Thyroid 2010  
J Clin Endocrinol Metab 2011 (THYRDIAG)  
Horm Metab Res 2013



**L'utilisation d'une trousse de Tg au seuil de sensibilité abaissée évite l'utilisation de TSH recombinante chez les patients classés à bas risque**

# Pas de totalisation par I131 si utilisation d'une trousse de Tg au seuil de sensibilité abaissée dans les cancers à bas risque

- Durante C JCEM août 2012  
Suivi par Tg qui devient indétectable ( $< 0.2 \mu\text{g/l}$ ) dans les 5-7 ans après thyroïdectomie
- C Rosario PW thyroid août 2012  
Suivi par Tg qui doit rester indétectable ( $< 1 \mu\text{g/l}$ ).
- A Vaisman, S Orlov, J Yip *et al.* Head Neck, 32 (2010),  
La mesure de la Tg sous stimulation plusieurs mois après thyroïdectomie totale est un paramètre objectif utile pour aider à la décision IRAthérapie chez les patients atteints DTC à faible risque.

**Mais le débat n'est pas clos**

**Mc Leod D Lancet 2013 : Controverse sur la prise en charge et le traitement des cancers papillaires thyroïdiens à bas risque**



A decorative graphic on the left side of the slide features three balloons in shades of green, blue, and purple, each with a yellow streamer and several yellow triangular flags. The text "Merci de votre attention" is centered on the slide in a bold, pink font with a white drop shadow.

**Merci de votre attention**